



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(21) Broj prijave:

HR P20010862A A2

HR P20010862A A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.⁷: **A 61 K 31/00**

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 20.11.2001.

(43) Datum objave prijave patenta u HR: 30.06.2003.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/IB00/00295

Datum podnošenja međunarodne prijave 16.03.2000.

(87) Broj međunarodne objave: WO 00/71107

Datum međunarodne objave 30.11.2000.

(31) Broj prve prijave: 60/135,520

(32) Datum podnošenja prve prijave: 21.05.1999.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(71) Podnositelj prijave:

(72) Izumitelji:

(74) Punomoćnik:

Pfizer Products Inc., Eastern Point Road, Groton, 06340 CT, US

Mario David Saltarelli, Eastern Point Road, Groton, 06340 CT, US

John Adams Lowe III, Eastern Point Road, Groton, 06340 CT, US

Silvije HRASTE, Zagreb, HR

(54) Naziv izuma:

NOVE FARMACEUTSKE KOMBINACIJE ZA INHIBITORE NOS

(57) Sažetak: Ovaj izum odnosi se na nove farmaceutske upotrebe spojeva koji djeluju kao inhibitori NOS. Osobito se odnosi na primjenu inhibitora NOS, naročito selektivnih inhibitora neuronskog NOS (nNOS), samih ili u kombinaciji s nekim drugim aktivnim sredstvom, osobito SSRI ili antagonistom receptora NK-1, u liječenju poremećaja ili stanja čije se liječenje može postići ili potaknuti promjenom dnevnih ritmova. Primjeri takvih poremećaja ili stanja su sljepilo, pretilost, afektivni poremećaj povezan s godišnjim dobima, manično-depresivna psihoza, poremećaj uslijed preleta više vremenskih zona, poremećaj dnevnih ritmova spavanja, deprivacija sna, parasomnije, REM poremećaji sna, hipersomnija, poremećaji ciklusa san-budno stanje, narkolepsija i poremećaji sna povezani s radom u smjenama ili nepravilnim radnim rasporedom; noćno mokrenje i sindrom nemirnih nogu.

HR P20010862A A2

OPIS IZUMA

Pozadina izuma

5 Ovaj izum odnosi se na nove farmaceutske upotrebe spojeva koji djeluju kao inhibitori dušik(II)-oksid-sintaze (*nitric oxide synthase*, NOS). Preciznije, izum se odnosi se na primjenu inhibitora NOS, osobito selektivnih inhibitora neuronskog NOS (nNOS), samih ili u kombinaciji s nekim drugim aktivnim sredstvom, u liječenju poremećaja ili stanja na čije se liječenje može utjecati, negativno ili pozitivno, promjenom dnevnih ritmova. Primjeri takvih poremećaja i stanja su sljepilo, pretilost, afektivni poremećaj povezan s godišnjim dobima, manično-depresivna psihoza; poremećaj
10 uslijed preleta više vremenskih zona, poremećaj dnevnih ritmova spavanja, deprivacija sna, REM poremećaji sna (*rapid eye movements* = brzi pokreti očiju), hipersomnija, parasomnije, poremećaji ciklusa san-budno stanje, narkolepsija i poremećaji sna povezani s radom u smjenama ili nepravilnim radnim rasporedom; noćno mokrenje i sindrom nemirnih nogu.

15 Ovaj izum se također odnosi i na primjenu inhibitora NOS u kombinaciji s antagonistom receptora NK-1 (*neurokinin receptor 1*) (primjerice antagonistom receptora supstancije P), samog ili u kombinaciji s jednim ili više dodatnih aktivnih sredstava, u liječenju bilo kojeg od gore navedenih poremećaja. Ovaj izum se također odnosi i na primjenu inhibitora NOS u kombinaciji sa selektivnim inhibitorom povratnog unosa serotonina (*selective serotonin reuptake inhibitor*, SSRI), izborno u kombinaciji s jednim ili više dodatnih aktivnih sredstava, u liječenju bilo kojeg od gore
20 navedenih poremećaja.

Postoje tri poznate izoforme (izozima) NOS – inducibilni oblik (iNOS), i dva konstitutivna, i to neuronski NOS (nNOS) i endotelni NOS (eNOS). Svaki od ovih enzima pretvara arginin u citrulin, gdje, kao posljedica raznih podražaja, nastaje molekula dušik(II)-oksida (NO). Vjeruje se da višak dušik(II)-oksida (NO), koji proizvodi NOS, ima ulogu u
25 patologiji niza poremećaja i stanja kod sisavaca. Tako se, primjerice, smatra da NO koji proizvede iNOS ima ulogu u bolestima koje uključuju sistemsku hipotenziju, poput toksičkog šoka, te terapiji izvjesnim citokinima. Pokazalo se da bolesnici koji boluju od raka liječeni citokinima, poput interleukina 1 (IL-1), interleukina 2 (IL-2) ili faktora tumorske nekroze (*tumor necrosis factor*, TNF), trpe od šoka uzrokovanog citokinima, te od hipotenzije uzrokovane NO kojeg proizvode makrofazi (vidjeti "*Chemical & Engineering News*", Dec. 20, str. 33, (1993.)). Inhibitori iNOS mogu to
30 poništiti. Također se vjeruje da iNOS ima ulogu u patologiji bolesti središnjeg živčanog sustava, poput ishemije. Tako se, primjerice, pokazalo da inhibicija iNOS ublažava ishemijska oštećenja mozga kod štakora (vidjeti "*A. J. Physiol*", 268, str. R286, (1995.)). Inhibiranje artritisa izazvanog adjuvansom, selektivnom inhibicijom iNOS objavljeno je u "*Eur. J. Pharmacol.*", 273, str. 15-24, (1995.).

35 Smatra se da NO koji proizvodi nNOS igra ulogu u bolestima poput cerebralne ishemije, boli i tolerancije na opijate. Tako, primjerice, inhibiranje nNOS smanjuje infarktni volumen nakon začepljenja proksimalne središnje moždane arterije kod štakora, vidjeti "*J. Cerebr. Blood Flow Metab.*", 14, str. 924-929, (1994.). Također se pokazalo da je inhibicija nNOS djelotvorna u antinocicepciji, što se prikazuje djelovanjem u kasnijoj fazi testa formalinom izazvanog lizanja zadnje šape, te testa trbušnih grčeva izazvanih octenom kiselinom, vidjeti "*Br. J. Pharmacol.*", 110, str. 219-224,
40 (1993.). Osim toga, supkutana injekcija Freund-ovog adjuvansa štakoru uzrokuje porast broja neurona pozitivnih na NOS u leđnoj moždini, što se očituje povećanom osjetljivošću na bol, a što se može liječiti inhibitorima NOS, vidjeti "*Japanese Journal of Pharmacology*", 75, str. 327-335, (1997.). Na kraju, objavljeno je da se reakcija ustezanja od opioda kod glodavaca ublažava inhibicijom nNOS (vidjeti "*Neuropsychopharmacol.*", 13, str. 269-293, (1995.)).

Bit izuma

Ovaj izum odnosi se na postupak liječenja poremećaja ili stanja koje se može liječiti promjenom dnevnih ritmova kod sisavca, uključujući i čovjeka, koji se sastoji u primjeni na navedenom sisavcu:

- 50 (a) spoja koji inhibira NOS, ili njegove farmaceutske prihvatljive soli; i
(b) antagonista receptora NK-1, ili njegove farmaceutske prihvatljive soli;

gdje se navedena aktivna sredstva "a" i "b" primjenjuje u količinama koje čine kombinaciju ova dva sredstva djelotvornom u liječenju takvih poremećaja ili stanja.

55 Ovaj izum se također odnosi i na farmaceutski pripravak za liječenje poremećaja ili stanja, koje se može liječiti promjenom dnevnih ritmova kod sisavca, uključujući i čovjeka, koji sadrži:

- (a) spoj koji inhibira NOS ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol;
(b) antagonist receptora NK-1 ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol; i
(c) farmaceutski prihvatljivu podlogu;

60

gdje navedena aktivna sredstva "a" i "b" u tom pripravku dolaze u količinama koje čine kombinaciju ova dva sredstva djelotvornom u liječenju takvog poremećaja.

5 Ovaj izum se također odnosi i na postupak liječenja poremećaja ili stanja koje se može liječiti promjenom dnevnih ritmova kod sisavca, uključujući i čovjeka, koji se sastoji u primjeni na navedenom sisavcu:

- (a) spoja koji inhibira NOS ili njegove farmaceutski prihvatljive soli;
- (b) antagonist receptora NK-1 ili njegove farmaceutski prihvatljive soli; i
- (c) selektivnog inhibitora povratnog unosa serotonina (SSRI) ili njegove farmaceutski prihvatljive soli;

10 gdje se navedena aktivna sredstva "a", "b" i "c" primjenjuje u količinama koje čine kombinaciju ova tri sredstva djelotvornom u liječenju takvih poremećaja ili stanja.

Ovaj izum se također odnosi i na farmaceutski pripravak za liječenje poremećaja ili stanja koje se može liječiti promjenom dnevnih ritmova kod sisavca, uključujući i čovjeka, koji sadrži:

- 15
- (a) spoj koji inhibira NOS ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol;
 - (b) antagonist receptora NK-1 ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol;
 - (c) SSRI ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol; i
 - (d) farmaceutski prihvatljivu podlogu;

20 gdje aktivna sredstva "a", "b" i "c" u tom pripravku dolaze u količinama koje čine kombinaciju ova tri sredstva djelotvornom u liječenju takvog poremećaja ili stanja.

Ovaj izum se također odnosi i na postupak liječenja poremećaja ili stanja koje se može liječiti promjenom dnevnih ritmova kod sisavca, uključujući i čovjeka, koji se sastoji u primjeni na navedenom sisavcu:

- 25
- (a) spoja koji inhibira NOS ili njegove farmaceutski prihvatljive soli; i
 - (b) SSRI ili njegove farmaceutski prihvatljive soli;

gdje se navedena aktivna sredstva "a" i "b" primjenjuje u količinama koje čine kombinaciju ova dva sredstva djelotvornom u liječenju takvih poremećaja ili stanja.

30 Ovaj izum se također odnosi i na farmaceutski pripravak za liječenje poremećaja ili stanja koje se može liječiti promjenom dnevnih ritmova kod sisavca, uključujući i čovjeka, koji sadrži:

- 35
- (a) spoj koji inhibira NOS ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol;
 - (b) SSRI ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol; i
 - (c) farmaceutski prihvatljivu podlogu;

gdje aktivna sredstva "a" i "b" u tom pripravku dolaze u količinama koje čine kombinaciju ova dva sredstva djelotvornom u liječenju takvog poremećaja ili stanja.

40 Ovaj izum se također odnosi i na postupak liječenja poremećaja ili stanja koje se može liječiti promjenom dnevnih ritmova kod sisavca, uključujući i čovjeka, koji se sastoji u primjeni na sisavcu količine spoja koji inhibira NOS, ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, djelotvorne u liječenju takvih poremećaja ili stanja.

45 Ovaj izum se također odnosi i na farmaceutski pripravak za liječenje poremećaja ili stanja koje se može liječiti promjenom dnevnih ritmova kod sisavca, uključujući i čovjeka, koji sadrži količinu spoja koji inhibira NOS, ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, djelotvornu u liječenju takvog poremećaja ili stanja, i farmaceutski prihvatljivu podlogu.

50 Izraz "liječiti", kao što se ovdje upotrebljava, odnosi se povlačenje, ublažavanje, inhibiranje ili usporavanje napredovanja, ili na sprječavanje poremećaja ili stanja na koje se taj izraz odnosi, ili na jedan ili više simptoma takvog poremećaja ili stanja. Izraz "liječenje", kao što se ovdje upotrebljava, odnosi se na čin liječenja, gdje je izraz "liječiti" definiran neposredno gore.

55 Ovaj izum se također odnosi i na farmaceutski pripravak za liječenje poremećaja ili stanja koje se bira između sljepila, pretilosti, afektivnog poremećaja povezanog s godišnjim dobima, manično-depresivne psihoze; poremećaja uslijed preleta više vremenskih zona, poremećaja dnevnih ritmova spavanja, deprivacije sna, REM poremećaja sna, hipersomnije, parasomnije, poremećaja ciklusa san-budno stanje, narkolepsije i poremećaja spavanja povezanih s radom u smjenama ili nepravilnim radnim rasporedom; noćnog mokrenja i sindroma nemirnih nogu kod sisavca, uključujući i čovjeka, koji sadrži količinu spoja koji inhibira NOS, ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol, djelotvornu u liječenju takvog stanja ili poremećaja, i farmaceutski prihvatljivu podlogu.

60

Ovaj izum se također odnosi i na postupak liječenja poremećaja ili stanja koje se bira između sljepila, pretilosti, afektivnog poremećaja povezanog s godišnjim dobima, manično-depresivne psihoze; poremećaja uslijed preleta više vremenskih zona, poremećaja dnevnih ritmova spavanja, deprivacije sna, REM poremećaja sna, hipersomnije, parasomnija, poremećaja ciklusa san-budno stanje, narkolepsije i poremećaja spavanja povezanih s radom u smjenama ili nepravilnim radnim rasporedom; noćnog mokrenja i sindroma nemirnih nogu kod sisavca, uključujući i čovjeka, koji se sastoji u primjeni na navedenom sisavcu količine spoja koji inhibira NOS, ili njegove farmaceutske prihvatljive soli, djelotvorne u liječenju ili sprječavanju takvog stanja ili poremećaja.

Jedna specifičnija izvedba ovog izuma odnosi se na navedeni postupak, gdje poremećaj ili stanje koje se liječi je sljepilo.

Jedna specifičnija izvedba ovog izuma odnosi se na navedeni postupak, gdje poremećaj ili stanje koje se liječi je sindrom nemirnih nogu.

Jedna specifičnija izvedba ovog izuma odnosi se na navedeni postupak, gdje poremećaj ili stanje koje se liječi je poremećaj uslijed preleta više vremenskih zona.

Jedna specifičnija izvedba ovog izuma odnosi se na navedeni postupak, gdje poremećaj ili stanje koje se liječi je parasomnija.

Jedna specifičnija izvedba ovog izuma odnosi se na navedeni postupak, gdje poremećaj ili stanje koje se liječi je noćno mokrenje.

Jedna specifičnija izvedba ovog izuma odnosi se na navedeni postupak, gdje poremećaj ili stanje koje se liječi je poremećaj ciklusa san-budno stanje.

Jedna specifičnija izvedba ovog izuma odnosi se na navedeni postupak, gdje poremećaj ili stanje koje se liječi je hipersomnija.

Jedna specifičnija izvedba ovog izuma odnosi se na navedeni postupak, gdje poremećaj ili stanje koje se liječi je afektivni poremećaj povezan s godišnjim dobima.

Jedna specifičnija izvedba ovog izuma odnosi se na navedeni postupak, gdje poremećaj ili stanje koje se liječi je poremećaj spavanja povezan s radom u smjenama ili nepravilnim radnim rasporedom.

Jedna specifičnija izvedba ovog izuma odnosi se na navedeni postupak, gdje poremećaj ili stanje koje se liječi je poremećaj dnevnih ritmova spavanja.

Jedna specifičnija izvedba ovog izuma odnosi se na navedeni postupak, gdje poremećaj ili stanje koje se liječi je REM poremećaj sna.

Jedna specifičnija izvedba ovog izuma odnosi se na navedeni postupak, gdje poremećaj ili stanje koje se liječi je manično-depresivna psihoza.

Jedna specifičnija izvedba ovog izuma odnosi se na navedeni postupak, gdje poremećaj ili stanje koje se liječi je deprivacija sna.

Jedna specifičnija izvedba ovog izuma odnosi se na navedeni postupak, gdje poremećaj ili stanje koje se liječi je narkolepsija.

Jedna specifičnija izvedba ovog izuma odnosi se na navedeni postupak, gdje poremećaj ili stanje koje se liječi je pretilost.

Ovaj izum se također odnosi i na postupak liječenja poremećaja ili stanja koje se bira između distimije, većeg depresivnog poremećaja, manično-depresivne psihoze, afektivnog poremećaja povezanog s godišnjim dobima i drugih poremećaja raspoloženja; poremećaja anksioznosti (npr. generalizirane anksioznosti, opsesivno-kompulzivnog poremećaja, paničnog poremećaja, posttraumatskog stresnog poremećaja, socijalnih fobija, agorafobije i drugih fobija), sljepila, pretilosti, kapi, poremećaja uslijed preleta više vremenskih zona, poremećaja spavanja, poput poremećaja dnevnih ritmova spavanja, narkolepsije, apneje u snu, REM poremećaja sna, parasomnija, poremećaja ciklusa san-budno stanje, deprivacije sna, nesаницe, hipersomnije i poremećaja spavanja povezanih s radom u smjenama ili nepravilnim radnim rasporedom; noćnog mokrenja i sindroma nemirnih nogu, te kognitivnih poremećaja, poput

demencija (primjerice, demencije povezane sa starošću i senilne demencije *Alzheimer*-ovog tipa) i poremećaja pamćenja kod sisavca, uključujući i čovjeka, koji se sastoji u primjeni na navedenom sisavcu:

- (a) spoja koji inhibira NOS ili njegove farmaceutski prihvatljive soli; i
- (b) antagonista receptora NK-1 ili njegove farmaceutski prihvatljive soli;

gdje se navedena aktivna sredstva "a" i "b" primjenjuje u količinama koje čine kombinaciju ova dva sredstva djelotvornom u liječenju takvih poremećaja ili stanja.

Ovaj izum se također odnosi i na farmaceutski pripravak za liječenje poremećaja ili stanja koje se bira između distimije, većeg depresivnog poremećaja, manično-depresivne psihoze, afektivnog poremećaja povezanog s godišnjim dobima i drugih poremećaja raspoloženja; poremećaja anksioznosti (npr. generalizirane anksioznosti, opsesivno-kompulzivnog poremećaja, paničnog poremećaja, posttraumatskog stresnog poremećaja, socijalnih fobija, agorafobije i drugih fobija), sljepila, pretilosti, kapi, poremećaja uslijed preleta više vremenskih zona, poremećaja spavanja, poput poremećaja dnevnih ritmova spavanja, narkolepsije, apneje u snu, REM poremećaja sna, parasomnija, poremećaja ciklusa san-budno stanje, deprivacije sna, nesanice, hipersomnije i poremećaja spavanja povezanih s radom u smjenama ili nepravilnim radnim rasporedom; noćnog mokrenja i sindroma nemirnih nogu, te kognitivnih poremećaja, poput demencija (primjerice, demencije povezane sa starošću i senilne demencije *Alzheimer*-ovog tipa) i poremećaja pamćenja kod sisavca, uključujući i čovjeka, koji sadrži:

- (a) spoj koji inhibira NOS ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol;
- (b) antagonist receptora NK-1 ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol; i
- (c) farmaceutski prihvatljivu podlogu;

gdje navedena aktivna sredstva "a" i "b" dolaze u količinama koje čine kombinaciju ova dva sredstva djelotvornom u liječenju takvih poremećaja ili stanja.

Ovaj izum se također odnosi i na postupak liječenja poremećaja ili stanja koje se bira između distimije, većeg depresivnog poremećaja, manično-depresivne psihoze, afektivnog poremećaja povezanog s godišnjim dobima i drugih poremećaja raspoloženja; poremećaja anksioznosti (npr. generalizirane anksioznosti, opsesivno-kompulzivnog poremećaja, paničnog poremećaja, posttraumatskog stresnog poremećaja, socijalnih fobija, agorafobije i drugih fobija), sljepila, pretilosti, kapi, poremećaja uslijed preleta više vremenskih zona, poremećaja spavanja, poput poremećaja dnevnih ritmova spavanja, narkolepsije, apneje u snu, REM poremećaja sna, parasomnija, poremećaja ciklusa san-budno stanje, deprivacije sna, nesanice, hipersomnije i poremećaja spavanja povezanih s radom u smjenama ili nepravilnim radnim rasporedom; noćnog mokrenja i sindroma nemirnih nogu, te kognitivnih poremećaja, poput demencije (primjerice, demencije povezane sa starošću i senilne demencije *Alzheimer*-ovog tipa) i poremećaja pamćenja kod sisavca, uključujući i čovjeka, koji se sastoji u primjeni na navedenom sisavcu:

- (a) spoja koji inhibira NOS ili njegove farmaceutski prihvatljive soli;
- (b) antagonista receptora NK-1 ili njegove farmaceutski prihvatljive soli; i
- (c) selektivnog inhibitora povratnog unosa serotoninina (SSRI) ili njegove farmaceutski prihvatljive soli;

gdje se navedena aktivna sredstva "a", "b" i "c" primjenjuje u količinama koje čine kombinaciju ova tri sredstva djelotvornom u liječenju takvih poremećaja ili stanja.

Ovaj izum se također odnosi i na farmaceutski pripravak za liječenje poremećaja ili stanja koje se bira između distimije, većeg depresivnog poremećaja, manično-depresivne psihoze, afektivnog poremećaja povezanog s godišnjim dobima i drugih poremećaja raspoloženja; poremećaja anksioznosti (npr. generalizirane anksioznosti, opsesivno-kompulzivnog poremećaja, paničnog poremećaja, posttraumatskog stresnog poremećaja, socijalnih fobija, agorafobije i drugih fobija), sljepila, pretilosti, kapi, poremećaja uslijed preleta više vremenskih zona, poremećaja spavanja, poput poremećaja dnevnih ritmova spavanja, narkolepsije, apneje u snu, REM poremećaja sna, parasomnija, poremećaja ciklusa san-budno stanje, deprivacije sna, nesanice, hipersomnije i poremećaja spavanja povezanih s radom u smjenama ili nepravilnim radnim rasporedom; noćnog mokrenja i sindroma nemirnih nogu, te kognitivnih poremećaja, poput demencije (primjerice, demencije povezane sa starošću i senilne demencije *Alzheimer*-ovog tipa) i poremećaja pamćenja kod sisavca, uključujući i čovjeka, koji sadrži:

- (a) spoj koji inhibira NOS ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol;
- (b) antagonist receptora NK-1 ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol;
- (c) SSRI ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol; i
- (d) farmaceutski prihvatljivu podlogu;

gdje aktivna sredstva "a", "b" i "c" u tom pripravku dolaze u količinama koje čine kombinaciju ova tri sredstva djelotvornom u liječenju takvog poremećaja ili stanja.

Ovaj izum se također odnosi i na postupak liječenja poremećaja ili stanja koje se bira između distimije, većeg depresivnog poremećaja, manično-depresivne psihoze, afektivnog poremećaja povezanog s godišnjim dobima i drugih poremećaja raspoloženja; poremećaja anksioznosti (npr. generalizirane anksioznosti, opsesivno-kompulzivnog poremećaja, paničnog poremećaja, posttraumatskog stresnog poremećaja, socijalnih fobija, agorafobije i drugih fobija), sljepila, pretilosti, kapi, poremećaja uslijed preleta više vremenskih zona, poremećaja spavanja poput poremećaja dnevnih ritmova spavanja, narkolepsije, apneje u snu, REM poremećaja sna, parasomnija, poremećaja ciklusa san-budno stanje, deprivacije sna, nesanice, hipersomnije i poremećaja spavanja povezanih s radom u smjenama ili nepravilnim radnim rasporedom; noćnog mokrenja i sindroma nemirnih nogu, te kognitivnih poremećaja, poput demencije (primjerice, demencije povezane sa starošću i senilne demencije *Alzheimer*-ovog tipa) i poremećaja pamćenja kod sisavca, uključujući i čovjeka, koji se sastoji u primjeni na navedenom sisavcu:

- (a) spoja koji inhibira NOS ili njegove farmaceutski prihvatljive soli; i
- (b) SSRI ili njegove farmaceutski prihvatljive soli;

gdje se navedena aktivna sredstva "a" i "b" primjenjuje u količinama koje čine kombinaciju ova dva sredstva djelotvornom u liječenju takvih poremećaja ili stanja.

Ovaj izum se također odnosi i na farmaceutski pripravak za liječenje poremećaja ili stanja koje se bira između distimije, većeg depresivnog poremećaja, manično-depresivne psihoze, afektivnog poremećaja povezanog s godišnjim dobima i drugih poremećaja raspoloženja; poremećaja anksioznosti (npr. generalizirane anksioznosti, opsesivno-kompulzivnog poremećaja, paničnog poremećaja, posttraumatskog stresnog poremećaja, socijalnih fobija, agorafobije i drugih fobija), sljepila, pretilosti, kapi, poremećaja uslijed preleta više vremenskih zona, poremećaja spavanja, poput poremećaja dnevnih ritmova spavanja, narkolepsije, apneje u snu, REM poremećaja sna, parasomnija, poremećaja ciklusa san-budno stanje, deprivacije sna, nesanice, hipersomnije i poremećaja spavanja povezanih s radom u smjenama ili nepravilnim radnim rasporedom; noćnog mokrenja i sindroma nemirnih nogu, te kognitivnih poremećaja, poput demencije (primjerice, demencije povezane sa starošću i senilne demencije *Alzheimer*-ovog tipa) i poremećaja pamćenja kod sisavca, uključujući i čovjeka, koji sadrži:

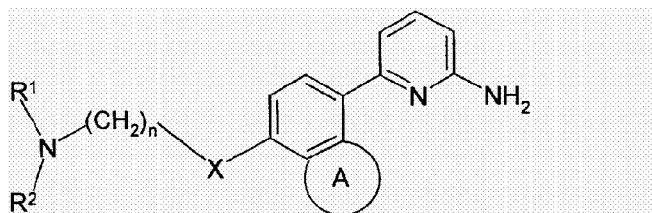
- (a) spoj koji inhibira NOS ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol;
- (b) SSRI ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol; i
- (c) farmaceutski prihvatljivu podlogu;

gdje aktivna sredstva "a" i "b" u tom pripravku dolaze u količinama koje čine kombinaciju ova dva sredstva djelotvornom u liječenju takvog poremećaja ili stanja.

Ovaj izum se također odnosi i na bilo koji od gore navedenih postupaka i farmaceutskih pripravaka, gdje se poremećaj ili stanje bira između hipersomnija, parasomnija, sindroma nemirnih nogu, poremećaja ciklusa san-budno stanje i poremećaja spavanja povezanih s radom u smjenama ili nepravilnim radnim rasporedom.

Ovaj izum se također odnosi i na bilo koji od navedenih postupaka i farmaceutskih pripravaka, gdje spoj koji inhibira NOS je spoj formule I, II, III, IV, V ili VI, kao što je definirano niže.

Primjeri spojeva koji inhibiraju NOS, koje se može upotrijebiti u postupcima i farmaceutskim pripravcima prema ovom izumu, su spojevi formule



gdje

prsten A je kondenzirani 5-7-eročlani zasićeni ili nezasićeni prsten, gdje se od 0-2 člana prstena neovisno bira između dušika, kisika i sumpora, uz uvjet da dva susjedna člana prstena ne mogu oba biti heteroatomi;

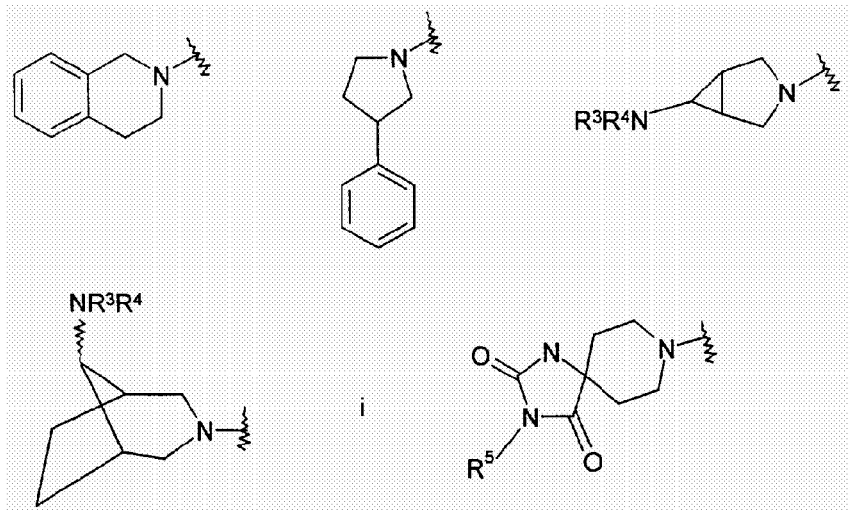
X je kisik ili veza;

n je cijeli broj od 2-6; i

R¹ i R² se neovisno bira između (C₁-C₆) alkila, arila, tetrahidronaftalena i aralkila, gdje navedeni aril i arilni ostatak navedenog aralkila je fenil ili naftil, a alkilni ostatak je nerazgranat ili razgranat i sadrži od 1-6 ugljikovih atoma, gdje

navedeni (C_1 - C_6) alkil, navedeni aril, navedeni tetrahidronaftalen i arilni ostatak navedenog aralkila mogu izborno biti supstituirani s 1-3 supstituenta, po mogućnosti od 0-2 supstituenta, koje se neovisno bira između halo (primjerice klora, fluora, broma, joda), nitro, hidroksi, cijano, amino, (C_1 - C_4) alkoksi i (C_1 - C_4) alkilamino;

- 5 ili, R^1 i R^2 tvore, zajedno s dušikom na koji su vezani, piperazinski, azetidinski, piperidinski ili pirolidinski prsten, ili azabiciklički prsten sa 6-14 članova, od kojih je 1-3 dušika dok su ostali ugljik, gdje primjeri azabicikličkih prstena su sljedeći:



- 10 također, R^1 ili R^2 mogu biti vezani na grupu $(CH_2)_n$, kako bi tvorili prsten s 4-7 članova;

gdje R^3 i R^4 se bira između vodika, (C_1 - C_6)alkila, fenila, naftila, (C_1 - C_6)alkil- $C(=O)-$, $HC(=O)-$, (C_1 - C_6)alkoksi- $C(=O)-$, fenil- $C(=O)-$, naftil- $C(=O)-$ i $R^6R^7NC(=O)-$, gdje R^6 i R^7 se neovisno bira između vodika i (C_1 - C_6)alkila;

- 15 R^5 se bira između vodika, (C_1 - C_6)alkila, fenila, naftila, fenil- $(C_1$ - C_6)alkil- i naftil- $(C_1$ - C_6)alkil-;

- gdje se navedene piperazinske, azetidinske, piperidinske i pirolidinske prstene može izborno supstituirati jednim ili više supstituenata, po mogućnosti od 0-2 supstituenta, koje se neovisno bira između (C_1 - C_6)alkila, amino, (C_1 - C_6)alkilamino, [di- $(C_1$ - C_6)alkil]amino, fenilom supstituiranih 5-6-eročlanih heterocikličkih prstena s 1-4 atoma dušika u prstenu, benzoila, benzoilmetila, benzilkarbonila, fenilaminokarbonila, feniletila i fenoksikarbonila, gdje fenilni ostaci svakog od gore navedenih supstituenata mogu izborno biti supstituirani jednim ili više supstituenata, po mogućnosti od 0-2 supstituenta, koje se neovisno bira između halo, (C_1 - C_3)alkila, (C_1 - C_3)alkoksi, nitro, amino, cijano, CF_3 i OCF_3 ;

i farmaceutski prihvatljive soli tih spojeva.

- 25 Sljedeći spojevi su preporučljivi inhibitori NOS, formule I:

- 6-[4-(3-Amino-cikloheksiloksi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamin;
- 30 6-[4-(3-Amino-ciklopentiloksi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamin;
- 6-[4-(3-Amino-ciklobutiloksi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamin;
- 6-[4-(4-Amino-cikloheksiloksi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamin;
- 35 6-[4-(2-Amino-ciklopentiloksi)-indan-4-il]-piridin-2-ilamin;
- 6-[4-(2-Amino-ciklobutiloksi)-indan-4-il]-piridin-2-ilamin;
- 40 6-[4-(2-Amino-ciklopropiloksi)-indan-4-il]-piridin-2-ilamin;
- 6-[4-(3-Amino-cikloheksiloksi)-indan-4-il]-piridin-2-ilamin;
- 6-[4-(3-Amino-ciklopentiloksi)-indan-4-il]-piridin-2-ilamin;

45

- 6-[4-(3-Amino-ciklobutiloksi)-indan-4-il]-piridin-2-ilamin;
- 6-[4-(4-Amino-cikloheksiloksi)-indan-4-il]-piridin-2-ilamin;
- 5 6-[4-Piperidin-3-ilmetoksi)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzociklohepten-1-il]-piridin-2-ilamin;
- 6-[4-(2-Pirolidinil-etoksi)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzociklohepten-1-il]-piridin-2-ilamin;
- 10 6-[4-(2-Amino-cikloheksiloksi)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzociklohepten-1-il]-piridin-2-ilamin;
- 6-[4-(2-Dimetilamino-etoksi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamin;
- 6-[4-(2-Pirolidin-1-il-etoksi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamin;
- 15 6-(4-{2-[(Benzo[1,3]dioksol-5-ilmetil)-amino]-etoksi}-naftalen-1-il)-piridin-2-ilamin;
- 6-{4-[2-(6,7-Dimetoksi-3,4-dihidro-1*H*-izokinolin-2-il)-etoksi]-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamin;
- 3-(2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-naftalen-1-iloksi]-etil-3-aza-biciklo[3.1.0]heks-6-ilamin;
- 20 6-{4-[2-(4-Fenetil-piperazin-1-il)-etoksi]-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamin;
- 6-{4-[2-(3-Amino-pirolidin-1-il)-etoksi]-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamin;
- 25 6-[4-(1-Benzil-piperidin-4-iloksi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamin;
- 6-[4-(1-Benzil-pirolidin-3-iloksi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamin;
- 6-[4-(Piperidin-4-iloksi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamin;
- 30 6-[4-(Pirolidin-3-iloksi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamin;
- 6-[4-(1-Izobutil-piperidin-4-iloksi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamin;
- 35 6-[4-(1-Furan-2-ilmetil-piperidin-4-iloksi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamin;
- 6-[4-(1-Izobutil-pirolidin-3-iloksi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamin;
- 6-[4-(1-Furan-2-ilmetil-pirolidin-3-iloksi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamin;
- 40 6-[4-(2-Morfolin-4-il-etoksi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamin;
- 6-[4-(2-Diizopropilamino-etoksi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamin;
- 45 6-[4-(1-Metil-piperidin-4-iloksi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamin;
- 6-[4-(1-Metil-pirolidin-3-iloksi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamin;
- 6-[4-(3-Dimetilamino-propoksi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamin;
- 50 6-[4-(1-Aza-biciklo[2.2.2]okt-3-iloksi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamin;
- 6-[4-(2-Piperidin-1-il-etoksi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamin;
- 55 6-{4-[2-(3,4-Dihidro-1*H*-izokinolin-2-il)-etoksi]-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamin;
- 6-{4-[2-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-etoksi]-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamin;
- 6-{4-[2-(*tert*-Butil-metil-amino)-etoksi]-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamin;
- 60 6-{4-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-etoksi]-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamin;

- 6- {4-[2-(4-Fenil-piperidin-1-il)-etoksi]-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamin;
- 6- {4-[2-(7,8-Dihidro-5*H*-[1,3]dioksolo[4,5-*g*]izokinolin-6-il)-etoksi]-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamin;
- 5 6-[4-(Piperidin-2-ilmetoksi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamin;
- 6-[4-(1-Metil-piperidin-2-ilmetoksi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamin;
- 10 6-[4-(1-Metil-piperidin-3-ilmetoksi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamin;
- 6-[4-(2-Amino-cikloheksiloksi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamin;
- 6-[4-(Piperidin-3-ilmetoksi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamin;
- 15 6-[4-(1-Izobutil-azetidin-3-iloksi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamin;
- 6-[4-(1-Furan-2-ilmetil-azetidin-3-iloksi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamin;
- 20 6-[4-(8-Metil-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-iloksi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamin;
- 6-[4-(Azetidin-3-iloksi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamin;
- 6-[4-(1-Metil-pirolidin-2-ilmetoksi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamin;
- 25 6-[4-(Azetidin-2-ilmetoksi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamin;
- 6-[7-(2-Dimetilamino-etoksi)-indan-4-il]-piridin-2-ilamin;
- 30 6-[7-(2-Pirolidin-1-il-etoksi)-indan-4-il]-piridin-2-ilamin;
- 6- {7-[2-(Benzil-metil-amino)-etoksi]-indan-4-il}-piridin-2-ilamin;
- 6- {7-[2-(4-Fenetil-piperazin-1-il)-etoksi]-indan-4-il}-piridin-2-ilamin;
- 35 6- {7-[2-(4-Izobutil-piperazin-1-il)-etoksi]-indan-4-il}-piridin-2-ilamin;
- 6-[7-(2-Morfolin-4-il-etoksi)-indan-4-il]-piridin-2-ilamin;
- 40 6-[7-(2-Diizopropilamino-etoksi)-indan-4-il]-piridin-2-ilamin;
- 6- {7-[2-(7,8-Dihidro-5*H*-[1,3]dioksolo[4,5-*g*]izokinolin-6-il)-etoksi]-indan-4-il}-piridin-2-ilamin;
- 6- {7-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-etoksi]-indan-4-il}-piridin-2-ilamin;
- 45 6- {7-[2-(*tert*-Butil-metil-amino)-etoksi]-indan-4-il}-piridin-2-ilamin;
- 6- {7-[2-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-etoksi]-indan-4-il}-piridin-2-ilamin;
- 50 6-[8-(2-Dimetilamino-etoksi)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il]-piridin-2-ilamin;
- 6-[8-(2-Pirolidin-1-il-etoksi)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il]-piridin-2-ilamin;
- 6-[4-(2-Dimetilamino-etoksi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamin;
- 55 6-[4-(2-Pirolidin-1-il-etoksi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamin;
- 6- {4-[2-(*tert*-Butil-metil-amino)-etoksi]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamin;
- 60 6-[4-(2-Diizopropilamino-etoksi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamin;

6-[4-(2-Dietilamino-etoksi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamin;

6-{4-[2-(3,4-Dihidro-1*H*-izokinolin-2-il)-etoksi]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamin;

5 6-[4-(2-Piperidin-1-il-etoksi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamin;

6-[4-(2-Morfolin-4-il-etoksi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamin;

10 6-{4-[2-(7,8-Dihidro-5*H*-[1,3]dioksolo[4,5-*g*]izokinolin-6-il)-etoksi]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamin;

6-{4-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-etoksi]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamin;

6-{4-[2-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-etoksi]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamin;

15 6-{4-[2-(7,8-Dihidro-5*H*-[1,3]dioksolo[4,5-*g*]izokinolin-6-il)-etoksi]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamin;

6-[4-(1-Izobutil-piperidin-3-ilmetoksi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamin;

20 6-[4-(1-Metil-piperidin-3-ilmetoksi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamin;

6-{4-[2-(2-Dietilamino-etoksi)-etoksi]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamin;

6-[4-(Piperidin-3-ilmetoksi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamin;

25 6-[4-(2-Amino-cikloheksiloksi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamin;

6-[4-(Pirolidin-2-ilmetoksi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamin; i

30 6-[4-(2-Dimetilamino-etoksi)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzociklohepten-1-il]-piridin-2-ilamin;

i farmaceutski prihvatljive soli gore navedenih spojeva.

Slijede dodatni primjeri spojeva koji inhibiraju NOS, formule I:

35 6-[4-(2-Amino-ciklopentiloksi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamin;

6-[4-(2-Amino-ciklobutiloksi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamin;

40 6-[4-(2-Amino-ciklopropiloksi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamin;

6-[4-(3-Amino-cikloheksiloksi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamin;

6-[4-(3-Amino-ciklopentiloksi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamin;

45 6-[4-(3-Amino-ciklobutiloksi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamin;

6-[4-(4-Amino-cikloheksiloksi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamin;

50 6-[4-(2-Amino-ciklopentiloksi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamin;

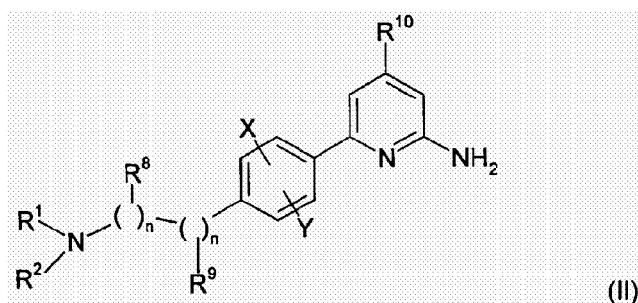
6-[4-(2-Amino-ciklobutiloksi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamin;

6-[4-(2-Amino-ciklopropiloksi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamin;

55 6-[4-(2-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-etoksi))-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzociklohepten-1-il]-piridin-2-ilamin; i

6-[4-(2-(4-Metil-piperazin-1-il)-etoksi))-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzociklohepten-1-il]-piridin-2-ilamin.

60 Drugi primjeri spojeva koji inhibiraju NOS i koje se može upotrijebiti u postupcima i u farmaceutskim pripravcima prema ovom izumu spojevi su formule



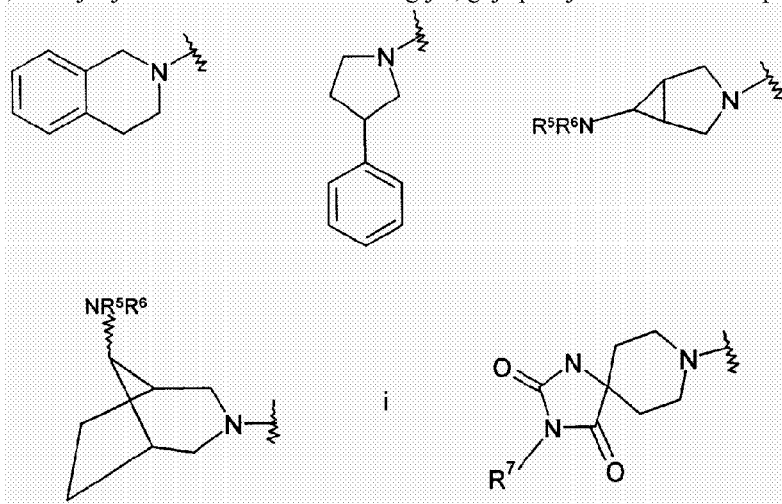
i njihove farmaceutski prihvatljive soli, gdje

5 svaki $(\text{---})_n$ predstavlja $(\text{CH}_2)_n$;

R^1 i R^2 se neovisno bira između vodika, $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ alkila, tetrahidronaftalena i aralkila, gdje navedeni arilni ostatak navedenog aralkila je fenil ili naftil, a alkilni ostatak je nerazgranat ili razgranat i sadrži od 1-6 ugljikovih atoma, gdje navedeni $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ alkil, navedeni tetrahidronaftalen i arilni ostatak navedenog aralkila se može izborno supstituirati s 1-3

10 supstituenta, po mogućnosti od 0-2 supstituenta, koje se neovisno bira između halo (primjerice klor, fluora, broma, joda), nitro, hidroksi, cijano, amino, $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ alkoksi i $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ alkilamino;

ili, R^1 i R^2 tvore, zajedno s dušikom na koji su vezani, piperazinski, piperidinski ili pirolidinski prsten, ili azabicyklički prsten sa 6-14 članova, od kojih je 1-3 dušika dok su ostali ugljik, gdje primjeri azabicykličkih prstena su slijedeći:



15 ;

gdje R^3 i R^4 se bira između vodika, $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ alkila, fenila, naftila, $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ alkil- $\text{C}(=\text{O})\text{---}$, $\text{HC}(=\text{O})\text{---}$, $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ alkoksi- $\text{C}(=\text{O})\text{---}$, fenil- $\text{C}(=\text{O})\text{---}$, naftil- $\text{C}(=\text{O})\text{---}$ i $\text{R}^7\text{R}^8\text{NC}(=\text{O})\text{---}$, gdje R^7 i R^8 se neovisno bira između vodika i $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ alkila;

20 R^5 se bira između vodika, $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ alkila, fenila, naftila, fenil- $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ alkil- i naftil- $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ alkil-;

gdje se navedene piperazinske, piperidinske i pirolidinske prstene može izborno supstituirati jednim ili više supstituenata, po mogućnosti od 0-2 supstituenta, koje se neovisno bira između $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ alkila, amino, $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ alkilamino, [di- $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ alkil]amino, cikloheksila, metansulfonila, fenoksiacetila, furanilkarbonila, trifluormetilfenila, fenoksiacetila, benzensulfonila, izokinolinila, kinolinila, hidroksifeniletila, aminofeniletila, fenilom supstituiranih 5-6-eročlanih heterocikličkih prstena s 1-4 atoma dušika u prstenu, benzoila, aminoetila, aminofenilpropionila, cikloheksilaminokarbonila, benzilaminokarbonilamino, morfolinokarbonila, pirolidinokarbonila, feniltiazolila, etoksikarbonilmetila, benzoilmetila, benzilkarbonila, benzilkarbonilamino, fenilaminokarbonila, feniletila, fenilpropila, benzhidrila, metilkarbonila, metoksimetilkarbonila, fenilaminopropanoila, fenoksimetilkarbonila, ciklopentilkarbonila i fenoksikarbonila, gdje fenilni ostaci svakog od gore navedenih supstituenata mogu izborno biti supstituirani jednim ili

25 više supstituenata, po mogućnosti od 0-2 supstituenta, koje se neovisno bira između halo, $(\text{C}_1\text{--C}_3)$ alkila, $(\text{C}_1\text{--C}_3)$ alkoksi, nitro, amino, cijano, CF_3 i OCF_3 ;

n je 0, 1 ili 2; m je 0, 1 ili 2;

35

svaki R^8 i svaki R^9 se neovisno bira između (C_1-C_4) alkila, aril- (C_1-C_4) alkila, gdje se navedeni aril bira između fenila i naftila; alila i fenalila;

X i Y se neovisno bira između metila, metoksi, hidroksi i vodika; a

R^{10} je vodik ili (C_1-C_6) alkil;

uz uvjet da R^8 je odsutan gdje N je 0, a R^9 je odsutan gdje m je nula.

Primjeri preporučljivih spojeva formule II su oni gdje NR^1R^2 je:

4-fenoksikarbonilpiperazin-1-il;

4-(4-fluorfenilacetil)piperazin-1-il;

4-feniletilpiperazin-1-il;

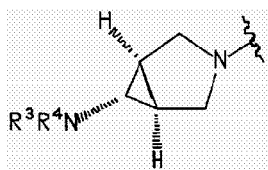
4-fenoksimetilkarbonilpiperazin-1-il;

4-fenilaminokarbonilpiperazin-1-il;

4-benzoilmetilpiperazin-1-il; ili

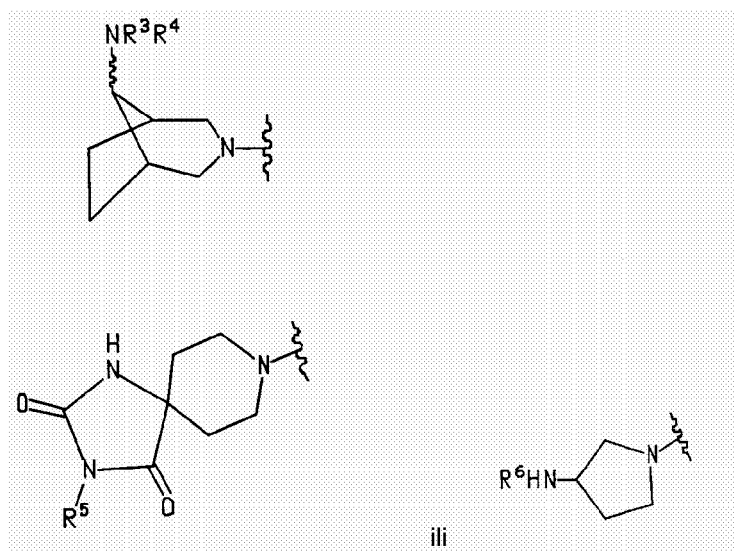
4-benzilkarbonilpiperazin-1-il.

Drugi preporučljivi spojevi formule II su oni gdje NR^1R^2 je grupa formule



gdje NR^3R^4 je NH_2 .

Ostali preporučljivi spojevi formule II su oni gdje NR^1R^2 je grupa formule



gdje R^5 je aralkil, primjerice benzil, a R^6 je (4-fluor)fenilacetil.

Specifični preporučljivi spojevi formule II uključuju:

1-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-etanon;

- 1-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-2-metoksi-etanon;
- 1-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-2-fenoksi-etanon;
- 5 (4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-ciklopentil-metanon;
- 1-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-2-fenil-etanon;
- 10 3-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-3-aza-biciklo[3.1.0]heks-6-ilamin;
- 2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-fenil-etanon;
- 1-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-2-(4-fluor-fenil)-etanon;
- 15 6-{4-[2-(4-Fenil-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-piridin-2-ilamin;
- 2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-fenil-etanol;
- 20 {2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-(3-oksa-9-aza-biciklo[3.3.1]non-7-il)-amin;
- 6-(4-{2-[4-(2-Amino-2-fenil-etil)-piperazin-1-il]-etil}-fenil)-piridin-2-ilamin;
- 6-{4-[2-(4-Amino-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-piridin-2-ilamin;
- 25 6-{4-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-piridin-2-ilamin;
- (3-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-3-aza-biciklo[3.1.0]heks-6-il)-dimetil-amin;
- 30 6-[4-(2-Amino-etil)-fenil]-piridin-2-ilamin;
- 6-{4-[2-(8-Aza-spiro[4.5]dekan-8-il)-etil]-fenil}-piridin-2-ilamin;
- 6-{4-[2-(4-Izobutil-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-piridin-2-ilamin;
- 35 2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-*N*-izopropil-acetamid;
- p*-Tolil-amid 4-{2-[4-(6-amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}piperazin-1-karboksilne kisline;
- 40 6-(4-{2-[4-(3-Fenil-propil)-piperazin-1-il]-etil}-fenil)-piridin-2-ilamin;
- 1-(4-{2-[4-(2-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-il)-2-(4-klor-fenil)-etanon;
- 8-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-3-benzil-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dekan-2,4-dion;
- 45 *N*-(1-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-pirolidin-3-il)-2-(4-fluor-fenil)-acetamid;
- 8-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-ilamin;
- 50 3-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-3-aza-biciklo[3.2.1]okt-8-ilamin,
- 2-Amino-1-(4-{2-[4-(6-amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-3-fenil-propan-1-on;
- 6-{4-[2-(4-Amino-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-piridin-2-ilamin;
- 55 6-{4-[2-(4-Benzhidril-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-piridin-2-ilamin;
- 6-{4-[2-(4-Benzhidril-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-piridin-2-ilamin;
- 60 6-{4-[(Cikloheksil-metil-amino)-metil]-fenil}-piridin-2-ilamin;

6-{4-[(Cikloheksil-metil-amino)-metil]-2-metoksi-fenil}-piridin-2-ilamin;

6-[4-(Fenetilamino-metil)-fenil]-piridin-2-ilamin;

5 6-[2-Metoksi-4-(fenetilamino-metil)-fenil]-piridin-2-ilamin;

6-[4-(4-Amino-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-piridin-2-ilamin;

6-{4-[(Cikloheksil-metil-amino)-metil]-2-fluor-fenil}-piridin-2-ilamin.

10

Drugi spojevi formule II uključuju:

1-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metoksi-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-2-fenil-etonan;

15 6-{4-[2-(4-Izobutil-piperazin-1-il)-etil]-2-metoksi-fenil}-piridin-2-ilamin;

3-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metoksi-fenil]-etil}-3-aza-biciklo[3.1.0]heks-6-ilamin;

{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metoksi-fenil]-etil}-(3-oksa-aza-biciklo[3.3.1]non-7-il)-amin;

20

6-(4-{2-[4-(2-Amino-2-fenil-etil)-piperazin-1-il]-etil}-2-metoksi-fenil)-piridin-2-ilamin;

6-(4-{2-(4-Amino-2-metoksi-piperidin-1-il)-etil}-2-metoksi-fenil)-piridin-2-ilamin;

25 2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metoksi-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-*N*-izopropil-acetamid;

6-[4-(4-Amino-piperidin-1-ilmetil)-2-metoksi-fenil]-piridin-2-ilamin;

1-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metil-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-2-fenil-etonan;

30

6-{4-[2-(4-Izobutil-piperazin-1-il)-etil]-2-metil-fenil}-piridin-2-ilamin;

3-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metil-fenil]-etil}-3-aza-biciklo[3.1.0]heks-6-ilamin;

35 2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metil-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-fenil-etonan;

1-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metil-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-2-(4-fluor-fenil)-etonan;

6-{4-[2-(4-Fenetil-piperazin-1-il)-etil]-2-metil-fenil}-piridin-2-ilamin;

40

2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metil-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-fenil-etanol;

{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metil-fenil]-etil}-(3-oksa-9-aza-biciklo[3.3.1]non-7-il)-amin;

45 6-(4-{2-[4-(2-Amino-2-fenil-etil)-piperazin-1-il]-etil}-2-metil-fenil)-piridin-2-ilamin;

6-{4-[2-(4-Amino-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-etil]-2-metil-fenil}-piridin-2-ilamin;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metil-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-*N*-izopropil-acetamid;

50

6-[4-(4-Amino-piperidin-1-ilmetil)-2-metil-fenil]-piridin-2-ilamin;

N-(1-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-pirolidin-3-il)-2-fenil-acetamid;

55 *N*-(1-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-pirolidin-3-il)-2-(3-trifluormetilfenil)-acetamid;

N-(1-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-pirolidin-3-il)-2-(4-tolil)-acetamid;

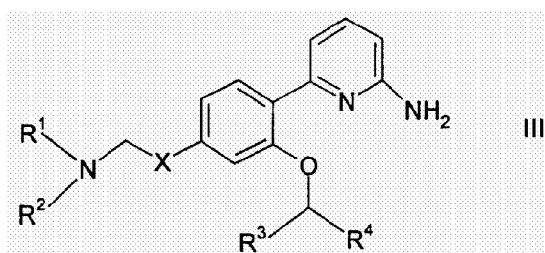
N-(1-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-pirolidin-3-il)-2-(4-metoksifenil)-acetamid;

60

2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metoksi-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-fenil-etonan;

- 1-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metoksi-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-2-(4-fluor-fenil)-etanon;
- 5 *N*-(1-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-pirolidin-3-il)-2-cikloheksil-acetamid;
- 2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-(4-tolil)-etanon;
- 2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-(4-metoksifenil)-etanon;
- 10 2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-(4-klorfenil)-etanon;
- 2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-(4-fluorfenil)-etanon;
- 2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-cikloheksil-etanon;
- 15 1-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-fluor-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-2-fenil-etanon;
- 6-(4-[2-(4-Izobutil-piperazin-1-il)-etil]-2-fluor-fenil)-piridin-2-ilamin;
- 20 3-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-fluor-fenil]-etil}-3-aza-biciklo[3.1.0]heks-6-ilamin;
- 2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-fluor-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-fenil-etanon;
- 1-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-fluor-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-2-(4-fluor-fenil)-etanon;
- 25 6-{4-[2-(4-Fenetil-piperazin-1-il)-etil]-2-fluor-fenil}-piridin-2-ilamin;
- 2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-fluor-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-fenil-etanol;
- 30 {2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-fluor-fenil]-etil}-(3-oksa-9-aza-biciklo[3.3.1]non-7-il)-amin;
- 6-(4-{2-[4-(2-Amino-2-fenil-etil)-piperazin-1-il)-etil]-2-fluor-fenil}-piridin-2-ilamin;
- 6-{4-[2-(4-Amino-2-fluor-piperidin-1-il)-etil]-2-fluor-fenil}-piridin-2-ilamin;
- 35 2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-fluor-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-*N*-izopropil-acetamid;
- 6-[4-(4-Amino-piperidin-1-ilmetil)-2-fluor-fenil]-piridin-2-ilamin;
- 40 6-{4-[2-(4-Amino-2,6-dietil-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-piridin-2-ilamin;
- 6-{4-[2-(4-Amino-2,6-dibenzil-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-piridin-2-ilamin;
- {2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-(9-(4-fluor)-benzil-3-oksa-9-aza-biciklo[3.3.1]non-7-il)-amin;
- 45 {2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-(9-(4-klor)-benzil-3-oksa-9-aza-biciklo[3.3.1]non-7-il)-amin;
- {2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-(9-(4-metil)-benzil-3-oksa-9-aza-biciklo[3.3.1]non-7-il)-amin;
- 50 {2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-(9-(4-metoksi)-benzil-3-oksa-9-aza-biciklo[3.3.1]non-7-il)-amin.

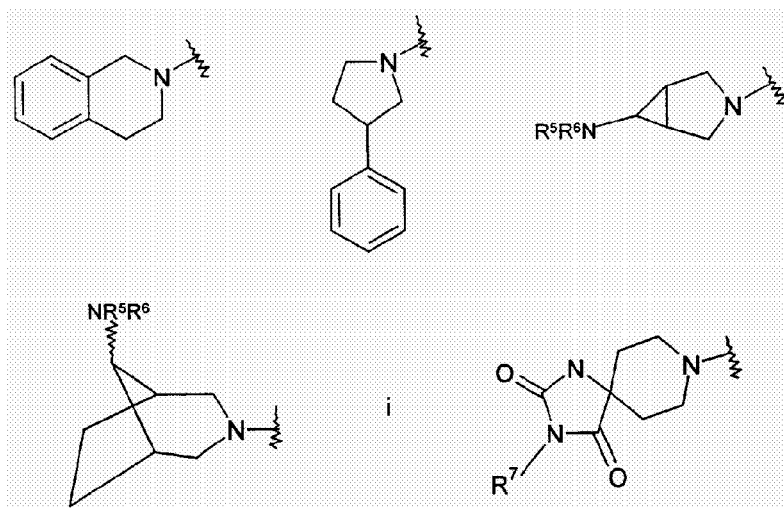
Drugi primjeri spojeva koji inhibiraju NOS, koje se može upotrijebiti u postupcima i u farmaceutskim pripravcima prema ovom izumu, spojevi su formule



gdje X je CHOH, CH₂ ili CHR¹⁰, gdje R¹⁰ zajedno s X, grupom CH₂ susjednom X, te dušikom iz NR¹R² tvori 5- ili 6-eročlani zasićeni prsten;

R¹, R², R³ i R⁴ se neovisno bira između vodika, (C₁-C₆) alkila, tetrahidronaftalena, arila i aralkila, gdje navedeni aril i arilni ostatak navedenog aralkila je fenil ili naftil, a alkilni ostatak je nerazgranat ili razgranat i sadrži od 1-6 ugljikovih atoma, gdje navedeni (C₁-C₆) alkil, navedeni tetrahidronaftalen i arilni ostatak navedenog aralkila mogu izborno biti supstituirani s 1-3 supstituenta, po mogućnosti od 0-2 supstituenta, koje se neovisno bira između halo (primjerice klora, fluora, broma, joda), nitro, hidroksi, cijano, amino, (C₁-C₄) alkoksi i (C₁-C₄) alkilamino;

ili, R¹ i R² tvore, zajedno s dušikom na koji su vezani, piperazinski, piperidinski ili pirolidinski prsten, ili azabicyklički prsten sa 6-14 članova, od kojih je 1-3 dušika dok su ostali ugljik, gdje primjeri azabicykličkih prstena su sljedeći:



gdje R⁵ i R⁶ se bira između vodika, (C₁-C₆)alkila, fenila, naftila, (C₁-C₆)alkil-C(=O)-, HC(=O)-, (C₁-C₆)alkoksi-C(=O)-, fenil-C(=O)-, naftil-C(=O)- i R⁸R⁹NC(=O)-, gdje R⁸ i R⁹ se neovisno bira između vodika i (C₁-C₆)alkila;

R⁷ se bira između vodika, (C₁-C₆)alkila, fenila, naftila, fenil-(C₁-C₆)alkil- i naftil(C₁-C₆)alkil-;

gdje se navedene piperazinske, piperidinske i pirolidinske prstene može izborno supstituirati jednim ili više supstituenata, po mogućnosti od 0-2 supstituenta, koje se neovisno bira između (C₁-C₆)alkila, amino, (C₁-C₆) alkilamino, [di-(C₁-C₆)alkil]amino, fenilom supstituiranih 5-6-eročlanih heterocikličkih prstena s 1-4 atoma dušika u prstenu, benzoila, benzoilmetila, benzilkarbonila, benzilkarbonilamino, fenilaminokarbonila, feniletila i fenoksikarbonila, gdje fenilni ostaci svakog od gore navedenih supstituenata mogu izborno biti supstituirani jednim ili više supstituenata, po mogućnosti od 0-2 supstituenta, koje se neovisno bira između halo, (C₁-C₃)alkila, (C₁-C₃)alkoksi, nitro, amino, cijano, CF₃ i OCF₃;

te gdje R³ i R⁴, zajedno s ugljikom na koji su vezani, tvore izborno supstituirani karbociklički prsten s 3-8 članova;

kao i farmaceutski prihvatljive soli tih spojeva.

Specifične izvedbe spojeva formule III uključuju:

- spojeve formule III, gdje R¹, R², R³ i R⁴ se neovisno bira između (C₁-C₆)alkila;
- spojeve formule III, gdje R³ i R⁴ se neovisno bira između (C₁-C₆)alkila, a R¹ i R², zajedno s dušikom na koji su vezani, tvore prsten;

- (c) spojeve formule III, gdje jedan od R^1 i R^2 se bira između (C_1 - C_6)alkila, dok se drugi bira između fenila ili fenil- (C_1 - C_6)alkila;
- (d) spojeve formule III, gdje R^1 i R^2 , zajedno s dušikom na koji su vezani, tvore piperazinski, piperidinski ili pirolidinski prsten; i
- 5 (e) spojeve formule III, gdje R^1 i R^2 se neovisno bira između (C_1 - C_6)alkila, a R^3 i R^4 , zajedno s ugljikom na koji se vezani, tvore prsten.

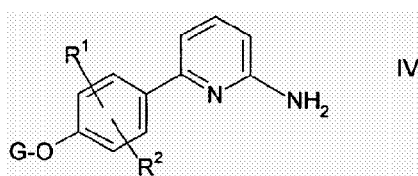
Primjeri preporučljivih spojeva formule III su:

- 10 6-[2-Izopropoksi-4-((4-fenetilpiperazin-1-il)-etil)-fenil]-piridin-2-ilamin;
- 6-[2-Izobutoksi-4-((4-fenetilpiperazin-1-il)-etil)-fenil]-piridin-2-ilamin;
- 6-[2-Izobutoksi-4-((4-dimetilaminoetil)-fenil)-piridin-2-ilamin;
- 15 6-[2-Izopropoksi-(*N*-(2-metil)propil)-4-(pirolidin-3-il)-fenil]-piridin-2-ilamin;
- 1-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-3-izopropoksi-fenil]-2-(4-fenetil-piperazin-1-il)-etanol;
- 6-[2-Ciklopentiloksi-4-((4-dimetilaminoetil)-fenil)-piridin-2-ilamin;
- 20 6-[2-Ciklopentiloksi-4-((4-fenetilpiperazin-1-il)-etil)-fenil]-piridin-2-ilamin;
- i farmaceutski prihvatljive soli gore navedenih spojeva.

25 Drugi primjeri specifičnih spojeva formule III su:

- 6-[2-Cikloheksiloksi-4-((4-fenetilpiperazin-1-il)-etil)-fenil]-piridin-2-ilamin;
- 6-[2-Ciklobutiloksi-4-((4-fenetilpiperazin-1-il)-etil)-fenil]-piridin-2-ilamin;
- 30 6-[2-Ciklopropiloksi-4-((4-fenetilpiperazin-1-il)-etil)-fenil]-piridin-2-ilamin;
- 6-[2-Izopentiloksi-4-((4-fenetilpiperazin-1-il)-etil)-fenil]-piridin-2-ilamin;
- 6-[2-Izoheksiloksi-4-((4-fenetilpiperazin-1-il)-etil)-fenil]-piridin-2-ilamin;
- 35 6-[2-Ciklopentiloksi-(*N*-(2-metil)propil)-4-(pirolidin-3-il)-fenil]-piridin-2-ilamin;
- 6-[2-Cikloheksiloksi-(*N*-(2-metil)propil)-4-(pirolidin-3-il)-fenil]-piridin-2-ilamin;
- 40 6-[2-Ciklobutiloksi-(*N*-(2-metil)propil)-4-(pirolidin-3-il)-fenil]-piridin-2-ilamin;
- 6-[2-Ciklopropiloksi-(*N*-(2-metil)propil)-4-(pirolidin-3-il)-fenil]-piridin-2-ilamin;
- 6-[2-Izopentiloksi-(*N*-(2-metil)propil)-4-(pirolidin-3-il)-fenil]-piridin-2-ilamin;
- 45 6-[2-Izoheksiloksi-(*N*-(2-metil)propil)-4-(pirolidin-3-il)-fenil]-piridin-2-ilamin;
- 1-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-3-izobutoksi-fenil]-2-(4-fenetil-piperazin-1-il)-etanol;
- 50 1-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-3-izopropoksi-fenil]-2-(6,7-dimetoksi-tetrahydroizokinol-2-il)-etanol;
- 1-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-3-izopropoksi-fenil]-2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-etanol;
- 1-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-3-izopropoksi-fenil]-2-(dimetilamino)-etanol; i
- 55 1-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-3-ciklopentiloksi-fenil]-2-(4-fenetil-piperazin-1-il)-etanol;
- i farmaceutski prihvatljive soli navedenih spojeva.

60 Drugi primjeri spojeva koji inhibiraju NOS, koje se može upotrijebiti u postupcima i u farmaceutskim pripravcima prema ovom izumu, spojevi su formule



gdje R^1 i R^2 se neovisno bira između vodika, halo, hidroksi, (C_1-C_6) alkoksi, (C_1-C_7) alkila, (C_2-C_6) alkenila i (C_2-C_{10}) alkoksialkila; a

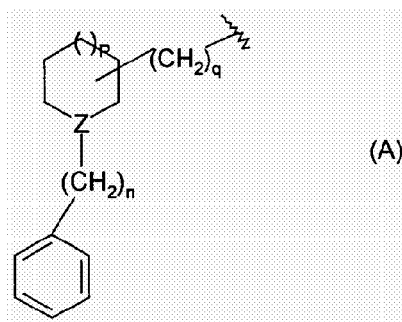
G se bira između vodika, (C_1-C_6) alkila, (C_1-C_6) alkoksi- (C_1-C_3) alkila, aminokarbonil- (C_1-C_3) alkil-, (C_1-C_3) alkilaminokarbonil- (C_1-C_3) alkil-, di- $[(C_1-C_3)$ alkil]aminokarbonil- (C_1-C_3) alkil- i $N(R^3)(R^4)(C_0-C_4)$ alkil-, gdje R^3 i R^4 se neovisno bira između vodika, (C_1-C_7) alkila, tetrahidronaftalena i aralkila, gdje arilni ostatak navedenog aralkila je fenil ili naftil, a alkilni ostatak je nerazgranat ili razgranat i sadrži od 1-6 ugljikovih atoma, gdje navedeni (C_1-C_7) alkil, navedeni tetrahidronaftalen i arilni ostatak navedenog aralkila mogu izborno biti supstituirani s 1-3 supstituenta, po mogućnosti od 0-2 supstituenta, koje se neovisno bira između halo (primjerice klora, fluora, broma, joda), nitro, hidroksi, cijano, amino, (C_1-C_4) alkoksi i (C_1-C_4) alkilamino;

ili, R^3 i R^4 tvore, zajedno s dušikom na koji su vezani, piperazinski, azetidinski, piperidinski ili pirolidinski prsten, ili zasićeni ili nezasićeni azabicyklički prsten sa 6-14 članova, od kojih je 1-3 dušika, od 0-2 kisika, dok su ostali ugljik;

gdje se navedene piperazinske, azetidinske, piperidinske i pirolidinske prstene i navedene azabicykličke sustave prstena može izborno supstituirati jednim ili više supstituenata, po mogućnosti od 0-2 supstituenta, koje se neovisno bira između (C_1-C_6) alkila, amino, (C_1-C_6) alkilamino, $[di-(C_1-C_6)$ alkil]amino, fenilom supstituiranih 5-6-eročanih heterocikličkih prstena s 1-4 atoma dušika u prstenu, benzoila, benzoilmetila, benzilkarbonila, fenilaminokarbonila, feniletila i fenoksikarbonila, gdje fenilni ostaci svakog od gore navedenih supstituenata mogu izborno biti supstituirani jednim ili više supstituenata, po mogućnosti od 0-2 supstituenta, koje se neovisno bira između halo, (C_1-C_3) alkila, (C_1-C_3) alkoksi, nitro, amino, cijano, CF_3 i OCF_3 ;

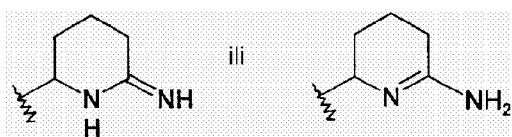
te gdje navedeni piperazinski, piperidinski, azetidinski i pirolidinski prsteni i navedeni azabicyklički sustavi prstena mogu biti vezani na $-(C_0-C_4)$ alkil-O- (gdje kisik navedenog $-(C_0-C_4)$ alkil-O- je kisikov atom opisan u strukturnoj formuli I) kod dušikovog atoma iz prstena NR^3R^4 ili bilo kojeg drugog atoma takvog prstena, s jednim slobodnim veznim mjestom;

ili G je grupa formule A



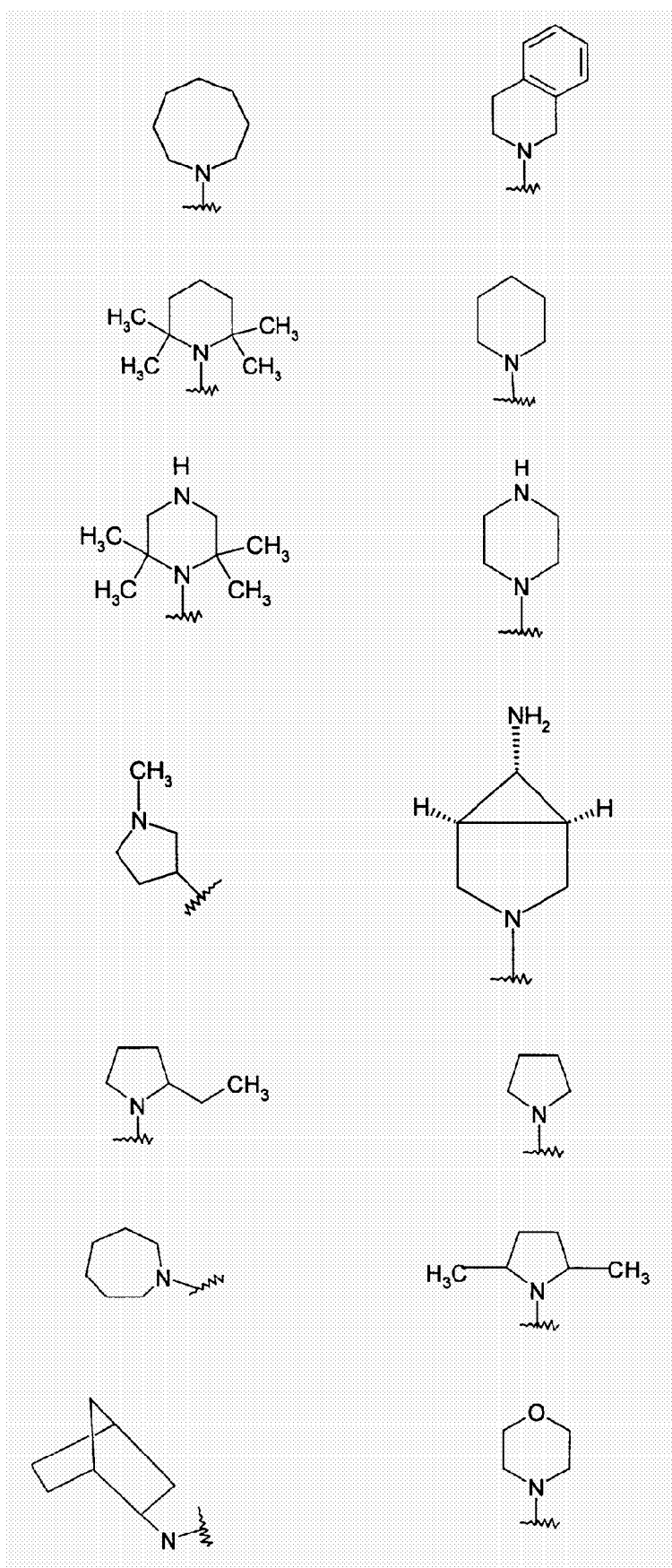
gdje Z je dušik ili CH, n je 0 ili 1, q je 0, 1, 2 ili 3, a p je 0, 1 ili 2;

te gdje 2-aminopiperidinski prsten u gore prikazanoj strukturi I može izborno biti zamijenjen sa



i farmaceutski prihvatljive soli tih spojeva.

Primjeri spojeva formule IV su oni gdje G je $N(R^3)(R^4)(C_0-C_4)$ alkil, a $N(R^3)(R^4)$ je amino, dimetilamino, metilbenzilamino, (C_1-C_4) alkilamino, di- $[(C_1-C_4)$ alkil]amino ili jedna od slijedećih grupa:



Preporučljivi spojevi formule IV uključuju one gdje R^2 je vodik, a R^1 je (C_1-C_3) alkoksi i nalazi se u *ortho*-položaju u odnosu na piridinski prsten formule IV.

Drugi spojevi formule IV su oni gdje G je grupa formule A, definirana gore, a Z je dušik.

Drugi spojevi formule IV su oni gdje R^1 i R^2 se neovisno bira između (C_1-C_2) alkoksi.

- 5 Drugi spojevi formule IV su oni gdje G je grupa formule A, definirana gore, gdje Z je dušik, a p i n svaki su 1, dok q je 2.

Drugi spojevi formule IV su oni s 2-aminopiridinskim prstenom, prikazanim u gore navedenoj formuli IV.

- 10 Primjeri preporučljivih spojeva formule IV su:

6-[4-(2-dimetilamino-etoksi)-2-metoksi-fenil]-piridin-2-ilamin;

6-[4-(2-dimetilamino-etoksi)-2,3-dimetil-fenil]-piridin-2-ilamin;

- 15 6-[4-(2-dimetilamino-etoksi)-3-metoksi-fenil]-piridin-2-ilamin;

6-[4-(2-dimetilamino-etoksi)-2-etoksi-fenil]-piridin-2-ilamin;

6-[4-(2-dimetilamino-etoksi)-2-izopropil-fenil]-piridin-2-ilamin;

- 20 6-[2-ciklopropil-4-(2-dimetilamino-etoksi)-fenil]-piridin-2-ilamin;

6-[2-ciklobutil-4-(2-dimetilamino-etoksi)-fenil]-piridin-2-ilamin;

- 25 6-[2-ciklopentil-4-(2-dimetilamino-etoksi)-fenil]-piridin-2-ilamin;

6-[4-(2-dimetilamino-etoksi)-2-metoksi-5-propil-fenil]-piridinilamin;

6-[4-(1-metilazetin-3-iloksi)-2-metoksi-5-etil-fenil]-piridin-2-ilamin;

- 30 2-(6-amino-piridin-2-il)-5-(2-dimetilamino-etoksi)-fenol;

6-[4-(2-dimetilamino-etoksi)-2-propoksi-fenil]-piridin-2-ilamin;

- 35 6-[4-(2-dimetilamino-etoksi)-2-izopropoksi-fenil]-piridin-2-ilamin;

6-[4-(2-dimetilamino-etoksi)-2-etoksi-fenil]-piridin-2-ilamin;

6-[4-(2-dimetilamino-etoksi)-2-metoksi-5-propil-fenil]-piridin-2-ilamin;

- 40 6-[5-alil-4-(2-dimetilamino-etoksi)-2-metoksi-fenil]-piridin-2-ilamin;

6-[3-alil-4-(2-dimetilamino-etoksi)-2-metoksi-fenil]-piridin-2-ilamin;

- 45 6-[4-(2-dimetilamino-etoksi)-2,6-dimetil-fenil]-piridin-2-ilamin;

6-[4-(2-dimetilamino-etoksi)-2-izopropil-fenil]-piridin-2-ilamin; i

6-[2-*tert*-butil-4-(2-dimetilamino-etoksi)-fenil]-piridin-2-ilamin.

- 50 Drugi primjeri specifičnih spojeva formule IV su:

4-(6-amino-piridin-2-il)-3-metoksi-fenol;

6-[4-(2-pirolidinil-etoksi)-2,3-dimetil-fenil]-piridin-2-ilamin;

- 55 6-[4-(4-(*N*-metil)piperidiniloksi)-2,3-dimetil-fenil]-piridin-2-ilamin;

6-[4-(2-pirolidinil-etoksi)-3-metoksi-fenil]-piridin-2-ilamin;

- 60 6-{4-[2-(6,7-dimetoksi-3,4-dihidro-1*H*-izokinolin-2-il)-etoksi]-3-metoksi-fenil}-piridin-2-ilamin;

- 6-{3-metoksi-4-[2-(4-fenetil-piperazin-1-il)-etoksi]-fenil}-piridin-2-ilamin;
- 6-{3-metoksi-4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoksi]-fenil}-piridin-2-ilamin;
- 5 6-{4-[2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-etoksi]-3-metoksi-fenil}-piridin-2-ilamin;
- 6-[4-(2-pirolidinil-etoksi)-3-etoksi-fenil]-piridin-2-ilamin;
- 4-(6-amino-piridin-2-il)-3-ciklopropil-fenol;
- 10 6-[2-ciklopropil-4-(2-pirolidin-1-il-etoksi)-fenil]-piridin-2-ilamin;
- tert*-butilni ester 3-[3-(6-amino-piridin-2-il)-4-ciklopropil-fenoksi]-pirolidin-1-karboksilne kiseline;
- 15 6-[2-ciklopropil-4-(1-metil-pirolidin-3-iloksi)-fenil]-piridin-2-ilamin;
- 4-(6-amino-piridin-il)-3-ciklobutil-fenol;
- 6-[2-ciklobutil-4-(2-pirolidin-1-il-etoksi)-fenil]-piridin-2-ilamin;
- 20 6-[2-ciklobutil-4-(1-metil-pirolidin-3-iloksi)-fenil]-piridin-2-ilamin;
- 4-(6-amino-piridin-2-il)-3-ciklopentil-fenol;
- 25 6-[2-ciklopentil-4-(1-pirolidin-1-il-etoksi)-fenil]-piridin-2-ilamin;
- tert*-butilni ester 3-[4-(6-amino-piridin-2-il)-3-metoksi-fenoksi]-pirolidin-1-karboksilne kiseline;
- 6-[4-(1-metil-pirolidinil-3-iloksi)-2-metoksi-fenil]-piridin-2-ilamin;
- 30 *tert*-butilni ester 4-[4-(6-amino-piridin-2-il)-3-metoksi-fenoksi]-piperidin-1-karboksilne kiseline;
- 6-[2-metoksi-4-(1-metil-piperidin-4-iloksi)-fenil]-piridin-2-ilamin;
- 35 6-[4-(aliloksi)-2-metoksi-fenil]-piridin-2-ilamin;
- 4-(6-amino-piridin-2-il)-3-metoksi-6-alil-fenol;
- 4-(6-amino-piridin-2-il)-3-metoksi-2-alil-fenol;
- 40 4-(6-amino-piridin-2-il)-3-metoksi-6-propil-fenol;
- 6-[2-izopropil-4-(pirolidin-3-iloksi)-fenil]-piridin-2-ilamin;
- 45 6-[2-izopropil-4-(piperidin-3-iloksi)-fenil]-piridin-2-ilamin;
- 6-[2-izopropil-4-(1-metil-azetidin-3-iloksi)-fenil]-piridin-2-ilamin;
- 6-[2-izopropil-4-(1-metil-piperidin-4-iloksi)-fenil]-piridin-2-ilamin;
- 50 6-[2-izopropil-4-(1-metil-pirolidin-3-iloksi)-fenil]-piridin-2-ilamin;
- 6-[2-izopropil-4-(1-metil-pirolidin-3-iloksi)-fenil]-piridin-2-ilamin;
- 55 6-[2-izopropil-4-(2-metil-2-aza-biciklo[2.2.1]hept-5-iloksi)-fenil]-piridin-2-ilamin;
- 6-[4-(2-dimetilamino-etoksi)-2-metoksi-fenil]-piridin-2-ilamin;
- 6-{4-[2-(benzil-metil-amino)-etoksi]-2-metoksi-fenil}-piridin-2-ilamin;
- 60 6-[2-metoksi-4-(2-pirolidin-1-il-etoksi)-fenil]-piridin-2-ilamin;

- 2-[4-(6-amino-piridin-2-il)-3-metoksi-fenoksi]-acetamid;
- 6-[4-(2-amino-etoksi)-2-metoksi-fenil]-piridin-2-ilamin;
- 5 6-{4-[2-(3,4-dihidro-1*H*-izokinolin-2-il)-etoksi]-2-metoksi-fenil}-piridin-2-ilamin;
- 2-[4-(6-amino-piridin-2-il)-3-metoksi-fenoksi]-etanol;
- 10 6-{2-metoksi-4-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-il)-etoksi]-fenil}-piridin-2-ilamin;
- 6-{4-[2-(2,5-dimetil-pirolidin-1-il)-etoksi]-2-metoksi-fenil}-piridin-2-ilamin;
- 6-{4-[2-(2,5-dimetil-pirolidin-1-il)-etoksi]-2-metoksi-fenil}-piridin-2-ilamin;
- 15 2-[4-(6-amino-piridin-2-il)-3-metoksi-fenoksi]-1-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-il)-etanon;
- 6-[2-metoksi-4-(1-metil-pirolidin-2-ilmetoksi)-fenil]-piridin-2-ilamin;
- 20 6-{4-[2-(benzil-metil-amino)-etoksi]-2-propoksi-fenil}-piridin-2-ilamin;
- 6-[4-(2-etoksi-etoksi)-2-metoksi-fenil]-piridin-2-ilamin;
- 6-[4-(2-etoksi-etoksi)-2-izopropoksi-fenil]-piridin-2-ilamin;
- 25 6-[2-metoksi-4-(3-metil-butoksi)-fenil]-piridin-2-ilamin;
- 6-{4-[2-(benzil-metil-amino)-etoksi]-2-etoksi-fenil}-piridin-2-ilamin;
- 30 6-[2-etoksi-4-(3-metil-butoksi)-fenil]-piridin-2-ilamin;
- 1-(6-amino-3-aza-biciklo[3.1.0]heks-3-il)-2-[4-(6-amino-piridin-2-il)-3-etoksi-fenoksi]-etanon;
- 6-[2-etoksi-4-(2-pirolidin-1-il-etoksi)-fenil]-piridin-2-ilamin;
- 35 3-{2-[4-(6-amino-piridin-2-il)-3-etoksi-fenoksi]-etil}-3-aza-biciklo[3.1.0]heks-6-ilamin;
- 1-(6-amino-3-aza-biciklo[3.1.0]heks-3-il)-2-[4-(6-amino-piridin-2-il)-3-metoksi-fenoksi]-etanon;
- 40 3-{2-[4-(6-amino-piridin-2-il)-3-metoksi-fenoksi]-etil}-3-aza-biciklo[3.1.0]heks-6-ilamin;
- 6-[2-izopropoksi-4-(2-pirolidin-1-il-etoksi)-fenil]-piridin-2-ilamin;
- 6-{4-[2-(benzil-metil-amino)-etoksi]-2-izopropoksi-fenil}-piridin-2-ilamin;
- 45 6-[5-alil-2-metoksi-4-(2-pirolidin-1-il-etoksi)-fenil]-piridin-2-ilamin;
- 6-[2-metoksi-4-(pirolidin-3-iloksi)-fenil]-piridin-2-ilamin;
- 50 6-[2-metoksi-4-(1-metil-pirolidin-3-iloksi)-fenil]-piridin-2-ilamin;
- 6-[2-etoksi-4-(pirolidin-3-iloksi)-fenil]-piridin-2-ilamin;
- 6-[2-izopropoksi-4-(pirolidin-3-iloksi)-fenil]-piridin-2-ilamin;
- 55 6-[2-metoksi-4-(piperidin-4-iloksi)-fenil]-piridin-2-ilamin;
- 6-[2-metoksi-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-iloksi)-fenil]-piridin-2-ilamin;
- 60 6-[2-izopropoksi-4-(pirolidin-3-iloksi)-fenil]-piridin-2-ilamin;

tert-butilni ester 3-[4-(6-amino-piridin-2-il)-3-metoksi-fenoksi]-azetidin-1-karboksilne kiseline;

6-[4-(azetidin-3-iloksi)-2-metoksi-fenil]-piridin-2-ilamin;

5 6-[2-metoksi-4-(1-metil-azetidin-3-iloksi)-fenil]-piridin-2-ilamin;

6-[2-izopropoksi-4-(pirolidin-3-iloksi)-fenil]-piridin-2-ilamin;

6-[2-izopropoksi-4-(pirolidin-3-iloksi)-fenil]-piridin-2-ilamin;

10 6-[2-metoksi-4-(pirolidin-3-iloksi)-fenil]-piridin-2-ilamin;

6-[2-metoksi-4-(1-metil-pirolidin-3-iloksi)-fenil]-piridin-2-ilamin;

15 6-[2-metoksi-4-(1-metil-pirolidin-3-iloksi)-fenil]-piridin-2-ilamin;

6-[2-metoksi-4-(2-metil-2-aza-biciklo[2.2.1]hept-5-iloksi)-fenil]-piridin-2-ilamin;

6-[2-metoksi-4-(1-metil-piperidin-4-iloksi)-fenil]-piridin-2-ilamin;

20 6-[4-(1-etil-piperidin-4-iloksi)-2-metoksi-fenil]-piridin-2-ilamin;

6-[5-alil-2-metoksi-4-(1-metil-pirolidin-3-iloksi)-fenil]-piridin-2-ilamin;

25 6-[2,6-dimetil-4-(3-piperidin-1-il-propoksi)-fenil]-piridin-2-ilamin;

6-[2,6-dimetil-4-(2-pirolidin-1-il-etoksi)-fenil]-piridin-2-ilamin;

6-{2,6-dimetil-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoksi]-fenil}-piridin-2-ilamin;

30 6-[2,6-dimetil-4-(2-morfolin-4-il-etoksi)-fenil]-piridin-2-ilamin;

6-{4-[2-(benzil-metil-amino)-etoksi]-2,6-dimetil-fenil}-piridin-2-ilamin;

35 2-[4-(6-amino-piridin-2-il)-3,5-dimetil-fenoksi]-acetamid;

6-[4-(2-amino-etoksi)-2,6-dimetil-fenil]-piridin-2-ilamin;

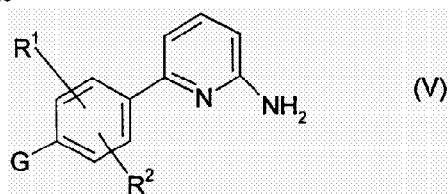
6-[2-izopropil-4-(2-pirolidin-1-il-etoksi)-fenil]-piridin-2-ilamin;

40 2-(2,5-dimetil-pirolidin-1-il)-6-[2-izopropil-4-(2-pirolidin-1-il-etoksi)-fenil]-piridin;

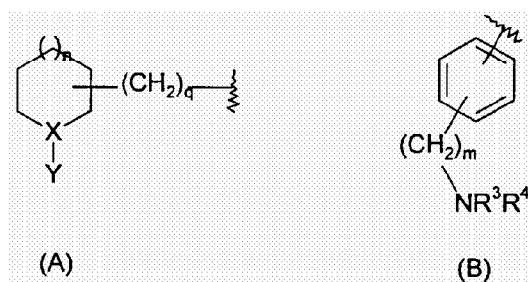
6-{4-[2-(3,5-dimetil-piperidin-1-il)-etoksi]-2-izopropil-fenil}-piridin-2-ilamin; i

45 6-[2-*tert*-butil-4-(2-pirolidin-1-il-etoksi)-fenil]-piridin-2-ilamin.

Drugi primjeri spojeva koji inhibiraju NOS, koje se može upotrijebiti u postupcima i u farmaceutskim pripravcima prema ovom izumu, spojevi su formule



50 gdje R¹ i R² se neovisno bira između vodika, hidroksi, metila i metoksi; a G je grupa formule



gdje n je 0 ili 1,

Y je NR^3R^4 , $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkil ili aralkil, gdje arilni ostatak navedenog aralkila je fenil ili naftil, a alkilni ostatak je nerazgranat ili razgranat i sadrži od 1-6 ugljikovih atoma, gdje navedeni $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkil i arilni ostatak navedenog aralkila mogu biti supstituirani s 1-3 supstituenta, po mogućnosti od 0-2 supstituenta, koje se neovisno bira između halo (primjerice klora, fluora, brom, joda), nitro, hidroksi, cijano, amino, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkoksi i $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkilamino;

X je N, gdje Y je $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkil, aralkil ili supstituirani $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkil, a X je CH, gdje Y je NR^3R^4 ;

q je 0, 1 ili 2;

m je 0, 1 ili 2; a

R^3 i R^4 se neovisno bira između vodika, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkila, tetrahidronaftalena i aralkila, gdje je arilni ostatak navedenog aralkila fenil ili naftil, a alkilni ostatak je nerazgranat ili razgranat i sadrži od 1-6 ugljikovih atoma, gdje navedeni $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkil, navedeni tetrahidronaftalen i arilni ostatak navedenog aralkila mogu izborno biti supstituirani s 1-3 supstituenta, po mogućnosti od 0-2 supstituenta, koje se neovisno bira između halo (primjerice klora, fluora, brom, joda), nitro, hidroksi, cijano, amino, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkoksi i $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkilamino;

ili, R^3 i R^4 tvore, zajedno s dušikom na koji su vezani, piperazinski, piperidinski ili pirolidinski prsten, ili azabicyklički prsten sa 6-14 članova, od kojih je 1-3 dušika dok su ostali ugljik, gdje primjer navedenog bicikličkog prstena je 3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-ilaminski prsten;

te gdje se navedene piperazinske, piperidinske i pirolidinske prstene može izborno supstituirati jednim ili više supstituenata, po mogućnosti od 0-2 supstituenta, koje se neovisno bira između amino, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkilamino, [di- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkil]amino, fenilom supstituiranih 5-6-eročanih heterocikličkih prstena s 1-4 atoma dušika u prstenu, benzoila, benzilmetila, benzilkarbonila, fenilaminokarbonila, feniletila i fenoksikarbonila, gdje fenilni ostaci svakog od gore navedenih supstituenata mogu izborno biti supstituirani jednim ili više supstituenata, po mogućnosti od 0-2 supstituenta, koje se neovisno bira između halo, $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alkila, $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alkoksi, nitro, amino, cijano, CF_3 i OCF_3 ;

i farmaceutski prihvatljive soli tih spojeva.

Primjeri preporučljivih spojeva formule V su oni, gdje NR^3R^4 je:

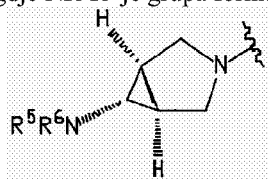
4-feniletilpiperazin-1-il;

4-metilpiperazin-1-il;

fenetilamino; ili

3-aza-bicyklo[3.1.0]heks-6-ilamin.

Drugi preporučljivi spojevi formule V su oni, gdje NR^3R^4 je grupa formule



gdje NR^5R^6 je NH_2 .

Specifični preporučljivi spojevi formule V uključuju:

- 3-{2-[4'-(6-Amino-piridin-2-il)-bifenil-4-il]-etil}-3-aza-biciklo[3.1.0]heks-6-ilamin;
- 6-[4'-(4-Fenetil-piperazin-1-ilmetil-bifenil-4-il)-piridin-2-ilamin;
- 5 3-[4'-(6-Amino-piridin-2-il)-bifenil-4-ilmetil]-3-aza-biciklo[3.1.0]heks-6-ilamin;
- 3-[4'-(6-Amino-piridin-2-il)-bifenil-3-ilmetil]-3-aza-biciklo[3.1.0]heks-6-ilamin;
- 2-Amino-*N*-[4'-(6-amino-piridin-2-il)-bifenil-3-il]-propionamid;
- 10 2-Amino-*N*-[4'-(6-amino-piridin-2-il)-bifenil-3-il]-3-fenil-propionamid;
- 6-[4-(1-Benzil-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-3-il)-fenil]-piridin-2-ilamin;
- 15 6-[4-(1-Benzil-piperidin-3-il)-fenil]-piridin-2-ilamin;
- 6-[4-(1-Benzil-piperidin-2-ilmetil)-fenil]-piridin-2-ilamin;
- 6-{4-[1-(2,2-Difenil-etil)-piperidin-2-ilmetil]-fenil}-piridin-2-ilamin;
- 20 6-[3-(2-Dimetilamino-ciklopentilmetil)-fenil]-piridin-2-ilamin;
- 6-[3-(2-(4-Metilpiperazin-1-il)-ciklopentilmetil)-fenil]-piridin-2-ilamin;
- 25 6-[4-(Piperidin-4-il)-fenil]-piridin-2-ilamin;
- 6-[3-(2-(*N*-Cikloheksilamino)-ciklopentilmetil)-fenil]-piridin-2-ilamin;
- 6-[3-(2-(*N*-Cikloheksilamino)-ciklopentilmetil)-fenil]-piridin-2-ilamin;
- 30 6-[3-(2-(*N*-Fenetilamino)-ciklopentilmetil)-fenil]-piridin-2-ilamin;
- 6-[3-(2-(*N*-Fenetilamino)-ciklopentilmetil)-fenil]-piridin-2-ilamin;
- 35 6-[3-(2-(4-Metilpiperazin-1-il)-cikloheksilmetil)-fenil]-piridin-2-ilamin;
- 6-[3-(2-(*N*-benzilamino)-cikloheksilmetil)-fenil]-piridin-2-ilamin;
- 6-{4-[2-(2-Etoksi-etilamino)-cikloheksilmetil]-fenil}-piridin-2-ilamin;
- 40 6-[4-(2-(4-Benzilpiperazin-1-il)-cikloheksilmetil)-fenil]-piridin-2-ilamin;
- 6-[4-(2-(4-(*N*-Izopropilacetamido)piperazin-1-il)-cikloheksilmetil)-fenil]-piridin-2-ilamin;
- 45 6-[4-((2-(Fenetil)-[2.2.1]biciklohept-1-il)metil)-fenil]-piridin-2-ilamin;
- 6-[4-((2-(3-aza-biciklo[3.1.0]heks-6-ilamino)-[2.2.1]biciklohept-1-il)metil)-fenil]-piridin-2-ilamin;
- 6-[2-(*N*-Fenetilamino)-5-fenil-cikloheksilmetil)metil)-fenil]-piridin-2-ilamin;
- 50 6-[4-((2-(Fenetil)-[2.2.1]biciklohept-1-il)-metil)-fenil]-piridin-2-ilamin;
- 6-(((2-(3-aza-biciklo[3.1.0]heks-6-ilamino)-5-fenil-cikloheksilmetil)metil)-fenil]-piridin-2-ilamin;
- 55 *N*-Metil-(2-aminopirid-6-il-benziliden)-oksindol;
- N*-Metil-(2-aminopirid-6-il-benzil)-oksindol;
- N*-(2-Dimetilaminoetil)-(2-aminopirid-6-il-benziliden)-oksindol;
- 60 *N*-(2-Dimetilaminoetil)-(2-aminopirid-6-il-benzil)-oksindol;

6-[(*N*-5-Izoksalilmetil)-4-(piperidin-4-il)-fenil]-piridin-2-ilamin;

6-[(*N*-Acetamido)-4-(piperidin-4-il)-fenil]-piridin-2-ilamin;

6-[(*N*-Benzoilmetil)-4-(piperidin-4-il)-fenil]-piridin-2-ilamin;

6-[(N-(3,4-Dimetoksibenzil))-4-(piperidin-4-il)-fenil]-piridin-2-ilamin;

6-[(*N*-(3,4-Metilendioksibenzil))-4-(piperidin-4-il)-fenil]-piridin-2-ilamin;

6-[(*N*-(2-Furil)metil)-4-(piperidin-4-il)-fenil]-piridin-2-ilamin;

N-[4'-(6-Amino-piridin-2-il)-bifenil-4-ilmetil]-5,6-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin;

6-[(*N*-(5-Izotiazolil)metil)-4-(piperidin-4-il)-fenil]-piridin-2-ilamin;

6-[(N-(5-Tiazolil)metil)-4-(piperidin-4-il)-fenil]-piridin-2-ilamin;

6-[(N-(2-Piridil)metil)-4-(piperidin-4-il)-fenil]-piridin-2-ilamin;

6-[(N-(3-Piridil)metil)-4-(piperidin-4-il)-fenil]-piridin-2-ilamin;

6-[(N-(2-Imidazolil)metil)-4-(piperidin-4-il)-fenil]-piridin-2-ilamin;

6-[*N*-(4-Imidazolil)metil)-4-(piperidin-4-il)-fenil]-piridin-2-ilamin;

6-[(*N*-(4-Piridil)metil)-4-(piperidin-4-il)-fenil]-piridin-2-ilamin;

6-[(N-(2-Furil)metil)-4-(pirolidin-3-il)-fenil]-piridin-2-ilamin;

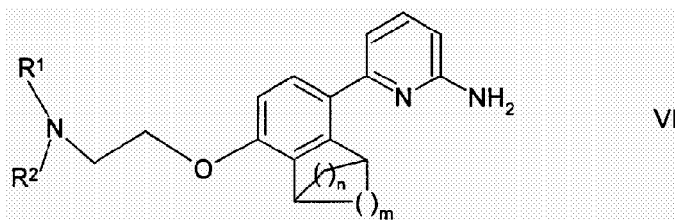
6-[(N-(2-Metil)propil)-4-(pirolidin-4-il)-fenil]-piridin-2-ilamin;

8-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-3-izobutil-3-aza-biciklo[3.2.1]oktan-8-ol;

8-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-3-furan-2-ilmetil-3-aza-biciklo[3.2.1]oktan-8-ol; i

8-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-3-benzil-3-aza-biciklo[3.2.1]oktan-8-ol.

Drugi primjeri inhibitora NOS, koje se može upotrijebiti u postupcima i u farmaceutskim pripravcima prema ovom izumu, spojevi su formule



gdje n i m u premoštenim prstenima neovisno su 1, 2 ili 3, a ugljik u jednom od navedenih premoštenih prstena može biti supstituiran heteroatomom, kojeg se bira između O, S i N, uz uvjet da ugljik na glavi mosta može biti supstituiran samo dušikom, a R¹ i R² se neovisno bira između C₁ do C₆ alkila, koji može biti nerazgranat, razgranat ili prstenast, ili može sadržavati i nerazgranate i prstenaste ili razgranate i prstenaste ostatke, gdje i R¹ i R² mogu biti neovisno izborno supstituirani s 1-3 supstituenta, po mogućnosti od 0-2 supstituenta, koje se neovisno bira između halo (primjerice klor, fluora, broma, joda), nitro, hidroksi, cijano, amino, (C₁-C₄) alkoksi i (C₁-C₄) alkilamino;

ili, R^1 i R^2 tvore, zajedno s dušikom na koji su vezani, piperazinski, azetidinski, piperidinski ili pirolidinski prsten, ili azabiciklički prsten sa 6-14 članova, od kojih je 1-3 dušika dok su ostali ugljik;

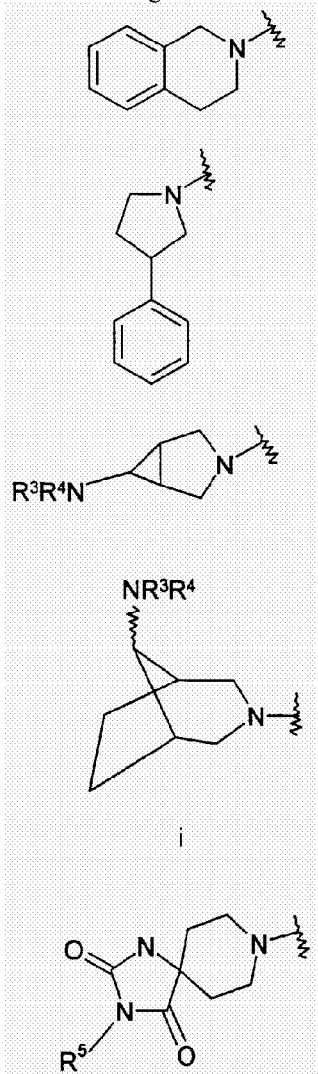
gdje distalni dušik na navedenom piperazinskom ili azabicikličkom prstenu je izborno supstituiran grupama R^3 i R^4 , gdje R^3 i R^4 se bira između vodika, C_1 do C_6 alkila, fenila, naftila, C_1 do C_6 alkil- $C(=O)-$, $HC(=O)-$, C_1 do C_6 alkoksi- $C(=O)-$, fenil- $C(=O)-$, naftil- $C(=O)-$, i $R^6R^7NC(=O)-$, gdje R^6 i R^7 se neovisno bira između vodika i C_1 do C_6 alkila, uz uvjet da gdje navedeni azabiciklički prsten je spirociklički prsten, distalni dušik na navedenom spirocikličkom prstenu je izborno supstituiran s R^5 , gdje R^5 se bira između vodika, C_1 do C_6 alkila, fenila, naftila, fenil- C_1 do C_6 alkil- i naftil C_1 do C_6 alkil-;

te gdje navedene piperazinske, azetidinske, piperidinske i pirolidinske prstene se može izborno supstituirati jednim ili više supstituenata, po mogućnosti od 0-2 supstituenta, koje se neovisno bira između C_1 do C_6 alkila, amino, C_1 do C_6 alkilamino, [di- C_1 - C_6 alkil]amino, fenilom supstituiranih 5-6-eročlanih heterocikličkih prstena s 1-4 atoma dušika u prstenu, benzoila, benzoilmetila, benzilkarbonila, fenilaminokarbonila, feniletila i fenoksikarbonila, gdje fenilni ostaci svakog od gore navedenih supstituenata mogu izborno biti supstituirani jednim ili više supstituenata, po mogućnosti od 0-2 supstituenta, koje se neovisno bira između halo, C_1 do C_3 alkila, C_1 do C_3 alkoksi, nitro, amino, cijano, CF_3 i OCF_3 ;

uz uvjet da ni jedan ugljikov atom nije supstituiran s više od jednog sustituenta, kojeg se bira između hidroksi, amino, alkoksi, alkilamino i dialkilamino;

i farmaceutski prihvatljive soli tih spojeva.

Primjeri azabicikličkih prstena, koje NR^1R^2 može tvoriti u gore navedenim spojevima formule VI, su



gdje R^3 i R^4 se bira između vodika, C_1 do C_6 alkila, fenila, naftila, C_1 do C_6 alkil- $C(=O)-$, $HC(=O)-$, C_1 do C_6 alkoksi- $C(=O)-$, fenil- $C(=O)-$, naftil- $C(=O)-$ i $R^6R^7NC(=O)-$, gdje R^6 i R^7 se neovisno bira između vodika i C_1 do C_6 alkila; a

R⁵ se bira između vodika, C₁ do C₆ alkila, fenila, naftila, fenil-C₁ do C₆ alkil- i naftil C₁ do C₆ alkil-.

Preporučljivi spojevi formule IV uključuju one gdje NR¹R² je izborno supstituiran piperidinski, azetidinski, piperazinski ili pirolidinski prsten ili 3-aza-biciklo[3.1.0]heks-6-ilaminski prsten;

gdje navedene piperazinske, azetidinske, piperidinske, pirolidinske i 3-aza-biciklo[3.1.0]heks-6-ilaminske prstene se može izborno supstituirati jednim ili više supstituenata, po mogućnosti od 0-2 supstituenta, koje se neovisno bira između C₁ do C₆ alkila, amino, C₁ do C₆ alkilamino, [di-C₁ do C₆ alkil]amino, fenilom supstituiranih 5-6-eročlanih heterocikličkih prstena s 1-4 atoma dušika u prstenu, benzoila, benzoilmetila, benzilkarbonila, fenilaminokarbonila, feniletila i fenoksikarbonila, gdje fenilne grupe svakog od gore navedenih supstituenata mogu izborno biti supstituirane jednim ili više supstituenata, po mogućnosti od 0-2 supstituenta, koje se neovisno bira između halo, C₁ do C₃ alkila, C₁ do C₃ alkoksi, nitro, amino, cijano, CF₃ i OCF₃;

i farmaceutski prihvatljive soli tih spojeva.

Slijedeći spojevi preporučljivi su spojevi formule VI:

6-[8-(2-Dimetilamino-etoksi)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il]-piridin-2-ilamin; i

6-[8-(2-Pirolidin-1-il-etoksi)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il]-piridin-2-ilamin.

Drugi spojevi formule VI su slijedeći:

6-[8-(2-Dimetilamino-etoksi)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-naftalen-5-il]-piridin-2-ilamin;

6-[8-(2-Pirolidin-1-il-etoksi)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-naftalen-5-il]-piridin-2-ilamin;

6-[8-(2-Dimetilamino-piperidin-1-il-etoksi)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il]-piridin-2-ilamin;

6-[8-(2-(6,7-Dimetoksi-tetrahidroizokinol-2-il)-etoksi)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il]-piridin-2-ilamin; i

6-[8-(2-(4-Metilpiperazin-1-il)-etoksi)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il]-piridin-2-ilamin.

Spojevi formula I-VI mogu sadržavati kiralne centre, te stoga mogu postojati u različitim enantomernim i diastereomernim oblicima. Ovaj izum odnosi se na gore navedene postupke liječenja, upotrebu i gore navedene farmaceutske pripravke, koji sadrže sve optičke izomere i sve stereoisomere spojeva formula I-VI i njihove smjese.

Izraz "alkil", kao što se ovdje upotrebljava, ukoliko nije drugačije navedeno, obuhvaća zasićene monovalentne ugljikovodične radikale, s nerazgranatim, razgranatim ili prstenaštim ostacima ili njihovim kombinacijama.

Izraz "jedan ili više supstituenata", kao što se ovdje upotrebljava, odnosi se na broj supstituenata koji iznosi od jedan do maksimalnog mogućeg broja supstituenata, na temelju broja raspoloživih veznih mjesta.

Izrazi "halo" i "halogen", kao što se ovdje upotrebljava, ukoliko nije drugačije navedeno, uključuju klor, fluor, brom i jod.

Gore navedene formule I-VI uključuju spojeve istovjetne gore opisanima, osim činjenice da je jedan ili više vodikovih, ugljikovih ili drugih atoma zamijenjen svojim izotopima. Takvi spojevi mogu biti korisni kao istraživačko i dijagnostičko oruđe u farmakokinetičkim studijama metabolizma i u testovima vezanja.

Primjeri SSRI koje se može upotrijebiti u postupcima i u farmaceutskim pripravcima prema ovom izumu su sertralin, fluoksetin, paroksetin, citalopram i fluvoksamin.

Primjeri antagonista receptora NK-1 koje se može upotrijebiti u postupcima i u farmaceutskim spojevima prema ovom izumu slijedeći su spojevi i njihove farmaceutski prihvatljive soli:

2-(Difenilmetil)-N-((2-difluormetoksi)fenil)metil-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-amin;

(2*S*,3*S*)-N-(2-Metoksi-5-trifluormetoksifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-amin;

(2*S*,3*S*)-2-Fenil-3-[2-(2,2,2-trifluoretoksi)benzil]-aminopiperidin;

(2*S*,3*S*)-3-(2-Metoksi-5-trifluormetoksibenzil)amino-2-fenilpiperidin;

(2*S*,3*S*)-1-(5,6-Dimetoksiheksil)-3-(2-metoksi-5-trifluormetoksibenzil)amino-2-fenilpiperidin;

(2*S*,3*S*)-2-Fenil-3-(2-trifluormetoksibenzil)aminopiperidin;

(2*S*,3*S*)-3-(2-Hidroksi-5-trifluormetoksibenzil)amino-2-fenilpiperidin;

(2*S*,3*S*)-3-[5-Klor-2-(2,2,2-trifluoretoksi)-benzil]amino-2-fenilpiperidin;

(2*S*,3*S*)-2-Fenil-3-(3-trifluormetoksibenzil)-aminopiperidin;

(2*S*,3*S*)-3-(5-*t*-Butil-2-trifluormetoksibenzil)amino-2-fenilpiperidin;

(2*S*,3*S*)-3-[5-Izopropil-2-(2,2,2-trifluoretoksi)-benzil]amino-2-fenilpiperidin;

(2*S*,3*S*)-3-[5-Dimetilamino-2-(2,2,2-trifluoretoksi)-benzil]amino-2-fenilpiperidin;

(2*S*,3*S*)-3-(2-Difluormetoksi-5-*N,N*-dimetilamino-benzil)amino-2-fenilpiperidin;

(2*S*,3*S*)-3-[2,5-bis(difluormetoksi)benzil]amino-2-fenilpiperidin;

(2*S*,3*S*)-3-(5-*t*-Butil-2-difluormetoksibenzil)amino-2-fenilpiperidin;

(2*S*,3*S*)-3-(2-Izopropoksi-5-trifluormetoksibenzil)amino-2-fenilpiperidin;

(2*S*,3*S*)-3-(2-Difluormetoksi-5-trifluormetoksibenzil)amino-2-fenilpiperidin;

(2*S*,3*S*)-3-(2-Etoksi-5-trifluormetoksibenzil)amino-2-fenilpiperidin;

(2*S*,3*S*)-3-(2-Difluormetoksi-5-nitrobenzil)amino-2-fenilpiperidin;

(2*S*,3*S*)-3-(2-Difluormetoksi-5-izopropilbenzil)amino-2-fenilpiperidin;

(2*S*,3*S*)-3-[5-Acetamido-2-(2,2,2-trifluormetoksi)-benzil]amino-2-fenilpiperidin;

(2*S*,3*S*)-3-(2-Difluormetoksi-5-etilbenzil)amino-2-fenilpiperidin;

cis-3-(5-*t*-Butil-2-metoksibenzil)amino-2-(3-trifluormetoksifenil)piperidin;

cis-3-(3,5-Dibromfenil)-3-(2-metoksi-5-trifluormetoksibenzil)aminopiperidin; i

(2*S*,3*S*)-3-(2-Difluormetoksi-5-metilbenzil)amino-2-fenilpiperidin.

Daljnji primjeri antagonista receptora NK-1 su:

(2*S*,3*S*)-3-(5-*tert*-butil-2-metoksibenzil)amino-2-(3-trifluormetoksifenil)piperidin;

(2*S*,3*S*)-3-(5-*tert*-butil-2-trifluormetoksibenzil)amino-2-fenilpiperidin;

2-(difenilmetil)-*N*-(2-metoksi-5-trifluormetoksi-fenil)metil-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-amin;

(2*S*,3*S*)-2-fenil-3-[2-(2,2,2-trifluoretoksibenzil)-aminopiperidin;

cis-3-(2-klorbenzilamino)-2-fenilpiperidin;

cis-3-(2-trifluormetilbenzilamino)-2-fenilpiperidin;

cis-3-(2-metoksibenzilamino)-2-(2-fluorfenil)-piperidin;

cis-3-(2-metoksibenzilamino)-2-(2-klorfenil)-piperidin;

- cis*-3-(2-metoksibenzilamino)-2-(2-metilfenil)-piperidin;
- cis*-3-(2-metoksibenzilamino)-2-(3-metoksifenil)-piperidin;
- 5 *cis*-3-(2-metoksibenzilamino)-2-(3-fluorfenil)-piperidin;
- cis*-3-(2-metoksibenzilamino)-2-(3-klorfenil)-piperidin;
- 10 *cis*-3-(2-metoksibenzilamino)-2-fenilpiperidin;
- cis*-3-(2-metoksibenzilamino)-2-(3-metilfenil)-piperidin;
- cis*-3-(2-metoksibenzilamino)-2-(4-fluorfenil)-piperidin;
- 15 *cis*-3-(2-metoksibenzilamino)-2-(3-tienil)-piperidin;
- cis*-3-(2-metoksibenzilamino)-2-fenilazaciklo-heptan;
- 3-(2-metoksibenzilamino)-4-metil-2-fenilpiperidin;
- 20 3-(2-metoksibenzilamino)-5-metil-2-fenilpiperidin;
- 3-(2-metoksibenzilamino)-6-metil-2-fenilpiperidin;
- 25 (2*S*,3*S*)-3-(2-metoksibenzilamino)-2-fenilpiperidin;
- (2*S*,3*S*)-1-(5-karboetoksiksipent-1-il)-3-(2-metoksibenzil-amino)-2-fenilpiperidin;
- (2*S*,3*S*)-1-(6-hidroksi-heks-1-il)-3-(2-metoksibenzil-amino)-2-fenilpiperidin;
- 30 (2*S*,3*S*)-1-(4-hidroksi-4-fenilbut-1-il)-3-(2-metoksi-benzilamino)-2-fenilpiperidin;
- (2*S*,3*S*)-1-(4-okso-4-fenilbut-1-il)-3-(2-metoksibenzil-amino)-2-fenilpiperidin;
- 35 (2*S*,3*S*)-1-(5,6-dihidroksiheks-1-il)-3-(2-metoksibenzil-amino)-2-fenilpiperidin;
- cis*-3-(5-fluor-2-metoksibenzilamino)-2-fenilpiperidin;
- (2*S*,3*S*)-1-[4-(4-fluorfenil)-4-oksobut-1-il]-3-(2-metoksibenzilamino)-2-fenilpiperidin;
- 40 (2*S*,3*S*)-1-[4-(4-fluorfenil)-4-hidroksibut-1-il]-3-(2-metoksibenzilamino)-2-fenilpiperidin;
- cis*-3-(2-metoksi-5-metilbenzilamino)-2-fenil-piperidin;
- 45 (2*S*,3*S*)-1-(4-benzamidobut-1-il)-3-(2-metoksibenzil-amino)-2-fenilpiperidin;
- cis*-3-(2-metoksinaft-1-ilmetilamino)-2-fenil-piperidin;
- (2*S*,3*S*)-3-(2-metoksibenzilamino)-1-(5-*N*-metil-karboksamidopent-1-il)-2-fenilpiperidin;
- 50 (2*S*,3*S*)-1-(4-cijanobut-1-il)-3-(2-metoksibenzilamino)-2-fenilpiperidin;
- (2*S*,3*S*)-1-[4-(2-naftamido)but-1-il]-3-(2-metoksi-benzilamino)-2-fenilpiperidin;
- 55 (2*S*,3*S*)-1-(5-benzamidopent-1-il)-3-(2-metoksibenzil-amino)-2-fenilpiperidin;
- (2*S*,3*S*)-1-(5-aminopent-1-il)-3-(2-metoksibenzilamino)-2-fenilpiperidin;
- (2*S*,3*S*)-3-(5-klor-2-metoksibenzilamino)-2-fenil-piperidin;
- 60 (2*S*,3*S*)-3-(2,5-dimetoksibenzilamino)-2-fenil-piperidin;

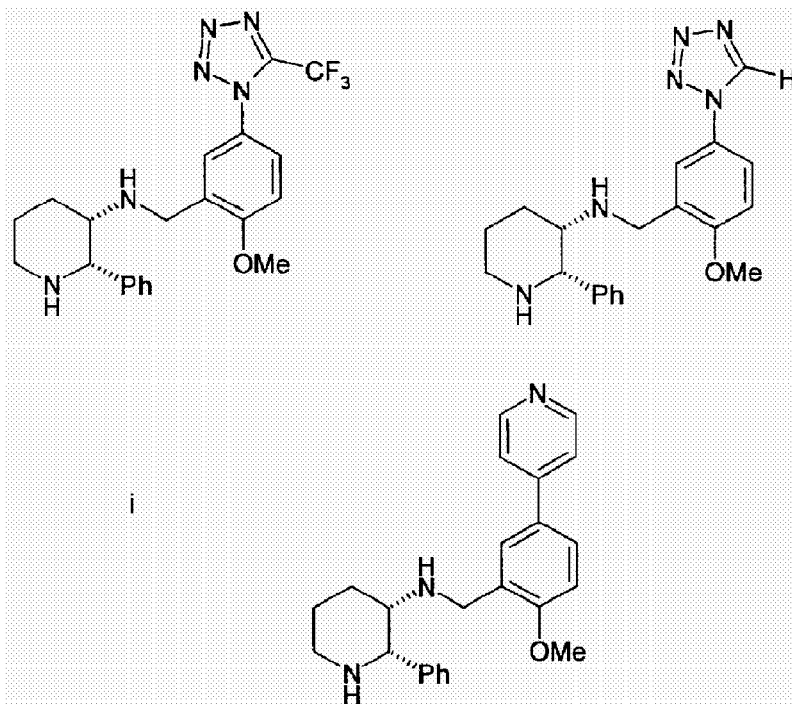
- cis*-3-(3,5-difluor-2-metoksibenzilamino)-2-fenil-piperidin;
- cis*-3-(4,5-difluor-2-metoksibenzilamino)-2-fenil-piperidin;
- 5 *cis*-3-(2,5-dimetoksibenzilamino)-1-[4-(4-fluorfenil)-4-oksobut-1-il]-2-fenilpiperidin;
- cis*-3-(5-klor-2-metoksibenzilamino)-1-(5,6-dihidroksiheks-1-il)-2-fenilpiperidin;
- 10 *cis*-1-(5,6-dihidroksiheks-1-il)-3-(2,5-dimetoksi-benzilamino)-2-fenilpiperidin;
- cis*-2-fenil-3-[2-(prop-2-iloksi)benzilamino]piperidin;
- cis*-3-(2,5-dimetoksibenzil)amino-2-(3-metoksi-fenil)piperidin-hidroklorid;
- 15 *cis*-3-(5-klor-2-metoksibenzil)amino-2-(3-metoksi-fenil)piperidin-dihidroklorid;
- cis*-3-(5-klor-2-metoksibenzil)amino-2-(3-klor-fenil)piperidin-dihidroklorid;
- 20 3-(2-metoksibenzilamino)-2,4-difenilpiperidin;
- cis*-3-(2-metoksibenzilamino)-2-fenilpirolidin;
- (2*S*,3*S*)-3-(5-etil-2-metoksibenzil)amino-2-fenil-piperidin;
- 25 (2*S*,3*S*)-3-(5-*n*-butil-2-metoksibenzil)amino-2-fenil-piperidin;
- (2*S*,3*S*)-3-(2-metoksi-5-*n*-propilbenzil)amino-2-fenil-piperidin;
- 30 (2*S*,3*S*)-3-(5-izopropil-2-metoksibenzil)amino-2-fenil-piperidin;
- (2*S*,3*S*)-3-(5-*s*-butil-2-metoksibenzil)amino-2-fenil-piperidin;
- (2*S*,3*S*)-3-(5-*t*-butil-2-metoksibenzil)amino-2-fenil-piperidin;
- 35 (2*S*,3*S*)-3-(2-metoksi-5-fenilbenzil)amino-2-fenil-piperidin;
- [4-metoksi-3-((2*S*,3*S*)-2-fenilpiperidin-3-ilaminometil)fenil]-metilamid 2,4-dimetiltiazol-5-sulfonske kiseline;
- 40 *N*-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-*N*-[4-metoksi-3-((2*S*,3*S*)-2-fenilpiperidin-3-il-aminometil)fenil]-metansulfonamid;
- {5-[(4,5-dimetiltiazol-2-il)metilamino]-2-metoksibenzil}-((2*S*,3*S*)-2-fenilpiperidin-3-il)amin;
- {5-(4,5-dimetiltiazol-2-ilamino)-2-metoksibenzil}-((2*S*,3*S*)-2-fenilpiperidin-3-il)amin;
- 45 metil-[3-((2*S*,3*S*)-2-fenilpiperidin-3-ilaminometil)-4-fluormetoksifenil]-amid 4,5-dimetiltiazol-2-sulfonske kiseline;
- [4-izopropoksi-3-((2*S*,3*S*)-2-fenilpiperidin-3-ilaminometil)fenil]-metilamid 2,4-dimetiltiazol-5-sulfonske kiseline;
- 50 [4-izopropoksi-3-((2*S*,3*S*)-2-fenilpiperidin-3-ilaminometil)fenil]-izopropilamid 2,4-dimetiltiazol-5-sulfonske kiseline;
- [4-metoksi-3-((2*S*,3*S*)-2-fenilpiperidin-3-ilaminometil)fenil]-izopropilamid 2,4-dimetiltiazol-5-sulfonske kiseline;
- [4-metoksi-3-((2*S*,3*S*)-2-fenilpiperidin-3-ilaminometil)fenil]-izobutilamid 2,4-dimetiltiazol-5-sulfonske kiseline;
- 55 [4-izopropoksi-3-((2*S*,3*S*)-2-fenilpiperidin-3-ilaminometil)fenil]-izobutilamid 2,4-dimetiltiazol-5-sulfonske kiseline;
- (2*S*,3*S*)-*N*-(5-izopropil-2-metoksifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabicyklo[2.2.2]-oktan-3-amin;
- 60 (2*S*,3*S*)-*N*-(5-*tert*-butil-2-metoksifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-amin;

- (2*S*,3*S*)-*N*-(5-metil-2-metoksifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-3-amin;
- (2*S*,3*S*)-*N*-(5-etil-2-metoksifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-3-amin;
- 5 (2*S*,3*S*)-*N*-(5-izopropil-2-metoksifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-3-amin;
- (2*S*,3*S*)-*N*-(5-*sec*-butil-2-metoksifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-3-amin;
- 10 (2*S*,3*S*)-*N*-(5-*n*-propil-2-metoksifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-3-amin;
- (3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-*N,N*-dietil-5-(5-izopropil-2-metoksi-benzilamino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-3-karboksamid;
- (3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-*N,N*-dietil-5-(2,5-dimetoksi-benzilamino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-3-karboksamid;
- 15 (3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(5-izopropil-2-metoksibenzilamino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-3-karboksilna kiselina;
- (3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(2-metoksi-2-metiltiobenzilamino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-3-karboksilna kiselina;
- 20 (3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(2,5-dimetoksibenzilamino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-3-karboksilna kiselina;
- (3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(2-metoksi-5-metilbenzilamino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-3-karboksilna kiselina;
- (3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(5-etil-2-metoksibenzilamino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-3-karboksilna kiselina;
- 25 (3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(2-metoksil-5-*n*-propilbenzilamino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-3-karboksilna kiselina;
- (3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(5-*sec*-butil-2-metoksibenzilamino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-3-karboksilna kiselina;
- 30 (3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(5-*N*-metil-metansulfonilamino-2-metoksi-benzilamino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-3-karboksilna kiselina;
- (3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(2-metoksi-5-metilsulfinilbenzil-amino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-3-karboksilna kiselina;
- 35 (3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(2-metoksi-5-trifluormetoksibenzilamino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-3-karboksilna kiselina;
- (3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(2-metoksi-5-metilsulfonilbenzilamino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-3-karboksilna kiselina;
- 40 (3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(5-dimetilamino-2-metoksibenzilamino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-3-karboksilna kiselina;
- (3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(5-izopropil-2-metoksibenzilamino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-2-karboksilna kiselina;
- 45 (3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(2-metoksi-5-metiltiobenzilamino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-2-karboksilna kiselina;
- (3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(2,5-dimetoksibenzilamino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-2-karboksilna kiselina;
- (3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(2-metoksi-5-metilbenzilamino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-2-karboksilna kiselina;
- 50 (3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(5-etil-2-metoksibenzilamino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-2-karboksilna kiselina;
- (3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(2-metoksi-5-*n*-propilbenzilamino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-2-karboksilna kiselina;
- 55 (3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(5-*sec*-butil-2-metoksibenzilamino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-2-karboksilna kiselina;
- (3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(5-*N*-metil-metansulfonilamino-2-metoksibenzil-amino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-2-karboksilna kiselina;
- 60 (3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(2-metoksi-5-metilsulfinilbenzilamino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-2-karboksilna kiselina;

(3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(2-metoksi-5-trifluormetoksibenzilamino)-6-difenilmetil-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-2-karboksilna kiselina;

(3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(2-metoksi-5-metilsulfonilbenzilamino)-6-difenilmetil-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-2-karboksilna kiselina;

(3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(5-dimetilamino-2-metoksibenzilamino)-6-difenilmetil-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-2-karboksilna kiselina;



Ove spojeve može se dobiti kao što je opisano u PCT patentnoj prijavi WO 95/08549 objavljenoj 30. ožujka 1995.

Drugi primjeri antagonista receptora NK-1 koje se može upotrijebiti u postupcima i farmaceutskim pripravcima prema ovom izumu su oni koje se navodi u slijedećim referencama, uključenim ovdje u svojoj cijelosti: US patent 5.162.339 objavljen 11. studenog 1992., US patent 5.232.929 objavljen 3. kolovoza 1993., Međunarodna patentna prijava WO 92/20676 objavljena 26. studenog 1992., Međunarodna patentna prijava WO 93/00331 objavljena 7. siječnja 1993., US patent br. 5.773.450 i Međunarodna patentna prijava WO 92/21677 objavljeni 10. prosinca 1992., Međunarodna patentna prijava WO 93/00330 objavljena 7. siječnja 1993., Međunarodna patentna prijava WO 93/06099 objavljena 1. travnja 1993., Međunarodna patentna prijava WO 93/10073 objavljena 27. svibnja 1993., Međunarodna patentna prijava WO 92/06079 objavljena 16. travnja 1992., Međunarodna patentna prijava WO 92/12151 objavljena 23. srpnja 1992., Međunarodna patentna prijava WO 92/15585 objavljena 17. rujna 1992., Međunarodna patentna prijava WO 93/10073 objavljena 27. svibnja 1993., Međunarodna patentna prijava WO 93/19064 objavljena 30. rujna 1993., Međunarodna patentna prijava WO 94/08997 objavljena 28. travnja 1994., Međunarodna patentna prijava WO 94/04496 objavljena 3. ožujka 1994., US patentna prijava 988.653 podnijeta 10. prosinca 1992., US patentna prijava 026.382 podnijeta 4. ožujka 1993., US patentna prijava 123.306 podnijeta 17. rujna 1993., i US patentna prijava 072.629 podnijeta 4. lipnja 1993. Sve gore navedene Međunarodne patentne prijave naznačene su za SAD, a podnijete su SAD prijemnom uredu za PCT. Evropska patentna prijava EP 499.313 objavljena 19. kolovoza 1992., Evropska patentna prijava EP 520.555 objavljena 30. prosinca 1992., Evropska patentna prijava EP 522.808 objavljena 13. siječnja 1993., Evropska patentna prijava EP 528.495 objavljena 24. veljače 1993., PCT patentna prijava WO 93/14084 objavljena 22. srpnja 1993., PCT patentna prijava WO 93/01169 objavljena 21. siječnja 1993., PCT patentna prijava WO 93/01165 objavljena 21. siječnja 1993., PCT patentna prijava WO 93/01159 objavljena 21. siječnja 1993., PCT patentna prijava WO 92/20661 objavljena 26. studenog 1992., Evropska patentna prijava EP 517.589 objavljena 12. prosinca 1992., Evropska patentna prijava EP 428.434 objavljena 28. ožujka 1990., Evropska patentna prijava EP 360.390 objavljena 28. ožujka 1990., PCT patentna prijava WO 95/19344 objavljena 20. srpnja 1995., PCT patentna prijava WO 95/23810 objavljena 8. rujna 1995., PCT patentna prijava WO 95/20575 objavljena 3. kolovoza 1995., i PCT patentna prijava WO 95/28418 objavljena 26. listopada 1995.

Preporučljive izvedbe ovog izuma odnose se na gore navedene postupke i farmaceutske pripravke u kojima se upotrebljava SSRI, gdje navedeni SSRI je sertralin. Druge preporučljive izvedbe ovog izuma su postupak i gore

navedeni farmaceutski pripravci, u kojima se upotrebljava sertralin, u kombinaciji s pripravkom formule I, II, III, IV, V ili VI, koji inhibira NOS.

5 Druge preporučljive izvedbe ovog izuma su navedeni farmaceutski pripravci i postupci u kojima se upotrebljava sertralin, u kombinaciji s antagonistom receptora NK-1, gdje se taj antagonist receptora NK-1 bira između jednog od slijedećih spojeva i njihovih farmaceutski prihvatljivih soli:

- 2-(Difenilmetil)-*N*-((2-difluormetoksi)fenil)-metil-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-amina;
- 10 (2*S*,3*S*)-*N*-(2-Metoksi-5-trifluormetoksifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-amina;
- (2*S*,3*S*)-2-Fenil-3-[2-(2,2,2-trifluoretoksi)benzil]-aminopiperidina;
- (2*S*,3*S*)-3-(2-Metoksi-5-trifluormetoksibenzil)amino-2-fenilpiperidina;
- 15 (2*S*,3*S*)-1-(5,6-Dimetoksiheksil)-3-(2-metoksi-5-trifluormetoksibenzil)amino-2-fenilpiperidina;
- (2*S*,3*S*)-2-Fenil-3-(2-trifluormetoksibenzil)aminopiperidina;
- 20 (2*S*,3*S*)-3-(2-Hidroksi-5-trifluormetoksibenzil)amino-2-fenilpiperidina;
- (2*S*,3*S*)-3-[5-Klor-2-(2,2,2-trifluoretoksi)-benzil]amino-2-fenilpiperidina;
- (2*S*,3*S*)-2-Fenil-3-(3-trifluormetoksibenzil)-aminopiperidina;
- 25 (2*S*,3*S*)-3-(5-*t*-Butil-2-trifluormetoksibenzil)amino-2-fenilpiperidin;
- (2*S*,3*S*)-3-[5-Izopropil-2-(2,2,2-trifluoretoksi)-benzil]amino-2-fenilpiperidina;
- 30 (2*S*,3*S*)-3-[5-Dimetilamino-2-(2,2,2-trifluoretoksi)-benzil]amino-2-fenilpiperidina;
- (2*S*,3*S*)-3-(2-Difluormetoksi-5-*N,N*-dimetilamino-benzil)amino-2-fenilpiperidina;
- (2*S*,3*S*)-3-[2,5-bis(difluormetoksi)benzil]amino-2-fenilpiperidina;
- 35 (2*S*,3*S*)-3-(5-*t*-Butil-2-difluormetoksibenzil)amino-2-fenilpiperidina;
- (2*S*,3*S*)-3-(2-Izopropoksi-5-trifluormetoksibenzil)amino-2-fenilpiperidina;
- 40 (2*S*,3*S*)-3-(2-Difluormetoksi-5-trifluormetoksibenzil)-amino-2-fenilpiperidina;
- (2*S*,3*S*)-3-(2-Etoksi-5-trifluormetoksibenzil)amino-2-fenilpiperidina;
- (2*S*,3*S*)-3-(2-Difluormetoksi-5-nitrobenzil)amino-2-fenilpiperidina;
- 45 (2*S*,3*S*)-3-(2-Difluormetoksi-5-izopropilbenzil)amino-2-fenilpiperidina;
- (2*S*,3*S*)-3-[5-Acetamido-2-(2,2,2-trifluoretoksi)-benzil]amino-2-fenilpiperidina;
- 50 (2*S*,3*S*)-3-(2-Difluormetoksi-5-etilbenzil)amino-2-fenilpiperidina;
- cis*-3-(5-*t*-Butil-2-metoksibenzil)amino-2-(3-trifluormetoksifenil)piperidina;
- cis*-3-(3,5-Dibromfenil)-3-(2-metoksi-5-trifluormetoksibenzil)aminopiperidin;
- 55 (2*S*,3*S*)-3-(2-Difluormetoksi-5-metilbenzil)amino-2-fenilpiperidina;
- (2*S*,3*S*)-3-(5-*tert*-butil-2-metoksibenzil)amino-2-(3-trifluormetoksifenil)piperidina;
- 60 (2*S*,3*S*)-3-(5-*tert*-butil-2-trifluormetoksibenzil)amino-2-fenilpiperidina;

2-(difenilmetil)-*N*-(2-metoksi-5-trifluormetoksi-fenil)metil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-3-amina;

cis-3-(2-klorbenzilamino)-2-fenilpiperidina;

5 *cis*-3-(2-trifluormetilbenzilamino)-2-fenilpiperidina;

cis-3-(2-metoksibenzilamino)-2-(2-fluorfenil)-piperidina;

cis-3-(2-metoksibenzilamino)-2-(2-klorfenil)-piperidina;

10 *cis*-3-(2-metoksibenzilamino)-2-(2-metilfenil)-piperidina;

cis-3-(2-metoksibenzilamino)-2-(3-metoksifenil)-piperidina;

15 *cis*-3-(2-metoksibenzilamino)-2-(3-fluorfenil)-piperidina;

cis-3-(2-metoksibenzilamino)-2-(3-klorfenil)-piperidina;

cis-3-(2-metoksibenzilamino)-2-fenilpiperidina;

20 *cis*-3-(2-metoksibenzilamino)-2-(3-metilfenil)-piperidina;

cis-3-(2-metoksibenzilamino)-2-(4-fluorfenil)-piperidina;

25 *cis*-3-(2-metoksibenzilamino)-2-(3-tienil)-piperidina;

cis-3-(2-metoksibenzilamino)-2-fenilazaciklo-heptana;

3-(2-metoksibenzilamino)-4-metil-2-fenilpiperidina;

30 3-(2-metoksibenzilamino)-5-metil-2-fenilpiperidina;

3-(2-metoksibenzilamino)-6-metil-2-fenilpiperidina;

35 (2*S*,3*S*)-3-(2-metoksibenzilamino)-2-fenilpiperidina;

(2*S*,3*S*)-1-(5-karboetoksipent-1-il)-3-(2-metoksibenzil-amino)-2-fenilpiperidina;

(2*S*,3*S*)-1-(6-hidroksi-heks-1-il)-3-(2-metoksibenzil-amino)-2-fenilpiperidina;

40 (2*S*,3*S*)-1-(4-hidroksi-4-fenilbut-1-il)-3-(2-metoksibenzil-amino)-2-fenilpiperidina;

(2*S*,3*S*)-1-(4-okso-4-fenilbut-1-il)-3-(2-metoksibenzil-amino)-2-fenilpiperidina;

45 (2*S*,3*S*)-1-(5,6-dihidroksiheks-1-il)-3-(2-metoksibenzil-amino)-2-fenilpiperidina;

cis-3-(5-fluor-2-metoksibenzilamino)-2-fenilpiperidina;

(2*S*,3*S*)-1-[4-(4-fluorfenil)-4-oksobut-1-il]-3-(2-metoksibenzilamino)-2-fenilpiperidina;

50 (2*S*,3*S*)-1-[4-(4-fluorfenil)-4-hidroksibut-1-il]-3-(2-metoksibenzilamino)-2-fenilpiperidina;

cis-3-(2-metoksi-5-metilbenzilamino)-2-fenil-piperidina;

55 (2*S*,3*S*)-1-(4-benzamidobut-1-il)-3-(2-metoksibenzil-amino)-2-fenilpiperidina;

cis-3-(2-metoksinaft-1-ilmetilamino)-2-fenil-piperidina;

(2*S*,3*S*)-3-(2-metoksibenzilamino)-1-(5-*N*-metil-karboksamidopent-1-il)-2-fenilpiperidina;

60 (2*S*,3*S*)-1-(4-cijanobut-1-il)-3-(2-metoksibenzilamino)-2-fenilpiperidina;

- (2*S*,3*S*)-1-[4-(2-naftamido)but-1-il]-3-(2-metoksi-benzilamino)-2-fenilpiperidina;
- (2*S*,3*S*)-1-(5-benzamidopent-1-il)-3-(2-metoksibenzil-amino)-2-fenilpiperidina;
- 5 (2*S*,3*S*)-1-(5-aminopent-1-il)-3-(2-metoksibenzilamino)-2-fenilpiperidina;
- (2*S*,3*S*)-3-(5-klor-2-metoksibenzilamino)-2-fenil-piperidina;
- 10 (2*S*,3*S*)-3-(2,5-dimetoksibenzilamino)-2-fenil-piperidina;
- cis*-3-(3,5-difluor-2-metoksibenzilamino)-2-fenil-piperidina;
- cis*-3-(4,5-difluor-2-metoksibenzilamino)-2-fenil-piperidina;
- 15 *cis*-3-(2,5-dimetoksibenzilamino)-1-[4-(4-fluorfenil)-4-oksobut-1-il]-2-fenilpiperidina;
- cis*-3-(5-klor-2-metoksibenzilamino)-1-(5,6-dihidroksiheks-1-il)-2-fenilpiperidina;
- 20 *cis*-1-(5,6-dihidroksiheks-1-il)-3-(2,5-dimetoksi-benzilamino)-2-fenilpiperidina;
- cis*-2-fenil-3-[2-(prop-2-iloksi)benzilamino]piperidina;
- cis*-3-(2,5-dimetoksibenzil)amino-2-(3-metoksi-fenil)piperidin-hidroklorida;
- 25 *cis*-3-(5-klor-2-metoksibenzil)amino-2-(3-metoksifenil)piperidin-dihidroklorida;
- cis*-3-(5-klor-2-metoksibenzil)amino-2-(3-klor-fenil)piperidin-dihidroklorida;
- 30 3-(2-metoksibenzilamino)-2,4-difenilpiperidina;
- cis*-3-(2-metoksibenzilamino)-2-fenilpirolidina;
- (2*S*,3*S*)-3-(5-etil-2-metoksibenzil)amino-2-fenil-piperidina;
- 35 (2*S*,3*S*)-3-(5-*n*-butil-2-metoksibenzil)amino-2-fenil-piperidina;
- (2*S*,3*S*)-3-(2-metoksi-5-*n*-propilbenzil)amino-2-fenil-piperidina;
- 40 (2*S*,3*S*)-3-(5-izopropil-2-metoksibenzil)amino-2-fenil-piperidina;
- (2*S*,3*S*)-3-(5-*s*-butil-2-metoksibenzil)amino-2-fenil-piperidina;
- (2*S*,3*S*)-3-(5-*t*-butil-2-metoksibenzil)amino-2-fenil-piperidina;
- 45 (2*S*,3*S*)-3-(2-metoksi-5-fenilbenzil)amino-2-fenil-piperidina;
- [4-metoksi-3-((2*S*,3*S*)-2-fenilpiperidin-3-ilaminometil)fenil]-metilamida 2,4-dimetiltiazol-5-sulfonske kiseline;
- 50 *N*-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-*N*-[4-metoksi-3-((2*S*,3*S*)-2-fenilpiperidin-3-il-aminometil)fenil]-metansulfonamida;
- {5-[4,5-dimetiltiazol-2-il)metilamino]-2-metoksibenzil} -((2*S*,3*S*)-2-fenilpiperidin-3-il)amina;
- {5-(4,5-dimetiltiazol-2-ilamino)-2-metoksibenzil} -((2*S*,3*S*)-2-fenilpiperidin-3-il)amina;
- 55 metil-[3-((2*S*,3*S*)-2-fenilpiperidin-3-ilaminometil)-4-fluormetoksifenil]-amida 4,5-dimetiltiazol-2-sulfonske kiseline;
- [4-izopropoksi-3-((2*S*,3*S*)-2-fenilpiperidin-3-ilaminometil)fenil]-metilamida 2,4-dimetiltiazol-5-sulfonske kiseline;
- 60 [4-izopropoksi-3-((2*S*,3*S*)-2-fenilpiperidin-3-ilaminometil)fenil]-izopropilamida 2,4-dimetiltiazol-5-sulfonske kiseline;

- [4-metoksi-3-((2*S*,3*S*)-2-fenilpiperidin-3-ilaminometil)fenil]-izopropilamida 2,4-dimetiltiazol-5-sulfonske kiseline;
- [4-metoksi-3-((2*S*,3*S*)-2-fenilpiperidin-3-ilaminometil)fenil]-izobutilamida 2,4-dimetiltiazol-5-sulfonske kiseline;
- 5 [4-izopropoksi-3-((2*S*,3*S*)-2-fenilpiperidin-3-ilaminometil)fenil]-izobutilamida 2,4-dimetiltiazol-5-sulfonske kiseline;
- (2*S*,3*S*)-*N*-(5-izopropil-2-metoksifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-3-amina;
- (2*S*,3*S*)-*N*-(5-*tert*-butil-2-metoksifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-3-amina;
- 10 (2*S*,3*S*)-*N*-(5-metil-2-metoksifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-3-amina;
- (2*S*,3*S*)-*N*-(5-etil-2-metoksifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-3-amina;
- 15 (2*S*,3*S*)-*N*-(5-izopropil-2-metoksifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-3-amina;
- (2*S*,3*S*)-*N*-(5-*sec*-butil-2-metoksifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-3-amina;
- (2*S*,3*S*)-*N*-(5-*n*-propil-2-metoksifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-3-amina;
- 20 (3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-*N,N*-dietil-5-(5-izopropil-2-metoksi-benzilamino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-3-karboksamida;
- (3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-*N,N*-dietil-5-(2,5-dimetoksibenzilamino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-3-karboksamida;
- 25 (3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(5-izopropil-2-metoksibenzilamino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-3-karboksilne kiseline;
- (3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(2-metoksi-2-metiltiobenzilamino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-3-karboksilne kiseline;
- 30 (3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(2,5-dimetoksibenzilamino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-3-karboksilne kiseline;
- (3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(2-metoksi-5-metilbenzilamino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-3-karboksilne kiseline;
- 35 (3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(5-etil-2-metoksibenzilamino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-3-karboksilne kiseline;
- (3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(2-metoksi-5-*n*-propilbenzilamino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-3-karboksilne kiseline;
- (3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(5-*sec*-butil-2-metoksibenzilamino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-3-karboksilne kiseline;
- 40 (3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(5-*N*-metil-metansulfonilamino-2-metoksi-benzilamino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-3-karboksilne kiseline;
- (3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(2-metoksi-5-metilsulfinilbenzil-amino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-3-karboksilne kiseline;
- 45 (3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(2-metoksi-5-trifluormetoksibenzilamino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-3-karboksilne kiseline;
- (3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(2-metoksi-5-metilsulfonilbenzilamino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-3-karboksilne kiseline;
- 50 (3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(5-dimetilamino-2-metoksibenzilamino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-3-karboksilne kiseline;
- (3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(5-izopropil-2-metoksibenzilamino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-2-karboksilne kiseline;
- 55 (3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(2-metoksi-5-metiltiobenzilamino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-2-karboksilne kiseline;
- (3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(2,5-dimetoksibenzilamino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-2-karboksilne kiseline;
- (3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(2-metoksi-5-metilbenzilamino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-2-karboksilne kiseline;
- 60 (3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(5-etil-2-metoksibenzilamino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-2-karboksilne kiseline;

(3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(2-metoksi-5-*n*-propilbenzilamino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-2-karboksilne kiseline;

(3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(5-*sec*-butil-2-metoksibenzilamino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-2-karboksilne kiseline;

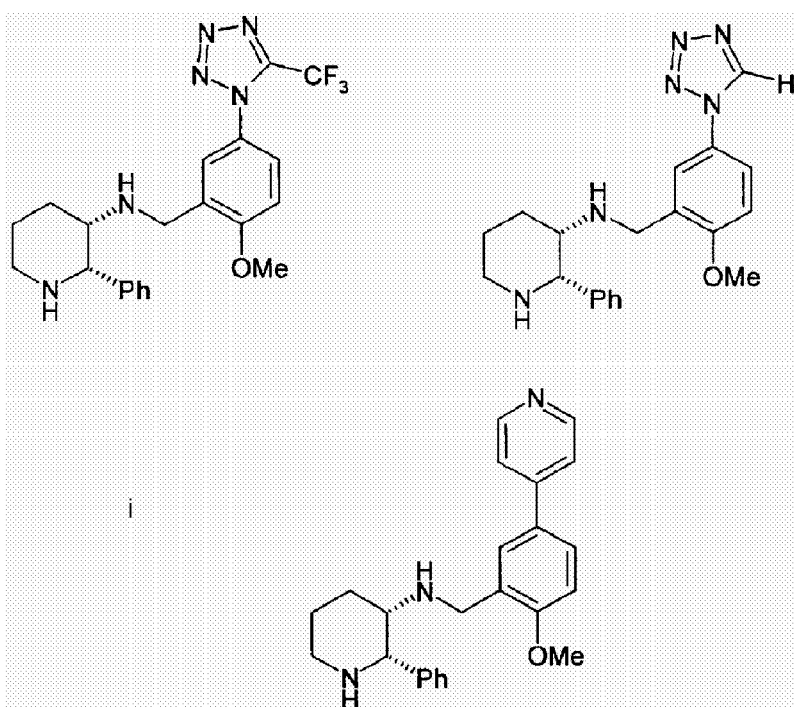
(3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(5-*N*-metil-metansulfonilamino-2-metoksibenzil-amino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-2-karboksilne kiseline;

(3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(2-metoksi-5-metilsulfinilbenzilamino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-2-karboksilne kiseline;

(3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(2-metoksi-5-trifluormetoksibenzilamino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-2-karboksilne kiseline;

(3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(2-metoksi-5-metilsulfonilbenzilamino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-2-karboksilne kiseline;

(3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(5-dimetilamino-2-metoksibenzilamino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-2-karboksilne kiseline;



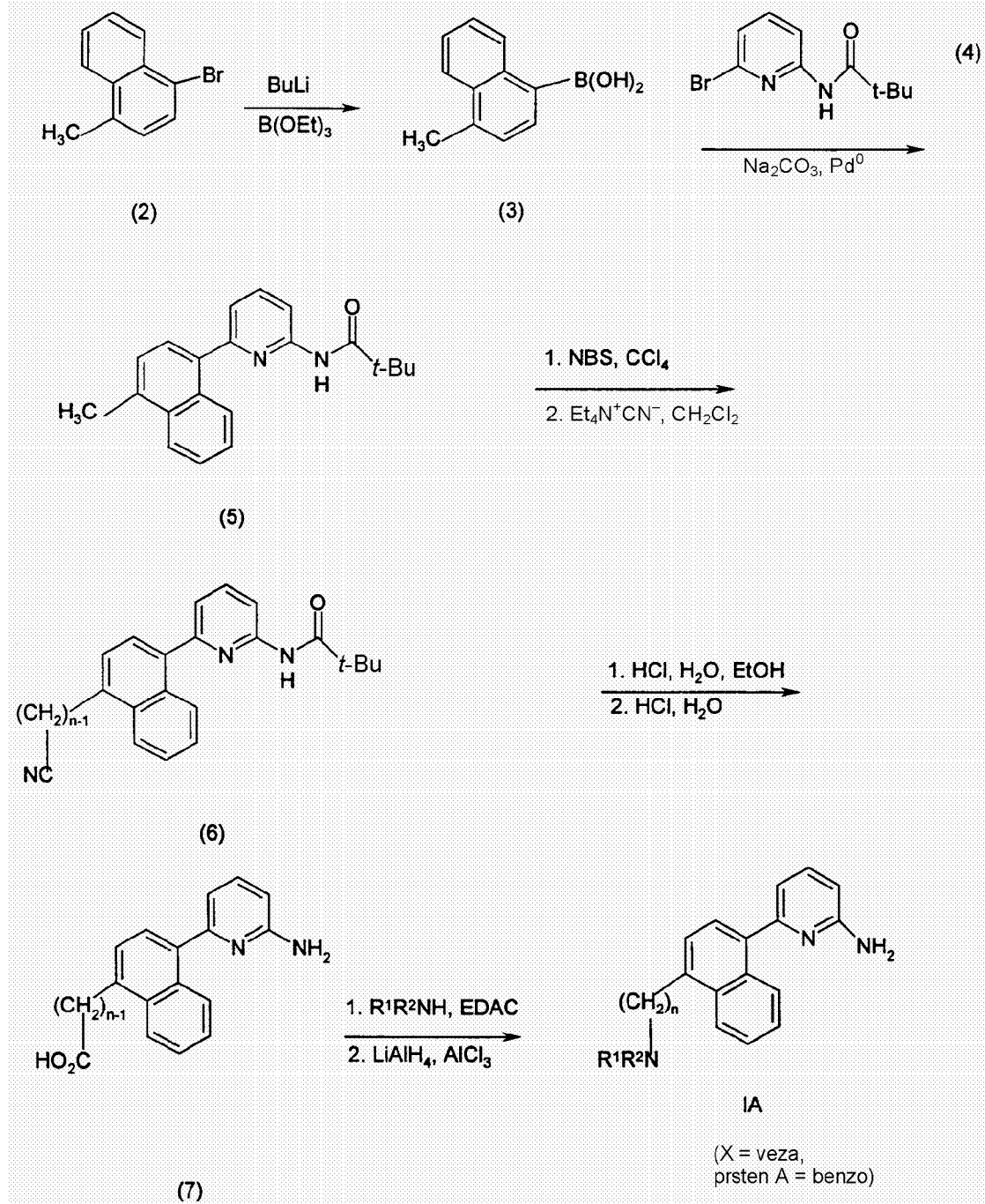
Detaljni opis izuma

U slijedećoj diskusiji, formule I, II, III, IV, V i VI definirane su gore, u Biti izuma.

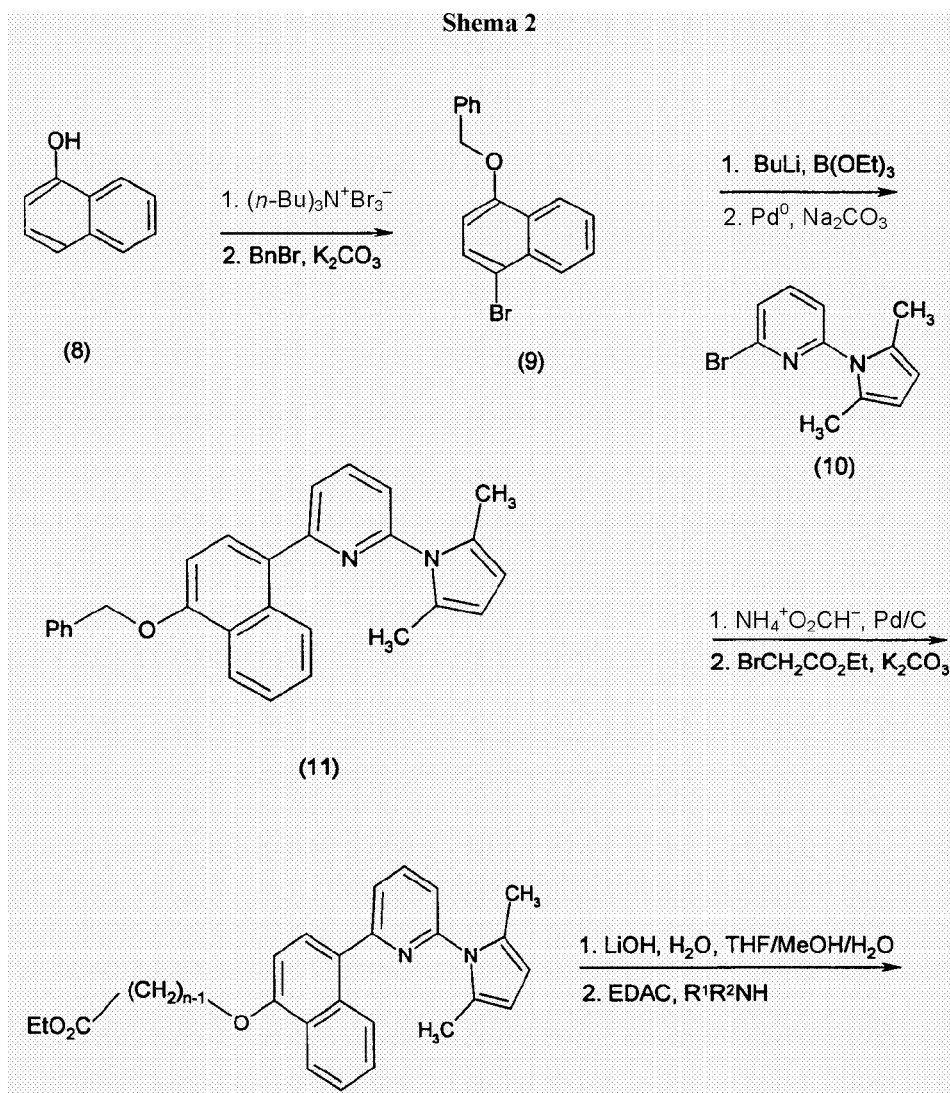
Spojeve formule I i njihove farmaceutski prihvatljive soli može se dobiti kao što je opisano niže i u US privremenoj patentnoj prijavi 60/057094 podnijetoj 27. kolovoza 1997. pod naslovom "2-Aminipyridines Containing Fused Ring Substituents", i u Međunarodnoj patentnoj prijavi 99/10339 objavljenoj 4. ožujka 1999, istog naslova, kao i u Privremenoj patentnoj prijavi 60/057094, nad kojom navedena Međunarodna patentna prijava zahtijeva prioritet. Navedene patentne prijave ovdje su uključene u cijelosti, kao referenca.

U Shemama 1-3 i u kasnijoj diskusiji o Shemama 1-3, svi supstituenti su definirani gore, za spojeve formule I.

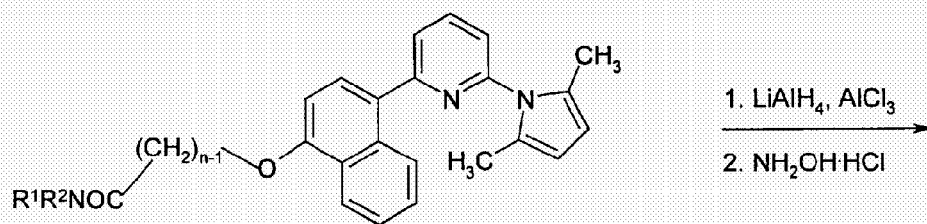
Shema 1



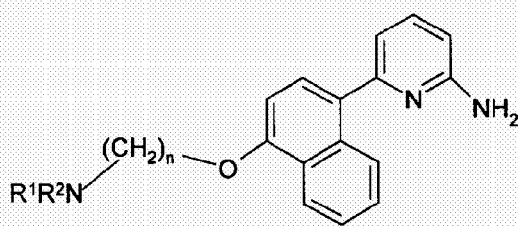
Shema 2



Shema 2, nastavak

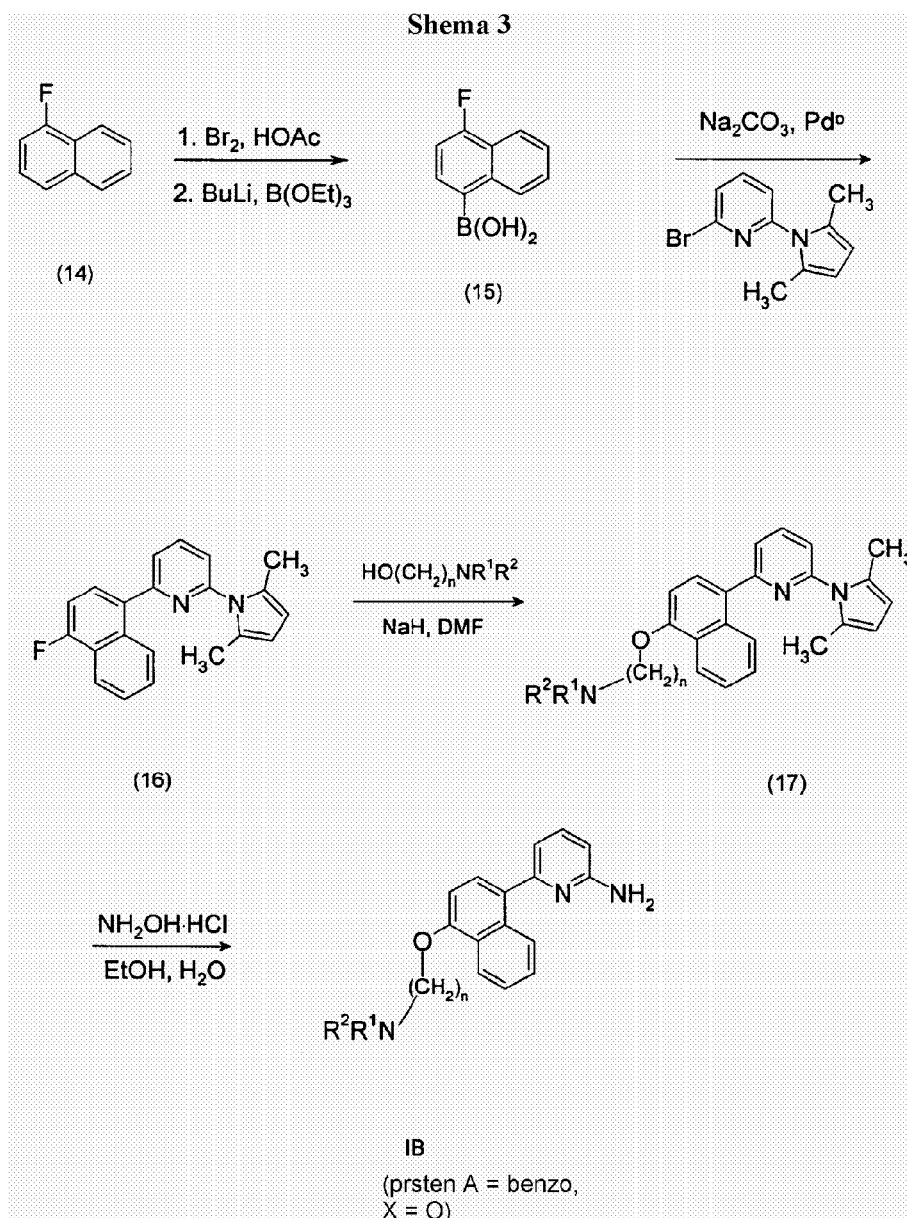


(13)



IB

(X = O, prsten A = benzo)



Shema 1 prikazuje postupak dobivanja spojeva formule I, gdje X je veza, a prsten A je benzo. Sheme 2 i 3 prikazuju postupke dobivanja spojeva formule I, gdje X je kisik, a prsten A je benzo. Polazni materijali upotrijebljeni u postupcima iz Sheme 1 i 2 su ili dostupni na tržištu, poznati u stanju tehnike, ili ih se može lako dobiti od poznatih spojeva postupcima koji će biti jasni stručnjacima u ovom području tehnike.

Prema Shemi 1, spoj formule (2) hladi se na oko -70°C u suhom tetrahidrofuranu (THF), te mu se doda otopina *n*-butillitija. Dobivena otopina zatim reagira s trietil-boratom, te se dopušta neka se zagrije na sobnu temperaturu, kako bi se dobilo spoj formule (3).

Spoj formule (3) reagira sa spojem formule (4), kako bi se dobilo spoj formule (5). Ovu reakciju tipično se provodi u vodenom etanolnom otapalu, u prisustvu natrij-karbonata i tetrakis(trifenil)fosfinpaladija, oko temperature refluksa.

Spoj formule (6) može se dobiti na slijedeći način. Prije svega, spoj formule (5) reagira s *N*-bromosukcinimidom (NBS) i bis-(1-cijano-1-aza)-cikloheksanom u ugljik-tetrakloridu i refluksira oko 8 sati, gdje se dodatne količine inicijatora dodaje nakon 1, 2 i 4 sata. Nakon otparavanja otapala, produkt ove reakcije reagira s trietilamonij-cijanidom u metilen-kloridu, oko sobne temperature, kako bi se dobilo spoj formule (6).

Zasićivanje otopine spoja formule (6) u etanolu klorovodikom, a zatim refluksiranje smjese te grijanje u vodenoj klorovodičnoj kiselini, daje spoj formule (7).

Spoj formule (7), dobiven u prethodnom koraku, može se na sljedeći način prevesti u spoj formule IA. Prije svega, spoj formule (7) reagira s odgovarajućim spojem formule R^1R^2NH i *N*-etil-*N*-dimetilaminopropilkarbodiimidom (EDAC) u prisustvu baze. Primjeri pogodnih baza su one, koje se bira između trialkilamina, karbonata alkalnih metala i karbonata zemnoalkalnih metala. Ovu reakciju tipično se provodi u otapalu poput acetonitrila, metilen-klorida ili *N,N*-dimetilformamida (DMF), na temperaturi od oko sobne temperature do 100 °C, po mogućnosti oko sobne temperature. Reakciju se, po mogućnosti, provodi u prisustvu katalitičkog aditiva, poput *N*-hidroksisukcinamida ili hidroksibenzotriazola.

Produkt gore navedene reakcije se zatim reducira postupcima poznatim stručnjacima u ovom području tehnike. Tako se, primjerice, redukciju može provesti litij-aluminij-hidridom u tetrahidrofuranu, sa ili bez aluminij-klorida, ili boran-metil-sulfidom u tetrahidrofuranu, na temperaturi od oko -78 °C do 0 °C, po mogućnosti na oko -70 °C, kako bi se dobilo traženi spoj formule IA.

Prema Shemi 2, spoj formule (8) reagira s tetrabutilamonij-tribromidom u 1,2-dikloretnu oko sobne temperature. Produkt ove reakcije zatim reagira s benzil-bromidom i kalij-karbonatom u otapalu poput acetonitrila, oko temperature refluksa reakcijske smjese, kako bi se dobilo spoj formule (9).

Spoj formule (9) zatim se prevede u 1-benziloksi-naftalen-4-boronsku kiselinu postupkom opisanim gore, kod dobivanja derivata boronske kiseline formule (3) u Shemi 1.

Reakcija 1-benziloksi-naftalen-4-boronske kiseline sa spojem formule (10) u etanolnom otapalu, u prisustvu natrij-karbonata i tetrakis(trifenil)paladija, oko temperature refluksa reakcijske smjese, daje spoj formule (11).

Spoj formule (11) može se sljedećim postupkom u dva koraka prevesti u spoj formule (13). Spoj formule (11) reagira s amonij-formijatom i 10 % paladijem na ugljiku, u etanolnom otapalu, oko temperature refluksa reakcijske smjese, kako bi se dobilo spoj analogan spoju formule (11), pri čemu se benzoiloksi grupu formule (11) zamijeni hidroksi grupom. Zatim se reakcijom gore navedenog hidroksi derivata s 2-brometil-acetatom i kalij-karbonatom u acetonitrilu, oko temperature refluksa reakcijske smjese, dobije spoj formule (12).

Bazična hidroliza spoja formule (12), a zatim reakcija s *N*-etil-*N*-3-dimetilaminopropilkarbodiimidom (EDAC) i odgovarajućim spojem formule R^1R^2NH daje traženi spoj formule (13). Bazičnu hidrolizu tipično se provodi hidroksidom alkalnog metala ili zemnoalkalnog metala, u smjesi THF, metanola i vode, oko sobne temperature. Reakciju s R^1R^2NH i EDAC tipično se provodi gore opisanim postupkom dobivanja spojeva formule IA od onih formule (7), prema Shemi 1.

Spoj formule (13) može se prevesti u traženi spoj formule IB na sljedeći način. Spoj formule (13) se reducira kako bi se dobilo odgovarajući spoj, gdje je karbonilna grupa zamijenjena metilenskom, nakon čega se uklanja 2,5-dimetilpirolilna zaštitna grupa. Redukciju se može provesti postupcima poznatim stručnjacima u ovom području tehnike, primjerice litij-aluminij-hidridom u tetrahidrofuranu, sa ili bez aluminij-klorida, ili boran-metil-sulfidom u tetrahidrofuranu, na temperaturi od oko -78 °C do 0 °C, po mogućnosti na oko -70 °C.

Uklanjanje 2,5-dimetilpirolilne zaštitne grupe može se provesti reakcijom s hidroksilamin-hidrokloridom. Tu se reakciju tipično provodi u alkoholnom ili vodenom alkoholnom otapalu, na temperaturi od oko sobne temperature do temperature refluksa reakcijske smjese, po mogućnosti oko temperature refluksa, u trajanju od oko 8-72 sati.

Spojeve formule I istovjetne onima formule IB, s tim što prsten A je različit od benzo, može se dobiti na analogan način, počevši od odgovarajućeg spoja, analognog spoju formule (8), gdje je nezasićeni benzo prsten formule (8) zamjenjen prstenom koji nije benzo, ali ulazi u definiciju prstena A.

Prema Shemi 3, poznati 1-fluornaftalen (14) bromira se 1-48 sati bromom u octenoj kiselini na temperturi od oko sobne temperature do temperature refluksa reakcijske smjese, a bromid se hladi na oko -70 °C u suhom tetrahidrofuranu (THF), te mu se zatim dodaje otopina *n*-butillitija. Dobivena otopina zatim reagira s trietil-boratom, te je se pusti neka se zagrije do sobne temperature, kako bi se dobilo spoj formule (15). Spoj formule (15) reagira sa spojem formule (4), kako bi se dobilo spoj formule (16). Ovu reakciju tipično se provodi u vodenom etanolnom otapalu, u prisustvu natrij-karbonata i tetrakis(trifenil)fosfinpaladija, oko temperature refluksa. Spoj formule (16) zatim reagira s alkoksidom alkalnog metala dobivenim od spoja formule $HO(CH_2)_nNR^1R^2$ i natrij-hidrida u polarnom otapalu poput dimetilformamida, na temperaturi od oko sobne temperature do 140 °C, u trajanju od oko 1-48 sati. Ova reakcija daje odgovarajući spoj formule (17), koji se zatim deblokira, kako bi se reakcijom s hidroksilamin-hidrokloridom uklonilo 2,5-dimetilpirolilnu zaštitnu grupu. Ovu reakciju tipično se provodi u alkoholnom ili vodenom alkoholnom otapalu, na temperaturi od oko sobne temperature do temperature refluksa reakcijske smjese, po mogućnosti oko temperature refluksa, u trajanju od oko 8-72 sata.

Spojeve formule I istovjetne spojevima formule IA i IB, s tim što prsten A je različit od benzo, može se dobiti na analogan način, počevši od odgovarajućih polaznih materijala, analognih onima formula (2), (8) i (14) u Shemama 1, 2 odnosno 3, gdje se nesupstituirani benzo prsten iz takvih polaznih materijala zamjenjuje prstenom koji nije benzo, ali ulazi u definiciju prstena A.

Dobivanje drugih spojeva formule I, koje nije posebno opisivano u prethodnom eksperimentalnom poglavlju, može se provesti gore opisanim reakcijama, što je poznato stručnjacima u ovom području tehnike.

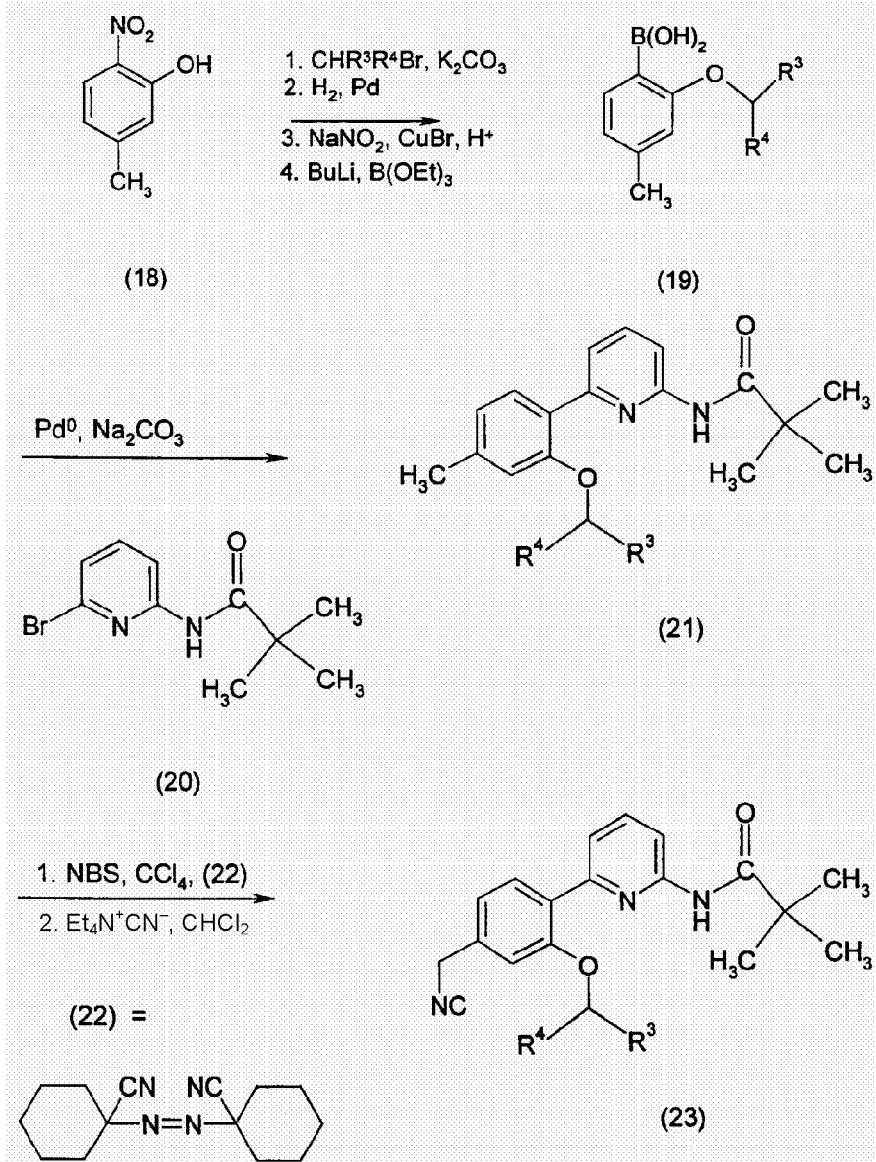
U svakoj od gore razmatranih ili prikazanih reakcija tlak nije kritičan, ukoliko nije drugačije navedeno. Tlakovi od oko 50,7-507 kPa (oko 0,5-5 atmosfera) tipično su prihvatljivi, a najbolji je tlak okoliša, tj. 101,3 kPa (oko 1 atmosfere), što je pitanje pogodnosti.

Spojeve formule II i njihove farmaceutski prihvatljive soli može se dobiti kao što je opisano u objavljenoj PCT patentnoj prijavi, koja je naznačena za SAD, a objavljena je 9. listopada 1997. Navedena patentna prijava ovdje je uključena u cijelosti, kao referenca.

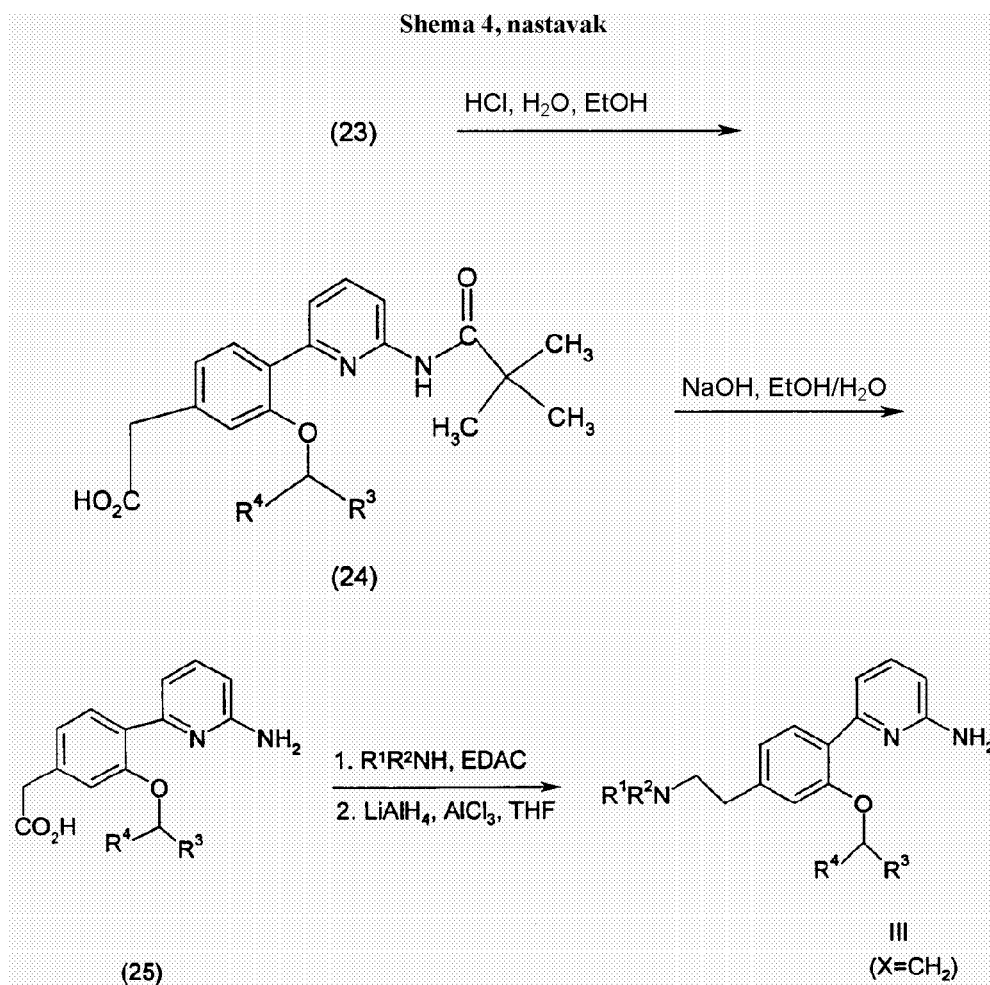
Spojeve formule II i njihove farmaceutski prihvatljive soli može se dobiti kao što je opisano niže i u US privremenoj patentnoj prijavi 60/057739, John A. Lowe, III, pod naslovom "*6-Phenylpyridin-2-yl-amine Derivatives*" podnijetoj 8. kolovoza 1997., i u odgovarajućoj Međunarodnoj patentnoj prijavi WO 99/11620 objavljenoj 11. ožujka 1999. Navedene prijave ovdje su uključene u cijelosti, kao reference.

Slijedeće Sheme 4 i 5 prikazuju postupke dobivanja spojeva formule III.

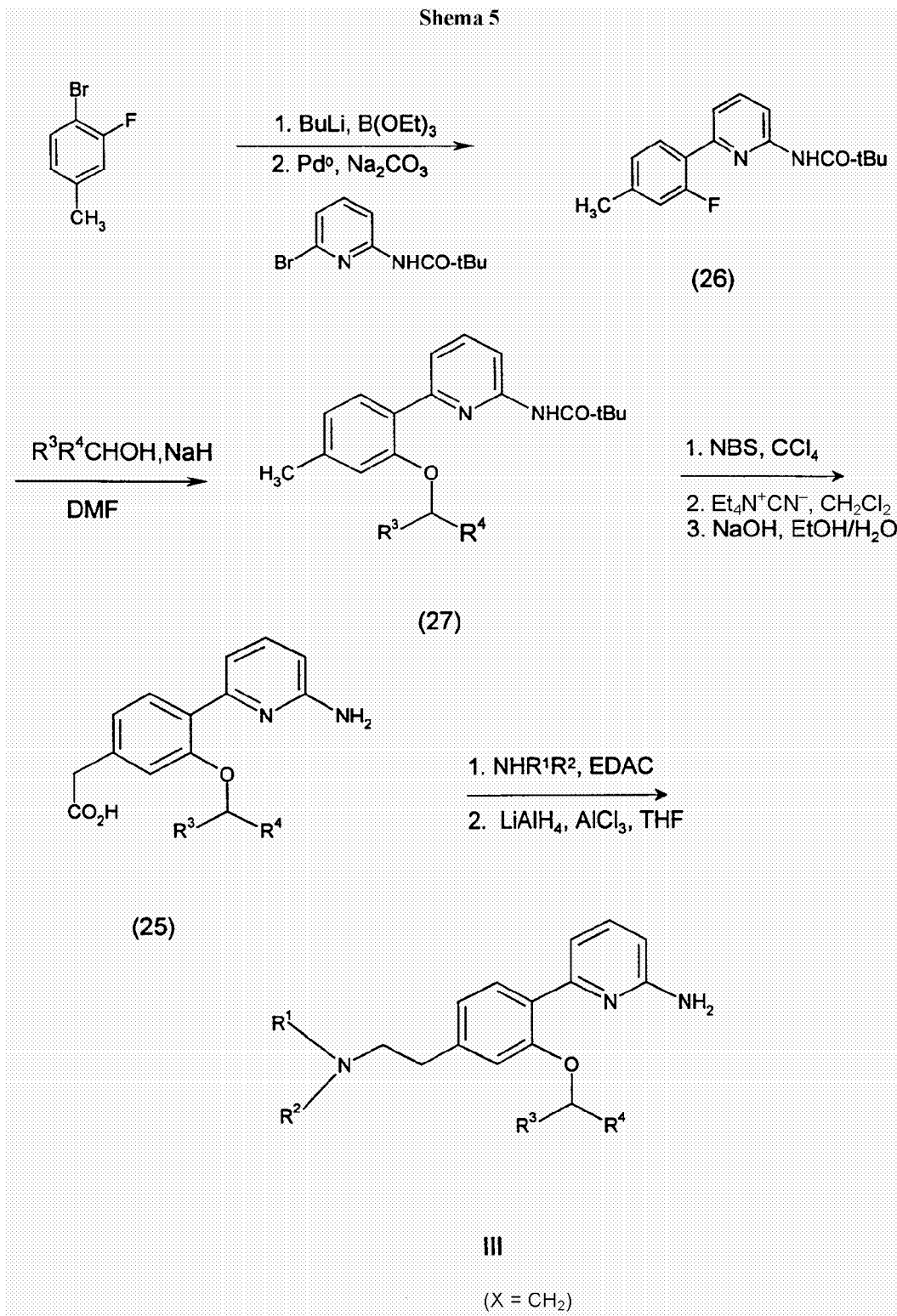
Schema 4



Shema 4, nastavak



Shema 5



- 5 Prema Shemi 4, spoj formule (18) reagira sa spojem formule CHR³R⁴Br ili CHR²R⁴I i kalij-karbonatom, u otapalu poput acetonitrila, oko temperature refluksa reakcijske smjese, kako bi se hidroksi grupu iz formule (18) prevelo u grupu formule -OCHR³R⁴. Dobiveni spoj se zatim reducira, na temperaturi oko sobne, plinovitim vodikom, u prisustvu 10 % paladija na ugljiku, u etanolskom otapalu, kako bi se dobilo 3-OCHR³R⁴-4-aminotoluen, koji zatim reagira s natrij-nitritom i bakar(I)-bromidom u koncentriranoj sumpornoj kiselini, kako bi se dobilo 3-OCHR³R⁴-4-bromtoluen.

3-OCHR³R⁴-4-Bromtoluen, dobiven u prethodnoj, reakciji ohladi se na oko -70 °C u suhom tetrahidrofuranu (THF), te mu se doda otopina *n*-butilitija. Dobivena otopina zatim reagira s trietil-boratom, te je se pusti neka se zagrije na sobnu temperaturu, kako bi se dobilo spoj formule (19).

- 5 Spoj (19) reagira sa spojem formule (20), kako bi se dobilo spoj formule (21). Ovu reakciju tipično se provodi u vodenom etanolskom otapalu, u prisustvu natrij-karbonata i tetrakis(trifenilfosfin)paladija, oko temperature refluksa reakcijske smjese.

- 10 Spoj formule (23) može se dobiti na slijedeći način. Najprije spoj formule (21) reagira s *N*-bromsukcinimidom (NBS) i bis-(1-cijano-1-aza)-cikloheksanom (formula (22)) u ugljik-tetrakloridu i oko 8 sati grije oko temperature refluksa, s tim što se dodatne količine inicijatora dodaje nakon 1, 2 i 4 sata. Nakon otparavanja otapala, produkt ove reakcije reagira s trimetilamonij-cijanidom u metilen-kloridu, oko sobne temperature, kako bi se dobilo spoj formule (23).

- 15 Zasićenje otopine spoja formule (23) u etanolu klorovodikom, a zatim refluksiranje smjese te grijanje u vodenoj klorovodičnoj kiselini, daje spoj formule (24). Hidroliza spoja formule VIII daje odgovarajući spoj formule (25). Bazičnu hidrolizu tipično se provodi hidroksidom alkalnog metala ili zemnoalkalnog metala u smjesi etanola i vode na temperaturi od oko sobne temperature do temperature refluksa otapala.

- 20 Spoj formule (25), dobiven u prethodnom koraku, može se prevesti u spoj formule III (gdje X je CH₂) na slijedeći način. Prije svega, spoj formule (25) reagira s odgovarajućim spojem formule R¹R²NH i *N*-etil-*N*-dimetilaminopropilkarbodiimidom (EDAC) u prisustvu baze. Primjeri pogodnih baza su one, koje se bira između trialkilamina, karbonata alkalnih metala i karbonata zemnoalkalnih metala. Ovu reakciju tipično se provodi u otapalu poput acetonitrila, metilen-klorida ili *N,N*-dimetilformamida (DMF), na temperaturi od oko sobne temperature do 100 °C, po mogućnosti oko sobne temperature. Poželjno je reakciju provoditi u prisustvu katalitičkog aditiva, poput *N*-hidroksisukcinamida ili hidroksibenzotriazola.

- 30 Produkt gore navedene reakcije se zatim reducira postupcima poznatim stručnjacima u ovom području tehnike. Tako se, primjerice, redukciju može provesti litij-aluminij-hidridom i tetrahidrofuranu, sa ili bez aluminij-klorida, ili boran-metil-sulfidom u tetrahidrofuranu, na temperaturi od oko -78 °C do 0 °C, po mogućnosti na oko -70 °C, kako bi se dobilo traženi spoj formule III (gdje X je CH₂).

- 35 Prema Shemi 5, 4-brom-3-fluortoluen najprije se prevede u derivat boronske kiseline, a zatim reagira s 6-brom-2-(*t*-butilkarbonilamino)piridinom, kako bi se dobilo spoj formule (26) na slijedeći način. Vrš se reakcija halogeno-metalne razmjene na 3-fluor-4-bromtoluen u tetrahidrofuranu, eteru, dimetoksietanu, heksanu ili nekom drugom pogodnom eterskom ili ugljikovodičnom otapalu, na temperaturi od oko -100 °C do sobne temperature, butilitijem ili nekim drugim odgovarajućim alkilitijskim reagensom, nakon čega se reagira jednim boratnim esterom, primjerice trietil- ili triizopropil-boratom, u trajanju od oko 1-48 sati, na temperaturi od oko -100 °C do temperature refluksa. Derivat boronske kiseline kao međuprodukt se zatim prevede u spoj formule (26) u vodenom etanolskom otapalu, u prisustvu natrij-karbonata i tetrakis(trifenilfosfin)paladija, oko temperature refluksa reakcijske smjese, uz 6-brom-2-(*t*-butilkarbonilamino)piridin kao vezivno sredstvo. Spoj formule (26) zatim se prevede u spojeve formule (27), zamjenom fluoro grupe iz alkohola nekim pogodnim alkoksidom, dobivenim u otapalu poput dimetilformamida, tetrahidrofurana ili dioksana, i metalnom hidridu, poput natrij-hidrida, na temperaturi od oko sobne temperature do temperature refluksa, u trajanju od oko 5 minuta do 5 sati. Reakciju sa spojem formule (26) vrši se u ovom reakcijskom sustavu na temperaturi od oko sobne temperature do temperature refluksa, u trajanju od oko 1-48 sati.

- 45 Spoj formule (27) zatim se prevede u odgovarajući spoj formule (25) na slijedeći način. Prije svega, spoj formule (27) reagira s *N*-bromsukcinimidom (NBS) i bis-(1-cijano-1-aza)-cikloheksanom (formula (22) u Shemi 4) u ugljik-tetrakloridu i refluksira oko 8 sati, gdje se dodatne količine inicijatora dodaje nakon 1, 2 i 4 sata, kako bi se bromiralo metilnu grupu ovog spoja. Nakon otparavanja otapala, produkt ove reakcije reagira s trietilamonij-cijanidom u metilen-kloridu oko sobne temperature, kako bi se dobilo odgovarajući spoj gdje bromo supstituent je zamijenjen s cijano. Dobiveni cijano derivat se zatim hidrolizira, kako bi se dobilo odgovarajući spoj formule (25). Bazičnu hidrolizu tipično se provodi hidroksidom alkalnog ili zemnoalkalnog metala u smjesi etanola i vode, na temperaturi od oko sobne temperature do temperature refluksa otapala.

- 55 Spoj formule (25), dobiven u prethodnom koraku, može se prevesti u spoj formule I na slijedeći način. Prije svega, spoj formule (25) reagira s odgovarajućim spojem formule R²R¹NH i *N*-etil-*N*-dimetilaminopropilkarbodiimidom (EDAC) u prisustvu baze. Primjeri pogodnih baza su one, koje se bira između trialkilamina, karbonata alkalnih metala i karbonata zemnoalkalnih metala. Ovu reakciju tipično se provodi u otapalu poput acetonitrila, metilen-klorida ili *N,N*-dimetilformamida (DMF), na temperaturi od oko sobne temperature do 100 °C, po mogućnosti oko sobne temperature. Poželjno je reakciju provoditi u prisustvu katalitičkog aditiva, poput *N*-hidroksisukcinamida ili hidroksibenzotriazola.

- 60

Produkt gore navedene reakcije se zatim reducira postupcima poznatim stručnjacima u ovom području tehnike, kako bi se dobilo traženi spoj formule III (gdje X je CH_2). Tako se, primjerice, redukciju može provesti litij-aluminij-hidridom u tetrahidrofuranu, sa ili bez aluminij-klorida, ili boran-metil-sulfidom u tetrahidrofuranu, na temperaturi od oko -78°C do 0°C , po mogućnosti na oko -70°C .

5

Spojeve formule III, gdje X je CHOH , može se dobiti postupkom analognim onom opisanom u Primjeru 1 predmetne prijave. Spojeve formule I gdje X je dio 5- ili 6-eročlanog zasićenog prstena može se dobiti postupkom analognim onom opisanom u Primjeru 2.

10

Polazni materijali koje se upotrebljava u postupcima iz Shema 4 ili 5 ili su dostupni na tržištu, poznati, ili ih se može lako dobiti od poznatih spojeva postupcima koji će biti jasni stručnjacima u ovom području tehnike.

Dobivanje drugih spojeva formule III, koji nisu posebno opisani u ovom eksperimentalnom poglavlju, može se postići kombiniranjem gore opisanih reakcija, što će biti jasno stručnjacima u ovom području tehnike.

15

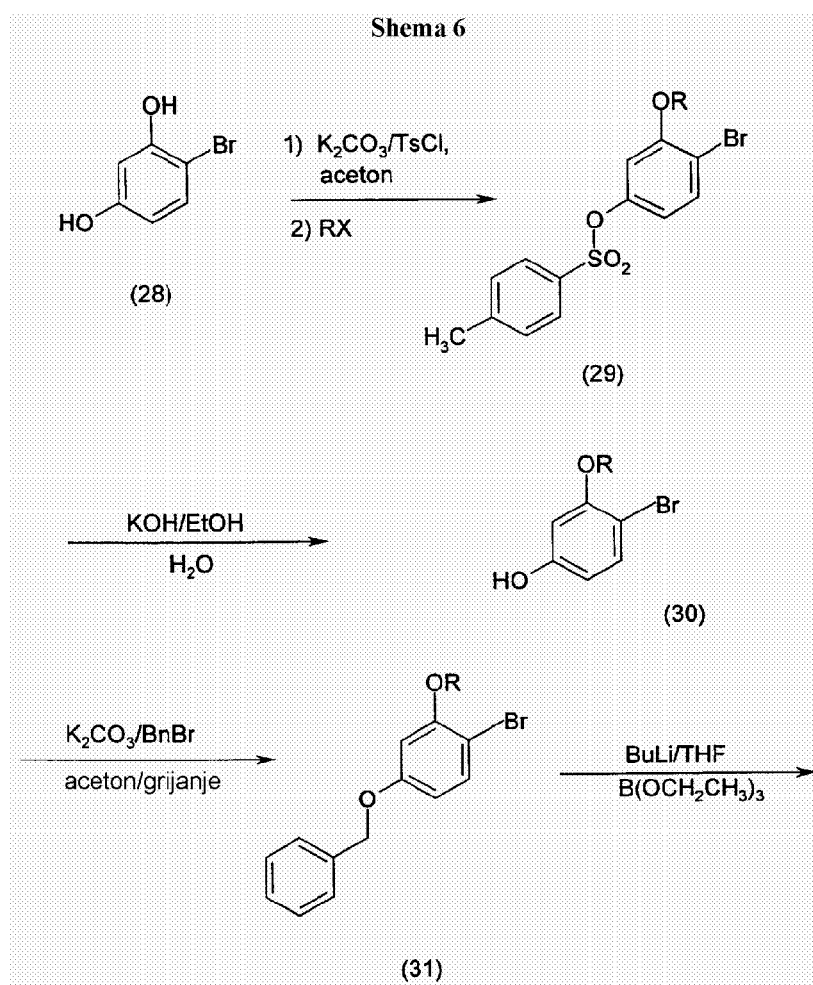
U svakoj od gore razmatranih ili prikazanih reakcija tlak nije kritičan, ukoliko nije drugačije navedeno. Tlakovi od oko 50,7-507 kPa (oko 0,5-5 atmosfere) tipično su prihvatljivi, a najbolji je tlak okoliša, tj. 101,3 kPa (oko 1 atmosfere), što je pitanje pogodnosti.

20

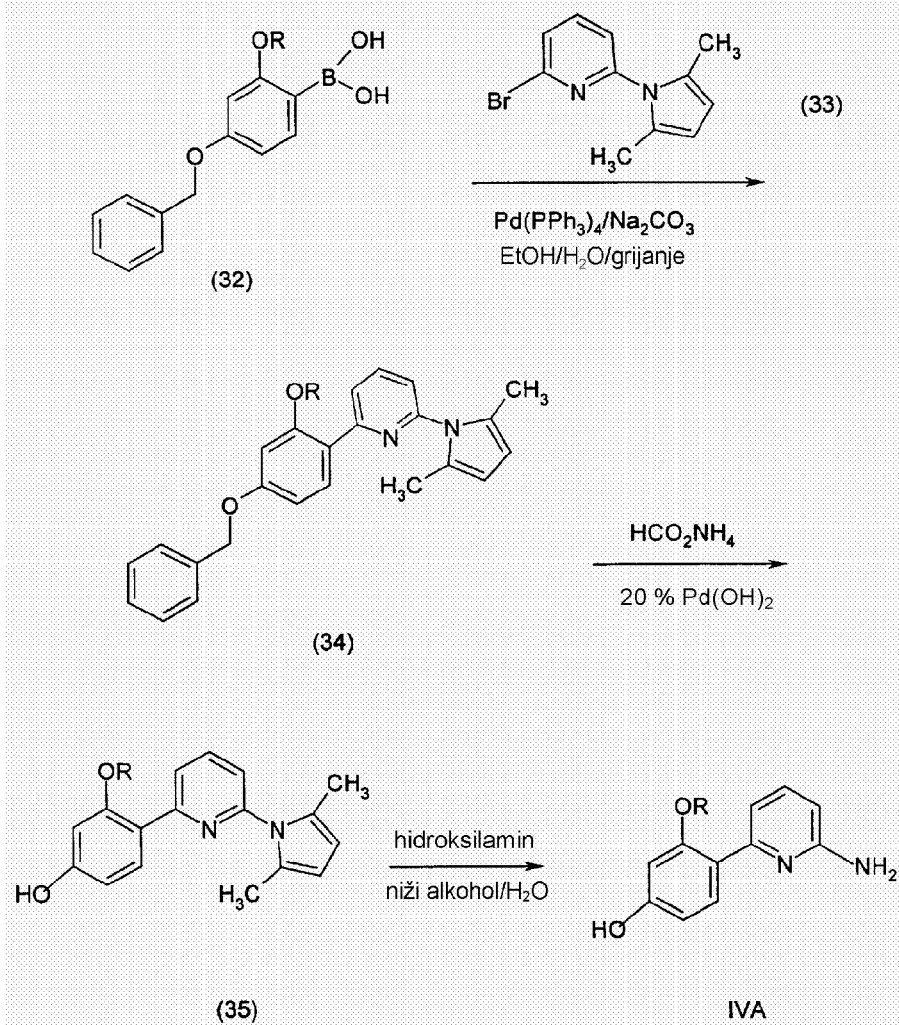
Spojeve formule IV i njihove farmaceutski prihvatljive soli može se dobiti kao što je opisano u Međunarodnoj patentnoj prijavi WO 98/34919, pod nazivom "*4-Amino-6-(2-substituted-4-phenoxy)-substituted-pyridines*" objavljenoj 13 kolovoza 1998., i u US privremenoj patentnoj prijavi 60/037533 podnijetoj 10. veljače 1997., nad kojom navedena Međunarodna patentna prijava zahtijeva prioritet. Navedene su prijave ovdje uključene u cijelosti, kao reference.

25

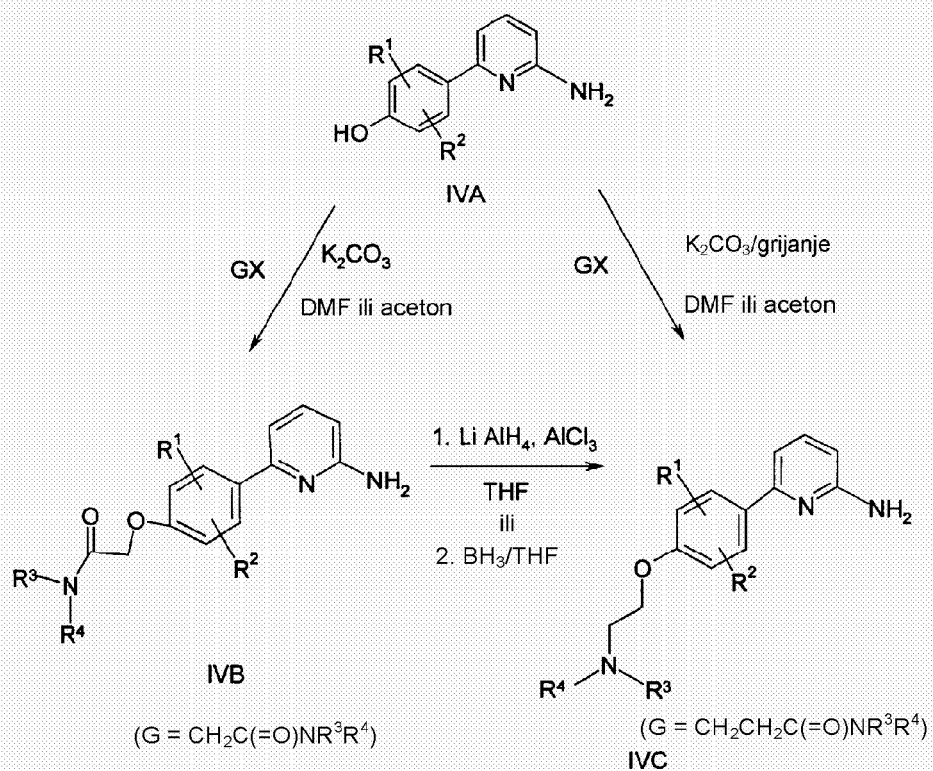
Slijedeće Sheme 6-14 prikazuju postupke dobivanja spojeva formule IV.



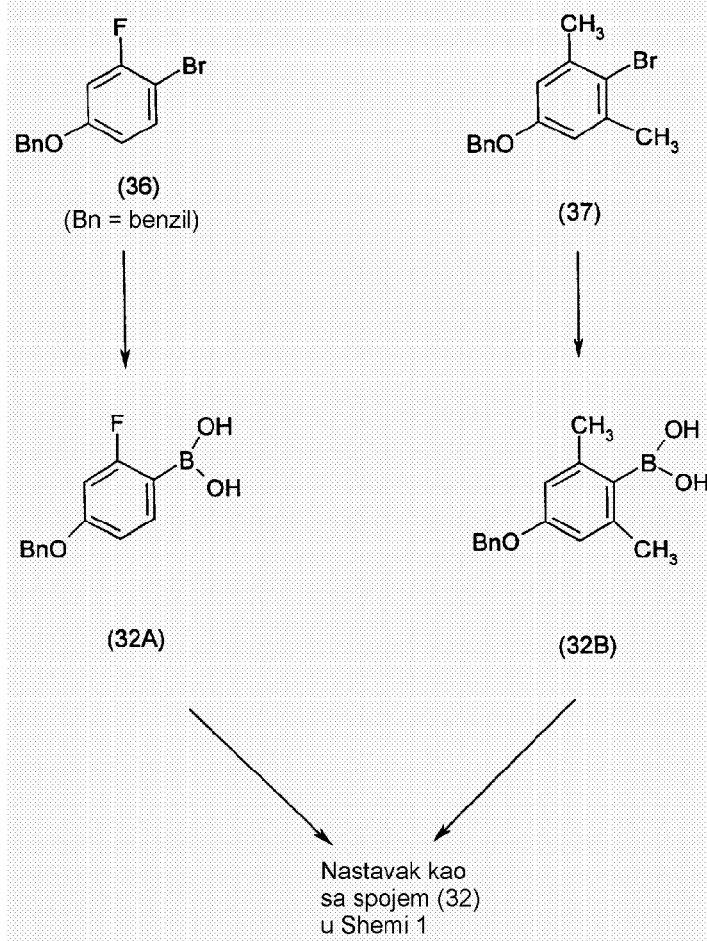
Shema 6, nastavak



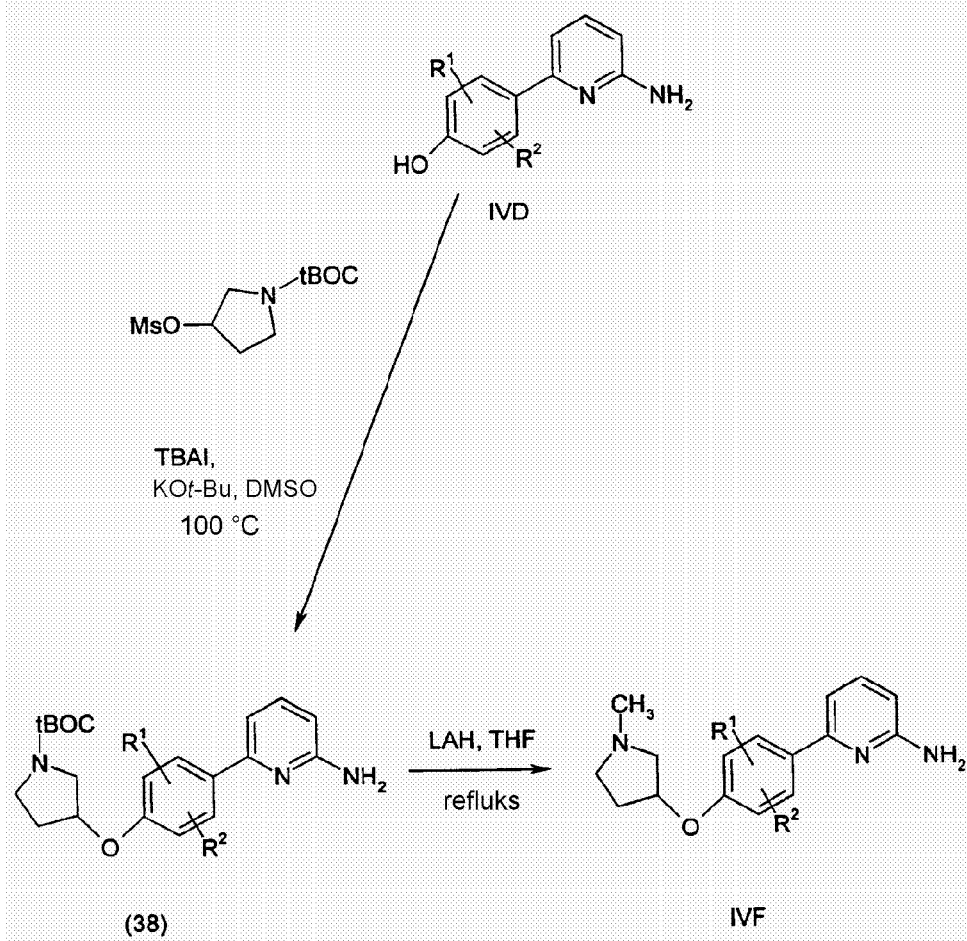
Shema 7



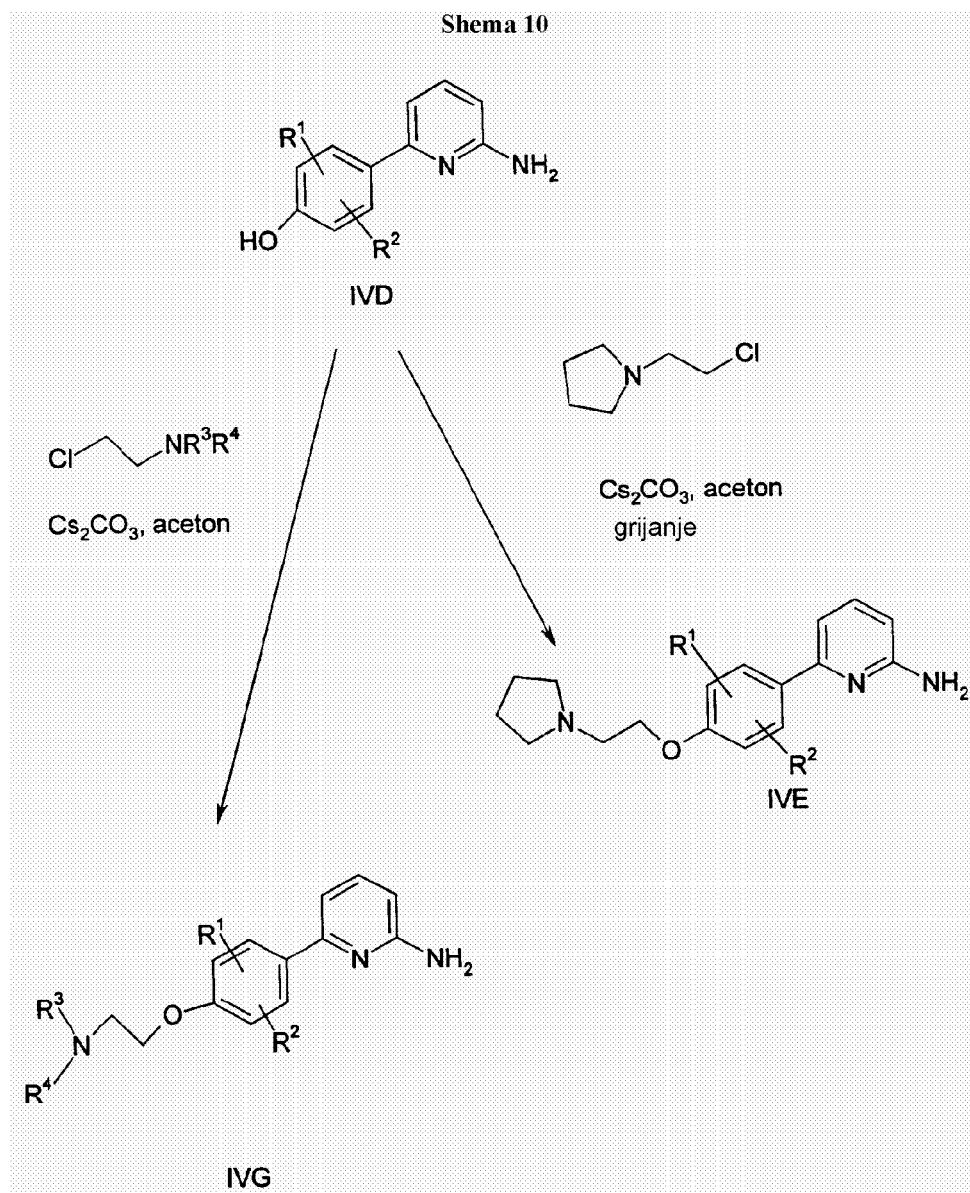
Shema 8



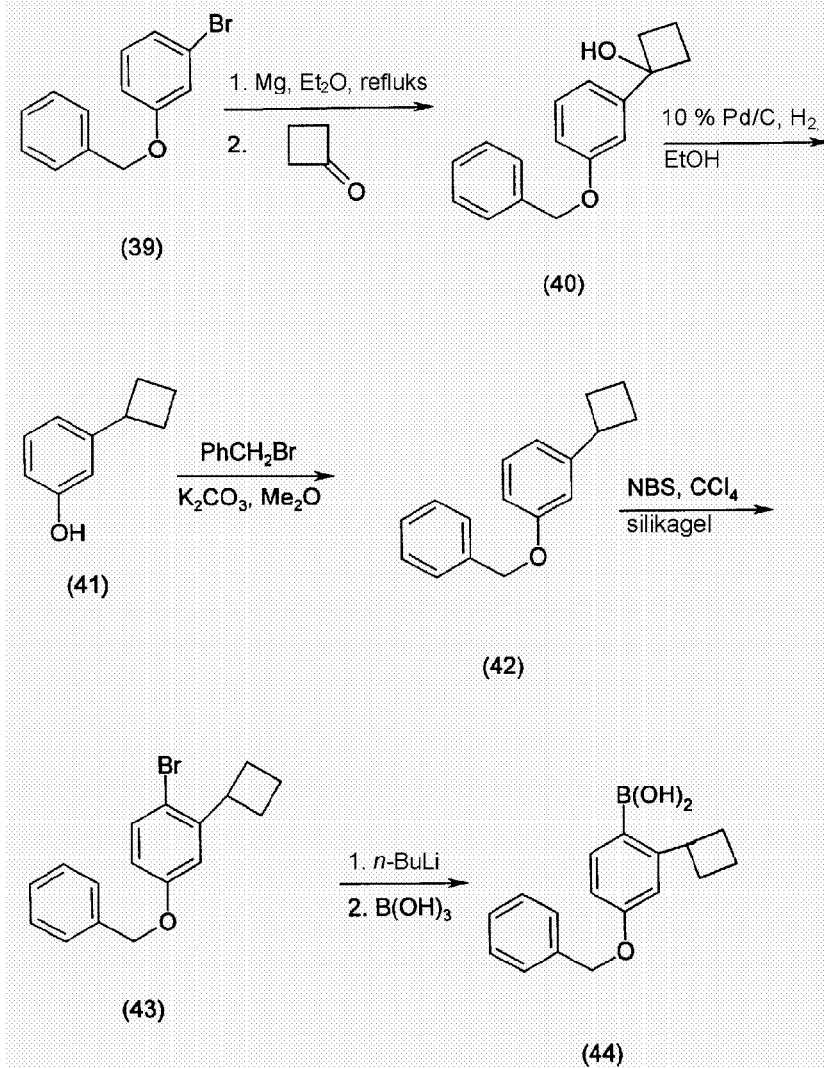
Shema 9



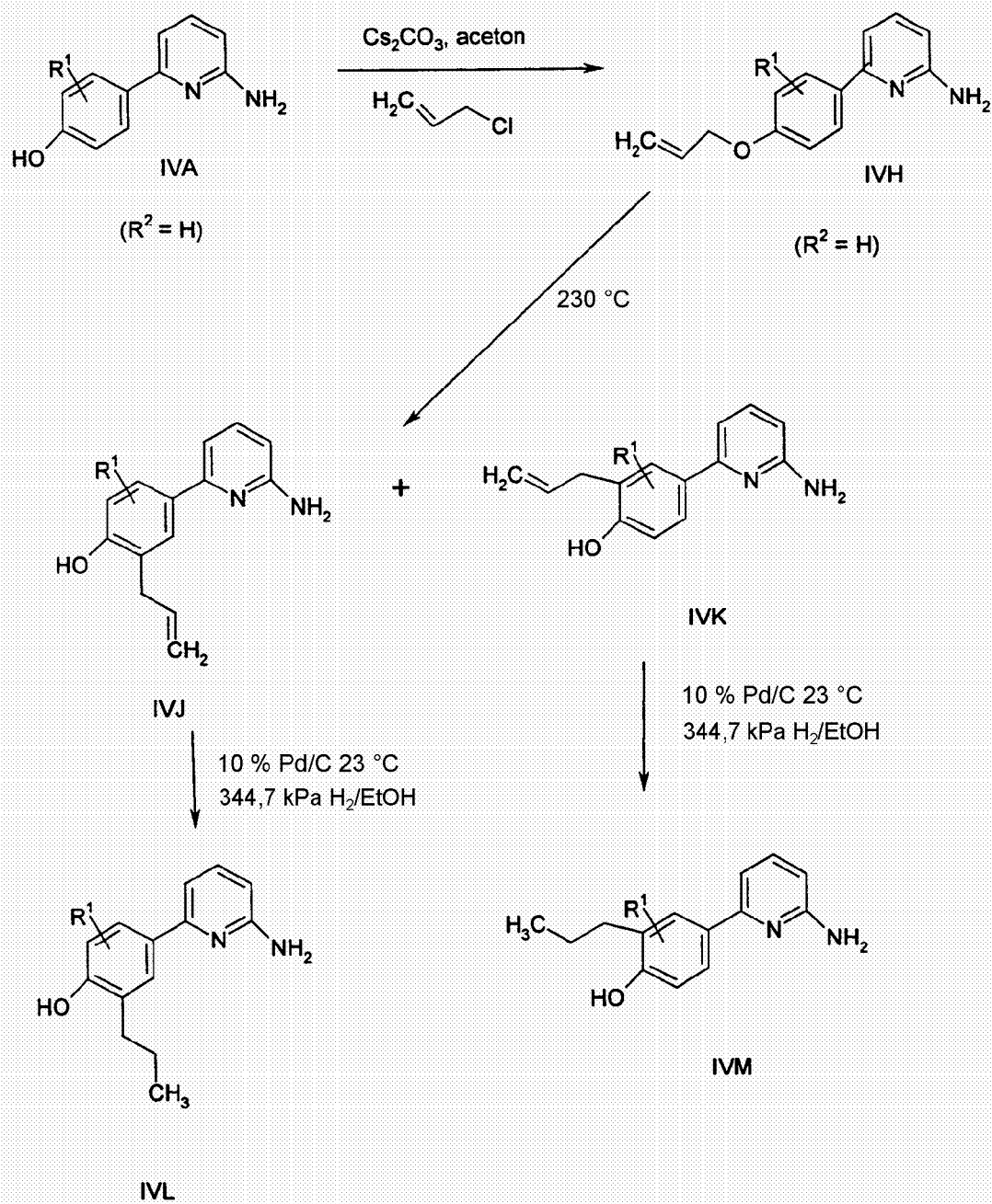
Shema 10



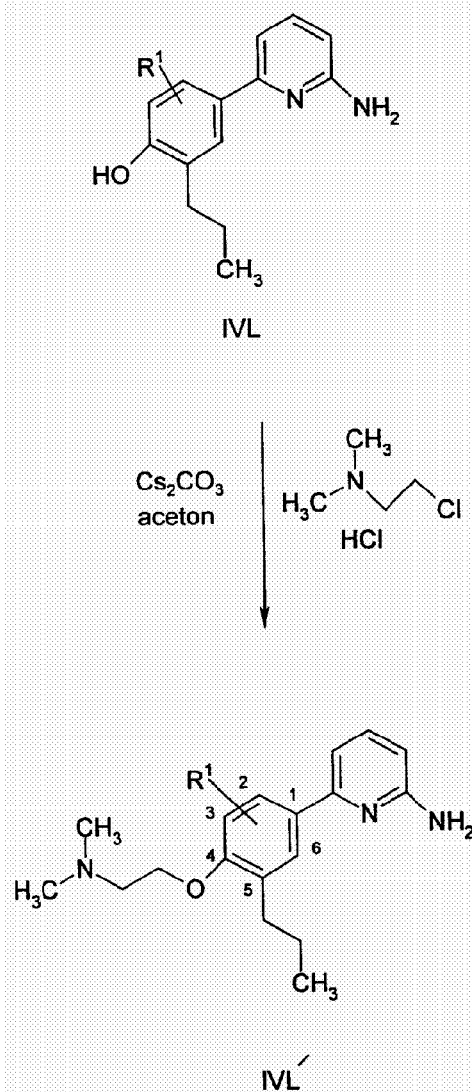
Shema 11



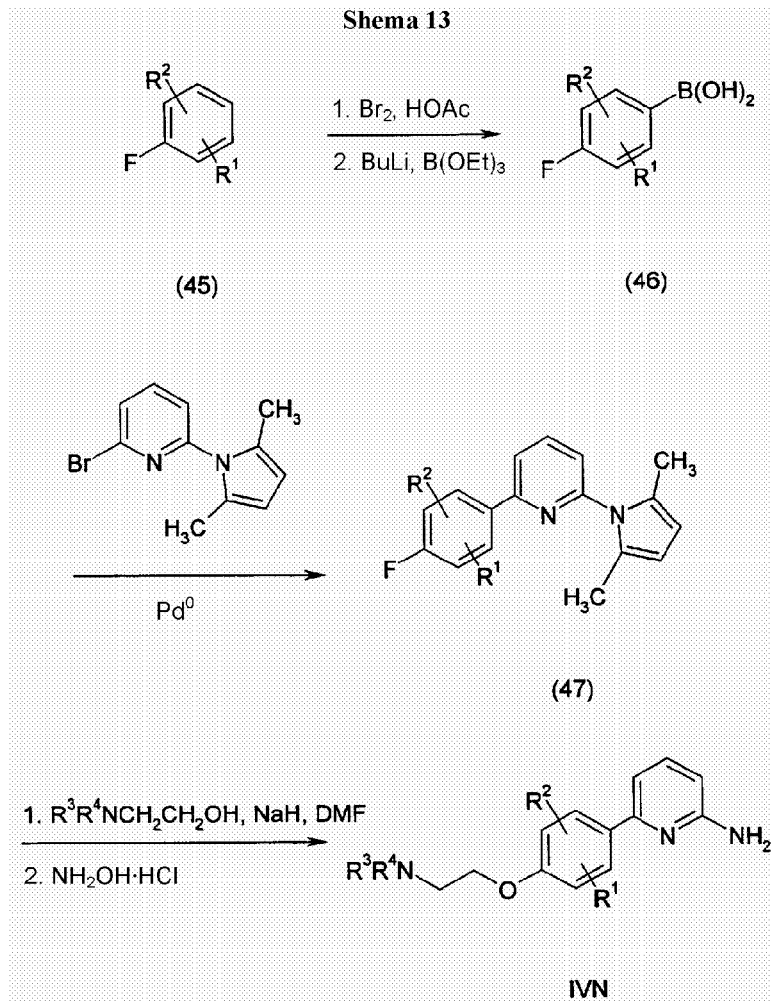
Shema 12

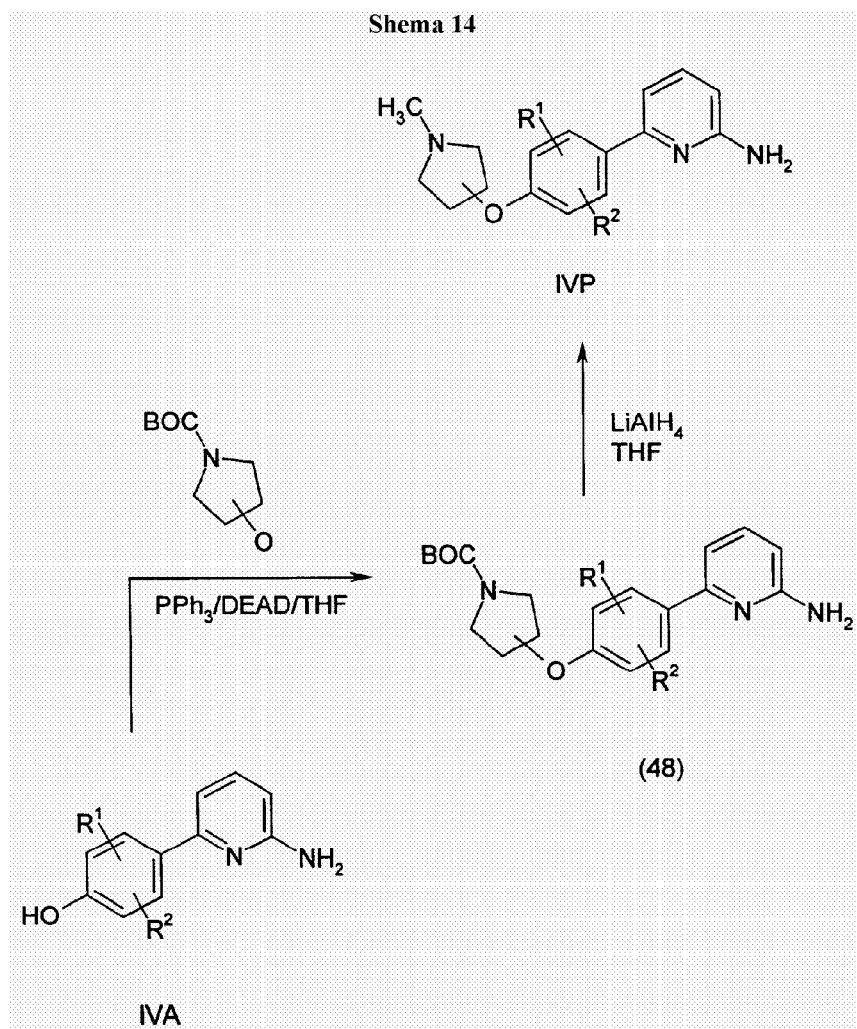


Shema 12, nastavak



Shema 13



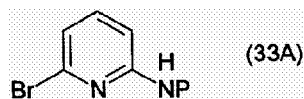


Shema 6 prikazuje postupak dobivanja spojeva formule I, gdje G je vodik, R^1 je -OR, gdje R je (C_1-C_6) alkil, a R^2 je vodik. Ove spojeve navodi se u Shemi 1, kao spojeve formule "IA".

Prema Shemi 6, spoj formule (28) reagira s kalij-karbonatom u suvišku i jednim ekvivalentom tosil-klorida u acetonu, na temperaturi od oko 0 °C do 80 °C, po mogućnosti oko temperature refluksa reakcijske smjese. Spoj formule RX, gdje R je (C_1-C_6) alkil, a X je jod, klor ili brom, se zatim dodaje u reakcijsku smjesu, a smjesu se pusti neka reagira na temperaturi raspona od 0 °C do 80 °C, po mogućnosti oko temperature refluksa reakcijske smjese. Ta reakcija daje spoj formule (29). Zatim se spoj formule (29) prevodi u odgovarajući spoj formule (30) reakcijom s kalij-hidroksidom u etanolu, u vodu kao otapalu. Tu reakciju može se provesti na temperaturi od oko sobne temperature do temperature refluksa reakcijske smjese. Po mogućnosti, reakcijsku smjesu se zagrije na temperaturu refluksa i pusti neka reagira na toj temperaturi.

Spoj formule (30) zatim reagira s kalij-karbonatom i benzil-bromidom u acetonu, na temperaturi od oko sobne temperature do 80 °C, kako bi se dobilo odgovarajući spoj formule (31). Po mogućnosti, reakciju se provodi oko temperature refluksa. Reakcija dobivenog spoja formule (31) s butilitijem u tetrahidrofuranu (THF) na oko -78 °C, uz dodavanje trietil-borata i puštanje neka se reakcijska smjesa zagrije do sobne temperature, daje odgovarajući derivat fenilboronske kiseline formule (32).

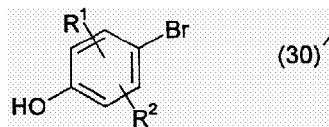
Reakcijom derivata fenilboronske kiseline formule (32) s 2-brom-6-(2,5-dimetilpirol-1-il)-piridinom (33), natrij-karbonatom i tetrakis(trifenilfosfin)paladijem(0) u etanol/vodi ili THF/vodi, na temperaturi od oko sobne temperature do temperature refluksa reakcijske smjese, po mogućnosti temperaturi refluksa, dobiva se odgovarajući spoj formule (34). Alternativno, reaktant formule (33) može se zamijeniti drugim spojem formule



gdje P je zaštitna grupa za dušik, poput tritila, acetila, benzila, trimetilacetila, *t*-butoksikarbonila, benziloksikarbonila, trikloretiloksikarbonila ili neke druge odgovarajuće zaštitne grupe za dušik, gdje je vodik, koji je vezan za zaštićeni dušik, odsutan, gdje P je zaštitna grupa koja tvori prsten sa zaštićenim dušikom, kao u slučaju gdje P = 2,5-dimetilpirolil. Takve zaštitne grupe poznate su stručnjacima u ovom području tehnike. Navedeni spojevi formule (33A) ili dostupni su na tržištu, poznati iz stručne literature ili ih se lako dobiva pomoću poznatih postupaka i reagensa.

Benzilni supstituent može se ukloniti iz spoja formule (34) reakcijom tog spoja s amonij-formijatom u vodi ili nižem alkoholu kako otapalu, ili u smjesi jednog ili više od tih otapala, na temperaturi od oko sobne temperature do temperature refluksa reakcijske smjese. Po mogućnosti, ovu reakciju se provodi oko temperature refluksa u prisustvu oko 20 % paladij-hidroksida na ugljiku. Dobiveni spoj formule (35) zatim se prevede u traženi spoj formule IVA, reakcijom s hidroksilaminom u otapalu koje se bira između vode, nižih alkohola i smjese tih otapala, na temperaturi od oko sobne temperature do temperature refluksa otapala, po mogućnosti temperature refluksa.

Postupak iz Sheme 6 također se može upotrijebiti u dobivanju spojeva formule IV, gdje R^1 i R^2 su različiti od onih specificiranih gore i opisanih u shemi. To se može postići upotrebom spoja formule



kao polaznog materijala i provođenjem niza reakcija, kao što je opisano gore, opisanih u Shemi 6 kao reakcije (30)→(31)→(32)→(33)→(34)→(35)→(IVA).

Shema 7 prikazuje postupak dobivanja spojeva formule IV, gdje G je vodik u odgovarajuće spojeve formule IV, gdje G je različit od vodika.

Prema Shemi 7 spoj formule IVA može se prevesti u odgovarajući spoj formule IVC reakcijom sa spojem GX, gdje X je jod, klor ili brom, a G je $\text{CH}_2\text{CHNR}^3\text{R}^4$, i kalij-karbonatom bilo u dimetilformamidu (DMF), bilo u acetonu, na temperaturi od oko sobne temperature do temperature refluksa smjese, po mogućnosti oko temperature refluksa. Spojeve formule IVC također se može dobiti kao što je prikazano u Shemi 7, tako što se najprije dobije odgovarajuće spojeve formule IVB, koje se, po potrebi, prevede u odgovarajuće spojeve formule IVC. Spojeve formule IVB može se dobiti reakcijom odgovarajućih spojeva formule IVA sa spojem formule GX, gdje X je definiran gore, a G je $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$, te kalij-karbonatom, bilo u DMF, bilo u acetonu, na temperaturi od oko sobne temperature do temperature refluksa reakcijske smjese. Po mogućnosti, reakciju se provodi oko temperature refluksa.

Dobivene spojeve formule IVB može se prevesti u odgovarajuće spojeve formule IVC reakcijom s litij-aluminij-hidridom i aluminij-kloridom u u THF kako otapalu, ili s boranom u THF. Također se može upotrijebiti i druge reducense na bazi aluminij-hidrida, primjerice diizobutilaluminij-hidrid. Također se može upotrijebiti i diboran. Reakciju se tipično provodi na temperaturi raspona od oko sobne temperature do temperature refluksa reakcijske smjese, po mogućnosti oko temperature refluksa. Druga odgovarajuća otapala uključuju druge organske etere poput etil-etera, dioksana i glima. THF je najpoželjnije otapalo.

Shema 8 prikazuje kako se može dobiti izvjesne spojeve formule IV, čiji se susptituenti R^1 i R^2 razlikuju od onih opisanih u postupcima iz Sheme 6. Takve spojeve dobiva se postupkom sličnim onom opisanom u Shemi 6, s izuzetkom što su postupci iz Sheme 6, koji su povezani sa sintezom spoja (32), zamijenjeni onima prikazanim na Shemi 8. Točnije, pozivajući se na Shemu 8, gdje R^2 je vodik, a R^1 je fluor u *ortho*-položaju, spoj formule (36) prevede se u odgovarajuću fenilboronsku kiselinu na način analogan prevođenju spojeva formule (31) u one formule (32) u Shemi (6). Dobiveni derivat fenilboronske kiseline navodi se u Shemi 8 kao spoj (32A). Slično tome, kao što je prikazano na Shemi 8, spojeve formule IV, gdje R^1 i R^2 su oba metil i oba su u *ortho*-položaju u odnosu na piridinski prsten, može se dobiti prevođenjem spoja formule (37), kao što je prikazano na Shemi 8, u odgovarajući derivat fenilboronske kiseline, naveden kao spoj (32B), na način analogan prevođenju spojeva formule (31) u one formule (32) u Shemi 6. Spojeve formula (32A) i (32B) tada se može prevesti u tražene spojeve formule IV, postupcima analognim onima prikazanim u Shemi 6.

Shema 9 prikazuje primjer postupaka dobivanja spojeva formule IV, gdje G je NR^3R^4 , a NR^3R^4 tvori *N*-metilpirolin-2-ilni prsten. Spojeve formule IV gdje, G je NR^3R^4 , a NR^3R^4 tvori druge prstene s dušikom, može se dobiti na analogan način. Prema Shemi 9, spoju formule IVD omogućena je reakcija s *tert*-butilnim esterom 3-metansulfoniloksi-pirolidin-1-karboksilne kiseline, kako bi se dobilo spoj formule (38). U zaštiti pirolidinskog dušika može se upotrijebiti i druge
 5 zaštitne grupe za dušik, poput $-\text{C}(=\text{O})=\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ i COOR (gdje R je benzil, fenil, *t*-butil ili slična grupa). Također se mesilatnu odlazeću grupu može zamjeniti nekom drugom odgovarajućom odlazećom grupom. Pogodno je u reakcijsku smjesu dodati katalitičku količinu tetrabutilamonij-jodida (TBAI). Ovu reakciju alkiliranja tipično se provodi u prisustvu alkoksida alkalnog metala, po mogućnosti kalij-*tert*-butoksida, u polarnom organskom otapalu visokog vrelišta, poput dimetilsulfoksida (DMSO) ili DMF, po mogućnosti DMSO. Temperatura reakcije je raspona od 50 °C
 10 do 100 °C, po mogućnosti 100 °C.

Redukcija spoja formule XII daje spoj formule IVF. Ovu redukciju po mogućnosti se provodi litij-aluminij-hidridom kao reducensom, uz tetrahidrofuran (THF) ili neki drugi organski eter (primjerice etil-eter ili glim) kao otapalo. Može se upotrijebiti i druge aluminij-hidridne reducense, poput diizobutilaluminij-hidrida. Može se upotrijebiti i diboran.
 15 Opisanu reakciju tipično se provodi na temperaturi od oko sobne temperature do temperature refluksa reakcijske smjese, po mogućnosti oko temperature refluksa.

Kao što je prikazano na Shemi 10, alkiliranje spoja formule IVD 1-(2-kloretil)-pirolidinom daje spoj formule IVE. Ovu reakciju tipično se provodi u prisustvu baze, poput cezij-karbonata, kalij-karbonata ili natrij-karbonata, po mogućnosti
 20 cezij-karbonata, u otapalu poput acetona, DMSO ili acetonitrila, po mogućnosti u acetonu, na temperaturi od oko sobne temperature do temperature refluksa, po mogućnosti oko temperature refluksa.

Spojeve formule IV, gdje NR^3R^4 ne tvori prsten, također se može dobiti postupkom prikazanim na Shemi 10 i opisanim
 25 gore, za dobivanje spoja formule IVE. Strukturna formula IVG, prikazana na Shemi 5, obuhvaća takve spojeve.

Shema 11 prikazuje postupak dobivanja međuprodukata na bazi benzenboronske kiseline, koje se upotrebljava u sintezama opisanim u prethodnim Shemama 6 i 8, gdje benzenski prsten benzenboronske kiseline sadrži cikloalkilini
 30 supstituent. Takve međuprodukte može se upotrijebiti u postupcima iz Shema 6 i 8 dobivanja spojeva formule IV, gdje jedan ili oba R^1 i R^2 su cikloalkilne grupe. Prema Shemi 11, spoju (39) se dopušta refluksiranje u prisustvu metalnog magnezija, u THF ili etil-eteru, tijekom oko 8 sati, nakon čega se u reakcijsku smjesu dodaje ciklobutanon. Ova reakcija daje spoj formule (40). Redukcija spoja formule (40), primjerice, plinovitim vodikom i 10 % paladijem na ugljiku, u nekom nižem alkoholnom otapalu, poput etanola, oko sobne temperature, daje odgovarajući spoj formule (41).

Reakcija spoja formule (41) s benzil-bromidom u prisustvu baze poput kalij-karbonata, cezij-karbonata ili
 35 natrij-karbonata, u otapalu poput acetona, diklorešana, kloroforma ili metilen-klorida, na temperaturi od oko sobne temperature do temperature refluksa reakcijske smjese, po mogućnosti oko temperature refluksa, daje odgovarajući spoj formule (42).

Spoj formule (42), dobiven u prethodnom koraku, zatim se bromira reakcijom s *N*-bromsukcinimidom (NBS) i
 40 silikagelom u kloriranom ugljikovodičnom otapalu, poput ugljik-tetraklorida, metilen-klorida ili kloroforma. Ovu reakciju tipično se provodi oko sobne temperature. Spoj formule (43), dobiven u ovoj reakciji, može se zatim prevesti u derivat benzenboronske kiseline formule (44), na slijedeći način. Prije svega, spoj formule (43), u otapalu poput THF, hladi se na temperaturu od oko -78 °C do -70 °C, nakon čega se dodaje *n*-butilitij. Nakon 1 sata miješanja reakcijske smjese, dodaje se trietil-borat, a smjesu se miješa još 1-3 sata. Međuprodukt na bazi benzenboronske kiseline može se
 45 izdvojiti postupcima poznatim stručnjacima u ovom području tehnike (primjerice gašenjem amonij-kloridom, dodavanjem vode, zatim koncentrirane klorovodične kiseline te ekstrakcijom etil-acetatom).

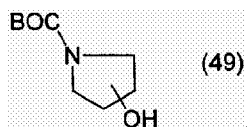
Shema 12 daje primjer postupka dobivanja spojeva formule IV, gdje G je alkenil, kao i spojeva formule IV, gdje G je
 50 vodik, a R^2 je alkilna ili alkenilna grupa. Prema Shemi 12, spoj formule IVA prevodi se u odgovarajući spoj formule IVH reakcijom alkiliranja analognom onoj upotrijebljenoj u prevođenju spoja formule IVD u onaj formule IVG u Shemi 11. Grijanjem dobivenog spoja formule IVH na oko 230 °C dobiva se odgovarajuće spojeve formula IVJ i IVK. Hidrogeniranjem spojeva formula IVJ i IVK, postupcima poznatim stručnjacima u ovom području tehnike (primjerice plinovitim vodikom u etanolu pod tlakom od oko 344,7 kPa (50 psi), u prisustvu 10 % paladija na ugljiku, oko sobne temperature), dobiva se odgovarajuće alkilne derivate formula IVL odnosno IVM. Alkiliranje spojeva formula IVL i
 55 IVM (gdje G je vodik) odgovarajućim alkilirajućim sredstvom daje odgovarajuće tražene spojeve, gdje G je različit od vodika.

Shema 13 prikazuje alternativni postupak dobivanja spojeva formule IV, gdje G je $\text{NR}^3\text{R}^4(\text{C}_0\text{-C}_4)$ alkil. Prema Shemi
 60 13, spoj formule (45) reagira s bromom u octenoj kiselini na temperaturi od oko 0 °C do 60 °C, po mogućnosti oko sobne temperature. Ta reakcija daje odgovarajući spoj s bromnim supstituentom u *para*-položaju u odnosu na fluoro

supstituent, kojeg se zatim može prevesti u odgovarajući derivat boronske kiseline formule (46), kao što je opisano gore, za sintezu spojeva formule (32) (Shema 6) i (44) (Shema 11).

Dodavanje 2,5-dimetilpirolilne zaštitne grupe, kao što je opisano gore, za sintezu spojeva formule (34) (Shema 6), daje odgovarajući spoj formule (47). Spoj formule (47) zatim reagira sa spojem formule R^3R^4NOH i hidridom alkalnog metala, po mogućnosti natrij-hidridom, u polarnom organskom otapalu poput DMF ili DMSO, po mogućnosti DMF, na temperaturi između 50 °C do 110 °C, po mogućnosti na 100 °C, kako bi se dobilo spoj istovjetan odgovarajućem traženom spoju formule IVN, izuzevši prisustvo 2,5-dimetilpirolilne zaštitne grupe. Uklanjanje zaštitne grupe, kao što je opisano gore, u dobivanju spojeva formule IVA (na Shemi 6) daje traženi spoj formule IVN.

Shema 14 prikazuje postupak sinteze spojeva formule I, gdje G je izorno supstituira pirolidin-2-ilna ili pirolidin-3-ilna grupa. Prema Shemi 14, spoj formule IVA reagira sa spojem formule



trifenilfosfinom i dietilazodikarboksilatom ili nekim drugim u vodi topljivim azodikarboksilatom u THF, pod standardnim Mitsunobu-ovim reakcijskim uvjetima. Tipično se reagense kombinira na oko 0 °C, zatim ih se pusti neka se zagriju na sobnu temperaturu. (Ako se traži neki alkilni supstituent na pirolidinskom dušiku u konačnom produktu formule IVP koji nije metil, to se može postići zamjenom BOC grupe formule (49) grupom formule $-C(=O)R$, gdje R je tražena alkilna grupa.)

Spoj formule (48), dobiven u navedenoj reakciji (ili odgovarajući spoj zaštićen s $-C(=O)R$) može se redukcijom prevesti u traženi produkt formule IVP (ili sličan spoj, gdje je metilni supstituent, opisan u strukturi IVP, zamijenjen nekom drugom alkilnom grupom). Tu se redukciju može provesti reakcijom produkta iz prethodne reakcije s litij-aluminij-hidridom i aluminij-kloridom u THF ili boranom u THF, kao što je opisano gore, za dobivanje spojeva formule IVC.

Odgovarajući spoj formule IV, gdje alkilni supstituent na pirolidinskom dušiku formule IVP je zamijenjen vodikom, može se dobiti reakcijom spoja formule (48), ili nekog alkilnog analoga (48), kao što je gore navedeno, s trifluorooctenom kiselinom ili klorovodičnom kiselinom, u otapalu poput dioksana ili etera, po mogućnosti dioksana, na temperaturi od oko 0 °C do temperature refluksa reakcijske smjese, po mogućnosti oko temperature refluksa.

Polazni materijali upotrijebljeni u postupcima iz Shema 6-14, čija sinteza nije opisana gore, ili su dostupni na tržištu, ili su poznati u stanju tehnike, ili ih se može lako dobiti od poznatih spojeva postupcima poznatim stručnjacima u ovom području tehnike.

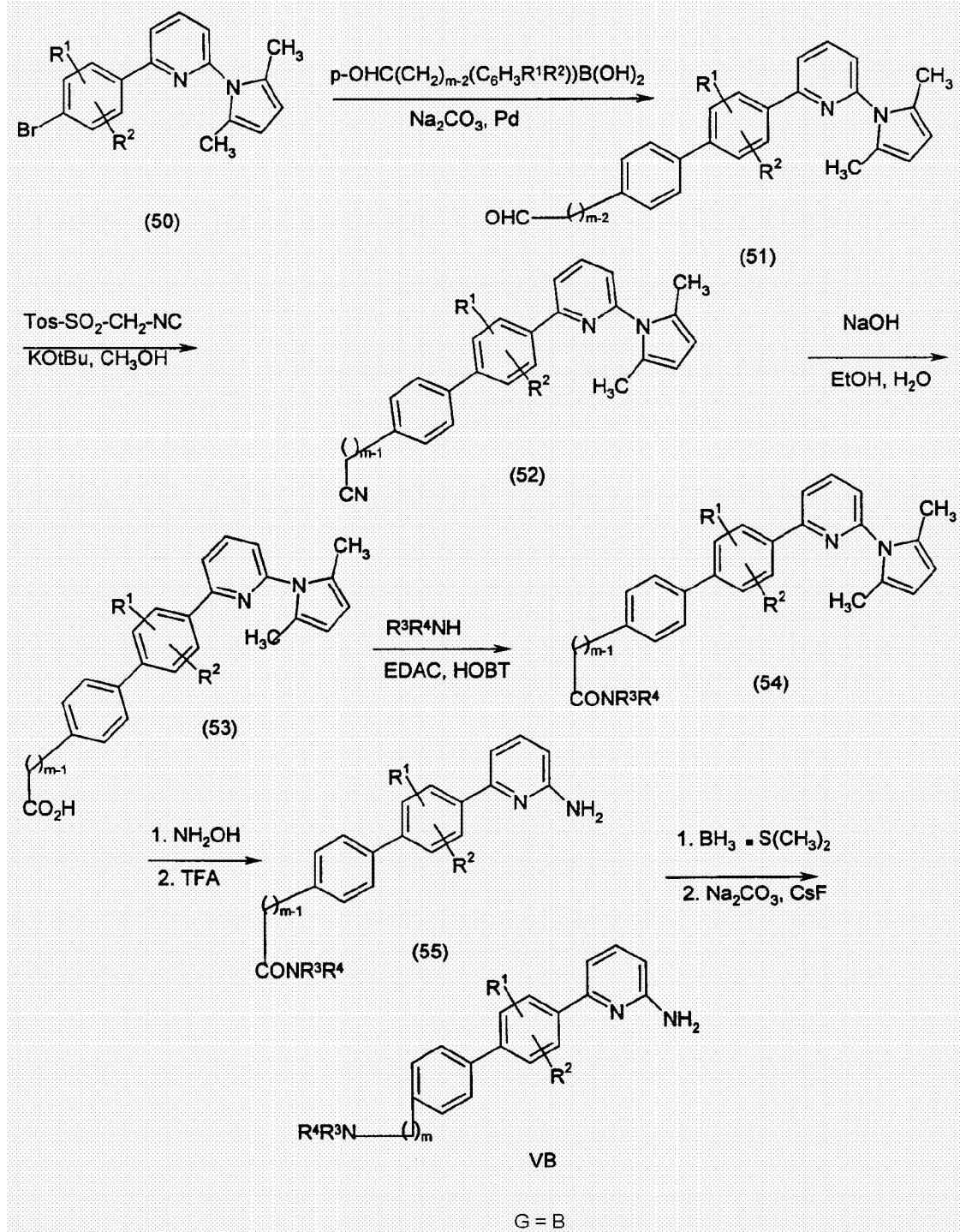
Dobivanje drugih spojeva formule IV, koje nije posebno opisano u prethodnom eksperimentalnom poglavlju, može se postići kombinacijom gore opisanih reakcija, što je poznato stručnjacima u ovom području tehnike.

U svakoj od gore razmatranih ili prikazanih reakcija tlak nije kritičan, ukoliko nije drugačije navedeno. Tlakovi od oko 50,7-507 kPa (oko 0,5-5 atmosfere) tipično su prihvatljivi, a najbolji je tlak okoliša, tj. 101,3 kPa (oko 1 atmosfere), što je pitanje pogodnosti.

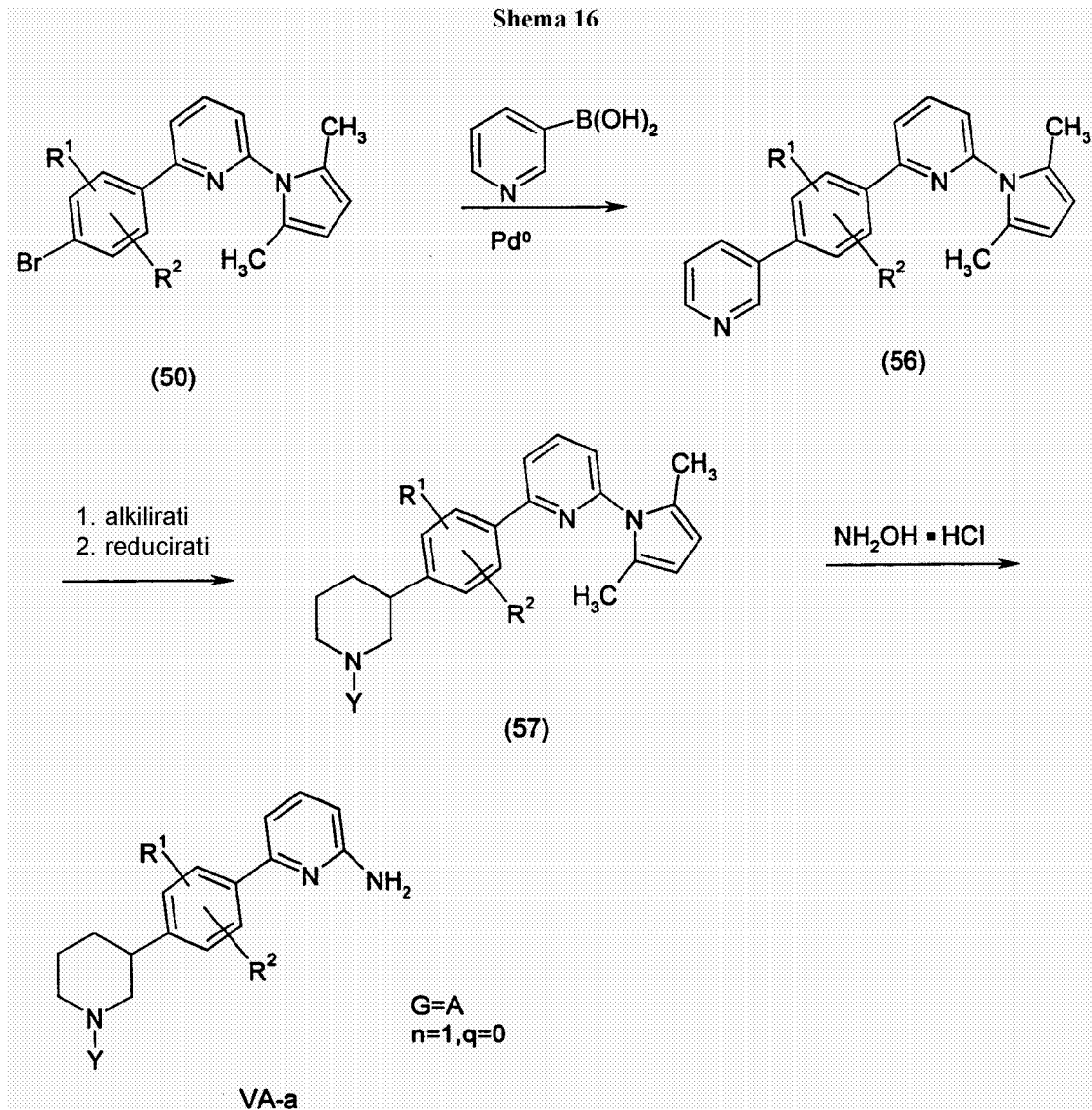
Spojeve formule V i njihove farmaceutski prihvatljive soli može se dobiti kao što je opisano u Međunarodnoj patentnoj prijavi WO 98/24766 "6-Phenylpyridinyl-2-amine Derivatives" objavljenoj 11. srpnja 1998, i u US privremenoj patentnoj prijavi br. 60/032793 podnijetoj 6. prosinca 1996, nad kojom navedena Međunarodna patentna prijava zahtijeva prioritet. Navedene prijave ovdje su uključene u cijelosti, kao reference.

Slijedeće Sheme 15-19 prikazuju postupke dobivanja spojeva formule V.

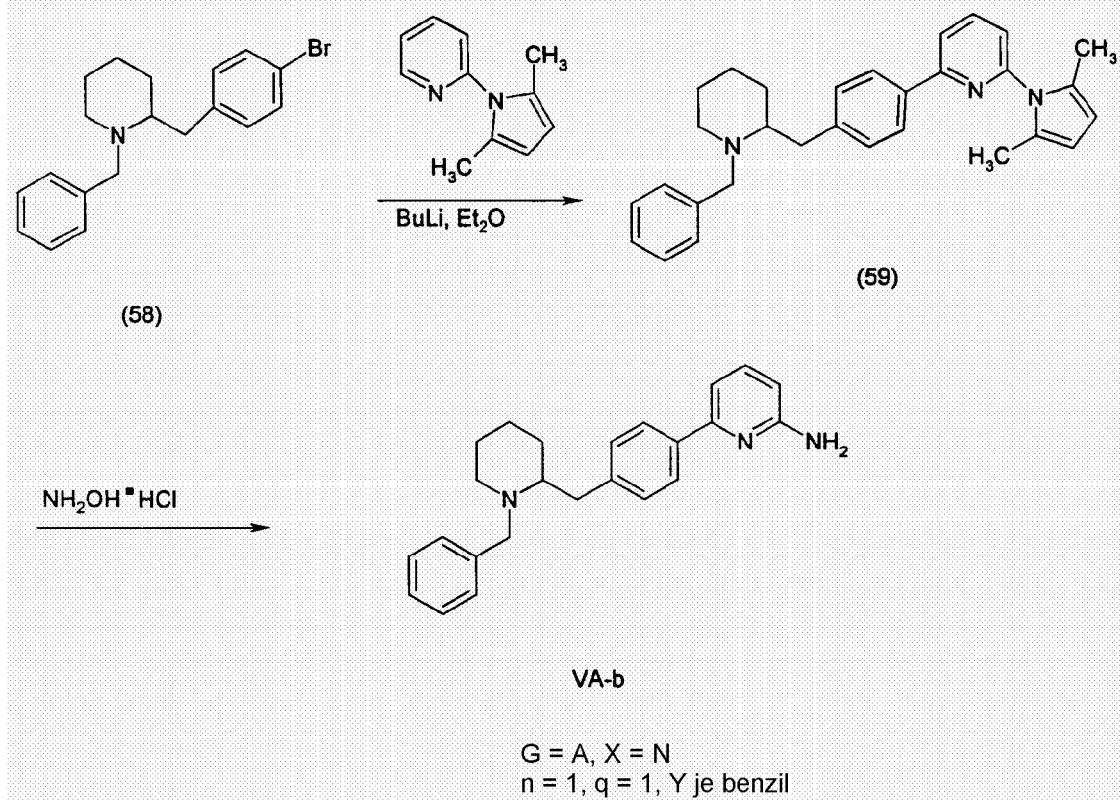
Shema 15



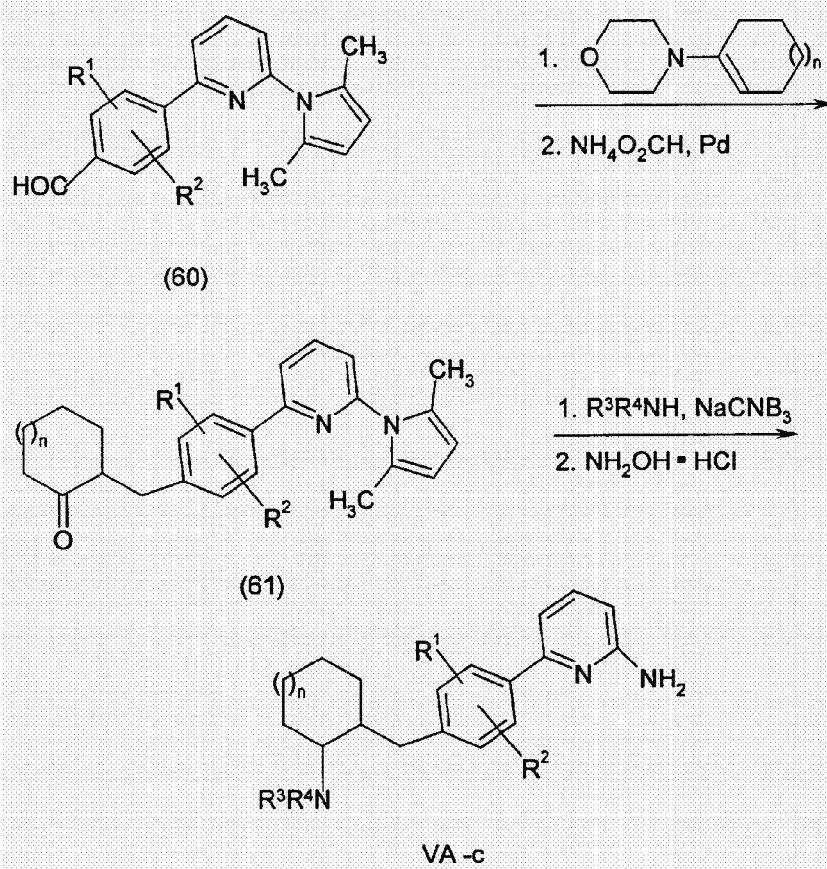
Shema 16



Shema 17



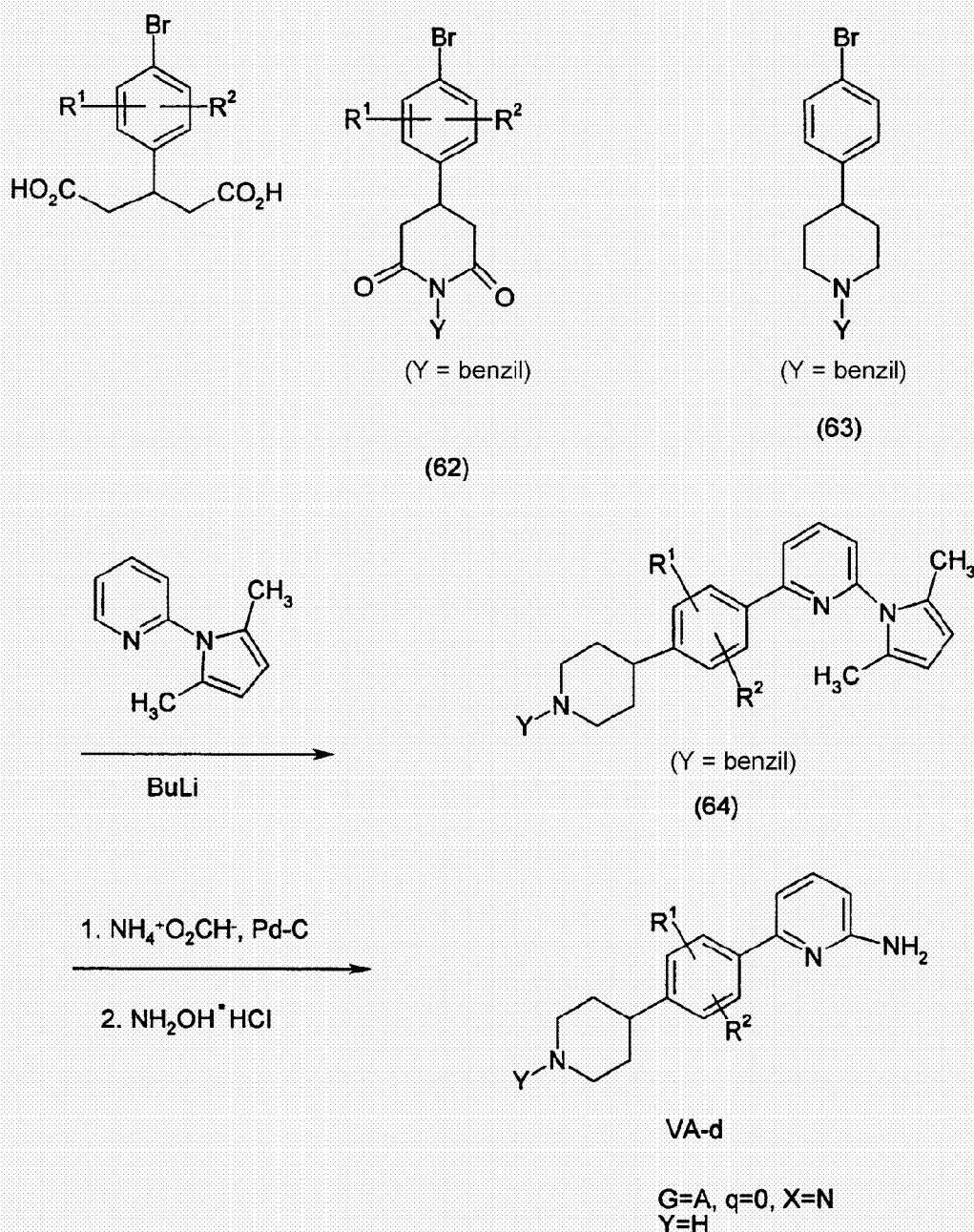
Shema 18



G=A, q=1

X=CH, Y=NR³R⁴

Shema 19



Polazni materijali upotrijebljeni u postupcima prema Shemama 15-19 ili su dostupni na tržištu, poznati u stanju tehnike, ili ih se može lako dobiti od poznatih spojeva postupcima poznatim stručnjacima u ovom području tehnike.

Prema Shemi 15, spoj (50) dobije se reakcijom 1,4-dibrombenzena s organolitijskim reagensom, po mogućnosti butillitijem, na temperaturi od oko $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, nakon čega se dodaje 2-(2,5-dimetilpropil)-piridinu na temperaturi između $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $50\text{ }^{\circ}\text{C}$, u eterskom otapalu, po mogućnosti dietetil-eteru, tijekom oko 1-24 sata. Spoj (51) dobije se reakcijom (50) s derivatom boronske kiseline formule $p\text{-OH}(\text{CH}_2)_{m-2}(\text{C}_8\text{H}_5\text{R}_1\text{R}_2)\text{B}(\text{OH})_2$ u otapalu koje se sastoji od alkohola, po mogućnosti etanola, izborno pomiješanog s vodom, i halogeniranog ugljikovodika, na temperaturi od oko $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $150\text{ }^{\circ}\text{C}$, u trajanju od oko 1-24 sata, uz katalizator na bazi paladija, oksidacijskog stanja bilo paladij(0), bilo paladij(II), tipično s fosfinskim ligandima, po mogućnosti tetrakis(trifenil)fosfinpaladij.

Spoj (52) dobije se reakcijom (51) s tosilmetil-izocijanidom, u prisustvu kalij *t*-butoksida i etanola, u eterskom otapalu poput 1,2-dimetoksietana, na temperaturi od oko $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, tijekom oko 1-24 sata. Spoj (53) dobiva se od (52) bazičnom hidrolizom nitrila hidroksidom alkalnog metala u vodenj otopini nekog alkoholnog otapala, primjerice

vodenog etanola, na temperaturi od oko 25 °C do 125 °C, u trajanju od oko 30 minuta do 48 sati. Spoj (54) dobiva se od (53) dehidracijskom kondenzacijom s amonijakom, primarnog ili sekundarnog amina formule R^3R^4NH , uz dehidracijsko sredstvo poput karbodiimida, primjerice *N*-etil-*N*-(dimetilaminopropil)-karbodiimida, u otapalu koje je halogenirani ugljikovodik ili *N,N*-dialkilamid, poput dimetilformamida, na temperaturi od oko 0 °C do 100 °C, u trajanju od oko 1-48 sati. Spoj (55) dobiva se od (54) deblokiranjem hidroksilamin-hidrokloridom u vodenom ili alkoholnom otapalu, po mogućnosti u vodenom etanolu, na temperaturi od oko 0 °C do 100 °C, u trajanju od oko 1-48 sati, i može uključiti deblokiranje zaštitne grupe, poput *t*-butoksikarbonilne grupe, reakcijom s trifluorooctenom kiselinom ili srodnom polihalogeniranom octenom kiselinom, ili plinovitim halogenovodikom, poput HCl, u halogeniranom ugljikovodiku, eterskom otapalu ili etil-acetatu, na temperaturi od oko -70 °C do 100 °C, u trajanju od oko 10 minuta do 24 sata.

Konačni spoj u Shemi 15, VB, gdje $G = B$, dobije se redukcijom (55) boranom, trialkilboranom, alanom ili litij-aluminij-hidridom, u eterskom otapalu poput etil-etera ili tetrahidrofurana, na temperaturi od oko -100 °C do 100 °C, u trajanju od oko 30 minuta do 24 sata, uz izbornu upotrebu cezij-fluorida i karbonata alkalnog metala ili zemnoalkalnog metala, u vodenom alkoholnom otapalu, na temperaturi od oko 25 °C do 125 °C, u trajanju od oko 1-72 sata.

Prema Shemi 16, spoj (56) dobiva se od (50) reakcijom s 3-piridilboronskom kiselinom i paladijskim katalizatorom, oksidacijskog stanja bilo kao paladij(0), ili kao paladij(II), tipično s trialkil- ili triarilfosfinskim ligandima, poput tetrakis-trifenilfosfinpaladija, u vodenom alkoholnom otapalu, na temperaturi od oko 25 °C do 125 °C, u trajanju od oko 1-48 sati. Spoj (57) dobiva se od (56) alkiliranjem alkil- ili aralkil-halidom ili sulfonatom, u eterskom otapalu, alkoholnom ili vodenom otapalu, ili otapalu na bazi dialkilamina, poput dimetilformamida, na temperaturi od oko 0 °C do 125 °C, u trajanju od oko 30 minuta do 72 sata, a zatim redukcijom reagensom na bazi borhidrida ili aluminij-hidrida, poput natrij-borhidrida, u eterskom, alkoholnom ili vodenom alkoholnom otapalu, tipično metanolu, na temperaturi od oko 0 °C do 125 °C, u trajanju od oko 1-72 sata. Konačni spoj iz Sheme 16, spoj VA-a, gdje $G = A$, $n = 1$ i $q = 0$, dobiva se od (57) deblokiranjem hidroksilamin-hidrokloridom u alkoholnom ili vodenom alkoholnom otapalu, tipično vodenom metanolu, na temperaturi od oko 0 °C do 125 °C, u trajanju od oko 1-72 sata.

U postupku iz Sheme 16, preporučljiva vrijednost Y u formulama (57) i VA-a je benzil. Spojeve formule VA-a, gdje Y je benzil, može se prevesti u odgovarajuće spojeve, gdje Y nije benzil, debenziliranjem vodikom ili amonij-formijatom, u prisustvu katalizatora od plemenitog metala, poput paladija, u eterskom, halogeniranom ugljikovodičnom, alkoholnom ili vodenom alkoholnom otapalu, na temperaturi od oko 0 °C do 100 °C, u trajanju od oko 30 minuta do 24 sata, a zatim redukcijom aminacijom s alkil- ili aralkilaldehidom u prisustvu reagensa na bazi borhidrida, poput natrij-cijanborhidrida ili natrij-triacetoksiborhidrida, u eterskom, halogeniranom ugljikovodičnom, alkoholnom ili vodenom alkoholnom otapalu, na temperaturi od oko 0 °C do 100 °C, u trajanju od oko 1-72 sata.

Prema Shemi 17, spoj (58) dobiva se redukcijom aminacijom 2-(4-bromfenilmetil)-piperidina benzaldehidom, uz reagens na bazi borhidrida, poput natrij-cijanborhidrida ili natrij-triacetoksiborhidrida, u eterskom, halogeniranom ugljikovodičnom, alkoholnom ili vodenom alkoholnom otapalu, na temperaturi od oko 0 °C do 100 °C, u trajanju od oko 1-72 sata. Spoj (59) dobiva se od (58) reakcijom spoja (58) s organolitijjskim reagensom, po mogućnosti butillitijem, nakon čega slijedi dodavanje dobivenog organolitijjskog reagensa 2-(2,5-dimetilpirolil)-piridinu, u eterskom otapalu poput etil-etera, na temperaturi od oko -70 °C do 100 °C, tijekom oko 30 minuta do 48 sati. Konačni spoj u Shemi 17, IA-b, gdje $G = A$, $n = 1$, $q = 1$, a Y je benzil, dobiva se od spoja (59) deblokiranjem hidroksilamin-hidrokloridom u alkoholnom ili vodenom alkoholnom otapalu, tipično vodenom etanolu, na temperaturi od oko 25 °C do 125 °C, tijekom oko 1-72 sata.

Spojeve formule IA-b može se prevesti u odgovarajuće spojeve, gdje Y nije benzil, gore opisanim postupkom prevođenja spojeva formule IA-a u analogne spojeve, gdje Y je različit od benzila.

Prema Shemi 18, spoj (60) dobiva se od 6-brom-2-(2,5-dimetilpirolil)-piridina i 4-formilfenilboronske kiseline u prisustvu paladijskog katalizatora, oksidacijskog stanja bilo kao paladij(0), ili kao paladij(II), tipično s trialkil- ili triarilfosfinskim ligandima, poput tetrakis-trifenilfosfinpaladija, u vodenom alkoholnom otapalu, na temperaturi od oko 25 °C do 125 °C, u trajanju od oko 1-48 sati. Spoj (61) dobiva se od (60) reakcijom (60) s enaminom ketona ili aldehida, tipično morfolin- ili pirolidinenamina, u nekom aromatskom ugljikovodičnom, ugljikovodičnom ili halogeniranom ugljikovodičnom otapalu, po mogućnosti toluenu, na temperaturi od oko 25 °C do 150 °C, u trajanju od oko 1-72 sata, a zatim vodenom hidrolizom, tipično vodenom klorovodičnom kiselinom, zatim redukcijom vodikom ili amonij-formijatom, u prisustvu katalizatora od plemenitog metala, poput paladija, u eterskom, halogeniranom ugljikovodičnom, alkoholnom ili vodenom alkoholnom otapalu, na temperaturi od oko 0 °C do 100 °C, u trajanju od oko 30 minuta do 24 sata. Konačni spoj iz Sheme 18, VA, gdje $G = A$, $q = 1$, $X = CH$, a $Y = NR^3R^4$, dobiva se redukcijom aminacijom spoja (61) amonijakom, primarnim aminom ili sekundarnim aminom, u prisustvu reagensa na bazi borhidrida, poput natrij-cijanborhidrida ili natrij-triacetoksiborhidrida, u eterskom, halogeniranom

ugljikovodičnom, alkoholnom ili vodeno alkoholnom otapalu, tipično vodenom etanolu, na temperaturi od oko 25 °C do 125 °C, u trajanju od oko 1-72 sata.

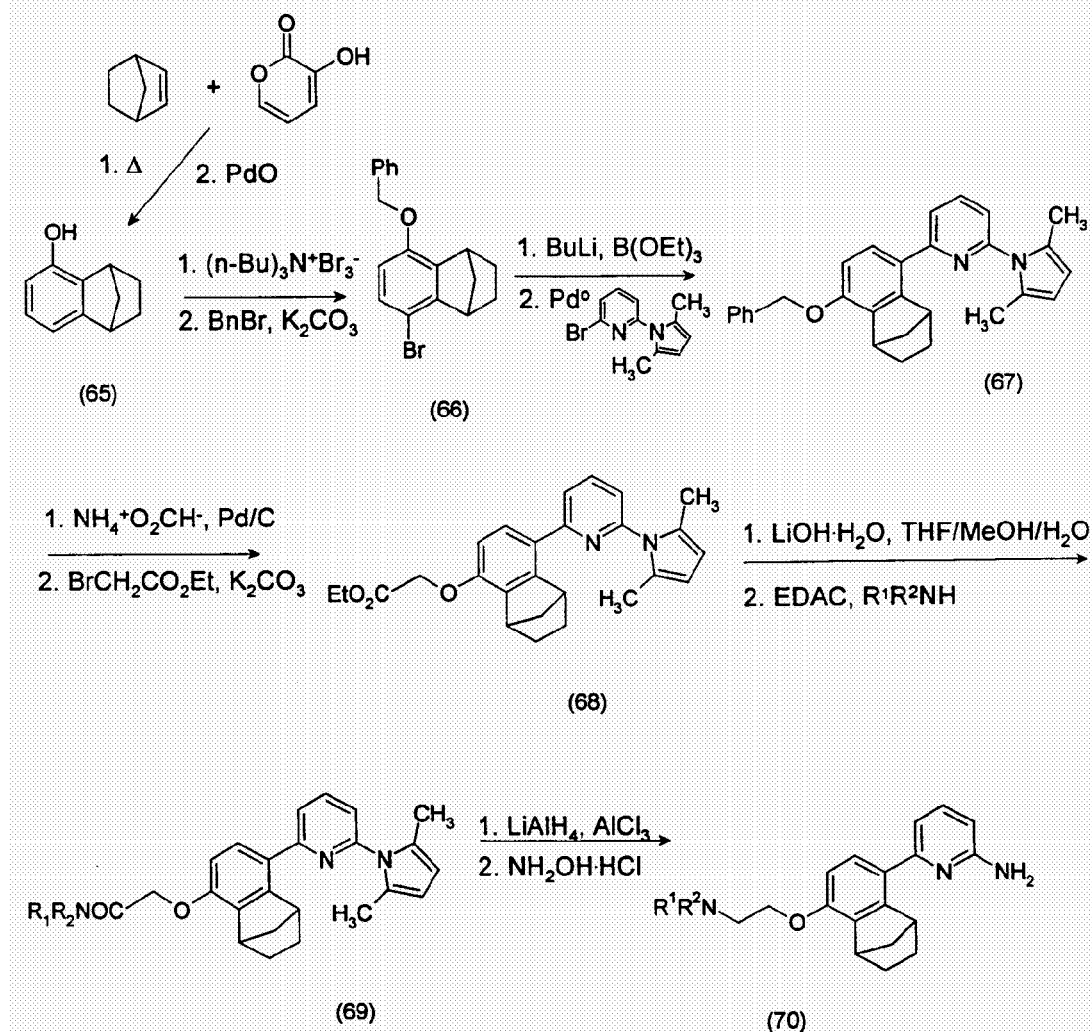
- 5 Prema Shemi 19, spoj (62) dobiva se od 3-(4-bromfenil)-glutarne kiseline dehidracijom acetanhidridom ili sličnim dehidrationskim reagensom, nakon čega se vrši reakcija s benzilaminom u ugljikovodičnom, aromatskom ugljikovodičnom, ili halogeniranom ugljikovodičnom otapalu, na temperaturi od oko 25 °C do 180 °C, u trajanju od oko 1-48 sati, zatim dehidracija acetanhidridom ili sličnim dehidrationskim reagensom, na temperaturi od oko 25 °C do temperature refluksa, u trajanju od oko 1-48 sati. Spoj (63) dobiva se redukcijom (64) boranom, boran-metil-sulfidom, alanom ili litij-aluminij-hidridom u eterskom ili ugljikovodičnom otapalu, na temperaturi od oko 0 °C do 100 °C, u trajanju od oko 30 minuta do 48 sati. Spoj (64) dobiva se od spoja (63) reakcijom spoja (63) s organolitijevim reagensom, tipično butillitijem, nakon čega slijedi dodavanje dobivenog organolitijevog reagensa 2-(2,5-dimetilpirolil)-piridinu, u eterskom otapalu poput etil-etera, na temperaturi od oko -70 °C do 100 °C, u trajanju od oko 30 minuta do 48 sati. Konačni spoj iz Sheme 19, VA-d, gdje G = A, Y = H, q = 0 i X = N, dobiva se debenziliranjem spoja (64) vodikom ili amonij-formijatom, u prisustvu katalizatora od plemenitog metala, poput paladija, u eterskom, halogeniranom ugljikovodičnom, alkoholnom ili vodeno alkoholnom otapalu, na temperaturi od oko 0 °C do 100 °C, u trajanju od oko 30 minuta do 24 sata, zatim deblokiranjem hidroksilamin-hidrokloridom u alkoholnom ili vodeno alkoholnom otapalu, tipično vodenom etanolu, na temperaturi od oko 25 °C do 125 °C, u trajanju od oko 1-72 sata.
- 20 Spojve formule VA-d, koje se dobiva postupcima iz Sheme 19, može se prevesti u analogne spojeve gdje Y je alkil ili aralkil, redukcijom aminacijom alkil- ili aralkilaldehidom, u prisustvu reagensa na bazi borhidrida, poput natrij-cijanborhidrida ili natrij-triacetoksiborhidrida, u eterskom, halogeniranom ugljikovodičnom, alkoholnom ili vodeno-alkoholnom otapalu, na temperaturi od oko 0 °C do 100 °C, u trajanju od oko 1-72 sata.
- 25 Dobivanje drugih spojeva formule V, koje nije posebno opisano u prethodnom eksperimentalnom poglavlju, može se postići kombinacijom gore opisanih reakcija, što je poznato stručnjacima u ovom području tehnike.

U svakoj od gore razmatranih ili prikazanih reakcija tlak nije kritičan, ukoliko nije drugačije navedeno. Tlakovi od oko 50,7-507 kPa (oko 0,5-5 atmosfera) tipično su prihvatljivi, a najbolji je tlak okoliša, tj. 101,3 kPa (oko 1 atmosfere), što je pitanje pogodnosti.

30 Spojve formule VI može se dobiti kao što je opisano niže, i u US privremenoj patentnoj prijavi 60/087881 podnijetoj 3. lipnja 1998 pod nazivom "2-Aminopyridines Containing Fused Ring Substituents", i u Međunarodnoj patentnoj prijavi PCT/IB99/00825 podnijetoj 7. svibnja 1999, naznačenoj za SAD, koja zahtijeva prioritet nad Privremenom patentnom prijavom 60/087881. Navedene prijave ovdje su uključene u cijelosti, kao reference.

Slijedeća Shema 20 prikazuju postupke dobivanja spojeva formule VI.

Shema 20



Prema Shemi 20, spoj formule (65), dobiven reakcijom norbornilena i 2-hidroksipirona, nakon čega se vrši aromatiziranje paladij-oksidirom, postupkom opisanom u "Syn. Commun.", 5, 461, (1975.). Zatim reagira s tetrabutilamonij-tribromidom u 1,2-dikloretanu oko sobne temperature, u trajanju od oko 10 minuta do 10 sati. Produkt ove reakcije zatim reagira s benzil-bromidom i kalij-karbonatom, u otapalu poput acetonitrila, oko temperature refleksa reakcijske smjese, u trajanju od oko 1-48 sati, kako bi se dobilo spoj formule (66).

Spoj formule (66) zatim se prevede u 5-benziloksi-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-8-boronsku kiselinu hlađenjem spoja formule III na oko -70°C u suhom tetrahidrofuranu (THF) i dodavanjem otopine *n*-butillitija. Dobivena otopina zatim reagira s trietil-boratom, te je se pusti neka se zagrije na sobnu temperaturu tijekom oko 1-48 sati, kako bi se dobilo 5-benziloksi-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-8-boronsku kiselinu. Reakcija 5-benziloksi-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-8-boronske kiseline s 6-brom-2-(2,5-dimetilpirolil)piridinom u etanolnom otapalu, u prisustvu natrij-karbonata i tetrakis(trifenilfosfin)paladija, oko temperature refleksa reakcijske smjese u trajanju od oko 1-48 sati daje spoj formule (67).

Spoj formule (67) može se prevesti u spoj formule V slijedećim postupkom u dva koraka. Spoj formule (67) reagira s amonij-formijatom i 10 % paladijem na ugljiku, u etanolnom otapalu, oko temperature refleksa reakcijske smjese, u trajanju od oko 10 minuta do 10 sati, kako bi se dobilo spoj analogan spoju formule (67), gdje je benziloksi grupa formule (67) zamijenjena hidroksi grupom. Spoj formule (68) zatim se dobije reakcijom navedenog hidroksi derivata s 2-brometil-acetatom i kalij-karbonatom u acetonitrilu oko temperature refleksa reakcijske smjese, u trajanju od oko 1-48 sati.

Bazična hidroliza spoja formule (68), zatim reakcija s *N*-etil-*N*-3-dimetilaminopropilkarbodiimidom (EDAC) i odgovarajućim spojem formule $\text{R}^1\text{R}^2\text{NH}$ daje traženi spoj formule (69). Bazičnu hidrolizu tipično se provodi hidroksidom alkalnog metala ili zemnoalkalnog metala u smjesi THF, metanola i vode, oko sobne temperature i u

trajanju od oko 1-48 sati. Reakciju s odgovarajućim spojem formule R^1R^2NH i *N*-etil-*N*-3-dimetilaminopropilkarbodiimidom (EDAC) provodi se u prisustvu baze. Primjeri pogodnih baza su baze koje se bira između trialkilamina, karbonata alkalnih metala i karbonata zemnoalkalnih metala. Ovu reakciju tipično se provodi u otapalu poput acetonitrila, metilen-klorida ili *N,N*-dimetilformamida (DMF), na temperaturi od oko sobne temperature do 100 °C, po mogućnosti oko sobne temperature, u trajanju od oko 1-48 sati. Po mogućnosti, reakciju se provodi u prisustvu katalitičkog aditiva, poput *N*-hidrosukcinamida ili hidroksibenzotriazola.

Spoj formule (69) može se prevesti u traženi spoj formule I na slijedeći način. Spoj formule (69) se reducira, kako bi se dobilo odgovarajući spoj, gdje je karbonilna grupa zamijenjena metilenskom grupom, nakon čega se 2,5-dimetilpirolilna zaštitna grupa uklanja. Redukciju se može provesti postupcima poznatim stručnjacima u ovom području tehnike, primjerice litij-aluminij-hidridom u tetrahidrofuranu, sa ili bez aluminij-klorida, ili boran-metil-sulfidom u tetrahidrofuranu, na temperaturi od oko -78 °C do temperature refluksa, po mogućnosti od -70 °C do sobne temperature, u trajanju od oko 1-24 sata.

Uklanjanje 2,5-dimetilpirolilne zaštitne grupe može se postići reakcijom s hidroksilamin-hidrokloridom. Ovu reakciju tipično se provodi u alkoholnom ili vodenom alkoholnom otapalu (po mogućnosti upotrijebiti etanol kao alkohol), na temperaturi od oko sobne temperature do temperature refluksa, po mogućnosti oko temperature refluksa, u trajanju od oko 8-72 sata.

Spojeve formule VI s heteroatomom u jednom od premoštenih prstena, može se dobiti na analogan način, počevši s odgovarajućim spojem, analognim onom formule (65), gdje je nesupstituirani premošteni prsten formule (65) zamijenjen premoštenim prstenom s heteroatomom.

Dobivanje drugih spojeva formule VI, koje nije posebno opisano u prethodnom eksperimentalnom poglavlju, može se postići kombinacijom gore opisanih reakcija, što je poznato stručnjacima u ovom području tehnike.

U svakoj od gore razmatranih ili prikazanih reakcija tlak nije kritičan, ukoliko nije drugačije navedeno. Tlakovi od oko 50,7-507 kPa (oko 0,5-5 atmosfera) tipično su prihvatljivi, a najbolji je tlak okoliša, tj. 101,3 kPa (oko 1 atmosfere), što je pitanje pogodnosti.

Spojevi formula I-VI bazične prirode mogu tvoriti široki spektar različitih soli s raznim anorganskim i organskim kiselinama. Iako takve soli moraju biti farmaceutski prihvatljive za primjenu na životinjama, često je u praksi poželjno najprije izdvojiti spoj formule I, II, III, IV, V ili VI iz reakcijske smjese kao farmaceutski neprihvatljivu sol, koju se zatim jednostavno prevede natrag u slobodni bazični spoj reakcijom s alkalnim reagensom, zatim se potonju slobodnu bazu prevede u farmaceutski prihvatljivu kiselu adicijsku sol. Kisele adicijske soli aktivnih bazičnih spojeva prema ovom izumu lako se dobiva reakcijom bazičnog spoja s uglavnom ekvivalentnom količinom mineralne ili organske kiseline u vodenom otapalu ili u nekom pogodnom organskom otapalu poput metanola ili etanola. Nakon pažljivog otparavanja otapala, traženu krutu sol se lako dobiva.

Spojeve formula I, II, III, IV, V i VI, i njihove farmaceutski prihvatljive soli, korisne su kao inhibitori NOS, tj. mogu inhibirati enzim NOS u sisavcima, te tako mogu funkcionirati kao terapijska sredstva u liječenju ranije navedenih poremećaja i bolesti kod pogođenog sisavca.

Sposobnost spojeva formula I-VI da inhibiraju NOS može se odrediti postupcima opisanim u literaturi. Sposobnost spojeva formule I da inhibiraju endotelni NOS može se odrediti postupcima opisanim u Schmidt i suradnici u "*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*", 88, str. 365-369 (1991.) i Pollock i suradnici u "*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*", 88, str. 10480-10484 (1991). Sposobnost spojeva formule I da inhibiraju inducibilni NOS može se odrediti postupcima opisanim u Schmidt i suradnici u "*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*", 88, str. 365-369 (1991.) i Garvey i suradnici u "*J. Biol. Chem.*", 269, str. 26669-26676 (1994.). Sposobnost spojeva formule I da inhibiraju neuronski NOS može se odrediti postupkom opisanim u Brecht i Snyder u "*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*", 87, 682-685, (1990.).

Spojeve formule I-VI i njihove farmaceutski prihvatljive soli može se primjenjivati oralno, parenteralno ili topikalno. Općenito, ove spojeve najpoželjnije se primjenjuje kada ih se upotrebljava kao jedino aktivno sredstvo za liječenje poremećaja ili stanja koje se može liječiti promjenom dnevnih ritmova, u dozama od oko 0,01-250 mg dnevno, u jednoj ili u podijeljenim dozama (tj. od 1-4 doze dnevno), iako će se varijacije neizbežno javljati ovisno o vrsti, masi i stanju subjekta kojeg se liječi te o odabranom načinu primjene. Međutim, najpoželjnija je razina doziranja raspona od oko 0,07-21 mg po kg tjelesne težine dnevno. No moguće su varijacije ovisno o vrsti životinje koju se liječi i o njenom individualnom odgovoru na navedeni lijek, kao i o tipu odabrane farmaceutske formulacije i vremenskom periodu i intervalu takve primjene lijeka. U nekim slučajevima, razine doziranja niže od donje granice navedenog raspona mogu biti više no dovoljne, dok se u drugim slučajevima može upotrijebiti još veće doze bez izazivanja bilo kakvih štetnih nuspojava, uz uvjet da se te velike doze najprije razdjeli na nekoliko malih doza, namijenjenih primjeni tijekom dana.

Spojeve formula I-VI može se primijeniti same, ili u kombinaciji s farmaceutski prihvatljivim podlogama ili razrjeđivačima, bilo kojim od ranije navedena tri načina primjene, a takvu se primjenu može vršiti u jednoj ili u više doza. Točnije, ova terapijska sredstva može se primjenjivati u širokoj paleti različitih oblika doziranja, tj. može ih se kombinirati s raznim farmaceutski prihvatljivim inertnim podlogama, u obliku tableta, kapsula, pastila, pilula, tvrdih bombona, prašaka, sprejeva, krema, masti, supozitorija, želea, gelova, pasta, losiona, melema, vodenih suspenzija, injekcijskih otopina, ljekovitih napitaka, sirupa i slično. Te podloge uključuju krute razrjeđivače ili punila, sterilne vodene medije, razna neotrovnost organska otapala itd. Osim toga, oralne farmaceutske pripravke može se pogodno zasladiti i/ili aromatizirati. Općenito, terapijski djelotvorni spojevi prema ovom izumu dolaze u tim oblicima doziranja koncentracijskih razina raspona od oko 5,0-70 %, težinski.

Prilikom oralne primjene, može se upotrijebiti tablete s različitim inertnim ekscipijensima, poput mikrokristalne celuloze, natrij-citrata, kalcij-karbonata, dikalcij-fosfata i glicina, zajedno s raznim dezintegransima, poput škroba (osobito kukuruznog, krumpirovog ili tapiokinog škroba), alginske kiseline i nekih složenih silikata, zajedno s granulacijskim vezivima, poput polivinilpirolidona, saharoze, želatine i arapske gume. Osim toga, često su u tabletiranju vrlo korisna maziva, poput magnezij-stearata, natrij-lauril-sulfata i talka. Krute pripravke slične vrste također se može upotrijebiti kao punila u želatinskim kapsulama, a pogodni materijali s tim u vezi također uključuju laktozu ili mliječni šećer, kao i visokomolekulske polietilen-glikole. Gdje se traži vodene suspenzije i/ili ljekovite napitke prilikom oralne primjene, aktivni sastojak može se kombinirati s raznim zaslađivačima ili aromama, bojama ili bojilima i, po potrebi, emulgatorima i/ili sredstvima za suspendiranje, zajedno s razrjeđivačima poput vode, etanola, propilen-glikola, glicerina i raznih njihovih kombinacija.

Prilikom parenteralne primjene, može se upotrijebiti otopine spoja formule I, II, III, IV, V ili VI, ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, u sezamovom ili u kikirikijevom ulju ili u vodenom propilen-glikolu. Vodene otopine treba, po potrebi, pogodno puferirati (po mogućnosti pH > 8), a tekući razrjeđivač treba najprije izotonizirati. Ove vodene otopine pogodne su intravenske injekcije. Uljne otopine pogodne su za intraartikularne, intramuskularne i supkutane injekcije. Priprava svih ovih otopina u sterilnim uvjetima lako se postiže standardnim farmaceutskim tehnikama, poznatim stručnjacima u ovom području tehnike.

Osim toga, u liječenju upalnih stanja kože spojeve formula I-VI moguće je primjenjivati topikalno, a to se može provesti kremama, želeima, gelovima, pastama, flasterima, melemima i sličnim, u skladu sa standardnom farmaceutskom praksom.

Ovaj izum odnosi se i na postupke liječenja poremećaja ili stanja koje se može liječiti promjenom dnevnih ritmova, gdje se spoj koji inhibira NOS primjenjuje zajedno sa SSRI i/ili antagonistom receptora NK-1, kao dijelom istog farmaceutskog pripravka, te na postupke gdje se ove aktivne tvari primjenjuje odvojeno, kao dio odgovarajućeg režima doziranja namijenjenog postizanju blagotvornog djelovanja kombinirane terapije. Odgovarajući režim doziranja, količina svake primijenjene doze i specifični intervali između doza svake od aktivnih tvari, ovisit će o subjektu kojeg se liječi i o podrijetlu i ozbiljnosti stanja. Općenito, kod provođenja postupaka prema ovom izumu, spoj koji inhibira NOS primjenjivat će se na prosječnom odraslom čovjeku od 70 kg, u količini raspona od 0,01-10 mg po kg tjelesne težine subjekta kojeg se liječi dnevno, u jednoj ili u više doza, po mogućnosti od 1-3 mg/kg, SSRI će se primjenjivati u količini raspona od 0,2-30 mg po kg tjelesne težine subjekta kojeg se liječi, dnevno, u jednoj ili u više doza, a antagonist receptora NK-1 će se primjenjivati u količini raspona od 0,16-500 mg po kg tjelesne težine subjekta kojeg se liječi dnevno, u jednoj ili u više doza. No, moguće su varijacije ovisno o vrsti životinje koju se liječi i o njenom individualnom odgovoru na navedeni lijek, kao i o tipu odabrane farmaceutske formulacije, vremenskom periodu i intervalu takve primjene lijeka. U nekim slučajevima, razine doziranja niže od donje granice navedenog raspona mogu biti više no dovoljne, dok se u drugim slučajevima može upotrijebiti i veće doze, bez izazivanja bilo kakvih štetnih nuspojava, uz uvjet da se te velike doze najprije razdijeli na nekoliko malih doza, koje će se primjenjivati tijekom dana.

PATENTNI ZAHTEVI

1. Farmaceutski pripravak za liječenje poremećaja ili stanja koje se može liječiti promjenom dnevnih ritmova kod sisavca, **naznačen time** što sadrži spoj koji inhibira NOS, ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol.
2. Farmaceutski pripravak prema zahtjevu 1, koji sadrži:
 - (a) spoj koji inhibira NOS ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol; i
 - (b) antagonist receptora NK-1 ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol;**naznačen time** što aktivna sredstva "a" i "b" u tom pripravku dolaze u količinama koje čine kombinaciju ta dva sredstva djelotvornom u liječenju takvog poremećaja ili stanja, koje se može liječiti promjenom dnevnih ritmova.
3. Farmaceutski pripravak prema zahtjevu 1, koji sadrži:
 - (a) spoj koji inhibira NOS ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol;

(b) antagonist receptora NK-1 ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol; i

(c) SSRI ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol;

naznačen time što aktivna sredstva "a", "b" i "c" u tom pripravku dolaze u količinama koje čine kombinaciju ova tri sredstva djelotvornom u liječenju takvog poremećaja ili stanja koje se može liječiti promjenom dnevnih ritmova.

4. Farmaceutski pripravak prema zahtjevu 1, koji sadrži:

(a) spoj koji inhibira NOS ili farmaceutski prihvatljivu sol tog spoja; i

(b) SSRI ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol;

naznačen time što aktivna sredstva "a" i "b" u tom pripravku dolaze u količinama koje čine kombinaciju ova dva sredstva djelotvornom u liječenju takvog poremećaja ili stanja koje se može liječiti promjenom dnevnih ritmova.

5. Farmaceutski pripravak prema zahtjevu 1, **naznačen time** što poremećaj ili stanje se bira između sljepila, pretilosti, afektivnog poremećaja povezanog s godišnjim dobima, manično-depresivne psihoze; poremećaja uslijed preleta više vremenskih zona, poremećaja dnevnih ritmova spavanja, deprivacije sna, REM poremećaja sna, hipersomnije, parasomnija, poremećaja ciklusa san-budno stanje, narkolepsije i poremećaja spavanja povezanih s radom u smjenama ili nepravilnim radnim rasporedom; noćnog mokrenja i sindroma nemirnih nogu.

6. Farmaceutski pripravak prema bilo kojem od zahtjeva 2, 3 ili 4, **naznačen time** što poremećaj ili stanje se bira između distimije, većeg depresivnog poremećaja, manično-depresivne psihoze, afektivnog poremećaja povezanog s godišnjim dobima i drugih poremećaja raspoloženja; poremećaja anksioznosti, uključujući generaliziranu anksioznost, opsesivno-kompulzivni poremećaj, panični poremećaj, posttraumatski stresni poremećaj, socijalne fobije, agorafobiju i druge fobije; sljepila, pretilosti, kapi, poremećaja uslijed preleta više vremenskih zona, poremećaja spavanja, poput poremećaja dnevnih ritmova spavanja, narkolepsije, apneje u snu, REM poremećaja sna, parasomnija, poremećaja ciklusa san-budno stanje, deprivacije sna, nesanice, hipersomnije i poremećaja sna povezanih s poodmaklom dobi, radom u smjenama ili nepravilnim radnim rasporedom; noćnog mokrenja i sindroma nemirnih nogu, te kognitivnih poremećaja, poput demencija i poremećaja pamćenja.

7. Farmaceutski pripravak prema zahtjevu 3 ili 4, **naznačen time** što SSRI je sertralin, fluoksetin, fluvoksamin, citalopram ili paroksetin.

8. Farmaceutski pripravak prema zahtjevima 2 ili 3, **naznačen time** što se antagonist receptora NK-1, kojeg se upotrebljava u ovom postupku, bira između slijedećih spojeva i njihovih farmaceutski prihvatljivih soli:

2-(Difenilmetil)-N-((2-difluormetoksi)fenil)metil-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-amina;

(2S,3S)-N-(2-Metoksi-5-trifluormetoksifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-amina;

(2S,3S)-2-Fenil-3-[2-(2,2,2-trifluoretoksi)benzil]-aminopiperidina;

(2S,3S)-3-(2-Metoksi-5-trifluormetoksibenzil)amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-1-(5,6-Dimetoksiheksil)-3-(2-metoksi-5-trifluormetoksibenzil)amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-2-Fenil-3-(2-trifluormetoksibenzil)aminopiperidina;

(2S,3S)-3-(2-Hidroksi-5-trifluormetoksibenzil)amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-[5-Klor-2-(2,2,2-trifluoretoksi)-benzil]amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-2-Fenil-3-(3-trifluormetoksibenzil)-aminopiperidina;

(2S,3S)-3-(5-*t*-Butil-2-trifluormetoksibenzil)amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-[5-Izopropil-2-(2,2,2-trifluoretoksi)-benzil]amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-[5-Dimetilamino-2-(2,2,2-trifluoretoksi)-benzil]amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(2-Difluormetoksi-5-*N,N*-dimetilamino-benzil)amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-[2,5-bis(difluormetoksi)benzil]amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(5-*t*-Butil-2-difluormetoksibenzil)amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(2-Izopropoksi-5-trifluormetoksibenzil)amino-2-fenilpiperidina;

(2*S*,3*S*)-3-(2-Difluormetoksi-5-trifluormetoksibenzil)-amino-2-fenilpiperidina;
 (2*S*,3*S*)-3-(2-Etoksi-5-trifluormetoksibenzil)amino-2-fenilpiperidina;
 5 (2*S*,3*S*)-3-(2-Difluormetoksi-5-nitrobenzil)amino-2-fenilpiperidina;
 (2*S*,3*S*)-3-(2-Difluormetoksi-5-izopropilbenzil)amino-2-fenilpiperidina;
 (2*S*,3*S*)-3-[5-Acetamido-2-(2,2,2-trifluoretoksi)-benzil]amino-2-fenilpiperidina;
 10 (2*S*,3*S*)-3-(2-Difluormetoksi-5-etilbenzil)amino-2-fenilpiperidina;
cis-3-(5-*t*-Butil-2-metoksibenzil)amino-2-(3-trifluormetoksifenil)piperidina;
 15 *cis*-3-(3,5-Dibromfenil)-3-(2-metoksi-5-trifluormetoksibenzil)aminopiperidina;
 (2*S*,3*S*)-3-(2-Difluormetoksi-5-metilbenzil)amino-2-fenilpiperidina;
 (2*S*,3*S*)-3-(5-*tert*-butil-2-metoksibenzil)amino-2-(3-trifluormetoksifenil)piperidina;
 20 (2*S*,3*S*)-3-(5-*tert*-butil-2-trifluormetoksibenzil)amino-2-fenilpiperidina;
 2-(difenilmetil)-*N*-(2-metoksi-5-trifluormetoksi-fenil)metil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-3-amina;
 25 *cis*-3-(2-klorbenzilamino)-2-fenilpiperidin;
cis-3-(2-trifluormetilbenzilamino)-2-fenil-piperidina;
cis-3-(2-metoksibenzilamino)-2-(2-fluorfenil)-piperidina;
 30 *cis*-3-(2-metoksibenzilamino)-2-(2-klorfenil)-piperidina;
cis-3-(2-metoksibenzilamino)-2-(2-metilfenil)-piperidina;
 35 *cis*-3-(2-metoksibenzilamino)-2-(3-metoksifenil)-piperidina;
cis-3-(2-metoksibenzilamino)-2-(3-fluorfenil)-piperidin;
cis-3-(2-metoksibenzilamino)-2-(3-klorfenil)-piperidina;
 40 *cis*-3-(2-metoksibenzilamino)-2-fenilpiperidina;
cis-3-(2-metoksibenzilamino)-2-(3-metilfenil)-piperidina;
 45 *cis*-3-(2-metoksibenzilamino)-2-(4-fluorfenil)-piperidina;
cis-3-(2-metoksibenzilamino)-2-(3-tienil)-piperidina;
cis-3-(2-metoksibenzilamino)-2-fenilazaciklo-heptana;
 50 3-(2-metoksibenzilamino)-4-metil-2-fenilpiperidina;
 3-(2-metoksibenzilamino)-5-metil-2-fenilpiperidina;
 55 3-(2-metoksibenzilamino)-6-metil-2-fenilpiperidina;
 (2*S*,3*S*)-3-(2-metoksibenzilamino)-2-fenilpiperidina;
 (2*S*,3*S*)-1-(5-karboetoksipent-1-il)-3-(2-metoksibenzil-amino)-2-fenilpiperidina;
 60 (2*S*,3*S*)-1-(6-hidroksi-heks-1-il)-3-(2-metoksibenzil-amino)-2-fenilpiperidina;

- (2*S*,3*S*)-1-(4-hidroksi-4-fenilbut-1-il)-3-(2-metoksi-benzilamino)-2-fenilpiperidina;
- (2*S*,3*S*)-1-(4-okso-4-fenilbut-1-il)-3-(2-metoksibenzil-amino)-2-fenilpiperidina;
- (2*S*,3*S*)-1-(5,6-dihidroksiheks-1-il)-3-(2-metoksibenzil-amino)-2-fenilpiperidina;
- cis*-3-(5-fluor-2-metoksibenzilamino)-2-fenil-piperidina;
- (2*S*,3*S*)-1-[4-(4-fluorfenil)-4-oksobut-1-il]-3-(2-metoksibenzilamino)-2-fenilpiperidina;
- (2*S*,3*S*)-1-[4-(4-fluorfenil)-4-hidroksibut-1-il]-3-(2-metoksibenzilamino)-2-fenilpiperidina;
- cis*-3-(2-metoksi-5-metilbenzilamino)-2-fenil-piperidina;
- (2*S*,3*S*)-1-(4-benzamidobut-1-il)-3-(2-metoksibenzil-amino)-2-fenilpiperidina;
- cis*-3-(2-metoksinaft-1-ilmetilamino)-2-fenil-piperidina;
- (2*S*,3*S*)-3-(2-metoksibenzilamino)-1-(5-*N*-metil-karboksamidopent-1-il)-2-fenilpiperidina;
- (2*S*,3*S*)-1-(4-cijanobut-1-il)-3-(2-metoksibenzilamino)-2-fenilpiperidin;
- (2*S*,3*S*)-1-[4-(2-naftamido)but-1-il]-3-(2-metoksi-benzilamino)-2-fenilpiperidina;
- (2*S*,3*S*)-1-(5-benzamidopent-1-il)-3-(2-metoksibenzil-amino)-2-fenilpiperidina;
- (2*S*,3*S*)-1-(5-aminopent-1-il)-3-(2-metoksibenzilamino)-2-fenilpiperidina;
- (2*S*,3*S*)-3-(5-klor-2-metoksibenzilamino)-2-fenil-piperidina;
- (2*S*,3*S*)-3-(2,5-dimetoksibenzilamino)-2-fenil-piperidina;
- cis*-3-(3,5-difluor-2-metoksibenzilamino)-2-fenil-piperidina;
- cis*-3-(4,5-difluor-2-metoksibenzilamino)-2-fenil-piperidina;
- cis*-3-(2,5-dimetoksibenzilamino)-1-[4-(4-fluorfenil)-4-oksobut-1-il]-2-fenilpiperidina;
- cis*-3-(5-klor-2-metoksibenzilamino)-1-(5,6-dihidroksiheks-1-il)-2-fenilpiperidina;
- cis*-1-(5,6-dihidroksiheks-1-il)-3-(2,5-dimetoksi-benzilamino)-2-fenilpiperidina;
- cis*-2-fenil-3-[2-(prop-2-iloksi)benzilamino]piperidina;
- cis*-3-(2,5-dimetoksibenzil)amino-2-(3-metoksi-fenil)piperidin-hidroklorida;
- cis*-3-(5-klor-2-metoksibenzil)amino-2-(3-metoksi-fenil)piperidin-dihidroklorida;
- cis*-3-(5-klor-2-metoksibenzil)amino-2-(3-klor-fenil)piperidin-dihidroklorida;
- 3-(2-metoksibenzilamino)-2,4-difenilpiperidina;
- cis*-3-(2-metoksibenzilamino)-2-fenilpirolidina;
- (2*S*,3*S*)-3-(5-etil-2-metoksibenzil)amino-2-fenil-piperidina;
- (2*S*,3*S*)-3-(5-*n*-butil-2-metoksibenzil)amino-2-fenil-piperidina;
- (2*S*,3*S*)-3-(2-metoksi-5-*n*-propilbenzil)amino-2-fenil-piperidina;

(2*S*,3*S*)-3-(5-izopropil-2-metoksibenzil)amino-2-fenil-piperidina;

(2*S*,3*S*)-3-(5-*s*-butil-2-metoksibenzil)amino-2-fenil-piperidina;

5 (2*S*,3*S*)-3-(5-*t*-butil-2-metoksibenzil)amino-2-fenil-piperidina;

(2*S*,3*S*)-3-(2-metoksi-5-fenilbenzil)amino-2-fenilpiperidina;

[4-metoksi-3-((2*S*,3*S*)-2-fenilpiperidin-3-ilaminometil)fenil]-metilamida 2,4-dimetiltiazol-5-sulfonske kiseline;

10 *N*-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-*N*-[4-metoksi-3-((2*S*,3*S*)-2-fenilpiperidin-3-il-aminometil)fenil]-metansulfonamida;

{5-[(4,5-dimetiltiazol-2-il)metilamino]-2-metoksibenzil}-((2*S*,3*S*)-2-fenilpiperidin-3-il)amina;

15 {5-(4,5-dimetiltiazol-2-ilamino)-2-metoksibenzil}-((2*S*,3*S*)-2-fenilpiperidin-3-il)amina;

metil-[3-((2*S*,3*S*)-2-fenilpiperidin-3-ilaminometil)-4-fluormetoksifenil]-amida 4,5-dimetiltiazol-2-sulfonske kiseline;

20 [4-izopropoksi-3-((2*S*,3*S*)-2-fenilpiperidin-3-ilaminometil)fenil]-metilamida 2,4-dimetiltiazol-5-sulfonske kiseline;

[4-izopropoksi-3-((2*S*,3*S*)-2-fenilpiperidin-3-ilaminometil)fenil]-izopropilamida 2,4-dimetiltiazol-5-sulfonske kiseline;

25 [4-metoksi-3-((2*S*,3*S*)-2-fenilpiperidin-3-ilaminometil)fenil]-izopropilamida 2,4-dimetiltiazol-5-sulfonske kiseline;

[4-metoksi-3-((2*S*,3*S*)-2-fenilpiperidin-3-ilaminometil)fenil]-izobutilamida 2,4-dimetiltiazol-5-sulfonske kiseline;

30 [4-izopropoksi-3-((2*S*,3*S*)-2-fenilpiperidin-3-ilaminometil)fenil]-izobutilamida 2,4-dimetiltiazol-5-sulfonske kiseline;

(2*S*,3*S*)-*N*-(5-izopropil-2-metoksifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]-oktan-3-amina;

(2*S*,3*S*)-*N*-(5-*tert*-butil-2-metoksifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-3-amina;

35 (2*S*,3*S*)-*N*-(5-metil-2-metoksifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-3-amina;

(2*S*,3*S*)-*N*-(5-*etil*-2-metoksifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-3-amina;

40 (2*S*,3*S*)-*N*-(5-izopropil-2-metoksifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-3-amina;

(2*S*,3*S*)-*N*-(5-*sec*-butil-2-metoksifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-3-amina;

(2*S*,3*S*)-*N*-(5-*n*-propil-2-metoksifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-3-amina;

45 (3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-*N,N*-dietil-5-(5-izopropil-2-metoksi-benzilamino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-3-karboksamida;

(3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-*N,N*-dietil-5-(2,5-dimetoksibenzilamino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-3-karboksamida;

50 (3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(5-izopropil-2-metoksibenzilamino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-3-karboksilne kiseline;

(3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(2-metoksi-2-metiltiobenzilamino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-3-karboksilne kiseline;

55 (3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(2,5-dimetoksibenzilamino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-3-karboksilne kiseline;

(3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(2-metoksi-5-metilbenzilamino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-3-karboksilne kiseline;

60 (3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(5-*etil*-2-metoksibenzilamino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-3-karboksilne kiseline;

(3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(2-metoksil-5-*n*-propilbenzilamino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-3-karboksilne kiseline;

(3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(5-*sec*-butil-2-metoksibenzilamino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-3-karboksilne kiseline;

(3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(5-*N*-metil-metansulfonilamino-2-metoksi-benzilamino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-3-karboksilne kiseline;

(3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(2-metoksi-5-metilsulfinilbenzil-amino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-3-karboksilne kiseline;

(3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(2-metoksi-5-trifluormetoksibenzilamino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-3-karboksilne kiseline;

(3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(2-metoksi-5-metilsulfonilbenzilamino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-3-karboksilne kiseline;

(3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(5-dimetilamino-2-metoksibenzilamino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-3-karboksilne kiseline;

(3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(5-izopropil-2-metoksibenzilamino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-3-karboksilne kiseline;

(3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(2-metoksi-5-metiltiobenzilamino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-3-karboksilne kiseline;

(3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(2,5-dimetoksibenzilamino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-3-karboksilne kiseline;

(3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(2-metoksi-5-metilbenzilamino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-3-karboksilne kiseline;

(3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(5-etil-2-metoksibenzilamino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-3-karboksilne kiseline;

(3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(2-metoksi-5-*n*-propilbenzilamino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-3-karboksilne kiseline;

(3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(5-*sec*-butil-2-metoksibenzilamino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-3-karboksilne kiseline;

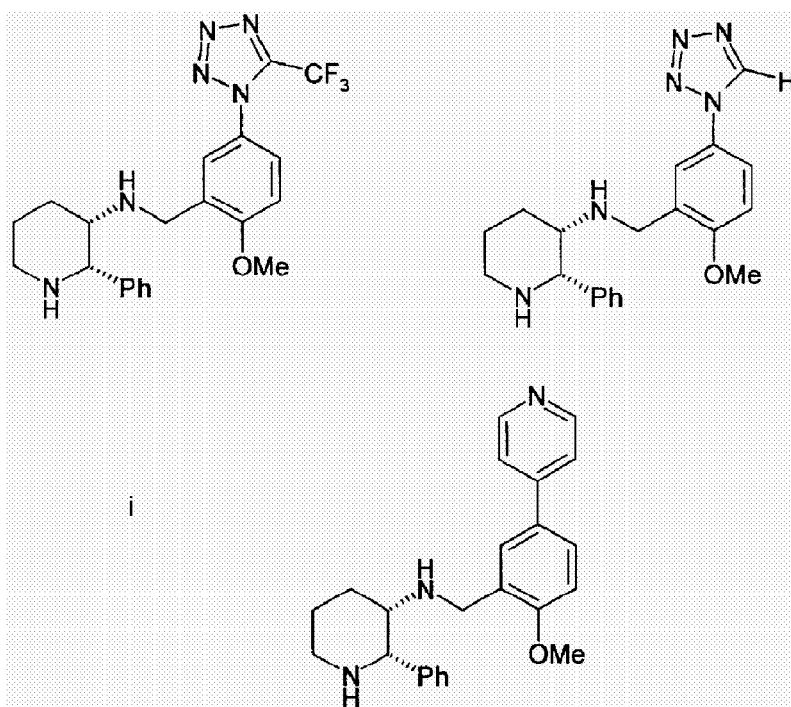
(3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(5-*N*-metil-metansulfonilamino-2-metoksibenzil-amino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-2-karboksilne kiseline;

(3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(2-metoksi-5-metilsulfinilbenzilamino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-2-karboksilne kiseline;

(3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(2-metoksi-5-trifluormetoksibenzilamino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-2-karboksilne kiseline;

(3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(2-metoksi-5-metilsulfonilbenzilamino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-2-karboksilne kiseline; i

(3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-(5-dimetilamino-2-metoksibenzilamino)-6-difenilmetil-1-azabiklo[2.2.2]oktan-2-karboksilne kiseline;



9. Farmaceutski pripravak prema bilo kojem od zahtjeva 1, 2, 3 ili 4, **naznačen time** što se spoj koji inhibira NOS bira između slijedećih spojeva i njihovih farmaceutski prihvatljivih soli:

6-[4-(3-Amino-cikloheksiloksi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(3-Amino-ciklopentiloksi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(3-Amino-ciklobutiloksi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(4-Amino-cikloheksiloksi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Amino-ciklopentiloksi)-indan-4-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Amino-ciklobutiloksi)-indan-4-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Amino-ciklopropiloksi)-indan-4-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(3-Amino-cikloheksiloksi)-indan-4-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(3-Amino-ciklopentiloksi)-indan-4-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(3-Amino-ciklobutiloksi)-indan-4-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(4-Amino-cikloheksiloksi)-indan-4-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-Piperidin-3-ilmetoksi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociklohepten-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Pirolidinil-etoksi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociklohepten-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Amino-cikloheksiloksi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociklohepten-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Dimetilamino-etoksi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Pirolidin-1-il-etoksi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-(4-{2-[(Benzo[1,3]dioksol-5-ilmetil)-amino]-etoksi}-naftalen-1-il)-piridin-2-ilamina;

- 6- {4-[2-(6,7-Dimetoksi-3,4-dihidro-1*H*-izokinolin-2-il)-etoksi]-naftalen-il} -piridin-2-ilamina;
 3- {2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-naftalen-1-iloksi]-etil} -3-aza-biciklo[3.1.0]heks-6-ilamina;
 5 6- {4-[2-(4-Fenetil-piperazin-1-il)-etoksi]-naftalen-1-il} -piridin-2-ilamina;
 6- {4-[2-(3-Amino-pirolidin-1-il)-etoksi]-naftalen-1-il} -piridin-2-ilamina;
 10 6-[4-(1-Benzil-piperidin-4-iloksi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;
 6-[4-(1-Benzil-pirolidin-3-iloksi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;
 6-[4-(Piperidin-4-iloksi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;
 15 6-[4-(Pirolidin-3-iloksi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;
 6-[4-(1-Izobutil-piperidin-4-iloksi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;
 6-[4-(1-Furan-2-ilmetil-piperidin-4-iloksi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;
 20 6-[4-(1-Izobutil-pirolidin-3-iloksi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;
 6-[4-(1-Furan-2-ilmetil-pirolidin-3-iloksi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamin;
 25 6-[4-(2-Morfolin-4-il-etoksi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;
 6-[4-(2-Diizopropilamino-etoksi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;
 6-[4-(1-Metil-piperidin-4-iloksi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;
 30 6-[4-(1-Metil-pirolidin-3-iloksi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;
 6-[4-(3-Dimetilamino-propoksi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;
 35 6-[4-(1-Aza-biciklo[2.2.2]okt-3-iloksi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;
 6-[4-(2-Piperidin-1-il-etoksi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;
 6- {4-[2-(3,4-Dihidro-1*H*-izokinolin-2-il)-etoksi]-naftalen-1-il} -piridin-2-ilamina;
 40 6- {4-[2-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-etoksi]-naftalen-1-il} -piridin-2-ilamina;
 6- {4-[2-(*tert*-Butil-metil-amino)-etoksi]-naftalen-1-il} -piridin-2-ilamina;
 45 6- {4-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-etoksi]-naftalen-1-il} -piridin-2-ilamina;
 6- {4-[2-(4-Fenil-piperidin-1-il)-etoksi]-naftalen-1-il} -piridin-2-ilamina;
 6- {4-[2-(7,8-Dihidro-5*H*-[1,3]dioksolo[4,5-*g*]izokinolin-6-il)-etoksi]-naftalen-1-il} -piridin-2-ilamina;
 50 6-[4-(Piperidin-2-ilmetoksi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;
 6-[4-(1-Metil-piperidin-2-ilmetoksi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;
 55 6-[4-(1-Metil-piperidin-3-ilmetoksi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;
 6-[4-(2-Amino-cikloheksiloksi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;
 6-[4-(Piperidin-3-ilmetoksi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;
 60 6-[4-(1-Izobutil-azetidin-3-iloksi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Furan-2-ilmetil-azetidin-3-iloksi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(8-Metil-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-iloksi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(Azetidin-3-iloksi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Metil-pirolidin-2-ilmetoksi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(Azetidin-2-ilmetoksi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[7-(2-Dimetilamino-etoksi)-indan-4-il]-piridin-2-ilamina;

6-[7-(2-Pirolidin-1-il-etoksi)-indan-4-il]-piridin-2-ilamina;

6-{7-[2-(Benzil-metil-amino)-etoksi]-indan-4-il}-piridin-2-ilamina;

6-{7-[2-(4-Fenetil-piperazin-1-il)-etoksi]-indan-4-il}-piridin-2-ilamina;

6-{7-[2-(4-Izobutil-piperazin-1-il)-etoksi]-indan-4-il}-piridin-2-ilamina;

6-[7-(2-Morfolin-4-il-etoksi)-indan-4-il]-piridin-2-ilamina;

6-[7-(2-Diizopropilamino-etoksi)-indan-4-il]-piridin-2-ilamina;

6-{7-[2-(7,8-Dihidro-5*H*-[1,3]dioksolo[4,5-*g*]izokinolin-6-il)-etoksi]-indan-4-il}-piridin-2-ilamina;

6-{7-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-etoksi]-indan-4-il}-piridin-2-ilamina;

6-{7-[2-(*tert*-Butil-metil-amino)-etoksi]-indan-4-il}-piridin-2-ilamina;

6-{7-[2-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-etoksi]-indan-4-il}-piridin-2-ilamina;

6-[8-(2-Dimetilamino-etoksi)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il]-piridin-2-ilamina;

6-[8-(2-Pirolidin-1-il-etoksi)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Dimetilamino-etoksi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Pirolidin-1-il-etoksi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(*tert*-Butil-metil-amino)-etoksi]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Diizopropilamino-etoksi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Dietilamino-etoksi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(3,4-Dihidro-1*H*-izokinolin-2-il)-etoksi]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Piperidin-1-il-etoksi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Morfolin-4-il-etoksi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(7,8-Dihidro-5*H*-[1,3]dioksolo[4,5-*g*]izokinolin-6-il)-etoksi]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-etoksi]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-etoksi]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(7,8-Dihidro-5*II*-[1,3]dioksolo[4,5-*g*]izokinolin-6-il)-etoksi]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Izobutil-piperidin-3-ilmetoksi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Metil-piperidin-3-ilmetoksi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(2-Dietilamino-etoksi)-etoksi]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamina;

6-[4-(Piperidin-3-ilmetoksi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Amino-cikloheksiloksi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(Pirolidin-2-ilmetoksi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina; i

6-[4-(2-Dimetilamino-etoksi)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzociklohepten-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Amino-ciklopentiloksi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Amino-ciklobutiloksi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Amino-ciklopropiloksi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(3-Amino-cikloheksiloksi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(3-Amino-ciklopentiloksi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(3-Amino-ciklobutiloksi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(4-Amino-cikloheksiloksi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Amino-ciklopentiloksi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Amino-ciklobutiloksi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Amino-ciklopropiloksi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-etoksi))-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzociklohepten-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-(4-Metil-piperazin-1-il)-etoksi))-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzociklohepten-1-il]-piridin-2-ilamina;

1-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-etanona;

1-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-2-metoksi-etanona;

1-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-2-fenoksi-etanona;

(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-ciklopentil-metanona;

1-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-2-fenil-etanona;

3-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-3-aza-biciklo[3.1.0]heks-6-ilamin;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-fenil-etanona;

1-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-2-(4-fluor-fenil)-etanona;

6-{4-[2-(4-Fenetil-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-piridin-2-ilamin;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-fenil-etanola;

{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-(3-oksa-9-aza-biciklo[3.3.1]non-7-il)-amina;
 6-(4-{2-[4-(2-Amino-2-fenil-etil)-piperazin-1-il]-etil}-fenil)-piridin-2-ilamina;
 5 6-{4-[2-(4-Amino-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-piridin-2-ilamina;
 6-{4-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-piridin-2-ilamina;
 (3-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-3-aza-biciklo[3.1.0]heks-6-il)-dimetil-amina;
 10 6-[4-(2-Amino-etil)-fenil]-piridin-2-ilamin;
 6-{4-[2-(8-Aza-spiro[4.5]dekan-8-il)-etil]-fenil}-piridin-2-ilamina;
 15 6-{4-[2-(4-Izobutil-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-piridin-2-ilamina;
 2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-*N*-izopropil-acetamida;
p-Tolil-amida 4-{2-[4-(6-amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}piperazin-1-karboksilne kiseline;
 20 6-(4-{2-[4-(3-Fenil-propil)-piperazin-1-il]-etil}-fenil)-piridin-2-ilamina;
 1-(4-{2-[4-(2-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-2-(4-klor-fenil)-etanona;
 25 8-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-3-benzil-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dekan-2,4-diona;
N-(1-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-pirolidin-3-il)-2-(4-fluor-fenil)-acetamida;
 8-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-ilamina;
 30 3-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-3-aza-biciklo[3.2.1]okt-8-ilamina;
 2-Amino-1-(4-{2-[4-(6-amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-3-fenil-propan-1-ona;
 35 6-{4-[2-(4-Amino-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-piridin-2-ilamina;
 6-{4-[2-(4-Benzhidril-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-piridin-2-ilamina;
 6-{4-[2-(4-Benzhidril-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-piridin-2-ilamina;
 40 6-{4-[(Cikloheksil-metil-amino)-metil]-fenil}-piridin-2-ilamina;
 6-{4-[(Cikloheksil-metil-amino)-metil]-2-metoksi-fenil}-piridin-2-ilamina;
 45 6-[4-(Fenetilamino-metil)-fenil]-piridin-2-ilamina;
 6-[2-Metoksi-4-(fenetilamino-metil)-fenil]-piridin-2-ilamina;
 6-[4-(4-Amino-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-piridin-2-ilamina;
 50 6-{4-[(Cikloheksil-metil-amino)-metil]-2-fluor-fenil}-piridin-2-ilamina;
 1-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metoksi-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-2-fenil-etanona;
 55 6-{4-[2-(4-Izobutil-piperazin-1-il)-etil]-2-metoksi-fenil}-piridin-2-ilamina;
 3-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metoksi-fenil]-etil}-3-aza-biciklo[3.1.0]heks-6-ilamina;
 {2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metoksi-fenil]-etil}-(3-oksa-9-aza-biciklo[3.3.1]non-7-il)-amina;
 60 6-(4-{2-[4-(2-Amino-2-fenil-etil)-piperazin-1-il]-etil}-2-metoksi-fenil)-piridin-2-ilamina;

6- {4-[2-(4-Amino-2-metoksi-piperidin-1-il)-etil]-2-metoksi-fenil} -piridin-2-ilamina;
 2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metoksi-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-*N*-izopropil-acetamida;
 6-[4-(4-Amino-piperidin-1-ilmetil)-2-metoksi-fenil} -piridin-2-ilamina;
 1-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metil-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-2-fenil-etanona;
 6- {4-[2-(4-Izobutil-piperazin-1-il)-etil]-2-metil-fenil} -piridin-2-ilamina;
 3-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metil-fenil]-etil} -3-aza-biciklo[3.1.0]heks-6-ilamina;
 2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metil-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-fenil-etanona;
 1-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metil-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-2-(4-fluor-fenil)-etanona;
 6- {4-[2-(4-Fenetil-piperazin-1-il)-etil]-2-metil-fenil} -piridin-2-ilamina;
 2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metil-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-fenil-etanola;
 {2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metil-fenil]-etil} -(3-oksa-9-aza-biciklo[3.3.1]non-7-il)-amina;
 6-(4-{2-[4-(2-Amino-2-fenil-etil)-piperazin-1-il]-etil}-2-metil-fenil)-piridin-2-ilamina;
 6- {4-[2-(4-Amino-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-etil]-2-metil-fenil} -piridin-2-ilamina;
 2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metil-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-*N*-izopropil-acetamida;
 6-[4-(4-Amino-piperidin-1-ilmetil)-2-metil-fenil]-piridin-2-ilamina;
N-(1-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil} -pirolidin-3-il)-2-fenil-acetamida;
N-(1-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil} -pirolidin-3-il)-2-(3-trifluormetilfenil)-acetamida;
N-(1-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil} -pirolidin-3-il)-2-(4-tolil)-acetamida;
N-(1-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil} -pirolidin-3-il)-2-(4-metoksifenil)-acetamida;
 2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metoksi-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-fenil-etanona;
 1-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metoksi-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-2-(4-fluor-fenil)-etanona;
N-(1-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil} -pirolidin-3-il)-2-cikloheksil-acetamida;
 2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-(4-tolil)-etanona;
 2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-(4-metoksifenil)-etanona;
 2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-(4-klorfenil)-etanona;
 2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-(4-fluorfenil)-etanona;
 2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-cikloheksil-etanona;
 1-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-fluor-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-2-fenil-etanona;
 6-(4-[2-(4-Izobutil-piperazin-1-il)-etil]-2-fluor-fenil)-piridin-2-ilamina;
 3-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-fluor-fenil]-etil} -3-aza-biciklo[3.1.0]heks-6-ilamina;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-fluor-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-fenil-etanona;
 1-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-fluor-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-2-(4-fluor-fenil)-etanona;
 6-{4-[2-(4-Fenetil-piperazin-1-il)-etil]-2-fluor-fenil}-piridin-2-ilamina;
 2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-fluor-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-fenil-etanola;
 {2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-fluor-fenil]-etil}-(3-oksa-9-aza-biciklo[3.3.1]non-7-il)-amina;
 6-(4-{2-[4-(2-Amino-2-fenil-etil)-piperazin-1-il]-etil}-2-fluor-fenil)-piridin-2-ilamina;
 6-{4-[2-(4-Amino-2-fluor-piperidin-1-il)-etil]-2-fluor-fenil}-piridin-2-ilamina;
 2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-fluor-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-*N*-izopropil-acetamida;
 6-[4-(4-Amino-piperidin-1-ilmetil)-2-fluor-fenil]-piridin-2-ilamina;
 6-{4-[2-(4-Amino-2,6-dietil-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-piridin-2-ilamina;
 6-{4-[2-(4-Amino-2,6-dibenzil-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-piridin-2-ilamina;
 {2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-(9-(4-fluor)-benzil-3-oksa-9-aza-biciklo[3.3.1]non-7-il)-amina;
 {2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-(9-(4-klor)-benzil-3-oksa-9-aza-biciklo[3.3.1]non-7-il)-amina;
 {2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-(9-(4-metil)-benzil-3-oksa-9-aza-biciklo[3.3.1]non-7-il)-amina;
 {2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-(9-(4-metoksi)-benzil-3-oksa-9-aza-biciklo[3.3.1]non-7-il)-amina;
 6-[2-Izopropoksi-4-((4-fenetilpiperazin-1-il)-etil)-fenil]-piridin-2-ilamina;
 6-[2-Izobutoksi-4-((4-fenetilpiperazin-1-il)-etil)-fenil]-piridin-2-ilamina;
 6-[2-Izobutoksi-4-((4-dimetilaminoetil)-fenil)-piridin-2-ilamina;
 6-[2-Izopropoksi-(*N*-(2-metil)propil)-4-(pirolidin-3-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;
 1-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-3-izopropoksi-fenil]-2-(4-fenetil-piperazin-1-il)-etanola;
 6-[2-Ciklopentiloksi-4-((4-dimetilaminoetil)-fenil)-piridin-2-ilamina;
 6-[2-Ciklopentiloksi-4-((4-fenetilpiperazin-1-il)-etil)-fenil]-piridin-2-ilamina;
 6-[2-Cikloheksiloksi-4-((4-fenetilpiperazin-1-il)-etil)-fenil]-piridin-2-ilamina;
 6-[2-Ciklobutiloksi-4-((4-fenetilpiperazin-1-il)-etil)-fenil]-piridin-2-ilamina;
 6-[2-Ciklopropiloksi-4-((4-fenetilpiperazin-1-il)-etil)-fenil]-piridin-2-ilamina;
 6-[2-Izopentiloksi-4-((4-fenetilpiperazin-1-il)-etil)-fenil]-piridin-2-ilamina;
 6-[2-Izoheksiloksi-4-((4-fenetilpiperazin-1-il)-etil)-fenil]-piridin-2-ilamina;
 6-[2-Ciklopentiloksi-(*N*-(2-metil)propil)-4-(pirolidin-3-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;
 6-[2-Cikloheksiloksi-(*N*-(2-metil)propil)-4-(pirolidin-3-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;
 6-[2-Ciklobutiloksi-(*N*-(2-metil)propil)-4-(pirolidin-3-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;
 6-[2-Ciklopropiloksi-(*N*-(2-metil)propil)-4-(pirolidin-3-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-Izopentiloksi-(*N*-(2-metil)propil)-4-(pirolidin-3-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-Izoheksiloksi-(*N*-(2-metil)propil)-4-(pirolidin-3-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

1-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-3-izobutoksi-fenil]-2-(4-fenetil-piperazin-1-il)-etanola;

1-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-3-izopropoksi-fenil]-2-(6,7-dimetoksi-tetrahidroizokinol-2-il)-etanola;

1-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-3-izopropoksi-fenil]-2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-etanola;

1-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-3-izopropoksi-fenil]-2-(dimetilamino)-etanola;

1-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-3-ciklopentiloksi-fenil]-2-(4-fenetil-piperazin-1-il)-etanola;

6-[4-(2-dimetilamino-etoksi)-2-metoksi-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-dimetilamino-etoksi)-2,3-dimetil-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-dimetilamino-etoksi)-3-metoksi-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-dimetilamino-etoksi)-3-etoksi-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-dimetilamino-etoksi)-2-izopropil-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-ciklopropil-4-(2-dimetilamino-etoksi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-ciklobutil-4-(2-dimetilamino-etoksi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-ciklopentil-4-(2-dimetilamino-etoksi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-dimetilamino-etoksi)-2-metoksi-5-propil-fenil]-piridinilamin;

6-[4-(1-metilazetin-3-iloksi)-2-metoksi-5-etil-fenil]-piridin-2-ilamina;

2-(6-amino-piridin-2-il)-5-(2-dimetilamino-etoksi)-fenola;

6-[4-(2-dimetilamino-etoksi)-2-propoksi-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-dimetilamino-etoksi)-2-izopropoksi-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-dimetilamino-etoksi)-2-etoksi-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-dimetilamino-etoksi)-2-metoksi-5-propil-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[5-alil-4-(2-dimetilamino-etoksi)-2-metoksi-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[3-alil-4-(2-dimetilamino-etoksi)-2-metoksi-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-dimetilamino-etoksi)-2,6-dimetil-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-dimetilamino-etoksi)-2-izopropil-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-*tert*-butil-4-(2-dimetilamino-etoksi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

4-(6-amino-piridin-2-il)-3-metoksi-fenola;

6-[4-(2-pirolidinil-etoksi)-2,3-dimetil-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(4-(*N*-metil)piperidiniloksi)-2,3-dimetil-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-pirolidinil-etoksi)-3-metoksi-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(6,7-dimetoksi-3,4-dihidro-1*H*-izokinolin-2-il)-etoksi]-3-metoksi-fenil}-piridin-2-ilamina;

6-{3-metoksi-4-[2-(4-fenetil-piperazin-1-il)-etoksi]-fenil}-piridin-2-ilamin;

6-{3-metoksi-4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoksi]-fenil}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-etoksi]-3-metoksi-fenil}-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-pirolidinil-etoksi)-3-etoksi-fenil]-piridin-2-ilamina;

4-(6-amino-piridin-2-il)-3-ciklopropil-fenola;

6-[2-ciklopropil-4-(2-pirolidin-1-il-etoksi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

tert-butilnog estera 3-[3-(6-amino-piridin-2-il)-4-ciklopropil-fenoksi]-pirolidin-1-karboksilne kiseline;

6-[2-ciklopropil-4-(1-metil-pirolidin-3-iloksi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

4-(6-amino-piridin-2-il)-3-ciklobutil-fenola;

6-[2-ciklobutil-4-(2-pirolidin-1-il-etoksi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-ciklobutil-4-(1-metil-pirolidin-3-iloksi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

4-(6-amino-piridin-2-il)-3-ciklopentil-fenola;

6-[2-ciklopentil-4-(1-pirolidin-1-il-etoksi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

tert-butilnog estera 3-[4-(6-amino-piridin-2-il)-3-metoksi-fenoksi]-pirolidin-1-karboksilne kiseline;

6-[4-(1-metil-pirolidinil-3-iloksi)-2-metoksi-fenil]-piridin-2-ilamina;

tert-butilnog estera 4-[4-(6-amino-piridin-2-il)-3-metoksi-fenoksi]-piperidin-1-karboksilne kiseline;

6-[2-metoksi-4-(1-metil-piperidin-4-iloksi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(aliloksi)-2-metoksi-fenil]-piridin-2-ilamina;

4-(6-amino-piridin-2-il)-3-metoksi-6-alil-fenola;

4-(6-amino-piridin-2-il)-3-metoksi-2-alil-fenola;

4-(6-amino-piridin-2-il)-3-metoksi-6-propil-fenola;

6-[2-izopropil-4-(pirolidin-3-iloksi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-izopropil-4-(piperidin-3-iloksi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-izopropil-4-(1-metil-azetidin-3-iloksi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-izopropil-4-(1-metil-piperidin-4-iloksi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-izopropil-4-(1-metil-pirolidin-3-iloksi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-izopropil-4-(1-metil-pirolidin-3-iloksi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-izopropil-4-(2-metil-2-aza-biciklo[2.2.1]hept-5-iloksi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-dimetilamino-etoksi)-2-metoksi-fenil]-piridin-2-ilamina;

- 6- {4-[2-(benzil-metil-amino)-etoksi]-2-metoksi-fenil}-piridin-2-ilamina;
- 5 6-[2-metoksi-4-(2-pirolidin-1-il-etoksi)-fenil]-piridin-2-ilamina;
- 2-[4-(6-amino-piridin-2-il)-3-metoksi-fenoksi]-acetamida;
- 6-[4-(2-amino-etoksi)-2-metoksi-fenil]-piridin-2-ilamina;
- 10 6- {4-[2-(3,4-dihidro-1*H*-izokinolin-2-il)-etoksi]-2-metoksi-fenil}-piridin-2-ilamina;
- 2-[4-(6-amino-piridin-2-il)-3-metoksi-fenoksi]-etanola;
- 6- {2-metoksi-4-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-il)-etoksi]-fenil}-piridin-2-ilamina;
- 15 6- {4-[2-(2,5-dimetil-pirolidin-1-il)-etoksi]-2-metoksi-fenil}-piridin-2-ilamina;
- 6- {4-[2-(2,5-dimetil-pirolidin-1-il)-etoksi]-2-metoksi-fenil}-piridin-2-ilamina;
- 20 2-[4-(6-amino-piridin-2-il)-3-metoksi-fenoksi]-1-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-il)-etanona;
- 6-[2-metoksi-4-(1-metil-pirolidin-2-ilmetoksi)-fenil]-piridin-2-ilamina;
- 6- {4-[2-(benzil-metil-amino)-etoksi]-2-propoksi-fenil}-piridin-2-ilamina;
- 25 6-[4-(2-etoksi-etoksi)-2-metoksi-fenil]-piridin-2-ilamina;
- 6-[4-(2-etoksi-etoksi)-2-izopropoksi-fenil]-piridin-2-ilamina;
- 30 6-[2-metoksi-4-(3-metil-butoksi)-fenil]-piridin-2-ilamina;
- 6- {4-[2-(benzil-metil-amino)-etoksi]-2-etoksi-fenil}-piridin-2-ilamina;
- 6-[2-etoksi-4-(3-metil-butoksi)-fenil]-piridin-2-ilamina;
- 35 1-(6-amino-3-aza-biciklo[3.1.0]heks-3-il)-2-[4-(6-amino-piridin-2-il)-3-etoksi-fenoksi]-etanona;
- 6-[2-etoksi-4-(2-pirolidin-1-il-etoksi)-fenil]-piridin-2-ilamina;
- 40 3-{2-[4-(6-amino-piridin-2-il)-3-etoksi-fenoksi]-etil}-3-aza-biciklo[3.1.0]heks-6-ilamina;
- 1-(6-amino-3-aza-biciklo[3.1.0]heks-3-il)-2-[4-(6-amino-piridin-2-il)-3-metoksi-fenoksi]-etanona;
- 3- {2-[4-(6-amino-piridin-2-il)-3-metoksi-fenoksi]-etil}-3-aza-biciklo[3.1.0]heks-6-ilamina;
- 45 6-[2-izopropoksi-4-(2-pirolidin-1-il-etoksi)-fenil]-piridin-2-ilamina;
- 6- {4-[2-(benzil-metil-amino)-etoksi]-2-izopropoksi-fenil}-piridin-2-ilamina;
- 50 6-[5-alil-2-metoksi-4-(2-pirolidin-1-il-etoksi)-fenil]-piridin-2-ilamina;
- 6-[2-metoksi-4-(pirolidin-3-iloksi)-fenil]-piridin-2-ilamina;
- 6-[2-metoksi-4-(1-metil-pirolidin-3-iloksi)-fenil]-piridin-2-ilamina;
- 55 6-[2-etoksi-4-(pirolidin-3-iloksi)-fenil]-piridin-2-ilamina;
- 6-[2-izopropoksi-4-(pirolidin-3-iloksi)-fenil]-piridin-2-ilamina;
- 60 6-[2-metoksi-4-(piperidin-4-iloksi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-metoksi-4-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-iloksi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-izopropoksi-4-(pirolidin-3-iloksi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

5 *tert*-butilnog estera 3-[4-(6-amino-piridin-2-il)-3-metoksi-fenoksi]-azetidin-1-karboksilne kiseline;

6-[4-(azetidin-3-iloksi)-2-metoksi-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-metoksi-4-(1-metil-azetidin-3-iloksi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

10

6-[2-izopropoksi-4-(pirolidin-3-iloksi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-izopropoksi-4-(pirolidin-3-iloksi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

15

6-[2-metoksi-4-(pirolidin-3-iloksi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-metoksi-4-(1-metil-pirolidin-3-iloksi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-metoksi-4-(1-metil-pirolidin-3-iloksi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

20

6-[2-metoksi-4-(2-metil-2-aza-biciklo[2.2.1]hept-5-iloksi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-metoksi-4-(1-metil-piperidin-4-iloksi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

25

6-[4-(1-etil-piperidin-4-iloksi)-2-metoksi-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[5-alil-2-metoksi-4-(1-metil-pirolidin-3-iloksi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2,6-dimetil-4-(3-piperidin-1-il-propoksi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

30

6-[2,6-dimetil-4-(2-pirolidin-1-il-etoksi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-{2,6-dimetil-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoksi]-fenil}-piridin-2-ilamina;

35

6-[2,6-dimetil-4-(2-morfolin-4-il-etoksi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(benzil-metil-amino)-etoksi]-2,6-dimetil-fenil}-piridin-2-ilamina;

2-[4-(6-amino-piridin-2-il)-3,5-dimetil-fenoksi]-acetamida;

40

6-[4-(2-amino-etoksi)-2,6-dimetil-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-izopropil-4-(2-pirolidin-1-il-etoksi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

45

2-(2,5-dimetil-pirolidin-1-il)-6-[2-izopropil-4-(2-pirolidin-1-il-etoksi)-fenil]-piridina;

6-{4-[2-(3,5-dimetil-piperidin-1-il)-etoksi]-2-izopropil-fenil}-piridin-2-ilamina;

6-[2-*tert*-butil-4-(2-pirolidin-1-il-etoksi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

50

3-{2-[4'-(6-Amino-piridin-2-il)-bifenil-4-il]-etil}-3-aza-biciklo[3.1.0]heks-6-ilamina;

6-[4'-(4-Fenetil-piperazin-1-ilmetil-bifenil-4-il)-piridin-2-ilamina;

55

3-[4'-(6-Amino-piridin-2-il)-bifenil-4-ilmetil]-3-aza-biciklo[3.1.0]heks-6-ilamina;

3-[4'-(6-Amino-piridin-2-il)-bifenil-3-ilmetil]-3-aza-biciklo[3.1.0]heks-6-ilamina;

2-Amino-*N*-[4'-(6-amino-piridin-2-il)-bifenil-3-il]-propionamida;

60

2-Amino-*N*-[4'-(6-amino-piridin-2-il)-bifenil-3-il]-3-fenil-propionamida;

6-[4-(1-Benzil-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-3-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Benzil-piperidin-3-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Benzil-piperidin-2-ilmetil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-{4-[1-(2,2-Difenil-etil)-piperidin-2-ilmetil]-fenil}-piridin-2-ilamina;

6-[3-(2-Dimetilamino-ciklopentilmetil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[3-(2-(4-Metilpiperazin-1-il)-ciklopentilmetil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(Piperidin-4-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[3-(2-(*N*-Cikloheksilamino)-ciklopentilmetil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[3-(2-(*N*-Cikloheksilamino)-ciklopentilmetil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[3-(2-(*N*-Fenetilamino)-ciklopentilmetil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[3-(2-(*N*-Fenetilamino)-ciklopentilmetil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[3-(2-(4-Metilpiperazin-1-il)-cikloheksilmetil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[3-(2-(*N*-benzilamino)-cikloheksilmetil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(2-Etoksi-etilamino)-cikloheksilmetil]-fenil}-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-(4-Benzilpiperazin-1-il)-cikloheksilmetil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-(4-*N*-izopropilacetamido)piperazin-1-il)-cikloheksilmetil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[4-((2-(Fenetil)-[2.2.1]biciklohept-1-il)-metil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[4-((2-(3-aza-biciklo[3.1.0]heks-6-ilamino)-[2.2.1]biciklohept-1-il)metil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-(*N*-Fenetilamino)-5-fenil-cikloheksilmetil)metil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[4-((2-(Fenetil)-[2.2.1]biciklohept-1-il)-metil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-(((2-(3-aza-biciklo[3.1.0]heks-6-ilamino)-5-fenil-cikloheksilmetil)metil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

N-Metil-(2-aminopirid-6-il-benziliden)-oksindola;

N-Metil-(2-aminopirid-6-il-benzil)-oksindola;

N-(2-Dimetilaminoetil)-(2-aminopirid-6-il-benziliden)-oksindola;

N-(2-Dimetilaminoetil)-(2-aminopirid-6-il-benzil)-oksindola;

6-[(*N*-5-Izoksalilmetil)-4-(piperidin-4-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[(*N*-Acetamido)-4-(piperidin-4-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[(*N*-Bezoilmetil)-4-(piperidin-4-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[(*N*-(3,4-Dimetoksibenzil))-4-(piperidin-4-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[(*N*-(3,4-Metilendioksibenzil))-4-(piperidin-4-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[(N-(2-Furil)metil)-4-(piperidin-4-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

N-[4'-(6-Amino-piridin-2-il)-bifenil-4-ilmetil]-5,6-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolina

6-[(N-(5-Isotiazolil)metil)-4-(piperidin-4-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[(N-(5-Tiazolil)metil)-4-(piperidin-4-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[(N-(2-Piridil)metil)-4-(piperidin-4-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[(N-(3-Piridil)metil)-4-(piperidin-4-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[(N-(2-Imidazolil)metil)-4-(piperidin-4-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[(N-(4-Imidazolil)metil)-4-(piperidin-4-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[(N-(4-Piridil)metil)-4-(piperidin-4-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[(N-(2-Furil)metil)-4-(pirolidin-3-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[(N-(2-Metil)propil)-4-(pirolidin-3-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

8-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-3-izobutil-3-aza-biciklo[3.2.1]oktan-8-ola;

8-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-3-furan-2-ilmetil-3-aza-biciklo[3.2.1]oktan-8-ola;

8-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-3-benzil-3-aza-biciklo[3.2.1]oktan-8-ola;

6-[8-(2-Dimetilamino-etoksi)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il]-piridin-2-ilamina;

6-[8-(2-Pirolidin-1-il-etoksi)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il]-piridin-2-ilamina;

6-[8-(2-Dimetilamino-etoksi)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-naftalen-5-il]-piridin-2-ilamina;

6-[8-(2-Pirolidin-1-il-etoksi)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-naftalen-5-il]-piridin-2-ilamina;

6-[8-(2-Dimetilamino-piperidin-1-il)-etoksi)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il]-piridin-2-ilamina;

6-[8-(2-(6,7-Dimetoksi-tejrahidroizokinol-2-il)-etoksi)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il]-piridin-2-ilamina; i

6-[8-(2-(4-Metilpiperazin-1-il)-etoksi)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il]-piridin-2-ilamina.

10. Postupak liječenja poremećaja ili stanja koje se može liječiti promjenom dnevnih ritmova kod sisavca, **naznačen time** što se sastoji u primjeni na navedenom sisavcu farmaceutskog pripravka prema bilo kojem od zahtjeva 1, 2, 3 ili 4.

11. Postupak liječenja poremećaja ili stanja koje se bira između sljepila, pretilosti, afektivnog poremećaja povezanog s godišnjim dobima, manično-depresivne psihoze; poremećaja uslijed preleta više vremenskih zona, poremećaja dnevnih ritmova spavanja, deprivacije sna, REM poremećaja sna, hipersomnije, parasomnija, poremećaja ciklusa san-budno stanje, narkolepsije i poremećaja sna povezanih s radom u smjenama ili nepravilnim radnim rasporedom; noćnog mokrenja i sindroma nemirnih nogu kod sisavca, **naznačen time** što se sastoji u primjeni na navedenom sisavcu farmaceutskog pripravka prema bilo kojem od zahtjeva 1, 2, 3 ili 4.

12. Postupak liječenja poremećaja ili stanja koje se bira između distimije, većeg depresivnog poremećaja, manično-depresivne psihoze, afektivnog poremećaja povezanog s godišnjim dobima i drugih poremećaja raspoloženja; poremećaja anksioznosti, uključujući generaliziranu anksioznost, opsesivno-kompulzivni poremećaj, panični poremećaj, posttraumatski stresni poremećaj, socijalne fobije, agorafobiju i druge fobije; sljepila, pretilosti, kapi, poremećaja uslijed preleta više vremenskih zona, poremećaja spavanja, poput poremećaja dnevnih ritmova spavanja, narkolepsije, apneje u snu, REM poremećaja sna, parasomnija, poremećaja ciklusa san-budno stanje, deprivacije sna, nesаницe, hipersomnije i poremećaja sna povezanih s poodmaklom dobi, radom u smjenama ili nepravilnim radnim rasporedom; noćnog mokrenja i sindroma nemirnih nogu, te kognitivnih poremećaja, poput demencija i poremećaja pamćenja kod sisavca, **naznačen time** što se sastoji u primjeni na navedenom sisavcu farmaceutskog pripravka prema bilo kojem od zahtjeva 1, 2, 3 ili 4.

SAŽETAK

- 5 Ovaj izum odnosi se na nove farmaceutske upotrebe spojeva koji djeluju kao inhibitori NOS. Osobito se odnosi na primjenu inhibitora NOS, naročito selektivnih inhibitora neuronskog NOS (nNOS), samih ili u kombinaciji s nekim drugim aktivnim sredstvom, osobito SSRI ili antagonistom receptora NK-1, u liječenju poremećaja ili stanja čije se liječenje može postići ili potaknuti promjenom dnevnih ritmova. Primjeri takvih poremećaja ili stanja su sljepilo, pretilost, afektivni poremećaj povezan s godišnjim dobima, manično-depresivna psihoza, poremećaj uslijed preleta više
10 vremenskih zona, poremećaj dnevnih ritmova spavanja, deprivacija sna, parasomnije, REM poremećaji sna, hipersomnija, poremećaji ciklusa san-budno stanje, narkolepsija i poremećaji sna povezani s radom u smjenama ili nepravilnim radnim rasporedom; noćno mokrenje i sindrom nemirnih nogu.