



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20040213 A2

HR P20040213 A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.⁷: C 07 D 487/04
A 61 K 31/505
A 61 P 35/00
A 61 P 31/18

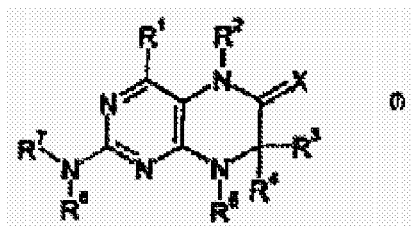
(21) Broj prijave u HR: P20040213A
(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 03.03.2004.
(43) Datum objave prijave patenta u HR: 28.02.2005.
(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP02/09728
Datum podnošenja međunarodne prijave: 30.08.2002.
(87) Broj međunarodne objave: WO 03/020722
Datum međunarodne objave: 13.03.2003.

(31) Broj prve prijave: 101 43 272.0 (32) Datum podnošenja prve prijave: 04.09.2001. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: DE

(71) Podnositelj prijave: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim, DE
(72) Izumitelji: Matthias Hoffmann, Sonnenweg 17, 88441 Mittelbiberach, DE
Matthias Grauert, Osterbergstr. 10, 88400 Biberach, DE
Steffen Breitfelder, Weihergasse 21, 88433 Assmannshardt, DE
Christian Eickmeier, Ayestrasse 10/2, 88441 Mittelbiberach, DE
Gerald Pohl, Akazienweg 12, 88400 Biberach, DE
Thorsten Lehmann-Lintz, Ameisenberg 1, 88416 Ochsenhausen, DE
Norbert Redemann, Koehlesrain 48, 88400 Biberach, DE
Gisela Schnapp, Esterbuch 5, 88400 Biberach-Rindenmoos, DE
Martin Steegmaier, Schloeglasse 12/B5, 1120 Wien, AT
Eckhart Bauer, Nickeleshalde 11, 88400 Biberach, DE
Jens, Jürgen Quant, Hafergasse 32, 2353 Guntramsdorf, AT
(74) Punomoćnik: CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.d., ZAGREB, HR

(54) Naziv izuma: NOVI DIHIDROPTERIDINONI, POSTUPAK ZA NJIHOVU PROIZVODNJU I NJIHOVA UPOTREBA KAO LIJEKA

(57) Sažetak: Izum se odnosi na nove dihidropteridinone opće formule (I)

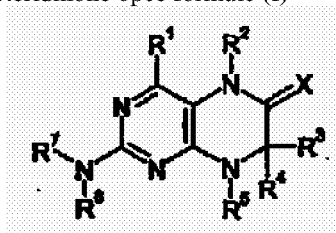


u kojoj su skupine X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ i R⁶ definirane kao u patentnim zahtjevima i opisu, na njihove izomere, na postupak za proizvodnju tih dihidropteridinona i na njihovu upotrebu kao lijekova.

HR P20040213 A2

OPIS IZUMA

Predloženi izum se odnosi na nove dihidropteridinone opće formule (I)



- 5 u kojoj radikali X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ i R⁷ imaju značenja data u patentnim zahtjevima i u opisu, na njihove izomere, postupak za pripravu tih dihidropteridinona kao i na njihovu upotrebu kao lijeka.

Pozadina izuma

- 10 Derivati pteridinona su poznati iz stanja tehnike kao aktivne tvari s antiproliferativnim djelovanjem, WO 01/019825 opisuje upotrebu derivata pteridinona za liječenje tumora i virusnih oboljenja. Otpornost mnogih vrsta tumora zahtjeva razvoj novih lijekova za suzbijanje tumora.

Zadatak predloženog izuma je osigurati nove spojeve s protuupalnim i antiproliferativnim djelovanjem.

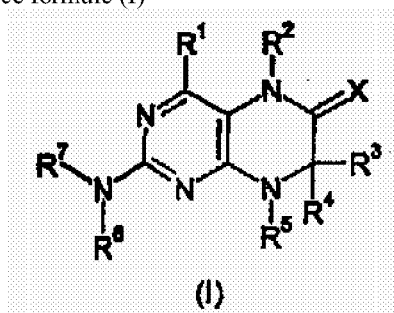
15

Opis izuma u pojedinostima

- Iznenadujuće je pronađeno da spojevi opće formule (I), u kojoj radikali X i R¹ do R⁷ imaju u nastavku navedena značenja, djeluju kao inhibitori specifičnih staničnih kinaza. Zbog toga se spojevi prema izumu mogu upotrijebiti, na primjer, za liječenje bolesti koje su povezane s aktivnošću specifičnih staničnih kinaza i koje karakterizira prekomjerna ili nenormalna proliferacija stanica.

20

Predloženi izum odnosi se na spojeve opće formule (I)



- 25 u kojoj
 R¹ predstavlja ostatak odabran iz skupine koju čine vodik, NH₂, XH, halogen i C₁-C₃-alkilna skupina koja je prema potrebi supstituirana s jednim ili više halogenih atoma,
 R² je ostatak odabran iz skupine koju čine vodik, CHO, XH, -X-C₁-C₂-alkil i prema potrebi supstituirana C₁-C₃-alkilna skupina,
 30 R³ i R⁴ su jednaki ili različiti i predstavljaju ostatak odabran iz skupine koju čine prema potrebi supstituirani C₁-C₁₀-alkil, C₂-C₁₀-alkenil, C₂-C₁₀-alkinil, aril, heteroaril, C₃-C₈-cikloalkil, C₃-C₈-heterocikloalkil, -X-aril, -X-heteroaril, -X-cikloalkil, -X-heterocikloalkil, -NR⁸-aril, -NR⁸-heteroaril, -NR⁸-cikloalkil i -NR⁸-hetero-cikloalkil, ili ostatak odabran iz skupine koju čine vodik, halogen, COXR⁸, GON (R⁹)₂, COR⁸ i XR⁸, ili
 R³ i R⁴ tvore zajedno alkilni most koji ima 2 do 5 članova i koji može sadržavati 1 do 2 heteroatoma,
 35 R⁵ je vodik ili ostatak odabran iz skupina koju čine prema potrebi supstituirani C₁-C₁₀-alkil, C₂-C₁₀-alkenil, C₂-C₁₀-alkinil, aril, heteroaril i -C₃-C₆-cikloalkil, ili
 R³ i R⁵ ili R⁴ i R⁵ zajedno tvore zasićen ili nezasićen most, koji može imati 1 do 2 heteroatoma,
 R⁶ je prema potrebi supstituirani aril ili heteroaril,
 R⁷ je vodik ili -CO-X-C₁-C₄-alkil, i
 40 X je, u svakom slučaju međusobno neovisno, O ili S,
 R⁸ je, u svakom slučaju međusobno neovisno, vodik ili ostatak odabran iz skupine koju čine prema potrebi supstituirani C₁-C₄-alkil, C₂-C₄-alkenil, C₂-C₄-alkinil i fenil,
 prema potrebi u obliku njihovih tautomera, njihovih racemata, njihovih enantiomera, njihovih diastereomera i njihovih smjesa, kao također i prema potrebi njihovih farmakološki nedvojbenih kiselinskih adicijskih soli.

45

Prednost se daje spojevima formule (I), u kojoj

X i R⁶ imaju navedeno značenje, i

R¹ je vodik,

R² je ostatak odabran iz skupine koju čine CHO, OH, i skupina -CH₃,

R³ i R⁴, jednaki ili različiti, predstavljaju ostatak odabran iz skupine koju čine vodik, prema potrebi supstituirani C₁-C₆-alkil, C₂-C₆-alkenil, C₂-C₆-alkinil, C₃-C₇-cikloalkil, ili

R³ i R⁴ zajedno tvore C₂-C₅-alkilni most,

R⁵ je ostatak odabran iz skupine koju čine prema potrebi supstituirani C₁-C₁₀-alkil, C₂-C₁₀-alkenil, C₂-C₁₀-alkinil i C₃-C₆-cikloalkil, ili

R³ i R⁵ ili R⁴ i R⁵ tvore zajedno zasićen ili nezasićen C₃-C₄-alkilni most, koji može imati 1 do 2 heteroatoma, i

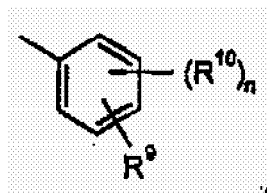
R⁷ je vodik,

prema potrebi u obliku njihovih tautomera, njihovih racemata, njihovih enantiomera, njihovih diastereomera i njihovih smjesa, kao također i prema potrebi njihovih farmakološki nedvojbenih kiselinskih adicijskih soli.

Posebnu prednost se daje spojevima formule (I) u kojoj

R¹-R⁵, R⁷, R⁸ i X imaju navedeno značenje, i

R⁶ je ostatak opće formule



u kojoj

n je 1, 2, 3 ili 4,

R⁹ je ostatak odabran iz skupine koju čine prema potrebi supstituirani C₁-C₆-alkil, C₂-C₆-alkenil, C₂-C₆-alkinil, -CONH-C₁-C₁₀-alkilen, -O-aril, -O-heteroaril, -O-cikloalkil, -O-heterocikloalkil, aril, heteroaril, cikloalkil i heterocikloalkil ili

ostatak odabran iz skupine koju čine -O-C₁-C₆-alkil-Q¹, -CONR⁸-C₁-C₁₀-alkil-Q¹, -CONR⁸-C₂-C₁₀-alkenil-Q¹, -CONR⁸-Q², halogen, OH, -SO₂R⁹, -SO₂N(R⁸)₂-COR⁸, -COOR⁸, -N(R⁸)₂, -NHCOR⁸, CONR⁸OC₁-C₁₀-alkil-Q¹ i CONR⁸OQ²,

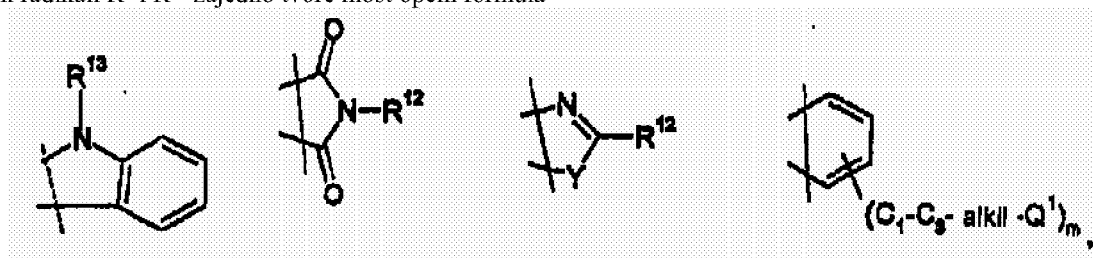
Q¹ je vodik, -NHCOR⁸, ili ostatak odabran iz skupine koju čine prema potrebi supstituirani -NH-aril-, -NH-heteroaril, aril-, heteroaril-, C₃-C₈-cikloalkil- i heterocikloalkilna skupina,

Q² je vodik ili ostatak odabran iz skupine koju čine prema potrebi supstituirani aril-, heteroaril-, C₃-C₈-heterocikloalkil, C₃-C₈-cikloalkil i C₁-C₄-alkil-C₃-C₈-cikloalkilna skupina,

R¹ su jednaki ili različiti i predstavljaju ostatak odabran iz skupine koju čine prema potrebi supstituirani C₁-C₆-alkil, C₂-C₆-alkenil i C₂-C₆-alkinil, -O-C₁-C₆-alkil, -O-C₂-C₆-alkenil, -O-C₂-C₆-alkinil, C₃-C₆-heterocikloalkil i C₃-C₆-cikloalkil, ili

ostatak odabran iz skupine koju čine vodik, -CONH₂, -COOR³, -OCON(R⁸)₂, -N(R⁸)₂, -NHCOR⁸, -NHCON(R⁸)₂, -NO₂ i halogen, ili

susjedni radikali R⁹ i R¹⁰ zajedno tvore most općih formula



Y je O, S ili NR¹¹,

m je 0, 1 ili 2,

R¹¹ je vodik ili C₁-C₂-alkil, i

R¹³ je vodik ili ostatak odabran iz skupine koju čine prema potrebi supstituirani fenil, piridil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, -C₁-C₃-alkil-fenil, -C₁-C₃-alkil-piridil, -C₁-C₃-alkil-pirazinil, -C₁-C₃-alkil-pirimidinil i -C₁-C₃-alkil-piridazinil,

R¹³ je C₁-C₆-alkil,

prema potrebi u obliku njihovih tautomera, njihovih racemata, njihovih enantiomera, njihovih diastereomera i njihovih smjesa, kao također i prema potrebi njihovih farmakološki nedvojbenih kiselinskih adicijskih soli.

Naročitu prednost se daje spojevima formule (I), u kojoj

R³-R⁶, R⁸ i X imaju navedena značenja, i

R¹ je vodik,

R^2 je CH_3 , i

R^7 je vodik,

prema potrebi u obliku njihovih tautomera, njihovih racemata, njihovih enantiomera, njihovih diastereomera i njihovih smjesa, kao također i prema potrebi njihovih farmakološki nedvojbenih kiselinskih adicijskih soli.

Daljnji predmet izuma je upotreba spojeva formule (I), u kojoj X i R^1 - R^7 imaju navedena značenja, kao lijeka.

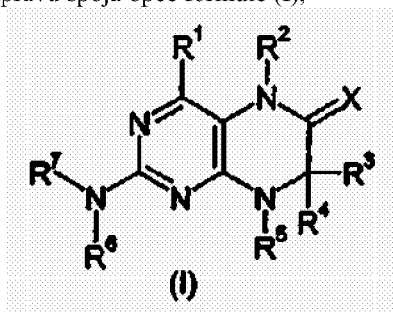
Posebnu prednost daje se upotrebi spojeva formule (I), u kojoj X i R^1 - R^7 imaju navedena značenja, kao lijeka s antiproliferativnim djelovanjem.

Daljnji predmet izuma je upotreba spojeva formule (I), u kojoj X i R^1 - R^7 imaju navedena značenja, za proizvodnju lijeka za liječenje i/ili prevenciju raka, infekcija, upalnih i autoimunskih bolesti.

Daljnji predmet izuma je postupak za liječenje i/ili prevenciju raka, infekcija, upalnih i autoimunskih bolesti, koji je naznačen time, da se pacijentima daje učinkovitu količinu spoja formule (I), u kojoj X i R^1 - R^7 imaju navedena značenja.

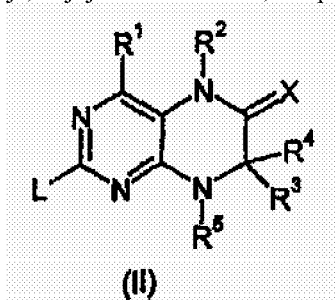
Daljnji predmet izuma su farmaceutski pripravci koji kao aktivnu tvar sadrže jedan ili više spojevi opće formule (I), u kojoj X i R^1 - R^7 imaju navedena značenja, ili njihove fiziološki podnošljive soli prema potrebi u kombinaciji s uobičajenim pomoćnim tvarima i nosačima.

Daljnji predmet izuma je postupak za pripremu spoja opće formule (I),



u kojoj

R^1 - R^7 i X imaju prethodno navedena značenja, koji je naznačen time, da spoj opće formule (II)

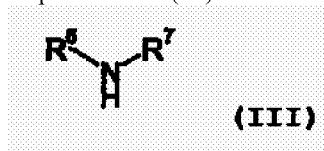


u kojoj

R^1 - R^5 i X imaju prethodno navedena značenja i

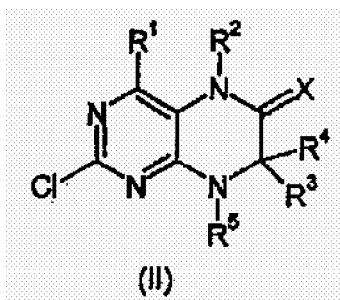
L je izlazna skupina,

reagira s prema potrebi supstituiranim spojem opće formule (III)



u kojoj

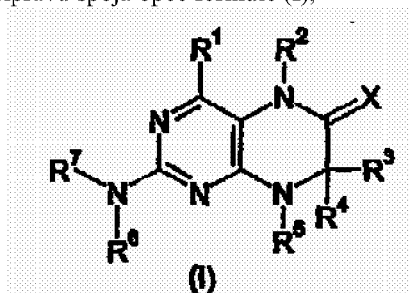
R^6 i R^7 imaju prethodno navedena značenja. Daljnji predmet izuma je spoj formule (II),



u kojoj R^1 - R^5 i X imaju prethodno navedena značenja.

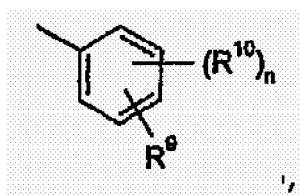
Spojevi formule (II) predstavljaju važne intermedijarne proizvode za pripravu spojeva formule (I) prema izumu.

Daljnji predmet izuma je postupak za pripravu spoja opće formule (I),

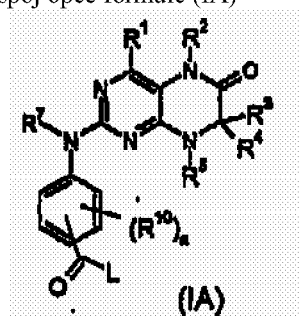


u kojoj

R^5 predstavlja ostatak opće formule



R^9 je prema potrebi supstituirani ostatak $-\text{CONH}-\text{C}_1-\text{C}_{10}$ -alkilen ili ostatak odabran iz skupine koju čine $-\text{CONR}^8-\text{C}_1-\text{C}_{10}$ -alkil- Q^1 , $-\text{CONR}^8-\text{C}_1-\text{C}_{10}$ -alkenil- Q^1 , $-\text{CONR}^8-\text{Q}^3$ i $-\text{COOR}^8$, i R^1 - R^5 , R^7 , R^{10} , n i X imaju prethodno navedena značenja, koji je naznačen time da spoj opće formule (IA)



u kojoj

R^1 do R^5 , R^7 , R^{10} i n imaju prethodno navedena značenja, i

L je izlazna skupina,

reagira s primarnim ili sekundarnim aminom u odgovarajući amid, ili s alkoholom u odgovarajući ester.

Kao alkilna skupina, te alkilne skupine, koje su sastavni dio drugih radikala. mogu biti razgranate ili mogu biti nerazgranate i mogu imati 1 do 10 ugljikovih atoma, ponajprije 1-6, posebno povoljno 1-4 ugljik atoma, a mogu se navesti, na primjer: metil, etil, propil, butil, pentil, heksil, heptil, oktil, nonil i decil. Ako nije navedeno drugačije, prethodno navedeni nazivi propil, butil, pentil, heksil, heptil, oktil, nonil i decil obuhvaćaju također i njihove moguće izomerne oblike. Tako, na primjer, naziv propil obuhvaća obadva izomerna radikala, n-propil i izo-propil, naziv butil obuhvaća n-butil, izo-butil, sek. butil i terc-butil, naziv pentil obuhvaća izo-pentil, neopentil itd.

U prethodno navedenim alkilnim skupinama jedan ili više vodikovih atoma mogu biti prema potrebi zamijenjeni s drugim ostacima. Na primjer, te alkilne skupine mogu biti supstituirane s halogenim atomima fluora, klora, broma ili

joda. Supstituenti su ponajprije fluor i klor. Posebno povoljan supstituent je klor. Prema potrebi također se mogu zamijeniti i svi vodikovi atomi alkilne skupine.

Također, ako nije opisano drugačije, u gore navedenim alkilnim skupinama, jedan vodikov atom ili više vodikovih atoma može biti prema potrebi supstituirano, na primjer, s prema potrebi supstituiranim ostatkom odabranim iz skupine koju čine CN, OCOCH₃, aril, ponajprije fenil, heteroaril, ponajprije tienil, tiazolil, imidazolil, piridil, pirimidil ili pirazinil, zasićen ili nezasićen heterocikloalkil, ponajprije pirazolil, pirolidinil, piperidinil, piperazinil ili tetrahidro-

oksazinil, ostatak amina, ponajprije metil-amin, benzilamin, fenilamin ili hetero-arilamin, zasićen ili nezasićen biciklički prstenasti sistem, ponajprije benzimidazolil i cikloalkil, ponajprije cikloheksil ili ciklopropil.

Ako nije navedeno drugačije, svi alkilni mostovi mogu biti razgranate ili nerazgranate alkilne skupine s 2 do 5 ugljikovih atoma, na primjer propilen-, izopropilen-, n-butilen, izo-butil, sek. butil i terc-butil, itd. Posebno povoljni mostovi su propilenski i butilenski mostovi. U navedenim alkilnim mostovima 1 do 2 C-atoma može biti, prema potrebi, zamijenjeno s jednim ili više heteroatoma odabranih između kisika, dušika i sumpora.

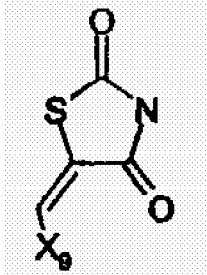
Kao alkenilne skupine (također ako su one sastavni dijelovi drugih ostataka) u obzir dolaze razgranate i nerazgranate alkilenske skupine s 2 do 10 ugljikovih atoma, ponajprije 2-6 ugljikovih atoma, posebno povoljno 2-3 ugljikova atoma, ako imaju najmanje jednu dvostruku vezu. Navode se, na primjer: etenil, propenil, butenil, pentenil itd. Ako nije navedeno drugačije, gore navedeni nazivi propenil, butenil itd. obuhvaćaju također i moguće izomerne oblike. Na primjer naziv butilen obuhvaća također i n-butenil, 1-metilpropenil, 2-metilpropenil, 1,1-dimetil-etenil, 1,2-dimetiletenil itd.

Ako nije navedeno drugačije, u prethodno navedenim alkenilnim skupinama jedan ili više vodikovih atoma može biti prema potrebi zamijenjeno s drugim ostacima. Na primjer, te alkilne skupine mogu biti supstituirane s halogenim atomima fluorom, klorom, bromom ili s jodom. Povoljni supstituenti su fluor i klor. Posebno povoljan supstituent je klor. Također, prema potrebi, svi vodikovi atomi alkenilne skupine mogu također biti zamijenjeni.

Sve alkinilne skupine (također ako su one sastavni dio drugih ostataka) su razgranate ili nerazgranate alkinilne skupine s 2 do 10 ugljikovih atoma ako imaju najmanje jednu trostruku vezu, kao na primjer etinil, propargil, butinil, pentinil, heksinil itd., ponajprije etinil ili propinil.

Ako nije navedeno drugačije, u prethodno navedenim alkenilnim skupinama jedan ili više vodikovih atoma može biti prema potrebi zamijenjeno s drugim ostacima. Na primjer, te alkilne skupine mogu biti supstituirane s halogenim atomima fluorom, klorom, bromom ili s jodom. Povoljni supstituenti su fluor i klor. Posebno povoljan supstituent je klor. Također, prema potrebi svi vodikovi atomi alkinilne skupine mogu također biti zamijenjeni.

Pojam arila označava aromatski prstenasti sistem sa 6 do 14 ugljikovih atoma, ponajprije 6 ili 10 ugljikovih atoma, ponajprije fenil, koji, ako nije navedeno drugačije, može nositi, na primjer jedan ili više slijedećih supstituenta: OH, NO₂, CN, -OCHF₂, -OCF₃, -NH₂, halogen, na primjer fluor, klor, brom ili jod, ponajprije fluor ili klor, C₁-C₁₀-alkil, ponajprije C₁-C₅-alkil, povoljno C₁-C₃-alkil, posebno povoljno metil ili etil, -O-C₁-C₃-alkil, ponajprije -O-metil ili -O-etil, -N-metil-tetrahidro-oksazinil, -COOH, -COO-C₁-C₄-alkil, ponajprije -COOCH₂CH₃, -COO-C(CH₃)₃ ili -COOCH₃, -CONH₂, -CONH-C₁-C₁₀-alkil, pri čemu taj alkil može biti prema potrebi dalje supstituiran, prema potrebi supstituirani -CONH-C₃-C₆-cikloalkil, ponajprije prema potrebi supstituirani -CONH-ciklopentil, prema potrebi supstituirani -CONH-hetero-cikloalkil, ponajprije piperidinil, pirolidinil ili piperazinil, prema potrebi supstituirani -CONH-heteroaril, ponajprije prema potrebi supstituirani -CONH-piridil, prema potrebi supstituirani -CONH-aril, ponajprije prema potrebi supstituirani -CONH-fenil, -CONMeC₁-C₃-alkil, pri čemu taj alkil može biti prema potrebi dalje supstituiran, ponajprije -CONMeCH₂-piridil, benzimidazol ili ostatak formule

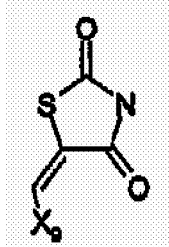


Kao 5-10-člani mono- ili biciklički heteroarilni prstenovi u kojima su do tri C-atoma zamijenjena s jednim ili više heteroatoma odabranim između kisika, dušika ili sumpora mogu se navesti na primjer furan, tiofen, pirol, pirazol, imidazol, triazol, tetrazol, piridin, piridazin, pirimidin, pirazin, triazin, oksazol, izoksazol, tiazol, tiadiazol, oksadiazol, pri čemu svaki od tih navedenih heterocikla može biti prema potrebi kondenziran na benzolni prsten, ponajprije benzimidazol, i pri čemu ti heterocikli, ako nije opisano drugačije, mogu nositi na primjer jedan ili više slijedećih

supstituenata: OH, NO₂, CN, -OCHF₂, -OCF₃, -NH₂, halogen, ponajprije fluor ili klor, C₁-C₁₀-alkil, ponajprije C₁-C₅-alkil, povoljno C₁-C₃-alkil, posebno povoljno metil ili etil, -O-C₁-C₃-alkil, ponajprije -O-metil ili -O-etil, -metil-N-tetra

hidro-oksazinil, -COOH, -COO-C₁-C₄-alkil, ponajprije -COO-C(CH₃)₃ ili -COOCH₃, -CONH₂,
prema potrebi supstituirani fenil, prema potrebi supstituirani heteroaril, ponajprije prema potrebi supstituirani piridil ili

pirazinil,
-CONH-C₁-C₁₀-alkil, pri čemu taj alkil sa svoje strane može biti prema potrebi supstituiran, prema potrebi supstituirani
-CONH-C₃-C₆-cikloalkil, ponajprije prema potrebi supstituirani -CONH-ciklopentil, prema potrebi supstituirani
-CONH-heteroaril, ponajprije prema potrebi supstituirani -OONH-piridil, prema potrebi supstituirani -CONH-aril,
ponajprije prema potrebi supstituirani -CONH-fenil, -CONMeC₁-C₃-alkil, pri čemu taj alkil sa svoje strane može biti
prema potrebi supstituiran, ponajprije -CONMeCH₂-piridil, benzimidazol ili ostatak formule



Kao cikloalkilni ostaci označavaju se zasićeni ili nezasićeni cikloalkilni ostaci s 3 - 8 ugljikovih atoma na primjer ciklopropil, ciklobutil, ciklopentil, ciklo-pentenil, cikloheksil, cikloheksenil, cikloheptil ili ciklooktil, ponajprije ciklopropil, ciklopentil ili cikloheksil, pri čemu gore navedeni cikloalkilni ostaci mogu prema potrebi nositi dalje jedan ili više supstituenata, ponajprije =O, ili mogu biti kondenzirani na benzolni prsten.

"=O" znači kisikov atom povezan preko dvostruke veze.

Kao heterocikloalkilni ostaci, ako nije navedeno drugačije, podrazumijevaju se 5-, 6- ili 7-člani zasićeni ili nezasićeni heterocikli, koji kao heteroatom mogu sadržavati dušik, kisik ili sumpor, na primjer tetrahidrofuran, tetrahidrofuranon, γ-butirolakton, α-piran, γ-piran, dioksolan, tetrahidropiran, dioksan, dihidrotiofen, tiolan, ditiolan, pirolin, pirolidin, pirazolin, pirazolidin, imidazolin, imidazolidin, tetrazol, piperidin, piridazin, pirimidin, pirazin, piperazin, triazin, tetrazin, morfolin, tiomorfolin, diazepam, oksazin, tetrahidro-oksazinil, izotiazol, pirazolidin, ponajprije pirazolil, pirolidinil, piperidinil, piperazinil ili tetrahidro-oksazinil, pri čemu ti heterocikli mogu biti prema potrebi supstituirani.

Kao halogeni se općenito podrazumijevaju fluor, klor, brom ili jod.

Kao izlazne skupine L podrazumijevaju se jednake ili različite izlazne skupine kao na primjer klor, brom, jod, metansulfonyl, trifluormetansulfonyl ili p-toluolsulfonyl, ponajprije klor.

Spojevi prema izumu mogu postojati u obliku pojedinačnih optičkih izomera, smjesa pojedinačnih enantiomera, diastereomera ili racemata, u obliku tautomera kao i u obliku slobodnih baza ili odgovarajućih kiselinskih adicijskih soli s farmakološki nedvojbenim kiselinama, kao što su na primjer kiselinske adicijske soli s halogenovodičnim kiselinama, na primjer s klorovodičnom ili bromovodičnom kiselinom, ili s organskim kiselinama, kao što su na primjer oksalna, fumarna, diglikolna ili metan-sulfonska kiselina.

Supstituent R¹ može biti ostatak odabran iz skupine koju čine vodik, NH₂, XH, ponajprije OH, halogen, ponajprije fluor ili klor i C₁-C₃-alkilna skupina koja je prema potrebi supstituirana s jednim ili više, ponajprije s jednim, dva ili tri halogena atoma, ponajprije fluora ili klora, ponajprije metil ili etil. Posebno povoljno supstituent R¹ je vodik.

Supstituent R² može biti ostatak odabran iz skupine koju čine vodik, CHO, XH, ponajprije OH, -X-C₁-C₂-alkil, ponajprije -O-CH₃ ili -O-CH₂CH₃, i prema potrebi supstituirana C₁-C₃-alkilna skupina, pri čemu alkilna skupina ima ponajprije 1 do 2 ugljikova atomena, posebno povoljno jedan ugljikov atom i prema potrebi može biti supstituirana, ponajprije s halogenim atomom, posebno povoljno s atomom fluora. Posebno povoljno supstituent R² je metil.

Supstituenti R³ i R⁴ mogu biti jednaki ili različiti i oni predstavljaju ostatak odabran iz skupine koju čine prema potrebi supstituirani C₁-C₁₀-alkil, ponajprije C₁-C₆-alkil, povoljno C₁-C₄-alkil, posebno povoljno metil, etil ili propil, posebno povoljno metil ili etil, C₂-C₁₀-alkenil, ponajprije etenil ili propenil, povoljno etenil, C₂-C₁₀-alkinil, ponajprije etinil ili propinil, aril, povoljno prema potrebi supstituirani fenil, heteroaril, C₃-C₈-cikloalkil, ponajprije ciklopropil i ciklobutil, C₃-C₈-heterocikloalkil, -X-aril, -X-heteroaril, -X-cikloalkil, -X-heterocikloalkil, -NR⁸-aril, -NR⁸-heteroaril, -NR⁸-cikloalkil i -NR⁸-heterocikloalkil, ili

ostatak odabran iz skupine koju čine vodik, halogen, COXR⁸, CON(R⁸)₂, COR⁸ i XR⁸, ponajprije vodik, ili

ostaci R^3 i R^4 mogu tvoriti zajedno 2- do 5-člani alkilni most, ponajprije etilenski, propilenski ili butilenski most, pri čemu propilenski ili butilenski most može sadržavati 1 do 2 heteroatoma, ponajprije kisik, dušik ili sumpor, posebno povoljno etilenski most.

5 Posebno povoljno supstituent R^3 je metil ili etil.

Supstituent R^4 je posebno povoljno vodik ili metil.

10 Posebno povoljni su spojevi, u kojima R^3 i R^4 predstavljaju metil. Svi radikali navedeni za R^3 i R^4 mogu biti prema potrebi supstituirani.

Ostatak R^5 može biti vodik ili ostatak odabran iz skupine koju čine prema potrebi supstituirani C_1 - C_{10} -alkil, na primjer C_1 - C_6 -alkil-aril ili C_1 - C_6 -alkil-heteroaril, ponajprije C_1 - C_6 -alkil, posebno povoljno C_1 - C_5 -alkil, posebno povoljno propil, butil, pentil, heksil, $-CH_2$ -ciklo-heksil, $(CH_2)_{1,2}$ -ciklopropil ili $(CH_2)_{2,4}$ -OCOCH₃, C_2 - C_{10} -alkenil, ponajprije propenil, butenil, pentenil ili heksenil, povoljno propenil ili heksenil,

15 C_2 - C_{10} -alkinil, ponajprije propinil, butinil ili pentinil, povoljno propinil, aril, ponajprije fenil, heteroaril, $-C_3$ - C_6 -cikloalkil, ponajprije ciklopropil, ciklobutil, ciklopentil ili cikloheksil i $-C_3$ - C_6 -ciklo-alkenil, ponajprije cikloheksenil ili ciklopentenil, ili supstituenti R^3 i R^5 ili R^4 i R^5 mogu tvoriti zajedno zasićen ili nezasićen C_3 - C_4 -alkilni most koji može sadržavati 1 do 2 heteroatoma, ponajprije kisik, sumpor ili dušik.

Svi radikali navedeni sa značenjem za R mogu biti prema potrebi supstituirani.

25 Supstituent R^6 može biti prema potrebi supstituirani aril, ili heteroaril, ponajprije aril, povoljno fenil.

Posebno povoljno supstituent R^6 je fenilni ostatak koji može biti supstituiran s jednim od u nastavku opisanih ostataka R^9 i R^{10} , pri čemu fenilni prsten ostatka R^9 može ponajprije u para položaju nositi jedan, dva, tri ili četiri, povoljno jedan ili dva ostatka R^{10} , ponajprije u orto ili meta položaju.

30 Supstituent R^7 može biti vodik ili $-CO-X-C_1-C_4$ -alkil, ponajprije vodik.

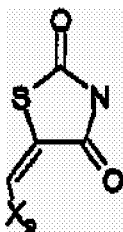
X u svakom slučaju međusobno neovisno predstavljaju O ili S, ponajprije O.

35 Ostaci R^8 koji su navedeni u definicijama supstituenata R^3 i R^4 predstavljaju u svakom slučaju međusobno neovisno vodik ili ostatak odabran iz skupine koju čine prema potrebi supstituirani C_1 - C_4 -alkil, C_2 - C_4 -alkenil, C_2 - C_4 -alkinil i fenil, ponajprije vodik ili C_1 - C_2 -alkil.

40 Supstituent R^9 može biti ostatak odabran iz skupine koju čine prema potrebi supstituirani C_1 - C_6 -alkil, ponajprije C_2 - C_4 -alkil, povoljno metil, etil ili propil, posebno povoljno metil, C_2 - C_6 -alkenil, C_2 - C_6 -alkinil, $-CONH-C_1-C_{10}$ -alkilen, ponajprije $-CONH-C_1-C_3$ -alkilen, ponajprije $-COHH-C_1-C_2$ -alkilen, $-O$ -aril, povoljno $O-C_6-C_{10}$ -aril, posebno povoljno O -fenil, $-O$ -heteroaril, $-O$ -cikloalkil, povoljno $O-C_3-C_6$ -cikloalkil, posebno povoljno O -ciklo-propil, $-O$ -heterocikloalkil, aril, povoljno C_6-C_{10} -aril, posebno povoljno fenil, heteroaril, cikloalkil, povoljno C_3-C_6 -cikloalkil, posebno povoljno ciklopropil, i hetero-cikloalkil, ili ostatak odabran iz skupine koju čine $-O-C_1-C_6$ -alkil- Q^1 , $-CONR^8-C_1-C_{10}$ -alkil- Q^1 , $-CONR^8-C_1-C_{10}$ -alkenil- Q^1 , $-CONR^8-Q^2$, halogen, na primjer fluor, klor, brom ili jod, OH, $-SO_2R^8$, $-SO_2N(R^8)_2$, $-COR^8$, $-COOR^8-N(R^8)_2$, $-HHCOR^8$, $CONR^8OC_1-C_{10}$ -alkil- Q^1 i $CONR^8OQ^2$, pri čemu O^1 i Q^2 imaju prethodno navedena značenja.

50 R^9 je ponajprije jedan od slijedećih ostataka: $-CONH-C_1-C_{10}$ -alkil, povoljno $-CQNHC_1-C_3$ -alkil, posebno povoljno $-CONH-C_1-C_2$ -alkil, pri čemu taj alkil može biti prema potrebi sa svoje supstituiran sa CN, prema potrebi supstituirani aril, ponajprije prema potrebi supstituirani fenil, heteroaril, ponajprije tienil, tiazolil, imidazolil, piridil, pirimidil ili pirazinil, zasićen ili nezasićen heterocikloalkil, ponajprije pirazolil, pirolidinil, piperidinil, piperazinil ili tetrahidro-oksazininil, aaminski ostatak, ponajprije metilamin, benzilamin, fenilamin ili heteroarilamin, zasićen ili nezasićen biciklički prstenasti sistem, ponajprije benzimidazolil i cikloalkil, ponajprije cikloheksil.

55 Nadalje, R^9 je ponajprije $-CONH$ -heteroaril, povoljno $-CONH$ -piridil, $-CONH-C_3-C_{10}$ -cikloalkil, povoljno $-CONH$ -ciklopropil, $CONH$ -ciklobutil ili $-CONH$ -ciklopentil, posebno povoljno $-CONH$ -ciklopropil, $-CONH$ -ciklo-heterocikloalkil, $-CONH-C_6-C_{10}$ -aril, povoljno $-CONH$ -fenil, $COO-C_1-C_3$ -alkil, posebno povoljno $COOCH_3$, $COOH$, halogen, ponajprije F ili klor, OH ili ostatak formule



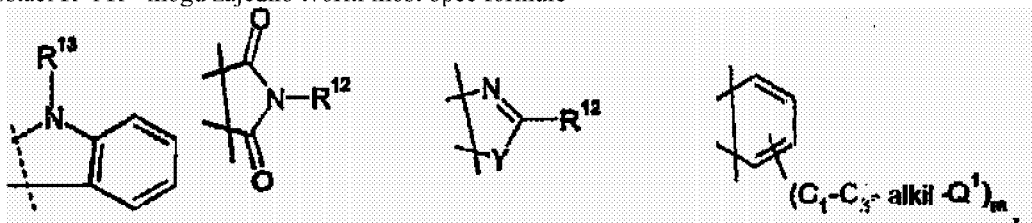
Svi ostaci navedeni u definiciji za R^9 mogu biti prema potrebi supstituirani, ponajprije s jednim ili više ostataka odabranih iz skupine koju čine iz OH, OCH₃, Cl, F, CH₃, COOH, CONHCH₂Ph i CONHCH₂-pirazinil-CH₃.

- 5 Supstituenti R^{10} mogu biti u svakom slučaju jednaki ili različiti i oni predstavljaju ostatak odabran iz skupine koju čine prema potrebi supstituirani C₁-C₆-alkil, ponajprije C₁-C₃-alkil, C₂-C₆-alkenil, ponajprije C₂-C₃-alkenil i C₂-C₆-alkinil, ponajprije C₂-C₃-alkinil, -O-C₁-C₃-alkil, ponajprije -O-C₂-C₆-alkil, -O-C₂-C₆-alkenil, -O-C₂-C₆-alkinil, C₃-C₆-hetero cikloalkil i C₃-C₆-cikloalkil, ili ostatak odabran iz skupine koju čine iz vodik, -CONH₂, -COOR⁸, -OCON(R⁸)₂, -N(R⁸)₂, -NHCOR⁸, -NHCON(R⁸)₂, -NO₂ i halogen, na primjer fluor, klor, brom ili jod.

10

Supstituent R^{10} je ponajprije vodik, metil, metoksi, fluor ili klor, posebno povoljno vodik ili metoksi, naročito povoljno metoksi.

Susjedni ostaci R^9 i R^{10} mogu zajedno tvoriti most opće formule



15

pri čemu

Y je O, S ili NR¹¹, ponajprije NR¹¹,

m je 0, 1 ili 2, ponajprije 1,

R¹¹ je vodik ili C₁-C₂-alkil, ponajprije vodik ili metil, posebno povoljno vodik.

20

R¹² je vodik ili ostatak odabran iz skupine koju čine prema potrebi supstituirani fenil, piridil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, -C₁-C₃-alkil-fenil, -C₁-C₃-alkil-piridil, -C₁-C₃-alkil-pirazinil, -C₁-C₃-alkil-pirimidinil i -C₁-C₃-alkil-piridazinil, ponajprije fenil, piridil i pirazinil, i

R³ je C₁-C₆-alkil, ponajprije metil ili etil.

25

Priprava spojeva prema izumu može se provesti postupcima sinteze A i B, koji su opisani u nastavku, pri čemu supstituenti općih formula (A1) do (A6) imaju prethodno navedena značenja. Ti postupci se podrazumijevaju kao objašnjenje izuma bez namjere da se izum ograničava na njihov sadržaj.

30

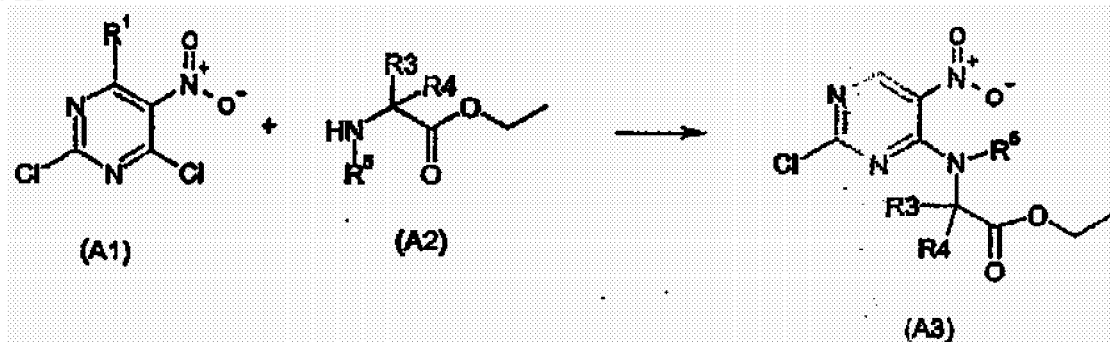
Postupak A

Stupanj 1A

Spoj formule (A1) reagira sa spojem formule (A2) u spoj formule (A3) (shema 1A). Ta se reakcija može provesti prema WO 0043369 ili WO 0043372. Spoj (A1) se može dobiti kao komercijalan proizvod, na primjer od tvrtke City Chemical LLC, 139 Allings Crossing Road, West Haven, CT, 06516, USA. Spoj (A2) se može proizvesti postupcima koji su poznati iz literature: (a) F. Effenberger, U. Burkhardt, J. Willfahrt, *Liebigs Ann. Chem.* 1986, 314-333; b) T. Fukuyama, C.-K. Jow, M. Cheung, *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 6373-6374; c) R. K. Olsen, *J. Org. Chem.* 1970, 35, 1912-1915; d) F.E. Dutton, B.H. Byung, *Tetrahedron Lett.* 1998, 30, 5313-5316; e) J. M. Rana juhi, M. M. Joullie, *Synth. Commun.* 1996, 26, 1379-1384).

40

Shema 1A



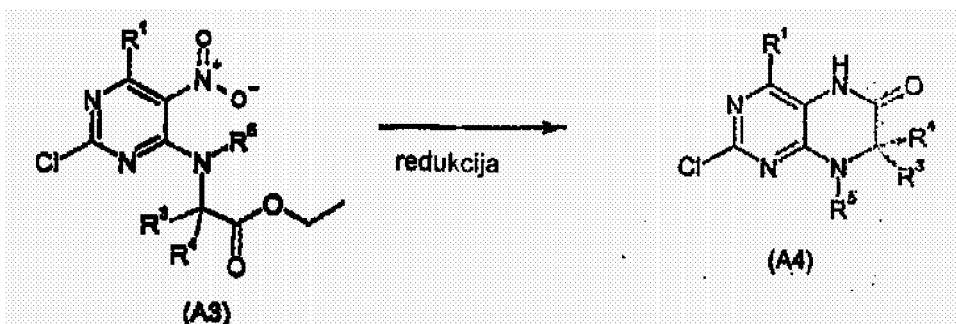
U stupnju 1A miješa se 1 ekvivalent spoja (A1) i 1 do 1,5 ekvivalenata, ponajprije 1,1 ekvivalenta baze, ponajprije kalijevog karbonata, kalijevog hidrogen karbonata, natrijevog karbonata ili natrijevog hidrogen karbonata, kalcijevog karbonata, posebno povoljno kalijevog karbonata, u sredstvu za razrjeđivanje, kao što je na primjer aceton, vodeni aceton, tetrahidrafuran, dietil eter ili dioksan, ponajprije aceton ili dietil eter, posebno povoljno aceton.

Pri temperaturi od 0 do 15°C, ponajprije 5 do 10°C, dokaplje se 1 ekvivalent amino kiseline formule (A2) otopljene u organskom otapalu, na primjer acetonu, tetrahidrofuranu, dietil eteru ili dioksanu, ponajprije u acetonu. Reakcijsku smjesu se uz miješanje zagrije na temperaturu od 18°C do 30°C, ponajprije pribl. 22°C, i zatim se dalje miješa još 10 do 24 sata, ponajprije pribl. 12 sati. Nakon toga se sredstvo za razrjeđivanje izdestilira, ostatak se pomiješa s vodom i smjesu se dva do tri puta ekstrahira s organskim otapalom kao što je na primjer dietil eter ili etil acetat, ponajprije s etil acetatom. Sjedinjeni organski ekstrakti se osuše i otapalo izdestilira. Ostatak (spoj A3) se može koristiti u stupnju 2 bez daljnjeg čišćenja.

Stupanj 2A

Spoj (A3) dobiven u stupnju 1A se reducira na ni tro skupini i ciklizira se u spoj formule (A4) (shema 2A).

Shema 2A

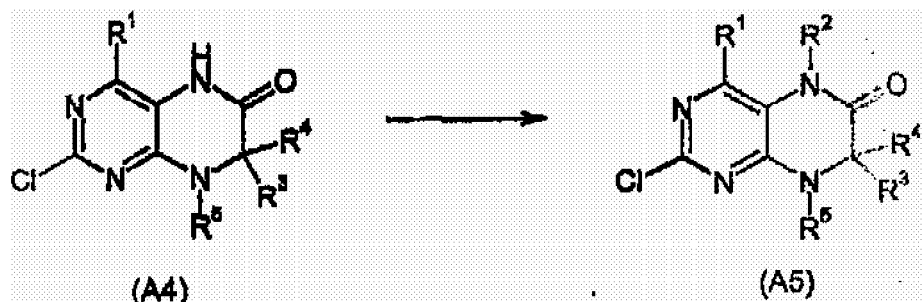


U stupnju 2A se 1 ekvivalent nitro spoja (A3) otopi u kiselini, ponajprije u octenoj, mravljoj ili solnoj kiselini, ponajprije u octenoj kiselini i zagrije se na 50 do 70°C, ponajprije na pribl. 60°C. Zatim se dodaje redukcijsko sredstvo, na primjer cink, kositar ili željezo, ponajprije željezni prah do završetka egzotermne reakcije i miješa se 0,2 do 2 sata, ponajprije 0,5 sati pri 100 do 125°C, ponajprije pri pribl. 117°C. Kad se ohladi na sobnu temperaturu, željeznu sol se odfiltrira i otapalo se izdestilira. Ostatak se preuzme u otapalo ili u mješavinu otapala, na primjer etil acetata ili diklormetan/metanola 9/1 i poluzasićene otopine NaCl i filtrira se na primjer preko dijatomejske zemlje. Organsku fazu se osuši i koncentrira. Ostatak (spoj A4) se može očistiti kromatografski ili kristalizacijom ili se kao sirov proizvod upotrebljava u stupnju 3A sinteze.

Stupanj 3A

Spoj (A4) dobiven u stupnju 2A može se elektrofilnom supstitucijom prema shemi 3A prevesti u spoj formule (A5).

Shema 3A



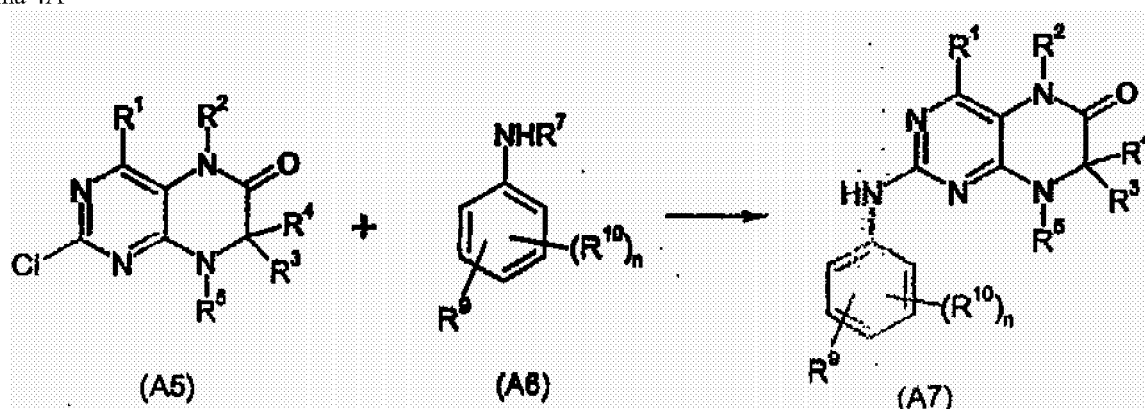
U stupnju 3A se 1 ekvivalent amida formule (A4) otopi u organskom otapalu, na primjer dimetilformamidu ili dimetilacetamidu, ponajprije dimetilacetamidu, i ohladi se na približno -5 do 5°C, ponajprije 0°C.

Zatim se doda 0,9 do 1,3 ekvivalenta natrijevog hidrida i 0,9 do 1,3 ekvivalenta alkil halogenida, na primjer metil jodida. Reakcijsku smjesu se miješa 0,1 - 3 sata, ponajprije približno 1 sat pri približno 0 do 10°C, ponajprije pri približno 5°C i zatim se prema potrebi miješa još 12 sati u tom temperaturnom području. Reakcijsku smjesu se koncentrira i ekstrahira s vodom i s jednim organskim otapalom, ponajprije diklormetanom, etil acetatom. Organske faze se koncentriraju. Ostatak (spoj A5) se može očistiti kromatografski, ponajprije preko silika gela.

Stupanj 4A

Aminiranje spoja (A5) dobivenog u stupnju 3A u spoj formule (A7) (shema 4A) može se provesti inačicama postupka koje su poznate iz literature: inačica 4.1 A (a) M.P.V. Boarland, J.F.W. McOmie, *J. Chem. Soc.* 1951, 1218-1221; (b) F.H.S. Curd, F. C. Rose, *J. Chem. Soc.* 1946, 343-348, inačica 4.2 A (a) Banks, *J. Am. Chem. Soc.* 1944, 66, 1131, (b) Ghosh and Dolly, *J. Indian Chem. Soc.* 1981, 58, 512-513.

Shema 4A

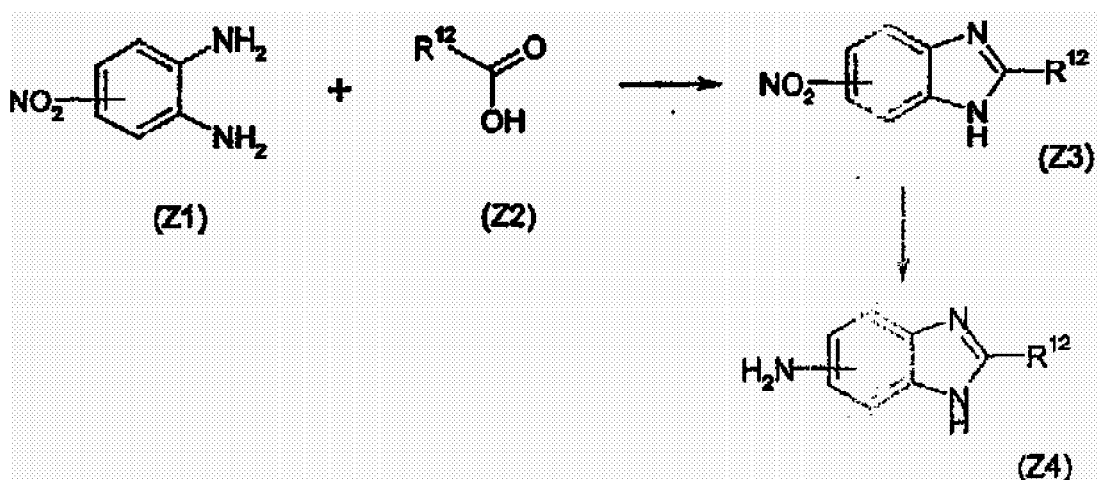


Na primjer, u inačici 4.1 A1, ekvivalent spoja (A5) i 1 do 3 ekvivalenta, ponajprije približno 2 ekvivalenta spoja (A6) se bez otapala ili u organskom otapalu, kao što je na primjer sulfolan, dimetilformamid, dimetilacetamid, toluol, N-metilpirolidon, dimetilsulfoksid ili dioksan, ponajprije sulfolan grije 0,1 do 4 sata, ponajprije 1 sat pri 100 do 220°C, ponajprije pri približno 160°C. Kad se ohladi, doda se organsko otapalo ili mješavinu organskih otapala, na primjer dietil eter/metanol, etil acetat, metilen klorid, ili dietil eter, ponajprije dietil eter/metanol 9/1, pri čemu proizvod (A7) kristalizira ili se očisti kromatografijom.

Na primjer, u inačici 4.2 A, 1 ekvivalent spoja (A5) i 1 do 3 ekvivalenta spoja (A6) se miješaju s kiselinom, na primjer 1-10 ekvivalenta 10-38%-tne solne kiseline i/ili alkohola, na primjer etanola, propanola/ butanola, ponajprije etanola, pod refluksom 1 do 48 sati, ponajprije približno 5 sati.

Izlučeni proizvod (A7) se odfiltrira i prema potrebi se ispere vodom, osuši i kristalizira iz prikladnog org. otapala.

U slučaju da R⁶ predstavlja prema potrebi supstituirani benzimidazol, spojevi (A6) se mogu dobiti postupkom poznatim iz literature, na primjer u skladu sa sljedećom shemom:



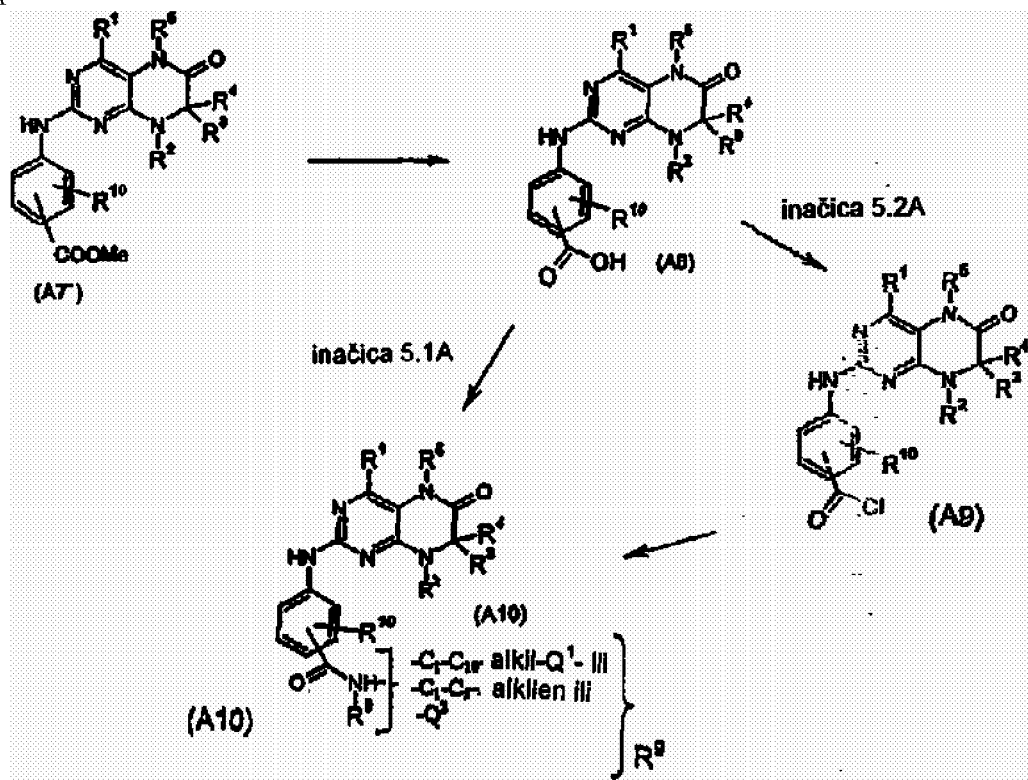
S tim u skladu, se na primjer 33 mmola spoja (Z1), 49 mmolova spoja (Z2) i 49 mmolova 1-etoksikarbonil-2-etoksi-dihidrokinolina (EEDQ) u 50 ml organskog otapala, ponajprije dimetilformamida 1 do 4 sata, ponajprije pribl. 3 sata miješa pri pribl. 100 do 130°C, ponajprije pri pribl. 115°C. Zatim se ohlađenu reakcijsku otopinu doda na 50 do 400 ml, ponajprije pribl. 200 ml mješavine vode i etil acetata (omjer mješavine pribl. 1:1). Nastali kristali (Z3) se odsisaju i isperu. Zatim se 4,2 mmola spoja (Z3) miješa s 12,5 mmolova kositar(II) klorida i 30 mmolova kalijevog karbonata u pribl. 50 ml organskog sredstva za razrjeđivanje, ponajprije etil acetata pri pribl. 22°C, 4 do 48 sati, ponajprije pribl. 24 sata. Nakon dodatka 22 g dijatomejske zemlje ekstrahira se s organskim sredstvom za razrjeđivanje ili s mješavinom organskih sredstava za razrjeđivanje, ponajprije s mješavinom diklormetana i metanola (9:1). Sjedinjeni ekstrakti se koncentriraju i nastali talog (7,4) ili nastali kristali (Z4) se izoliraju.

Stupanj 5A

U slučaju da R⁹ predstavlja -CONR⁸-C₁-C₁₀-alkil-Q¹, -CONH-C₁-C₅-alkilen ili -CONR⁸-Q², pri čemu supstituenti imaju ranije navedena značenja, spojevi prema izumu se mogu dobiti postupcima koji su poznati iz literature, na primjer u skladu sa shemom 5A.

Spoj (A7') dobiven u stupnju 4A može se prevesti u amid opće formule (A10) saponifikacijom i završnim aminiranjem (shema (5A), inačica 5.1A, ili saponifikacijom i završnim prevođenjem u kiselinski klorid (A9) i zatim aminiranjem (shema (5A), inačica 5.2A).

Shema 5A



Inačica 5.1 A:

Prema inačici 5.1A grije se 20 mmolova estera (A7) u pribl. 100 ml baze, ponajprije 1N otopine natrijevog hidroksida ili otopine litijevog hidroksida i pribl. 500 ml alkohola, na primjer etanola, dioksana ili metanola, ponajprije metanola, do potpune pretvorbe estera. Zatim se alkohol izdestilira. Ostatak se preuzme u pribl. 200 ml vode i uz hlađenje se zakiseli s kiselinom, na primjer sa solnom kiselinom, ponajprije s 2 N solnom kiselinom. Proizvod (A8) se odfiltrira i osuši.

Na primjer, otopi se pribl. 0,5 mmola spoja (A8) s pribl. 0,5 mmola O-benzotriazolil-N,N,N',N'-tetrametil-uronijevog tetrafluorborata (TBTU) i pribl. 1,4 mmola diizopropiletilamina (DIPEA) u pribl. 5 ml organskog sredstva za razrjeđivanje, na primjer tetrahidrofurana, dimetilformamida, N-metilpirolidiona, dimetilacetamida, ponajprije dimetilformamida. Zatim se doda pribl. 0,75 mmola amina koji tvori supstituente R⁹ i reakcijsku smjesu se miješa 0,1 do 24 sata, ponajprije pribl. 12 sati pri 20°C do 100°C. Nakon čišćenja, na primjer kristalizacijom ili kromatografijom, dobije se proizvod formule (A10).

Inačica 5.2 A:

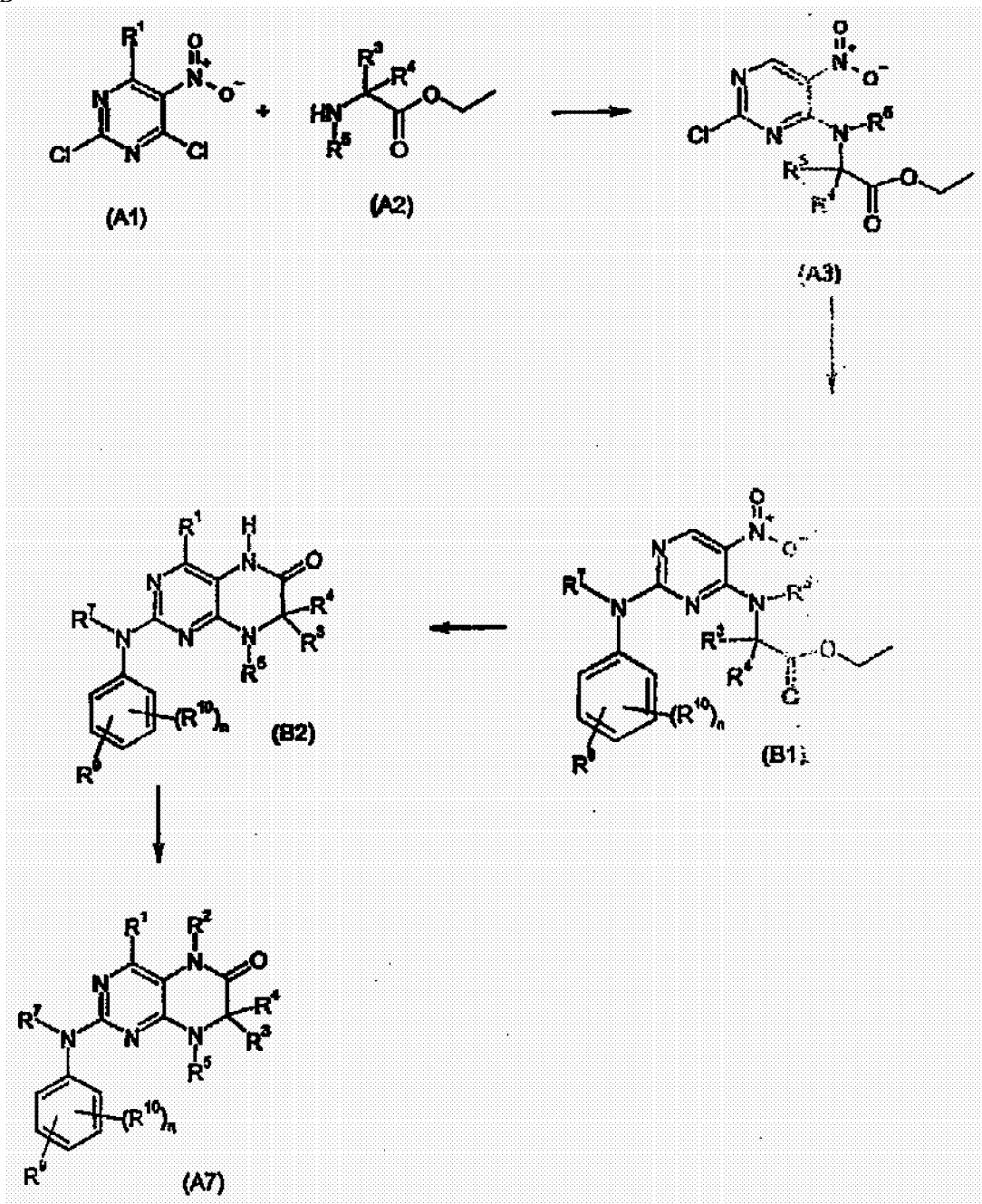
Prema inačici 5.2 A suspendira se na primjer pribl. 1 mmol spoja (A8) u pribl. 2,7 ml, tionil klorida. Smjesu se zagrije na 40°C do 80°C, ponajprije pribl. 50°C i pri konstantnoj temperaturi u reakcijsku smjesu se se uz miješanje doda 2 do 10 kapi, ponajprije pribl. 3 kapi dimetilformamida. Zatim se do završetka reakcije miješa pri 90°C. Suvišan tionil klorid se izdestilira.

Pribl. 1 mmol nastalog kiselinskog klorida (A9) se otopi u pribl. 30 ml organskog sredstva za razrjeđivanje, na primjer diklormetana. Nakon dodatka amina koji tvori supstituente R⁹, miješa se pri pribl. 22°C. Nastali talog se odfiltrira i ispere s vodom. Dobiveni ostatak se ispere s organskim sredstvom za razrjeđivanje, na primjer s metanolom. Matičnicu se očisti na primjer kromatografijom i koncentrira. Zaostane proizvod (A10).

Postupak B

Alternativno gore opisanom postupku može se, kako je prikazano u shemi 8, u skladu s postupkom poznatim iz literature, u nastavku stupnja 1A izvršiti najprije aminiranje spoja (A3) i zatim ciklizaciju proizvoda (B1) u spoj (B2), Daljnju supstituciju spoja (B2) u spoj (A7) može se izvršiti, na primjer, analogno stupnju 3A.

Shema B

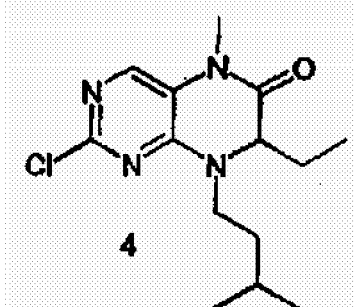


Novi spojevi opće formule (I) mogu se sintetizirati analogno slijedećim primjerima sinteze. Međutim, ti primjeri su u svakom slučaju samo primjeri postupaka i služe za daljnje objašnjenje izuma koji se ne ograničava na njihov sadržaj.

5

Primjer 63 i primjer 109:

Za sintezu spojeva 63 i 109 treba najprije proizvesti intermedijarni spoj 4 kako je opisano u nastavku.



38,9 ml (0,263 mola) etil estera 2-brommaslačne kiseline i 36,4 g (0,263 mol) kalijevog karbonata se stavi u 350 ml etil acetata i zatim se brzo dokaplje 46,7 ml (0,402 mola) izoamilamina otopljenog u 70 ml etil acetata. Kuha se 20 h pod refluksom. Nastalu sol se odfiltrira, filtra t se ispari, pomiješa s 50 ml toluola i ponovno ispari do suhog.

Iskorištenje: 54,3 g spoja 1 (crveno ulje)

54,3 g spoja 1, otopljenog u 400 ml acetona i 30,7 g (0,222 mola) kalijevog karbonata ohladi se uz hlađenje na 8°C, pomiješa se s otopinom od 43,1 g (0,222 mola) 2,4-diklor-5-nitropirimidina u 250 ml acetona i zatim se miješa 24 h pri sobnoj temperaturi.

10 Nastalu suspenziju se ispari, ostatak se ekstrahira s vodom i etil acetatom, organsku fazu se ispere s vodom i s otopinom NaCl, osuši se preko MgSO_4 i ispari do suhog.

Iskorištenje: 87,3 g spoja 2 (smeđe ulje).

44,1 g spoja 2 otopi se u 800 ml ledene octene kiseline, zagrije se na 65°C i u obrocima se pomiješa s 36 g željeznog praha. Nakon toga se miješa 3 h pri 70°C, talog se odfiltrira i filtrat se ispari.

Ostatak se kromatografira s diklormetan/metanolom 90:10 na silika gelu, ispari i očisti na stupcu za kromatografiju (protočno sredstvo: etil acetat/cikloheksan 1:1).

20 Ostatak se istaloži iz etil acetat/petrol etera. Iskorištenje: 16,1 g spoja 3 (bež prah).

16,1 g spoja 3 se otopi u 75 ml dimetilacetamida i u atmosferi dušika i uz miješanje se ohladi na 5°C. Zatim se doda 2,51 g (0,063 mola) NaH (60%-tna disperzija u mineralnom ulju), pri čemu temperatura poraste na 16°C. Nakon 30 minuta doda se 3,94 ml (0,083 mola) metil jodida, otopljenog u 75 ml dimetilacetamida i miješa se 24 h pri 22°C.

Otapalo se ispari, pomiješa se s 200 ml vode i nastali talog se odsisa i zatim se promiješa s petrol eterom.

Iskorištenje: 15,1 g spoja 4 (žuti prah).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): 7,80 (1H, s), 4,35 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,14 (m, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,60-1,40 (m, 3H), 0,90 (m, 6H), 0,70 (t, 3H).

Sinteza primjera 63

2,5 g spoja 4, 1,43 g 4-amino-3-metoksibenzojeve kiseline, 1,25 ml konc. solne kiseline, 150 ml dest. vode i 37,5 ml etanola i kuha se 10 h pod refluksom. Talog se odfiltrira, ispere s vodom i promiješa u metanolu. Zatim se talog prekrizalizira pomoću petrol etera i etera. Iskorištenje: 1,6 g spoja 5 (bijeli prah).

0,2 g spoja 5, 5 ml benzilamina, 0,16 g TETU i 0,17 g DIPEA se otopi u 2 ml dimetilformamida (DMF) i miješa se 48 sati pri sobnoj temperaturi. Zatim se reakcijsku smjesu preuzme u metilenklorid, ispere se s vodom i organsku fazu se koncentrira. Proizvod se izluči dodatkom petrol eter/etil acetata 9:1 kao svjetlo bež kristali. Iskorištenje: 0,18 g, tal.: 178°C.

Sinteza primjera 109

5 g 2-amino-5-nitroanilina, 6,03 g 4-piridilkarbonske kiseline i 12,1 g EEDQ se otopi u 50 ml DMF-a i miješa se 1,75 h pri 115°C. Zatim se DMF izdestilira u vakuumu i reakcijsku smjesu se zatim grije 1 h pri 130°C. Ostatak se preuzme u 30 ml DMF-a i pomiješa se s 200 ml vode i 100 ml etil acetata. Nastalu kašu kristala se odfiltrira i ispere s vodom etil acetatom i s eterom.

Iskorištenje: 5,8 g spoja 6.

2 g spoja 6 se pomiješa s 0,2 g 5%-tnog Pd/C u 30 ml etanola i hidrira se u prisutnosti vodika. Zatim se koncentrira i prekrizalizira iz etanola i toluola.

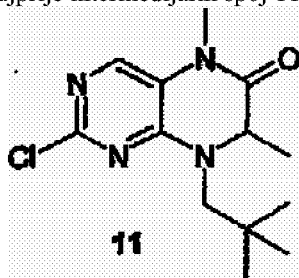
Iskorištenje: 1,75 g spoja 7 u obliku bijelog praha.

0,2 g spoja 5, 0,28 g spoja 7, 0,001 g natrijevog terc-butilata, 2,5 ml etilenglikoldimetil etera, 0,006 g paladij(II) acetata i 0,22 g 2-(di-terc-butilfosfino)-bi-fenila se otopi 1,5 ml N-metilpirolidona (NMP). Zatim se grije 5 h pri 160°C. Reakcijsku smjesu se zatim očisti preko 20 g silika gela i proizvod se prekrizalizira iz etera, etil acetata i petrol etera.

Iskorištenje: 0,04 g žutih kristala. Tal.: 180°C.

Primjeri 218, 58 i 4

Za sintezu spojeva 218, 58 i 4 proizvode se najprije intermedijarni spoj 11 kako je opisano u nastavku.



- 5 55,8 g DL-alaninmetil estera $\times$ HCl se otopi u 500 ml metanola i zatim se doda 76,1 ml 30%-tne otopine natrijevog metilata i sol se odfiltrira. K filtratu se doda 37,8 g trimetilacetaldehida i zatim se pusti stajati 22 h. Zatim se doda 9,5 g 10%-tnog Pd/C i hidrira se 3,1 h pod 0,5 bara i pri 20°C. Reakcijsku smjesu se odsisa preko dijatomejske zemlje i ispari. Ostatak se preuzme u dietil eter, sol se odfiltrira preko dijatomejske zemlje i filtrat se ispari. Iskorištenje: 55,8 g spoja 8 (bistra tekućina).
- 10 48,5 g 2,4-diklor-5-nitropirimidina se stavi u 400 ml dietil etera i doda se 41,0 g kalijevog hidrogen karbonata u 400 ml vode. Ohladi se na -5°C. Pri -5°C se dokaplje se 43,3 g spoja 8 otopljenog u 400 ml dietil etera. Miješa se 1 h pri -5°C i 2 h pri 0°C, zatim se zagrije na sobnu temperaturu i reakcijsku smjesu se pusti stajati 24 h. Organsku fazu se odvoji, osuši se preko MgSO_4 i koncentrira do suhog.
- 15 Iskorištenje: 79,2 g spoja 9 (žuta smola).
- 79,0 g spoja 9 se otopi u 1000 ml ledene octene kiseline i zagrije se na 70°C. Zatim se odstrani izvor topline i u obrocima se doda 52 g željeza. Temperatura poraste na pribl. 110°C i miješa se 1 h pri toj temperaturi. Vruću suspenziju se profiltrira i filtrat se ispari.
- 20 Ostatak se preuzme u etil acetat i pomiješa sa 150 ml konc. HCl, organsku fazu se odvoji i vodenu fazu se više puta ekstrahira s diklormetanom. Sjedinjene organske faze se ispare, propuste preko silika gela i očiste kromatografijom na stupcu (protočno sredstvo: petrol eter/etil acetat 1:1).
- 25 Budući da je izolirana tvar još jako onečišćena, očisti se još jednom preko silika gela. Željeni spoj se preskristalizira i kristali se odsisaju. Matičnicu se ispari i prekrystalizira iz etil acetat/dietil etera. Iskorištenje: 17,63 g spoja 10,
- 30 7,6 g spoja 10 i 6,4 ml metil jodida stavi se u 75 ml dimetilacetamida (DMA) i ohladi se na -15°C. U obrocima se doda 1,25 g NaH (60%-tna disperzija u mineralnom ulju) i miješa se 30 minuta pri -10° do -0°C. Zatim se doda 150 ml ledene vode, kristali se odsisaju i isperu s vodom i petrol eterom. Kristali se preuzmu u diklormetan, profiltriraju preko dijatomejske zemlje i filtrat se ispari do suhog. Prekrystalizira se iz petrol etera. Iskorištenje: 6,3 g spoja 11 (bež kristali).
- 35 $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): 7,73 (1H, s), 4,35 (d, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,55 (d, 1H), 1,31 (d, 3H), 0,95 (s, 9H).

Sinteza primjera 218

- 0/2 g spoja 11, 3,5-difluor-4-hidroksianilina i 0,75 ml sulfolana se grije 15 min pri 130°C, 15 min pri 140°C i 10 min pri 170°C. Zatim se pomiješa s eterom, suvišak otopine se dekantira i ostataka se prekrystalizira iz metanol/etera i ponovno se prekrystalizira iz metanola.
- 40 Iskorištenje: 0,15 g bijelih kristala. Tal.: >250°C.

Sinteza primjera 4

- 6,3 g spoja 11 otopi se u 25 ml sulfolana pri 100°C, zatim se pomiješa sa 4,0 g etil estera 4-aminobenzojeve kiseline i grije se 1 h pri 170°C. Zatim se reakcijsku smjesu pomiješa s 50 ml etera. Kad dođe do kristalizacije doda se još 50 ml etera i 50 ml metanola. Kristali se kristaliziraju iz metanola.
- 45 Iskorištenje: 6,6 g spoja 12 (žućkasti kristali), tal. : iznad 85°C dolazi do raspadanja.
- 3,55 g spoja 12 se suspendira u 250 ml metanola i pri 60°C se pomiješa 25 ml 4N natrijeve lužine. Nakon 6 h doda se 15 ml ledene octene kiseline, nastali kristali se odfiltriraju i isperu s metanol/eterom.
- 50 Iskorištenje: 1,2 g spoja 13 (bijeli kristali).

1,5 g spoja 13 se otopi u 7,5 ml tionil klorida i grije se 1 h pri 80°C. Zatim se tionil klorid izdestilira, ostatak se pomiješa s eterom, kristali se odsisaju i isperu s eterom.

Iskorištenje: 1,7 g spoja 14 (žuti kristali).

0,18 g 3-aminopiridina se otopi u 10 ml tetrahidrofurana (THF) i pomiješa se s 0,4 ml trietilamina. Zatim se doda 0,22 g spoja 14 i miješa se 16 h pri sobnoj temperaturi. Reakcijsku smjesu se ispari do suhog, preuzme se u etil acetat,

ekstrahira s vodom, ponovno se ispari i proizvod se prekrizalizira iz etil acetata.

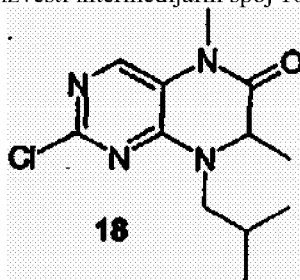
Iskorištenje: 0,07 g (bež kristali), tal.: 215-216°C.

Sinteza primjera 58

0,05 g spoja 13 se suspendira u 10 ml diklormetana, zatim se pomiješa s 0,15 ml DIPEA i 0,05 g TBTU. Zatim se otopinu miješa 30 minuta i pomiješa se s 0,01 ml 4-pikolilamina. Nakon 18 h reakcijsku smjesu se pomiješa s 20 ml vode, organsku fazu se odvoji i proizvod se očisti kromatografijom na silika gelu i zatim se prekrizalizira iz etil acetat/petrol etera. Iskorištenje: 0,044 g (bijeli kristali), tal.: 238-240°C.

Primjer 65 i 125

Za sintezu spojeva 65 i 125 treba najprije proizvesti intermedijarni spoj 18 kako je opisano u nastavku.



28,3 g izobutilamina, 36 g etil estera R,S-2-brom-propionske kiseline i 28 g kalijevog karbonata kuha se u 150 ml etil acetata 6 h pod refluksom. Kad se ohladi, sol se odsisa i matičnicu se ispari. Ostatak se pomiješa sa 100 ml toluola i ispari do suhog.

Iskorištenje: 37,2 g spoja 15 (žuto ulje).

38,4 g 2,4-diklor-5-nitropirimidina se stavi u 300 ml dietil etera, doda se 30 g kalijevog hidrogen karbonata u 300 ml vode i ohladi se na 0°C. 37,0 g spoja 15 se otopi u 300 ml dietil etera i dokaplje se pri 0°-3°C. Nakon 3 h faze se rastave, organsku fazu se osuši i ispari do suhog.

Iskorištenje: 71,6 g spoja 16.

40,0 g spoja 16 se otopi u 300 ml ledene octene kiseline i zagrije se na 70°C. Izvor topline se odstrani i zatim se u obrocima doda 30 g željeza. Temperatura poraste na 110°C. Reakcijsku smjesu se ohladi na 90°C i miješa se 20 minuta pri toj temperaturi. Zatim se vruće filtrira i filtrat se ispari. Ostatak se promiješa s 300 ml vode i 300 ml diklormetana i filtrira preko dijatomejske zemlje. Faze se rastave. Organsku fazu se ispere s vodom, osuši se preko MgSO₄ i ispari do suhog. Izolira se nakon miješanja u petrol eteru.

Iskorištenje: 26,7 g spoja 17.

15,0 g spoja 17 se stavi u 100 ml DMA, doda se 4,13 ml metil jodida i ohladi se na 5°C. U obrocima se doda 2,60 g NaH kao 60%-tnu disperziju u mineralnom ulju. Temperatura poraste na 13°C. Nakon 30 minuta se doda 300 ml ledene vode, izlučeni kristali se odsisaju i isperu s petrol eterom.

Iskorištenje: 13,9 g spoja 18.

¹H-NMR (250 MHz) : = 7,95 (1H, s), 4,30 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,95 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,30 (d, 3H), 0,96 (d, 3H), 0,92 (d, 3H).

Sinteza primjera 65

2,1 g spoja 18 u 10 ml sulfolana se pomiješa s etil esterom 4-aminobenzojeve kiseline i miješa se 2 h pri 160°C. Zatim se pomiješa s eterom i izlučeni kristali se isperu s eterom.

Iskorištenje: 3,0 g spoja 19.

3 g spoja 19 se pomiješa s 200 ml metanola i 25 ml 4N NaOH i miješa se 4 h pri 60°C. Zatim se pomiješa s ledenom octenom kiselinom, izlučeni kristali se odfiltriraju i isperu s eterom.

Iskorištenje: 2,3 g spoja 20 (bijeli kristali).

0,1 g spoja 20 se suspendira u 3 ml diklormetana i 3 ml DMF-a i zatim se pomiješa s 0,13 g DIPEA, 0,095 g TBTU i 0,045 g hidroksibenzotriazola (HOBt). Zatim se otopinu miješa 30 minuta i pomiješa se s 0,035 g N-metil-3-pikolil

amina. Nakon 0,5 h reakcijsku smjesu se pomiješa s vodom i 1 g kalijevog karbonata, vodenu fazu se ekstrahira dva puta sa po 50 ml etil acetata i proizvod se očisti kromatografijom na silika gelu i zatim se prekrizalizira iz etanol/acetona. Iskorištenje: 0,08 g

5 Sinteza primjera 125

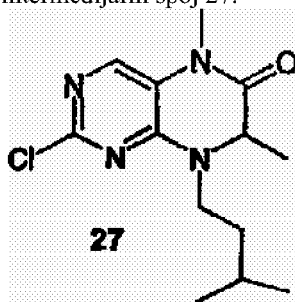
3,7 g spoja 20, 3,8 g TBTU, 1,6 g HOBt-a i 5 ml DIPEA se otopi u 40 ml DMF-a i miješa se 4 h pri sobnoj temperaturi. Reakcijsku smjesu se koncentrira, preuzme se u 200 ml etil acetata i ekstrahira se dva puta sa po 5 ml 5%-tne otopine kalijevog karbonata. Organsku fazu se koncentrira, izlučeni kristali se odfiltriraju i isperu s etil acetatom i eterom. Iskorištenje: 1,65 g spoja 21 (žućkasti kristali).

10 0,486 g spoja 21 se kuha 0,5 h pod reflusom s 0,33 g 1,2 fenilendiamina u 10 ml toluola 0,5 h i zatim se reakcijsku smjesu koncentrira. Ostatak se pomiješa sa 100 ml etil acetata i organsku fazu se ekstrahira dva puta s vodom. Organsku fazu se koncentrira, izlučeni kristali se odsisaju i isperu s malo etil acetata. Iskorištenje: 0,25 g spoja 22 (bijeli kristali).

15 0,22 g spoja 22 u 20 g polifosforne kiseline se miješa 0,5 h pri 150°C, zatim se prelije na led i pomiješa s amonijakom. Zatim se ekstrahira dva puta sa po 100 ml etil acetata, org. fazu se ispere s vodom i koncentrira. Izlučeni proizvod (kristali) se odsisaju i isperu s etil acetatom i eterom. Iskorištenje: 0,115 g žućkastih kristala, tal.: 287°C (raspadanje).

20 Primjer 171

Za sintezu spoja 171 treba najprije proizvesti intermedijarni spoj 27.



25 34,4 g N-izopentil-benzilamina, 36,2 g etil estera 2-brom-propionske kiseline i 42,0 g kalijevog karbonata stavi se u 250 ml DMF-a i miješa se 3 h pri 110°C. Kad se ohladi, anorgansku sol se odfiltrira, filtrat se ispari. Ostatak se ekstrahira s vodom i dietil eterom, organsku fazu se ispere s vodom, osuši i ispari do suhog. Iskorištenje: 55,5 g spoja 23.

30 55,5 g spoja 23 stavi se u 600 ml etanola i hidrira se 20 minuta s 20 ml 32%-tne HCl i 6 g 10%-tnog Pd/C pri 20°C i pod 5 bara. Zatim se filtrira preko dijatomejske zemlje i ispari. Ostatak se pomiješa sa 400 ml dietil etera, talog se odsisa i ispere s dietil eterom. Iskorištenje: 23,5 g spoja 24, tal. 105°C.

35 23,5 g spoja 24 se otopi u 200 ml vode i pomiješa se s 20,0 g (0,103 mola) 2,4-diklor-5-nitropirimidina u 400 ml dietil etera. Reakcijsku smjesu se ohladi na u -10°C i u obrocima se doda 50,0 g (0,499 mola) kalijevog karbonata. Miješa se 1 h pri -5°C i 1 h pri 0°C i zatim se zagrije na sobnu temperaturu. Vodenu fazu se odvoji, organsku fazu se ispere s vodom, osuši i ispari do suhog. Iskorištenje: 36,9 g spoja 25.

40 20,0 g spoja 25 se otopi u 280 ml ledene octene kiseline i zagrije se na 70°C. Izvor topline se odstrani i doda se 17 g željeza. Temperatura poraste na 100°C i zatim se miješa 30 minuta pri toj temperaturi. Zatim se vruće profiltrira i filtrat se ispari. Ostatak se pomiješa s 300 ml diklormetana i 30 ml 32%-tne HCl i faze se rastave. Vodenu fazu se ekstrahira s diklormetanom, sjedinjene organske faze se isperu s vodom i s vodenom otopinom amonijaka, osuše i ispare do suhog. Ostatak se pomiješa s dietil eterom. Iskorištenje: 10,5 g spoja 26, tal.: 182°-185°C.

50 2,7 g spoja 26 i 2,5 ml metil jodida stavi se u 27 ml DMA-a i ohladi se na -10°C. Doda se 0,45 g NaH (60%-tna disperzija u mineralnom ulju) i miješa se 30 minuta pri -5°C. Zatim se doda 10 g leda i 5 ml 2N HCl i ispari se. Ostatak se ekstrahira s etil acetatom i vodom, organsku fazu se osuši, ispari do suhog i filtrira preko silika gela. Iskorištenje: 3,0 g spoja 27 (ulje).
¹H-NMR (250 MHz) : = 7,67 (1H, s), 4,32-4,07 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,08 (m, 1H), 1,70-1,50 (m, 3H), 1,42' (d, 3H), 0,95 (m, 6H).

Sinteza primjera 171

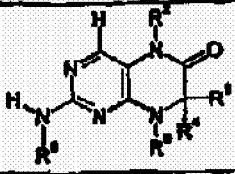
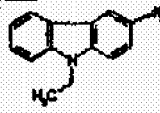
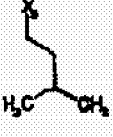
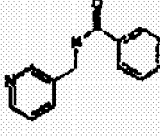
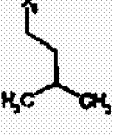
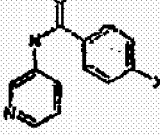
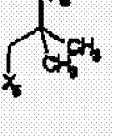
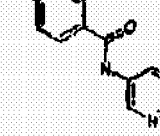
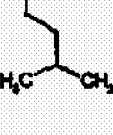
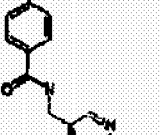
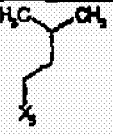
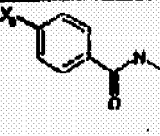
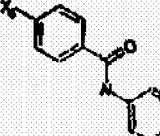
0,28 g spoja 27, 0,9 ml sulfolana i 0,22 g benzilamida p-amino-benzojeve kiseline miješa se 0,5 h pri 170°C. Zatim se reakcijsku smjesu pomiješa s eterom i kristali se odfiltriraju. Proizvod se prekrizalizira iz etanola.

5 Iskorištenje: 0,15 g, tal.: 228-240°C, (žučkasti kristali).

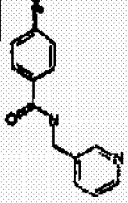
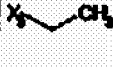
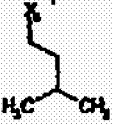
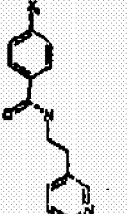
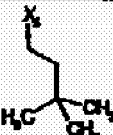
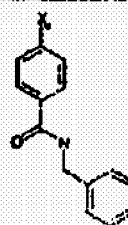
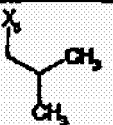
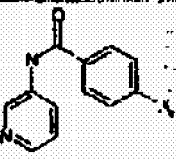
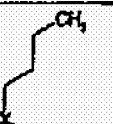
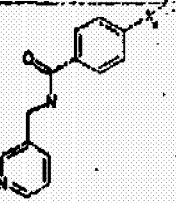
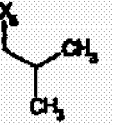
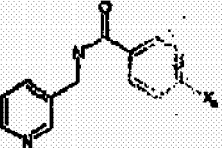
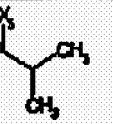
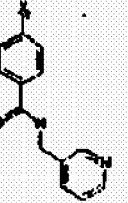
Analogno prethodno opisanim postupcima dobiveni su, između ostalog, spojevi formule (I) navedeni u tablici 1.

10 Kratice X_2 , X_3 , X_4 , X_5 i X_6 , koje se koriste u tablici 1, predstavljaju u svakom slučaju vezu s položajem u općoj formuli umjesto odgovarajućeg ostatka R^2 , R^3 , R^4 , R^5 i R^6 navedenog u tablici 1.

Tablica 1

							
Prm.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ² II R ⁴	R ⁵	R ⁶	(T _g , °C)
1		H	H	rac.			
2			H	rac.			208
3			H	rac.			241
4			H	rac.			
5			H	rac.			175
6			H	R			180
7			H	rac.			

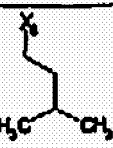
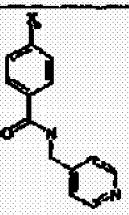
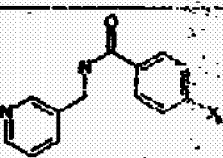
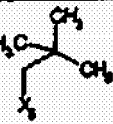
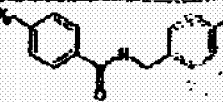
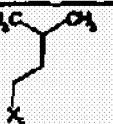
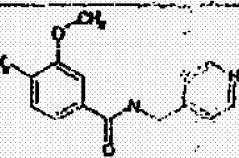
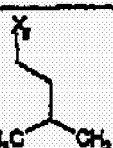
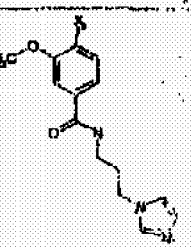
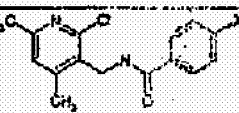
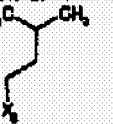
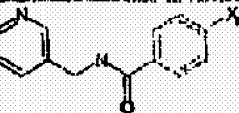
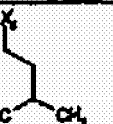
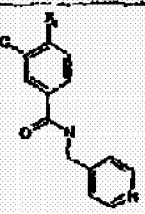
Tablica 1 (nastavak)

Prim.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ⁵ ili R ⁶	R ⁵	R ⁶	Tal. [°C]
8			H	rac.			200
9			H	rac.			188
10			H	rac.			190
11			H	rac.			
12			H	rac.			
13			H	rac.			145
14			H	rac.			

Tablica 1 (naslovak)

Prim.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ ili R ⁴	R ⁵	R ⁶	Ta[O]
15			H	rac.			55
16			H	rac.			250
17			H	rac.			204
18			H	rac.			
19			H	rac.			
20			H	R			221
21			H	rac.			172

Tablica 1 (nastavak)

Prim.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ² ili R ⁴	R ⁵	R ⁶	Tal. (°C)
22			H	rac.			221
23			H	rac.			
24			H	rac.			210
25			H	R			213
26			H	rac.			188
27			H	rac.			
28			H	S			
29			H	rac.			178

Tablica 1 (nastavak)

Prim.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ⁵ III R ⁶	R ⁵	R ⁶	Ta(°C)
30			H	R			176
31			H	rac.			
32			H	rac.			221
33			H	R			124
34			H	rac.			136
35			H	rac.			162
36			H	rac.			169
37			H	rac.			219

Tablica 1 (nastavak)

PnM	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ⁵ R ⁶	R ⁷	R ⁸	TAL ₂ CJ
38			H	rac.			179
39			H	rac.			211
40			H	rac.			
41			H	rac.			
42			H	R			100
43			H	rac.			175
44			H	rac.			203

Tablica 1 (nastavak)

Pril.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ ili R ⁴	R ⁵	R ⁶	Ta [°C]
45			H	rac.			165
46			H	rac.			
47			H	rac.			
48			H	rac.			
49			H	rac.			
50			H	rac.			212
51			H	8			
52			H	rac.			

Tablica 1 (nastavak)

Prm.	R ²	R ³	R ⁴	Kond. R ² ili R ³	R ⁵	R ⁶	Taj. Cl
53			H	rac.			
54			H	rac.			
56			H	rac.			181
58			H	rac.			168
57			H	rac.			230
58			H	rac.			
59			H	R			125

Tablica 1 (nastavak)

PRIM.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ⁴ III R ¹	R ⁵	R ⁶	Ta[°C]
60		H	H	rac.			280
61			H	rac.			
62			H	rac.			169
63			H	rac.			178
64			H	rac.			
65			H	rac.			
66			H	R			225

Tablica 1 (nastavak)

Pril.:	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ² /R ³	R ⁵	R ⁶	Tač[C]
67			H	rac.			
68			H	rac.			
69			H	rac.			
70			H	rac.			
71			H	rac.			
72			H	rac.			
73			H	rac.			

Tablica 1 (nastavak)

Prim.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ III R ⁴	R ⁵	R ⁶	Ta[°C]
74							167
75		H ₂ C-X ₂	H	rac.			
76		X-CH ₃	H	rac.			248
77		H ₃ C-X ₂	H	rac.			
78		X-CH ₃	H	rac.			172
79		X-CH ₂ -CH ₃	H	rac.			170
80		X-CH ₃	X-CH ₃	rac.			222
81		X-CH ₃	H	rac.			187

Tablica 1 (nastavak)

Pril.	R ¹	R ²	R ³	Konfig. R ⁴ ili R ⁵	R ⁶	R ⁷	Tač. C ₁
82			H	rac.			218
83							199
84				rac.			127
85			H	rac.			
86			H	rac.			169
87			H	rac.			250
88			H	rac.			233
89			H	rac.			160

Tablica 1 (nastavak)

Pnm.	R ¹	R ²	R ³	Konfig. R ³ ili R ⁴	R ⁴	R ⁵	Ta[°C]
90			H	rac.			154
91			H	rac.			
92			H	rac.			
93			H	rac.			
94			H	R			
95			H	rac.			150
96				rac.			300
97			H	rac.			243

Tablica 1 (nastavak)

Prim.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ ili R ⁴	R ⁵	R ⁶	Ta[°C]
98			H	rac.			209
99			H	rac.			182
100			H	rac.			
101			H	R			232
102			H	rac.			
103			H	rac.			
104			H	rac.			145

Tablica 1 (nastavak)

Prim.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ² ili R ⁴	R ⁵	R ⁶	TA [°C]
106			H	rac.			209
106			H	rac.			288
107			H	rac.			
108			H	R			202
109			H	rac.			180
110			H	rac.			
111			H	rac.			260

Tablica 1 (nastavak)

Pnm.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ² ili R ³	R ⁵	R ⁶	Ta[°C]
112			H	rac.			
113			H	rac.			
114							237
115			H	rac.			135
116			H	rac.			
117			H	rac.			
118			H	rac.			

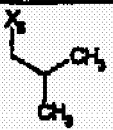
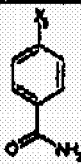
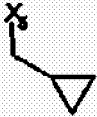
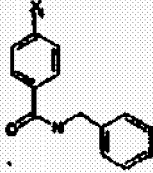
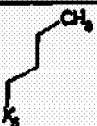
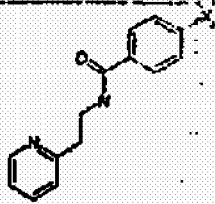
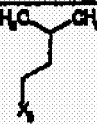
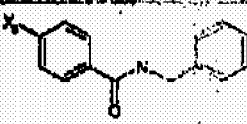
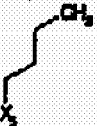
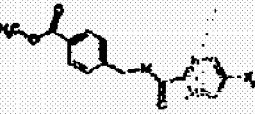
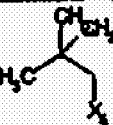
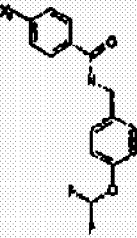
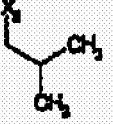
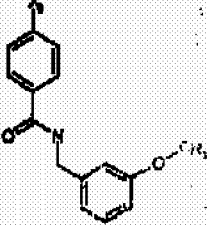
Tablica 1 (nastavak)

Prim.	R ³	R ⁴	R ⁵	Konfig. R ³ ili R ⁴	R ⁶	R ⁷	Tablica
119			H	rac.			213
120			H	rac.			198
121			H	rac.			
122			H	rac.			
123			H	rac.			
124			H	rac.			
125			H	rac.			287

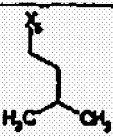
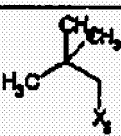
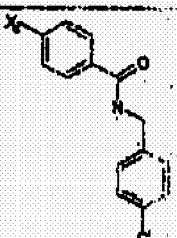
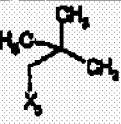
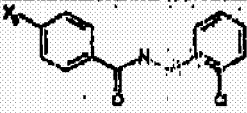
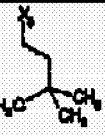
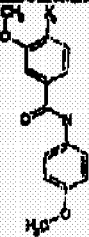
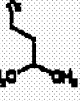
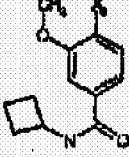
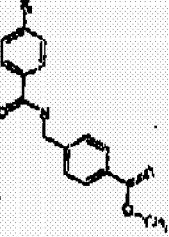
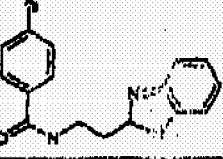
Tablica 1 (nastavak)

Prim	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ III R ⁴	R ⁵	R ⁶	Templ 196
126			H	rac.			
127			H	rac.			
128			H	rac.			
129			H	rac.			247
130			H	rac.			
131							281
132			H	rac.			

Tabefle 1 (nastavak)

Prim.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ² ili R ⁴	R ⁵	R ⁶	Tal. [C]
133			H	rac.			
134			H	rac.			208
135			H	rac.			
136			H	R			192
137			H	rac.			212
138			H	rac.			
139			H	rac.			

Tablica 1 (nastavak)

Prim.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ² ili R ⁴	R ⁵	R ⁶	Taj. Cj
140			H	rac.			148
141			H	rac.			
142			H	rac.			
143			H	rac.			185
144							199
145			H	rac.			214
146			H	rac.			155

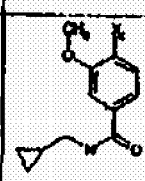
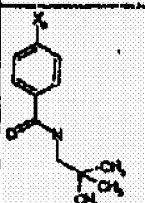
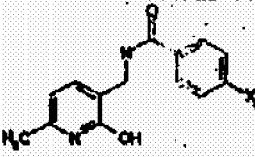
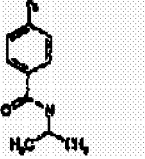
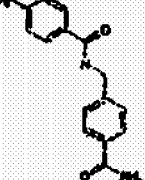
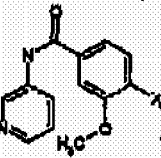
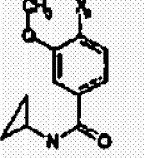
Tablica 1 (nastavak)

P.nm.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ⁴ ili R ⁵	R ⁵	R ⁶	Tablica
147			H	rac.			
148			H	rac.			
149			H	rac.			245
150			H	rac.			
151			H	rac.			
152			H	rac.			
153			H	rac.			
154			H	rac.			

Tablica 1 (nastavak)

Prim.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ⁵ ili R ⁶	R ⁶	R ⁸	T ₂ (C)
155			H	rac.			1
156			H	rac.			285
157			H	rac.			192
158			H	rac.			222
159			H	rac.			221
160							298
161			H	rac.			181
162			H	S			

Tablica 1 (nastavak)

Prim.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ ili R ⁴	R ⁵	R ⁶	Tač. c)
163	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{X}_2 \end{array}$				$\begin{array}{c} \text{X} \\ \\ \text{H}_2\text{C}-\text{CH}_3 \end{array}$		172
164	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{X}_2 \end{array}$	X_1-CH_3	H	rac.	$\begin{array}{c} \text{X} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$		227
165	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{X}_2 \end{array}$	X_1-CH_3	H	rac.	$\begin{array}{c} \text{X} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_3 \end{array}$		268
166	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{X}_2 \end{array}$	X_1-CH_3	X_1-CH_3		$\begin{array}{c} \text{X} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}_3 \end{array}$		268
167	$\begin{array}{c} \text{X}_1 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\text{H}_3\text{C}-\text{X}_2$	H	rac.	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{X}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$		
168	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{X}_2 \end{array}$	X_1-CH_3	X_1-CH_3	rac.	$\begin{array}{c} \text{X} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_3 \end{array}$		159
169	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{X}_2 \end{array}$				$\begin{array}{c} \text{X} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}_3 \end{array}$		250

Tablica 1 (nastavak)

Pnm.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ ili R ⁴	R ⁵	R ⁶	Taj.°C
170			H	rac.			213
171			H	rac.			228
172			H	rac.			181
173			H	rac.			182
174			H	rac.			
175			H	rac.			197
176			H	rac.			

Tablica 1 (nastavak)

Prim.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ² ili R ⁴	R ⁵	R ⁶	Ta[°C]
177			H	rac.			216
178			H	rac.			200
179			H	rac.			197
180				rac.			143
181							234
182			H	rac.			
183			H	rac.			168

Tablica 1 (nastavak)

Prim.	R ¹	R ²	R ³	Konfig. R ² ili R ³	R ⁴	R ⁵	T _m /°C
184			H	rac.			
185			H	rac.			188
186							202
187			H	rac.			200
188			H	rac.			
189			H	rac.			188
190							186

Tablica 1 (naslovak)

Prim.	R ²	R ¹	R ⁴	Konfig. R ³ ili R ⁴	R ⁵	R ⁶	Taj. C ₁
191							263
192			H	rac.			
193			H	rac.			261
194			H	rac.			260
196			H	rac.			198
198			H	rac.			245
197			H	rac.			

Tablica 1 (nastavak)

Prim.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ² ili R ⁴	R ⁵	R ⁶	Ta[°C]
198			H	rac.			
199			H	rac.			
200							198
201		H	H	rac.			
202			H	rac.			
203			H	rac.			198
204			H	rac.			

Tablica 1 (nastavak)

Prim.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ ili R ⁴	R ⁵	R ⁶	Ta ^a [°C]
205	$\begin{array}{c} X_2 \\ \\ CH_3 \end{array}$	$H_3C-CH_2-CH_2-X_3$	H	rac.			
206	$\begin{array}{c} X_2 \\ \\ CH_3 \end{array}$	$H_3C-CH_2-CH_2-X_3$	H	rac.			
207	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ X_2 \end{array}$	X_3-CH_3	H	rac.			184
208	$\begin{array}{c} X_2 \\ \\ CH_3 \end{array}$	X_3-CH_3	H	rac.			253
209	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ X_2 \end{array}$	$X_3-CH_2-CH_3$	H	rac.			240
210	$\begin{array}{c} X_2 \\ \\ CH_3 \end{array}$	H_3C-X_3	H	rac.			
211	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ X_2 \end{array}$	X_3-CH_3	X_3-CH_3				266

Tablica 1 (nastavak)

Pnm.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ ili R ⁴	R ⁵	R ⁶	Taj. Cl
212			H	rac.			
213			H	rac.			
214			H	rac.			
216			H	rac.			232
216			H	rac.			
217			H	rac.			
218			H	rac.			>250

Tablica 1 (nastavak)

Prim.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ⁵ ili R ⁶	R ⁵	R ⁶	Ta(°C)
219			H	rac.			280. (Zers.)
220			H	R			190
221			H	R			228
222			H	R			
223			H	R			243
224			H	R			268
225			H	R			
226			H	R			

Tablica 1 (nastavak)

Pnm.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ ili R ⁴	R ⁵	R ⁶	Tal. [C]
227	$\begin{array}{c} X_2 \\ \\ CH_3 \end{array}$	H_3C-X_3	H	R			241
228	$\begin{array}{c} X_2 \\ \\ CH_3 \end{array}$	H_3C-X_3	H	R			
229	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ X_2 \end{array}$	H_3C-X_3	H	R	$H_3C-\overset{X_1}{\underset{ }{CH}}-CH_3$		300
230	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ X_2 \end{array}$	H_3C-X_3	H	R	$H_3C-\overset{X_1}{\underset{ }{CH}}-CH_3$		200
231	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ X_2 \end{array}$	$X_3-CH_2-CH_3$	H	R	$H_3C-\overset{X_1}{\underset{ }{CH}}-CH_3$		232
232	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ X_2 \end{array}$	$X_3-CH_2-CH_3$	H	R	$H_3C-\overset{X_1}{\underset{ }{CH}}-CH_3$		149
234	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ X_2 \end{array}$	H_3C-X_3	H	R			197
235	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ X_2 \end{array}$	H_3C-X_3	H	R			226

Tablica 1 (nastavak)

Prim.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ ili R ⁴	R ⁵	R ⁶	Ta[C]
236			H	R			182
237			H	R			
238			H	R			
239			H	R			
240			H	R			
241			H	R			194
242			H	R			200
243			H	R			156

Tablica 1 (nastavak)

Pnm.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ ili R ⁴	R ⁵	R ⁶	Ta[°C]
244			H	R			195
245			H	R			147
246			H	R			
247			H	R			85
248			H	R			
249			H	R			
250			H	R			168
251			H	R			168

Tablica 1 (nastavak)

Prim.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ ili R ⁴	R ⁵	R ⁶	Ta[α] _D ²⁰
252			H	R			245
253			H	R			
254			H	R			128
255			H	R			
256			H	R			181
257			H	R			217
258			H	R			
259			H	R			

Tablica 1 (nastavak)

Prim.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ² ili R ³	R ⁵	R ⁶	Tač. C)
260			H	R			
261			H	R			230
262			H	R			193
263			H	R			
264			H	R			162
265			H	R			207
266			H	R			229
267			H	R			

Tablica 1 (nastavak)

Prim.	R ²	R ³	R ⁴	Kondg. R ³ ili R ⁴	R ⁵	R ⁶	Taj. C)
268			H	R			183
269			H	R			
270			H	R			161
271			H	R			282
272			H	R			157
273			H	R			128
274			H	R			164
275			H	R			219

Tablica 1 (nastavak)

Prim.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ ili R ⁴	R ⁵	R ⁶	Tal. [C]
276			H	R			
277			H	R			200
278			H	R			200
279			H	R			
280			H	R			
281			H	R			
282			H	R			
283			H	R			277

Tablica 1 (nastavak)

Prim.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ ili R ⁴	R ⁵	R ⁶	Tal[c]
284			H	R			197
285			H	R			
286			H	R			182
287			H	R			
288			H	R			163
289			H	R			212
290			H	R			
291			H	R			

Tablica 1 (nastavak)

Prim.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ⁵ III R ⁴	R ⁵	R ⁶	Ta °C
282			H	R			
293			H	R			200
294			H	R			144
295			H	R			221
296			H	R			150
297			H	R			
298			H	R			163
299			H	R			

Tablica 1 (nastavak)

Prim.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ⁵ ili R ⁶	R ⁵	R ⁶	Tal. c)
300			H	R			98
301			H	R			
302			H	R			
303			H	R			
304			H	R			
305			H	R			
306			H	R			
307			H	R			179

Tablica 1 (nastavak)

Prim.	R ²	R ³	R ⁴	Kond. R ⁵ ili R ⁶	R ⁵	R ⁶	Tačn.
308			H	R			174
309			H	R			231
310			H	R			
311			H	R			
312			H	R			
313			H	R			
314			H	R			69
315			H	R			200

Tablica 1 (nastavak)

Prim	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ ili R ⁴	R ⁵	R ⁶	Ta[C]
316			H	R			210
317			H	R			131
318			H	R			
319			H	R			145
320			H	R			
321			H	R			
322			H	R			149
323			H	R			

Tablica 1 (nastavak)

Prim.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ³ ili R ⁴	R ⁵	R ⁶	Ta[°C]
324			H	R			
325			H	R			
326			H	R			
327			H	R			
328			H	R			176
329			H	R			
330			H	R			
331			H	R			

Tablica 1 (nastavak)

Prim.	R ²	R ³	R ⁴	Konfig. R ⁵ ili R ⁶	R ⁵	R ⁶	Taj-C
332			H	R			
333			H	R			
334							250
335							238

Kratice X¹ do X⁶ u gornjoj tablici za navedene ostatke označavaju vezu dotičnog ostatka s odgovarajućom skupinom R¹ do R⁶.

- 5 Kako je bilo pronađeno, spojevi opće formule (I) odlikuju se s višestrukim mogućnostima primjene na području terapije. Istaknute su takove mogućnosti primjene u kojima neku ulogu ima inhibicija specifičnih kinaza ciklusa stanice, posebno inhibicijski učinak na proliferaciju uzgajanih humanih tumorskih stanica, ali također i na proliferaciju drugih stanica, kao što su npr. endoteine stanice.
- 10 Kako se je moglo pokazati s FACS analizom, na inhibiciju proliferacije uzrokovanu sa spojevima prema izumu, se je moglo djelovati zatvaranjem stanice prije svega u fazi G2/M ciklusa stanice.

U toj fazi staničnog ciklusa, ovisno o upotrijebljenim stanicama, one se zatvaraju u toj fazi ciklusa stanice na određeno vrijeme prije uvođenja programirane smrti stanice. Zatvaranje u G2/M fazi staničnog ciklusa uzrokuje se npr. s inhibicijom specifičnih kinaza staničnog ciklusa. Studije na modelima organizama kao što su *Schizosaccharomyces pombe* ili *Xenopus*, ili istraživanja u ljudskim stanicama su pokazala da se prijelaz od G2 faze u mitozu regulira sa CDK1/ciklin B kinazom (Nurse, 1990). Ta kinaza, koju se također naziva i "mitosis promoting factor" (MPF), fosforilira i regulira na taj način veći broj proteina, kao što su npr. nuklearni lamin, kinezinu sličan motor protein, kondenzin i Golgi matriksni protein, koji imaju važnu ulogu kod razgradnje ovojnice jezgre, kod separacije centrosoma, u gradnji mitotičnog vretenastog aparata, u kondenzaciji kromosoma i razgradnji Golgi aparata (Nigg, E., 2001). Mišja stanična linija s temperaturne osjetljivim CDK1 mutantama kinaze pokazuje nakon povišenja temperature brzu razgradnju CDK1 kinaze nakon koje slijedi zatvaranje u G2/M fazi (Th'ng et al., 1990). Liječenje humanih tumorskih stanica s inhibitorima prema CDK1/ciklinu B kao što je npr. butirolakton također dovodi do zatvaranja u G2/M fazi i zatim do apoptoze (Nishio, et al. 1996). Daljnja kinaza, koja ima ulogu u fazi G2 i fazi mitoze, je Polo-like kinaze 1 (Plk1), koja je odgovorna za dozrijevanje centrosoma, za aktiviranje fosfataze Cdc25C, kao i za aktiviranje Anaphase Promoting Complex-a (Glover et al., 1998, Qian, et al., 2001). Injekcija Plk1 antitijela dovodi do G2 zatvaranja u netransformiranim stanicama, dok se tumorske stanice zatvaraju u fazi mitoze (Lane i Nigg, 1996). Osim toga, protein kinazi aurora B se također pripisuje bitnu funkciju pri ulasku u mitozu, Aurora B fosforilira histon H3 na Ser11 i time uvodi kondenzaciju kromosoma (Hsu, J.Y. et al., 2000). Međutim, specifično zatvaranje ciklusa stanice u G2/M fazi može se također uzrokovati npr. i s inhibicijom specifične fosfataze kao što je Cdc25C (Russell i Nurse, 1986). Kvaščeve gljivice s defektnim cdc25 genom zatvaraju se u G2 fazi, dok nadekspresija cdc25 dovodi do preuranjenog ulaska u fazu mitoze (Russell i Nurse, 1987). Zatvaranje u G2/M fazi može se također izazvati s inhibicijom određenih

motor proteina, takozvanih kinezina kao što je npr. Eg5 (Mayer et al., 1999), ili sa sredstvima koja stabiliziraju ili destabiliziraju mikrotubule (npr. kolhicin, taksol, etoposid, vinblastin, vinkristin) (Schrff i Horwitz, 1980).

Na temelju njihovih bioloških svojstava, spojevi opće formule I prema izumu, njihovi izomeri i njihove fiziološki podnošljive soli prikladni su za liječenje bolesti koje karakterizira prekomjerna ili nenormalna proliferacija stanica.

U takove bolesti spadaju, na primjer, virusne infekcije (npr. HIV i Kaposijev Sarkom); upalne i autoimunosne bolesti (npr. kolitis, artritis, Alzheimerova bolest, glomerulonefritis i zacjeljivanje ozljeda); bakterijske, gljivične i/ili infekcije s parazitima; leukemija, limfom i tvrdi tumori; kožne bolesti (npr. psorijaza); koštane bolesti; kardiovaskularne bolesti (npr. restenoza i hipertrofija). Oni su nadalje korisni kao zaštita od proliferirajućih stanica (npr. stanica kose, crijeva, krvi i progenitorskih stanica), protiv oštećenja DNA zračenjem, UV-liječenjem i/ili liječenjem sa citostaticima (Davis et al., 2001).

Novi spojevi mogu se upotrijebiti za prevenciju, za kratkotrajno i dugotrajno liječenje gore navedenih bolesti, također u kombinaciji s drugim aktivnim tvarima, koji se upotrebljavaju za iste indikacije, npr., sa citostaticima.

Djelovanje spojeva prema izumu utvrđeno je pokusu citotoksičnosti na uzgajanim humanim tumorskim stanicama i/ili FACS analizom, na primjer na HeLaS3 stanicama, U obje metode ispitivanja spojevi pokazuju vrlo dobru učinkovitost, tj. na primjer vrijednost EC_{50} u pokusu HeLaS3 citotoksičnosti manju od 5 μ mola, u pravilu manju od 1 μ mola.

Mjerenje citotoksičnosti na uzgajanim humanim tumorskim stanicama

Za mjerenje citotoksičnosti na uzgajanim humanim tumorskim stanicama stanice cervikalnog karcinoma tumorske stanične linije HeLaS3 (dobivene od American Tissue Culture Collection (ATCC)) uzgajane su u Ham's F12 mediju (Life Technologies) i 10%-tnom fetalnom govedem serumu (Life Technologies) i pobrane su u log fazi rasta. Zatim su stanice HeLaS3 stavljene u pločice s 96 jamica (Costar) s gustoćom od 1000 stanica po jamici i inkubirane su preko noći u inkubatoru (pri 37°C i 5% CO_2), pri čemu je samo 6 jamica svake pločice nadopunjeno s medijem (3 jamice za kontrolu medija, 3 jamice za inkubaciju s reduciranim Alamar Blue). Aktivne tvari su dodane u stanice u različitim koncentracijama (otopljene u DMSO; krajnja koncentracija: 1%) (u svakom slučaju kao trostruko određivanje). Nakon 72 sata inkubacije u svaku jamicu je dodano po 20 μ l Alamar Blue (AccuMed International) i stanice su dalje inkubirane 7 sati. Za kontrolu, u 3 jamice je dodano po 20 μ l reduciranog Alamar Blue (Alamar Blue reagent koji je držan 30 min u autoklavu). Nakon 7 h inkubacije, utvrđena je promjena boja reagenta Alamar Blue u pojedinim jamicama u Perkin Elmer fluorescentnom spektrofotometru (pobuda 530 nm, emisija 590 nm, raspori 15, ukupno vrijeme 0,1). Količina promijenjenog reagenta Alamar Blue predstavlja metaboličku aktivnost stanica. Relativna aktivnost stanica izračunata je u postocima kontrole (HeLa S3 stanice bez inhibitora) i utvrđena je koncentracija aktivne tvari koja inhibira aktivnost stanice za 50% (IC_{50}). Pri tome su vrijednosti izračunate iz srednje vrijednosti od tri pojedinačna određivanja - uz korekciju vrijednosti slijepog pokusa (kontrola medija).

FACS analiza

Propidij jodid (PI) se veže stehiometrijski na DNA dvostruke uzvojnice i stoga je prikladan za određivanje postotka stanica u G1, S, i G2/M fazi staničnog ciklusa na osnovi sadržaja stanične DNA. Stanice u G0 i G1 fazi imaju diploidan DNA sadržaj (2N), dok stanice u G2 ili mitozu imaju 4N DNA sadržaj.

Za PI obojenje zasadi se, na primjer, 0,4 Mio HeLaS3 stanica na dno boce od 75 cm^2 za stanične kulture, nakon 24 sata se doda 1% DMSO kao kontrolu ili ispitnu tvar u različitim koncentracijama (u 1%-tnom DMSO). Stanice se inkubiraju 24 sata s ispitnom tvari, odnosno s DMSO, i zatim se isperu 2 puta s PBS-om i odvoje se s tripsin/EDTA. Stanice se zatim centrifugiraju (1000 okr/min, 5 min, 4°C), i stanični talog se 2 puta ispere s PBS-om. Zatim se stanice ponovno suspendiraju u 0,1 ml PBS-a. Stanice se zatim fiksiraju sa 80%-tnim etanolom 16 sati pri 4°C ili alternativno 2 sata pri -20°C. Fiksirane stanice (10^8 stanica) se centrifugiraju (1000 okr/min, 5 min, 4°C), isperu se s PBS-om i zatim se još jednom centrifugiraju. Stanični talog se ponovno suspendira u 2 ml Tritona X-100 u 0,25%-tnom PBS-u i inkubiraju 5 min na ledu. Zatim se doda 5 ml PBS-a i ponovno se centrifugira. Stanični talog ponovno suspendira u 350 μ l PI otopini boje (0,1 mg/ml RNaza A, 10 μ g/ml propidij jodid u $1 \times$ PBS). Stanice se inkubiraju 20 minuta u mraku s puferom boje i zatim se prenesu u posudu za mjerenja uzoraka za FACS Scan. DNA mjerenje se vrši u Becton Dickinson FACS Analyzer-u, s argonskim laserom (500 mW, emisija 488 nm), i DNA Cell Quest programom (BD). Logaritamska PI fluorescencija se utvrdi s band-pass filterom (BP 585/42). Brojčano određivanje populacije stanica u pojedinačnim fazama ciklusa stanica vrši se pomoću ModFit LT programa tvrtke Becton Dickinson.

Spojevi opće formule (I) mogu se primijeniti sami ili u kombinaciji s drugim aktivnim tvarima prema izumu, prema potrebi također i u kombinaciji s drugim farmakološki aktivnim tvarima.

Prikladni primjenski oblici jesu na primjer tablete, kapsule, čepići, otopine, posebno otopine za injekcije (s.c., i.v., i.m.) i infuziju, sokovi, emulzije ili disperzijski prah. Pri tome, udio farmaceutski učinkovitog spoja (spojeva) je u svakom slučaju u području od 0,1-90 mas. %, ponajprije 0,5-50 mas. % od ukupnog sastava, tj. količinama koje su dovoljne da se dobije navedeno područje doziranja. Navedene doze mogu se, prema potrebi, dati više puta dnevno. Odgovarajuće tablete se mogu dobiti na primjer miješanjem jedne ili više aktivnih tvari s poznatim pomoćnim sredstvima, na primjer s inertnim sredstvima za razrjeđivanje, kao što je kalcijev karbonat, kalcijev fosfat ili mliječni šećer, sa sredstvima za rastvaranje kao što je kukuruzni škrob ili alginska kiselina, s vezivima kao što je škrob ili želatina, s kliznim sredstvima kao što je magnezijev stearat ili talk, i/ili sa sredstvima za postizanje depot efekta, kao što je karboksimetilceluloza, celulozni acetat ftalat, ili polivinil acetat. Tablete se također mogu sastojati iz više slojeva.

Odgovarajuće dražeje se mogu proizvesti prevlaćanjem jezgri proizvedenih analogno tabletama sa sredstvima koja se uobičajeno koriste za prevlake dražeja, kao što su na primjer kolidon ili šelak, guma arabika, talk, titanov dioksid ili šećer. Za postizanje depot efekta ili za izbjegavanje nekompatibilnosti, jezgre se također mogu sastojati iz više slojeva. Jednako tako se košuljica dražeja može također sastojati iz više slojeva, pri čemu se mogu upotrijebiti pomoćni materijali koji su spomenuti gore kod tableta.

Sokovi aktivne tvari prema izumu, odnosno kombinacije aktivnih tvari mogu dodatno sadržavati još i zaslađivače kao saharin, ciklamat, glicerol ili šećer kao sredstvo za poboljšavanje okusa, npr. mirise kao vanilin ili ekstrakt naranče. Osim toga, oni mogu sadržavati pomoćna sredstva za suspendiranje ili za zgušnjavanje kao što su natrij karboksimetilceluloza, kvasila, na primjer proizvode kondenzacije masnih alkohola i etilen oksida, ili zaštitne tvari kao što je p-hidroksibenzoat.

Injekcijske i infuzijske otopine pripremaju se na uobičajen način, npr. s dodatkom izotonantnih sredstva, konzervansa, kao što su p-hidroksibenzoati, ili stabilizatori, kao što su alkalije soli etilendiamin-tetraoctene kiseline, prema potrebi uz upotrebu emulgatora i/ili sredstava za disperziranje, pri čemu se, na primjer, pri upotrebi vode kao sredstva za razrjeđivanje mogu također upotrijebiti prema potrebi i organska otapala kao sredstva za pospješivanje otapanja, odnosno kao pomoćna otapala, i pune se u bočice za injekcije ili u ampule ili u boce za infuziju.

Kapsule koje sadrže jednu ili više aktivnih tvari, odnosno kombinaciju aktivnih tvari mogu se proizvesti na primjer tako da se aktivnu tvar pomiješa s inertnim nosačem kao što je mliječni šećer ili sorbit i puni se u želatinske kapsule.

Prikladni čepići mogu se proizvesti, na primjer, miješanjem s nosačem predviđenim za tu svrhu, kao što su neutralne masti ili polietilenglikol, odnosno njihovi derivati.

Kao pomoćne tvari mogu se spomenuti na primjer voda, farmaceutski nedvojbeno organska otapala kao parafini (npr. naftne frakcije), ulja biljnog porijekla (npr. kikirikijevo ili sezamovo ulje), mono- ili polifunkcionalni alkoholi (npr. etanol ili glicerol), nosači kao npr. prirodno kameno brašno (npr. kaolin, ilovače, talk, kreda), sintetičko kameno brašno (npr. visoko disperzna silicijeva kiselina i silikati), šećer (npr. iz šećerne trske, mliječni šećer i groždani šećer), emulgatori (npr. lignin, sulfatna lužina, metilceluloza, škrob i polivinilpirolidon) i klizna sredstva (npr. magnezijev stearat, talk, stearinska kiselina i natrijev laurilsulfat).

Aplikacija se vrši na uobičajen način, ponajprije oralno ili transdermalno, posebno povoljno oralno. U slučaju oralne primjene, osim navedenih nosača tablete mogu razumijivo sadržavati također i dodatke kao što su npr. natrijev citrat, kalcijev karbonat i dikalcijev fosfat zajedno s različitim dodacima kao što je škrob, ponajprije krumpirov škrob, želatina i slično. Za tabletiranje se također se mogu upotrijebiti i klizna sredstva kao magnezijev stearat, natrijev laurilsulfat i talk. U slučaju vodenih suspenzija aktivne tvari se osim gore navedenih pomoćnih tvari mogu pomiješati s različitim sredstvima za poboljšavanje okusa ili s bojilima. Za slučaj parenteralne primjene mogu se upotrijebiti otopine aktivne tvari uz upotrebu prikladnih tekućih nosača.

Doziranje za intravensku primjeri ju je od 1 do 1000 mg na sat, ponajprije između 5 i 500 mg na sat.

Unatoč tome, može prema potrebi biti nužno odstupiti od navedenih količina i to ovisno o tjelesnoj težini, odnosno o načinu aplikacije, o pojedinačnoj reakciji na lijek, o načinu formuliranja i o trenutku, odnosno razmacima između davanja lijeka. Tako u nekim slučajevima mogu biti dovoljne i manje doze od gore na vene najmanje količine, dok se u drugim slučajevima mora prekoračiti gornju navedenu granicu. U slučaju aplikacije većih količina može biti preporučljivo davanje lijeka podijeliti u više manjih pojedinačnih davanja tijekom dana.

Slijedeći primjeri formuliranja prikazuju predloženi izum, ali oni nemaju svrhu ograničavanja njegovog opsega.

Primjeri farmaceutskih formulacija

A) Tablete

1 tableta sadrži:

5	aktivna tvar	100 mg
	mlječni šećer	140 mg
	kukuruzni škrob	240 mg
	polivinilpirolidon	15 mg
	magnezijev stearat	<u>5 mg</u>
10		500 mg

Zajedno se pomiješaju fino samljevena aktivna tvar, mlječni šećer i dio kukuruznog škroba. Smjesu se prosije, zatim ju se navlaži s otopinom polivinilpirolidona u vodi, zgnječi, mokro se granulira i osuši. Granulat, ostatak kukuruznog škroba i magnezijev stearat se prosiju i međusobno pomiješaju. Smjesu se preša u tablete prikladnog oblika i veličine.

B) Tablete

1 tableta sadrži:

	aktivna tvar	80 mg
	mlječni šećer	55 mg
20	kukuruzni škrob	190 mg
	mikrokristalinična celuloza	35 mg
	polivinilpirolidon	15 mg
	natrij karboksimetil škrob	23 mg
	magnezijev stearat	<u>2 mg</u>
25		400 mg

Zajedno se pomiješaju fino samljevena aktivna tvar, dio kukuruznog škroba, mlječni šećer, mikrokristalinična celuloza i polivinilpirolidon. Smjesu se prosije i s ostatkom kukuruznog škroba i vode se preradi u granulat koji se osuši i prosije. K tome se doda natrij karboksimetil škrob i magnezijev stearat, pomiješa se i smjesu se preša u tablete prikladnog oblika i veličine.

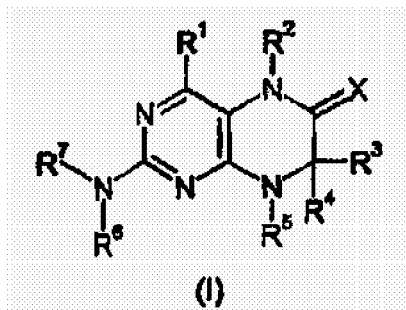
C) Otopina za ampule

	aktivna tvar	50 mg
35	natrijev klorid	50 mg
	voda za inj.	5 ml

Aktivnu tvar se otopi u vodi, pri vlastitoj pH vrijednosti ili prema potrebi pri pH 5,5-6,5 i pomiješa se s natrijevim kloridom kao izotonantom. Dobivenu otopinu se profiltrira da se oslobodi od pirogena i filtrat se pod aseptičnim uvjetima puni u ampule, koje se zatim steriliziraju i zatale. Ampule sadrže 5 mg, 25 mg ili 50 mg aktivne tvari.

PATENTNI ZAHTEJEVI

45 1. Spojevi opće formule (I),



naznačeni time, da

R^1 predstavlja ostatak odabran iz skupine koju čine vodik, NH_2 , XH , halogen i C_1 - C_3 -alkilna skupina koja je prema potrebi supstituirana s jednim ili više halogenih atoma,

50 R^2 je ostatak odabran iz skupine koju čine vodik, CHO , XH , $-X-C_1-C_2$ -alkil i prema potrebi supstituirana C_1 - C_3 -alkilna skupina,

R^3 i R^4 su jednaki ili različiti i predstavljaju ostatak odabran iz skupine koju čine prema potrebi supstituirani C_1 - C_{10} -alkil, C_2 - C_{10} -alkenil, C_2 - C_{10} -alkinil, aril, heteroaril, C_3 - C_8 -cikloalkil, C_3 - C_8 -heterocikloalkil, -X-aril, -X-heteroaril, -X-cikloalkil, -X-heterocikloalkil, -NR⁸-aril, -NR⁸-heteroaril, -NR⁸-cikloalkil i -NR⁸-hetero-cikloalkil, ili

ostatak odabran iz skupine koju čine vodik, halogen, COXR⁸, CON(R⁸)₂, COR⁸ i XR⁸, ili

R^3 i R^4 tvore zajedno alkilni most koji ima 2 do 5 članova i koji može sadržavati 1 do 2 heteroatoma,

R^5 je vodik ili ostatak odabran iz skupina koju čine prema potrebi supstituirani C_1 - C_{10} -alkil, C_2 - C_{10} -alkenil, C_2 - C_{10} -alkinil, aril, heteroaril i C_3 - C_6 -cikloalkil, ili

R^3 i R^5 ili R^4 i R^5 zajedno tvore zasićen ili nezasićen C_3 - C_4 -alkilni most, koji može imati 1 do 2 heteroatoma,

R^6 je prema potrebi supstituirani aril ili heteroaril,

R^7 je vodik ili -CO-X- C_1 - C_4 -alkil, i

X je, u svakom slučaju međusobno neovisno, O ili S,

R^8 je, u svakom slučaju međusobno neovisno, vodik ili ostatak odabran iz skupine koju čine prema potrebi supstituirani C_1 - C_4 -alkil, C_2 - C_4 -alkenil, C_2 - C_4 -alkinil i fenil,

prema potrebi u obliku njihovih tautomera, njihovih racemata, njihovih enantiomera, njihovih diastereomera i njihovih smjesa, kao također i prema potrebi njihove farmakološki nedvojbene kiselinske adicijske soli.

2. Spojevi prema zahtjevu 1, **naznačeni time**, da

X i R^6 imaju navedeno značenje, i

R^1 je vodik,

R^2 je ostatak odabran iz skupine koju čine CHO, OH, i skupina -CH₃

R^3 i R^4 , jednaki ili različiti, predstavljaju ostatak odabran iz skupine koju čine vodik, prema potrebi supstituirani C_1 - C_6 -alkil, C_2 - C_6 -alkenil, C_2 - C_6 -alkinil, C_3 - C_7 -cikloalkil, ili

R^3 i R^4 zajedno tvore C_2 - C_5 -alkilni most,

R^5 je ostatak odabran iz skupine koju čine prema potrebi supstituirani C_1 - C_{10} -alkil, C_2 - C_{10} -alkenil, C_2 - C_{10} -alkinil i C_3 - C_6 -cikloalkil, ili

R^3 i R^4 ili R^4 i R^5 tvore zajedno zasićen ili nezasićen most, koji može imati 1 do 2 heteroatoma, i

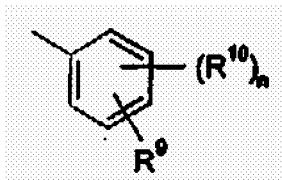
R^7 je vodik,

prema potrebi u obliku njihovih tautomera, njihovih racemata, njihovih enantiomera, njihovih diastereomera i njihovih smjesa, kao također i prema potrebi njihove farmakološki nedvojbene kiselinske adicijske soli.

3. Spojevi prema zahtjevu 1 ili 2, **naznačeni time**, da

R^1 - R^5 , R^7 , R^8 i X imaju navedeno značenje, i

R^6 je ostatak opće formule



u kojoj

n je 1, 2, 3 ili 4,

R^9 je ostatak odabran iz skupine koju čine prema potrebi supstituirani C_1 - C_6 -alkil, C_2 - C_6 -alkenil, C_2 - C_6 -alkinil, -CONH- C_1 - C_{10} -alkilen, -O-aril, -O-heteroaril, -O-cikloalkil, -O-heterocikloalkil, aril, heteroaril, cikloalkil i heterocikloalkil ili

ostatak odabran iz skupine koju čine -O- C_1 - C_6 -alkil-Q¹, -CONR⁸- C_1 - C_{10} -alkil-Q¹, -CONR⁸- C_2 - C_{10} -alkenil-Q¹, -CONR⁸-Q², halogen, OH, -SO₂R⁸, -SO₂N(R⁸)₂, -COR⁸, -COOR⁸, -N(R⁸)₂, -NHCOR⁸, CONR⁸OC₁- C_{10} -alkil-Q¹ i CONR⁸OQ²,

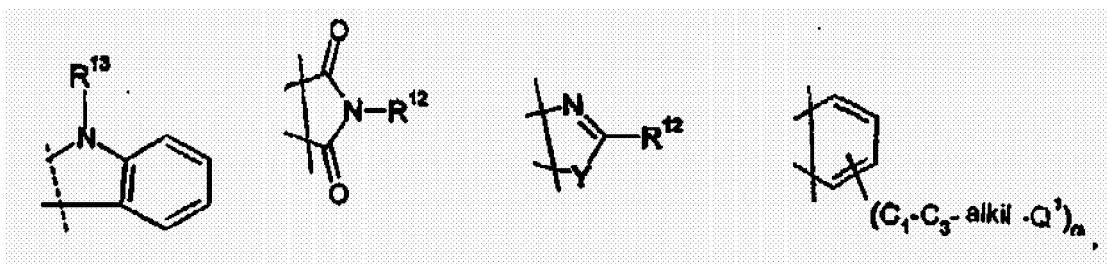
Q¹ je vodik, -NHCOR⁸, ili ostatak odabran iz skupine koju čine prema potrebi supstituirani -NH-aril-, -NH-heteroaril, aril-, heteroaril-, C_3 - C_8 -cikloalkil- i heterocikloalkilna skupina,

Q² je vodik ili ostatak odabran iz skupine koju čine prema potrebi supstituirani aril-, heteroaril-, C_3 - C_8 -hetero cikloalkil, C_3 - C_8 -cikloalkil i C_1 - C_4 -alkil- C_3 - C_8 -cikloalkilna skupina,

R^{10} su jednaki ili različiti i predstavljaju ostatak odabran iz skupine koju čine prema potrebi supstituirani C_1 - C_6 -alkil, C_2 - C_6 -alkenil i C_2 - C_6 -alkinil, -O- C_1 - C_6 -alkil, -O- C_2 - C_6 -alkenil, -O- C_2 - C_6 -alkinil, C_3 - C_6 -heterocikloalkil i C_3 - C_6 -cikloalkil, ili

ostatak odabran iz skupine koju čine vodik, -CONH₂, -COOR⁸, -OCON(R⁸)₂, -N(R⁸)₂, -NHCOR⁸, -NHCON(R⁸)₂, -NO₂ i halogen, ili

susjedni radikali R^9 i R^{10} zajedno tvore most općih formula



Y je O, S ili NR^{11} ,

m je 0, 1 ili 2,

R^{11} je vodik ili $\text{C}_1\text{-C}_2$ -alkil, i

R^{12} je vodik ili ostatak odabran iz skupine koju čine prema potrebi supstituirani fenil, piridil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, $\text{-C}_1\text{-C}_3$ -alkil-fenil, $\text{-C}_1\text{-C}_3$ -alkil-piridil, $\text{-C}_1\text{-C}_3$ -alkil-pirazinil, $\text{-C}_1\text{-C}_3$ -alkil-pirimidinil i $\text{-C}_1\text{-C}_3$ -alkil-piridazinil,

R^{13} je $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkil,

prema potrebi u obliku njihovih tautomera, njihovih racemata, njihovih enantiomera, njihovih diastereomera i njihovih smjesa, kao također i prema potrebi njihove farmakološki nedvojbene kiselinske adicijske soli.

4. Spojevi prema bilo kojem zahtjevu 1 do 3, **naznačeni time**, da

$\text{R}^3\text{-R}^6$, R^8 i X imaju navedena značenja, i

R^1 je vodik,

R^2 je CH_3 , i

R^7 je vodik,

prema potrebi u obliku njihovih tautomera, njihovih racemata, njihovih enantiomera, njihovih diastereomera i njihovih smjesa, kao također i prema potrebi njihove farmakološki nedvojbene kiselinske adicijske soli.

5. Spoj formule I prema bilo kojem zahtjevu 1 do 4 **naznačen time**, da se on upotrebljava kao lijek.

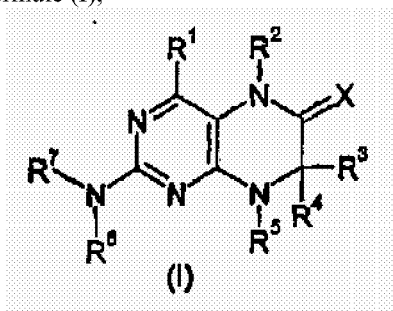
6. Spoj formule I prema bilo kojem zahtjevu 1 do 4, **naznačen time**, da se on upotrebljava kao lijek s antiproliferativnim učinkom.

7. Upotreba spoja formule I, **naznačena time**, da se on koristi za proizvodnju lijeka za liječenje i/ili prevenciju raka, infekcija, upalnih i autoimunskih bolesti.

8. Postupak za liječenje i/ili prevenciju raka, infekcija, upalnih i autoimunskih bolesti, **naznačen time**, da se pacijentima daje učinkovitu količinu spoja formule I prema zahtjevima 1 do 4.

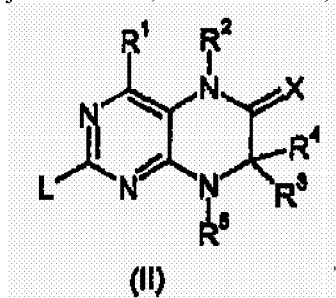
9. Farmaceutski pripravci, **naznačeni time**, da oni kao aktivnu tvar sadrže jedan ili više spojeva opće formule (I) prema bilo kojem zahtjevu 1 do 4 ili njegove fiziološki učinkovite soli prema potrebi u kombinaciji s uobičajenim pomoćnim tvarima i/ili nosačima.

10. Postupak za proizvodnju spoja opće formule (I),



u kojoj

$\text{R}^1\text{-R}^7$ i X imaju značenja navedena u zahtjevima 1 do 4, **naznačen time**, da spoj opće formule (II)

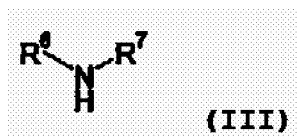


u kojoj

$\text{R}^1\text{-R}^5$ i X imaju značenja navedena u zahtjevima 1 do 4 i

L je izlazna skupina,

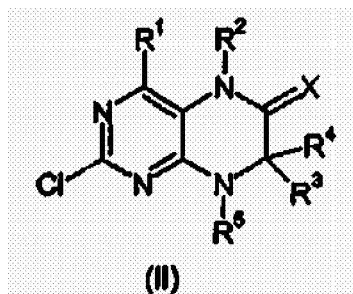
reagira s prema potrebi supstituiranim spojem opće formule (III)



u kojoj

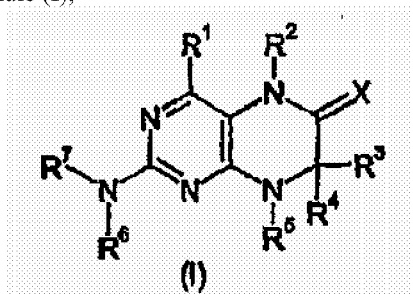
R^6 i R^7 imaju značenja navedena u zahtjevima 1 do 4.

11. Spoj formule (II),



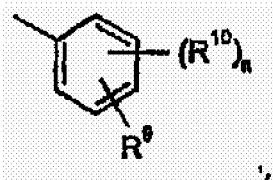
naznačen time, da R^1 - R^5 i X imaju značenja navedena u zahtjevima 1 do 4.

12. Postupak za pripravu spoja opće formule (I),

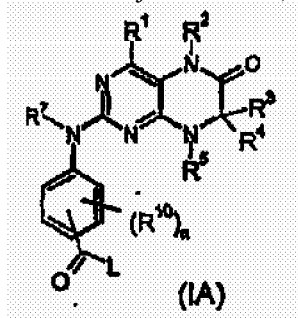


u kojoj

R^6 predstavlja ostatak opće formule



R^9 je prema potrebi supstituirani ostatak $-\text{CONH}-\text{C}_1-\text{C}_{10}$ -alkilen ili ostatak odabran iz skupine koju čine $-\text{CONR}^8-\text{C}_1-\text{C}_{10}$ -alkil- Q^1 , $-\text{CONR}^8-\text{C}_1-\text{C}_{10}$ -alkenil- Q^1 , $-\text{CONR}^8-\text{Q}^3$ i $-\text{COOR}^8$, i R^1 - R^5 , R^7 , R^{10} , n i X imaju značenja navedena u zahtjevima 1 do 4, **naznačen time**, da spoj opće formule (IA)



u kojoj

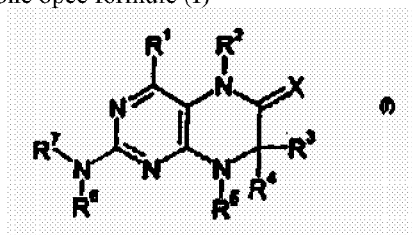
R^1 do R^5 , R^7 , R^{10} i n imaju značenja navedena u zahtjevima 1 do 4, i

L je izlazna skupina,

reagira s primarnim ili sekundarnim aminom u odgovarajući amid, ili s alkoholom u odgovarajući ester.

SAŽETAK

Izum se odnosi na nove dihidropteridinone opće formule (I)



- 5 u kojoj su skupine X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ i R⁶ definirane kao u patentnim zahtjevima i opisu, na njihove izomere, na postupak za proizvodnju tih dihidropteridinona i na njihovu upotrebu kao lijekova.