



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20020175 A2

HR P20020175 A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.⁷: C 07 D 405/14
C 07 D 403/04
A 61 K 31/506
A 61 P 21/00

(21) Broj prijave u HR: P20020175A
(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 27.02.2002.
(43) Datum objave prijave patenta u HR: 31.10.2005.
(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US00/23173
Datum podnošenja međunarodne prijave 24.08.2000.
(87) Broj međunarodne objave: WO 01/14371
Datum međunarodne objave 01.03.2001.

(31) Broj prve prijave: 09/383,813 (32) Datum podnošenja prve prijave: 26.08.1999. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(71) Podnositelj prijave: Berlex Laboratories, Inc., 15049 San Pablo Avenue, 94804-0099
Richmond, US
Pharmacoepia, Inc., 3000 Eastpark Boulevard, 08512 Cranbury, US
(72) Izumitelji: Damian O. Arnaiz, 103 Bedford, 94547 Hercules, CA, US
John J. Baldwin, 621 Gypsy Hill Circle, Gwynedd Valley, PA, US
David D. Davey, 3813 Painted Pony Road, El Sobrante, 94803 CA, US
James J. Devlin, 1146 Upper Happy Valley Road, Lafayette, 94549 CA, US
Roland Ellwood Dolle III, 550 Prince Frederick Street, 19460 King of
Prussia, PA, US
Shawn David Erickson, 122 Oaktree Place, 07605 Leonia, NJ, US
Kirk McMillan, 14 Arundel, Burlingame, 94010 CA, US
Michael M. Morrissey, 129 Alta Vista Way, Danville, 94506 CA, US
Michael H.J. Ohlmeyer, 6 Beechtree Lane, Plainsboro, 08536 NJ, US
Gonghua Pan, 600 Meridian Street Ext. #1307, Groton, 06340 CT, US
Vidyadhar Madhav Paradkar, 3 Pine Ridge Drive, Somerville, 08876 NJ,
US
John Parkinson, 6727 Waverly Road, Martinez, 94553 CA, US
Gary B. Phillips, 3043 Shetland Drive, Pleasant Hill, 94523 CA, US
Bin Ye, Apartment 3022, 3400 Richmond Parkway, Richmond, 94806 CA,
US
Zuchun Zhao, 5368 Cerro Sur, El Sobrante, 94803 CA, US
(74) Punomoćnik: Mladen Vukmir, Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: N-HETEROCIKLIČKI DERIVATI KAO INHIBITORI NOS

(57) Sažetak: Opisuju se N-heterociklički derivati formule (Ya), kao i drugi N-heterocikli, kao inhibitori dušik monoksid sintaze. Također se opisuju farmaceutski pripravci koji sadrže ove spojeve, postupci za uporabu tih spojeva kao inhibitora dušik monoksid sintaze, te procesi za sintezu ovih spojeva.

HR P20020175 A2

OPIS IZUMA**Područje tehnike**

- 5 Izum se odnosi na niz N-heterocikličkih spojeva i derivata koji su korisni kao inhibitori dušik monoksid sintaze (NOS), kao i na postupke za liječenje različitih bolesti uporabom ovih spojeva.

Stanje tehnike

- 10 Dušikov monoksid (NO) uključen je u brojne i raznolike fiziološke procese, uključujući relaksaciju glatkih mišića, inhibiciju trombocita, neuroprijenos, regulaciju imunosti i erekciju penisa. Dušikov monoksid u različitim uvjetima proizvode praktički sve stanice sisavaca koje sadrže jezgru. Brojna patološka stanja povezuju se s poremećajima proizvodnje NO, i to na primjer moždani udar, dijabetes ovisan o inzulinu, hipotenzija izazvana septičkim šokom, reumatoidni artritis i multipla skleroza. Dušikov monoksid sintetizira se u biološkim tkivima pomoću enzima dušik
- 15 monoksid sintaze (NOS), koja koristi NADPH i molekularni kisik za oksidiranje L-arginina u citrulin i dušikov monoksid. Dušik monoksid sintaza (NOS) postoji u najmanje tri izooblika, koji pripadaju dvjema primarnim kategorijama: konstitucijskoj i inducibilnoj. Otkrivena su dva konstitucijska izooblika, ovisna o kalciju i kalmodulinu, te jedan inducibilni oblik. Konstitucijski izooblici su (1) neuronski izooblik, NOS-1 ili nNOS, koji je nađen u mozgu i skeletnom mišićju i (2) endotelni izooblik, NOS-3 ili eNOS, koji se eksprimira u endotelu krvnih žila, epitelu
- 20 bronhalnog stabla i u mozgu. Ovi konstitucijski izooblici nisu meta NOS inhibitora ovog izuma.

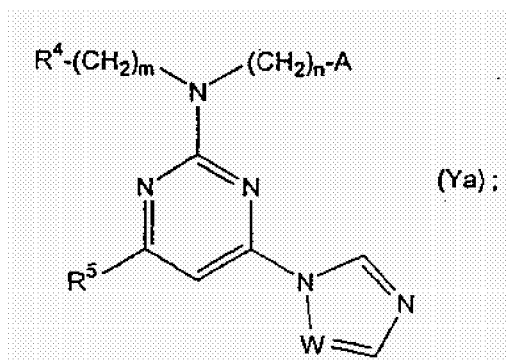
- Inducibilni izooblik (NOS2 ili iNOS) se eksprimira u gotovo svim stanicama sisavaca koje sadrže jezgru nakon izlaganja upalnim citokinima ili lipopolisaharidu. Njegova prisutnost u makrofagima i epitelnim stanicama pluća je osobito vrijedna pozornosti. Ovaj inducibilni izooblik nije stimuliran kalcijem niti je blokiran antagonistima
- 25 kalmodulina. Sadrži nekoliko čvrsto vezanih su-čimbenika, uključujući FMN, FAD i tetrahidrobiopterin.

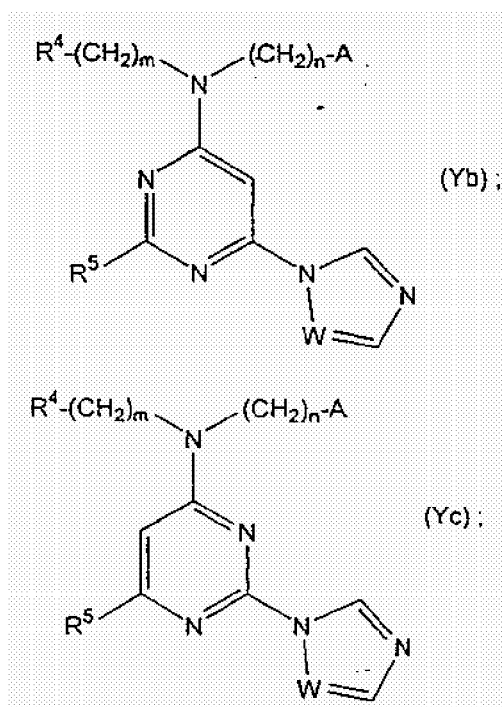
- Dušikov monoksid proizveden inducibilnim oblikom NOS uključen je u patogenezu upalnih bolesti. U pokusnih životinja, hipotenzija inducirana lipopolisaharidom ili čimbenikom nekroze tumora a može se dokinuti NOS inhibitorima. Stanja koja vode do hipotenzije izazvane citokinima uključuju septički šok, hemodijalizu i liječenje
- 30 interleukinima u bolesnika s rakom. Očekuje se da će iNOS inhibitor biti učinkovit u liječenju hipotenzije izazvane citokinima. Pored toga, posljednja ispitivanja upućuju na ulogu NO u patogenezi upale, pa bi stoga inhibitori NOS mogli imati povoljne učinke na upalnu bolest crijeva, ishemiju mozga i artritis. Inhibitori NOS mogli bi također biti korisni u liječenju sindroma respiracijskog distresa odraslih (ARDS) i miokarditisa, a mogli bi biti korisni i kao pomoćna sredstva pri kratkotrajnoj imunosupresiji u liječenju prilikom transplantacije.

- 35 Različitost i sveprisutnost uloge NO u fiziologiji čini specifično terapijsko ciljanje na pojave povezane s NO važnom temom. Kako je endogena proizvodnja NO rezultat djelovanja srodnih, ali različitih izoenzima, različita inhibicija NOS izoenzima omogućuje selektivnije liječenje s manje popratnih pojava.

Izlaganje biti izuma

40 U jednom aspektu, izum se odnosi na spojeve formule (Ya), formule (Yb) i formule (Yc):

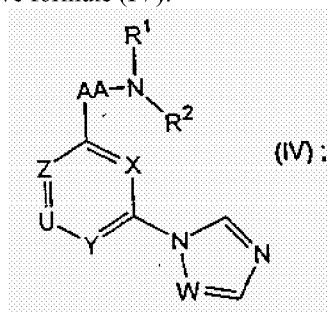




pri čemu:

- n i m su svaki neovisno cijeli broj od 1 do 4;
- 5 A je -C(O)OR¹ ili -C(O)N(R¹)R²;
- svaki W je N ili CH;
- svaki R¹ je neovisno vodik, alkil, aril ili aralkil;
- svaki R² je neovisno vodik, C₀-C₂₀ alkil, -(CH₂)_n-N(R¹)₂, heterociklilalkil (neobavezno supstituiran s alkil, halo, haloalkil ili alkoksi), aralkil (neobavezno supstituiran s halo, alkil, alkoksi ili -N(R¹)₂);
- 10 R⁴ je hidroksi, cijano, heterociklil, -N(R¹)R², -N(R¹)-C(O)-R¹, -N(R¹)-C(O)OR¹, -N(R¹)-S(O)_t-R¹ ili -N(R¹)-C(O)-N(R¹)₂;
- R⁵ je vodik, halo, alkil, aril, aralkil ili haloalkil;
- kao jedan stereoisomer ili njihova smjesa, ili njihova farmaceutski prihvatljiva sol.

- 15 U drugom aspektu, izum se odnosi na spojeve formule (IV):



pri čemu:

- AA je aminokiselina;
- X, Y i Z su neovisno N ili C(R¹⁹);
- 20 U je N ili C(R⁵), s time da U bude N samo kada je X N, a Z i Y su CR¹⁹;
- W je N ili CH;
- R¹ i R² su neovisno odabrani iz skupine koja se sastoji od vodika, neobavezno supstituiranog C₁-C₂₀ alkila, neobavezno supstituiranog cikloalkila, -[C₀-C₈ alkil]-R⁹, -[C₂-C₈ alkenil]-R⁹, -[C₂-C₈ alkinil]-R⁹, -[C₂-C₈ alkil]-R¹⁰ (neobavezno supstituiran s hidroksi), -[C₁-C₈]-R¹¹ (neobavezno supstituiran s hidroksi) i neobavezno supstituiranog heterociklila;
- 25 ili su R¹ i R², zajedno s atomom dušika na koji su vezani, neobavezno supstituirani N-heterociklil;
- R⁵ je odabran iz skupine koja se sastoji od vodik, halo, alkil, haloalkil, neobavezno supstituirani aralkil, neobavezno supstituirani aril, -OR¹⁶, -S(O)_t-R¹⁶, -N(R¹⁶)R²¹, -N(R¹⁶)C(O)N(R¹)R¹⁶, -N(R¹⁶)C(O)OR¹⁶, -N(R¹⁶)C(O)R¹⁶, -[C₀-C₈ alkil]-C(O)OR¹⁶, -[C₀-C₈ alkil]-C(H)[C(O)OR¹⁶]₂ i -[C₀-C₈ alkil]-C(O)N(R¹)R¹⁶;
- 30 svaki R⁹ je neovisno odabran iz skupine koja se sastoji od haloalkil, cikloalkil (neobavezno supstituiran s halo, cijano, alkil ili alkoksi), karbociklil (neobavezno supstituiran s jednim ili više supstituenata odabranih iz skupine koja se sastoji od halo, alkil i alkoksi) i heterociklil (neobavezno supstituiran s alkil, aralkil ili alkoksi);

svaki R^{10} je neovisno odabran iz skupine koja se sastoji od halo, alkoksi, neobavezno supstituirani ariloksi, neobavezno supstituirani aralkoksi, neobavezno supstituirani -S(O)t- R^{22} , acilamino, amino, monoalkilamino, dialkilamino, (trifenilmetil)amino, hidroksi, merkapti i alkilsulfonamido;

svaki R^{11} je neovisno odabran iz skupine koja se sastoji od cijano, di(alkoksi)alkil, karboksi, alkoksikarbonil, aminokarbonil, monoalkilaminokarbonil i dialkilaminokarbonil;

svaki R^{16} je neovisno vodik, alkil, neobavezno supstituirani aril, neobavezno supstituirani aralkil ili cikloalkil;

R^{19} je vodik, alkil (neobavezno supstituiran s hidroksi), ciklopropil, halo ili haloalkil;

svaki R^{21} je vodik, alkil, cikloalkil, neobavezno supstituirani aril, neobavezno supstituirani aralkil, -C(O) R^{22} ili -SO₂ R^{22} ; ili je R^{21} , zajedno s R^1 i dušikom na koji je vezan, neobavezno supstituirani N-heterociklil;

ili je R^{21} , zajedno s R^{16} i dušikom na koji je vezan, neobavezno supstituirani N-heterociklil;

svaki R^{22} je neovisno alkil, cikloalkil, neobavezno supstituirani aril ili neobavezno supstituirani aralkil;

a t je nula, jedan ili dva;

kao jedan izomer ili njihova smjesa, ili njihova farmaceutski prihvatljiva sol.

U drugom aspektu, izum se odnosi na farmaceutske pripravke koji sadrže spoj formule (Ya), formule (Yb) i formule (Yc), kako su gore opisani, i farmaceutski prihvatljiv nosač.

U drugom aspektu, izum se odnosi na postupke za liječenje stanja koje nastaje zbog poremećaja nastajanja dušikovog monoksida, a koji sadrže primjenu na sisavca - koji pati od stanja nastalog zbog poremećaja nastajanja dušikovog monoksida - terapijski učinkovite količine spoja formule (Ya), formule (Yb) i formule (Yc), kao što je gore opisano.

Detaljan opis izuma

DEFINICIJE

U ovoj specifikaciji ili pripadajućim zahtjevima, ukoliko nije drugačije naznačeno, slijedeći izrazi imaju ova značenja:

"Alkil" se odnosi na nerazgranati ili razgranati ugljikovodični lančani radikal koji se sastoji samo od ugljikovih i vodikovih atoma, ne sadrži nezasićenja, ima od jednog do osam ugljikovih atoma, i koji je vezan za ostatak molekule jednostrukom vezom, npr. metil, etil, n-propil, 1-metiletil (izo-propil), n-butil, n-pentil, 1,1-dimetiletil (t-butil) i tako dalje. Alkilni radikali koji imaju više od osam ugljikovih atoma obilježeni su ovdje oznakom "[C_x-C_y alkil]", pri čemu x i y prikazuju broj prisutnih ugljika. Alkilni radikali mogu biti neobavezno supstituirani s jednim ili više supstituenata neovisno odabranih iz skupine koja se sastoji od halo, hidroksi, alkoksi, karboksi, cijano, karbonil, alkoksikarbonil, cijano, amino, monoalkilamino, dialkilamino, nitro, alkiltio, amidino, aril, heterociklil, ariloksi, aralkoksi, acilamino, aminokarbonil, monoalkilaminokarbonil i dialkilaminokarbonil.

"Alkenil" se odnosi na nerazgranati ili razgranati lančani monovalentni ili divalentni radikal koji se sastoji samo od ugljika i vodikova, sadrži najmanje jednu dvostruku vezu i ima jedan do osam ugljikovih atoma, npr., etenil, prop-1-enil, but-1-enil, pent-1-enil, penta-1,4-dienil, i slično.

"Alkinil" se odnosi na nerazgranati ili razgranati lančani monovalentni ili divalentni radikal koji se sastoji samo od ugljika i vodikova, sadrži najmanje jednu trostruku vezu i ima jedan do osam ugljikovih atoma npr. etinil, prop-1-inil, but-1-inil, pent-1-inil, pent-3-inil i slično.

"Alkoksi" se odnosi na radikal formule -OR_a, pri čemu je R_a alkilni radikal kako je definirano gore, na pr, metoksi, etoksi, propoksi i slično.

"Alkoksikarbonil" se odnosi na radikal formule -C(O)OR_a, pri čemu je R_a alkilni radikal kako je gore definirano, npr., metoksikarbonil, etoksikarbonil, n-propoksikarbonil i slično.

"Alkoksikarbonilalkil" se odnosi na radikal formule -R_a-C(O)OR_a, gdje je svaki R_a neovisno alkilni radikal kako je gore definirano, npr., 2-(metoksikarbonil)etil, 3-(etoksikarbonil)propil, 4-(n-propoksikarbonil)butil i slično.

"Alkilsulfonilamino" se odnosi na radikal formule -N(H)S(O)₂-R_a, gdje je R_a alkilni radikal kako je gore definirano, npr., metilsulfonilamino, etilsulfonilamino i slično.

"Alkilsulfonil" se odnosi na radikal formule -S(O)₂-R_a, gdje je R_a alkilni radikal kako je gore definirano, npr., metilsulfonil, etilsulfonil i slično.

"Alkiltio" se odnosi na radikal formule -S-R_a, gdje je R_a alkilni radikal kako je gore definirano, npr., metiltio, etiltio, n-propiltio i slično.

"Amidino" se odnosi na radikal formule -C(NH)-NH₂.

"Amino" se odnosi na radikal formule -NH_2 .

"Aminokarbonil" se odnosi na radikal formule -C(O)NH_2 .

"Aminosulfonil" se odnosi na radikal formule $\text{-S(O)}_2\text{NH}_2$.

"Aril" se odnosi na fenilni ili naftilni radikal. Arilni radikal može biti neobavezno supstituiran s jednim ili više supstituenata odabranih iz skupine koja se sastoji od hidroksi, merkapt, halo, alkil, alkenil, alkinil, fenil, fenilalkil, fenilalkenil, alkoksi, fenoksi, fenilalkoksi, haloalkil, haloalkoksi, formil, nitro, cijano, cikloalkil, hidroksialkil, alkoksialkil, fenoksialkil, fenilalkoksialkil, amidino, ureido, alkoksikarbonijamino, amino, monoalkilamino, dialkilamino, monofenilamino, monofenilalkilamino, sulfonilamino, akilsulfonilamino, aminoalkil, monoalkilaminoalkil, dialkilaminoalkil, monofenilaminoalkil, monofenilalkilaminoalkil, acil, karboksialkil, alkoksikarbonilalkil, aminokarbonil, monoalkilaminokarbonil, dialkilaminokarbonil, aminokarbonilalkil, monoalkilaminokarbonilalkil i dialkilaminokarbonilalkil, kako je ovdje definirano.

"Aralkil" se odnosi na radikal formule $\text{-R}_a\text{R}_b$, gdje je R_a alkilni radikal kako je gore definirano, a R_b je arilni radikal kako je gore definirano, npr., benzil i slično. Arilni radikal može biti neobavezno supstituiran kako je gore opisano.

"Ariloksi" se odnosi na radikal formule -OR_b , gdje je R_b arilni radikal kako je gore definirano, npr., fenoksi, naftoksi i slično, Arilni radikal može biti neobavezno supstituiran kako je gore opisano.

"Ariloksikarbonil" se odnosi na radikal formule -C(O)OR_b , gdje je R_b arilni radikal kako je gore definirano, npr., fenoksikarbonil.

"Aralkoksi" se odnosi na radikal formule -OR_c , gdje je R_c aralkilni radikal kako je gore definirano, na pr, benziloksi i slično. Aralkilni radikal može biti neobavezno supstituiran kako je gore opisano.

"Aralkoksikarbonil" se odnosi na radikal formule -C(O)OR_c , gdje je R_c aralkilni radikal kako je gore definirano, npr., benziloksikarbonil i slično. Aralkilni radikal može biti neobavezno supstituiran kako je gore opisano.

"Ari laminokarbonil" se odnosi na radikal formule $\text{-C(O)N(R}_b\text{)H}$, gdje je R_b arilni radikal kako je gore definirano, npr., fenilaminokarbonil i slično. Arilni radikal može biti neobavezno supstituiran kako je gore opisano.

"Ari laminosulfonil" se odnosi na radikal formule $\text{-S(O)}_2\text{N(R}_b\text{)H}$, gdje je R_b arilni radikal kako je gore definirano, npr., fenilaminosulfonil i slično. Arilni radikal može biti neobavezno supstituiran kako je gore opisano.

"Ari lsulfonil" se odnosi na radikal formule $\text{-S(O)}_2\text{-R}_b$, gdje je R_b arilni radikal kako je gore definirano, npr., fenilsulfonil i slično. Arilni radikal može biti neobavezno supstituiran kako je gore opisano.

"Ari lsulfonilaminokarbonil" se odnosi na radikal formule $\text{-C(O)N(H)S(O)}_2\text{R}_b$, gdje je R_b arilni radikal kako je gore definirano, npr., fenilsulfonilaminokarbonil i slično. Arilni radikal može biti neobavezno supstituiran kako je gore opisano.

"Acil" se odnosi na radikal formule -C(O)-R_a i -C(O)R_b , gdje je R_a alkilni radikal kako je gore definirano, a R_b je arilni radikal kako je gore definirano, npr., acetil, propionil, benzoil i slično,

"Acilamino" se odnosi na radikal formule -N(H)-C(O)-R_a i -N(H)-C(O)-R_b , gdje je R_a alkilni radikal kako je gore definirano, a R_b je arilni radikal kako je gore definirano, npr., acetilamino, benzoilamino i slično.

"Alkilen" se odnosi na nerazgranati ili razgranati lančani divalentni radikal koji se sastoji samo od karbonila i vodika, ne sadrži nezasićenost i ima od jedan do osam ugljikovih atoma, npr., metilen, etilen, propilen, n-butilen i slično. Alkilenski radikal može biti neobavezno supstituiran s jednim ili više supstituenata odabranih iz skupine koja se sastoji od alkil, hidroksi, $\text{-N(R}^{16}\text{)R}^{21}$ ili $\text{-C(O)N(R}^1\text{)R}^{16}$, pri čemu su R^1 , R^{16} i R^{21} kao što su gore definirani, u Izlaganju biti izuma.

"Cikloalkil" se odnosi na stabilni 3- do 10-eročlani monociklički ili biciklički radikal koji je zasićen, sastoji se samo od ugljikovih i vodikovih atoma, npr., ciklopropil, ciklobutil, ciklobutil, cikloheksil, dekalinil i slično. Ukoliko nije drugačije specifično naznačeno u specifikaciji, izraz "cikloalkil" uključuje cikloalkilne radikale koji su neobavezno supstituirani s jednim ili više supstituenata neovisno odabranih iz skupine koja se sastoji od alkil, halo, hidroksi, amino, cijano, nitro, alkoksi, karboksi i alkoksikarbonil.

"Karboksi" se odnosi na radikal formule $-C(O)OH$.

"Karboksialkil" se odnosi na radikal formule $-R_a-C(O)OH$, gdje je R_a alkilni radikal kako je gore definirano, npr., karboksimetil, 2-karboksietil, 3-karboksipropil i slično,

"Di(alkoksi)alkil" se odnosi na radikal formule $-R_a(-OR_a)_2$, gdje je svaki R_a neovisno alkilni radikal kako je gore definirano i gdje $-OR_a$ skupine mogu biti vezane na bilo koji ugljik u R_a skupini, npr., 3,3-dimetoksipropil, 2,3-dimetoksipropil i slično.

"Dialkilamino" se odnosi na radikal formule $-N(R_a)_2$, gdje je svaki R_a neovisno alkilni radikal kako je gore definirano, npr., dimetilamino, dietilamino, (metil)(etil)amino i slično.

"Dialkilaminokarbonil" se odnosi na radikal formule $-C(O)N(R_a)_2$, gdje je svaki R_a neovisno alkilni radikal kako je gore definirano, npr., dimetilaminokarbonil, metiletilaminokarbonil, dietilaminokarbonil, dipropilaminokarbonil, etilpropilaminokarbonil i slično.

"Dialkilaminosulfonil" se odnosi na radikal formule $-S(O)_2N(R_a)_2$, gdje je svaki R_a neovisno alkilni radikal kako je gore definirano, npr., dimetilaminosulfonil, metiletilaminosulfonil, dietilaminosulfonil, dipropilaminsulfonil, etilpropilaminosulfonil i slično.

"Halo" se odnosi na bromo, kloro, jodo ili fluoro.

"Haloalkil" se odnosi na alkilni radikal, kako je gore definirano, koji je supstituiran s jednim ili više halo radikala, kako je gore definirano, npr., trifluorometil, difluorometil, triklorometil, 2,2,2-trifluoroetil, 1-fluorometil-2-fluoroetil, 3-bromo-2-fluoropropil, 1-bromometil-2-bromoetil i slično.

"Haloalkoksi" se odnosi na radikal formule $-OR_d$, gdje je R_d haloalkilni radikal kako je gore definirano, npr., trifluorometoksi, difluorometoksi, triklorometoksi, 2,2,2-trifluoroetoksi, 1-fluorometil-2-fluoroetoksi, 3-bromo-2-fluoropropoksi, 1-bromometil-2-bromoetoksi i slično.

"Heterociklil" se odnosi na stabilni 3- do 15-eročlani prstenasti radikal koji se sastoji od ugljikovih atoma i od jednog do pet heteroatoma odabranih iz skupine koja se sastoji od dušika, kisika i sumpora. Za potrebe ovog izuma, heterociklilni radikal može biti monociklički, biciklički ili triciklički prstenasti sustav, koji može obuhvaćati stopljene ili premoštene prstenaste sustave; a dušikovi, ugljikovi ili sumporovi atomi u heterociklilnom radikalima mogu biti neobavezno oksidirani; dušikov atom može biti neobavezno kvaterniziran; a heterociklilni radikal može biti djelomično ili potpuno zasićen ili aromatski. Heterociklilni radikal može biti vezan za glavnu strukturu na bilo kojem heteroatomu ili ugljikovom atomu, što dovodi do stvaranja stabilnog spoja.

Primjeri takvih heterociklilnih radikala uključuju, bez ograničenja, azepinil, azetidil, akridinil, benzimidazolil, benzodioksolil, benzodioxanil, benzotiazolil, benzoksazolil, benzopiranil, benzofuranil, benzotienil, karbazolil, kinolinil, dekahidroizokinolil, dioksolanil, furil, izotiazolil, kinuklidinil, imidazolil, imidazolinil, imidazolidinil, izotiazolidinil, indolil, izoindolil, indolinil, izoindolinil, indolizinil, izoksazolil, izoksazolidinil, morfolinil, naftiridinil, oksadiazolil, oktahidroindolil, oktahidroizoindolil, 2-oksopiperazinil, 2-oksopiperidinil, 2-oksopirolidinil, 2-oksoazepinil, oksazolil, oksazolidinil, perhidroazepinil, piperidinil, piperazinil, 4-piperidonil, fenazinil, fenotiazinil, fenoksazinil, ftalazinil, pteridinil, purinil, pjrolil, pirolidinil, pirazolil, pirazolidinil, piridinil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, kinazolinil, klnoksalinil, kinolinil, kinuklidinil, izokinolinil, tiazolil, tiazolidinil, tiadiazolil, triazolil, tetrazolil, tetrahidrofuril, tetrahidropiranil, tetrahidroizokinolil, tienil, tiomorfolinil, tiomorfolinil sulfoksid i tiomorfolinil sulfon. Heterociklilni radikal može biti neobavezno supstituiran s R^6 kako je gore definirano u Izlaganju biti izuma ili može biti neobavezno supstituiran s jednim ili više supstituenata odabranih iz skupine koja se sastoji od hidroksi, merkapt, halo, alkil, alkenil, alkinil, fenil, fenilalkil, fenilalkenil, alkoksi, fenoksi, fenilalkoksi, haloalkil, haloalkoksi, formil, nitro, cijano, amidino, cikloalkil, hidroksialkil, alkoksialkil, fenoksialkil, fenilalkoksialkil, amidino, ureido, alkoksikarbonilamino, amino, monoalkilamino, dialkilamino, monofenilamino, monofenilalkilamino, aminoalkil, monoalkilaminoalkil, dialkilaminoalkil, monofenilaminoalkil, monofenilalkilaminoalkil, alkilkarbonil, karboksialkil, alkoksikarbonilalkil, aminokarbonil, monoalkilaminokarbonil, dialkilaminokarbonil, aminokarbonilalkil, monoalkilaminokarbonilalkil, dialkilaminokarbonilalkil i imidazolil, kako je ovdje definirano.

"Heterociklilalkil" se odnosi na radikal formule $-R_a-R_e$, gdje je R_a alkilni radikal kako je gore definirano, a R_e je heterociklilni radikal kako je gore definirano, npr., 2-(1,3-benzodioxol-5-il)etil, 3-(1,4-benzodioxan-6-il)propil i slično.

"Monoalkilamino" se odnosi na radikal formule $-N(H)R_a$, gdje je R_a alkilni radikal kako je gore definirano, npr., metilamino, etilamino, propilamino i slično.

"Monoalkilaminokarbonil" se odnosi na radikal formule $-C(O)N(H)R_a$, gdje je R_a alkilni radikal kako je gore definirano, npr., metilaminokarbonil, etilaminokarbonil, propilaminokarbonil i slično.

"Monoalkilaminosulfonil" se odnosi na radikal formule $-S(O)_2N(H)R_a$, gdje je R_a alkilni radikal kako je gore definirano, npr., metilaminosulfonil, etilaminosulfonil, propilaminosulfonil i slično.

"N-heterociklil" se odnosi na heterociklilni radikal kako je gore definirano koji sadrži najmanje jedan dušikov atom i koji je vezan na glavnu strukturu preko dušikova atoma. N-heterociklilni radikal može sadržavati do tri dodatna hetero atoma. Primjeri uključuju piperidinil, piperazinil, pirolidinil, morfolinil, tiomorfolinil, azetidil, indolil, pirolil, imidazolil, tetrahidroizokinolil, perhidroazepinil, tetrazolil, triazolil, oksazinil, i slično, a može biti neobavezno supstituiran kako je gore opisano za heterociklilne radikale.

Pored neobavezne supstituiranosti sa supstituentima navedenima gore za heterociklilni radikal, N-heterociklil radikal također može biti neobavezno supstituiran s R^6 kako je gore definirano u Izlaganju biti izuma.

"Fenilalkil" se odnosi na alkilni radikal kako je gore definiran, supstituiran s fenilnim radikalom, npr., benzil i slično.

"Neobavezan" ili "neobavezno" znači da se nastavku opisani događaj ili okolnosti mogu, ali i ne moraju zbiti, te da opis obuhvaća i slučajeve kada se opisani događaj ili okolnosti dogodio, kao i one kada se nije dogodio. Na primjer, "neobavezno supstituirani aril" znači da arilni radikal može i ne mora biti supstituiran, a da opis uključuje i supstituirane arilne radikale i arilne radikale bez supstitucije. Izraz $-[C_2-C_8 \text{ alkil}]-R^{10}$ (neobavezno supstituiran s hidroksi)" znači da alki! ima neobaveznu supstituciju. Jednako vrijedi za izraz $-[C_1-C_8 \text{ alkil}]-R^{11}$ (neobavezno supstituiran s hidroksi)". Izraz "neobavezno supstituiran $-S(O)_2R^{22}$ " znači da R^{22} supstituenti svi imaju neobaveznu supstituciju.

"Fenilalkenil" se odnosi na alkenilni radikal kako je gore definirano supstituiran s fenilnim radikalom.

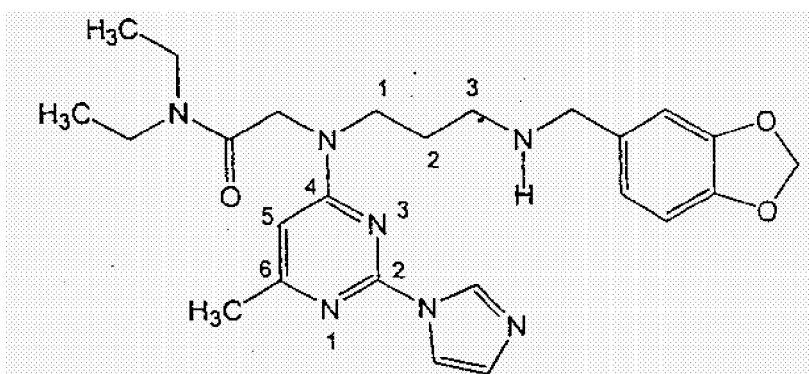
Izraz "farmaceutski prihvatljiva sol" se odnosi na soli pripravljene od farmaceutski prihvatljivih neotrovnih kiselina ili baza, uključujući neorganske kiseline i baze, te organske kiseline i baze. Kada su spojevi ovog izuma bazični, soli se mogu pripremiti od farmaceutski prihvatljivih neotrovnih kiselina, uključujući neorganske i organske kiseline. Prikadne farmaceutski prihvatljive kisele adicijske soli za spojeve ovog izuma uključuju octenu, benzensulfonsku (besilat), benzojevu, kamforsulfonsku, limunsku, etensulfonsku, fumarnu, glukonsku, glutamsku, bromidnu, kloridnu, izetionsku, mliječnu, maleinsku, maličnu, bademovu, metansulfonsku, mucinsku, nitratnu, pamoičnu, pantotensku, fosfatnu, sukcinilnu, sulfatnu, tartaratnu kiselinu, p-toluensulfonsku i slično. Kada spojevi sadrže kiseli pobočni lanac, prikadne farmaceutski prihvatljive bazične adicijske soli za spojeve ovog izuma uključuju metalne soli aluminijske, kalcija, litija, magnezija, kalija, natrija i cinka, ili organske soli od Užina, N,N'-dibenziletildiamina, kloroprokaina, kolina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglukamin) i prokaina.

"Terapijski učinkovita količina" se odnosi na onu količinu spoja izuma koja je, kada se primijeni na čovjeka kojemu je to potrebno, dostatna da postigne liječenje, kako je dolje definirano, stanja nastalog radi poremećaja nastajanja dušikovog monoksida. Količina spoja izuma koja predstavlja "terapijski učinkovitu količinu" varirat će ovisno o spoju, stanju i težini stanja, te dobi liječene osobe, no moći će ju rutinski odrediti stručnjak uobičajenog znanja, prema svom vlastitom znanju i prema ovom opisu.

"Liječenje" ili "tretman", u ovdje korištenom značenju, obuhvaća liječenje stanja u čovjeka, s time da je to stanje nastalo zbog poremećaja u nastajanju dušikovog monoksida, a uključuje:

- (i) sprječavanje nastajanja stanja u čovjeka, osobito kada je osoba sklona razvoju stanja, ali ono još nije ustanovljeno;
- (ii) priječanje razvoja stanja, tj. zaustavljanje njegova napredovanja; ili
- (iii) suzbijanje stanja, tj. uzrokovanje njegova povlačenja

Prinos svake od ovdje opisanih reakcija izražen je kao postotak teorijskog prinosa. Većina ovdje opisanih spojeva sadrži jedno ili više asimetričnih središta što može dati enantiomere, diastereomere i druge stereoizomerijske oblike koji se mogu definirati, apsolutnom stereokemijom, kao (R)- ili (S)-, ili kao (D)- ili (L)- za aminokiseline. Ovaj izum uključuje sve moguće izomere, kao i njihove racemičke i optički čiste oblike. Optički aktivni (R)- i (S)- ili (D)- i (L)-izomeri mogu se pripremiti pomoću kiralnih sintona ili kiralnih reagensa, ili dobiti uobičajenim tehnikama. Kada ovdje opisani spojevi sadrže olefinske dvostruke veze ili druga središta geometrijske asimetrije, i ukoliko nije drugačije specificirano, smatra se da spojevi uključuju i E i Z geometrijske izomere. Isto tako, smatra se da su uključeni svi tautomerijski oblici. Ovdje korišteno nazivlje predstavlja preinaku IUPAC sustava nazivlja, pri čemu su spojevi izuma ovdje nazvani kao amidni derivati Na primjer, slijedeći spoj izuma:



je ovdje nazvan 2-[[3-[(1,3-benzodioxol-5-yl)methyl]aminopropyl][2-(1H-imidazol-1-yl)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N,N-diethylacetamid. Ukoliko nije drugačije naznačeno, smatra se da nazivi spojeva uključuju svaki pojedini stereoisomer, enantiomer, racemat ili njihovu smjesu.

PRIMJENA SPOJEVA IZUMA

Dušikov monoksid koji proizvodi dušik monoksid sintaza (i-NOS) uključen je u patogenezu brojnih upalnih i autoimunih bolesti, kao i u bolesti koje se općenito ne smatraju upalnim, no mogu uključivati citokine koji lokalno potiču i-NOS. Spojevi ovog izuma, sami ili u kombinaciji s drugim farmaceutskim sredstvima, korisni su prema tome za liječenje sisavaca, preporučljivo ljudi, koji pate od stanja uzrokovanog poremećajem proizvodnje dušikovog monoksida. Takva stanja uključuju, bez ograničenja, slijedeće:

muitiplu sklerozu (Parkinson, J.F. i sur., *J. Mot. Med.* (1997), vol. 75, str. 174-186); moždani udar ili ishemiju mozga (ladecola, C. i sur., *J. Neurosci.* (1997), vol. 17, str. 9157-9164)] Alzheimerovu bolest (Smith, M.A. i sur., *J. Neurosci.* (1997), vol. 17, str. 2653-2657; Wallace, M.N. i sur., *Exp. Neurol.* (1997), vol. 144, str. 266-272); HIV demenciju (Adamson D.C. i sur., *Science* (1996), vol. 274, str. 1917-1921); Parkinsonovu bolest (Hunot, S. i sur., *Neuroscience* (1996), vol. 72, str. 355-363); meningitis (Koedel, U. i sur., *Ann. Neurol.* (1995), vol. 37, str. 313- 323); dilatacijsku kardiomiopatiju i dekompenzaciju srca (Sato M i sur., *J. Am. Coll. Cardiol.* (1997), vol. 29, str. 716-724); aterosklerozu (Wilcox, J.N. i sur., *Arterioscler., Thromb. Vasc. Biol.* (1997), vol. 17, str. 2479-2488)] ponovnu stenozu ili stenozu presatka, septički šok i hipotenziju (Petros, A. i sur., *Cardiovasc. Res.* (1994), vol. 28, str. 34-39)] hemoragijski šok (Thiemermann, C. i sur., *Proc. Natl. Acad. Sci.* (1993), vol. 90, str. 267-271)] astma (Barnes, P.J., *Ann. Med.* (1995), vol. 27, str. 389-393; F/a/c, T.A. i sur., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* (1996), vol. 154, str. S202-S206)] sindrom respiracijskog distresa odraslih, dimom ili česticama uzrokovano oštećenje pluća (Ischiropoulos, H. i sur., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* (1994), vol. 150, str. 337-341; Van Dyke, K., *Agents Actions* (1994), vol. 41, str. 44-49)] patogenima uzrokovane upale pluća (Adler, H. i sur., *J. Exp. Med.* (1997), vol. 185, str. 1533-1540)] traumatu različitih uzroka (Thomae, K.R. i sur., *Surgery* (1996), vol. 119, str. 61-66)] reumatoidni artritis i osteoartritis (Grabowski, P.S. i sur., *Br. J. Rheumatol.* (1997), vol. 36, str. 651-655), glomerulonefritis (Weinberg, J.B. i sur., *J. Exp. Med.* (1994), vol. 179, str. 651-660); sistemski eritematodni lupus (Belmont, H.M. i sur., *Arthritis Rheum.* (1997), vol. 40, str. 1810-1816)] upalne bolesti crijeva, poput ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti (Godkin, A.J. i sur., *Eur. J. Clin. Invest.* (1996), vol. 26, str. 867-872; Singer, L.I. i sur., *Gastroenterology* (1996), vol. 111, str. 871-885)] dijabetes melitus ovisan o inzulinu (McDaniel M.L., i sur., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* (1996), vol. 211, str. 24-32); dijabetičku neuropatiju ili nefropatiju (Sugimoto, K. i Vagihashi, S., *Microvasc. Res.* (1997), vol. 53, str. 105-112; Amore, A. i sur., *Kidney Int.* (1997), vol. 51, str. 27-35); akutno i kronično odbacivanje presađenih organa (Worrall, N.K. i sur., *Transplantation* (1997), vol. 63, str. 1095-1101)] transplantacijske vaskulopatije (Russell, M.E. i sur., (1995), vol. 92, str. 457-464)] bolest presatka protiv primatelja (Kichian, K. i sur., *J. Immunol.* (1996), vol. 157, str. 2851-2856)] psorijazu i druge upalne bolesti kože (Bruch-Gerharz, D. i sur., *J. Exp. Med.* (1996), vol. 184, str. 2007-2012)] i rak (Thomsen, L.L. i sur., *Cancer Res* (1997), vol. 57, str. 3300-3304). Spojevi ovog izuma mogu biti korisni i pri liječenju muških i ženskih reproduktivskih funkcija, i to kada se uzimaju samostalno ili zajedno s drugim lijekovima koji se obično koriste za te indikacije. Primjeri, bez ograničenja, uključuju: sprječavanje oplodnje, endometrijske receptivnosti i implantacije (samostalno ili u kombinaciji s antagonistom progesterona); postkoitalnu kontracepciju (samostalno ili u kombinaciji s antagonistom progesterona); indukciju pobačaja (u kombinaciji s antiprogestinom ili nadalje u kombinaciji s prostaglandinom); nadzor i vođenje poroda; liječenje inkompeticije cerviksa (samostalno ili u kombinaciji s progesteronom ili progestinom); liječenje endometriozе (samostalno ili u kombinaciji s drugim lijekovima, uključujući LHRH-agoniste/antagoniste, antiprogestine ili progestine, uzastopnom ili istodobnom primjenom). Vidi, na primjer, slijedeće reference: Chwalisz, K. i sur., *J. Soc. Gynecol. Invest.* (1997), vol. 4, No. 1 (Supplement), str. 104a, u kojoj se govori o inhibiciji oplodnje, receptivnosti endometrija i implantaciji, ili postkoitalnoj kontracepciji, samostalno ili u kombinaciji s antagonistom progesterona: Chwalisz, K. i sur., *Prenat. Neonat. Med.* (1996), vol. 1, str. 292-329, u kojoj se govori o indukciji pobačaja, u kombinaciji s antiprogestinom ili nadalje u kombinaciji s prostaglandinom, nadzoru i vođenju poroda; Chwalisz, K. i sur., *Hum. Reprod.* (1997), vol. 12, str. 101-

109, u kojoj se govori o liječenju inkompetencije cerviksa (samostalno ili u kombinaciji s progesteronom ili progestinom).

5 Stručnjaci će također uočiti da spojevi ovog izuma uključuju 1-supstituirane imidazole. Ovaj razred spojeva ranije je opisivan kao citokromska P450 obitelj enzima temeljenih na mehanizmu, koji vežu hem (*Maurice, M. i sur., FASEB J. (1992), vol. 6, str. 752-8*) pored sinteze dušikovog oksida (*Chabin, R.N.M. i sur., Biochemistry (1996), vol. 35, str. 9567-9575*). Spojevi ovog izuma mogu se dakle koristiti kao inhibitori odabranih članova obitelji citokroma P450 od interesa za liječenje, uključujući, bez ograničenja, P450 enzime uključene u biosintezu steroida i retinoida (*Masamura i sur., Breast Cancer Res. Treat. (1995), vol. 33, str. 19-26; Swart, P. i sur., J. Clin. Endocrinol. Metab., vol. 77, str. 98-102; Docks, P. i sur., Br. J. Dermatol. (1995), vol. 133, str. 426-32*) i biosintezu kolesterola (*Burton, P.M. i sur., Biochem. Pharmacol. (1995), vol. 50, str. 529-544; i Swinney, D.C. i sur., Biochemistry (1994), vol. 33, str. 4702-4713*). Imidazolski spojevi također mogu imati protugljivično djelovanje (*Aoyama, Y. i sur., Biochem. Pharmacol. (1992), vol. 44, str. 1701-1705*). P450 inhibicijsko djelovanje spojeva ovog izuma može se postići odgovarajućim sustavima testova specifičnim za izooblik P450 od interesa. Takvi testovi uključeni su u gore citiranim referencama. Dodatni primjer citokrom P450 izooblika u sisavaca kojeg je moguće inhibirati spojevima ovog izuma je citokrom P450 3A4 koji se može odrediti na način sličan onom koji su opisali Vamazaki i sur., *Carcinogenesis (1995), vol. 16, str. 2167-2170*.

ISPITIVANJE SPOJEVA IZUMA

20 Dušik monoksid sintaze su složeni enzimi koji kataliziraju pretvorbu L-arginina u dušikov monoksid (NO) i citrulin. Kataliza se nastavlja dvjema uzastopnim oksidacijama gvanidinijske skupine L-arginina.

25 Stanični test za dušik monoksid sintazu, koji mjeri oksidacijske proizvode dušikovog monoksida, nitrita, u kondicioniranom mediju uzgojenih stanica, korišten je za procjenu spojeva izuma. Dobro je poznato da mišje monocitne stanične linije RAW 264.7 i J774 proizvode >10 µM nitrita kao odgovor na imunostimuliranje.

Induciranje iNOS u RAW 264.7 mišjim monocitima

30 RAW 264.7 mišji makrofagi dobiveni su od American Type Culture Collection (Rockville, Maryland) i održavani u RPMI 1640 koji sadrži 10%-tni fetalni goveđi serum (FBS), 5000 jedinica/mL penicilina i streptomicina, te 2 mM glutamina (medij za održavanje). Aktivnost NOS mjerena je testom fluorescencije oksidacijskog proizvoda dušikovog monoksida, nitrita (*Diamani i sur., Talanta (1986), vol. 33, str. 649-652*). Indukcija iNOS (inducibilna dušik monoksid sintaza) potaknuta je obradom stanica s lipopolisaharidom i γ-interferonom. Slijedi opis metode testa.

35 Stanice se prikupe, razrijede do 500000 stanica/mL s medijem za održavanje, te nasade na ploče s 96 jamica, 100 µL/jamica. Pločice se inkubiraju preko noći na 37°C, u 5%-tnoj atmosferi CO₂. Medij se potom zamijeni s 90 µL BME medija koji sadrži 10% FBS, 100 jedinica/mL penicilina, 100 µL streptomicina, 2 mM glutamina, 100 jedinica/mL interferona-γ i 2 µg/mL lipopolisaharida. N-gvanidino-metil-L-arginin se dodaje u četiri jamice (negativna kontrola) u konačnoj koncentraciji od 200 µM pomoću 10 µL 2 mM matične otopine u 100 mM Hepes, pH 7.3 + 0.1% DMSO, a četiri jamice prime samo 100 mM Hepes/0.1% DMSO pufer (pozitivna kontrola). Spojevi za procjenu otape se u 10-crostruko željenoj konačnoj koncentraciji u Hepes/DMSO i 10 ili 1 µM ovih otopina se prenese na ploču s 96 jamica. Ploče se inkubiraju 17 sati na 37°C, u 5%-tnoj atmosferi CO₂. Nitrit nakupljen u mediju kulture se određuje na slijedeći način: dodaje se 15 µL 2,3-diaminonaftalena (10 µg/mL u 0.75 M HCl) u svaku jamicu i inkubira 10 minuta na sobnoj temperaturi. Dodaje se 15 µL 1N NaOH i mjeri se fluorescencijska emisija na 405 nm, pomoću valne duljine za pobudu 365 nm. Enzimski aktivnost u pokusnim jamicama se normalizira na postotak kontrole pomoću pozitivnih i negativnih kontrolnih vrijednosti. Omjer signala i šuma u testu bio je >10.

Spojevi izuma, testirani u ovom testu, pokazali su sposobnost inhibiranja stvaranja dušikovog monoksida.

50 Različiti *in vivo* testovi mogu se upotrijebiti za određivanje učinkovitosti spojeva izuma u liječenju stanja nastalog zbog poremećaja proizvodnje dušikovog oksida, kao što je artritis. Slijedi opis takvog testa koji koristi štakore.

Učinci spojeva izuma na artritis izazvan adjuvansima u štakora

55 Mužjacima Lewis štakora se intradermalno (proksimalna četvrtina repa) injicira 0.1 mL *Mycobacterium butyricum* u nepotpunom Freundovom adjuvansu (10 mg/mL). Supkutano (b.i.d.) se primijeni ili nosač (zakiseljena otopina soli, 1 mL/kg) ili spoj izuma (3, 10 ili 30 mg/kg), počevši od dana nakon imunizacije adjuvansom, i primjena se nastavi do kraja pokusa (N= 10 štakora po tretiranoj skupini). Kliničko bodovanje (vidi u nastavku) se vrši na svim udovima 3 puta tjedno tijekom ispitivanja. Štakori se usmrte 34-35 dana nakon imunizacije. U vrijeme usmrđivanja provede se radiološka ocjena (vidi u nastavku) stražnjih šapa, uzme se uzorak krvi za biokemijske pretrage i razinu lijeka (samo u skupini s visokom dozom; 6 ili 12 sati nakon posljednje doze), uzme se uzorak jetre za mjerenje moguće toksičnosti, a stražnje noge se sačuvaju za patohistološku obradu.

Kliničko bodovanje - svaka šapa se ocjenjuje po slijedećoj ljestvici: 0 - nema znakova upale

1 - umjereno crvenilo, prve naznake oticanja, zglob je pokretljiv

2 - umjereno crvenilo, umjereno oticanje, zglob je pokretljiv

5 3 - crvenilo, značajno oticanje i izobličenje šape, početno ukočenje zgloba

4 - crvenilo, izrazito oticanje i izobličenje šape, zglob je potpuno ukočen

Radiološko bodovanje - svaka stražnja noga se ocjenjuje po ljestvici od 0-3 za svaki od slijedećih parametara:
oticanje mekih tkiva

10 gubitak hrskavice

erozije

heterotropno okoštavanje

Spojevi izuma ispitani u ovom testu pokazali su sposobnost liječenja artritisa prisutnog u štakora.

15

Stručnjaci će također uočiti kako postoje brojni testovi aktivnosti NOS izooblika (iNOS, nNOS i eNOS) koji se mogu koristiti za procjenu biološke aktivnosti spojeva ovog izuma. Oni uključuju testove za native NOS izooblike u tkivima promatranima *ex vivo* (Mitchell i sur., *Br. J. Pharmacol.* (1991), vol. 104, str. 289-291; Szabo i sur., *Br. J. Pharmacol.* (1993), vol. 108, str. 786-792; Joly i sur., *Br. J. Pharmacol.* (1995), vol. 115, str. 491-497), kao i primarne stanične kulture i stanične linije (Forstermann i sur., *Eur. J. Pharmacol.* (1992), vol. 225, str. 161-165; Radmoski i sur., *Cardiovasc. Res.* (1993), vol. 27, str. 1380-1382; Wang i sur., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (1994), vol. 268, str. 552-557).

20

Stručnjaci će također uočiti kako se rekombinantni NOS enzimi mogu eksprimirati u heterolognim stanicama, bilo prijelaznom transfekcijom (Karlsen i sur., *Diabetes*, (1995), vol. 44, str. 753-758), stabilnom transfekcijom (McMillan i sur., *Proc. Natl. Acad. Sci.* (1992), vol. 89, str. 11141-11145; Sessa i sur., *J. Biol. Chem.* (1995), vol. 270, str. 17641-17644) ili uporabom litične virusne transfekcije (Busconi & Michel, *Mol. Pharmacol.* (1995), vol. 47, str. 655-659; List i sur., *Biochem. J.* (1996), vol. 315, str. 57-63) pomoću NOS cDNA. Heterologna ekspresija može se postići u stanicama sisavaca (McMillan i sur., *Proc. Natl. Acad. Sci.* (1992), vol. 89, str. 11141-11145), stanicama kukaca (Busconi & Michel, *Mol. Pharmacol.* (1995), vol. 47, str. 655-659; List i sur., *Biochem. J.* (1996), vol. 315, str. 57-63), plijesni (Sari i sur., *Biochemistry* (1996), vol. 35, str. 7204-7213) ili bakterija (Roman i sur., *Proc. Natl. Acad. Sci.* (1995), vol. 92, str. 8428-8432; Martasek i sur., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (1996), vol. 219, str. 359-365). Svaki od ovih heterolognih sustava ekspresije može se koristiti za dobivanje iNOS, nNOS i eNOS testnih sustava za procjenu biološke aktivnosti spojeva ovog izuma.

25

30

Primjena spojeva izuma

35

Bilo koji prikladni put primjene može se koristiti za davanje bolesniku učinkovite doze spojeva izuma. Na primjer, mogu se koristiti peroralni, rektalni, parenteralni, (supkutani, intramuskularni, intravenski), transdermalni, kao i drugi oblici primjene. Oblici za doziranje uključuju tablete, pastile, disperzije, suspenzije, otopine, kapsule, naljepke i slično.

40

Farmaceutski pripravnici ovog izuma sadrže spojeve izuma kao aktivni sastojak, a mogu sadržavati i farmaceutski prihvatljiv nosač, i neobavezno, druge terapijske sastojke. Nosači poput škrobova, šećera i mikrokristalne celuloze, razrjeđivači, granulirajuća sredstva, podmazivači, sredstva za vezanje, sredstva za otapanje i slično prikladni su u slučaju peroralnih krutih pripravaka (poput prašaka, kapsula i tableta), a peroralni kruti pripravnici imaju prednost pred peroralnim tekućim pripravcima. Postupci za njihovu pripravu dobro su poznati u struci.

45

Zbog jednostavnosti primjene, tablete i kapsule predstavljaju najprikladnije peroralne oblike jedinica za doziranje, u kojem slučaju se koriste kruti farmaceutski nosači. Po želji, tablete mogu biti obložene standardnim vodenim ili bezvodnim tehnikama. Pored gore navedenih uobičajenih oblika za doziranje, spojevi ovog izuma mogu se primjenjivati i sredstvima s kontroliranim ili produljenim otpuštanjem i napravama za dostavu.

50

Farmaceutski pripravnici ovog izuma prikladni za peroralnu primjenu mogu biti zasebne jedinice poput kapsula, spremnika ili tableta, od kojih svaki sadrži unaprijed određenu količinu aktivnog sastojka, kao što su prašak ili zrnca, ili mogu biti otopina ili suspenzija u vodenoj tekućini, nevodenoj tekućini, emulziji tipa ulja u vodi ili emulziji tipa vode u ulju. Ovakvi pripravnici mogu se pripremiti bilo kojim od farmaceutskih postupaka, ali svi ti postupci uključuju korak dovođenja u dodir aktivnog sastojka s nosačem koji predstavlja jedan ili više neophodnih sastojaka. Općenito, pripravnici se pripremaju jednolikim i bliskim miješanjem aktivnog sastojka s tekućim nosačima ili fino odijeljenih krutih nosača ili oboje, i potom, ako je potrebno, oblikujući proizvod u željeni oblik.

55

PREPORUČENI OBLICI

60

Od spojeva formule (Ya), formule (Yb) i formule (Yc) opisanih gore u Izlaganju biti izuma, preporučena skupina spojeva su oni spojevi formule (Yc) u kojima je n 1; m je 2 ili 3; A je -C(O)OR¹ ili -C(O)N(R¹)R²; svaki W je CH; R¹ je

vodik ili alki); a R^2 je vodik, alkil, $-(CH)_n-N(R^1)_2$, neobavezno supstituirani heterociklilalkil ili neobavezno supstituirani aralkil.

Od ove podskupine spojeva, preporučeni razred spojeva su oni spojevi u kojima je $R^4-N(R^1)R^2$, pri čemu je R^1 vodik ili alkil, a R^2 je heterociklilalkil odabran iz skupine koja se sastoji od (1,3-benzodioksol-5-il)metil ili (1,4-benzodioksan-6-il)metil.

Od ovog razreda spojeva, preporučeni spojevi odabrani su iz skupine koju čine:

2-[[3-[[[(1,3-benzodioksol-5-il)metil](metil)amino]propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]octena kiselina, etil ester;

2-[[3-[[[(1,3-benzodioksol-5-il)metil](metil)amino]propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N,N-dietilacetamid;

2-[[3-[[[(1,3-benzodioksol-5-il)metil](metil)amino]propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-(2-dimetilaminoetil)acetamid;

2-[[3-[[[(1,3-benzodioksol-5-il)metil](metil)amino]propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]acetamid;

2-[[3-[(1,3-benzodioksol-5-il)metil]aminopropil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N,N-dietilacetamid;

2-[[3-[(1,3-benzodioksol-5-il)metil]aminopropil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-metilacetamid;

2-[[3-[(1,4-benzodioksan-6-il)metil]aminopropil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-metilacetamid;

2-[[3-[(1,4-benzodioksan-6-il)metil]aminopropil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N,N-

dietilacetamid;

2-[[3-[(1,4-benzodioksan-6-il)metil]aminopropil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]acetamid; i

2-[[3-[(1,3-benzodioksol-5-il)metil]aminopropil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]acetamid.

Od preporučene podskupine spojeva, preporučeni razred spojeva su oni spojevi u kojima je R^4 heterociklil.

Od ovog razreda spojeva, preporučeni spojevi odabrani su iz skupine koju čine:

2-[[piridin-3-ilmetil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etil]acetamid;

2-[[2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il][[(1,3-benzodioksol-5-il)metil]amino]-N-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etil]acetamid; i

2-[[2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il][2-(morfolin-4-il)etil]amino]-N-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etil]acetamid.

Od ove podskupine spojeva, drugi preporučeni razred spojeva su oni spojevi u kojima je R^4 hidroksi, cijano, $-N(R^1)R^2$, $-N(R^1)-C(O)-R^1$, $-N(R^1)-C(O)OR^1$, $-N(R^1)-S(O)_2-R^1$, ili $-N(R^1)-C(O)-N(R^1)_2$, gdje je svaki R^1 i svaki R^2 je neovisno vodik, alkil ili aralkil.

Od ovog razreda spojeva, preporučeni spojevi odabrani su iz skupine koju čine:

2-[[3-hidroksipropil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etil]acetamid;

2-[[2-cijanoetil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etil]acetamid;

2-[[3-(dimetilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etil]acetamid;

2-[[3-(acetilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etil]acetamid;

2-[[3-(metilsulfonilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etil]acetamid;

2-[[3-(metoksikarbonilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etil]acetamid;

2-[[3-(fenilmetilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etil]acetamid;

2-[[3-aminopropil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etil]acetamid;

2-[[3-aminopropil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(4-metoksifenil)etil]acetamid;

2-[[3-(metilsulfonilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(4-metoksifenil)etil]acetamid;

2-[[3-(metoksikarbonilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(4-metoksifenil)etil]acetamid;

2-[[3-(fenilmetilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(4-metoksifenil)etil]acetamid;

2-[[3-(acetilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(4-metoksifenil)etil]acetamid;

2-[[3-aminopropil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,4-benzodioksan-6-il)etil]acetamid;

2-[[3-(metoksikarbonilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,4-benzodioksan-6-il)etil]acetamid;

2-[[3-(di(fenilmetil)amino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,4-benzodioksan-6-il)etil]acetamid;

2-[[3-(acetilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,4-benzodioksan-6-il)etil]acetamid;

2-[[3-(metilsulfonilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,4-benzodioksan-6-il)etil]acetamid;

2-[[3-(dimetilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,4-benzodioxan-6-il)etil]acetamid;

2-[[3-(dimetilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(4-metoksifenil)etil]acetamid;

2-[[3-(ureido)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(4-metoksifenil)etil]acetamid;

5 2-[[3-(fenilmetilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,4-benzodioxan-6-il)etil]acetamid;

2-[[3-(fenilmetilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil]acetamid;

2-[[3-(aminopropil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil]acetamid;

10 2-[[3-(dimetilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil]acetamid;

2-[[3-(acetilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil]acetamid;

15 2-[[3-(metoksikarbonilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil]acetamid;

2-[[3-(metilsulfonilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil]acetamid;

2-[[3-(ureido)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,4-benzodioxan-6-il)etil]acetamid; i

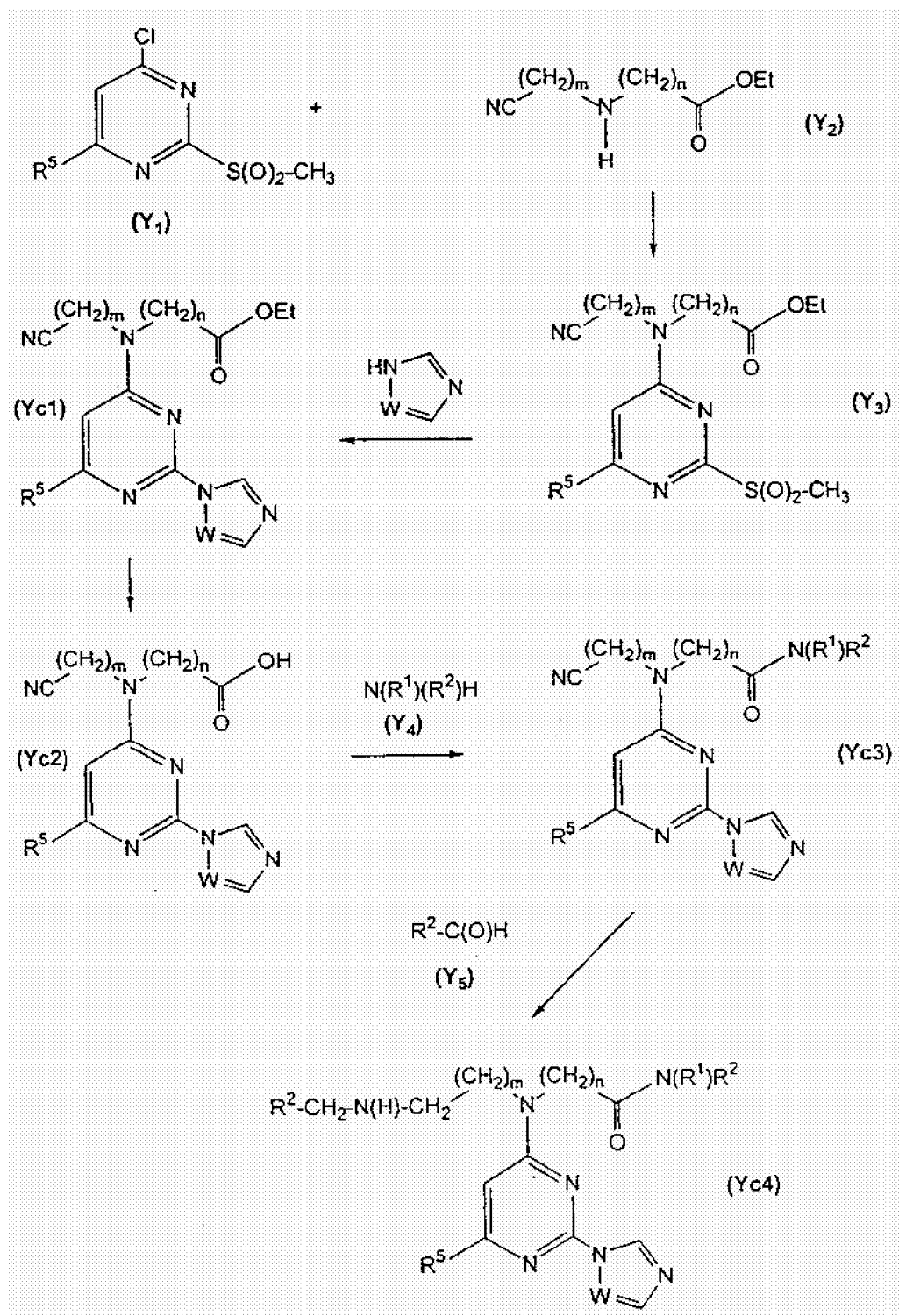
20 2-[[3-(ureido)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil]acetamid.

PRIPRAVA SPOJEVA IZUMA

Reakcijske Sheme 1 do 4 prikazuju postupke za pripravu spojeva formule (Yc). Spojevi formule (Ya) i (Yc) mogu se pripremiti na sličan način:

25

Reakcijska shema 1



5 Spojevi formula (Y₁), (Y₂), (Y₄) i (Y₅) dostupni su na tržištu, a mogu se i pripremiti postupcima koji su ovdje opisani ili postupcima koji su poznati stručnjacima. Svaki R¹, R², m i n su neovisno kako je gore opisano u Izlaganju biti izuma za spojeve formule (Ya), formule (Yb) i formule (Yc); a R⁵ i W su također kao što su prethodno opisani u Izlaganju biti izuma, za spojeve formule (Ya), formule (Yb) i formule (Yc).

10 Gornja sinteza može se provesti na slijedeći način:

U N-cijanoetilglicin, etil ester (15.9 g, 102 mmol) (spoj formule (Y₂)) otopljen u DMSO (70 mL) se doda 4-kloro-6-metil-2-metilsulfonilpirimidin (18..., 91 mmol) (spoj formule (Y₀)) i diizopropiletilamin (18 mL, 100 mmol). Nakon 16 sati miješanja, reakcijska temperatura se podigne na 70°C i doda se imidazol (26.5 g, 0.39 mol). Nakon 1 dan miješanja,

reakcija se hladi na temperaturu okoline i doda ledenoj vodi. Nastala kruta tvar se filtrira isisavanjem i prikupi na papir, čime se dobije 9.9 g 2-[(2-cijanoetil)[2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]octene kiseline, etil estera (spoj formule (Yc1)).

5 U 2-[(2-cijanoetil)[2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]octenu kiselinu, etil ester (4.51 g, 14.4 mmol) otopljen u THF (250 mL) se doda LiOH (0.91 g, 21.7 mmol) i voda (30 mL). Nakon 18 sati miješanja, većina otapala se ukloni *in vacuo* i doda se 1 N HCl (21.7 mL, 21.7 mmol). Nastala kruta tvar se filtrira isisavanjem i prikupi na papir, čime se dobije 3.17 g 2-[(2-cijanoetil)[2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]octena kiselina (spoj formule (Yc2)).

10 U 2-[(2-cijanoetil)[2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]octenu kiselinu (1.53 g, 5.3 mmol) otopljen u DMF (25 mL) se doda karbonildiimidazol (0.87 g, 5.4 mmol). Nakon 2 sata miješanja, doda se dietilamin (1.0 mL, 9.7 mmol) (spoj formule (Y₄)). Nakon 18 sati miješanja, reakcija se razdijeli s etil acetatom i vodom. Organski sloj se izdvoji, suši (Na₂SO₄), a otapalo se ukloni *in vacuo*, čime se dobije 0.91 g 2-[(2-cijanoetil)[2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N,N-dietilacetamida (spoj formule (Yc3)).

Slijedeći spojevi formule (Yc3) i njihovi derivati pripreve se na sličan način, s odgovarajuće supstituiranim početnim tvarima: 2-[(2-cijanoetil)[2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-metilacetamid; 2-[(2-cijanoetil)[2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,4-benzodioksan-6-il)etil]acetamid.

20 Mjehurići amonijaka (g) se propuštaju u 2-[(2-cijanoetil)[2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N,N-dietilacetamid (0.22 g, 0.65 mmol) otopljen u MeOH (25 mL). Doda se Raneyjev nikal (0.8 g) i smjesa se stavi u dušik na 50 psi. Po dovršetku reakcije (određivanje s TLC), reakcijska smjesa se filtrira uz isisivanje kroz celit, a otapalo se ukloni *in vacuo*. U ostatak otopljen u MeOH (10 mL) se doda piperonal (0.9 g, 1.9 mmol) i NaBH(OAc)₃ (0.40 g, 1.9 mmol).
25 Nakon 18 sati miješanja, otapalo se ispari, a ostatak se razdijeli između etil acetata i vodene otopine bikarbonata. Organski sloj se izdvoji, suši (Na₂SO₄), a otapalo se ukloni *in vacuo*. Kromatografija na silici s acetonitril/amonij hidroksidom (19/1) daje 2-[[3-[(1,3-benzodioksol-5-il)metil]aminopropil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N,N-dietilacetamid, spoj formule (Yc4); NMR (CDCl₃) 8.4 (s, 1), 7.65 (s, 1), 7.0 (s, 1), 6.85 (s, 1), 6.75 (d, 1), 6.5 (d, 1), 6.05 (br, 1), 5.85 (s, 2), 4.3 (s, 2), 3.85 (s, 2), 3.65 (br, 2), 3.4 (m, 4), 2.95 (t, 2), 2.3 (s, 3), 2.2 (m, 2), 1.25 (t, 3), 1.1 (t, 3) ppm.

Slijedeći spojevi formule (Yc4) i njihovi derivati pripreve se na sličan način s odgovarajuće supstituiranim početnim tvarima:

2-[[3-[(1,4-benzodioksan-6-il)metil]aminopropil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-metilacetamid; NMR (CDCl₃) 8.5 (s, 1), 7.8 (s, 1), 7.1 (s, 1), 6.75 (m, 3), 6.25 (br, 1), 4.25 (s, 4), 4.15 (br, 2), 3.7 (s, 2), 3.6 (s, 2), 2.8 (d, 3), 2.75 (m, 2), 2.4 (s, 3), 1.85 (m, 2) ppm;

2-[[3-[(1,3-benzodioksol-5-il)metil]aminopropil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-metilacetamid; NMR (DMSO-d₆) 8.4 (s, 1), 8.0 (m, 1), 7.8 (s, 1), 7.05 (s, 1), 6.9 (s, 1), 6.8 (m, 2), 6.65 (s, 1), 6.3 (br, 1), 5.95 (s, 2), 4.1 (br, 2), 3.6 (s, 2), 3.55 (br, 2), 3.3 (br, 3), 2.6 (m, 2), 2.3 (s, 3), 1.75 (m, 2) ppm;

2-[[3-[(1,4-benzodioksan-6-il)metil]aminopropil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N,N-dietilacetamid; NMR (CDCl₃) 8.4 (s, 1), 7.7 (s, 1), 7.05 (s, 1), 6.85 (s, 1), 6.6 (m, 2), 6.3 (br, 1), 4.4 (s, 2), 4.25 (s, 4), 3.7 (s, 2), 3.6 (m, 2), 3.4 (q, 4), 2.7 (t, 2), 2.35 (s, 3), 1.9 (m, 2), 1.35 (t, 3), 1.15 (t, 3) ppm;

2-[[3-[(1,4-benzodioksan-6-il)metil]aminopropil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]acetamid; NMR (CDCl₃) 8.5 (s, 1), 7.8 (s, 1), 7.1 (s, 1), 6.75 (m, 3), 6.3 (br, 1), 6.0 (br, 1), 4.2 (s, 4), 4.15 (s, 2), 3.65 (m, 4), 2.75 (m, 2), 2.4 (s, 3), 1.85 (m, 2) ppm;

50 2-[[3-[(1,3-benzodioksol-5-il)metil]aminopropil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]acetamid; NMR (CDCl₃) 8.5 (s, 1), 7.75 (s, 1), 7.05 (s, 1), 6.75 (m, 3), 6.3 (br, 1), 5.95 (s, 2), 5.4 (br, 1), 4.15 (s, 2), 3.7 (br, 2), 3.6 (s, 2), 2.75 (t, 2), 2.4 (s, 3), 1.85 (m, 2) ppm.

55 Spojevi formule (Y₄) pri čemu je R² 2-(1,4-benzodioksan-6-il)etil mogu se pripremiti na slijedeći način i reagirati sa spojem formule (Yc2), čime se dobiju spojevi formule (Yc3), koji mogu dalje reagirati kako je gore opisano, čime se dobiju spojevi formule (Yc4):

60 U 1,4-benzodioksan-6-karboksaldehid (10.0 g, 60 mmol) u octenoj kiselini (50 mL) se dodaju nitrometan (6.3 mL, 1.9 eq.) i amonij acetat (5.1 g, 1.1 eq.). Nakon 4 sata grijanja na 110°C, smjesa se hladi na temperaturu okoline, doda se voda (150 mL) i kruti precipitat se prikupi filtriranjem. Kruta tvar se kristalizira iz metilen klorid-heksana (1:1, 45 mL), čime se dobije 7.6 g (61 %) 6-(2-nitroetenil)-1,4-benzodioksana.

Dijelu krute tvari (3.58 g) otopljenom u MeOH-EtOH-AcOEt (1:1:1, 450 mL) se doda 10% Pd/C (1.7 g) i koncentrirana HCl (3.3 mL, 2.3 eq). Nakon protresanja na Parrovom hidrogenatoru pri 45 psi tijekom 5 sati, katalizator se ukloni filtriranjem kroz Celit i ispire s metanolom. Isparavanje filtrata daje 3.59 g (96%) 1,4-benzodioksan-6-etanamin hidroklorida.

5

Alternativno, spojevi formule (Y₃) mogu reagirati na slijedeći način, čime se dobiju spojevi formule (Yc3), pri čemu su R¹ i R² oba vodici, koji mogu dalje reagirati sa spojem formule (Y5) čime se dobiju spojevi formule (Yc4):

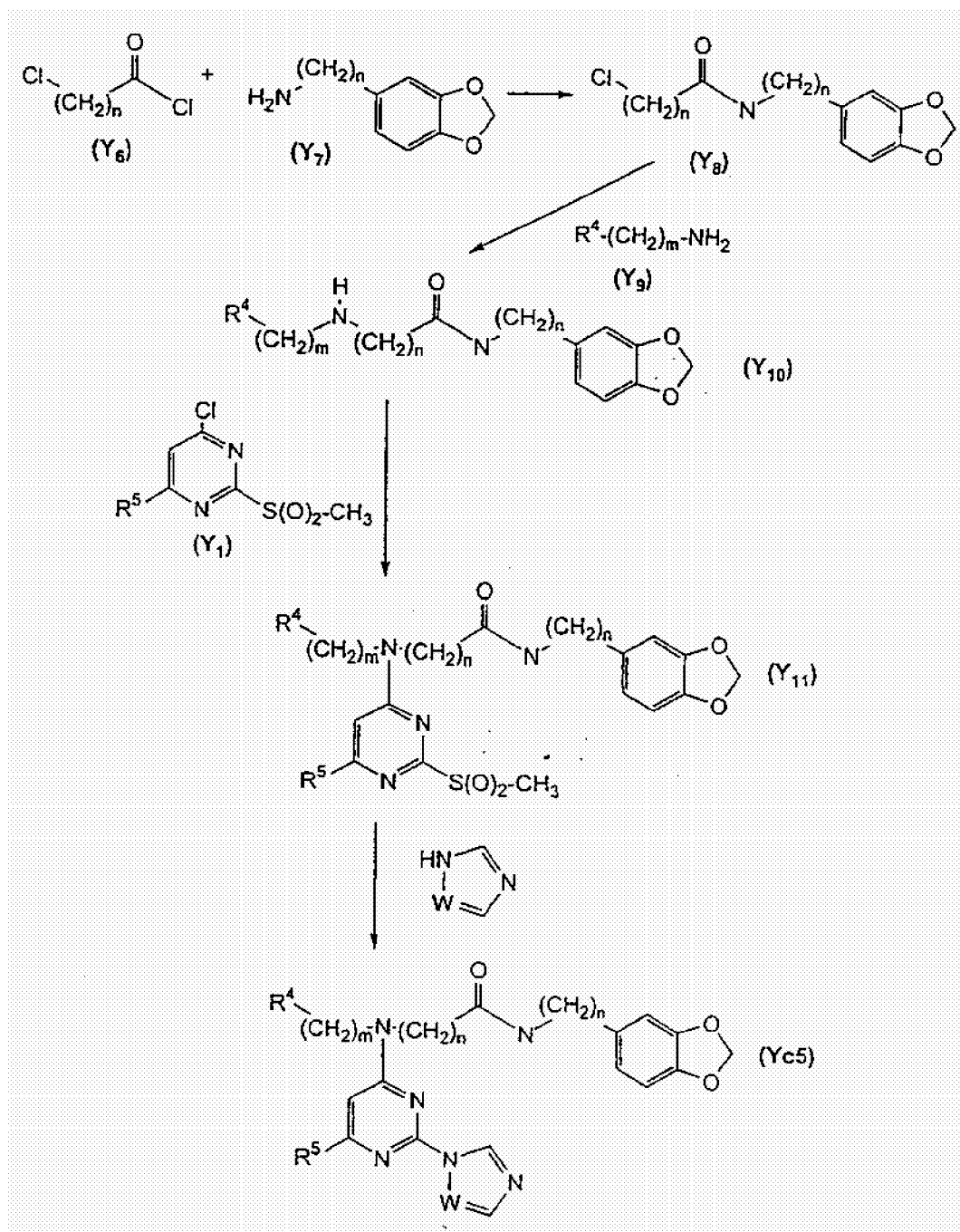
10

U 2-[(2-cijanoetil)[2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]octenu kiselinu, etil ester (2.3 g, 7.3 mmol) otopljen u MeOH (50 mL) i hlađenu u kupki suhi led/acetone se upuhuju mjehurići NH₃. Doza se zapečati i grije u uljnoj kupki na 65°C 2 dana. Reakcija se hladi u kupki suhi led/acetone i raspečati (otvori). Kruta tvar se filtrira isisavanjem, čime se dobije 1.7 g 2-[(2-cijanoetil)[2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]acetamida.

15

Reakcijska shema 2 prikazuje drugi postupak za pripravu spojeva formule (Yc). Spojevi formule (Ya) i formule (Yb) mogu se pripremiti na sličan način:

Reakcijska shema 2



- 5 Spojevi formule (Y₁), (Y₆), (Y₇), (Y₉) i (Y₅) dostupni su na tržištu, a mogu se i pripremiti postupcima koji su ovdje opisani ili postupcima koji su poznati stručnjacima. Svaki R¹, R², m i n su neovisno kako je gore opisano u Izlaganju biti izuma za spojeve formule (Ya), formule (Yb) i formule (Yc); a R⁴, R⁵ i W su također kao što su prethodno opisani u Izlaganju biti izuma, za spojeve formule (Ya), formule (Yb) i formule (Yc).
- 10 Gornja sinteza može se provesti na slijedeći način:
U homopiperonilamin hidroklorid (2.14 g, 10,6 mmol) (spoj formule (Y₇)) u CH₂Cl₂ (20 mL) u ledenoj kupki se dodaju trietilamin (3.1 mL, 21 mmol) i kloroacetyl klorid (0.85 mL, 10 mmol) (spoj formule (Y₆)). Nakon zagrijavanja na temperaturu okoline i miješanja tijekom 16 sati, reakcija se razdijeli s 1 N HCl. Organski sloj se izdvoji, ispire s vodenim bikarbonatom i suši (Na₂SO₄), a otapalo se ukloni *in vacuo*, čime se dobije 1.8 g 2-kloro-N-(2-[1,3-benzodioxol-5-il]etil)acetamida, spoja formule (Y₈).
- 15

U 2-kloro-N-[2-(1,3-benzodioxol-5-il)etil]acetamid (0.45 g, 1.9 mmol) u etanolu (10 mL) se doda 3-aminopropanol (0.72 mL, 9.4 mmol) (spoj formule (Y₉)). Nakon grijanja reakcije u uljnoj kupki na 60°C 1 dan, reakcija se razdijeli s

etil acetatom i vodom. Organski sloj se izdvoji, ispire s otopinom soli i suši (Na_2SO_4), a otapalo se ukloni *in vacuo*, čime se dobije 0.44 g 2-[(3-hidroksipropil)amino]-N-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etil]acetamida, spoja formule (Y_{10}).

Slijedeći spojevi formule (Y_{10}) pripreme se na sličan način iz odgovarajuće supstituiranih početnih tvari:

- 5 2-[(3-piridinilmetil)amino]-N-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etil]acetamid;
2-[[2-(4-morfolinil)etil]amino]-N-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etil]acetamid;
2-[(1,3-benzodioksol-5-ilmetil)amino]-N-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etil]acetamid.

U 2-[(3-hidroksipropil)amino]-N-(1,3-benzodioksol-5-ilmetil)acetamid (0.44 g, 1.6 mmol) otopljen u DMSO (5 mL) se
10 doda 4-kloro-6-metil-2-metilsulfonilpirimidin (0.31 g, 1.5 mmol) (spoj formule (Y) i diizopropiletilamin (0.55 mL, 3.1 mmol). Nakon 16 sati miješanja, reakcijska temperatura se podigne na 70°C i doda se imidazol (0.47 g, 6.9 mol). Nakon 1 dan miješanja, reakcija se hladi na temperaturu okoline i razdijeli s vodom i etil acetatom. Organski sloj se izdvoji i suši (Na_2SO_4), a otapalo se ukloni *in vacuo*. Kromatografija na siliki s $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ daje 2-[[3-hidroksipropil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etil]acetamid, spoj formule (Yc5).

Slijedeći spojevi formule (Yc5) i njihovi derivati pripreme se na sličan način, s odgovarajuće supstituiranim početnim tvarima:

- 2-[[piridin-3-ilmetil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etil]acetamid;
NMR (CDCl_3) 8.6 (s, 1), 8.45 (s, 2), 8.15 (t, 1), 7.8 (s, 1), 7.7 (d, 1), 7.35 (br, 1), 7.05 (s, 1), 6.8 (br, 2), 6.6 (br, 2), 6.0
20 (s, 2), 4.8 (m, 2), 4.2 (m, 2), 3.3 (m, 2), 2.6 (m, 2), 2.3 (s, 3) ppm;

- 2-[[2-cijanoetil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etil]acetamid;
NMR(CDCl_3) 8.5 (s, 1), 7.8 (s, 1), 7.1 (s, 1), 6.6 (d, 1), 6.55 (d, 1), 6.3 (t, 1), 6.2 (s, 1), 5.9 (s, 2), 4.2 (s, 2), 3.9 (t, 2),
3.55 (t, 2), 2.8 (t, 2), 2.75 (t, 2), 2.45 (s, 3) ppm;

- 2-[[3-[(1,3-benzodioksol-5-il)metil](metil)amino]propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]octena
kiselina, etil ester; NMR (CDCl_3) 8.5 (s, 1), 7.8 (s, 1), 7.05 (s, 1), 6.85 (s, 1), 6.75 (m, 2), 6.4 (br, 1), 5.9 (s, 2), 4.2 (m,
4), 3.6 (m, 2), 3.4 (s, 2), 2.4 (t, 2), 2.35 (s, 3), 2.2 (s, 3), 1.9 (t, 3), 1.2 (t, 3) ppm;

- 2-[[2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il][2-(morfolin-4-il)etil]amino]-N-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etil]acetamid;
NMR (CDCl_3) 8.5 (s, 1), 7.8 (s, 1), 7.1 (s, 1), 6.5 (d, 1), 6.3 (br, 1), 6.15 (s, 2), 5.7 (br, 2), 4.0 (m, 4), 3.45 (m, 8), 2.6 (m,
2), 2.4 (s, 3), 2.35 (m, 4) ppm; i

- 2-[[2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il][(1,3-benzodioksol-5-il)metil]amino]-N-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etil]
35 acetamid; NMR (CDCl_3) 8.75 (s, 1), 8.15 (t, 1), 7.8 (s, 1), 7.15 (s, 1), 6.75 (d, 1), 6.7 (m, 2), 6.55 (d, 1), 6.4 (m, 2), 6.2
(br, 1), 6.0 (s, 2), 5.9 (s, 2), 4.65 (br, 2), 4.1 (br, 2), 3.4 (m, 2), 2.3 (s, 3) ppm.

Alternativno, spojevi formule (Y_{10}) i njihovi derivati pripreme se na slijedeći način:

Na način sličan pripravnospojeva formule (Yc3) gore, u 2-[(2-cijanoetil)(dimetiletoksikarbonil)amino]octenu kiselinu (8.3
40 g, 39 mmol) otopljen u CH_2Cl_2 (100 mL) se doda karbonildiimidazol (6.2 g, 38 mmol). Nakon 30 minuta miješanja, dodaju se homopiperonilamin, hidroklorid (8.0 g, 41 mmol) i diizopropiletilamin (7.5 mL, 43 mmol). Nakon 18 sati miješanja, većina otapala se ukloni *in vacuo*, a ostatak se razdijeli s etil acetatom i 1 N HCl. Organski sloj se izdvoji, ispire s vodenim bikarbonatom i otopinom soli i suši (Na_2SO_4), a otapalo se ukloni *in vacuo*, čime se dobije 13 g 2-[(2-cijanoetil)(dimetiletoksikarbonil)amino]-N-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etil]acetamida.

U 2-[(2-cijanoetil)(dimetiletoksikarbonil)amino]-N-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etil]acetamid (14 g, 37 mmol) u CH_2Cl_2
(75 mL) hladen u ledenoj kupki se doda trifluorooctena kiselina (50 mL). Nakon 1 sat miješanja, ledena kupka se
ukloni, a otapalo se ukloni *in vacuo*. Ostatak se usitni s eterom i stvori se kruta tvar. Kruta tvar se prikupi filtriranjem,
čime se dobije 12 g 2-[(2-cijanoetil)amino]-N-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etil]acetamida, soli trifluorooctene kiseline,
50 spoja formule (Y_{10}).

Alternativno, spojevi formule (Y_{10}) i njihovi derivati pripreme se na slijedeći način:

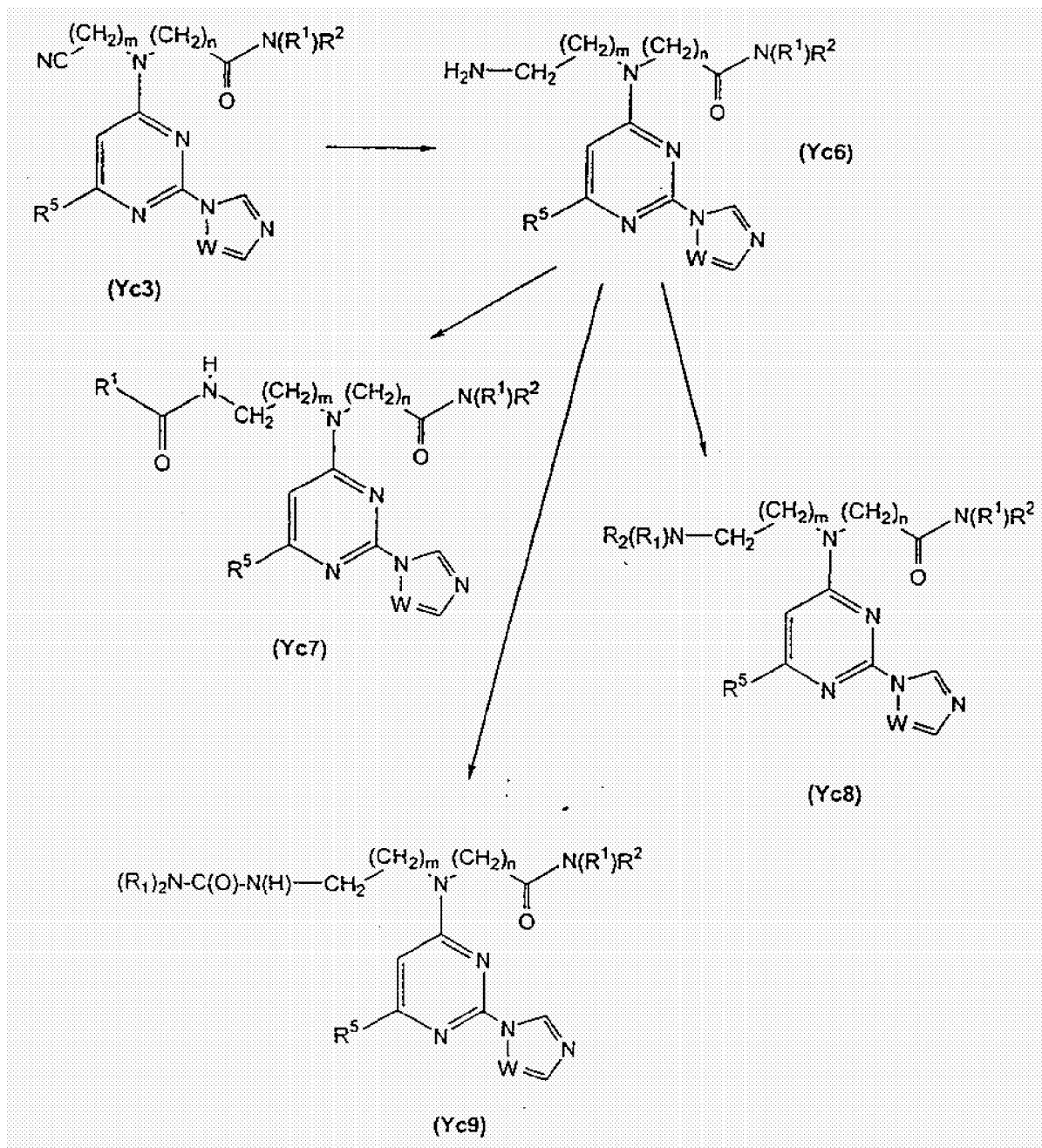
U N-metil-B-alaninnitril (50 g, mmol) u acetonitrilu se doda piperonil klorid (50 g, mmol). Nakon 18 h miješanja,
otapalo se ukloni *in vacuo*. Ostatak se otapi u CH_2Cl_2 , ispire s vodenim karbonatom i suši (MgSO_4), a otapalo se ukloni
55 *in vacuo*. Ostatak se otapi u metanolu zasićenom s amonijakom (600 mL) i doda se Raneyjev nikal (10 g). Nakon 6 sati protresanja u atmosferi vodika pri 20 psi, reakcija se filtrira kroz celit, a otapalo se ukloni *in vacuo*, čime se dobije 65 g N-(1,3-benzodioksol-5-ilmetil)-N-metil-1,3-propandiamina.

U N-(1,3-benzodioksol-5-ilmetil)-N-metil-1,3-propandiamin (33 g, 0.15 mol) u CH_2Cl_2 (500 mL) se doda etil glioksaiat
60 (30 mL 50%-tne toluenske otopine, 0.15 mol) i natrij triacetoksiborohidrid (40 g, 0.19 mol). Nakon 4 sata miješanja, reakcija se ispire s vodenim kalij karbonatom i otapalo se ukloni *in vacuo*. Kromatografija na siliki s $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ /amonij hidroksidom daje 14 g 2-[[3-[(1,3-benzodioksol-5-ilmetil)amino]propil]amino]octenu kiselinu,

etil ester, spoj formule (Y₁₀).

Reakcijska shema 3 prikazuje drugi postupak za pripremu spojeva formule (Yc). Spojevi formule (Ya) i formule (Yb) mogu se pripremiti na sličan način, s odgovarajuće supstituiranim početnim tvarima.

Reakcijska shema 3



- 10 Spojevi formule (Yc3) pripreme se ovdje opisanim postupcima. Svaki R^1 , R^2 , m i n su neovisno kako je gore opisano u Izlaganju biti izuma za spojeve formule (Ya), formule (Yb) i formule (Yc); a R^5 i W su također kao što su prethodno opisani u Izlaganju biti izuma, za spojeve formule (Ya), formule (Yb) i formule (Yc).

Gornja sinteza može se provesti na slijedeći način:

- 15 U 2-[(2-cijanoetil)[2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,3-benzodioxol-5-il)etil]acetamid (2.5 g, 5.8 mmol) (spoj formule (Yc3)) u MeOH (50 mL) se upuhuje amonijak. Doda se Raneyjev nikal (1.0 g 50%-tne guste otopine) i reakcija se smjesti na Parrov hidrogenator pri 50 psi. Nakon 16 sati protresanja, tlak se otpusti i reakcijska smjesa se filtrira isisavanjem kroz Celit. Otapalo se ukloni *in vacuo*, a ostatak se kromatografira na silika gelu (9:1 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{NH}_4\text{OH}$), čime se dobije 2-[[3-aminoprppil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,3

-benzodioksol-5-il)etil]acetamid, spoj formule (Yc6); kao bijela kruta tvar; NMR (DMSO- d_6 , 90°C) 8.4 (s, 1), 7.8 (s, 1), 7.0 (s, 1), 6.75 (d, 1), 6.7 (s, 1), 6.6 (d, 1), 5.9 (s, 2), 4.1 (s, 2), 3.6 (br, 2), 3.3 (m, 2), 2.75 (t, 2), 2.6 (t, 2), 2.3 (s, 3), 1.8 (m, 2) ppm.

- 5 Slijedeći spojevi formule (Yc6) i njihovi derivati pripreve se na sličan način, s odgovarajuće supstituiranim početnim tvarima:

2-[[3-aminopropil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(4-metoksifenil)etil]acetamid; NMR (DMSO- d_6 , 90°C) 8.4 (s, 1), 7.8 (s, 1), 7.05 (m, 3), 6.75 (d, 2), 6.45 (s, 1), 4.1 (s, 2), 3.7 (s, 3), 3.55 (t, 2), 3.3 (m, 2), 3.2 (s, 2), 3.6 (m, 4), 2.3 (s, 3) ppm;

10

2-[[3-aminopropil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,4-benzodioksan-6-il)etil]acetamid; NMR (DMSO- d_6) 8.42 (br, 1), 8.08 (br, 1), 7.80 (br, 1), 7.02 (s, 1), 6.65 (m, 4), 4.16 (m, 6), 4.05 (br, 1), 3.65 (br, 1), 3.45 (br, 2), 3.15 (br, 2), 2.59 (m, 4), 2.35 (s, 3), 1.62 (m, 2) ppm; i

- 15 2-[[3-aminopropil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil]acetamid; NMR (CDCl₃) 8.46 (s, 1), 7.75 (s, 1), 7.06 (s, 1), 6.80 (s, 1), 6.70 (d, 1), 6.52 (d, 1), 6.18 (br, 1), 4.46 (t, 2), 4.06 (br, 2), 3.60 (br, 2), 3.45 (m, 2), 3.05 (m, 2), 2.78 (br, 2), 2.65 (m, 2), 2.39 (s, 3), 1.70 (br, 4) ppm.

Spojevi formule (Yc6) mogu se koristiti za pripremu spojeva formule (Yc7), (Yc8) i (Yc9), kao što slijedi u nastavku:

- 20 U 2-[(3-aminopropil)[2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etil]acetamid (0.3 g, 0.7 mmol) (spoj formule (Yc6)) otopljen u MeOH (10 mL) se doda formalin (0.15 mL, 2.0 mmol) i natrij triacetoksiborohidrid (0.37 g, 1.7 mmol). Nakon 16 sati miješanja, otapalo se ukloni *in vacuo*. Ostatak se razdijeli s etil acetatom i vodenim bikarbonatom. Organski sloj se izdvoji, ispire s otopinom soli i suši (Na₂SO₄), a otapalo se ukloni *in vacuo*. Kromatografijom na siliki s acetonitril/amonij hidroksidom dobije se 0.14 g 2-[[3-(dimetilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etil]acetamid, spoj formule (Yc8); NMR (CDCl₃) 8.5 (s, 1), 7.8 (s, 1), 7.1 (s, 1), 6.5 (d, 1), 6.45 (s, 2), 6.4 (d, 1), 6.2 (m, 1), 5.9 (s, 2), 4.15 (s, 2), 3.55 (m, 2), 3.5 (q, 2), 2.6 (t, 2), 2.4 (s, 3), 2.3 (t, 2), 2.25 (s, 6), 1.7 (m, 2) ppm.

- 30 U 2-[(3-aminopropil)[2-(1 H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etil]acetamid (50 mg, 0.11 mmol) (spoj formule (Yc6)) u metanolu (2 mL) se doda benzaldehid (0.2 M u metanolu, 68 μ L, 0.14 mmol). Nakon 15 minuta miješanja, doda se kompleks bor-piridin (0.2 M u metanolu, 0.14 mmol). Nakon 2 sata, otopina se ispari. Ostatak se razdijeli na vodu i etil acetat. Vodeni sloj se ekstrahira dva puta s etil acetatom. Pomiješane etil acetatne frakcije se ispiru s otopinom soli, suše preko natrij sulfata i koncentriraju. Ostatak se pročisti kromatografijom na silika gelu (2:1 etil acetat/heksani), čime se dobije 2-[[3-(fenilmetilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etil]acetamid, spoj formule (Yc8), u obliku bijele krute tvari; NMR (CDCl₃) 8.65 (s, 1), 7.7 (s, 1), 7.2 (br 5), 7.1 (s, 1), 6.6 (d, 1), 6.55 (s, 1), 6.5 (d, 1), 6.1 (br, 2), 5.9 (s, 2), 3.95 (br, 2), 3.5 (br, 6), 2.7 (m, 3), 2.35 (s, 6) ppm.

- 40 Slijedeći spojevi formule (Yc8) i njihovi derivati pripreve se na sličan način s odgovarajuće supstituiranim početnim tvarima: 2-[[3-(fenilmetilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(4- metoksifenil)etil]acetamid; NMR (CDCl₃) 8.45 (s, 1), 7.75 (s, 1), 7.2 (br, 5), 7.05 (s, 1), 6.9 (d, 2), 6.65 (d, 2), 6.4 (br, 1), 4.1 (s, 2), 3.75 (s, 2), 3.7 (s, 3), 3.6 (br, 2), 3.45 (dd, 2), 2.7 (m, 4), 2.35 (s, 3), 1.8 (s, 2) ppm;

- 45 2-[[3-(dimetilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(4-metoksifenil)etil]acetamid; NMR (CDCl₃) 8.45 (s, 1), 7.75 (s, 1), 7.05 (s, 1), 6.85 (d, 2), 6.6 (d, 2), 6.3 (br, 1), 6.25 (br, 1), 4.1 (s, 2), 3.7 (s, 3), 3.5(m, 4), 2.7 (t, 2), 2.4 (s, 3), 2.3 (t, 2), 2.2 (s, 6), 1.75 (m, 2) ppm;

- 50 2-[[3-(di(fenilmetil)amino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,4-benzodioksan-6-il)etil]acetamid; NMR (CDCl₃) 8.45 (s, 1), 7.70 (s, 1), 7.35 (m, 10), 7.04 (s, 1), 6.62 (d, 1), 6.45 (s, 1), 6.40 (d, 1), 6.06 (br, 1), 5.96 (br, 1), 4.15 (br, 4), 3.92 (br, 2), 3.60 (s, 4), 3.45 (m, 4), 2.62 (t, 2), 2.50 (t, 2), 2.30 (s, 3), 1.72 (m, 2) ppm;

- 2-[[3-(fenilmetilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,4-benzodioksan-6-il)etil]acetamid; NMR (CDCl₃) 8.45 (s, 1), 7.75 (s, 1), 7.25 (m, 6), 7.05 (s, 1), 6.60 (d, 1), 6.45 (s, 1), 6.40 (d, 1), 6.20 (br, 1), 4.10 (m, 6), 3.70 (br, 4), 3.40 (m, 2), 2.65 (t, 2), 2.60 (t, 2), 2.40 (s, 3), 1.90 (br, 1), 1.76 (m, 2) ppm;

55

2-[[3-(dimetilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,4-benzodioksan-6-il)etil]acetamid; NMR (CDCl₃) 8.45 (s, 1), 7.75 (s, 1), 7.05 (s, 1), 6.65 (d, 1), 6.50 (s, 1), 6.42 (s, 1), 6.30 (t, 1), 6.16 (br, 1), 4.12 (m, 6), 3.50 (m, 4), 2.75 (m, 2), 2.62 (t, 2), 2.56 (s, 6), 2.40 (s, 3), 2.10 (m, 2) ppm;

- 60 2-[[3-(fenilmetilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil]acetamid; NMR (CDCl₃) 8.46 (s, 1), 7.75 (s, 1), 7.30 (m, 6), 7.10 (s, 1), 6.82 (s, 1), 6.68 (d, 1), 6.54 (d, 1), 6.25 (br, 1), 4.46 (t, 2), 4.10 (br, 2), 3.70 (br, 2), 3.62 (br, 2), 3.45 (m, 2), 3.05 (t, 2), 2.65 (m, 4), 2.40 (s, 3), 1.78 (m, 2) ppm; i

2-[[3-(dimetilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil] acetamid; NMR (CDCl₃) 8.45 (s, 1), 7.76 (s, 1), 7.06 (s, 1), 6.85 (s, 1), 6.70 (d, 1), 6.50 (d, 1), 6.16 (br, 2), 4.50 (t, 2), 4.10 (s, 2), 3.52 (m, 4), 3.05 (t, 2), 2.76 (m, 2), 2.68 (m, 2), 2.62 (s, 6), 2.42 (s, 3), 2.10 (m, 2) ppm.

U 2-[(3-aminopropil)[2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etil]acetamid (0.3 g, 0.7 mmol) (spoj formule (Yc6)) otopljen u piridinu (5 mL) se doda octeni anhidrid (0.10 mL, 1.0 mmol). Nakon 16 sati miješanja, reakcija se razdijeli s etil acetatom i vodom. Organski sloj se izdvoji, ispire s vodom i otopinom soli i suši (Na₂SO₄), a otapalo se ukloni *in vacuo*. Kromatografija na siliki s CH₂Cl₂ daje 0.14 g 2-[[3-(acetilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etil]acetamida, spoja formule (Yc7); NMR (DMSO-d₆) 8.4 (s, 1), 8.05 (t, 2), 7.85 (t, 1), 7.8 (s, 1), 7.05 (s, 1), 6.7 (m, 2), 6.6 (m, 1), 6.2 (s, 1), 5.9 (s, 2), 4.1 (m, 2), 3-3.6 (m, 6), 2.6 (m, 2), 2.3 (m, 3), 1.8 (s, 3), 1.65 (m, 2) ppm.

Slijedeći spojevi formule (Yc7) i njihovi derivati pripreve se na sličan način, s odgovarajuće supstituiranim početnim tvarima:

2-[[3-(metilsulfonilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etil] acetamid; NMR (CDCl₃) 8.45 (s, 1), 7.65 (s, 1), 7.0 (s, 1), 6.55 (m, 2), 6.5 (s, 1), 6.45 (d, 1), 6.15 (br, 1), 5.95 (br, 1), 5.85 (s, 2), 4.1 (s, 2), 3.65 (br, 2), 3.45 (m, 2), 3.2 (dd, 2), 2.9 (s, 3), 2.65 (t, 2), 2.35 (s, 3), 1.9 (m, 2) ppm;

2-[[3-(metoksikarbonilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etil]acetamid; NMR (CDCl₃) 8.45 (s, 1), 7.7 (s, 1), 7.1 (s, 1), 6.55 (d, 1), 6.5 (s, 1), 6.45 (d, 1), 6.3 (br, 1), 6.1 (br, 1), 5.9 (s, 2), 4.1 (s, 2), 3.7 (s, 3), 3.5 (m, 2), 3.2 (dd, 2), 2.7 (t, 2), 2.4 (s, 3), 1.85 (m, 4) ppm;

2-[[3-(metilsulfonilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(4-metoksifenil)etil]acetamid; NMR (CDCl₃) 8.45 (s, 1), 7.75 (s, 1), 7.1 (s, 1), 6.95 (d, 2), 6.7 (d, 2), 6.25 (br, 1), 6.15 (br, 1), 4.1 (s, 2), 3.75 (s, 3), 3.6 (br, 2), 3.5 (m, 2), 3.2 (dd, 2), 2.95 (s, 3), 2.7 (t, 2), 2.4 (s, 3), 1.85 (m, 2) ppm;

2-[[3-(metoksikarbonilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(4-metoksifenil)etil] acetamid; NMR (CDCl₃) 8.45 (s, 1), 7.75 (s, 1), 7.1 (s, 1), 6.9 (d, 2), 6.7 (d, 2), 6.2 (br, 1), 6.1 (br, 1), 4.05 (s, 2), 3.75 (s, 3), 3.65 (s, 2), 3.5 (s, 3), 3.2 (m, 2), 2.7 (t, 2), 2.4 (s, 3), 1.8 (m, 4) ppm;

2-[[3-(acetilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(4-metoksifenil)etil]acetamid; NMR (CDCl₃) 8.45 (s, 1), 7.7 (s, 1), 7.05 (s, 1), 6.9 (d, 2), 6.65 (d, 2), 6.4 (br, 1), 6.1 (s, 1), 4.05 (s, 2), 3.7 (s, 3), 3.5 (m, 4), 3.25 (dd, 2), 2.7 (t, 2), 2.4 (s, 3), 1.9 (s, 3), 1.8 (m, 2) ppm;

2-[[3-(metoksi karbonilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,4-benzodioksan-6-il)etil]acetamid; NMR (CDCl₃) 8.60 (s, 1), 7.78 (s, 1), 7.08 (s, 1), 6.64 (d, 1), 6.45 (s, 1), 6.44 (d, 1), 6.25 (br, 1), 6.15 (s, 1), 5.05 (br, 1), 4.12 (m, 6), 3.65 (s, 3), 3.45 (m, 4), 3.20 (m, 2), 2.65 (t, 2), 2.40 (s, 3), 1.80 (m, 2) ppm;

2-[[3-(acetilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,4-benzodioksan-6-il)etil]acetamid; NMR (CDCl₃) 8.50 (s, 1), 7.75 (s, 1), 7.06 (s, 1), 6.62 (d, 1), 6.58 (br, 1), 6.45 (s, 1), 6.42 (d, 1), 6.15 (s, 1), 4.10 (m, 6), 3.55 (m, 4), 3.30 (m, 2), 2.64 (t, 2), 2.40 (s, 3), 1.92 (s, 3), 1.82 (m, 2) ppm;

2-[[3-(metilsulfonilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,4-benzodioksan-6-il)etil] acetamid; NMR (CDCl₃) 8.46 (s, 1), 7.76 (s, 1), 7.03 (s, 1), 6.65 (d, 1), 6.50 (s, 1), 6.42 (d, 1), 6.18 (br, 1), 5.80 (br, 1), 4.20 (m, 6), 3.65 (br, 2), 3.48 (m, 2), 3.20 (m, 2), 2.92 (s, 3), 2.65 (m, 2), 2.40 (s, 3), 1.90 (m, 2) ppm;

2-[[3-(acetilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil] acetamid; NMR (CDCl₃) 8.46 (s, 1), 7.76 (s, 1), 7.05 (s, 1), 6.86 (s, 1), 6.72 (d, 1), 6.55 (d, 1), 6.45 (br, 2), 6.13 (s, 1), 4.50 (t, 2), 4.08 (s, 2), 3.55 (m, 4), 3.30 (q, 2), 3.06 (t, 2), 2.66 (t, 2), 2.40 (s, 3), 1.93 (s, 3), 1.85 (m, 2) ppm;

2-[[3-(metoksikarbonilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil]acetamid; NMR (CDCl₃) 8.46 (s, 1), 7.76 (s, 1), 7.05 (s, 1), 6.84 (s, 1), 6.70 (d, 1), 6.54 (d, 1), 6.26 (br, 2), 6.10 (s, 1), 5.08 (br, 1), 4.50 (t, 2), 4.06 (s, 2), 3.65 (s, 3), 3.50 (m, 4), 3.22 (q, 2), 3.04 (t, 2), 2.66 (t, 2), 2.42 (s, 3), 1.80 (m, 2) ppm; i

2-[[3-(metilsulfonilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil]acetamid; NMR (CDCl₃) 8.44 (s, 1), 7.74 (s, 1), 7.02 (s, 1), 6.86 (s, 1), 6.72 (d, 1), 6.52 (m, 2), 6.19 (s, 2), 5.80 (br, 1), 4.50 (t, 2), 4.10 (s, 2), 3.62 (br, 2), 3.46 (q, 2), 3.20 (q, 2), 3.06 (t, 2), 2.95 (s, 3), 2.66 (t, 2), 2.38 (s, 3), 1.86 (m, 2) ppm.

U 2-[(3-aminopropil)[2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(4-metoksifenil)etil]acetamid (135 mg,

0.32 mmol) (spoj formule (Yc6)) u piridinu (1.5 m L) se doda vodena (1.5 m L) otopina kalij cijanata (64 mg, 0.76 mmol). Smjesa se miješa i grije u uljnoj kupki na 80°C preko noći. Smjesa se ulije u vodu i ekstrahira s etil acetatom (3 x 20 mL). Pomiješane etil acetatne frakcije se ispiru s otopinom soli, suše preko natrij sulfata i koncentriraju. Ostatak se pročisti kromatografijom na silika gelu (9:1 CH₃CN/NH₄OH), čime se dobije 2-[[3-(ureido)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(4-metoksifenil)etil]acetamid, spoj formule (Yc9), kao bijela kruta tvar; NMR (DMSO-d₆, 90°C) 8.4 (s, 1), 7.8 (s, 1), 7.05 (d, 2), 7.0 (s, 1), 6.75 (d, 2), 6.4 (s, 1), 4.1 (s, 2), 3.7 (s, 3), 3.5 (m, 2), 3.25 (m, 2), 3.05 (m, 2), 2.65 (t, 2), 2.3 (s, 3), 1.7 (m, 2) ppm.

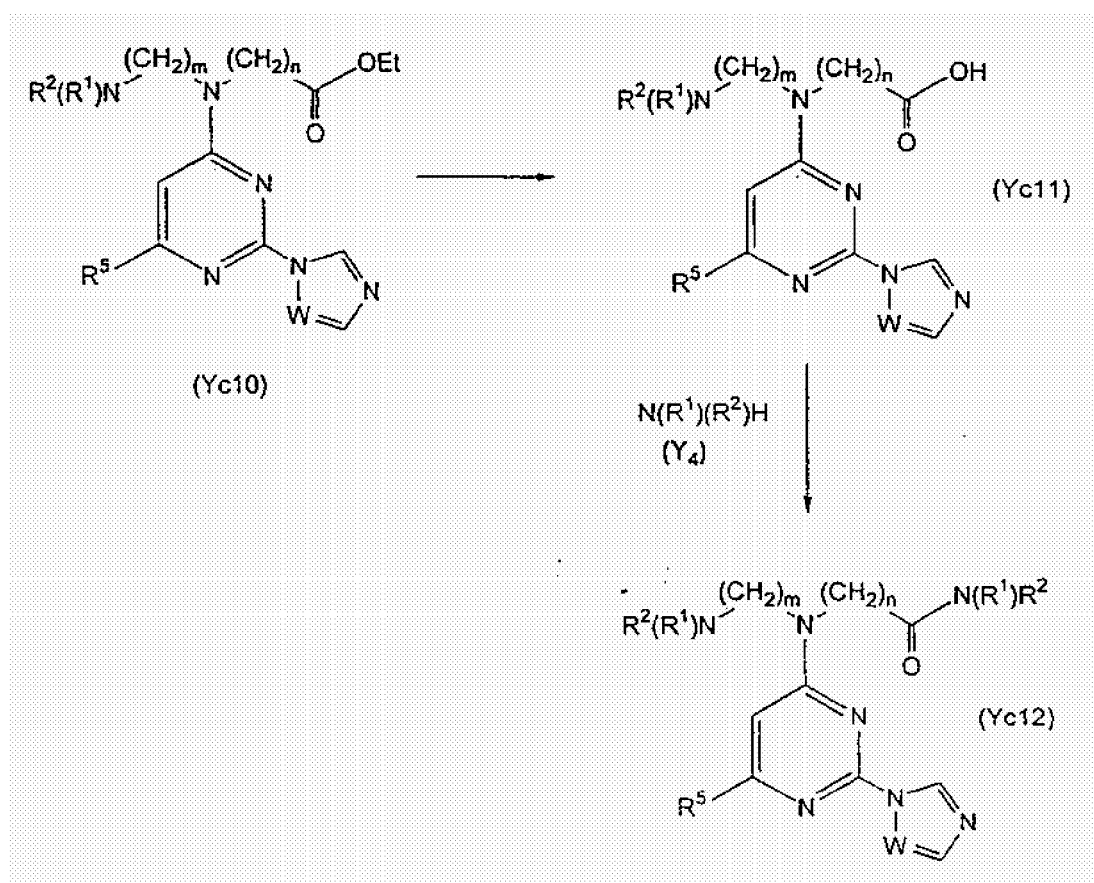
Slijedeći spojevi formule (Yc9) i njihovi derivati pripreve se na sličan način, s odgovarajuće supstituiranim početnim tvarima:

2-[[3-(ureido)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,4-benzodioksan-6-il)etil]acetamid; NMR (DMSO-d₆) 8.42 (br, 1), 8.08 (t, 1), 7.80 (br, 1), 7.05 (s, 1), 6.60 (m, 3), 6.03 (br, 1), 5.45 (br, 1), 4.18 (br, 6), 3.40 (m, 6), 3.00 (m, 2), 2.55 (m, 2), 2.35 (br, 3), 1.70 (m, 2) ppm; i

2-[[3-(ureido)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(2,3-dihydrobenzofuran-5-il)etil]acetamid; NMR (DMSO-d₆) 8.45 (br, 1), 8.12 (br, 1), 7.80 (br, 1), 7.00 (m, 2), 6.82 (m, 1), 6.60 (br, 1), 6.10 (br, 1), 5.42 (br, 1), 4.42 (t, 2), 4.14 (m, 2), 3.00-3.60 (m, 10), 2.60 (m, 2), 2.30 (s, 3), 1.68 (m, 2) ppm.

Reakcijska shema 4 prikazuje drugi postupak za pripravu spojeva formule (Yc). Spojevi formule (Ya) i formule (Yb) mogu se pripremiti na sličan način.

Reakcijska shema 4



Spojevi formule (Yc10) pripreve se ovdje opisanim postupcima. Svaki R¹, R², m i n su neovisno kako je gore opisano u Izlaganju biti izuma za spojeve formule (Ya), formule (Yb) i formule (Yc); a R⁵ i W su također kao što su prethodno opisani u Izlaganju biti izuma, za spojeve formule (Ya), formule (Yb) i formule (Yc).

Gornja sinteza može se provesti na slijedeći način:

U 2-[[3-[(1,3-benzodioksol-5-ilmetil)amino](metil)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]octenu kiselinu, etil ester (2.2 g, 4.6 mmol) (spoj formule (Yc10)) otopljen u THF (50 m L) se doda LiOH (0.34 g, 8.1 mmol) i voda (10 mL). Nakon 16 sati miješanja, otapalo se ukloni *in vacuo* i doda se 1 N HCl (8.1 mL, 8.1 mmol). Otapalo se

ukloni *in vacuo*, čime se dobije 2-[[3-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)(metil)amino]propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]octena kiselina, spoj formule (Yc11).

5 U 2-[[3-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)(metil)amino]propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]octenu kiselinu (0.35 g, 0.8 mmol) (spoj formule (Yc11)) otoplenu u DMF (5 mL) se doda karbonildiimidazol (0.14 g, 0.8 mmol). Nakon 20 minuta miješanja, doda se dietilamin (0.25 mL, 2.4 mmol). Nakon 18 sati miješanja, reakcija se razdijeli s etil acetatom i vodom. Organski sloj se izdvoji, ispire s vodom i suši (Na₂SO₄), a otapalo se ukloni *in vacuo*, čime se dobije 0.91 g željenog proizvoda. Kromatografija na siliki s CH₂Cl₂/MeOH daje 2-[[3-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)(metil)amino]propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N,N-dietilacetamid; NMR (CDCl₃) 8.4 (s, 1), 7.85 (s, 1), 7.1 (m, 1), 6.85 (s, 1), 6.75 (m, 2), 6.4 (br, 1), 5.95 (s, 2), 4.4 (br, 2), 3.6 (br, 2), 3.4 (m, 6), 2.45 (t, 2), 2.35 (s, 3), 2.2 (s, 3), 1.9 (m, 2), 1.3 (t, 3), 1.15 (t, 3) ppm.

Slijedeći spojevi formule (Yc12) i njihovi derivati pripreme se na sličan način:

15 2-[[3-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)(metil)amino]propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-(2-dimetilaminoetil)acetamid; NMR (CDCl₃) 8.5 (s, 1), 7.8 (s, 1), 7.1 (s, 1), 6.8 (s, 1), 6.75 (m, 2), 6.25 (br, 1), 5.95 (s, 2), 4.15 (br, 2), 3.6 (br, 2), 3.4 (s, 2), 3.35 (m, 2), 2.4 (t, 2), 2.4 (s, 3), 2.35 (t, 2), 2.2 (s, 3), 2.0 (br, 6), 1.8 (m, 2), 1.6 (m, 2) ppm;

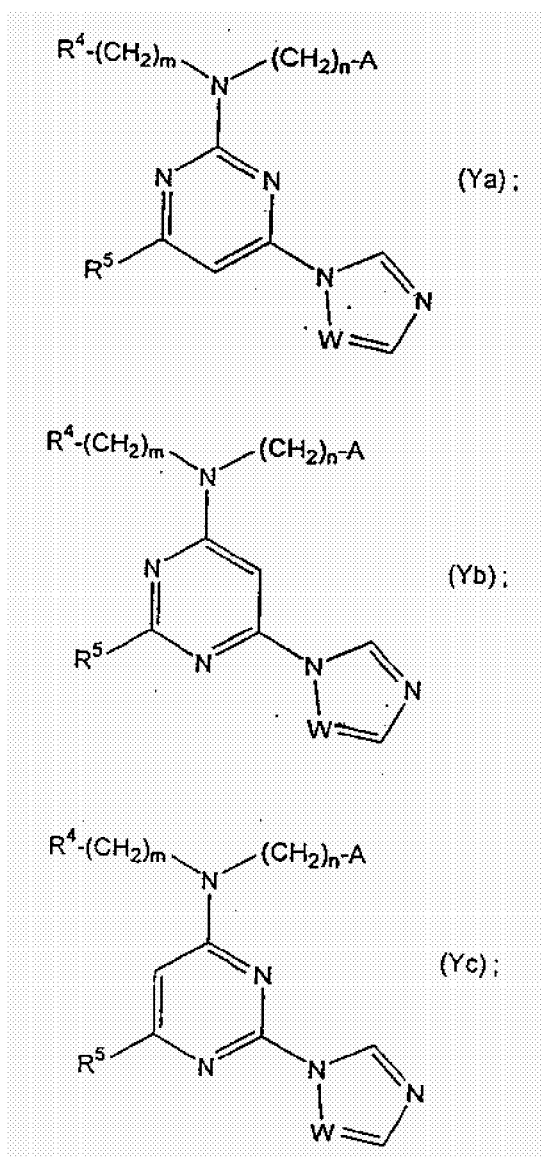
20 i 2-[[3-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)(metil)amino]propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]acetamid; NMR (DMSO-d₆) 8.4 (s, 1), 7.8 (s, 1), 7.5 (s, 1), 7.1 (m, 2), 6.8 (m, 3), 6.3 (br, 1), 6.0 (s, 2), 5.4 (br, 1), 4.1 (m, 2), 3.4 (m, 4), 2.4 (t, 2), 2.3 (s, 3), 2.1 (s, 3), 1.75 (m, 2) ppm.

25 Iako je ovaj izum opisan u odnosu na svoje specifične oblike, stručnjak će uvidjeti daje moguće provesti različite izmjene i zamjene različitim ekvivalentima, a bez izlaska iz koncepta i područja izuma. Pored toga, moguće su brojne preinake sa ciljem prilagodbe pojedine situacije, tvari, sastava tvari, procesa, koraka procesa cilju, duhu i području ovog izuma. Sve takve preinake smatraju se obuhvaćenima područjem pripadajućeg patentnog zahtjeva koji je u privitku.

PATENTNI ZAHTEJEVI

30

1. Spoj formule (Ya), formule (Yb) ili formule (Yc):



naznačen time, što:

n i m su neovisno cijeli broj od 1 do 4;

A je $-C(O)OR^1$ ili $-C(O)N(R^1)R^2$;

svaki W je N ili CH;

svaki R^1 je neovisno vodik, alkil, aril ili aralkil;

svaki R^2 je neovisno vodik, C_1 - C_{20} alkil $-(CH_2)_n-N(R^1)_2$, heterociklilalkil (neobavezno supstituiran s alkil, halo, haloalkil ili alkoksi), aralkil (neobavezno supstituiran s halo, alkil, alkoksi ili $-N(R^1)_2$);

kada je m cijeli broj od 2 do 4, R^4 može biti hidroksi, $-N(R^1)R^2$, $-N(R^1)-C(O)-R-N(R^1)-C(O)OR^1$,

$-N(R^1)-S(O)_2-R^1$ ili $-N(R^1)-C(O)-N(R^1)_2$;

kada je m cijeli broj od 1 do 4, R^4 također može biti cijano ili heterociklil;

R^5 je vodik, halo, alkil, aril, aralkil ili haloalkil;

kao jedan stereoizomer ili njihova smjesa, ili njihova farmaceutski prihvatljiva sol.

2. Spoj iz Zahtjeva 1, **naznačen time**, što ima formulu (Yc), pri čemu:

n je 1;

m je 2 ili 3;

A je $-C(O)OR^1$ ili $-C(O)N(R^1)R^2$;

svaki W je CH;

R^1 je vodik ili alkil; a

R^2 je vodik, alkil, $-(CH_2)_n-N(R^1)_2$, neobavezno supstituirani heterociklilalkil ili neobavezno supstituirani aralkil.

3. Spoj iz Zahtjeva 3, **naznačen time**, što je $R^4-N(R^1)R^2$, pri čemu je R^1 vodik ili alkil, a R^2 je heterociklilalkil odabran iz skupine koja se sastoji od (1,3-benzodioksol-5-il)metil ili (1,4-benzodioksan-6-il)metil.
4. Spoj iz Zahtjeva 4, **naznačen time**, što je odabran iz skupine koja se sastoji od:
 $2-[[3-[(1,3-benzodioksol-5-il)metil](metil)amino]propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]octena$

kiselina, etil ester;

2-[[3-[[[(1,3-benzodioksol-5-il)metil](metil)amino]propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N,N-dietilacetamid;

2-[[3-[[[(1,3-benzodioksol-5-il)metil](metil)amino]propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-(2-dimetilaminoetil)acetamid;

2-[[3-[[[(1,3-benzodioksol-5-il)methyl](metil)amino]propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]acetamid;

2-[[3-[(1,3-benzodioksol-5-il)metil]aminopropil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N,N-dietilacetamid;

2-[[3-[(1,3-benzodioksol-5-il)metil]aminopropil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-metilacetamid;

2-[[3-[(1,4-benzodioksan-6-il)metil]aminopropil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-metilacetamid;

2-[[3-[(1,4-benzodioksan-6-il)metil]aminopropil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N,N-dietilacetamid;

2-[[3-[(1,4-benzodioksan-6-il)metil]aminopropil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]acetamid; i

2-[[3-[(1,3-benzodioksol-5-il)metil]aminopropil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]acetamid.

5. Spoj iz Zahtjeva 2, **naznačen time**, što je R⁺ heterociklil.

6. Spoj iz Zahtjeva 5, **naznačen time**, što je odabran iz skupine koja se sastoji od:

2-[[piridin-3-ilmetil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etil]acetamid;

2-[[2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il][(1,3-benzodioksol-5-il)metil]amino]-N-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etil]acetamid; i

2-[[2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il][2-(morfolin-4-il)etil]amino]-N-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etil]acetamid.

7. Spoj iz Zahtjeva 2, **naznačen time**, što je R⁴ hidroksi, cijano, -N(R¹)R², -N(R¹)-C(O)-R¹, -N(R¹)-C(O)OR¹, -N(R¹)-S(O)₂-R¹, ili -N(R¹)-C(O)-N(R¹)₂, pri čemu je svaki R¹ i svaki R² neovisno vodik, alkil ili aralkil.

8. Spoj iz Zahtjeva 7, **naznačen time**, što je odabran iz skupine koja se sastoji od:

2-[[3-hidroksipropil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etil]acetamid;

2-[[2-cijanoetil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etil]acetamid;

2-[[3-(dimetilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etil]acetamid;

2-[[3-(acetilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etil]acetamid;

2-[[3-(metilsulfonilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etil]acetamid;

2-[[3-(metoksikarbonilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etil]acetamid;

2-[[3-(fenilmetilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etil]acetamid;

2-[[3-aminopropil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etil]acetamid;

2-[[3-aminopropil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(4-metoksifenil)etil]acetamid;

2-[[3-(metilsulfonilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(4-metoksifenil)etil]acetamid;

2-[[3-(metoksikarbonilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(4-metoksifenil)etil]acetamid;

2-[[3-(fenilmetilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(4-etoksifenil)etil]acetamid;

2-[[3-(acetilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(4-metoksifenil)etil]acetamid;

2-[[3-aminopropil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,4-benzodioksan-6-il)etil]acetamid;

2-[[3-(metoksikarbonilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,4-benzodioksan-6-il)etil]acetamid;

2-[[3-(di(fenilmetil)amino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,4-benzodioksan-6-il)etil]acetamid;

2-[[3-(acetilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,4-benzodioksan-6-il)etil]acetamid;

2-[[3-(metilsulfonilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,4-benzodioksan-6-il)etil]acetamid;

2-[[3-(dimetilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,4-benzodioksan-6-il)etil]acetamid;

2-[[3-(dimetilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(4-metoksifenil)etil]acetamid;

2-[[3-(ureido)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(4-metoksifenil)etil]acetamid;

2-[[3-(fenilmetilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,4-benzodioksan-6-il)etil]acetamid;

2-[[3-(fenilmetilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil]acetamid;

2-[[3-(aminopropil)[2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil]acetamid;

5 2-[[3-(dimetilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil]acetamid;

2-[[3-(acetilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil]acetamid;

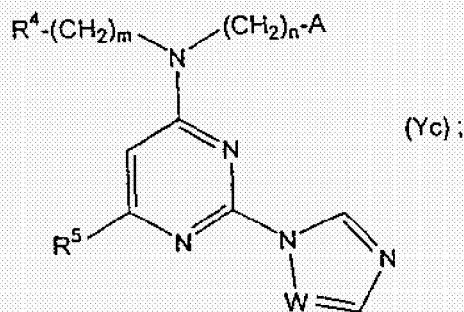
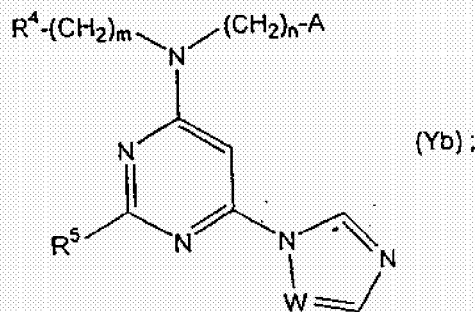
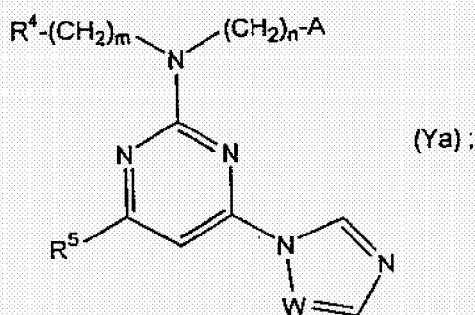
10 2-[[3-(metoksikarbonilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil]acetamid;

2-[[3-(metilsulfonilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil]acetamid;

2-[[3-(ureido)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,4-benzodioksan-6-il)etil]acetamid;

15 2-[[3-(ureido)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil]acetamid.

9. Farmaceutski pripravak, **naznačen time**, što sadrži spoj formule (Ya), formule (Yb) ili formule (Yc):



pri čemu:

20 n i m su neovisno cijeli broj od 1 do 4;

A je -C(O)OR¹ ili -C(O)N(R¹)R²;

svaki W je N ili CH;

svaki R¹ je neovisno vodik, alkil, ari! ili aralkil;

25 svaki R² je neovisno vodik, C₁-C₂₀ alkil, -(CH₂)_n-N(R¹)₂, heterociklilalkil (neobavezno supstituiran s alkil, halo, haloalkil ili alkoksi), aralkil (neobavezno supstituiran s halo, alkil, alkoksi ili -N(R¹)₂);

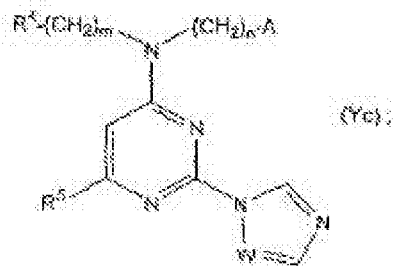
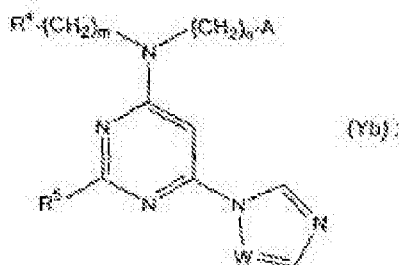
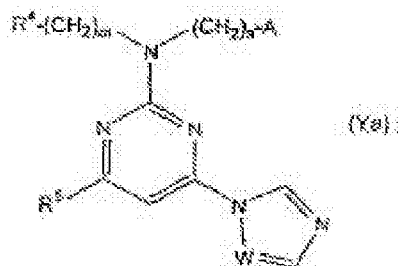
kada je m cijeli broj od 2 do 4, R^4 može biti hidroksi, $-N(R^1)R^2$, $-N(R^1)-C(O)-R$, $-N(R^1)-C(O)OR^1$, $-N(R^1)-S(O)_t-R^1$ ili $-N(R^1)-C(O)-N(R^1)_2$;

kada je m cijeli broj od 1 do 4, R^4 također može biti cijano ili heterociklil;

R^5 je vodik, halo, alkil, aril, aralkil ili haloalkil;

5 kao jedan stereoizomer ili njihova smjesa, ili njihova farmaceutski prihvatljiva sol ili farmaceutski prihvatljivi ekscipijens.

10. Upotreba terapijski učinkovite količine spoja formule (Ya), formule (Yb) i formule (Yc) u proizvodnji lijeka namijenjenog novom medicinskom liječenju stanja izazvanog poremećajem nastajanja dušikovog monoksida.



10 pri čemu

n i m su neovisno cijeli broj od 1 do 4,

A je $-C(O)OR^1$ ili $-C(O)N(R^1)R^2$;

svaki W je N ili CH,

15 svaki R^1 je neovisno vodik, alkil, aril ili aralkil;

svaki R^2 je neovisno vodik, C_1-C_{20} alkil, $-(CH_2)_n-N(R^1)_2$, heterociklilalkil; i (neobavezno supstituiran s alkil, halo, haloalkil ili alkoksi), aralkil (neobavezno supstituiran s halo, alkil, alkoksi ili $-N(R^1)_2$),

kada je m cijeli broj od 2 do 4, R^4 može biti hidroksi, $-N(R^1)R^2$, $-N(R^1)-C(O)-R$, $-N(R^1)-C(O)OR^1$, $-N(R^1)-S(O)_t-R^1$ ili $-N(R^1)-C(O)-N(R^1)_2$;

20 kada je m cijeli broj od 1 do 4, R^4 također može biti cijano ili heterociklil;

R^5 je vodik, halo, alkil, aril, aralkil ili haloalkil;

kao jedan stereoizomer ili njihova smjesa, ili njihova farmaceutski prihvatljiva sol.

11. Upotreba prema Zahtjevu 10, **naznačena time**, što je spomenuto stanje izazvano poremećajem nastajanja dušikovog monoksida odabrano iz skupine koja se sastoji od multiple skleroze, moždanog udara ili ishemije mozga, Alzheimerove bolesti, HIV demencije, Parkinsonove bolesti, meningitisa, dilatacijske kardiomiopatije i dekompenzacije srca, ateroskleroze, ponovne stenoze ili stenoze presatka, septičkog šoka i hipotenzije, hemoragijskog šoka, astme, sindroma respiracijskog distresa odraslih, dimom ili česticama uzrokovano oštećenja pluća, patogenima uzrokovane upale pluća, traume različitih uzroka, reumatoidnog artritisa i osteoartritisa, glomerulonefritisa, sistemskog eritematodnog lupusa, upalne bolesti crijeva poput ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti, dijabetes melitusa ovisnog o inzulinu, dijabetičke neuropatije ili nefropatije, akutnog i kroničnog odbacivanja presađenih organa, transplantacijske vaskulopatije, bolesti presatka protiv primatelja, psorijaze i drugih

upalnih bolesti kože, i raka.

12. Upotreba iz Zahtjeva 11, **naznačena time**, što je stanje multipla skleroza.
13. Upotreba iz Zahtjeva 11, **naznačena time**, što je stanje reumatoidni artritis.
14. Upotreba iz Zahtjeva 11, **naznačena time**, što je stanje dilatacijska kardiomiopatija.
- 5 15. Upotreba iz Zahtjeva 11, **naznačena time**, što je stanje dekompenzacija srca.

SAŽETAK

- 10 Opisuju se N-heterociklički derivati formule (Ya), kao i drugi N-heterocikli, kao inhibitori dušik monoksid sintaze. Također se opisuju farmaceutski pripravci koji sadrže ove spojeve, postupci za uporabu tih spojeva kao inhibitora dušik monoksid sintaze, te procesi za sintezu ovih spojeva.