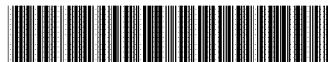




(19) REPUBLIKA HRVATSKA  
DRŽAVNI ZAVOD ZA  
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(21) Broj prijave:

HR P20030465A A2

HR P20030465A A2

## (12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>: **C 07 D 471/04**  
**A 61 K 31/437**  
**A 61 P 31/12**  
**A 61 P 35/00**

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 06.06.2003.

(43) Datum objave prijave patenta u HR: 30.06.2004.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US01/46915

Datum podnošenja međunarodne prijave 06.12.2001.

(87) Broj međunarodne objave: WO 02/046194

Datum međunarodne objave 13.06.2002.

(31) Broj prve prijave: 60/254,228

(32) Datum podnošenja prve prijave: 08.12.2000.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(71) Podnositelj prijave:

**3M Innovative Properties Company, 3M Center, P.O.Box 33427, Saint Paul, 55133-3427 MN, US**

(72) Izumitelj:

**Kyle J. Lindstrom, 384 County Road, Houlton, 54082 WI, US**

(74) Punomoćnici:

**Dragomir MODRUŠAN, ZAGREB, HR**  
**Silvije HRASTE, Zagreb, HR**

(54) Naziv izuma: **SUPSTITUIRANI IMIDAZOPIRIDINI**

(57) Sažetak: Spojevi koji su imidazopiridini koji sadrže supstituiranu amino-skupinu u položaju 1 su korisni za modifikaciju imunog odgovora. Spojevi i pripravci iz izuma mogu inducirati biosintezu različitih citokina i korisni su u tretmanu raznih stanja uključujući virusne bolesti i neoplastične bolesti.

HR P20030465A A2

## OPIS IZUMA

Područje izuma

- 5 Ovaj izum se odnosi na imidazopiridinske spojeve koji imaju supstituiranu i amino -skupinu u položaju 1 i na farmaceutske pripravke koji sadrže takve spojeve. Daljnji aspekt ovog izuma odnosi se na korištenje ovih spojeva kao imunomodulatora, za indukciju biosinteze citokina u životinjama, te za tretman bolesti uključujući virusne i neoplastične bolesti.

10 Dosadašnje spoznaje

- U prvim pouzdanim rezultatima na 1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolinskom prstenu, Backman et al. *J. Org. Chem.* 15, 1278-1284 (1950) opisuju sintezu 1-(6-metoksi-8-kinolinil)-2-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolina za moguću upora-bu kao antimalarijsko sredstvo. Iza toga je prikazana sinteza raznih supstituiranih 1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolina. Primjerice, Jain et al. *J. Med. Chem.* 11, str. 87-92 (1968), sintetizirali su 1-[2-(4-piperidil)etil]-1*H*-imidazo-[4,5-*c*]kinolin kao mogući antikon-vuskulant i kardiovaskulant. Također su Baranov et al., *J. Heterocyclic Chem.* 18, 1537-1540 (1981) prikazali neke 2-okso-imidazo[4,5-*c*]kinoline.

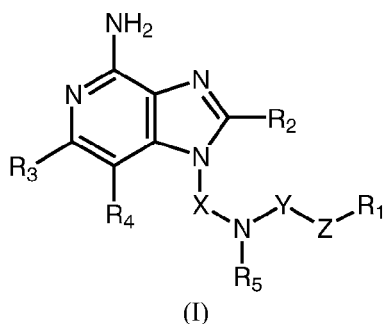
- 20 Za neke 1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-4-amide i njihove 1- i 2- supstitui-rane derivate je kasnije nađeno da su korisni kao antivirusna sredstva, bronhodilatatori i imunomodulatori. Oni su, *inter alia*, opisani u U. S Patentima br. 4,689,338; 4,698,348; 4,929,624; 5,037,986; 5,268,376; 5,346,905, te 5,389,640, koji su ovdje ugrađeni citatom.

- Supstituirani 1*H*-imidazopiridin-4-amini su korisni kao modifikatori imunog odgovora kao što je opisano u U. S. Patetnima br. 5,446,153; 5,494,916; te 5,644,063. Spojevi opisani u tim patentima nemaju aminske supstitucije u položaju 1. Neki 1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-4-amini koji imaju aminu, sulfonamidnu i urea funkcionalne skupine u položaju 1 du opisani u PCT publikacijama WO 00/76505, WO 00/76518 i WO 00/7619.

- Usprkos nedavnim otkrićima spojeva koji su korisni kao modulatori imunog odgovora, postoji stalna potreba za spojevima koji mogu modullirati imuni odgovor, a indukcijom biosinteze citokina ili drugim mehanizmima.

30 Sažetak izuma

- Mi smo našli novu klasu spojeva koji su korisni u indukciji biosinteze citokina u životinjama. Prema tome, ovaj izum prikazuje 4-imidazopiridin-4-amin koji imaju supstituiranu amino-skupinu u položaju 1. Spojevi za koje je nađeno da su korisni za indukciju biosinteze citokina su definirani Formulom (I), koja je definirane detaljnije *infra*. Formula (I) je sljedeća:



- 40 u kojoj X, Y, Z, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> i R<sub>5</sub> jesu kao što je ovdje definirano.

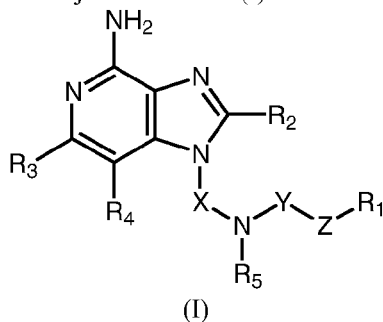
- Spojevi Formule (I) su korisni kao modifikatori imunog odgovora, zahvaljujući sposobnosti da induciraju biosintezu citokina, te da na drugi način moduliraju imuni odgovor, a kada su dani životinjama. Ova sposobnost čini ove spojeve korisnim u tretmanu različitih stanja, primjerice virusnih bolesti i tumora, a na koje djeluju takve promjene imunološkog odgovora

- Izum nadalje prikazuje farmaceutske pripravke koji sadrže spojeve koji modificiraju imuni odgovor, te metode indukcije biosinteze citokina u životinjama, tretman virusnih infekcija u životinjama, i/ili tretman neoplastične bolesti u životinji, a davanjem životinjama spoja Formule (I).

- 50 Nadalje, prikazane su metode sinteze spojeva iz izuma i novih međuprodukata koji se koriste u tim sintezama.

**Detaljni opis izuma**

Kao što je prije spomenuto, mi smo našli da neki spojevi induciraju biosintezu citokina i modificiraju imuni odgovor u životinjama. Takvni spojevi su predstavljeni donjom Formulom (I):



**X** jeste alkilen ili alkenilen,

**Y** jeste -CO-, -CS- ili -SO<sub>2</sub>-,

**Z** jeste veza, -O-, -S- ili -NR<sub>5</sub>-,

**R<sub>1</sub>** jeste aril, heteroaril, heterociklil, C<sub>1-20</sub> alkil ili C<sub>2-20</sub> alkenil, a svaki od ovih može biti nesupstituiran ili supstituiran jednim ili više supstituenata koji su odabran iz skupine koju čine:

-alkil,

-alkenil

-aril,

-heteroaril,

-heterociklil,

-supstituirani cikloalkil,

-O-alkil,

-O-alki<sub>0-1</sub>-aril,

-O-alki<sub>0-1</sub>-heteroaril,

-O-alki<sub>0-1</sub>-heterociklil,

-COOH,

-CO-O-alkil,

-CO-alkil,

-S(O)<sub>0-2</sub>-alkil,

-S(O)<sub>0-2</sub>-(alkil)<sub>0-1</sub>-aril,

-S(O)<sub>0-2</sub>-(alkil)<sub>0-1</sub>-heteroaril,

-S(O)<sub>0-2</sub>-(alkil)<sub>0-1</sub>-heterociklil,

-(alkil)<sub>0-1</sub>-N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>,

-(alkil)<sub>0-1</sub>-NR<sub>5</sub>-CO-O-alkil,

-(alkil)<sub>0-1</sub>-NR<sub>5</sub>-CO-alkil,

-(alkil)<sub>0-1</sub>-NR<sub>5</sub>-CO-aril,

-(alkil)<sub>0-1</sub>-NR<sub>5</sub>-CO-heteroaril,

-N<sub>3</sub>,

-halogen,

-haloalkil,

-haloalkoksi,

-CO-haloalkoksi,

-NO<sub>2</sub>,

-CN,

-OH,

-SH, te u slučaju kad je alkil, alkenil i heterociklil, okso,

**R<sub>2</sub>** je odabran iz skupine koju čine:

-vodik,

-alkil,

-alkenil,

-alkil-O-alkil,

-alkil-S-alkil,

-alkil-O-aril,

-alkil-S-aril,

-alkil-O-alkenil,

-alkil-S-alkenil, te

-alkil ili alkenil supstituiran s jednom ili više skupina odabranih iz skupine koju čine:

-OH,  
 -halogen,  
 -N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>,  
 -CO-N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>,  
 -CS-N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>,  
 -SO<sub>2</sub>-N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>,  
 -N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>-CO-C<sub>1-10</sub> alkil,  
 -N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>-CS-C<sub>1-10</sub> alkil,  
 -N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-C<sub>1-10</sub> alkil,  
 -CO-C<sub>1-10</sub> alkil,  
 -CO-O-C<sub>1-10</sub> alkil,  
 -N<sub>3</sub>,  
 -aril,  
 -heteroaril,  
 heterociklil,  
 -CO-aril, te  
 -CO-heteroaril.

R<sub>3</sub> i R<sub>4</sub> su neovisno odabrani iz skupine koju čine: alkil, alkenil, halogen, alkoksi, amino, aliklamino, dialkilamino i alkiltio, te svaki R<sub>5</sub> neovisno jeste H ili C<sub>1-10</sub>alkil

#### Priprava spojeva

Spojevi iz izuma se mogu pripremiti prema Reakcijskoj shemi I u kojoj R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, X, Y i Z jesu kao što su gore definirani, Bn je benzil, a R' je alkil od jednog do četiri atoma ugljika, perfluoralkil od jednog do četiri atoma ugljika, fenil, ili fenil supstituiran halogenim ili alkilom od jednog do četiri atoma ugljika.

U koraku (1) Reakcijske sheme I je 3-nitropiridin-2,4-disulfonat Formule X reagirao s aminom formule R<sub>1</sub>-ZYN(R<sub>5</sub>)-X-NH<sub>2</sub> pri čemu je nastao 3-nitro-4-aminopiridin-2-sulfonat Formule XI. Zbog prisutnosti dviju sulfonatinh skupina koje se u načelu mogu zamijeniti, reakcija može dati smjesu produkata koji se lako mogu odijeliti upotrebom konvencionalnih tehnika kao što je kolonska kromatografija. Reakcija se preferirano izvodi dodatkom amina otopini spoja Formule X u pogodnom otapalu kao što je diklormetan u prisutnosti tercijarnog amina kao što je trietilamin. Kako je sulfonatna skupina relativno nestabilna, reakcija se može izvoditi pri sniženoj temperaturi (0°C) da bi se smanjio udio neželjenog 2-aminiranog i 2,4-diaminiranog nusprodukta. 3-Nitropiridin-2,4-disulfonati su poznati i mogu se lako pripremiti upotrebom sintetskih metoda, vidi primjerice Lindstrom et al. U. S. Patent br. 5,446,153 i tamo navedene reference.

U koraku (2) Reakcije sheme I, 3-nitro-4-aminopiridin-2-sulfonat Formule XI je reagirao s dibenzilaminom pri čemu je dobiven 2-dibenzilamino-3-nitropiridin-4-amin Formule XII. Reakcija se izvodi miješanjem spoja Formule XI, dibenzilamina i tercijarnog amina kao što je trietilamin u inertnom otapalu kao što je benznen, toluen, ksilen i zagrijavanjem nastale smjese.

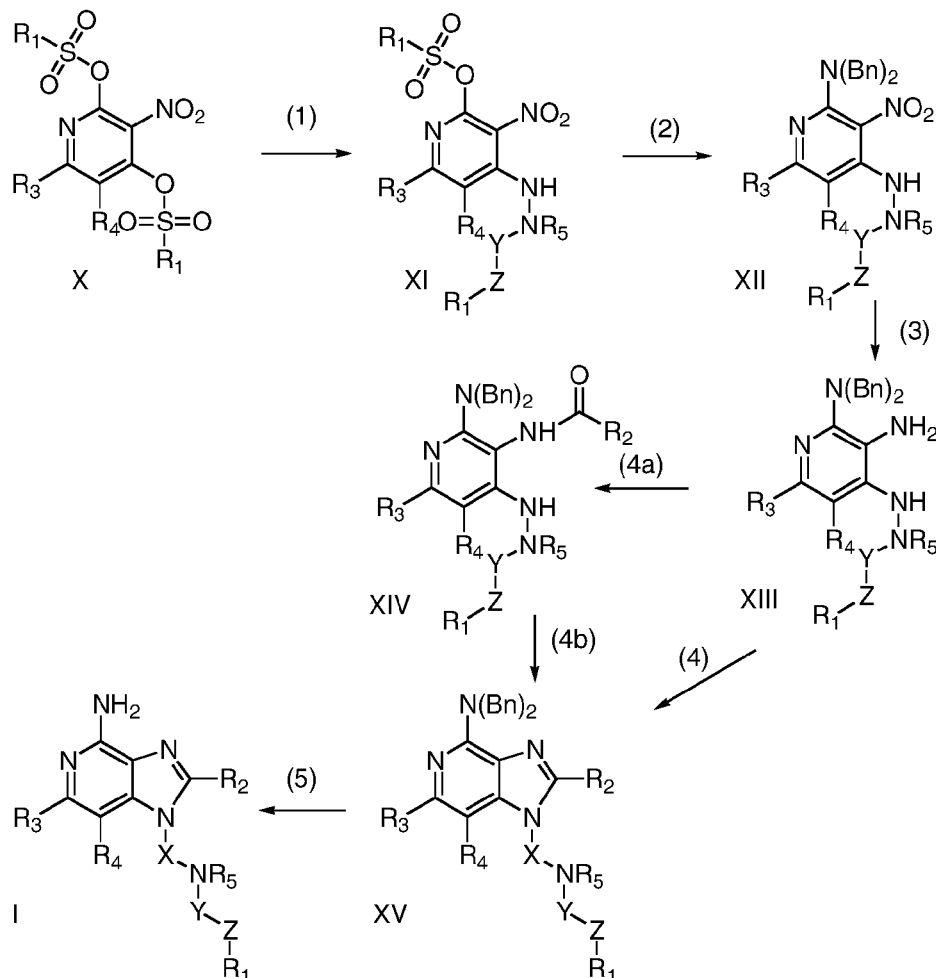
U koraku (3) Reakcije sheme I nitro-skupina 2-dibenzilamino-3-nitropiridin-4-amina Formule XII je reducirana u amino-skupinu. Redukcija se preferirano izvodi upotrebom NiB<sub>2</sub> koji je generiran *in situ* iz natrijevog borhidrida i hidrata niklovog klorida u metanolu. Reakcija se preferirano izvodi pri sobnoj temperaturi.

U koraku (4) Reakcijske sheme I je 2-dibenzilaminopiridin-3,4-diamin Formule XIII reagirao s karboksilnom kiselinom ili njenim ekvivalentom i dobiven je 4-dibenzilamino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin Formule XV. Pogodni ekvivalenti karboksilne kiseline uključuju ortoestere i 1,1-dialkoksialkil-alkanoate. Karboksilna kiselina ili ekvivalent su odabrani tako da se uvede željeni R<sub>2</sub> supstituent u spoj Formule XV. Primjerice, trietil-ortoformijat će dati spoj u kojem R<sub>2</sub> jeste vodik, a trietil-ortoacetat će dati spoj u kojem R<sub>2</sub> jeste metil. Reakcija se može izvesti u odsutnosti otapala ili u inertnom otapalu kao što je toluen. Reakcija se izvodi uz dovoljno zagrijavanje da se uklanjaju alkohol i voda nastali kao nusprodukti reakcije. Može se koristiti i katalizator kao što je piridinijev hidroklorid.

Alternativno se spoj Formule XV može pripremiti u dva koraka (a) reakcijom diamina Formule XIII s kiselinskim halogenidom formule R<sub>2</sub>C(O)Cl ili R<sub>2</sub>C(O)Br pri čemu nastaje spoje Formule XIV, a zatim (b) ciklizacijom. U koraku (4a) je dodan kiselinski halogenid u otopinu diamina u inertnom otapalu kao što je acetonitroil, piridin ili diklormetan. Reakcija se može izvesti pri sobnoj temperaturi. U koraku (4b) produkt iz koraka (4a) je zagrijavan u alkoholnom otapalu u prisutnosti baze. Preferirano je produkt iz koraka (4a) refluksiran u etanolu u prisutnosti suviška trietilamina i zagrijavan s metanolnim amonijakom. Alternativno se korak (4b) može izvesti zagrijavanjem produkta iz koraka (4a) u piridinu. Ako se korak (4a) izvodi u piridinu, korak (4b) se može izvesti zagrijavanjem reakcijske smjese nakon što analiza pokaže da je korak (4a) završen.

U koraku (5) reakcijske sheme I, 4-dibenzilamino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin Formule XV je hidridan pri čemu je dobiven 4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin Formule I. Preferirano se spoj Formule XV zagrijava s mravljom kiselinom u prisutnosti paladijevog hidroksida na ugljenu. Produkt ili odgovarajuća farmaceutski prihvatljiva sol se mogu izolirati uobičajenim metodama.

Reakcijska shema I



Spojevi iz izuma se mogu pripremiti prema Reakcijskoj shemi II u kojoj  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ , i X jesu kao što su gore definirani, Bn je benzil, BOC je *tert*-butoksikarbonil, a W jeste O ili S.

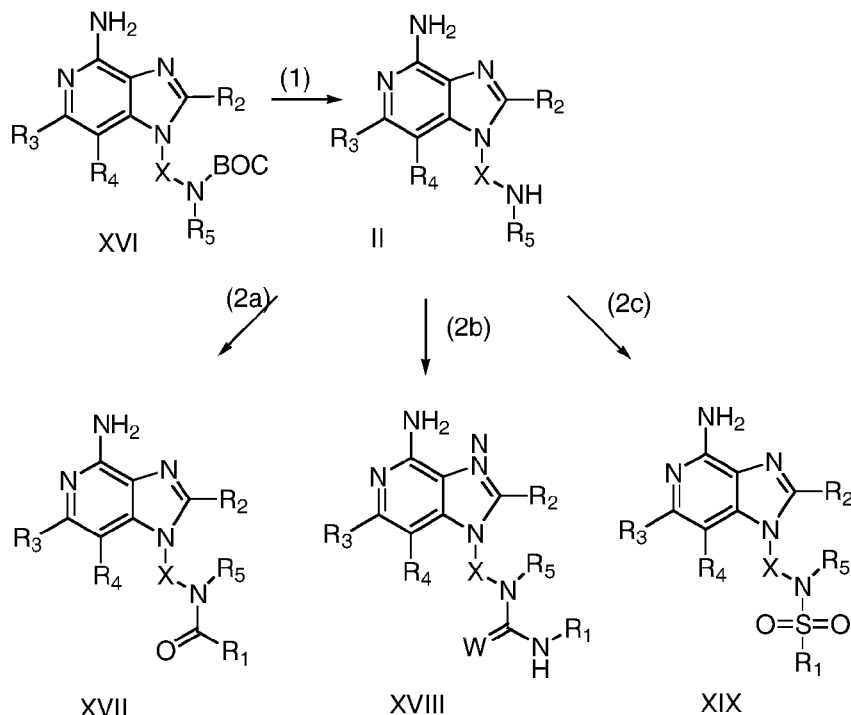
U koraku (1) Reakcijske sheme II skupina koja je zaštita amino-skupini u 1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridinu Formule XVI je uklonjena i nastaje 1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin Formule II. Preferirano se otopini spoja Formule XVI u pogodnom otapalu kao što je diklormetan dodaje triftična kiselina pri sobnoj temperaturi. Spojevi Formule XVI se mogu pripremiti upotrebom sintetskih metoda opisanih u Reakcijskoj shemi I. U koraku (1) 2,4-disulfonat Formule X reagira s aminom formule BOC-NR<sub>5</sub>-X-NH<sub>2</sub>. Koraci 2-4 su zatim izvedeni kao što je gore opisano i dobiven je spoj Formule XVI koji je podgrupa Formule XV.

U koraku (2a) Reakcijske sheme II je 1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin Formule II reagirao s kiseliskim kloridom formule R<sub>1</sub>-C(O)Cl ili anhidridom formule R<sub>1</sub>C(O)OC(O)-R<sub>1</sub> i dobiven je 1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-il-amid Formule XVII koji je podgrupa Formule I. Reakcija se preferirano izvodi dodatkom kislinskog klorida ili anhidrida u otopinu spoja Formule II u pogodnom otapalu kao što je diklormetan ili acetonitril u prisutnosti baze kao što je trietiamin. Reakcija se može izvesti pri sniženoj temperaturi (0°C) ili pri sobnoj temperaturi. Produkt ili odgovarajuća farmaceutski prihvatljiva sol se mogu izolirati konvencionalnim metodama.

U koraku (2b) Reakcijske sheme II 1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin Formule II reagira s izocijanatom formule R<sub>1</sub>-N=C=O ili s izocijanatom formule R<sub>1</sub>-N=C=S pri čemu nastaje 1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-il-urea ili tiourea Formula XVIII koji je podgrupa spoja Formule I. Reakcija se preferirano izvodi dodatkom izocijanata ili izotiocijanata u otopinu spoja Formule II u pogodnom otapalu kao što je diklormetan pri sniženoj temperaturi (0°C). Produkt ili odgovarajuća farmaceutski prihvatljiva sol se mogu izolirati konvencionalnim metodama.

U koraku (2c) Reakcijske sheme II *1H*-imidazo[4,5-*c*]piridin Formule II reagira sa sulfonil-kloridom formule  $R_1-S(O)_2Cl$  ili sulfonskim anhidridom formule  $R_1-S(O)_2OS(O)_2-R_1$  i dobiven je *1H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-il-sulfonamid Formule XIX koji je podgrupa spoja Formule I. Reakcija se preferirano izvodi dodatkom sulfonil-klorida ili sulfonil-anhidrida u otopinu spoja Formule II u pogodnom otapalu kao što je diklormetan u prisutnosti baze kao što je trietilamin. Reakcija se može izvesti pri sniženoj temperaturi ( $0^\circ C$ ) ili pri sobnoj temperaturi. Produkt ili odgovarajuća farmaceutski prihvatljiva sol se mogu izolirati konvencionalnim metodama.

Reakcijska shema II

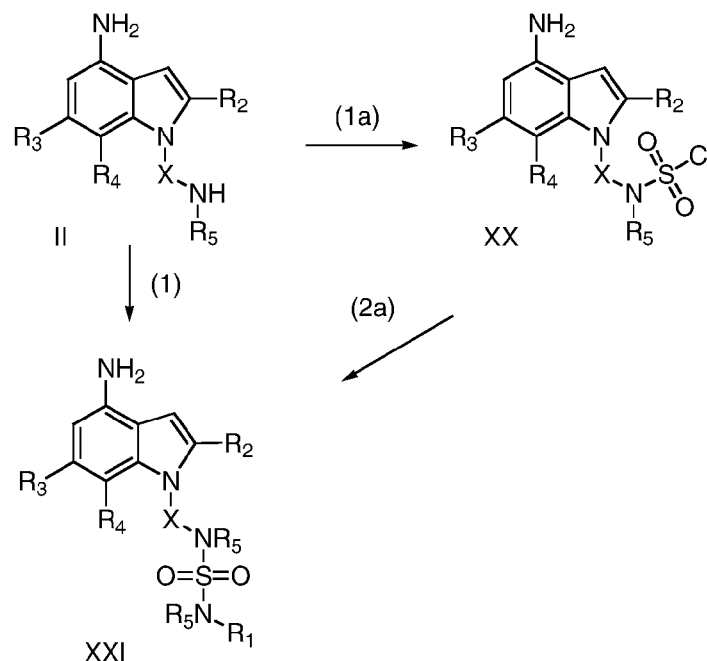


Spojevi iz izuma se mogu pripremiti prema Reakcijskoj shemi III u kojoj  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ , i X jesu kao što su gore definirani.

U koraku (1) Reakcijske sheme III *1H*-imidazo[4,5-*c*]piridin Formule II je reagirao sa sulfamoil kloridom formule  $R_1N(R_5)S(O)_2Cl$  pri čemu je dobiven *1H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-il-sulfamid Formule XXI, koji je podgrupa Formule I. Preferirano je sulfamoil-klorid dodan u otopinu spoja Formule II u pogodnom otapalu kao što je 1,2-diklorethan u prisutnosti baze kao što je trietilamin. Reakcija se može izvoditi pri povišenoj temperaturi. Produkt ili odgovarajuća farmaceutski prihvatljiva sol se može izolirati konvencionalnim metodama.

Alternativno se sulfonamid Formule XXI može pripremiti u dva koraka (a) reakcijom *1H*-imidazo[4,5-*c*]piridina Formule II sa sulfuril-kloridom pri čemu *in situ* nastaje sulfamoil-klorid Formule XX, a zatim (b) reakcijom sulfamoil-klorida s aminom formule  $R_1-N(R_5)H$ . U koraku (1a) reakcija se može izvesti dodatkom otopine sulfuril-klorida u diklormetanu u otopinu spoja Formule II u prisutnosti 1 ekvivalenta 4-(dimetilamino)piridina. Reakcija se preferirano izvodi pri sniženoj temperaturi ( $-78^\circ C$ ). Nakon što je dodavanje završeno reakcijska smjesa se može ostaviti ugrijati na sobnu temperaturu. U koraku (1b) otopina koja sadrži 2 ekvivalenta  $R_1-N(R_5)H$  i 2 ekvivalenta trietilamina u diklormetanu je dodana u reakcijsku smjesu iz koraka (1a). Reakcija se preferirano izvodi pri sniženoj temperaturi ( $-78^\circ C$ ). Produkt ili odgovarajuća farmaceutski prihvatljiva sol se može izolirati konvencionalnim metodama.

## Reakcijska shema III



Spojevi iz izuma se mogu pripremiti prema Reakcijskoj shemi IV u kojoj R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, i X jesu kao što su gore definirani, a BOC jeste *tert*-butoksikarbonil.

U koraku (1) Reakcijske sheme IV 2,4-dihidroksi-3-nitropiridin Formule XXI je kloriran upotrebom uobičajenih sredstava za kloriranje pri čemu nastaje 2,4-diklor-3-nitropiridin Formule XXIII. Preferirano je spoj Formule XXII pomiješan s fosforinim oksikloridom i zagrijavan. Poznati su mnogi 2,4-diklor-3-nitropiridini Formule XXII, a ostali se mogu lako pripremiti upotrebom poznatih sintetskih metoda, vidi primjerice Lindstrom et al. U. S. Patent br. 5,446,153 i tamo navedene reference.

U koraku (2) Reakcijske sheme IV 2,4-diklor-3-nitropiridin Formule XXIII je reagirao s aminom formule BOC-NR<sub>5</sub>-X-NH<sub>2</sub> i dobiven je 2-klor-3-nitropiridin Formule XXIV. Reakcija se preferirano izvodi dodatkom amina u otopinu spoja Formule XXIII u pogodnom otapalu kao što je N,N-dimetilformamid u prisutnosti terciarnog amina kao što je trietilamin.

U koraku (3) Reakcijske sheme IV 2-klor-3-nitropiridin Formule XXIV je reagirao s fenolom i dobiven je 3-nitro-2-fenoksipiridin Formule XXI. Fenol reagirao s natrijevim hidridom u pogodnom otapalu kao što je diglim i nastaje fenoksid. Fenoksid zatim reagira pri povišenoj temperaturi sa spojem Formule XXIV.

U koraku (4) Reakcijske sheme IV 3-nitro-2-fenoksipiridin Formule XXV je reduciran i dobiven je 3-amino-2-fenoksipiridin Formule XXVI. Preferirano se redukcija izvodi upotrebom uobičajenih heterogenih katalizatora za hidriranje kao što je platina na ugljenu ili paladij na ugljenu. Reakcija se pogodno može izvesti u Parrovoj aparaturi u pogodnom otapalu kao što je izopropanol ili toluen.

U koraku (5) Reakcijske sheme IV 3-nitro-2-fenoksipiridin Formule XXVI reagira s karboksilnom kiselinom ili njenim ekvivalentom tvoreći 4-fenoksi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin Formule IV. Pogodni ekvivalenti karboksilne kiseline uključuju ortoestere i 1,1-dialkoksialkil-alkanoate. Karboksilna kiselina ili ekvivalent su odabrani tako da se uvede željeni R<sub>2</sub> supstituent u spoj Formule IV. Primjerice, trietil-ortoformijat će dati spoj u kojem R<sub>2</sub> jeste vodik, a trietil-ortoacetat će dati spoj u kojem R<sub>2</sub> jeste metil. Reakcija se može izvesti u odsutnosti otapala ili u inernom otapalu kao što je toluen. Reakcija se izvodi uz dovoljno zagrijavanje da se uklanjaju alkohol i voda nastali kao nusprodukti reakcije. Može se koristiti katalizator kao što je piridinijev hidroklorid.

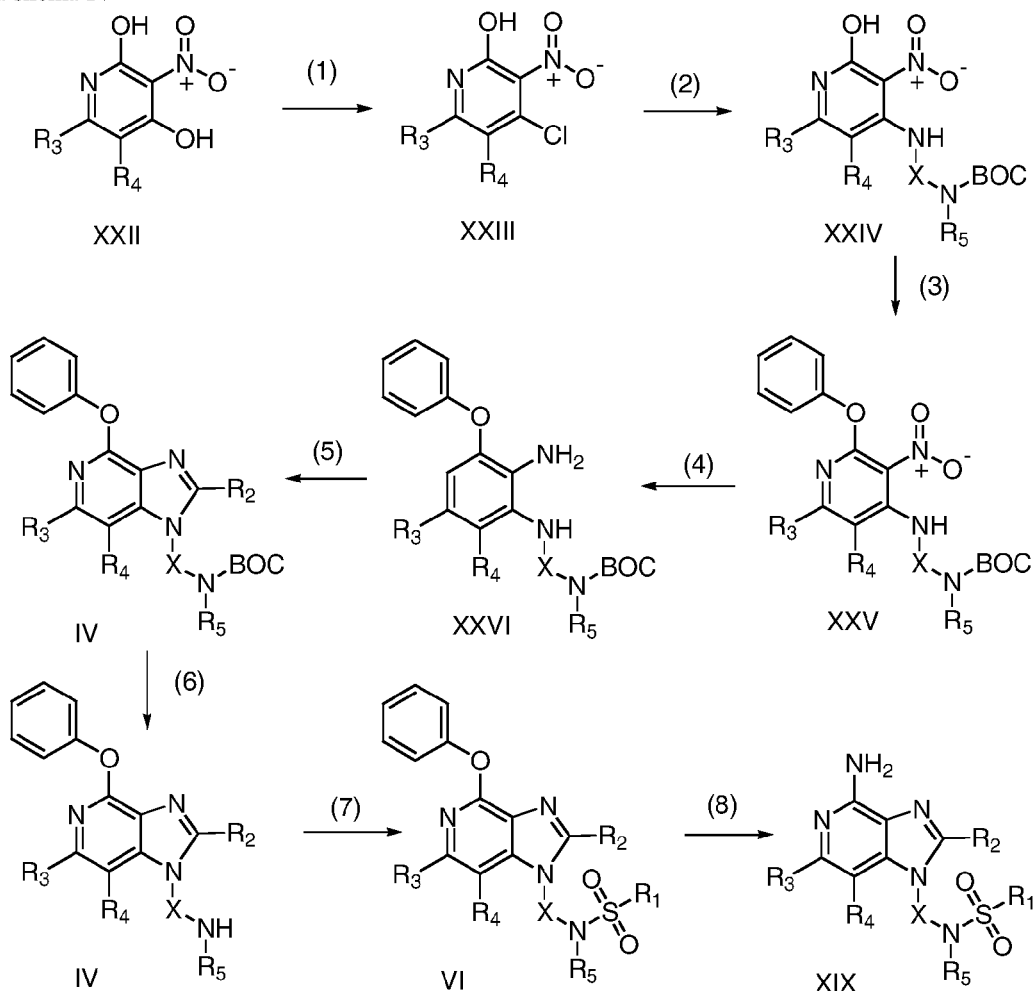
Alternativno se korak (5) može izvesti (i) reakcijom spoja Formule XXVI s kiselinskim halogenidom formule R<sub>2</sub>C(O)Cl ili R<sub>2</sub>C(O)Br a zatim (ii) ciklizacijom. U dijelu (i) kiselinski halogenid je dodan u otopinu spoja Formule XXV u inernom otapalu kao što je acetonitril, piridin ili diklormetan. Reakcija se može izvesti pri sobnoj temperaturi. U dijelu (ii) produkt iz (i) je zagrijavan u piridinu.

U koraku (6) reakcijske sheme IV, je BOC skupina uklonjena iz spoja Formule IV i dobiven je 4-fenoksi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin Formule V. Preferirano je spoju Formule IV u pogodnom otapalu kao što je diklormetan dodana trifluorocetna kiselina ili klorovodična kiselina pri sniženoj temperaturi.

- 5 U koraku (7) Reakcijske sheme IV 4-fenoksi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin Formule V je preveden u 4-fenoksi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-il-sulfonamid Formule VI upotrebom metoda iz koraka (2c) Reakcijske sheme II.

- 10 U koraku (8) Reakcijske sheme IV je 4-fenoksi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-il-sulfonamid Formule VI aminiran i dobiven je 4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]kinolin-1-il-sulfonamid Formule XIX koji je podgrupa Formule I. Reakcija se može izvesti miješanjem spoja Formule VI s amonijevim acetatom i zataljenoj epruveti i zagrijavanjem (~150°C). Produkt ili odgovarajuća farmaceutski prihvatljiva sol se mogu izolirati konvencionalnim metodama.

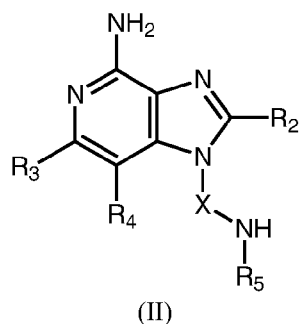
#### Reakcijska shema IV



15

Izum također prikazuje nove spojeve koji su korisni kao međuprodukti u sintezi spojeva Formule I. Ti međuprodukti koji imaju strukturne Formule (II)-(VI) su dolje opisani detaljnije.

Jedna klasa međuprodukata ima Formule (II)



20

u kojoj

**X** jeste alkenil ili alkenilen,

**R<sub>2</sub>** je odabran iz skupine koju čine:

-vodik,

-alkil,

-alkenil,

-alkil-O-alkil,

-alkil-S-alkil,

-alkil-O-aril,

-alkil-S-aril,

-alkil-O-alkenil,

-alkil-S-alkenil, te

-alkil ili alkenil supstituiran s jednom ili više skupina odabranih iz skupine koju čine:

-OH,

-halogen,

-N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>,

-CO-N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>,

-CS-N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>,

-SO<sub>2</sub>-N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>,

-N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>-CO-C<sub>1-10</sub> alkil,

-N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>-CS-C<sub>1-10</sub> alkil,

-N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-C<sub>1-10</sub> alkil,

-CO-C<sub>1-10</sub> alkil,

-CO-O-C<sub>1-10</sub> alkil,

-N<sub>3</sub>,

-aril,

-heteroaril,

heterociklil,

-CO-aril, te

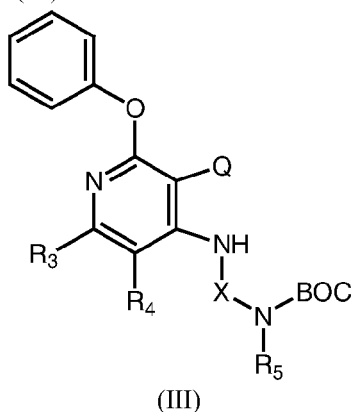
-CO-heteroaril,

**R<sub>3</sub>** i **R<sub>4</sub>** su neovisno odabrani iz skupine koju čine: alkil, alkenil, halogen, alkoksi, amino, aliklamino, dialkilamino i alkiltio, te

svaki **R<sub>5</sub>** neovisno jeste H ili C<sub>1-10</sub>alkil

ili odgovarajuća farmaceutski prihvatljiva sol.

Sljedeća klasa međuprodukata ima Formulu (III)



u kojoj

**Q** jeste NO<sub>2</sub> ili NH<sub>2</sub>,

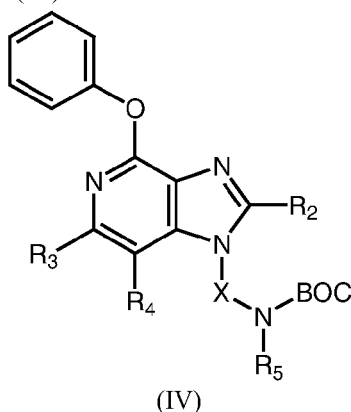
**X** jeste alkenil ili alkenilen,

**R<sub>3</sub>** i **R<sub>4</sub>** su neovisno odabrani iz skupine koju čine: alkil, alkenil, halogen, alkoksi, amino, aliklamino, dialkilamino i alkiltio, te

svaki **R<sub>5</sub>** neovisno jeste H ili C<sub>1-10</sub>alkil

ili odgovarajuća farmaceutski prihvatljiva sol.

Sljedeća klasa međuprodukata ima Formulu (IV)



u kojoj

**X** jeste alkilen ili alkenilen,

**R<sub>2</sub>** je odabran iz skupine koju čine:

-vodik,

-alkil,

-alkenil,

-alkil-O-alkil,

-alkil-S-alkil,

-alkil-O-aril,

-alkil-S-aril,

-alkil-O-alkenil,

-alkil-S-alkenil, te

-alkil ili alkenil supstituiran s jednom ili više skupina odabranih iz skupine koju čine:

-OH,

-halogen,

-N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>,

-CO-N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>,

-CS-N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>,

-SO<sub>2</sub>-N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>,

-N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>-CO-C<sub>1-10</sub> alkil,

-N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>-CS-C<sub>1-10</sub> alkil,

-N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-C<sub>1-10</sub> alkil,

-CO-C<sub>1-10</sub> alkil,

-CO-O-C<sub>1-10</sub> alkil,

-N<sub>3</sub>,

-aril,

-heteroaril,

heterociklil,

-CO-aril, te

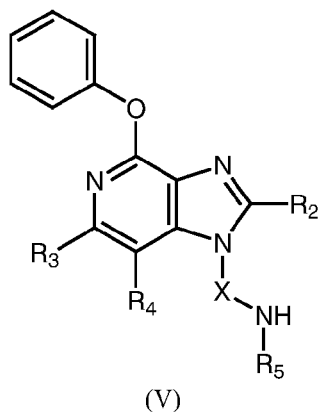
-CO-heteroaril,

**R<sub>3</sub>** i **R<sub>4</sub>** su neovisno odabrani iz skupine koju čine: alkil, alkenil, halogen, alkoksi, amino, aliklamino, dialkilamino i alkiltio, te

svaki **R<sub>5</sub>** neovisno jeste H ili C<sub>1-10</sub>alkil

ili odgovarajuća farmaceutski prihvatljiva sol.

Sljedeća klasa međuprodukata ima Formulu (V)



u kojoj

**X** jeste alkilen ili alkenilen,  
e odabran iz skupine koju čine:

- vodik,
- alkil,
- alkenil,
- alkil-O-alkil,
- alkil-S-alkil,
- alkil-O-aril,
- alkil-S-aril,
- alkil-O-alkenil,
- alkil-S-alkenil, te

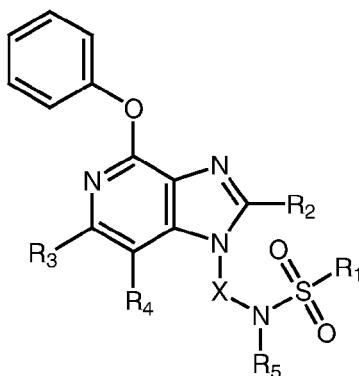
-alkil ili alkenil supstituiran s jednom ili više skupina odabranih iz skupine koju čine:

- OH,
- halogen,
- N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>,
- CO-N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>,
- CS-N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>,
- SO<sub>2</sub>-N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>,
- N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>-CO-C<sub>1-10</sub> alkil,
- N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>-CS-C<sub>1-10</sub> alkil,
- N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-C<sub>1-10</sub> alkil,
- CO-C<sub>1-10</sub> alkil,
- CO-O-C<sub>1-10</sub> alkil,
- N<sub>3</sub>,
- aril,
- heteroaril,
- heterociklil,
- CO-aril, te
- CO-heteroaril,

**R<sub>3</sub>** i **R<sub>4</sub>** su neovisno odabrani iz skupine koju čine: alkil, alkenil, halogen, alkoksi, amino, aliklamino, dialkilamino i alkiltio, te

svaki **R<sub>5</sub>** neovisno jeste H ili C<sub>1-10</sub>alkil  
ili odgovarajuća farmaceutski prihvatljiva sol.

Sljedeća klasa međuprodukata ima Formulu (IV)



(VI)

**X** jeste alkenil ili alkenil,

**R<sub>1</sub>** jeste aril, heteroaril, heterociklil, C<sub>1-20</sub> alkil ili C<sub>2-20</sub> alkenil, a svaki od ovih može biti nesupstituiran ili supstituiran jednim ili više supstituenata koji su odabran iz skupine koju čine:

- alkil,
- alkenil
- aril,
- heteroaril,
- heterociklil,
- supstituirani cikloalkil,
- O-alkil,
- O-alki<sub>0-1</sub>-aril,
- O-alki<sub>0-1</sub>-heteroaril,
- O-alki<sub>0-1</sub>-heterociklil,
- COOH,
- CO-O-alkil,
- CO-alkil,
- S(O)<sub>0-2</sub>-alkil,
- S(O)<sub>0-2</sub>-(alkil)<sub>0-1</sub>-aril,
- S(O)<sub>0-2</sub>-(alkil)<sub>0-1</sub>-heteroaril,
- S(O)<sub>0-2</sub>-(alkil)<sub>0-1</sub>-heterociklil,
- (alkil)<sub>0-1</sub>-N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>,
- (alkil)<sub>0-1</sub>-NR<sub>5</sub>-CO-O-alkil,
- (alkil)<sub>0-1</sub>-NR<sub>5</sub>-CO-alkil,
- (alkil)<sub>0-1</sub>-NR<sub>5</sub>-CO-aril,
- (alkil)<sub>0-1</sub>-NR<sub>5</sub>-CO-heteroaril,
- N<sub>3</sub>,
- halogen,
- haloalkil,
- haloalkoksi,
- CO-haloalkoksi,
- NO<sub>2</sub>,
- CN,
- OH,
- SH, te u slučaju kad je alkil, alkenil i heterociklil, okso,

**R<sub>2</sub>** je odabran iz skupine koju čine:

- vodik,
- alkil,
- alkenil,
- alkil-O-alkil,
- alkil-S-alkil,
- alkil-O-aril,
- alkil-S-aril,
- alkil-O-alkenil,
- alkil-S-alkenil, te
- alkil ili alkenil supstituiran s jednom ili više skupina odabranih iz skupine koju čine:
- OH,
- halogen,
- N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>,

-CO-N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>,  
 -CS-N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>,  
 -SO<sub>2</sub>-N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>,  
 -N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>-CO-C<sub>1-10</sub> alkil,  
 -N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>-CS-C<sub>1-10</sub> alkil,  
 -N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-C<sub>1-10</sub> alkil,  
 -CO-C<sub>1-10</sub> alkil,  
 -CO-O-C<sub>1-10</sub> alkil,  
 -N<sub>3</sub>,  
 -aril,  
 -heteroaril,  
 heterociklil,  
 -CO-aril, te  
 -CO-heteroaril,

**R<sub>3</sub> i R<sub>4</sub>** su neovisno odabrani iz skupine koju čine: alkil, alkenil, halogen, alkoksi, amino, aliklamino, dialkilamino i alkiltio, te svaki **R<sub>5</sub>** neovisno jeste H ili C<sub>1-10</sub>alkil ili odgovarajuća farmaceutska prihvatljiva sol.

Ovdje korišten termini "alkil", "alkenil", te prefiks "alk" uključuju ravne ili razgranate lančane grupe i cikličke skupine, tj. cikloalkilne i cikloalkenilne. Ako nije drugačije naznačeno, te skupine sadrže od 1 do 20 atoma ugljika, s alkenilnim i alkinilnim skupinama od 2 do 20 atoma ugljika. Preferirano skupine imaju ukupno do 10 atoma ugljika. Cikličke skupine mogu biti monocikličke ili policikličke, te preferirano imaju od 3 do 10 atoma u prstenu. Primjeri cikličkih skupina uključuju ciklopropil, ciklopentil, cikloheksil i adamantil.

Termin "haloalkil" uključuje skupine koje su supstituirane s jednim ili više atoma halogena, perfluorinirane skupine. To se također odnosi na skupine koje uključuju prefiks "halo-". Primjeri pogodnih haloalkilnih skupina uključuju klometil, trifluometil i slično.

Termin "aril" koji se ovdje koristi uključuje karboksilne aromatske prstenove ili sustave prstenova. Primjeri arilnih grupa uključuju fenil, naftil, bifenil, fluorenil i indelil. Termin "heteroaril" uključuje aromatske prstenove ili sustave prstenova koji sadrže najmanje jedan prsten s heteroatomom (npr. O, S, N). Pogodne heteroarilne grupa uključuju furil, tienil, piridil, kinolinil, izokinolinil, indolil, izoindolil, triazolil, pirolil, tetrazolil, imidazolil, pirazolil, oksazolil, tiazolil, benzofuranil, benzotiofenil, kabrazolil, benzoksazolil, pirimidinil, benzimidazolil, kinoksalinil, benzotiazolil, naftidrinil, izoksazolil, izotiazolil, purinil, kinazolinil itd.

"Heterociklil" uključuje nearomatične prstenove ili sustav prstenova koji sadrže najmanje jedan prsten s heteroatomom (npr. O, S, N). Primjeri heteroarilnih skupina jesu potpuno zasićeni i djelomično nezasićeni derivati gore spomenutih heteroarilnih skupina. Primjeri heterocikličkih skupina uključuju pirolidinil, tetrahidrofuranil, morfolinil, tiomorfolinil, piperidinil, piperazinil, tiazolidinil, imidazolidinil, izotiazolidinil i slično.

Aril, heteroaril i heterociklilne skupine mogu biti nesupstituirane ili supstituirane s jednim ili više supstituenata koji su neovisno odabrani iz sljedeće skupine: alkil, alkoksi, alkiltio, halogen, haloalkil, haloalkoksi, haloalkiltio, halogen, nitro, hidroksi, merkapt, cijano, karboksi, formil, aril, ariloksi, ariltio, arilalkoksi, arilalkiltio, heteroaril, heteroariloksi, heteroariltio, heteroarilalkoksi, heteroarilalkiltio, amino, alkilamino, dialkilamino, heterociklil, heterocikloalkil, alkilkarbonil, alkenil-karbonil, alkoksikarbonil, haloalkilkarbonil, haloalkoksi-karbonil, alkiltiokarbonil, arilkarbonil, heteroarilkarbonil, ariloksikarbonil, heteroariloksi-karbonil, ariltiokarbonil, heteroariltiokarbonil, alkanoiloksi, alkanoiltio, alkanoilamino, aroiloksi, aroiltio, aroilamino, alkilaminosulfonil, alkilsulfonil, arilsulfonil, heteroarilsulfonil, arildiazinil, alkilsulfonilamino, arilsulfonilamino, arilalkilsulfonilamino, alkilkarbonilamino, alkenilkarbonilamino, arilkarbonilamino, arilalkilkarbonilamino, heteroarilkarbonilamino, heteroarilalkilkarbonilamino, alkilsulfonilamino, alkenilsulfonilamino, arilsulfonil-amino, arilalkilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, heteroarilalkilsulfonilamino, alkilaminokarbonil-amino, alkenilaminokarbonilamino, arilaminokarbonilamino, arilalkilaminokarbonilamino, heteroarilaminokarbonilamino, heteroarilalkilaminokarbonilamino i u slučaju heterociklila, oks. Ako je bilo koja skupina ovdje navedena kao "supstituirana" ili "može biti supstituirana", te skupine također mogu biti supstituirane s jednim ili više gore navedenih supstituenata.

Neki supstituenti su općenito preferirani. Primjerice, preferirane Y skupine jesu -CO- i -SO<sub>2</sub>-, Z preferirano jeste veza ili -NR<sub>5</sub>, a R<sub>1</sub> preferirano jeste C<sub>1-4</sub> alkil, aril ili supstituirani aril. Preferirane R<sub>2</sub> skupine imaju od 1 do 4 atoma ugljika (tj. metil, etil, propil, izopropil, n-butil, sec-butil, izobutil i tert-butil), metoksietil, etoksimetil i ciklopropilmetil, R<sub>3</sub> i R<sub>4</sub> su preferirano metil. Ako su prisutni, preferirani supstituenti mogu u spojevima biti u bilo kojoj kombinaciji.

Izum uključuje ovdje opisane spojeve u bilo kojem farmaceutski prihvatljivom obliku, uključujući izomere kao što su diastereomeri i enantiomeri, soli, solvate, polimorfe i slično. Ako je spoj optički aktivan, izum također uključuje svaki enantiomer spoja kao i racemične smjese enantiomera.

## 5 Farmaceutski pripravci i biološka aktivnost

Farmaceutski pripravci iz izuma sadrže terapijski učinkovite količine spoja iz izuma kao što je gore opisano u kombinaciji s farmaceutski prihvatljivim nosačem

- 10 Termin "terapijski učinkovita količina" označuje količinu spoja dovoljnu da inducira terapijski učinak, kao što je indukcija citokina, antitumorna aktivnost i/ili antivirusna aktivnost. Mada će točne količine aktivnog spoja korištene u farmaceutskim pripravcima izuma varirati ovisno o faktorima koji su poznati stručnjacima, kao što su fizikalna i kemijska svojstva spoja kao i priroda nosača i određeni režim doziranja, očekuje se da će pripravak iz izuma sadržavati dovoljno aktivnog sastojka da doza bude od oko 100 ng/kg do oko 50 mg/kg, preferirano od oko 10 µg/kg do oko 5  
15 mg/kg spoja. Može se koristiti bilo koji uobičajeniji oblik doze, kao što su tablete, pastile, parenteralne formulacije, sirupi, kreme, masti, aerosolne formulacije, transdermalni melem, transmukozni melem, itd.

- Spojevi iz izuma se mogu dati kao jedno terapijsko sredstvo u režimu tretmana, ili se spojevi iz izuma mogu davati u kombinaciji s drugim ili drugima aktivnim sredstvima, uključujući druga sredstva za modifikaciju imunog odgovora,  
20 antivirusna sredstva, antibiotike itd.

- Spojevi iz izuma su pokazali da induciraju proizvodnju nekih citokina u eksperimentima izvedenim prema testovima prikazanim niže. Ti rezultati pokazuju da su spojevi korisni kao modifikatori imunog odgovora, koji se može modulirati na brojne načine, čineći spojeve korisnim u tretmanu raznih poremećaja.

- 25 Citokini koji su inducirani davanjem spojeva prema ovom izumu općenito uključuju interferon- $\alpha$  (IFN)- $\alpha$  i faktor- $\alpha$  tumorne nekroze (TNF)- $\alpha$ , kao i neke interleukine (IL). Citokini čija se biosinteza može inducirati spojevima iz izuma uključuju IFN- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , IL-1, 6, 10 i 12, te razne druge citokine. Među ostalim učincima, citokini inhibiraju nastajanje virusa i rast tumorskih stanica čineći spojeve korisnim za tretman virusnih oboljenja i tumora. Prema tome, izum prikazuje metodu indukcije biosinteze citokina kod životinja, a koja se sastoji od davanja životinji učinkovite količine spoj ili pripravka iz izuma.

- Nadeno je da neki spojevi iz izuma uglavnom induciraju ekspresiju IFN- $\alpha$  u populaciji hematopoietičnih stanica kao što su PBMC (mononukleoarne stanice periferne krvi) koje sadrže pDC2 stanice (prekurso dendrične stanice tipa 2) bez  
35 istovremene produkcije znatne razine upalnih citokina.

- Uz mogućnost induciranja produkcije citokina, spojevi iz izuma djeluju na druge aspekte imunog odgovora. Primjerice, aktivnost prirodnih stanica ubojica se može stimulirati, a efekt potječe od indukcije citokina. Spojevi također aktiviraju makrofage, koji zbog toga stimuliraju izlučivanje dušikovog oksida i produkciju drugih citokina. Nadalje, spojevi mogu  
40 uzrokovati proliferaciju i diferencijaciju B-limfocita.

- Spojevi iz izuma također imaju učinak na stečene imune odgovore. Primjerice, mada se ne vjeruje da mogu imati bilo koji izravni efekt na T stanice ili na izravnu indukciju citokina T stanica, produkcija IFN- $\gamma$  citokina T pomoćnih stanica tipa 1 (Th1) je inducirana indirektno, a produkcija citokina IL-4, IL-5 i IL13 T pomoćnih stanica tipa 2 (Th2) je inhibirana je nakon davanja spojeva. Ova aktivnost pokazuje da su spojevi korisni u tretmanu bolesti u kojima je  
45 poželjno povećanje Th1 odgovora ili/ili smanjenje Th2 odgovora. S aspekta mogućnosti spojeva Formule I da inhibiraju Th2 imuni odgovor, očekuje se da su spojevi korisni u tretmanu atopičnih bolesti, npr. atopičnog dermatitisa, astme, alergije, alergijskog rinitisa, za sistemski lupus eritematozu, te za dodatak vakcini za održavanje imuniteta stanica, i moguće za tretman ponovljenih gljivičnih bolesti i klamidija.

- 50 Efekt modifikiranja imunih odgovora čini spojeve korisnim u tretmanu velikog broja stanja. Zbog njihove mogućnosti da induciraju produkciju citokina kao što je IFN- $\alpha$  i/ili TNF- $\alpha$ , spojevi su posebno korisni u tretmanu virusnih bolesti i tumora. Ta imunomodulirajuća aktivnost ukazuje da su spojevi iz izuma korisni za tretman bolesti kao što su, ali bez ograničenje, virusne bolesti uključujući, genitalnu veruku, običnu veruku, biljnu veruku, hepatitis B, hepatitis C, virus herpes simpleks tipa I i tipa II, muscum contagiosum, vlike boginje, HIV, CMV, VZV, rinovirus, adenovirus, influencam te para-influenca, intraepitelne neoplazije kao što je intraepitalna neoplazija grlića maternice, humani papilomavirus (HPV) i s tim povezane neoplazije, gljivične bolesti npr. kandida, aspergilus, kriptokokalni menengitis, neoplazije npr. karcinom bazalnih stanica, karcinom vlaknastih stanica, Kaposhi sarkoma, karcinom bubrežnih stanica, karcinom supžvastih stanica, mijelogeni leukemija, multipli mijelom, melanom, non-Hodgkin limfom, limfom kožnih T stanica,  
55 te ostali tumori, bolesti od parazita, npr. pneumocystis carinii, kriptosporidioza, histoplazmoza, toksoplazmoza, infekcija s tripanosomom, leishmanioza, bakterijske infekcije npr. tuberkuloza, micobacterium avium. Daljnje bolesti ili stanja koja se mogu tretirati korištenjem spojeva iz izuma uključuju ekcem, eozinofiliju, trombocitemiju, lepru, multiple

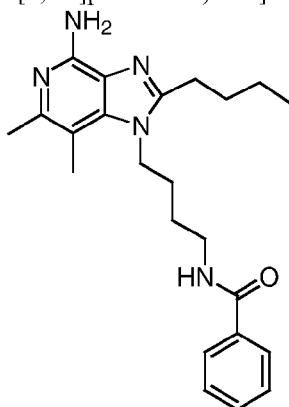
sklerozu, Ommenov sindrom, diskoidni lupus, Bowenovu bolest, Bowenoidnu papulozu, alopeciju areara, inhibiciju tvorbe Keloida nakon operacije i drugih postoperativnih ožiljaka. Uz ovo, spojevi mogu ubrzati ili stimulirati zacjeljenje rana, uključujući kronične rane. Spojevi mogu biti korisni za tretman oportunističkih infekcija i tumora koji se pojavljuju nakon supresije stanicama posredovani imunitet u, primjerice, pacijentima nakon transplantacije, pacijentima s karcinomom i pacijentima s HIV.

Količina učinkovita da inducira biosintezu citokina je količina dovoljna da uzrokuje da jedan ili više tipova stanica, kao što su monociti, makrofagi, dendritične stanice i B-stanice, produciraju količinu jednog ili više citokina kao što su primjerice IFN- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , IL-1, 6, 10 i 12 koji su se time povećali preko bazalne razine tih citokina. Točne količine će se mijenjati prema faktorima poznatim u struci, ali se očekuje da doza bude od oko 100 ng/kg do oko 50 mg/kg, preferirano od oko 10  $\mu$ g/kg do oko 5 mg/kg. Izum nadalje prikazuje metodu tretmana virusnih infekcija u životinjama koja sadrži davanje životinjama učinkovite količine spoja Formule I. Količina učinkovita u tretmanu ili inhibiciji virusnih infekcija u životinji, te metodu tretmana neoplastične bolesti u životinjama koja sadrži davanje životinji učinkovite količine spoja ili pripravka iz izuma. Količina koja je učinkovita za tretman ili inhibiciju virusne infekcije uzrokuje smanjivanje jedne ili više manifestacija virusnih infekcija, kao što je virusna lezija, količina unosa virusa, brzina produkcije virusa i smrtnost, a u usporedbi s kontrolnim životinjama. Točna količina će se mijenjati prema faktorima poznatim u struci, ali se očekuje da doza bude od oko 100 ng/kg do oko 50 mg/kg, preferirano od oko 10  $\mu$ g/kg do oko 5 mg/kg. Količina spoja učinkovita u tretmanu neoplastičnih stanja je količina koja uzrokuje smanjivanje veličine tumora ili broja tumorskih središta. Ponovo, točna količina će se mijenjati prema faktorima poznatim u struci, ali se očekuje da doza bude od oko 100 ng/kg do oko 50 mg/kg, preferirano od oko 10  $\mu$ g/kg do oko 5 mg/kg.

Izum nadalje opisuje sljedeće primjere, koji su prikazani da za ilustraciju a nije bila namjera da ograniče izum na bilo koji način.

#### Primjer 1

N-[4-(4-Amino-2-butil-6,7-dimetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-il)butil]benzamid



#### Dio A

Trietilami (16.8 mL, 123.8 mmol) je dodan u suspenziju 4-hidroksi-5,6-dimetil-3-nitro-2(1*H*)-piridona (7.6 g, 41.2 mmol) u diklormetanu (200 mL). Nastala smjesa je ohlađena u ledenoj kupelji. Dodan je anhidrid trifluoroctene kiseline (13.7 mL, 82.5 mmol) i reakcijska smjesa je miješana 30 minuta. Zatim je dodan mono-*tert*-butoksikarbonil-1, 4-butildiamin (7.6 g, 41.2 mmol) u jednom obroku i reakcijska smjesa je prana 1% vodenom otopinom natrijevog karbonata (2x100 mL), sušena iznad magenzijevog sulfata te je uparena pod sniženim tlakom i dobiven je sirovi produkt. Taj materijal je otopljen u diklormetanu i nanešen je na sloj silikagela. Silikagel je eluiran prvo s diklormetanom da bi se uklonile neke nečistoće, a zatim s 2-5% etil-acetatom u diklormetanu da se izolira željeni produkt. Frakcije koje sadrže produkt su spojene i uparne pod sniženim tlakom i dobiveno je 12 g 4-({4-[(*tert*-butoksikarbonil)amino]butil} amino)-5,6-dimetil-3-nitropiridin-2-il-trifluormetan-sulfonat u obliku žutog ulja.

#### Dio B

Materijal iz dijela A je pomiješan s trietilaminom (2.5 g, 24.7 mmol), dibenzilaminom (4.8 g, 24.7 mmol) i toluenom (150 mL) i zagrijavan je uz refluksiranje kroz 4 sata. Reakcijska smjesa je prana 1% vodenom otopinom karbonata te je koncentrirana pod sniženim tlakom pri čemu je dobiven sirovi produkt. Taj materijal je otopljen u diklormetanu i nanešen je na silikagel. Silikagel je eluiran s 20% etil-acetatom u diklormetanu. Frakcije koje sadrže produkt su spojene i uparene pod sniženim tlakom i dobiveno je ~13 g *tert*-butil-4-{{2-(dibenzil-amino)-5,6-dimetil-3-nitropiridin-4-il}amino}butilkarbamata.

#### Dio C

Natrijev hidrid (1.4 g, 36 mmol) je polako dodan u otopinu hidrata niklovog klorida (2.9 g, 12.3 mmol) u metanolu i nastala smjesa je miješana 30 minuta. Otopina materijala iz Dijela B u metanolu je dodana u jednom obroku. Polako je

dodan natrijev hidrid dok pjena nije postala bezbojna. Nastala smjesa je filtrirana. Filtrat je uparen pod sniženim tlakom. Ostatak je pomiješan s diklormetnaom i smjesa je filtrirana da se ukloni sol. Filtrat je uparen pod sniženim tlakom i dobiveno je ~12 g *tert*-butil-4- $\{[30\text{amino-2-(dibenzilamino)-5,6-dimetilpiridin-4-il]-amino}\}$  butilkarbamata.

## 5 Dio D

Valeril-klorid (3 mL, 24.7 mmol) je dodan otopini materijala iz Dijela C u acetonitrilu (200 mL). Reakcijska smjesa je miješana pri sobnoj temperaturi. Reakcijska smjesa je uparena pred sniženim tlakom. Ostatak je pomiješan s etanolom i trietilaminom (5 g, 49 mmol). Reakcijska smjesa je zagrijavana pri refluksiranju preko noći, te je uparena pod sniženim tlakom. Ostatak je razdijeljen između diklormetana i vode. Diklormetanski sloj je odijeljen te je nanešen na silikagel. Kolona je eluirana s 9:90:1 etil-acetatom:diklormetan:metanolom. Frakcije koje sadrže produkt su spojene i uparene pod sniženim tlakom i dobiveno je 6.5 g *tert*-butil-4-[2-butil-4-(dibenzilamino)-6,7-dimetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-il]butil-karbamata.

## Dio E

Trifluorooctena kiselina (16 g, 107 mmol) je dodana u otopinu materijala iz Dijela D (6.5 g, 11.4 mmol) u diklormetanu (250 mL). Nastala smjesa je miješana preko noći. Dodani su amonijev hidroksid (50 mL) i voda (100 mL) i nastala smjesa je miješana 30 minuta. Slojevi su odijeljeni i vođeni dio je ekstrahirano diklormetanom (100 mL). Organske frakcije su spojene, prane 1% vodenom otopinom natrijevog karbonata, prane otopinom soli i uparene pod sniženim tlakom. Ostatku je dodan metanol (30 mL), miješano je 30 minuta i filtrirano. Filtrat je uparen pod sniženim tlakom i ostatku je dodana 1% vodena otopina natrijevog karbonata uz miješanje. Vodeni sloj sadrži netopljivo ulje koje je ekstrahirano diklormetanom. Organski sloju je dodan magnezijev sulfat, miješano je 5 minuta i filtrirano. Filtrat je uparen pod sniženim tlakom i dobivena je krutina koja je prekrystalizirana iz toluena, pri čemu je dobiven 1 g 1-(4-aminobutil-2-butil-6,7-dimetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina.

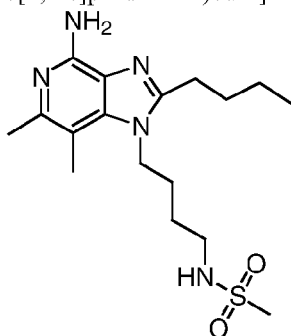
## 25 Dio F

Trietilamin (0.07 mL, 0.5 mmol) je dodan u otopinu 1-(4-aminobutil-2-butil-6,7-dimetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina (150 mg, 0.5 mmol) u diklormetanu (150 mL). Reakcijska smjesa je ohlađena u ledenoj kupelji. Dodan je benzoil-klorid (0.07 mL, 0.05 mmol) i reakcijska smjesa je uklonjena iz ledene kupelji. Reakcijska smjesa je prana dva puta vodom, te je uparena pod sniženim tlakom. Ostatak je čišćen flash kromatografijom eluirajući s 10% metanom u diklormetanu pri čemu nastaje uljasti smeđi materijal. Taj materijal je otopljen u minimalnoj količini izopropanola te je dodana etansulfonska kiselina (55 mg, 0.5 mmol) uz miješanje. Reakcijska smjesa je miješana pri sobnoj temperaturi ~1 h te je kratko zagrijana u pješčanoj kupelji dok nije postala homogena. Otopina je ostavljena da se ohladi na sobnu temperaturu te je zatim ohlađena u ledenoj kupelji. Nastali talog je izoliran filtriranjem i dobiveno je 111 mg N-[4-(4-amino-2-butil-6,7-dimetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-il)butil]benzamida u obliku kristalinične krutine, talište 127.8-128.8°C.

Analiza: izračunato za C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O: %C, 70.20; %H, 7.94; %N, 17.80; Nađeno: %C, 69.82; %H, 7.70; %N, 17.68.

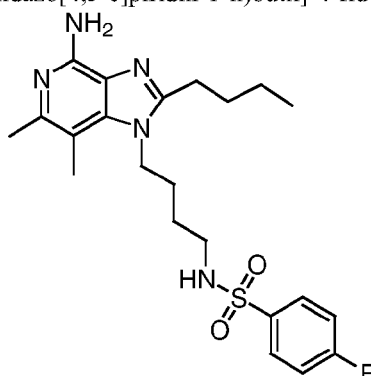
## Primjer 2

40 N-[4-(4-Amino-2-butil-6,7-dimetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-il)butil]metansulfonamid



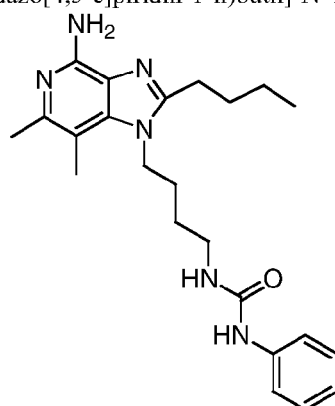
Trietilamin (0.07 mL, 0.5 mmol) je dodan u otopinu 1-(4-aminobutil-2-butil-6,7-dimetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina (150 mg, 0.5 mmol) u diklormetanu (160 mL). Reakcijska smjesa je ohlađena u ledenoj kupelji. Dodan je anhidrid metansulfonske kiseline (90 mg, 0.5 mmol) i reakcijska smjesa je uklonjena iz ledene kupelji. Reakcijska smjesa je miješana 35 minuta. Reakcijska smjesa je prana tri puta vodom, uparena je pod sniženim tlakom, te je razmuljena u minimalnom volumenu metil-acetata. Nastala kristalinična krutina je izolirana filtracijom te je sušena u Abderhaldenovom aparatu, pri čemu je dobiveno 94 mg N-[4-(4-amino-2-butil-6,7-dimetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-il)butil]metansulfonamida, talište 130-130.5°C.

Analiza: izračunato za C<sub>17</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S: %C, 55.56; %H, 7.95; %N, 19.06; Nađeno: %C, 55.37; %H, 7.89; %N, 18.03.

**Primjer 3**N-[4-(4-Amino-2-butil-6,7-dimetil-1*H*-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)butil]-4-fluorometansulfonamid

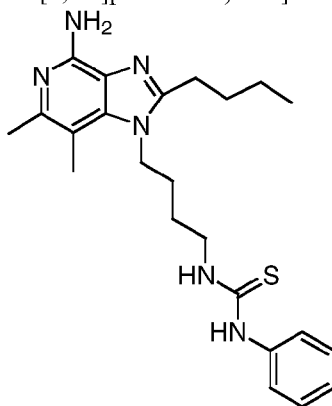
5 Trietliamin (0.07 mL, 0.5 mmol) je dodan u otopinu 1-(4-aminobutil-2-butil-6,7-dimetil-1*H*-imidazo[4,5-c]piridin-4-  
-amina (150 mg, 0.5 mmol) u diklormetanu (160 mL). Reakcijska smjesa je ohlađena u ledenoj kupelji. Dodan je  
fluorbenzensulfonil-klorid (113 mg, 0.5 mmol) i reakcijska smjesa je uklonjena iz ledene kupelji. Reakcijska smjesa je  
miješana 38 h pri sobnoj temperaturi. Reakcijska smjesa je prana vodom (2x150 mL), te je uparena je pod sniženim  
tlakom. Dobiveni ostatak je prekrizaliziran iz metil-acetata te je sušen u Abderhaldenovom aparatu za sušenje, pri čemu  
10 je dobiveno 50 mg N-[4-(4-amino-2-butil-6,7-dimetil-1*H*-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)butil]fluorbenzensulfonamida,  
talište 133.1-133.7°C.

Analiza: izračunato za C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S•H<sub>2</sub>O: %C, 56.75; %H, 6.93; %N, 15.04; Nađeno: %C, 56.99; %H, 6.58; %N,  
15.24.

**Primjer 4**N-[4-(4-Amino-2-butil-6,7-dimetil-1*H*-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)butil]-N'-fenilurea

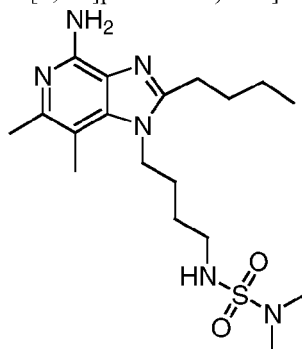
Fenilizocijanat (0.0056 mL, 0.5 mmol) je dodan u ohlađenu otopinu 1-(4-aminobutil)-2-butil-6,7-dimetil-1*H*-  
imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (150 mg, 0.5 mmol) u diklormetanu (150 mL). Ledena kupelji je uklonjena. Bijeli talog  
se stvara nakon 5 minuta. Reakcijska smjesa je miješana 30 minuta je uparena je pod sniženim tlakom, pri čemu je  
20 dobivena bjelkasta kristalinična krutina. Taj materijal ja izoliran filtracijom upotrebom male količine dietil-etera čime je  
materijal prenešen na filter, te je sušen u Abderhaldenovoj aparaturi za sušenje i dobiveno je 185 mg N-[4-(4-amino-2-  
butil-6,7-dimetil-1*H*-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)butil]N'-feniluree, talište 195.8-196.8°C.

Analiza: izračunato za C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>6</sub>O: %C, 67.62; %H, 7.89; %N, 20.57; Nađeno: %C, 66.84; %H, 7.71; %N, 20.54.

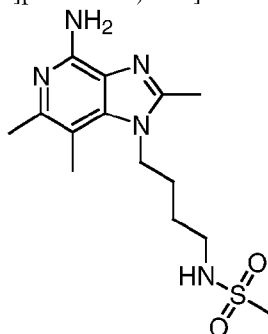
**Primjer 5**N-[4-(4-Amino-2-butil-6,7-dimetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-il)butil]-N'-feniltiourea hidrat

Korištenjem metoda iz Primjera 4, 1-(4-aminobutil-2-butil-6,7-dimetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina (100 mg, 0.35 mmol) je reagirao s feniltiocijanatom (0.041 mL, 0.35 mmol), pri čemu je 97 mg N-[4-(4-Amino-2-butil-6,7-dimetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-il)butil]-N'-feniltiourea hidrata, talište 160.0-160.8°C.

Analiza: izračunato za C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>S•H<sub>2</sub>O: %C, 62.41; %H, 7.74; %N, 18.99; Nađeno: %C, 62.39; %H, 7.47; %N, 18.52.

**Primjer 6**N'-[4-(4-Amino-2-butil-6,7-dimetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-il)butil]-N,N-dimetilsufamid

Trietilamin (0.031 mL, 0.23 mmol) je dodan u otopinu 1-(4-aminobutil-2-butil-6,7-dimetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina (67 mg, 0.23 mmol) u diklormetanu (45 mL). Reakcijska smjesa je ohlađena u ledenoj kupelji. Dodan je dimetilsulfamoil-klorid (0.025 mL, 0.23 mmol) i reakcijska smjesa je uklonjena iz ledene kupelji. Reakcijska smjesa je miješana ~113 h pri sobnoj temperaturi. HPLC analiza pokazuje da reakcija nije završena. Diklormetan je uklonjen pod sniženim tlakom. Dodan je 1,2-dikloretna (50 mL) i reakcijska smjesa je zagrijavana pri 60°C. Nakon 3 sata je dodano još dimetilsulfamoil-klorida (2.5 µL) i zagrijavanje je nastavljeno. Nakon 22 sata je temperatura reakcije podignuta do refluksiranja i reakcijska smjesa je refluksirana 100 sati. Reakcijska smjesa je dva puta ekstrahirana vodom. Ostatak je prekidiziran iz metil-acetat i dobiveno je 10 mg N'-[4-(4-aminobutil-6,7-dimetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-il)butil]-N,N-dimetilsulfamida, talište 129.5-131°C, M/Z 397.1 (M+H)<sup>+</sup>.

**Primjer 7**N-[4-(4-Amino-2,6,7-trimetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-il)butil]metansulfonamid

Dio A

Smjesa 5,6-dimetil-3-nitropiridin-2,4-diola (60.0 g, 326 mmol) i fosfornog oksiklorida (600 mL) je zagrijavana uz refluksiranje 2 sata. Reakcijska smjesa je uparena pod sniženim tlakom. Ostatak je pomiješan s etil-acetatom (300 mL) te je filtriran. Filtrat je pran vodenom otopinom natijevog bikarbonata. Slojevi su odijeljeni i vodeni sloj je ekstrahiran

dva puta etil-acetatom. Organski slojevi su spojeni, sušeni iznad magnezijevog sulfata i upareni pod sniženim tlakom pri čemu nastaje smeđa krutina. Taj materijal je čišćen koramtografijom (silikagel eluiran 60/40 etil-acetat/heksanol) i dobiveno je 55 g 2,4-diklor-5,6-dimetil-3-nitropiridina.

#### 5 Dio B

*tert*-Butil-4-aminobutylkarbamata (60 g, 339 mmol) je polako dodan u smjesu 2,4-diklor-5,6-dimetil-3-nitropiridina (50 g, 226 mmol), bezvodnog N,N-dimetilformamida (500 mL) i trietilamina (50 mL, 339 mmol). Reakcijska smjesa je ostavljena uz miješanje preko noći te je uparena pod sniženim tlakom pri čemu nastaje ulje. Ulje je otopljeno u etil-acetatu i prano je vodom. Organski sloj je sušen iznad magnezijevog sulfata te je uparen pod sniženim tlakom pri čemu nastaje tamno ulje. Taj materijal je čišćen kolonskom kromatografijom (silikagel elirano s 40/60 etila-acetat/heksanom) i dobiveno je 64.5 g *tert*-butil-4-(2-klor-5,6-dimetil-3-nitropiridin-4-il)butylkarbamata u obliku sjanog narančastog ulja koje očvrstne stajanjem.

#### Dio C

Otopina fenola (18.50 g, 196 mmol) u diglimu (50 mL) je polako dokapana u ohlađenu (0°C) suspenziju natrijevog hidrida (8.28 g, 60% u mineralnom ulju, 207 mmol) u diglimu (50 mL). Nakon 1 h prestalo je oslobađanje plina. Polako je u reakcijsku smjesu dokapana otopina *tert*-butil-4-(2-klor-5,6-dimetil-3-nitropiridin-4-il)butylkarbamata (68.95 g, 185 mmol) u diglimu (200 mL). Nakon što je dokapavanje završeno, reakcijska smjesa je zagrijavana uz refluksiranje 4 h. Reakcijska smjesa je uparena pod sniženim tlakom, pri čemu je dobiveno crno ulje. Ulje je otopljeno u etil-acetatu i ekstrahirano je 1 M natrijevim hidroskidom da se ukloni suvišak fenola. Organski sloj je sušen iznad magnezijevog sulfata i uparen je pod sniženim tlakom. Ostatak je čišćen kromatografijom (silikagel, eluirano s 30/70 etil-acetat/heksanol) pri čemu je dobio 40.67 g *tert*-butil-4-[(2,3-dimetil-5-nitro-6-fenoksipiridin-4-il)amino] butylkarbamata u obliku narančastog ulja.

#### 25 Dio D

*tert*-Butil-4-[(2,3-dimetil-5-nitro-6-fenoksipiridin-4-il)amino]butylkarbamata (9.17 g, 21.3 mmol), toluen (50 mL), izopropanol (5 mL) i 5% platina na ugljenu (7.0 g) su pomiješani i održavani pod atmosferom vodika (50 psi, 3.5 kg/cm<sup>2</sup>) preko noći u Parrovom aparatu. Katalizator je uklonjen filtracijom i filtrat je uparen pod sniženim tlakom. Nastalo smeđe ulje je sušeno u visokom vakuumu i dobiveno je 7.47 g *tert*-butil-4-[(3-amino-5,6-dimetil-2-fenoksipiridin-4-il)amino]butylkarbamata.

#### Dio E

Smjesa materijala iz Dijela D, trietil-ortoacetata (3.59 mL, 19.58 mmol) bezvodnog toluena (75 mL) i piridinijevog hidroklorida (0.75 g) je zagrijavana uz refluksiranje 1 sat te je uparena pod sniženim tlakom pri čemu nastaje smeđe ulje. Ulje je otopljeno u etil-acetatu prano je vodom (2x), otopinom soli i sušeno iznad magnezijevog sulfata te je upareno pod sniženim tlakom i dobiveno je 6.74 g *tert*-butil-4-(2,6,7-trimetil-4-fenoksi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-il) butylkarbamata u obliku smeđeg ulja.

#### Dio F

Otopina *tert*-butil-4-(2,6,7-trimetil-4-fenoksi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-il)butyl-karbamata (6.70 g, 15.8 mmol) u diklormetanu (50 mL) je polako dodana u ohlađenu (0°C) smjesu trifluoroctene kiseline (60 mL) i diklormetana (100 mL). Reakcijska smjesa je uparena pod sniženim tlakom i dobiveno je smeđe ulje. Ulje je otopljeno u diklormetanu i otopina je zaljučena (pH 14) 5% vodenom otopinom natrijevog hidroksida. Slojevi su odijeljeni i vodeni sloj je ekstrahiran diklormetanom. Organski slojevi su spojeni, sušeni iznad magnezijevog sulfata i upareni su pod sniženim tlakom, pri čemu je dobiveno 4.50 g 4-(2,6,7-trimetil-4-fenoksi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-il)butilamina u obliku smeđeg ulja.

#### Dio G

Smjesa od materijala iz Dijela F, trietilamin (2.0 mL, 14.6 mmol) i bezvodnog acetonitrila (450 mL) je zagrijavana do tvorbe homogene otopine. Polako je u reakcijsku smjesu dodan anhidrid metansulfonske kiseline (2.54 g, 14.6 mmol). Procijenjeno je da je reakcija završena nakon 10 minuta. Reakcijska smjesa je uparena pod sniženim tlakom i dobiveno je smeđe ulje. Ulje je otopljeno u diklormetanu i prano je 5% vodenom natrijevim hidroksidom. Vodeni sloj je odijeljen te je ekstrahiran diklormetanom. Organski slojevi su spojeni, sušeni iznad magnezijevog sulfata i upareni su pod sniženim tlakom pri čemu nastaje smeđe ulje. Taj materijal je čišćen kolonskom kromatografijom (silikagel, eluirano s 95/5 diklormetan/metanolom) i dobiveno je 4.49 g N-[4-(2,6,7-trimetil-4-fenoksi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-il)butil] metansulfonamida u obliku svjetlosmeđe krutine.

#### Dio H

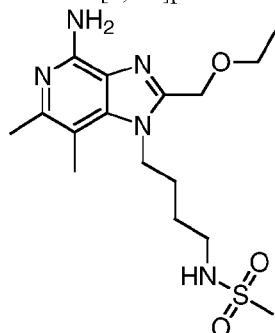
N-[4-(2,6,7-Trimetil-4-fenoksi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-il)butil]metansulfonamid (4.20 g, 10.4 mmol) i amonijev acetat (42 g) su spojeni i zagrijavani u zatvorenoj epruveti 36 sati pri 150 °C. Reakcijska smjesa je ostavljena da se ohladi te je otopljena u kloroformu. Otopina je ekstrahirana 10% vodenom otopinom natrijevog hidroksida. Vodeni sloj je odijeljen i ekstrahiran je više puta kloroformom. Organski slojevi su spojeni, sušeni iznad magnezijevog sulfata te su

upareni pod sniženim tlakom, pri čemu nastaje žuto ulje. Ulje je otopljeno u metanolu i dodana je 1M otopina klorovodične kiseline u dietil-eteru (10.4 mL). Nastali bijeli talog je izoliran filtracijom i sušen. Krutina je otopljena u vodi i otopina je podešena na pH 10 dodatkom krutog natrijevog karbonata. Nastali bijeli talog je izoliran filtracijom, pranje dietil-eterom i sušenje u vakuum-sušioniku pri 80°C, pri čemu je dobiveno 2.00 g i N-[4-(4-Amino-2,6,7-trimetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-il)butil]metansulfonamida, talište 228-230°C.

Analiza: izračunato za C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: %C, 51.67; %H, 7.12; %N, 21.52; Nađeno: %C, 51.48; %H, 6.95; %N, 21.51.

#### Primjer 8

N-{4-[4-Amino-2-(etoksimetil)-6,7-dimetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-il]butil}metansulfonamid



#### Dio A

Trietilamin (3.3 mL, 23.7 mmol) je dodan u ohlađenu otopinu *tert*-butil-4-[(3-amino-5,6-dimetil-2-fenoksipiridin-4-amino)butilkarbamata (8.60 g, 21.5 mmol) i bezvodnog diklormetana (200 mL). Dodan je etoksiacetyl-klorid (2.76 g, 22.5 mmol) Nakon jednog sata reakcijska smjesa je ostavljena da se ugrije na sobnu temperaturu, te je miješana 2 sata. Reakcijska smjesa je uparena pod sniženim tlakom i dobiven je *tert*-butil-4-({3-[(etoksiacetyl)amino]-5,6-dimetil-2-fenoksipiridin-4-il}amino)butilkarbamata u obliku smeđeg ulja. Ulje je pomiješano s piridinom (130 mL) i zagrijavano uz refluksiranje preko noći. Reakcijska smjesa je uparena pod sniženim tlakom i dobiveno je smeđe ulje. Ulje je otopljeno u diklormetanu i prano je vodom. Organski sloj je sušen iznad magnezijevog sulfata a zatim je uparen pod sniženim tlakom. Ostatak je otopljen u dietil-eteru te je uparen pod sniženim tlakom pri čemu je dobivao 8.21 g *tert*-butil-[2-(etoksimetil)-6,7-dimetil-4-fenoksi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-il]butilbutilkarbamata.

#### Dio B

Korištenjem metode iz Dijela F Primjera 7, materijal iz Dijela A je hidroliziran i dobiveno je 5.76 g 4-[2-(etoksimetil)-6,7-dimetil-4-fenoksi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-il]butan-1-amina u obliku smeđeg ulja.

#### Dio C

Korištenjem metode iz Dijela G Primjera 7, 4-[2-(etoksimetil)-6,7-dimetil-4-fenoksi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-il]butan-1-amin (5.52 g, 15.0 mmol) je reagiralo s anhidridom metansulfonske kiseline (2.74 g, 15.7 mmol) i dobiveno je 6.26 g N-{4-[2-(etoksimetil)-6,7-dimetil-4-fenoksi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-il]butil}metansulfonamid u obliku smeđe krutine.

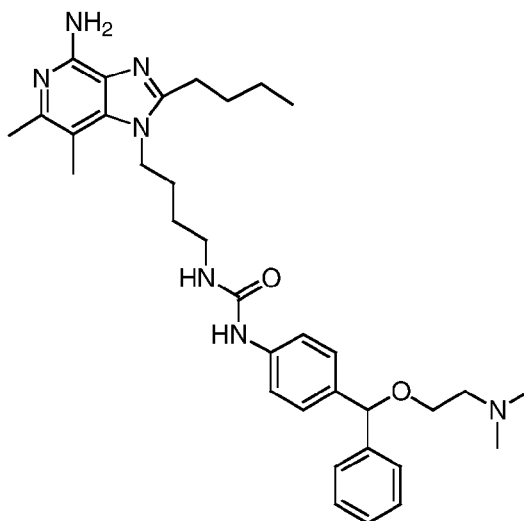
#### Dio D

Korištenjem opće metode iz Dijela H Primjera 7, N-{4-[2-(etoksimetil)-6,7-dimetil-4-fenoksi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-il]butil}metansulfonamid (5.86 g, 13.1 mmol) je aminirano i dobiveno je 1.58 g N-{4-[4-Amino-2-(etoksimetil)-6,7-dimetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-il]butil}metansulfonamida u obliku bijele krutine, talište 165-167°C.

Analiza: izračunato za C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S: %C, 52.01; %H, 7.37; %N, 18.95; Nađeno: %C, 51.83; %H, 7.39; %N, 18.88.

**Primjer 9**

N-[4-(4-Amino-2-butil-6,7-dimetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-il)butil]-4-[[2-(dimetilamino)etoksi](fenil)metil]benzamid

**Dio A**

U atmosferi dušika je 4-(2-butil-6,7-dimetil-4-fenoksi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-il)butan-1-amin (122 mg, 0.33 mmol) je otopljeno u diklormetanu i trietilamnu (0.093 mL, 0.67 mmol). Otopina je ohlađena u ledenoj kupelji i 4-[[2-(dimetilamino)etoksi]fenil](fenil)metil]benzoil-klorid (106 mg, 0.33 mmol) otopljen /razmuljen u diklormetanu je dokapan. Ledena kupelj je uklonjena i reakcija je miješana dodatnih 16 sati. Reakcija je prekinuta s 10% vodenim natrijevim karbonatom. Faze su odijeljene i vodena frakcija je ekstrahirana diklormetanom. Organske frakcije su spojene, prane vodom a zatim otopinom soli, sušene (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), dekantirane i uparene pri čemu nastaje žuto ulje. »išćenjem flash kromatografijom na koloni (silikagel, 92:8 diklormetan/metanol gradijent 95:5 diklormetan/metanol) i dobiveno je 101 mg N-[4-(2-butil-6,7-dimetil-4-fenoksi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-il)butil]-4-[[2-(dimetilamino)etoksi](fenil)metil]benzamid u obliku žute krutine. Pomoću HPLC analize je određeno da je produkt 97% čist.

MS(CI): 648 (M+H).

**Dio B**

N-[4-(2-butil-6,7-dimetil-4-fenoksi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-il)butil]-4-[[2-(dimetilamino)etoksi](fenil)metil]benzamid (101 mg, 0.16 mmol) i amonijev acetat (1.1 g) su smješteni u epruvetu koja podnosi povišeni tlak skupa s mješačem. Epruveta je zataljena i zagrijavana 16 sati pri 150°C. Reakcija je ohlađena do sobne temperature i razrijeđena vodom. Nastala vodena pahuljasta smjesa je zaluzena dodatkom 10% vodene otopine natrijevog hidroksida i ekstrahirana je kloroformom (3x25 mL). Spojene organske frakcije su prane vodom, a zatim otopinom soli, sušene (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), dekantirane i uparene pri čemu je dobiveno žuto ulje. »išćenjem flash kromatografijom na koloni (silikagel, 94:5:1 diklormetan/metanol/trietilamin) dobiveno je 14 mg N-[4-(4-Amino-2-butil-6,7-dimetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-il)butil]-4-[[2-(dimetilamino)etoksi](fenil)metil]-benzamida u obliku žutog ulja.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSA-d<sub>6</sub>) δ 8.41 (t, J=5.5 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.43 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.38/7.31 (m, 3H), 7.26-7.22 (m, 1H), 5.84 (širok s, 2H), 5.52 (s, 1H), 4.22 (t, J=7.7 Hz, 2H), 3.49 (t, J=5.8 Hz, 2H), 3.29 (dd, J=6.4, 12.4 Hz, 2H), 2.76 (t, J=7.7 Hz, 2H), 2.58 (t, J=5.7 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.22 (s, 6H), 1.73-1.65 (m, 4H), 1.61-1.55 (m, 2H), 1.35 (sektet, J=7.4 Hz, 2H), 0.86 (t, J=7.4 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSA-d<sub>6</sub>) δ 165.9, 153.0, 148.1, 145.4, 142.0, 138.6, 133.5, 128.23, 127.4, 127.3, 127.1, 126.1, 124.5, 103.0, 82.0, 66.3, 58.0, 45.2, 43.6, 38.4, 29.3, 28.8, 26.1, 26.0, 21.7, 21.0, 13.6, 12.2.

HRMS (CI) m/e 571.3763 (M+H), (571.3761 izračunato za C<sub>34</sub>H<sub>47</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, M+H).

**INDUKCIJA CITOKINA U HUMANIM STANICAMA**

Humane krvne stanice su korištene in vitro da se procjeni indukcija citokina spojevima iz izuma. Aktivnost je zasnovana na mjerenju interferona i faktora (α) tumorske nekroze (IFN odnosno TFN) izlučenih u medij, kao što je opisano od Testerman et al., u "Cytokine Induction by the Immunomodulators Imiquimod and S-27609", Journal of Leukocyte Biology, **58**, 365-372 (rujan, 1995).

**Priprava krvnih stanica za kulturu**

Krv izvađena iz vene zdravih ljudi je smještena u "EDTA epruvete". Mononuklearne stanice periferne krvi (PBM, engl. peripheral blood mononuclear cells) su izdvojene centrifugiranjem gradijenta gustoće korištenjem Histopaque®-1077 (Sigma chemicals, St. Louis, MO). PMBC su suspendirane pri 3-4 x 10<sup>6</sup> stanica/mL u RPMI 1640 mediju koji sadrži 10% fetalni goveđi serum, 2 mM L-glutamin i 1% otopina penicilin/streptomycina (RPMI komplet). Suspenzija PCMB

je dodana na sterilnu ploču za kulturu s 48 jažica ravnog dna (Costar, Cambridge, MA ili Becton Dickinson Labware, Lincoln Park, NJ) koji sadrži jednaki volumen RPMI kompletnog medija koji sadrži testirani spoj.

#### Priprava spojeva

- 5 Spojevi su otopljeni u dimetilsulfoksidu (DMSO). Koncentracija u DMSO ne treba prelaziti konačnu koncentraciju od 1% za dodatak u jažice za kulturu

#### Inkubacija

- 10 Otopina testiranog spoja je dodana u prvu jažicu koja sadrži RPMI, te su izvedena potuna ili djelomična razrjeđenja u jažicama. Zatim je dodana suspenzija PBMC u jažice u jednakom volumenu, čime se dobivaju koncentracije testiranog spoja u željenom rasponu. Konačna koncentracija PBMC suspenzije je  $1.5-2 \times 10^6$  stanica/mL. Ploče su prekrivene plastičnim poklopcem, blago su pomiješane i inkubirane su 18 do 24 sata pri 37°C i atmosferi 5% ugljičnog dioksida.

#### Odvajanje

- 15 Nakon inkubacije, ploče su centrifugirane su 5-10 minuta pri 1000 rpm (~200xg) pri 4°C. Supernatant kulture je uklonjen sterilnom polipropilenskom pipetom i prenešen je u sterilne polipropilenske epruvetice. Uzorci su održavani pri -30 do -70°C do analize. Uzorci su analizirani na interferon ( $\alpha$ ) i na faktor tumorske nekroze ( $\alpha$ ) pomoću ELISA.

#### Analza pomoću ELISA testa interferona ( $\alpha$ ) i faktora tumorske nekroze ( $\alpha$ )

- 20 Koncentracija interferon ( $\alpha$ ) je određena s ELISA korištenjem "Human Multi-Species" kita od PBL Biomedical Laboratories, New Brunswick, NJ. Rezultati su izraženi u pg/mL.

- 25 Koncentracija faktora tumorske nekroze ( $\alpha$ ) (TFN) je određena s ELISA korištenjem kitova koji se mogu pribaviti od Genzyme, Cambridge, MA; R&D Systems, Minneapolis, MN; ili Pharmingen, San Diego, CA. Rezultati su izraženi u pg/mL.

- Donja tablica prikazuje najnižu koncentraciju za koju je nađeno da inducira interferon i najnižu koncentraciju za koju je nađeno da inducira faktor tumorske nekroze za svaki spoj. "\*" pokazuje da nije zamjećena indukcija pri bilo kojoj testiranoj koncentraciji, općenito je najviša testirana koncentracija iznosila 10 ili 30  $\mu$ M.

30

| Indukcija citokina u humanim stanicama |                                             |                         |
|----------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------|
| Primjer broj                           | Najniža učinkovita koncentracija ( $\mu$ M) |                         |
|                                        | Interferon                                  | Faktor tumorske nekroze |
| 1                                      | 0.12                                        | 1.11                    |
| 2                                      | 0.0046                                      | 0.01                    |
| 3                                      | 0.01                                        | 0.37                    |
| 4                                      | 0.12                                        | 0.37                    |
| 5                                      | 0.01                                        | 0.12                    |
| 6                                      | 0.01                                        | 0.01                    |
| 7                                      | 0.37                                        | *                       |
| 8                                      | 0.04                                        | 10                      |

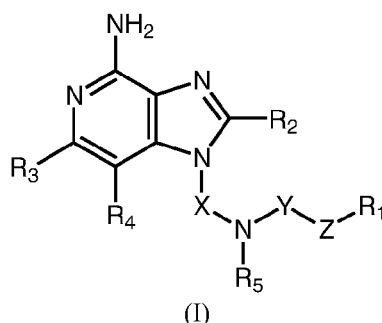
- Ovaj izum je opisan tako da su navedene neke njegove cjeline. Prethodni detaljni opisi i primjeri su dani samo da bi izum bio jasan i razumljiv, te iz njih ne proizlazi nepotrebno ograničenje. Bit će jasno stručnjaku da se mnoge promjene mogu izvesti na opisanim cjelinama a bez sketanja s obujma izuma. Stoga obujam izuma ne treba biti ograničen određenim detaljima, pripavcima i sturkturama, nego riječima iz zahtjeva koji slijede.

40

45

## PATENTNI ZAHTJEVI

## 1. Spoj formule (I)



**naznačeno time da**

**X** jeste alkilen ili alkenilen,

**Y** jeste -CO-, -CS- ili -SO<sub>2</sub>-,

**Z** jeste veza, -O-, -S- ili -NR<sub>5</sub>-,

**R<sub>1</sub>** jeste aril, heteroaril, heterociklil, C<sub>1-20</sub> alkil ili C<sub>2-20</sub> alkenil, a svaki od ovih može biti nesupstituiran ili supstituiran jednim ili više supstituenata koji su odabran iz skupine koju čine:

-alkil,

-alkenil

-aril,

-heteroaril,

-heterociklil,

-supstituirani cikloalkil,

-O-alkil,

-O-alki<sub>0-1</sub>-aril,

-O-alki<sub>0-1</sub>-heteroaril,

-O-alki<sub>0-1</sub>-heterociklil,

-COOH,

-CO-O-alkil,

-CO-alkil,

-S(O)<sub>0-2</sub>-alkil,

-S(O)<sub>0-2</sub>-(alkil)<sub>0-1</sub>-aril,

-S(O)<sub>0-2</sub>-(alkil)<sub>0-1</sub>-heteroaril,

-S(O)<sub>0-2</sub>-(alkil)<sub>0-1</sub>-heterociklil,

-(alkil)<sub>0-1</sub>-N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>,

-(alkil)<sub>0-1</sub>-NR<sub>5</sub>-CO-O-alkil,

-(alkil)<sub>0-1</sub>-NR<sub>5</sub>-CO-alkil,

-(alkil)<sub>0-1</sub>-NR<sub>5</sub>-CO-aril,

-(alkil)<sub>0-1</sub>-NR<sub>5</sub>-CO-heteroaril,

-N<sub>3</sub>,

-halogen,

-haloalkil,

-haloalkoksi,

-CO-haloalkoksi,

-NO<sub>2</sub>,

-CN,

-OH,

-SH, te u slučaju da je alkil, alkenil i heterociklil, okso,

**R<sub>2</sub>** je odabran iz skupine koju čine:

-vodik,

-alkil,

-alkenil,

-alkil-O-alkil,

-alkil-S-alkil,

-alkil-O-aril,

-alkil-S-aril,

-alkil-O-alkenil,

-alkil-S-alkenil, te

-alkil ili alkenil supstituiran s jednom ili više skupina odabranih iz skupine koju čine:

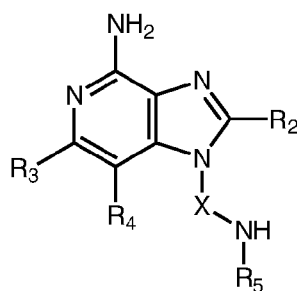
-OH,  
 -halogen,  
 -N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>,  
 -CO-N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>,  
 -CS-N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>,  
 -SO<sub>2</sub>-N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>,  
 -N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>-CO-C<sub>1-10</sub> alkil,  
 -N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>-CS-C<sub>1-10</sub> alkil,  
 -N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-C<sub>1-10</sub> alkil,  
 -CO-C<sub>1-10</sub> alkil,  
 -CO-O-C<sub>1-10</sub> alkil,  
 -N<sub>3</sub>,  
 -aril,  
 -heteroaril,  
 heterociklil,  
 -CO-aril, te  
 -CO-heteroaril,

**R<sub>3</sub> i R<sub>4</sub>** su neovisno odabrani iz skupine koju čine: alkil, alkenil, halogen, alkoksi, amino, aliklamino, dialkilamino i alkiltio, te

svaki **R<sub>5</sub>** neovisno jeste H ili C<sub>1-10</sub>alkil ili odgovarajuća farmaceutski prihvatljiva sol.

2. Spoj ili sol iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da Y jeste -CO-.
3. Spoj ili sol iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da Y jeste -CO-, a Z jeste veza.
4. Spoj ili sol iz patentnog zahtjeva 3, **naznačeno time** da R<sub>1</sub> jeste alkil, aril ili supstituirani aril.
5. Spoj ili sol iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da Y jeste -CS-.
6. Spoj ili sol iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da Y jeste -CS-, a Z jeste -NR<sub>5</sub>-.
7. Spoj ili sol iz patentnog zahtjeva 6, **naznačeno time** da R<sub>5</sub> jeste aril ili supstituirani aril.
8. Spoj ili sol iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da Y jeste -SO<sub>2</sub>-.
9. Spoj ili sol iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da Y jeste -SO<sub>2</sub>-, a Z jeste veza.
10. Spoj ili sol iz patentnog zahtjeva 9, **naznačeno time** da R<sub>1</sub> jeste alkil, aril ili supstituirani aril.
11. Spoj ili sol iz patentnog zahtjeva 10, **naznačeno time** da R<sub>1</sub> jeste alkil.
12. Spoj ili sol iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da Y jeste -SO<sub>2</sub>-, a Z jeste -NR<sub>5</sub>-.
13. Spoj ili sol iz patentnog zahtjeva 12, **naznačeno time** da R<sub>5</sub> jeste alkil i R<sub>1</sub> jeste alkil.
14. Spoj ili sol iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da R<sub>2</sub> jeste H, alkil ili alkil-O-alkil.
15. Spoj ili sol iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da X jeste -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-.
16. Spoj ili sol iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da R<sub>3</sub> i R<sub>4</sub> neovisno jesu H ili alkil.
17. Spoj, naznačeno time da je odabran iz sljedeće skupine:  
 N-[4-(4-amino-2-butil-6,7-dimetil-1*H*-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)butil]benzamid,  
 N-[4-(4-amino-2-butil-6,7-dimetil-1*H*-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)butil]metansulfonamid,  
 N-[4-(4-amino-2-butil-6,7-dimetil-1*H*-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)butil]-4-fluormetanbenzensulfonamid monohidrat,  
 N-[4-(4-amino-2-butil-6,7-dimetil-1*H*-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)butil]-N'-feniltiourea monohidrat,  
 N'-[4-(4-amino-2-butil-6,7-dimetil-1*H*-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)butil]-N,N-dimetilsufamid,  
 N-[4-(4-amino-2-butil-6,7-dimetil-1*H*-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)butil]-N'-fenilurea ,  
 N-[4-(4-amino-2,6,7-trimetil-1*H*-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)butil]metansulfonamid,  
 N-[4-(4-amino-2-butil-6,7-dimetil-1*H*-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)butil]-4-[[2-(dimetilamino)etoksi](fenil)metil]  
 benzamid, te  
 N-{4-[4-amino-2-(etoksimetil)-6,7-dimetil-1*H*-imidazo[4,5-c]piridin-1-il]butil}metansulfonamid.
18. Farmaceutski pripravak, **naznačeno time** da sadrži farmaceutski učinkovitu količinu spoja iz patentnog zahtjeva 1 u kombinaciji s farmaceutski prihvatljivim nosačem.
19. Farmaceutski pripravak, **naznačeno time** da sadrži farmaceutski učinkovitu količinu spoja iz patentnog zahtjeva 9 u kombinaciji s farmaceutski prihvatljivim nosačem.
20. Farmaceutski pripravak, **naznačeno time** da sadrži farmaceutski učinkovitu količinu spoja iz patentnog zahtjeva 17 u kombinaciji s farmaceutski prihvatljivim nosačem.
21. Metoda indukcije biosinteze citokina u životinji, **naznačeno time** da sadrži davanje životinjama učinkovite količine spoja iz patentnog zahtjeva 1.
22. Metoda tretmana virusne infekcije u životinji, **naznačeno time** da sadrži davanje životinjama učinkovite količine spoja iz patentnog zahtjeva 1.
23. Metoda tretmana neoplastične bolesti u životinji, **naznačeno time** da sadrži davanje životinjama učinkovite količine spoja iz patentnog zahtjeva 1.
24. Metoda indukcije biosinteze citokina u životinji, **naznačeno time** da sadrži davanje životinjama učinkovite količine spoja iz patentnog zahtjeva 9.

25. Metoda tretmana virusne infekcije u životinji, **naznačeno time** da sadrži davanje životinjama učinkovite količine spoja iz patentnog zahtjeva 9.
26. Metoda tretmana neoplastične bolesti u životinji, **naznačeno time** da sadrži davanje životinjama učinkovite količine spoja iz patentnog zahtjeva 9.
- 5 27. Metoda indukcije biosinteze citokina u životinji, **naznačeno time** da sadrži davanje životinjama učinkovite količine spoja iz patentnog zahtjeva 17.
28. Metoda tretmana virusne infekcije u životinji, **naznačeno time** da sadrži davanje životinjama učinkovite količine spoja iz patentnog zahtjeva 17.
29. Metoda tretmana neoplastične bolesti u životinji, **naznačeno time** da sadrži davanje životinjama učinkovite količine spoja iz patentnog zahtjeva 17.
- 10 30. Spoj formule (II)



(II)

**naznačeno time** da

**X** jeste alkilen ili alkenilen,

**R<sub>2</sub>** je odabran iz skupine koju čine:

-vodik,

-alkil,

-alkenil,

-alkil-O-alkil,

-alkil-S-alkil,

-alkil-O-aril,

-alkil-S-aril,

-alkil-O-alkenil,

-alkil-S-alkenil, te

-alkil ili alkenil supstituiran s jednom ili više skupina odabranih iz skupine koju čine:

-OH,

-halogen,

-N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>,

-CO-N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>,

-CS-N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>,

-SO<sub>2</sub>-N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>,

-N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>-CO-C<sub>1-10</sub> alkil,

-N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>-CS-C<sub>1-10</sub> alkil,

-N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-C<sub>1-10</sub> alkil,

-CO-C<sub>1-10</sub> alkil,

-CO-O-C<sub>1-10</sub> alkil,

-N<sub>3</sub>,

-aril,

-heteroaril,

heterociklil,

-CO-aril, te

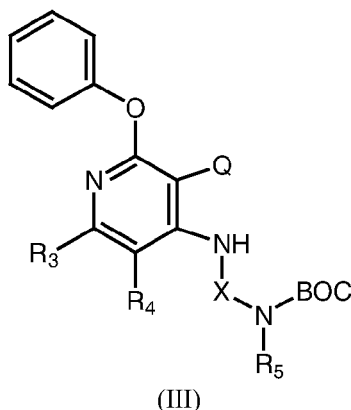
-CO-heteroaril,

**R<sub>3</sub>** i **R<sub>4</sub>** su neovisno odabrani iz skupine koju čine: alkil, alkenil, halogen, alkoksi, amino, aliklamino, dialkilamino i alkiltio, te

svaki **R<sub>5</sub>** neovisno jeste H ili C<sub>1-10</sub>alkil

ili odgovarajuća farmaceutska prihvatljiva sol.

31. Spoj formule (III)



**naznačeno time da**

**Q** jeste NO<sub>2</sub> ili NH<sub>2</sub>,

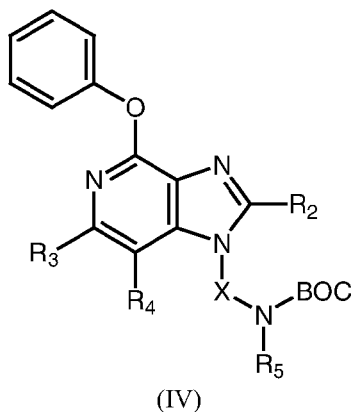
**X** jeste alkilen ili alkenilen,

**R<sub>3</sub>** i **R<sub>4</sub>** su neovisno odabrani iz skupine koju čine: alkil, alkenil, halogen, alkoksi, amino, aliklamino, dialkilamino i alkiltio, te

svaki **R<sub>5</sub>** neovisno jeste H ili C<sub>1-10</sub>alkil

ili odgovarajuća farmaceutski prihvatljiva sol.

32. Spoj formule (IV)



**naznačeno time da**

**X** jeste alkilen ili alkenilen,

**R<sub>2</sub>** je odabran iz skupine koju čine:

-vodik,

-alkil,

-alkenil,

-alkil-O-alkil,

-alkil-S-alkil,

-alkil-O-aril,

-alkil-S-aril,

-alkil-O-alkenil,

-alkil-S-alkenil, te

-alkil ili alkenil supstituiran s jednom ili više skupina odabranih iz skupine koju čine:

-OH,

-halogen,

-N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>,

-CO-N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>,

-CS-N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>,

-SO<sub>2</sub>-N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>,

-N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>-CO-C<sub>1-10</sub> alkil,

-N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>-CS-C<sub>1-10</sub> alkil,

-N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-C<sub>1-10</sub> alkil,

-CO-C<sub>1-10</sub> alkil,

-CO-O-C<sub>1-10</sub> alkil,

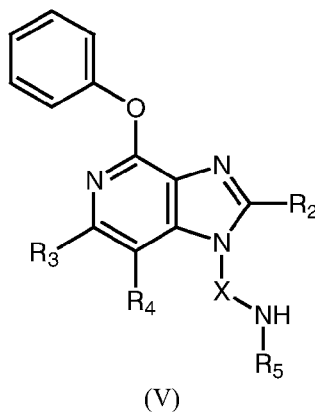
-N<sub>3</sub>,

-aril,

-heteroaril,  
heterociklil,  
-CO-aril, te  
-CO-heteroaril,

**R<sub>3</sub>** i **R<sub>4</sub>** su neovisno odabrani iz skupine koju čine: alkil, alkenil, halogen, alkoksi, amino, aliklamino, dialkilamino i alkiltio, te  
svaki **R<sub>5</sub>** neovisno jeste H ili C<sub>1-10</sub>alkil  
ili odgovarajuća farmaceutska prihvatljiva sol.

33. Spoj formule (V)



**naznačeno time da**

**X** jeste alkilen ili alkenilen,

**R<sub>2</sub>** je odabran iz skupine koju čine:

-vodik,

-alkil,

-alkenil,

-alkil-O-alkil,

-alkil-S-alkil,

-alkil-O-aril,

-alkil-S-aril,

-alkil-O-alkenil,

-alkil-S-alkenil, te

-alkil ili alkenil supstituiran s jednom ili više skupina odabranih iz skupine koju čine:

-OH,

-halogen,

-N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>,

-CO-N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>,

-CS-N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>,

-SO<sub>2</sub>-N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>,

-N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>-CO-C<sub>1-10</sub> alkil,

-N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>-CS-C<sub>1-10</sub> alkil,

-N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-C<sub>1-10</sub> alkil,

-CO-C<sub>1-10</sub> alkil,

-CO-O-C<sub>1-10</sub> alkil,

-N<sub>3</sub>,

-aril,

-heteroaril,

heterociklil,

-CO-aril, te

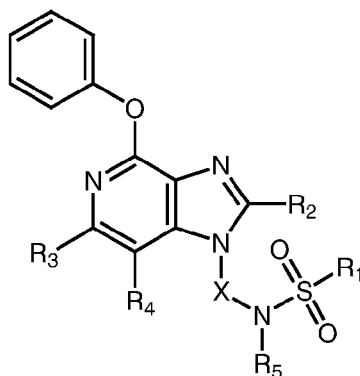
-CO-heteroaril,

**R<sub>3</sub>** i **R<sub>4</sub>** su neovisno odabrani iz skupine koju čine: alkil, alkenil, halogen, alkoksi, amino, aliklamino, dialkilamino i alkiltio, te

svaki **R<sub>5</sub>** neovisno jeste H ili C<sub>1-10</sub>alkil

ili odgovarajuća farmaceutska prihvatljiva sol.

34. Spoj formule (VI)



(VI)

**naznačeno time da**

**X** jeste alkilen ili alkenilen,

**R<sub>1</sub>** jeste aril, heteroaril, heterociklil, C<sub>1-20</sub> alkil ili C<sub>2-20</sub> alkenil, a svaki od ovih može biti nesupstituiran ili supstituiran jednim ili više supstituenata koji su odabran iz skupine koju čine:

- alkil,
- alkenil
- aril,
- heteroaril,
- heterociklil,
- supstituirani cikloalkil,
- O-alkil,
- O-alki<sub>0-1</sub>-aril,
- O-alki<sub>0-1</sub>-heteroaril,
- O-alki<sub>0-1</sub>-heterociklil,
- COOH,
- CO-O-alkil,
- CO-alkil,
- S(O)<sub>0-2</sub>-alkil,
- S(O)<sub>0-2</sub>-(alkil)<sub>0-1</sub>-aril,
- S(O)<sub>0-2</sub>-(alkil)<sub>0-1</sub>-heteroaril,
- S(O)<sub>0-2</sub>-(alkil)<sub>0-1</sub>-heterociklil,
- (alkil)<sub>0-1</sub>-N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>,
- (alkil)<sub>0-1</sub>-NR<sub>5</sub>-CO-O-alkil,
- (alkil)<sub>0-1</sub>-NR<sub>5</sub>-CO-alkil,
- (alkil)<sub>0-1</sub>-NR<sub>5</sub>-CO-aril,
- (alkil)<sub>0-1</sub>-NR<sub>5</sub>-CO-heteroaril,
- N<sub>3</sub>,
- halogen,
- haloalkil,
- haloalkoksi,
- CO-haloalkoksi,
- NO<sub>2</sub>,
- CN,
- OH,
- SH, te u slučaju kad je alkil, alkenil i heterociklil, okso,

**R<sub>2</sub>** je odabran iz skupine koju čine:

- vodik,
- alkil,
- alkenil,
- alkil-O-alkil,
- alkil-S-alkil,
- alkil-O-aril,
- alkil-S-aril,
- alkil-O-alkenil,
- alkil-S-alkenil, te
- alkil ili alkenil supstituiran s jednom ili više skupina odabranih iz skupine koju čine:
- OH,
- halogen,

-N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>,  
 -CO-N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>,  
 -CS-N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>,  
 -SO<sub>2</sub>-N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>,  
 -N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>-CO-C<sub>1-10</sub> alkil,  
 -N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>-CS-C<sub>1-10</sub> alkil,  
 -N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-C<sub>1-10</sub> alkil,  
 -CO-C<sub>1-10</sub> alkil,  
 -CO-O-C<sub>1-10</sub> alkil,  
 -N<sub>3</sub>,  
 -aril,  
 -heteroaril,  
 heterociklil,  
 -CO-aril, te  
 -CO-heteroaril,

**R<sub>3</sub> i R<sub>4</sub>** su neovisno odabrani iz skupine koju čine: alkil, alkenil, halogen, alkoksi, amino, aliklamino, dialkilamino i alkiltio, te svaki **R<sub>5</sub>** neovisno jeste H ili C<sub>1-10</sub>alkil ili odgovarajuća farmaceutska prihvatljiva sol.

## SAŽETAK

Spojevi koji su imidazopiridnii koji sadrže supstituiranu amino-skupinu u položaju 1 su korisni za modifikaciju imunog odgovora. Spojevi i pripravci iz izuma mogu inducirati biosintezu različitih citokina i korisni su u tretmanu raznih stanja uključujući virusne bolesti i neoplastične bolesti.