



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20050187 A2

HR P20050187 A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.⁷: C 07 D 213/74
C 07 D 401/12
C 07 D 213/73
C 07 D 213/75
C 07 D 409/12
C 07 D 401/04
C 07 D 413/14
C 07 D 401/14
C 07 D 413/04
C 07 D 417/10
C 07 D 213/61
C 07 D 417/04
A 61 K 31/44
A 61 P 19/00
A 61 P 35/00

(21) Broj prijave u HR: P20050187A
(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 25.02.2005.
(43) Datum objave prijave patenta u HR: 31.10.2005.
(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP03/007964
Datum podnošenja međunarodne prijave 22.07.2003.
(87) Broj međunarodne objave: WO 04/013102
Datum međunarodne objave 12.02.2004.

(31) Broj prve prijave: 102 35 690.4
103 28 036.7

(32) Datum podnošenja prve prijave: 31.07.2002.
19.06.2003.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: DE
DE

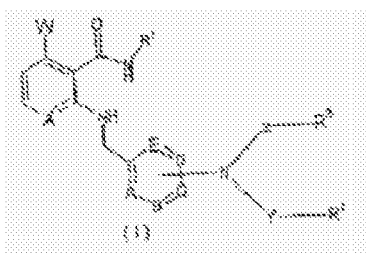
(71) Podnositelj prijave:
(72) Izumitelji:

Schering Aktiengesellschaft, Müllerstrasse 178, 13342 Berlin, DE
Andreas Huth, Eichbuschallee 1, 12437 Berlin, DE
Martin Krüger, Heerruferweg 7a, 13465 Berlin, DE
Ludwig Zorn, Osianderweg 45a, 13509 Berlin, DE
Stuart Ince, Stephanstrasse 52, 10559 Berlin, DE
Karl-Heinz Thierauch, Hochwildpfad 45, 14169 Berlin, DE
Andreas Menrad, Allerstrasse 7, 16515 Oranienburg, DE
Martin Haberey, Steinstrasse 1, 12169 Berlin, DE
Holger Hess-Stump, Wildganssteig 97, 13503 Berlin, DE
Dragutin Sikirić, Zagreb, HR

(74) Punomoćnik:

(54) Naziv izuma: VEGFR-2 I VEGFR-3 INHIBITORNI ANTRANILAMIDPIRIDINI

(57) Sažetak: Biti će opisani VEGFR-2 i VEGFR-3 inhibitorni antranilamidpiridinamidi, njihovo spravljanje i primjena kao lijekova za tretman oboljenja, koja budu izazvana preko perzistentne angiogeneze, kao i međuprodukti u spravljanju ovih spojeva. Izumom predloženi spojevi su primjenjivi npr. kod tumora ili rasta metastaza, psorijaze, Kaposis sarkoma, restenoze, kao npr. stentom uzrokovanih restenoza, endometrioze, Kronove bolesti, Hodginsove bolesti, leukemije, artritisa, kao što je reumatoidni artritis, hemangioma, angiofibroma, oboljenja očiju, kao dijabetička retinopatija, neovaskularni glaukom, oboljenja bubrega, kao glomerulonefritis, dijabetička nefropatija, maligne nefroskleroze, trombični mikroangiopatski sindrom, odbacivanja izazvana transplantacijama i glomerulopatija, fibrotična oboljenja, kao ciroza jetre, proliferativna oboljenja mezangijalnih stanica, arterioskleroza, oštećenja živčanih stanica i za zaustavljanje reokluzije krvnih sudova nakon tretmana balon-kateterima, kod protetike sudova ili nakon ugradnje mehaničkih pomagala za otvaranje krvnih žila, kao npr. stentovi, kao imunosupresivi, kao pomoć pri zacjeljivanju rana, kod staračkih pjega i kod kontaktnog dermatitisa, koristiti. Izumom predloženi spojevi su isto tako primjenjivi kao VEGFR-3 inhibitori, kod limfangiogeneze.



HR P20050187 A2

OPIS IZUMA

Izum se odnosi na VEGFR-2 i VEGFR-3 inhibitorne antranilamidpiridine, njihovo spravljanje i primjenu kao lijekova za tretman oboljenja, koja su izazvana perzistentnom angiogenezom kao i međuprodukata u spravljanju ovih spojeva.

Perzistentna angiogeneza može biti uzrok ili pretpostavka kod različitih oboljenja kao tumori ili rast metastaza, psorijaze, artritisa, kao reumatoidni artritis, hemangiom, angiofibrom, oboljenja očiju, kao dijabetička retinopatija, neovaskularni glaukom, oboljenja bubrega, kao glomerulonefritis, dijabetička nefropatija, maligna nefroskleroza, trombični mikroangiopatski sindromi, odbacivanja organa nakon transplantacije i glomerulopatija, fibrotična oboljenja, kao ciroza jetre, proliferativna oboljenja mezangijalnih stanica i arterioskleroza ili mogu dovesti do pogoršanja kod ovih oboljenja.

Perzistentna angiogeneza će biti preko faktora VEGF, preko njegovog receptora inducirana. Da bi VEGF svoje djelovanje mogao razviti, potrebno je, da se VEGF spaja na receptor i da izaziva jedno tirozinfosforiliranje.

Jedna direktna ili indirektna inhibicija VEGF-receptora (VEGF = vaskularni endotelijski faktor rasta) može u tretmanu takvih oboljenja i drugih VEGF-induciranih patoloških angiogeneza i vaskularnih permeabilnih uvjeta, kao tumor-vaskularizacija, biti primjenjen. Primjerice, poznato je da preko topljivih receptora i antitijela protiv VEGF, rast tumora može biti zakočen.

Iz WO 00/27820 (npr. primjer 38) su poznati antranilamidpiridoni, koji kao lijekovi za tretman psorijaze, artritisa, kao reumatoidni artritis, hemangiom, angiofibrom, oboljenja očiju, kao dijabetička Retinopatija, neovaskularni glaukom, oboljenja bubrega, kao glomerulonefritis, dijabetička nefropatija, maligna nefroskleroza, trombični mikroangiopatski sindromi, odbacivanja organa nakon transplantacije i glomerulopatija, fibrotična oboljenja, kao ciroza jetre, proliferativna oboljenja mezangijalnih stanica, arterioskleroza, oboljenja živčanog tkiva i za zaustavljanje reokluzije krvnih sudova nakon tretmana s balon-katetrom, kod protetike krvnih sudova ili nakon umetanja mehaničkih pomagala za otvaranje krvnih sudova, kao npr. stentovi, dolaze do izražaja.

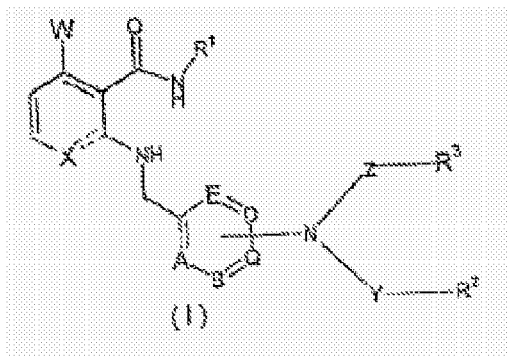
Iz WO 00/27820 poznati spojevi su u navedenim indikacijama općenito djelotvorni, ali njihovo djelovanje je slabo izraženo.

Nadalje su iz WO 00/27819 (primjer 2.54) amidi antranilne kiseline poznati, koji su isto djelotvorni, ali isto dobru inhibiciju citokroma P 450 Izoenzima 3A4 pokazuju. Citokrom P450 izoenzim 3A4 je jedan od najznačajnijih metaboličkih enzima, preko kojeg se razgrađuju lijekovi. Inhibicija tog izoenzima vodi do nepoželjnih međudjelovanja lijekova, posebno kod multimorbidnih (višestruko oboljelih pacijenata). Nadalje postoji problem, da kod jedne kombinirane terapije s drugim lijekovima, nastupa povišeni toksicitet, koji iz zaustavljanja razgradnje spojeva i time povezanim povišenjem razine seruma rezultira.

Stoga postoji želja za spojevima, koji su s jedne strane djelotvorni, a s druge strane bolje podnošljivi, odnosno ne pokazuju nepoželjne dodatne pojave.

Stoga postoji želja za spojevima koji su s jedne strane djelotvorni, a s druge strane podnošljiviji.

Utvrđeno je da spojevi opće formule I,



u kojima

X za CH ili N stoji,

W za vodik ili fluor stoji,

A, B, D

E i Q svaki neovisno međusobno za jedan dušik ili ugljik-atom stoji, pri čemu u prstenu samo maksimalno 2

- atoma dušika mogu biti,
 1 R¹ stoji za aril ili heteroaril, koji isto tako jedno ili višestruko, isto ili različito sa halogen, hidroksi, C₁-C₁₂-alkil, C₃-C₆-cikloalkil, C₃-C₆-alkenil, C₂-C₆-alkinil, aralkiloksi, C₁-C₁₂-alkoksi, Halo-C₁-C₆-alkil, cijano-C₁-C₆-alkil ili sa skupinama
 5 =O, -SO₂R⁶ ili -OR⁵ može biti supstituiran, pri čemu C₁-C₆-alkil isto tako sa skupinama -OR⁵ ili NR⁹R¹⁰ može biti supstituiran,
 Y i Z svaki neovisno međusobno za spoj ili za skupinu =CO, =CS ili =SO₂ stoji,
 R² i R³ neovisno međusobno za vodik ili za skupine -CONR⁹R¹⁰, -SO₂R⁶, -COR¹¹, -COC₁-C₆-alkil, -CO-C₁-C₆-alkil -R¹¹, -NR⁹R¹⁰ ili za isto tako jedno ili višestruko, isto ili različito sa halogenom, cijano, C₁-C₁₂-alkil, C₁-C₁₂-alkoksi, hidroksi-C₁-C₆-alkil, halo-C₁-C₆-alkil ili sa skupinama NR⁷R⁸, -OR⁵, -C₁-C₆-alkil-OR⁵, -SR⁴, -SOR⁴ ili -SO₂R⁶ supstituirani C₁-C₆-alkil, C₃-C₁₀-cikloalkil, C₃-C₆-cikloalkenil, aril ili heteroaril stoji, ili
 10 R², R³, Y i Z zajedno sa atomima dušika jedan 3-8-člani zasićeni ili nezasićeni prsten tvore, koji isto tako daljnje heteroatome u prstenu mogu sadržavati i isto tako jedno ili višestruko, iste ili različite sa halogenom, cijanom, C₁-C₁₂-alkil, C₁-C₁₂-alkoksi, halo-C₁-C₆-alkil, hidroksi-C₁-C₆-alkil ili sa skupinama =O, -OR⁵, -SR⁴, -SOR⁴ ili -SO₂R⁶ može biti supstituiran,
 15 R⁴ za C₁-C₁₂-alkil, aril ili heteroaril stoji,
 R⁵ za vodik, C₁-C₁₂-alkil, C₃-C₁₀-cikloalkil, C₁-C₁₂-alkoksi, halo-C₁-C₁₂-alkil ili halo-C₃-C₆-cikloalkil stoji,
 R⁶ za vodik, C₁-C₁₂-alkil, halo-C₁-C₁₂-alkil, aril ili Heteroaril ili za skupine -NR⁹R¹⁰ stoji, pri čemu aril ili Heteroaril sam isto tako jedno ili višestruko, isto ili različito sa C₁-C₁₂-alkil, C₁-C₆-alkoksi, halogen ili
 20 halo-C₁-C₆-alkoksi može biti supstituiran.
 R⁷ i R⁸ neovisni međusobno za vodik ili C₁-C₁₂-alkil stoje, i
 R⁹ i R¹⁰ neovisni međusobno za vodik, C₁-C₆-alkil, C₂-C₆-alkenil, aril, C₃-C₈-cikloalkil ili za skupine -CONR⁷R⁸, ili za isto tako jedno ili višestruko, isto ili različito sa aril, morfolino, hidroksi, halogen, C₁-C₁₂-alkil stoje, pri čemu aril sam isto tako jedno ili višestruko, isto ili različito sa C₁-C₆-alkoksi ili halo-C₁-C₆-alkil može biti
 25 supstituiran, ili
 R⁹ i R¹⁰ zajedno jedan 5-8-člani prsten tvore, koji daljnje heteroatome može sadržavati, i
 R¹¹ za C₁-C₆-alkil, C₁-C₆-alkoksi, hidroksi-C₁-C₆-alkil, hidroksi-C₁-C₆-alkoksi, C₃-C₆-cikloalkil, fenil, piridil, bifenil ili naftil stoji, pri čemu fenil sam jedno ili višestruko, isto ili različito sa C₁-C₆-alkil ili halo-C₁-C₆-alkil može biti supstituiran, označavaju, kao i njihovi izomeri, diastereoizomeri, tautomeri i soli pokazuju poboljšana
 30 svojstva, što znači dobro djelovanje kod istovremeno smanjene CYP450 3A4 inhibicije pokazuju.
- Izumom predloženi spojevi sprječavaju tirozin-fosforiliranje, odnosno zaustavljaju perzistentnu angiogenezu i time rast i širenje tumora, pri čemu se oni posebno kroz smanjenu inhibiciju izoformi citokroma P450 (3A4) odlikuju.
- 35 Medikamentna primjena izumom predloženih spojeva može stoga isto bez obzira na prateće likekove koji se apliciraju, koji će biti razgrađeni preko tih izoformi, uslijediti bez rizika.
- Pod alkilom se jedan ravnolančani ili razgranjeni alkilni ostatak, kao primjerice metil, etil, propil, izopropil, butil, izobutil, sek. Butil, pentil, izopentil ili heksil, heptil, oktil, nonil, decil, undecil, dodecil, može razumjeti.
- 40 Pod alkoksi se može jedan ravnolančani ili razgranjeni alkoksiostatak, kao primjerice metiloksi, etiloksi, propiloksi, izopropiloksi, butiloksi, izobutiloksi, sek. Butiloksi, pentiloksi, izopentiloksi, heksiloksi, heptiloksi, oktiloksi, noniloksi, deciloksi, undeciloksi ili dodeciloksi razumjeti.
- 45 Pod cikloalkilom mogu se monociklički alkilni prstenovi kao ciklopropil, ciklobutil, ciklopentil, cikloheksil ili cikloheptil, ciklooktil, ciklononil ili ciklododecil, ali isto tako biciklički prstenovi ili triciklički prstenovi kao npr. adamantanil podrazumjevati.
- Cikloalkilni ostaci mogu namjesto atoma ugljika, jedan ili više heteroatoma, kao kisik, sumpor i/ili dušik sadržavati.
 50 Prednost imaju takvi heterocikloalkili koji imaju 3 do 8 atoma u prstenu.
- Pod cikloalkenilima mogu se ciklobutil, ciklopentenil, cikloheksenil, cikloheptenil, ciklooktenil, ciklononenil ili ciklodecenil podrazumjevati, pri čemu povezivanje na dvostrukoj vezi kao i na jednostrukoj vezi može uslijediti.
- 55 Pod halogenom se podrazumjeva fluor, klor, brom ili jod.
- Pod halo-alkilom, halo-alkoksi, itd. se podrazumjeva, da je alkil, alkoksi, itd. jednom ili višestruko, isto ili različito sa halogenom supstituiran.
- 60 Pod alkenilom se jedan ravnolančani ili razgranjeni alkenil-ostatak podrazumjeva, koji 2-6, od prednosti 4-6 C-atoma, sadrži. Primjerice su slijedeći ostaci navedeni: vinil, propen-1-il, propen-2-il, but-1-en-1-il, but-1-en-2-il, but-2-en-1-il, but-2-en-2-il, 2-metil-prop-2-en-1-il, 2-metil-prop-1-en-1-il, but-1-en-3-il, but-3-en-1-il, alil.

Arilni ostatak obuhvaća po 3-12 atoma ugljika i može biti benzokondenziran.

Primjerice se navedeni: ciklopropenil, ciklopentadienil, fenil, tropil, ciklooktadienil, indenil, naftil, azulenil, bifenil, fluorenil, antracenil itd.

- 5 Heteroarilni ostatak obuhvaća po 3-16 atoma u prstenu i može namjesto ugljika jedan ili više, istih ili različitih heteroatoma, kao kisik, dušik ili sumpor u prstenu sadržavati i može biti mono, bi ili tricikličan i može dodatno biti benzokoncentriran.

Navedeni su primjeri:

- 10 Tienil, furanil, pirolil, oksazolil, tiazolil, imidazolil, pirazolil, izoksazolil, izotiazolil, oksadiazolil, triazolil, tiadiazolil, itd. i benzoederivati od njih, kao npr. benzofuranil, benzotienil, benzoooksazolil, benzimidazolil, indazolil, indolil, izoindolil, itd.; ili piridil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil, triazinil, itd. i benzoederivati od njih, kao npr. kinolil, izokinolil, itd.; ili azocinil, indolizinil, purinil, itd. i benzoederivati od njih; ili kinolinil, izokinolinil, cinolinil, ftalazinil, kinazolinil, kinoksalinil, naftiridinil, ksantenil, oksepinil, itd.

- 15 Heteroarilni ostatak može biti benzokondenziran. Primjerice su kao 5-heteroatomi prstena nazvani: tiofen, furan, oksazol, tiazol, imidazol, pirazol i benzoederivati od njih i kao 6-heteroatomi prstena piridin, pirimidin, triazin, kinolin, izokinolin i benzoevi derivati.

- 20 Pod heteroatome pripadaju kisik, dušik ili atomi sumpora.

Pod jednim 3 do 8 članim prstenom u značenju R^2 , R^3 , Y i Z, koji zajedno sa atomom dušika bude izgrađen, su C_3 - C_8 -cikloheteroalkili i C_3 - C_8 -heteroarili.

- 25 Ako je sadržana jedna kisela funkcija, prikladni su kao soli fiziološki podnošljive soli organskih i anorganskih baza prikladne kao primjerice dobro topive alkali i zemnoalkalijske soli kao i N-metil-glukamin, dimetil-Glukamin, etilglukamin, lizin, 1,6-heksadiamin, etanolamin, glukozamin, sarkozin, serinol, tris-hidroksi-metil-amino-metan, aminopropandiol, Sovak-baza, 1-amino-2,3,4-butantriol.

- 30 Ako je jedna bazična funkcija sadržana, prikladne su fiziološki podnošljive soli organskih i anorganskih kiselina su primjerene kao solna kiselina, sumporna kiselina, fosforna kiselina, limunska kiselina, vinska kiselina, fumarna kiselina, među ostalim.

- Izumom predloženi spojevi opće formule I sadrže isto moguće tautomerne oblike i obuhvaćaju E ili Z-izomere ili, ako je 35 sadržan jedan kiralni centar, isto i racemate i enantiomere.

Kao interesantni, pokazali su se spojevi opće formule I, u kojima

X za CH stoji

W za vodik stoji

- 40 A, B, D

E i Q kao prsten zajedno za piridin stoji,

R^1 stoji za aril ili heteroaril, koji isto tako jedno ili višestruko, isto ili različito sa halogenom, hidroksi, C_1 - C_6 -alkil, C_3 - C_6 -cikloalkil, C_4 - C_6 -alkenil, C_2 - C_6 -alkinil, aralkiloksi, C_1 - C_6 -alkoksi, halo- C_1 - C_6 -alkil, cijano- C_1 - C_6 -alkil ili sa skupinama $=O$, $-SO_2R^6$ ili $-OR^5$ može biti supstituiran, pri čemu C_1 - C_6 -alkil isto tako skupine $-OR^5$ ili 45 NR^9R^{10} može biti supstituiran,

Y i Z međusobno neovisni, stoje za jednu vezu,

R^2 i R^3 međusobno neovisni za vodik ili za skupine $-CONR^9R^{10}$, $-SO_2R^6$, COR^{11} , $-COC_1$ - C_6 -alkil, CO - C_1 - C_6 -alkil- R^{11} , $-NR^9R^{10}$ ili za isto tako jedan ili više, isti ili različiti sa halogenom, cijano, C_1 - C_6 -alkil, C_1 - C_6 -alkoksi, hidroksi $-C_1$ - C_6 -alkil, halo- C_1 - C_6 -alkil ili sa skupinama NR^7R^8 , OR^5 , C_1 - C_6 -alkil- OR^5 , $-SR^4$, $-SOR^4$ ili $-SO_2R^6$ 50 supstituirani C_1 - C_6 -alkil, C_3 - C_6 -cikloalkil, C_3 - C_6 -cikloalkenil, aril ili heteroaril stoji, ili

R^2 , R^3 , Y i Z zajedno sa atomom dušika jedan 3-8 člani zasićeni ili nezasićeni prsten tvori, koji isto tako daljnje heteroatome u prstenu može sadržavati i isto tako jedno ili višestruko, isto ili različito sa halogenom, cijanom, C_1 - C_{12} -alkil, C_1 - C_{12} -alkoksi, halo- C_1 - C_6 -alkil, hidroksi- C_1 - C_6 -alkil ili sa skupinama $=O$, $-OR^5$, $-SR^4$, $-SOR^4$ ili $-SO_2R^6$ može biti supstituiran,

- 55 R^4 za C_1 - C_6 -alkil, aril ili heteroaril stoji,

R^5 za vodik, C_1 - C_6 -alkil, halo- C_1 - C_6 -alkil, C_1 - C_{12} -alkoksi, C_3 - C_{10} -cikloalkil ili halo- C_3 - C_6 -cikloalkil stoji,

R^6 za vodik, C_1 - C_6 -alkil, halo- C_1 - C_6 -alkil, aril, heteroaril ili za skupinu $-NR^9R^{10}$ stoji, pri čemu aril ili heteroaril sam isto tako jedno ili višestruko, isto ili različito sa C_1 - C_6 -alkil, C_1 - C_6 -alkoksi, halogen ili halo- C_1 - C_6 -alkoksi 60 može biti supstituiran

- R^7 i R^8 neovisni međusobno za vodik ili C_1 - C_6 -alkil stoji,

R^9 i R^{10} neovisni međusobno za vodik, C_1 - C_6 -alkil, C_2 - C_6 -alkenil, aril, C_3 - C_8 -cikloalkil ili za skupine $-CONR^7R^8$, ili za isto tako jedno ili višestruko, isto ili različito sa aril, morfolino, hidroksi, halogen, C_1 - C_{12} -alkoksi ili sa

skupinom $-NR^7R^8$ supstituirani C_1-C_6 -alkil stoji, pri čemu aril sam isto tako jedno ili višestruko, isto ili različito sa C_1-C_6 -alkoksi ili halo- C_1-C_6 -alkil može biti supstituiran, i
 R¹¹ za C_1-C_6 -alkil, C_1-C_6 -alkoksi, hidroksi- C_1-C_6 -alkil, hidroksi- C_1-C_6 -alkoksi, C_3-C_6 -cikloalkil, fenil, piridil, bifenil ili naftil stoji, pri čemu fenil sam jedno ili višestruko, isto ili različito sa C_1-C_6 -alkil ili halo- C_1-C_6 -alkil
 5 biti supstituiran označava, kao i njihovih izomera, diastereoizomera, tautomera i soli.

Od posebnog interesa su takvi spojevi opće formule I, u kojima

X za CH stoji

W za vodik stoji

A, B, D

E i Q kao prsten zajedno za piridil stoji,

R¹ stoji za fenil, kinolinil, izokinolinil ili indazolil, koji isto tako jedno ili Višestruko, isto ili različito sa halogenom, hidroksi, C_1-C_6 -alkil, C_2-C_6 -alkinil, C_1-C_6 -alkoksi, halo- C_1-C_6 -alkil ili cijano- C_1-C_6 -alkil može biti supstituiran, pri čemu C_1-C_6 -alkil isto tako skupine $-OR^5$ ili NR^9R^{10} može biti supstituiran,

Y i Z međusobno neovisni, stoje za jednu vezu ili za skupinu $=CO$,

R² i R³ međusobno neovisni za vodik ili za skupine $-CONR^9R^{10}$, $-SO_2R^6$, $-COR^{11}$, $-COC_1-C_6$ -alkil, $CO-C_1-C_6$ -alkil-R¹¹, $-NR^9R^{10}$ ili za isto tako jedan ili više, isti ili različiti sa skupinama $-NR^7R^8$ ili $-OR^5$ supstituiranim C_1-C_6 -alkil ili fenilom stoje, ili

R², R³, Y i Z zajedno sa atomom dušika jedan 3-8 člani zasićeni ili nezasićeni prsten tvori, koji isto tako daljnje heteroatome u prstenu može sadržavati i isto tako jedno ili višestruko, isto ili različito sa halogenom, cijanom, C_1-C_{12} -alkil, C_1-C_{12} -alkoksi, halo- C_1-C_6 -alkil, hidroksi- C_1-C_6 -alkil ili sa skupinama $=O$, $-OR^5$, $-SR^4$, $-SOR^4$ ili $-SO_2R^6$ može biti supstituiran,

R⁵ za vodik ili C_1-C_6 -alkil stoji

R⁶ za vodik, C_1-C_6 -alkil, halo- C_1-C_6 -alkil, fenil, benzil, tiofenil ili piridil stoji, pri čemu fenil, benzil, tiofenil i piridil sam isto tako jedno ili višestruko, isto ili različito sa C_1-C_6 -alkil, C_1-C_6 -alkoksi, halogen ili halo- C_1-C_6 -alkoksi može biti supstituiran

R⁷ i R⁸ neovisni međusobno za vodik ili C_1-C_6 -alkil stoji,

R⁹ i R¹⁰ neovisni međusobno za vodik, C_1-C_6 -alkil, C_2-C_6 -alkenil, fenil, bifenil, C_3-C_8 -cikloalkil, naftil ili za ili za skupine $-CONR^7R^8$ ili za isto tako jedno ili višestruko, isto ili različito sa fenil, morfolino, hidroksi, halogen, C_1-C_{12} -alkoksi ili sa skupinom $-NR^7R^8$ supstituirani C_1-C_6 -alkil stoji, pri čemu fenil sam isto tako jedno ili višestruko, isto ili različito sa C_1-C_6 -alkoksi ili halo- C_1-C_6 -alkil može biti supstituiran, i

R¹¹ za C_1-C_6 -alkil, C_1-C_6 -alkoksi, hidroksi- C_1-C_6 -alkil, hidroksi- C_1-C_6 -alkoksi, C_3-C_6 -cikloalkil, fenil, piridil, bifenil ili naftil stoji, pri čemu fenil sam jedno ili višestruko, isto ili različito sa C_1-C_6 -alkil ili halo- C_1-C_6 -alkil može biti supstituiran, označava, kao i njihovi izomeri, diastereoimeri, tautomeri i soli.

Izumom predloženi spojevi kao i njihove fiziološki podnošljive soli spriječavaju fosforiliranje tirozina, odnosno zaustavljaju perzistentnu angiogenezu i time rast i širenje tumora, pri čemu se odlikuju posebice kroz smanjenu inhibiciju izoformi citokroma P450 (3A4). Medikacija izumom predloženim spojevima može stoga isto bez obzira na lijekove koji se istovremeno apliciraju, i koji se preko tih izoformi trebaju razgrađivati, uslijediti bez rizika.

Spojevi formule I kao i njihove fiziološki podnošljive soli su obzirom na njihovu inhibitornu aktivnost u odnosu na fosforiliranje VEGF-receptora, kao lijekovi, primjenjivi. Na temelju njihovog profila djelovanja primjereni su izumom predloženi spojevi za tretman oboljenja, koja preko perzistentne angiogeneze budu izazvana ili budu pospješana.

Obzirom da su spojevi formule I kao inhibitori tirozinkinaze KDR i FLT biti identificirana, primjereni su posebice za tretman takvih oboljenja, koja preko VEGF-receptora izazvane perzistentne angiogeneze ili za povišenje permeabilnosti sudova mogu biti izazvane ili pospješene.

Predmet predloženog izuma je primjena izumom predloženih spojeva kao inhibitora tirozinkinaze KDR i FLT.

Predmet predloženog izuma je time isto lijek za tretman tumora, odnosno njihovu primjenu.

Izumom predloženi spojevi mogu stoga sami ili u formulaciji kao lijek za tretman tumora ili rasta metastaza, psorijaze, Kaposisa sarkoma, restenoze, kao npr. stentom uzrokovanih restenoza, endometrioze, Kronove bolesti, Hodgkinsove bolesti, leukemije, artritisa, kao što je reumatoidni artritis, hemangioma, angiofibroma, oboljenja očiju, kao dijabetička retinopatija, neovaskularni glaukom, oboljenja bubrega, kao glomerulonefritis, dijabetička nefropatija, maligne nefroskleroze, trombični mikroangiopatski sindrom, odbacivanja izazvana transplantacijama i glomerulopatija, fibrotična oboljenja, kao ciroza jetre, proliferativna oboljenja mezangijalnih stanica, arterioskleroza, oštećenja živčanih stanica i za zaustavljanje reokluzije krvnih sudova nakon tretmana balon-kateterima, kod protetike sudova ili nakon ugradnje mehaničkih pomagala za otvaranje krvnih žila, kao npr. stentovi, kao imunosupresivi, kao pomoć pri zacjeljivanju rana, kod starijih pjege i kod kontaktnog dermatisa, mogu biti korišteni.

Kod tretmana oštećenja živčanog tkiva može s izumom predloženim spojevima biti spriječeno stvaranje ožiljaka na mjestu ozljede, što znači da će biti spriječeno, da nastane ožiljak, prije nego što aksoni opet budu međusobno povezani. Time je olakšana rekonstrukcija živčane veze.

- 5 Nadalje može sa izumom predloženim spojevima stvaranje ascitesa kod pacijenata biti potisnuto. Isto tako dadu se VEGF uzrokovani edemi potisnuti.

Limfna angiogeneza igra jednu važnu ulogu kod limfogenih metastaziranja (Karpanen, T. et al., *Cancere Res.* 2001 Mar 1, 61(5): 1786-90, Veikkola T. et al., *EMBO J.* 2001, Mar 15; 20 (6): 1223-31).

10

Izumom predloženi spojevi pokazuju isto tako odlično djelovanje kao VEGFR Kinaze 3-inhibitori i primjereni su stoga isto i kao djelotvorni inhibitori limfangiogeneze.

15

Tretmanom sa izumom predloženim spojevima neće biti amo redukcija razvoja veličine metastaza, nego isto i jedno smanjenje broja metastaza dostignuto.

Takvi lijekovi, čija formulacija i primjena su isto predmetom predloženog izuma.

20

Izum se odnosi time nadalje na primjenu spojeva opće formule I, za spravljanje jednog lijeka koje se primjenjuje kao, odnosno za tretman tumora ili rasta metastaza, psorijaze, Kaposisa sarkoma, restenoze, kao npr. restenoze inducirane stentom, endometrioze, Kronove bolesti, Hodgkinsove bolesti, leukemije, artritisa, kao reumatoidni artritis, hemangiom, angiofibroma, oboljenja očiju, kao dijabetičke retinopatije, neovaskularnog glaukoma, oboljenja bubrega, kao glomerulonefritisa, dijabetičke nefropatije, maligne nefroskleroze, trombičnog mikroangiopatskog sindroma, odbacivanja nakon transplantacije i glomerulopatije, fibrotičnih oboljenja, kao ciroza jetre, proliferativnih oboljenja mezangijalnih stanica, arterioskleroze, oštećenja živčanih stanica i za sprječavanje reokluzije krvnih žila nakon balon-kateterizacije, kod protetike krvnih žila ili nakon ugradnje mehaničkih pomagala za otvaranje krvnih žila, kao npr. stentovi, kao imunosupresivi, kao pomoć kod zacijeljivanja rana bez ožiljaka, kod starijih pjega i kod kontaktnog dermatitisa.

25

30

Nadalje mogu izumom predloženi spojevi kod pacijenata potisnuti nastanak ascitesa. Isto tako mogu edemi uzrokovani VEGF-om biti potisnuti.

35

Za primjenu spojeva opće formule I kao lijekovi biti će isti u oblik jednog farmaceutskog preparata dovedeni, što pored djelotvorne tvari za enteralnu ili parenteralnu aplikaciju primjerene farmaceutske, organske ili anorganske inertne nosive tvari, kao npr. voda, želatina, gumi arabica, mliječni šećer, škrob, magnezij stearat, talk, biljna ulja, polialkilenglikole itd, sadrže. Farmaceutski preparati mogu u čvrstom obliku, kao npr. tablete, dražeje, supozitoriji, kapule ili u tekućoj formi, npr. kao otopine ili emulzije biti dostupne. Isto tako sadrže nadalje pomoćne tvari kao konzervirajuća, stabilizirajuća sredstva, sredstva za umrežavanje ili emulgatore, soli za promjenu osmotskog tlaka ili pufer.

40

Za parenteralnu primjenu je posebice injekcijska otopina ili suspenzija, posebno vodena otopina aktivnog spoja u polihidroksietoksiliranom ricinusovom ulju, primjerena.

45

Kao nosivi sustavi mogu isto tako površinski aktivne pomoćne tvari kao soli žučne kiseline ili životinjski ili biljni fosfolipidi, ali isto i njihove mješavine ili njihovi sastavni dijelovi biti primjenjeni.

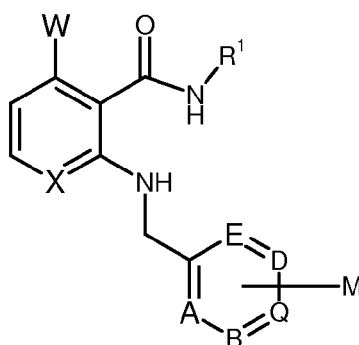
Za oralnu upotrebu su posebno tablete, dražeje ili kapsule s talkom i/ili ugljikovodični nosači ili povezivači, kao npr. laktoza, kukuruzni ili krumpirov škrob, primjereni. Primjena može isto uslijediti i u tekućem obliku, kao npr. sirup, kojim je isto tako sladilo ili po potrebi jedna ili više tvari za poboljšanje okusa dodana.

50

Doziranje djelotvorne tvari može prema slijedu bolesti, starosti i težini pacijenta, načinu i težini tretiranog oboljenja i sličnim faktorima varirati. Dnevna doza iznosi 0,5-1000 mg, u prednosti je doza od 50-200 mg, pri čemu doza kao pojedinačna količina za jednokratnu primjenu ili podijeljena na 2 ili više dnevnih doza, može biti aplicirana. Gore opisane formulacije i oblici za aplikaciju su isto tako predmet predloženog izuma.

55

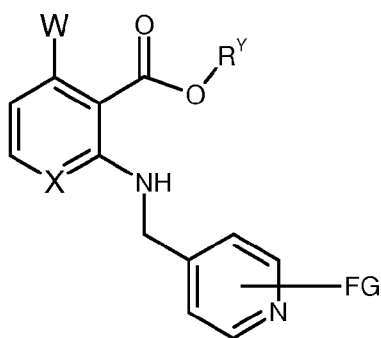
Spravljanje izumom predloženih spojeva slijedi prema poznatim metodama. Primjerice, dospije li se do spojeva opće formule I tako, da se spoj opće formule II,



(II),

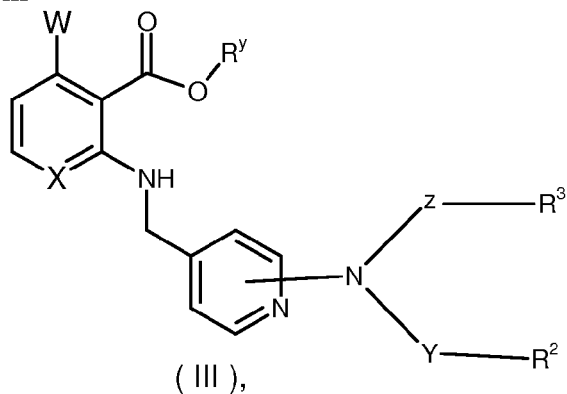
u kojem A, B, D, E, Q, W, X i R¹ koji u općoj formuli I imaju navedena značenja i M koji stoji za halogen, najprije u jedan amin bude preveden i nastavno aciliran ili M preko jedne NHCOR¹-skupine bude supstituiran.

Nadalje doprije se do spoja opće formule I isto tako, da se jedan spoj opće formule IIa,



(IIa),

- 10 u kojem R^y za C₁-C₆-alkil ili vodik stoji i FG za jednu "leteću" skupinu kao npr. halogen, O-triflat, O-mezilat, O-tozilat ili sulfon označava, nadalje u jedan amid bude preveden i nastavno "leteća" skupina kroz jednu N(Y-R²)-R³-skupinu bude supstituirana, ili jedan spoj III



(III),

- 15 u kojoj R²R³Y i Z koji u općoj formuli I imaju navedeno značenje i R^y za C₁-C₆-alkil ili vodik stoje, nadalje bude saponificiran i tada u amid preveden.

Stvaranje amida slijedi prema metodama poznatim u literaturi.

- 20 Za stvaranje amida može se poći od jednog odgovarajućeg estera. Ester će biti prema J. Org. Chem. 1995, 8414 sa aluminijtrimetilom i odgovarajućim aminom u otapalu kao toluol kod temp. od 0°C do točke ključanja otapala pretvoren. Ako molekula sadrži 2 esterne skupine, obje će biti u isti amid prevedene. Umjesto aluminijtrimetila može se isto i natrijheksametilodisilazid biti korišten.

Za stvaranje amida stoje isto i svi iz kemije peptida poznati postupci na raspolaganju. Primjerice, može odgovarajuća kiselina u aprotičnom polarnom otapalu, kao npr. dimetilformamid preko jednog aktiviranog derivata kiseline, npr. dostupan sa hidroksibenzotriazolom i jednim karbodiimidom kao npr. diizopropilkarbodiimid, kod temp. između 0°C i točke ključanja otapala, primjerice na 80°C, sa aminom biti pomiješano. Reakcija između karbonske kiseline i amina, ali isto i preko aktivirajućih reagensa kao HATU (N-dimetilamino-1H-1,2,3-triazolo-[4,5-b]piridin-1-ilmetilen]-N-metil metanamin heksafluorofosfat-N-oksida) dovesti, pri čemu polarno aprotično otapalo, kao npr. dimetilformamid je primjereno za reakciju. Dodatak jedne baze kao N-metilmorfolin je potrebno.

Reakcija teče na temp. od 0-100°C, pri čemu je prednost ako se radi na sobnim temp., u pojedinim slučajevima zagrijavanje je neizostavno. Za stvaranje amida može se isto i postupak preko halogenida kiseline, mješavine kiselog anhidrida, imidazolida ili azida biti korišteno. Prethodna zaštita jedne dodatne amino skupine ili primjerice kao amid nije u svim slučajevima potrebno, može na reakciju ipak pozitivno utjecati.

U slučaju bi-kiselih klorida mogu ciklički spojevi nastajati. Isto kod halogenih kiselih halogenida mogu ciklički spojevi nastajati. Završni prsten će biti tada isto tako preko dodavanja jedne jake baze, kao npr. natrij-alkoholata, biti provedeno. Analogno vrijedi i za halogenide sulfonskih kiselina, pri čemu i dvostruko sulfoniranje može uslijediti.

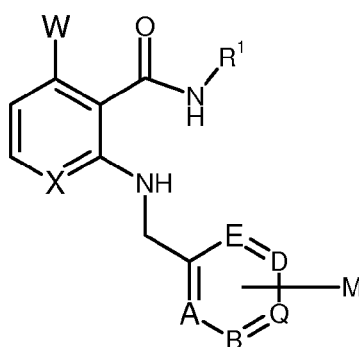
Mokraćnu tvar se može stvoriti iz amino spojeva prevođenjem sa izocijanatima. Inertno otapalo kao metilen klorid ili isto tako dimetilformamid kod temp. od sobne do 100°C, u prednosti na 60°C. Tlak je za reakciju povoljan.

Prevođenje halogenpiridina sa amidima slijedi za katalizu, primjerice preko paladij ili bakar-katalize. Kod katalize s bakrom (literatura, s. Synlett. 2002, 427) biti će otapala kao dioksan ili dimetilformamid kao temp. do točke tališta otapala, primjerice 120°C korištena. Kao baza se koristi kalij-fosfat ili isto tako cezij-karbonat. Etilen diamin je za kompleksiranje kao katalizatora korištenog bakar(I)jodida od prednosti. Primjena tlaka nije štetna. Kod katalize s paladijem, mogu se paladij(II)soli kao paladij(II)acetat kao i paladij(0) kompleksi, kao paladij(0)₂dibenzildenacetona₃ (literatura v. JACS 2002, 6043, THL 1999, 2035, Org. Lett 2001, 2539, THL 2001, 4381 ili THL 2001, 3681). Kao otapalobiti će toluol, dioksan ili dimetilformamid na temp. od sobne do točke taljenja otapala, primjerice oko 100°C korištene. Kao Co-ligand biti će BINAP, DPPF ili ksantfos korišten. Isto tako je potrebna i jedna baza. Zbog toga se koristi cezij-karbonat, kalij-fosfat ili isto tako natrij-t-butilat. Ti elementi mogu biti različito kombinirani.

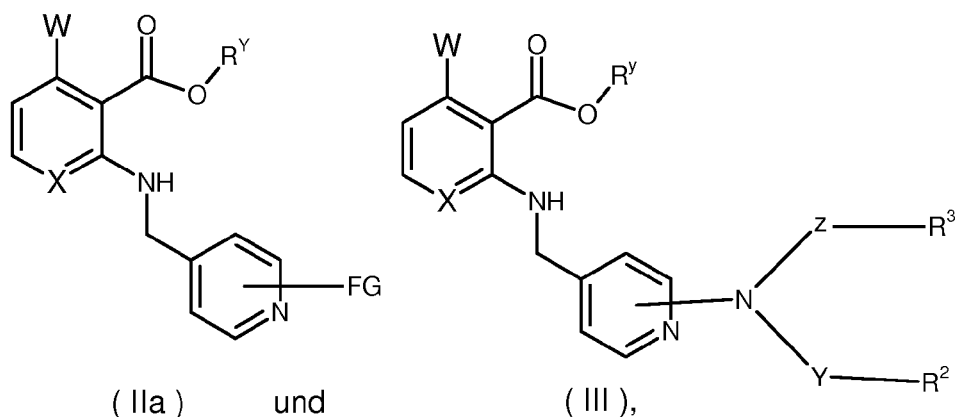
Spravljanje piridinamina iz odgovarajućih 2-halopiridina slijedi u otapalima kao piridin ili u proteolitički polarnom otapalu kao etilenglikol, na temp. do 200°C. Jedna kataliza preko bakar(I)-soli može biti potrebna za ovu reakciju. Primjena tlaka je u slučaju prevođenja od nisko tališnih amina nužno potrebna, ali može se isto tako kod preostalog amina primjeniti u smislu prednosti.

Odcjepljenje etera uspijeva prema poznatim metodama, primjerice prevođenjem sa bor-tri-bromidom u inertnom otapalu kao metilenklorid na temp. -78°C do sobne temp., u prednosti je na -78°C.

Spojevi opće formule II, IIa i III



(II),



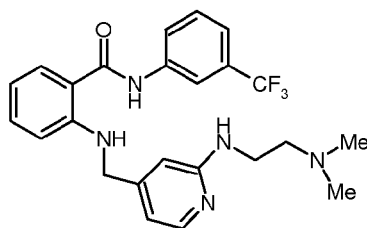
u kojima A, B, D, E, Q, W, X, Y, Z, R² i R³, koji u općoj formuli I imaju navedeno značenje i M za halogen, FG za jednu “leteću” skupinu, kao npr. halogen, O-triflat, O-mezilat, O-tozilat ili sulfon i ry za C₁-C₆-alkil ili vodik stoji, predstavljaju vrijedne međuprodukte za spravljanje izumom predloženih spojeva opće formule I i time su isto tako predmet predloženog izuma.

Spravljanje izumom predloženih spojeva

Slijedeći primjeri prikazuju spravljanje izumom predloženih spojeva, bez da se obim predloženih spojeva ograničava na iste primjere.

Primjer 1.0

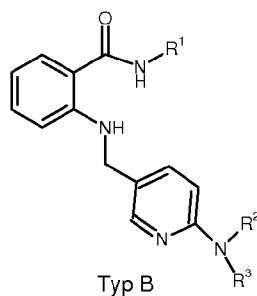
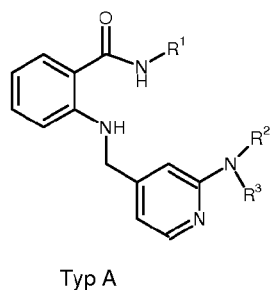
Spravljanje 2-{[2-(2-dimetilamino-etilamino)-piridin-4-ilmetil]-amino}-N-(3-trifluormetil-fenil)-benzamida

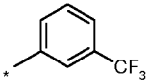
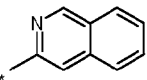
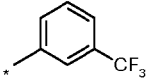
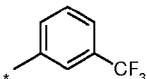
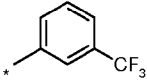
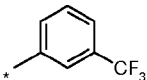
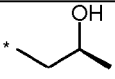
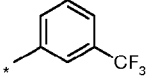
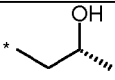
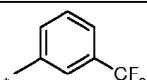
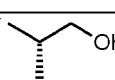
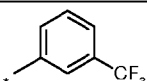
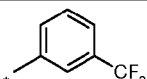
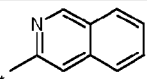
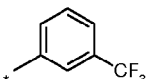
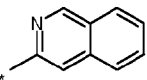
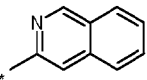
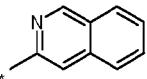
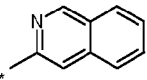
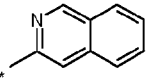


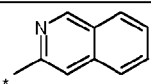
90 mg (0,2 mMol) 2-[2-bromo-piridin-4-ilmetil]-amino]-N-(3-trifluormetil-fenil)-benzamida biti će u 3 ml piridina otopljeno i sa 1 ml N,N-dimetil-aminoetilamina pomiješano i u jednoj posudi otpornoj na tlak, 5 sati na 200°C temp. kupelji zagrijavano. Nakon ohlađivanja biti će reducirano i dobije se 90 mg 2-{[2-(2-dimetilamino-etilamino)-piridin-4-ilmetil]-amino}-N-(3-trifluormetil-fenil)-benzamida

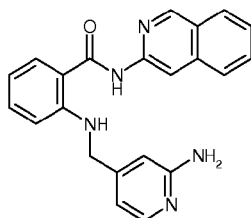
Talište: 100°C

Na analogan način biti će spravljeni i slijedeći spojevi:



Primjer br.	Tip	R ²	R ³	R ¹	MW	Talište [°C] or MS Molar Peak (m/e)
1.1	A	-(CH ₂) ₂ -OH	H		430.5	
1.2	A	-(CH ₂) ₂ -OH	H		413.5	130-132
1.3	A	-(CH ₂) ₃ OH	H		444.5	148
1.4	A	-(CH ₂) ₄ OH	H		458.5	124
1.5	A	-(CH ₂) ₅ OH	H		472.5	70
1.6	A	-(CH ₂) ₂ OMe	H		444.5	
1.7	A		H		444.5	80
1.8	A		H		444.5	65
1.9	A		H		444.5	81
1.10	A	(CH ₂) ₃ NMe ₂	H		471.5	68
1.11	B	-(CH ₂) ₂ -OH	H		413.5	Resin
1.12	A	Phenyl	H		462.5	
1.13	A	-(CH ₂) ₅ -			437.54	
1.14	A	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -			439.52	174
1.15	A	-(CH ₂) ₂ -NMe-(CH ₂) ₂ -			452.56	85
1.16	A	-(CH ₂) ₂ -S-(CH ₂) ₂ -			455.58	158
1.17	A	-(CH ₂) ₂ -SO ₂ -(CH ₂) ₂ -			487.58	

Primjer br.	Tip	R ²	R ³	R ¹	MW	Talište [°C] or MS Molar Peak (m/e)
1.18	A	-(CH ₂) ₄ -			423.52	148

Primjer 2.0**Spravljanje 2-[(2-amino-piridin-4-ilmetil)-amino]-N-(3-trifluormetil-fenil)-benzamida**

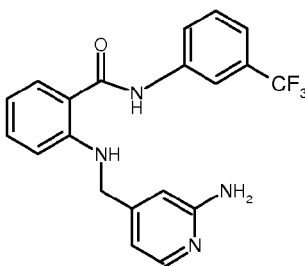
5

8,747 g (19,4 mMol) 2-[(2-bromo-piridin-4-ilmetil)-amino]-N-(3-trifluormetil-fenil)-benzamida biti će sa 175 mg bakar(I)-oksida u 150 ml etandiola, 23 sata zu tlak od 10 bara tlaka amonijaka, na 80°C u autoklavu zagrijavano. Nakon destilacije otapala u vakumu, ostatak će biti preko Kieselgela s jednim gradijentom iz octeni ester:etanol = 100:0 do 0:100 kao sredstva za eluiranje, pročišćeno. Dobije se 4,15 g (51% teoretski) 2-[(2-amino-piridin-4-ilmetil)-amino]-N-(3-trifluormetil-fenil)-benzamida, tališta na 64°C.

10

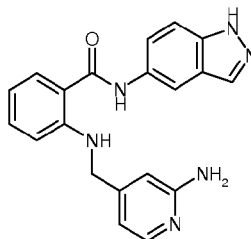
Na analogan način biti će spravljen:

15

Primjer 2.1**2-[(2-amino-piridin-4-ilmetil)-amino]-N-izokinolin-3-il-benzamid**

20

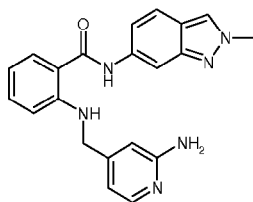
Talište: 202°C

Primjer 2.2**2-[(2-amino-piridin-4-ilmetil)-amino]-N-(1H-indazol-5-il)-benzamid**

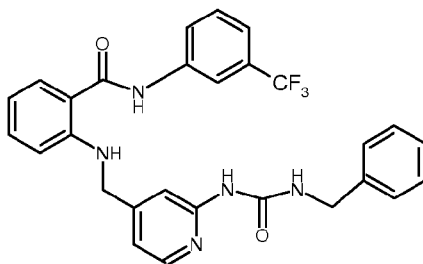
25

MS: m/e 358

Talište: 200°C

Primjer 2.3**2-[(2-amino-piridin-4-ilmetil)-amino]-N-(2-metil-2H-indazol-6-il)-benzamid**

5 MW: 327,43

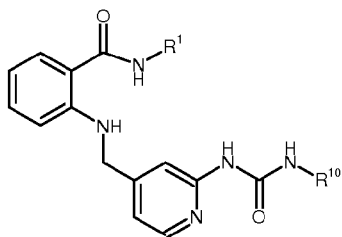
Primjer 3.0**2-{[2-(3-benzil-ureido)-piridin-4-ilmetil]-amino}-N-(3-trifluormetil-fenil)-benzamid**

10

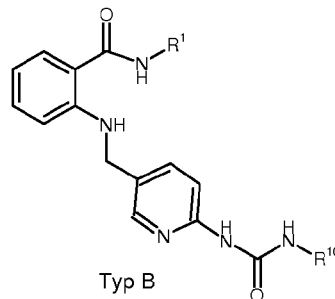
100 mg (0,26 mMol) 2-[(2-amino-piridin-4-ilmetil)-amino]-N-(3-trifluormetil-fenil)-benzamida biti će u 2,5 ml metilenklorida sa 37,9 mg (0,29 mMol) benzilizocijanata pomiješano i preko noći na sobnoj temp. miješano. Nakon redukcije, ostatak će biti kromatografin. Dobije se 66 mg (49% teoretski) 2-{[2-(3-benzil-ureido)-piridin-4-ilmetil]-amino}-N-(3-trifluormetil-fenil)-benzamida, talište na 153°C.

15

Na analogan način će biti spravljeni slijedeći spojevi:

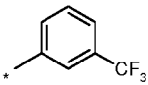
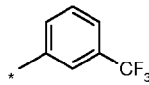
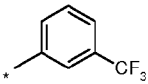
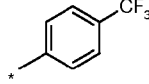
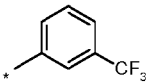
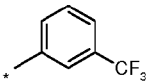
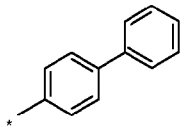
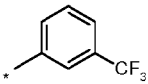
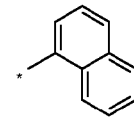
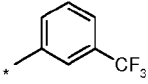
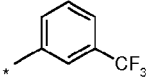
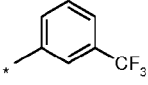
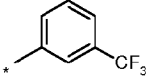
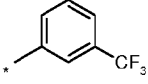
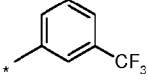
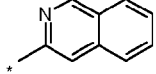
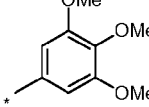
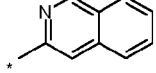
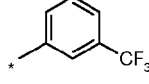
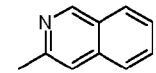
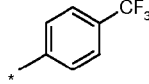
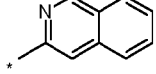
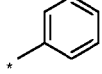
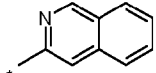
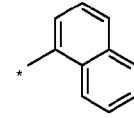


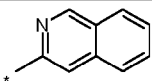
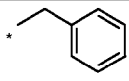
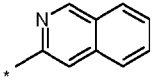
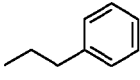
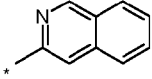
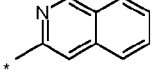
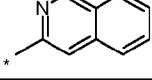
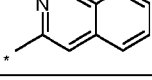
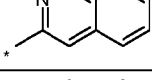
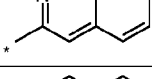
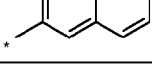
Typ A



Typ B

Primjer br.	Tip	R ¹	R ¹⁰	MW	talište [°C] or MS Molar Peak (m/e)
3.1	A		Phenyl	505.5	185
3.2	A		Ph (CH ₂) ₂ -	533.5	76
3.3	A		n-Butyl	485.5	84
3.4	A			595.5	206

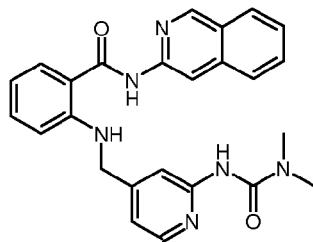
Primjer br.	Tip	R ^I	R ¹⁰	MW	talište [°C] or MS Molar Peak (m/e)
3.5	A			573.5	186
3.6	A			573.5	211
3.7	A		Ethyl	457.5	154
3.8	A			581.6	195
3.9	A			555.5	180
3.10	A		-CH ₃	443.4	159
3.11	A		-CH ₂ CH ₂ Cl	491.9	157
3.12	A		n-Propyl	471.5	80
3.13	A		i-Propyl	471.5	96
3.14	A			497.5	103
3.15	A		-CONH ₂	472.4	190
3.16	A			578.6	213
3.17	A			556.5	203
3.18	A			556.5	165
3.19	A			488.5	198
3.20	A			538.6	213

Primjer br.	Tip	R ^I	R ¹⁰	MW	talište [°C] or MS Molar Peak (m/e)
3.21	A			502.6	185
3.22	A			516.6	171
3.23	A		-CH ₂ CH ₂ Cl	474.9	195
3.24	A		-CH ₃	426.5	225
3.25	A		n-Propyl	454.5	
3.26	A		i-Propyl	454.5	
3.27	A		Ethyl	440.5	
3.28	A			480.6	205
3.29	A		-CONH ₂	455.5	129

Primjeri 3.15 i 3.29 biti će analogno primjeru 3.0 uz primjenu trimetilsilizocijanata spravljeni.

Primjer 3.30

5 2-{{2-(3,3-dimetil-ureido)-piridin-4-ilmetil]-amino}-N-(3-izokinolin)-benzamid

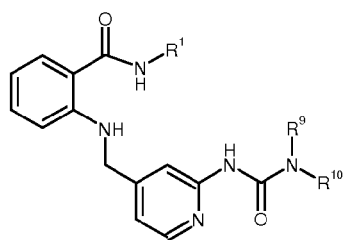


100 mg (0,23 mMol) 2-[(2-brompiridin-4-ilmetil)-amino]-N-(3-izokinolin)-benzamida biti će u 2 ml dioksana sa 89 mg (0,28 mMol) cezijkarbonata, 61 mg (0,69 mMol) N,N-dimetilurina, 4,7 mg (0,0046 mMol) dipaladij-tribenziliden acetona i 7,9 mg (0,014 mMol) ksantfosa pod zaštitnim plinom i isključene vlažnosti zraka, 9 sata na 100°C temp. kupelji zagrijano. Tada će biti dodano 20 ml metilenklorida, odsisano i reducirano. Ostatak će biti na Kieselgelu sa octenim esterom kao eluentom kromatografirano.

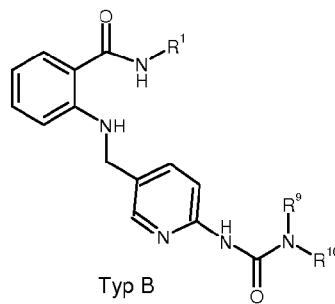
Dobije se 24 mg (24% teoretski) 2-{{2-(3,3-dimetil-ureido)-piridin-4-ilmetil]-amino}-N-(3-izokinolin)-benzamida.

(MS (Cl): 441 (M⁺+H)

Na analogan način će biti spravljeni i slijedeći spojevi:

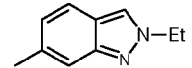
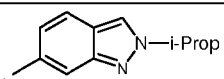
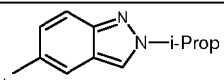
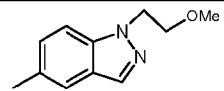
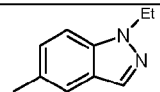
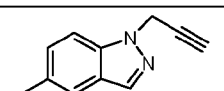
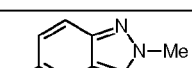
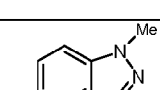
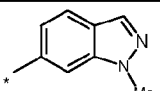
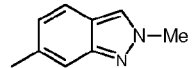
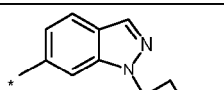
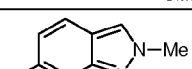
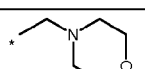
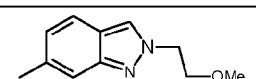
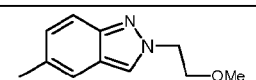
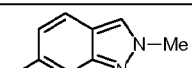
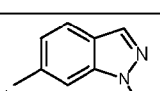


Typ A

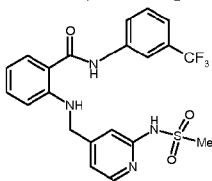


Typ B

Primjer br.	tip	R ¹	R ⁹	R ¹⁰	MW	Talište [°C] or MS Molar Peak (m/e)
3.31	A		H	H	412.5	222
3.32	A		H	H	429.4	
3.33	A		Me	H	415.46	
3.34	A		Me	H	415.46	110-113
3.35	A		Me	H	429.48	230-232
3.36	A		Me	H	429.48	130-133
3.37	A		Me	H	457.54	
3.38	A			H	455.52	
3.39	A			H	455.52	
3.40	A		Me	Me	443.51	
3.41	A		Me	Me	443.51	
3.42	A		Me	H	443.51	
3.43	A		Me	H	457.54	

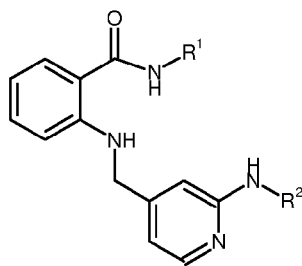
Primjer br.	tip	R ¹	R ⁹	R ¹⁰	MW	Talište [°C] or MS Molar Peak (m/e)
3.44	A		Me	H	443.51	
3.45	A		Me	H	457.54	
3.46	A		Me	H	457.54	
3.47	A		Me	H	473.53	199.5
3.48	A		Me	H	443.51	208.8
3.49	A		Me	H	453.50	242
3.50	A		Me	H	429.48	m/e 429
3.51	A		Me	H	429.48	205.1
3.52	A		cycl.Prop	H	455.52	192
3.53	A		cycl.Prop	H	455.52	216
3.54	A		Me	H	473.53	247
3.55	A			H	499.57	
3.56	A		Me	H	473.53	
3.57	A		Me	H	473.53	
3.58	B		Me	H	429.48	
3.59	B		Me	H	429.48	

Primjer br.	tip	R ¹	R ⁹	R ¹⁰	MW	Talište [°C] or MS Molar Peak (m/e)
3.60	A		Me	H	454.48	
3.61	A		Me	H	454.48	
3.62	A		Me	H	486.53	
3.63	A		-(CH ₂) ₂ -O-CH ₃	H	473.53	
3.64	A		-(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	H	486.58	
3.65	A			H	528.61	
3.66	A		-(CH ₂) ₂ -O-CH ₃	H	473.53	
3.67	A		-(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	H	486.58	
3.68	A			H	528.61	
3.69	A		Me	H	454.49	

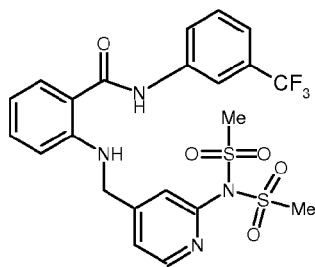
Primjer 4.0**Spravljanje 2-[(2-metansulfonilamino-piridin-4-ilmetil)-amino]-N-(3-trifluormetil-fenil)-benzamid**

- 5 90 mg (0,2 mMol) 2-[(2-brom-piridin-4-ilmetil)-amino]-N-(3-trifluormetil-fenil)-benzamida i 23 mg (0,24 mMol) amida metansulfonske kiseline biti će u 5 ml dioksana stavljeno i polagano sa 4 mg (0,02 mMol) bakar-(I)-jodida, 85 mg (0,4 mMol) kalijfosfata i 2 mg (0,02 mMol) etilendiamina, pomiješano. Nakon 1 sata miješanja na 120°C temp. kupelji, biti će sa 20 ml vode razrijeđeno i reducirano. Zatim će se zalučivanja izvršiti s amonijakom, i 3x sa po 25 ml octenog estera promućkano. Sakupljene organske faze biti će isprane vodom, osušene, filtrirane i reducirane. Ostatak će biti sa
- 10 octenim esterom i malo heksana miješano do kristaliziranja i odsisano. Dobije se 24 mg (26% teoretski) 2-[(2-metan sulfonilamino-piridin-4-ilmetil)-amino]-N-(3-trifluormetil-fenil)-benzamida, točka tališta 214,5°C.

Na analogan način biti će spravljeni:



Primjer br.	R¹	R²	MW	Talište [°C] or MS Molar Peak (m/e)
4.1			526.54	259.2
4.2			541.55	>300
4.3			610.53	248.6
4.4		-SO₂CF₃	518.44	238.9
4.5		-SO₂CH₃	447.52	m/e: 447
4.6			562.52	252.5
4.7			598.64	231
4.8			567.01	255.2
4.9			550.06	234.7
4.10			540.56	245.7
4.11			540.56	194.8
4.12			498.57	256
4.13			512.59	219

Primjer 5.0**Spravljanje 2-[(2-bimetsulfonilamino-piridin-4-ilmetil)-amino]-N-(3-trifluormetil-fenil)-benzamid**

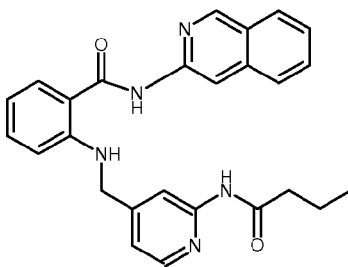
5

193 mg (0,5 mMol) 2-[(2-amino-piridin-4-ilmetil)-amino]-N-(3-trifluormetil-fenil)-benzamida biti će u 3 ml diklormetana sa 69 mg (0,6 mMol) klorida metansulfonske kiseline i 61 mg (0,6 mMol) trietilamina pomiješano i 1,5 sati zajedno na sobnoj temp. miješano. Nakon toga će mješavina biti isprana s razrijeđenom otopinom natrijhidrogen karbonata, osušena, filtrirana i reducirana. Ostatak će biti preko jedne flash-kromatografije (5g izolute) s gradijentom iz cikloheksana:octenog estera = 100:0 do 50:50 kao eluenta kromatografirana. Dobije se 80 mg (30% teoretski) 2-[(2-bimetsulfonilamino-piridin-4-ilmetil)-amino]-N-(3-trifluormetil-fenil)-benzamida, kao harca.

10

(MS: m/e 542)

15

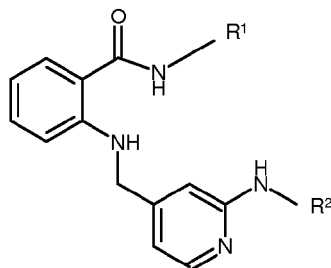
Primjer 6.0**Spravljanje 2-[(2-butirilamino-piridin-4-ilmetil)-amino]-N-(3-izokinolin)-benzamid**

20

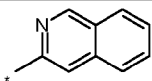
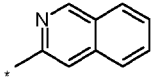
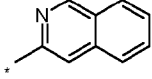
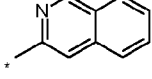
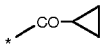
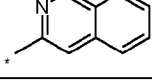
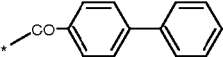
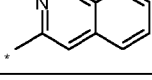
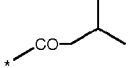
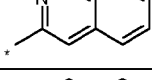
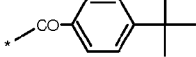
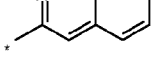
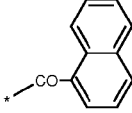
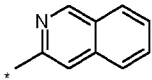
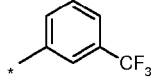
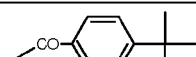
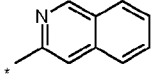
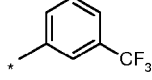
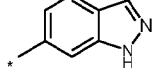
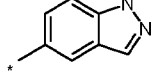
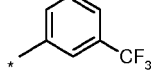
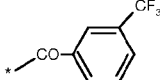
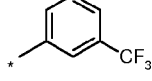
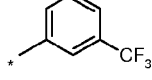
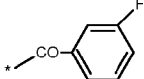
100 mg (0,23 mMol) 2-[(2-brompiridin-4-ilmetil)-amino]-N-(3-izokinolin)-benzamida biti će u 1 ml dioksana sa 89 mg (0,28 mMol) cezij karbonata, 24 mg (0,69 mMol) butiramida, 4,7 mg (0,0046 mMol) dipaladij-tribenziliden-acetona i 7,9 mg (0,014 mMol) ksantfosa i pod zaštitnim plinom i bez prisutnosti vlage, 25 sati na 90°C temp. kupelji zagrijavano. Ostatak će biti preko Kieselgela nadalje sa heksanom, tada sa heksanom:octenim esterom = 8:2 i tada sa heksanom:octenim esterom = 1:1 kao eluent, kromatografiran. Dobije se 45 mg (42% teoretski) 2-[(2-butirilamino-piridin-4-ilmetil)-amino]-N-(3-izokinolin)-benzamida, talište 173°C.

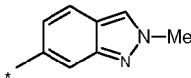
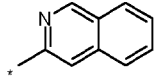
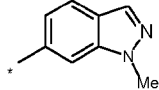
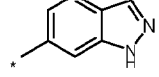
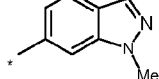
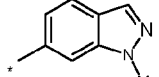
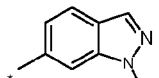
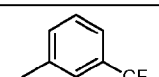
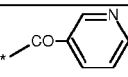
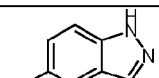
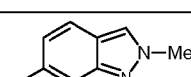
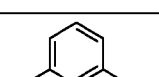
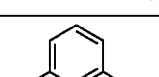
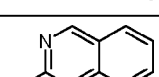
25

Na analogan način biti će spravljeno:



Primjer br.	R ¹	R ²	MW	Talište [°C] or MS Molar Peak (m/e)
6.1		-COn-Prop	456.47	168

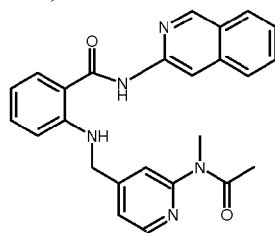
Primjer br.	R ¹	R ²	MW	Talište [°C] or MS Molar Peak (m/e)
6.2		-COMe	411.46	220
6.3		-COEt	425.49	183
6.4		-CON-Bu	453.54	167
6.5			437.50	218
6.6			549.63	212
6.7			453.54	112
6.8			529.64	219
6.9			523.59	215
6.10		-COt-Bu	453.54	91
6.11			546.59	111
6.12		-COOEt	441.50	185
6.13		COMe	428.41	185
6.14		CO-cycl.Prop	426.48	210-212
6.15		CO-cycl.Prop	426.48	127-128
6.16			558.48	
6.17		COPh	490.48	
6.18			508.47	

Primjer br.	R ¹	R ²	MW	Talište [°C] or MS Molar Peak (m/e)
6.19		CO-cycl.Prop	440.51	114-115
6.20		CO-(CH ₂) ₄ -OH	469.54	136
6.21		-COOEt	444.49	205-210
6.22		-COOEt	430.47	
6.23		CO ₂ CH ₂ (i-Prop)	472.55	187
6.24		CO ₂ (i-Prop)	458.52	204
6.25		CO-cycl.Prop	440.51	105-107
6.26			491.47	
6.27		COOEt	430.47	213
6.28		COOEt	444.49	194-196
6.29		CO-cycl-Prop	545.45	213
6.30		CO-t-Bu	470.49	155
6.31		-CO-CH ₂ -O-(CH ₂) ₂ OH	471.51	86

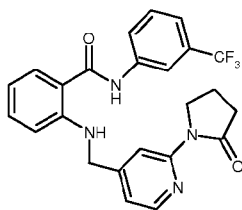
Primjer 6.32

Na analogan način biti će spravljen:

- 5 2-{{2-(acetil-metil-amino)-piridin-4-ilmetil}-amino}-N-izokinolin-3-il-benzamid



Talište 71°C

Primjer 7.0**Spravljanje 2-{[2-(2-okso-pirolidin-1-il)-piridin-4-ilmetil]-amino}-N-(3-trifluormetil-fenil)-benzamid**

5

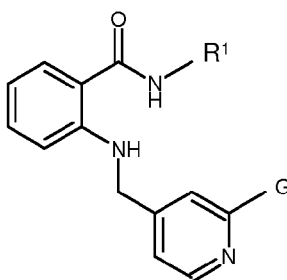
10

156 mg (0,5 mMol) 2-{[2-(2-okso-pirolidin-1-il)-piridin-4-ilmetil]-amino}-benzoeve kiseline biti će u 5 ml dimetil formamida sa 0,12 ml (1mMol) 3-aminobenzotrifluorida, 228 mg (0,6 mMol) HATU (N-dimetilamino-1H-1,2,3-triazolo-[4,5-b]piridin-1-ilmetilen)-N-metilmetanamonijheksafluorofosfat-N-oksida) i 0,14 ml N-metilmorfolina pomiješano i preko noći na sobnoj temp. miješano. Zatim se razrijedi octenim esterom i polagano sa zasićenom otopinom natrijhidrogen karbonata, vode i zasićene otopine kuhinjske soli ispere. Organska faza se osuši, filtrira i reducira. Ostatak se preko Izoluta, sa (nedostaje podatak) kao eluentom kromatografira. Dobije se 95 mg (42% teoretski) 2-{[2-(2-okso-pirolidin-1-il)-piridin-4-ilmetil]-amino}-N-(3-trifluormetil-fenil)-benzamida.

(MS: m/e 454)

15

Na analogan način biti će spravljen:

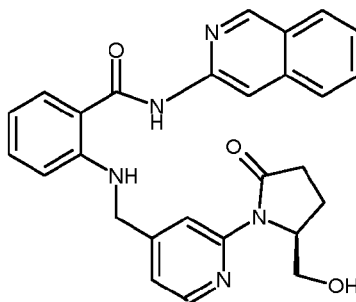
R², R³, Y i Z=G

Primjer br.	R ¹	G	MW	Talište [°C] or MS Molar Peak (m/e)
7.1			439.5	189°C
7.2			455.4	m/e 455
7.3			469.5	209
7.4			438.5	154
7.5			435.5	217.3
7.6			426.48	195-200
7.7			426.48	105-110

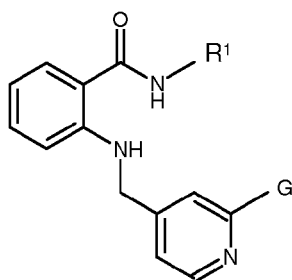
Primjer 8.0

Na analogna način, kao u primjeru 6.0, biti će spravljen:

5 **2-{{2-(2-hidroksimetil-5-okso-pirolidin-1-il)-piridin-4-ilmetil}-amino}-N-izokinolin-3-il-benzamid**



Na anlogan način biti će spravljen:

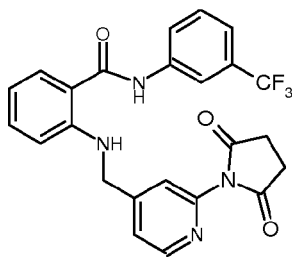


Primjer br.	R ¹	G	MW	Talište [°C] or MS Molar Peak (m/e)
8.1			467.53	98°C
8.2			467.53	76°C
8.3			467.53	95°C
8.4			447.50	86°C
8.5			481.94	186°C
8.6			440.51	196-198
8.7			440.51	100 (Dec.)
8.8			440.51	159

Primjer br.	R ¹	G	MW	Talište [°C] or MS Molar Peak (m/e)
8.9			440.51	
8.10			441.49	
8.11			441.49	
8.12			441.49	
8.13			441.49	
8.14			454.33	
8.15			454.33	
8.16			454.33	
8.17			454.33	
8.18			468.56	
8.19			468.56	

Primjer 9.0

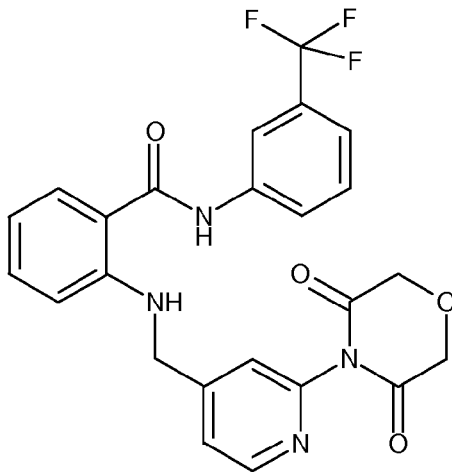
Spravljanje 2-{[2-(2,5-diokso-pirolidin-1-il)-piridin-4-ilmetil]-amino}-N-(3-trifluormetil-fenil)-benzamida



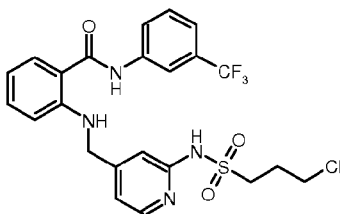
- 5 193 mg (0,5 mMol) 2-[2-(2-amino-piridin-4-ilmetil)-amino]-N-(3-trifluormetil-fenil)-benzamida biti će u 20 ml diklormetana sa 0,21 ml (1,5 mMol) trietilamina pomiješano i na sobnoj temp. dokapavanjem s jenom otopinom od 93 mg (0,6 mMol) diklorida bernštajn kiseline u 3 ml metilenklorida pomiješano. Nakon miješanja preko noći na sobnoj temp. biti će sa metilenkloridom pomiješano i polagano sa vodom, zasićenom otopinom natrijhidrogenkarbonata i zasićenom otopinom kuhinjske soli, isprano. Nastavno će organska faza biti osušena, filtrirana i reducirana. Ostatak će
- 10 biti preko Isolute (firma Separtis) s gradijentom od metilenklorida:etanol = 100:0 do 95:5 kromatografirana. Dobije se 120 mg (51% teoretski) 2-{[2-(2,5-diokso-pirolidin-1-il)-piridin-4-ilmetil]-amino}-N-(3-trifluormetil-fenil)-benzamida.

(MS: m/e 468)

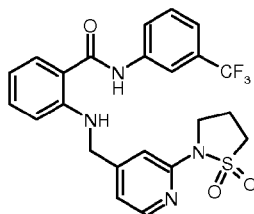
Na analogan način biti će spravljeno:

5 **Primjer 9.1****2-{[2-(3,5-diokso-morfolin-4-il)-piridin-4-ilmetil]-amino}-N-(3-trifluormetil-fenil)-benzamid**

Talište 201,9°C

10 **Primjer 10.0****Spravljanje 2-[(2-(3-klorpropansulfonilamino-piridin-4-ilmetil)-amino]-N-(3-trifluormetil-fenil)-benzamid**

- 15 135 mg (0,35 mMol) 2-[(2-amino-piridin-4-ilmetil)-amino]-N-(3-trifluormetil-fenil)-benzamida biti će u 10 ml diklormetana sa 62 mg (0,35 mMol) 3-kloropropan klorida sulfonske kiseline i 49 µl (0,35 mmol) trietilamina pomiješano i 2 sata na sobnoj temp. miješano. Nakon toga će biti jednom sa zasićenom otopinom natrijhidrogen karbonata isprano, filtrirano i reducirano. Ostatak će biti preko jedne flash-kromatografije (5g Isolute) sa jednim gradijentom iz diklormetana:etanol = 100:0 do 90:10 kao elucijskog sredstva kromatografirano. Dobije se 67 mg (36% teoretski) 2-[(2-(3-klorpropansulfonilamino-piridin-4-ilmetil)-amino]-N-(3-trifluormetil-fenil)-benzamida.
- 20

(MS (Cl): 491 (100%, M⁺+H-HCl))25 **Primjer 11.0****Spravljanje 2-{[2-(1,1-diokso-1λ⁶-izotiazolidin-2-il)-piridin-4-ilmetil]-amino}-N-(3-trifluormetil-fenil)-benzamid**

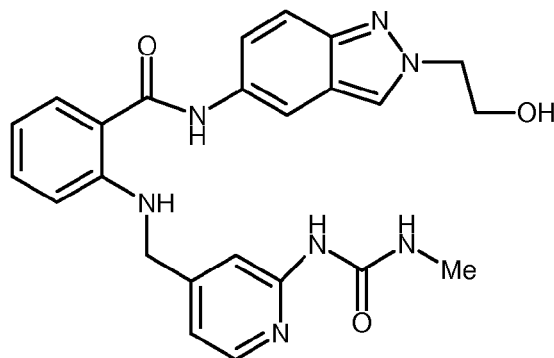
- 30 58 mg (0,11 mMol) 2-[(2-(3-klorpropansulfonilamino-piridin-4-ilmetil)-amino]-N-(3-trifluormetil-fenil)-benzamida, biti će u 5 ml etanola suspendirano i sa 5 mg natrijhidrida (55% u mineralnom ulju) pomiješano. Mješavina će biti 1 sat na povratnom tijeku zagrijavana, sa 10 ml vode pomiješana i sa etilacetatom ekstrahirana. Vodena faza će biti sa

natrijsulfatom zasićena i miješanjem preko noći još jednom ekstrahirana. Nakon redukcije sjedinjenih ekstrakata dobije se 50 mg (93% teoretski) 2-{[2-(1,1-diokso-1λ⁶-izotiazolidin-2-il)-piridin-4-ilmetil]-amino}-N-(3-trifluorometil-fenil)-benzamida.

5 (MS (Cl): 491 (100%, M⁺+H))

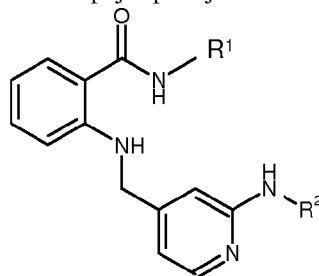
Primjer 12.0

Spravljanje N-[2-(2-hidroksi-etil)-2H-indazol-5-il]-2-{[2-(3-metil-ureido)-piridin-4-ilmetil]-amino}-benzamida



- 10 50 mg (0,11 mMol) N-[2-(2-metoksi-etil)-2H-indazol-5-il]-2-{[2-(3-metil-ureido)-piridin-4-ilmetil]-amino}-benzamida biti će u 5 ml metilenklorida položeno i pod utjecajem argona te zu isključenje vlažnosti zraka na -78°C dokapavanjem sa 0,56 ml bortribromida (1-molarni u metilenkloridu) pomiješno. Miješa se 15 min, izvadi iz ledene kupelji i miješa još 2 sata. Nastavno se primješa voda, metilenklorid će biti odstranjen, sa otopinom natrijhidrogenkarbonata dovedena do alkaličnog područja i 2x sa po 15 ml octenog estera ekstrahirana. Sakupljene organske faze će biti osušene, filtrirane i
- 15 reducirane. Ostatak će biti preko Kieselgela s gradijentom od metilenklorida:etanola = 100:0 na 90:10 kao elucijskim sredstvom, kromatografiran i dobije se 27 mg N-[2-(2-hidroksi-etil)-2H-indazol-5-il]-2-{[2-(3-metil-ureido)-piridin-4-ilmetil]-amino}-benzamida.

Na analogan način, biti će iz odgovarajućeg metoksispoja spravljeno:



20

Primjer br.	R ¹	R ²	MW	Talište [°C] or MS Molar Peak (m/e)
12.1			459.51	187
12.2			459.51	228
12.3			459.51	229
12.4			459.51	
12.5			459.51	220

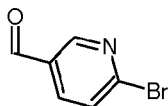
Spravljanje međuspojeva**Primjer A**

- 5 Ako spravljanje međuprodukata nije opisano, isti su poznati ili analogni poznatim spojevima ili spravljeni prema opisanim postupcima.

Stupanj 1

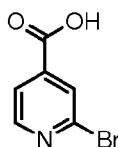
- a) Spravljanje 2-brompiridin-5-karbaldehida

10



Biti će prema F.J. Romero-Salguerra et al. THL 40,859 (1999) spravljen.

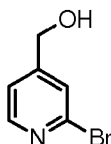
- 15 b) Spravljanje 2-brom-izonikotinske kiseline



- 20 160 g (0,93 mol) 2-brom-4-metil-piridina biti će k 152 g (0,96 mol) kalijpermanganata u 4 l vode dokapano. Nastavno će biti 1 sat u povratnom toku miješano, prije nego još jednom 152 g (0,96 mol) kalijpermanganata bude dodano. Nakon 2 sata miješanja na povratnom toku, biti će vrela mješavina preko Celita odsisana i sa vodom isprana. Vodena faza će biti 3x sa diklormetanom promiješana. Vodene faze će biti sakupljene i na polovicu volumena reducirane i sa konc. solnom kiselinom na pH 2 namještene. Istaložena čvrsta tvar će biti odsisana i na 70°C u vakumu sušena. Dobije se 56,5 g bijele čvrste tvari.

25

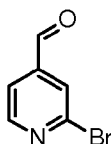
Spravljanje 2-brom-4-hidroksimetil-piridina



- 30 K 56,5 g (280 mmol) 2-brom-izonikotinske kiseline u 1,2 l THF, biti će 30,2 ml (295 mmol) trietilamina dodano. Nastavno će mješavina biti na -10°C ohlađena i dokapano 38,2 ml (295 mmol) izobutilestera klormravlje kiseline. Nakon toga će biti 1 sat na -10°C miješana, biti će na -70°C ohlađena i biti će dokapano 590 ml (590 mmol) LiAlH₄-otopine (1M u THF). Nakon 1 sat miješanja na -70°C dovede se mješavina na -40°C. Doda se 600 ml 50% octene kiseline. Preko noći se miješa na sobnoj temp. Netopivi dijelovi biti će odsisani, a filtrat reduciran. Ostatak će biti preko Kieselgela sa heksanom i mješavinom heksan/octeni ester, 1:1, pročišćen. Dobije se 28 g bijelog očvrslog ulja.

35

Spravljanje 2-brom-4-formil-piridina:



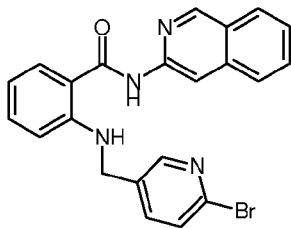
40

K 28 g (148,9 mmol) 2-brom-4-hidroksimetil-piridina u 500 ml diklormetana, biti će 149 g (1714 mmol) smeđeg kamena tijekom 6 sati dodano. Zatim će biti preko Celita odfiltrirano i reducirano. Dobije se 16,4 g bijelog očvrslog ulja.

- 45 2-brom-4-formil-piridin može se isto i prema THL 42,6815 (2001) iz 2-brom-4-pikolina u 2 stupnja spraviti.

Stupanja 2

Spravljanje 2-[(6-brom-piridin-3-ilmetil)-amino]-N-izokinolin-3-il-benzamida

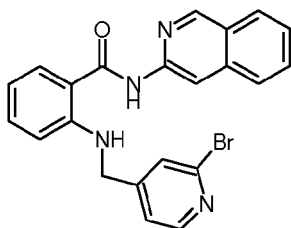


5

3,46 g (13,17 mMol) 2-amino-N-izokinolin-3-il-benzamida biti će u 50 ml metanola položeno, sa 1,5 ml ledenog octa kao i 2,45 g (13,17 mMol) 2-brompiridin-5-karbaldehida pomiješano i 24 sata pod argonom i bez prisutne vlažnosti, na sobnoj temp. miješano. Nastavno će biti sa 828 mg (13,17 mMol) natrijecijanoborhidrida pomiješano i daljnjih 24 sata na sobnoj temp. miješano. Nakon redukcije pod vakuumom, ostatak će biti otopljen u razrijeđenoj otopini natrijhidrogenkarbonata i odfiltriran. Dobiveni ostatak biti će preko Kieselgela sa mješavinom heksan:octeni ester = 1:1, kao eluentom, kromatografiran. Dobije se 3,27 g (57 % teoretski) 2-[(6-brom-piridin-3-ilmetil)-amino]-N-izokinolin-3-il-benzamida.

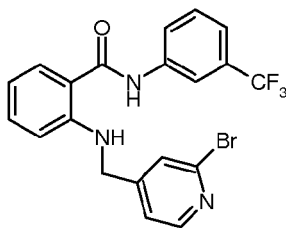
15 Na analogan način biti će spravljeno:

2-[(2-brom-piridin-4-ilmetil)-amino]-N-izokinolin-3-il-benzamid



20

2-[(2-brom-piridin-4-ilmetil)-amino]-N-(3-trifluormetil-fenil)-benzamid

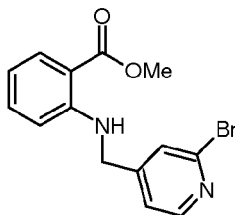


Primjer B

25

1. tupaňj

Spravljanje 2-[(2-brom-piridin-4-ilmetil)-amino]-metilester benzojeve kiseline



30

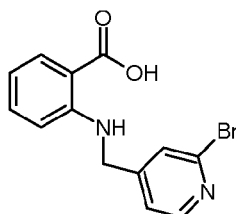
6,04 g (40 mmol) metilestera antranilne kiseline u 600 ml metanola, biti će sa 3,2 ml octenog estera i sa 7,4 g (40 mmol) 2-brompiridin-4-karbaldehida pomiješano te na 40°C preko noći miješano. Tome će se dodati 3,8 g (60 mmol) natrijecijanoborhidrida i na 40°C preko noći miješati. Biti će još jednom 3,8 g (60 mmol) natrijecijanoborhidrida dodano i

preko noći na 40°C miješano. Biti će pomiješano s vodom i dalje reducirano. Vodene faze biti će sa octenim esterom ekstrahirane, a sjedinjene organske faze će biti osušene, filtrirane i reducirane. Sirovi produkt biti će preko Kieselgela s gradijentom iz heksana i heksan/octeni ester, 1:3 i heksan/octeni ester, 1:1, kao eluentom, kromatografirano. Dobije se 10,0 g (78% teoretski) 2-[(2-brom-piridin-4-ilmetil)-amino]-metilester benzojeve kiseline, kao bezbojnog ulja.

Primjer C

1. stupanj

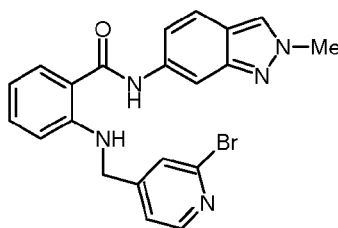
Spravljanje 2-[(2-brom-piridin-4-ilmetil)-amino]-benzojeve kiseline



10,0 g (31,2 mmol) 2-[(2-brom-piridin-4-ilmetil)-amino]-metil estera benzojeve kiseline, biti će u 290 ml etanola otopljeno i sa 31,2 ml 2M natrijeve lužine pomiješano. Nakon što se preko noći miješa na sobnoj temp., biti će odsisan etanol, a vodena faza će biti sa octenim esterom protrešena. Vodena faza će biti zakiseljena sa solnom kiselinom. Stvoreni talog će biti odsisan i osušen. Dobije se 5,93 g (62%) 2-[(2-brom-piridin-4-ilmetil)-amino]-benzojeve kiseline u obliku bijele čvrste tvari.

2. Stupanj

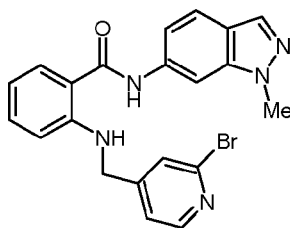
Spravljanje 2-[(2-brom-piridin-4-ilmetil)-amino]-N-(2-metil-2H-indazol-6-il)-benzamida

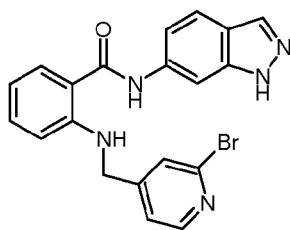
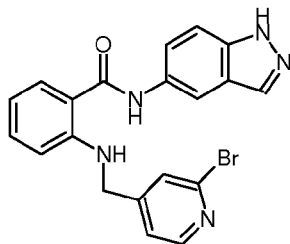


0,500 g (1,6 mmol) 2-[(2-brom-piridin-4-ilmetil)-amino]-benzojeve kiseline, 0,471 g (3,2 mmol) 2-metil-2H-indazol-6-ilamina, 0,4 ml (3,68 mmol) N-metilmorfolina i 0,729 g (1,92 mmol) O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronijheksafluorofosfata (HATU) u 25 ml dimetilformamida, biti će 16 sati na sobnoj temp. miješano. Dimetilformamid će biti pomoću uljne vakum pumpe odsisan. Preostali ostatak će biti u zasićenoj otopini natrijhidrogen karbonata otopljen. Zatim će se 3x ekstrahirati sa octenim esterom, a sjedinjene organske faze će biti osušene, filtrirane i reducirane. Ostatak će biti preko Kieselgela s gradijentom iz heksana:acetona = 100:0 do 50:50, kao eluenta, kromatografirano. Dobije se 0,669 g (96% teoretski) 2-[(2-brom-piridin-4-ilmetil)-amino]-N-(2-metil-2H-indazol-6-il)-benzamida, u obliku jedne bež pjene.

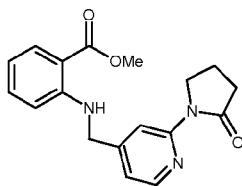
Na analogan način biti će i slijedeći spojevi spravljeni:

2-[(2-brom-piridin-4-ilmetil)-amino]-N-(1-metil-1H-indazol-6-il)-benzamid



2-[(2-brom-piridin-4-ilmetil)-amino]-N-(1H-indazol-6-il)-benzamid5 **2-[(2-brom-piridin-4-ilmetil)-amino]-N-(1H-indazol-5-il)-benzamid****Primjer D**

10

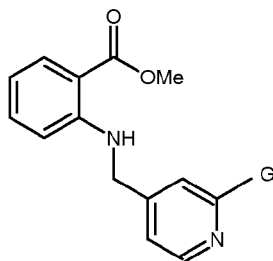
Stupanj 1**Spravljanje 2-{[2-(2-okso-pirolidin-1-il)-piridin-4-ilmetil]amino}-metil ester benzojeve kiseline**

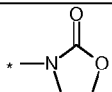
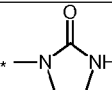
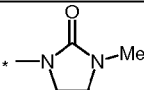
15

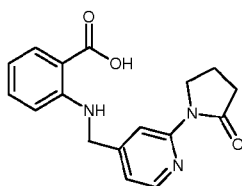
870 mg (2,78 mMol) 2-[(2-brom-piridin-4-ilmetil)-amino]-metil estera benzojeve kiseline, 53 mg (0,28 mMol) bakar(I)jodida, 1,126 g (5,5 mMol) kalijfosfata i 0,26 ml (3,6 mMol) pirolidin-2-on-a, biti će u 15 ml dioksana, 8 sati na povratnom tijeku zagrijavano. Nakon dodatka vode, dioksan će biti u vakumu oddestiliran, sa ca. 12% otopinom amonijaka, doveden u alkalično područje i višestruko sa octenim esterom promućkano. Sakupljene faze octenog estera će biti isprane, osušene, odfiltrirane i reducirane. Kao ostatak se dobije 700 mg (77% teoretski) 2-{[2-(2-okso-pirolidin-1-il)-piridin-4-ilmetil]amino}-metil ester benzojeve kiseline, kao sirovog produkta, koji se bez dodatne obrade može koristiti u slijedećim stupnjevima.

20

25 Na analogan način biti će spravljeni:



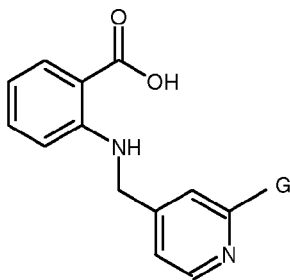
G	MW	Talište [°C] or MS Molar Peak (m/e)
	327.3	
	326.4	
	341.4	

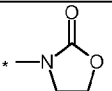
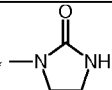
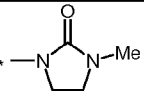
Stupanj 35 **Spravljanje 2-{[2-(2-okso-pirolidin-1-il)-piridin-4-ilmetil]amino}-benzojeve kiseline**

10 700 mg (2,15 mMol) 2-{[2-(2-okso-pirolidin-1-il)-piridin-4-ilmetil]amino}-metil estra benzojeve kiseline, biti će u 15 ml metanola sa 2,7 ml 1N natrijeve lužine i 1 sat na povratnom toku zagrijavano. Nakon odstranjivanja metanola destilacijom u vakumu, biti će razrijeđeno s vodom i 1x sa octenim esterom promućkano.

15 Vodena faza će biti sa 5 ml 1 M otopine limunske kiselina pomiješana i preko noći miješana. Čvrsti talog će biti odstranjen odsisavanjem i snažno osušen. Dobije se 600 mg 2-{[2-(2-okso-pirolidin-1-il)-piridin-4-ilmetil]amino}-benzojeve kiseline, koja se kao sirovi produkt može koristiti u slijedećemj stupnju.

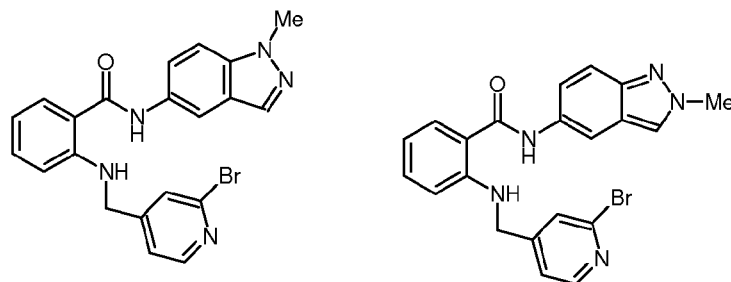
Na analogan način biti će spravljeni:



G	MW	Talište [°C] or MS Molar Peak (m/e)
	313.3	
	312.3	
	326.4	

Primjer E

Spravljanje 2-[(2-brom-piridin-4-ilmetil)-amino]-N-(1-metil-1H-indazol-5-il)-benzamid i 2-[(2-brom-piridin-4-ilmetil)-amino]-N-(2-metil-2H-indazol-5-il)-benzamid



4,22 g (10 mMol) 2-[(2-brom-piridin-4-ilmetil)-amino]-N-(1H-indazol-5-il)-benzamida, biti će u 30 ml dimetil formamida zu hlađenje ledom, sa 3,6 g (11 mMol) cezij karbonata i 0,68 ml (11 mMol) metiljodida pomiješano i preko noći na sobnoj temp. miješano. Zatim će biti primiješano 250 ml ledene vode, 15 min dalje miješano i odsisano. Čvrsti filtrat će biti snažno osušen i preko Kieselgela s gradijentom od octenog estera:heksana = 1:1 do 100:0, kao eluentom, kromatografiran. Dobije se 1,79 g (41% teoretski) 2-[(2-brom-piridin-4-ilmetil)-amino]-N-(1-metil-1H-indazol-5-il)-benzamida, tališta na 173,8°C, kao i 2-[(2-brom-piridin-4-ilmetil)-amino]-N-(2-metil-2H-indazol-5-il)-benzamida, tališta na 183,8°C.

Na analogan način biti će spravljeni:

2-[(2-Bromo-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(1-isopropyl-1H-indazol-5-yl)-benzamide,
 2-[(2-Bromo-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(2-isopropyl-2H-indazol-5-yl)-benzamide,
 2-[(2-Bromo-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(1-ethyl-1H-indazol-5-yl)-benzamide,
 2-[(2-Bromo-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(2-ethyl-2H-indazol-5-yl)-benzamide,
 2-[(2-Bromo-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(1-[2-methoxyethyl]-1H-indazol-5-yl)-benzamide,
 2-[(2-Bromo-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(2-[2-methoxyethyl]-2H-indazol-5-yl)-benzamide,
 2-[(2-Bromo-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(1-[cyanomethyl]-1H-indazol-5-yl)-benzamide,
 2-[(2-Bromo-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(2-[cyanomethyl]-2H-indazol-5-yl)-benzamide,
 2-[(2-Bromo-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(1-[2-dimethylaminoethyl]-1H-indazol-5-yl)-benzamide,
 2-[(2-Bromo-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(2-[2-dimethylaminoethyl]-2H-indazol-5-yl)-benzamide,
 2-[(2-Bromo-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(1-methyl-1H-indazol-6-yl)-benzamide,
 2-[(2-Bromo-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(2-methyl-2H-indazol-6-yl)-benzamide,
 2-[(2-Bromo-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(1-isopropyl-1H-indazol-6-yl)-benzamide,
 2-[(2-Bromo-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(2-isopropyl-2H-indazol-6-yl)-benzamide,
 2-[(2-Bromo-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(1-ethyl-1H-indazol-6-yl)-benzamide,
 2-[(2-Bromo-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(2-ethyl-2H-indazol-6-yl)-benzamide,
 2-[(2-Bromo-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(1-[2-methoxyethyl]-1H-indazol-6-yl)-benzamide,
 2-[(2-Bromo-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(2-[2-methoxyethyl]-2H-indazol-6-yl)-benzamide,
 2-[(2-Bromo-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(1-[cyanomethyl]-1H-indazol-6-yl)-benzamide
 2-[(2-Bromo-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(2-[cyanomethyl]-2H-indazol-6-yl)-benzamide.
 2-[(2-Bromo-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(1-[2-dimethylaminoethyl]-1H-indazol-6-yl)-benzamide
 2-[(2-Bromo-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(2-[2-dimethylaminoethyl]-2H-indazol-6-yl)-benzamide.

Slijedeći primjeri primjene pojašnjavaju biološko djelovanje i primjenu izumom predloženih spojeva, bez da se isto ograničava na navedene primjere.

Za pokuse potrebne otopine

Bazična otopina

Bazična otopina A: 3 mM ATP u vodi, pH 7,0 (-70°C)

Bazična otopina B: g-33P-ATP 1mCi/100 µl

Bazična otopina C: poli-(Glu4Tyr) 10 mg/ml u vodi

Otopine za razrjeđivanje

Supstratno otapalo: 10mM DTT, 10mM manganklorid, 100 mM magnezijklorid

Enzimatsko otapalo: 120 mM tris/HCl, pH 7,5, 10 µM natrij-vanadij oksid

Primjer primjene 1**Zaustavljanje KDR i FLT-1 aktiviteta kinaze u nazočnosti izumom predloženih spojeva**

- 5 U jednoj špičastoj mikrolitarskoj ploči (bez stvaranja bjelanchevina) biti će 10 μ l supstratnog matriksa (10 μ l volumena ATP bazične otopine A + 25 μ Ci g-33P-ATP (ca. 2,5 μ l bazične otopine B) + 30 μ l poli-(Glu4Tyr) bazične otopine C + 1,21 ml supstratnog otapala), 10 μ l otopine tvari zaustavljača (supstance odgovarajuće razrijeđenjima, kao kontrola 3% DMSO u supstratnom otapalu) i 10 μ l otopine enzima (11,25 μ g bazične otopine enzima (KDR ili FLT-1 kinaze) biti će na 4°C u 1,25 ml otopine enzima razrijeđene, dodano. Zatim će otopine biti temeljito promiješane i na 10 min, na sobnoj temp. inkubirane. Nastavno se doda 10 μ l otopine na jedan P 81 filter iz fosfoceluloze. Nastavno će biti više puta sa 0,1 M fosfornom kiselinom isprano. Filter papir će biti osušen, sa Meltileksom prekriven i mjeren u mikrobeta brojaču.

IC 50-vrijednosti određuju se iz koncentracije inhibitora, koji je potreban, da bi se ugradnja fosfata do 50%, u odnosu na neinhibiranu ugradnju, nakon oduzimanja nulte vrijednosti (EDTA zaustavljena reakcija) zaustavila.

Razultati inhibicije kinaze IC 50 u μ M su u slijedećim tabelama predstavljeni.

Primjer primjene 2**20 Inhibicija citokromom P 450**

Inhibicija citokromom P 450 bila je odgovarajuće otkriću Crespi et al. (Anal. Biochem., 248, 188-190 (1997) uz primjenu baculovirusa/ekspimiranih stanica insekata, humanog citokroma P 450 izoenzima (3A4) provedena.

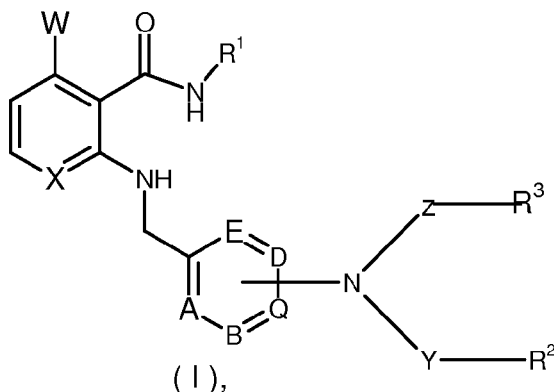
- 25 Rezultati su u slijedećoj tabeli predstavljeni.

Primjer br.	VEGFR II (KDR) [nM]	Cytochrome P450 Isoenzyme 3A4
2.54 from WO 00/27819	5	3.6
38 from WO 00/27820	180	4.6
1.14	52	>30
3.24	12	14
3.30	10	5.5
6.2	41	>30
6.22	24	10
6.27	8	10
6.32	65	11

Iz rezultata je vidljivo poboljšano djelovanje izumom predloženih spojeva nasuprot poznatim spojevima, za prepoznati.

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Spojevi opće formule I,



u kojima

X za CH ili N stoji,

W za vodik ili fluor stoji,

- A, B, D, E i Q svaki neovisno međusobno za jedan dušik ili ugljik-atom stoji, pri čemu u prstenu samo maksimalno 2 atoma dušika mogu biti,
- R^1 stoji za aril ili heteroaril, koji isto tako jedno ili višestruko, isto ili različito sa halogen, hidroksi, C_1 - C_{12} -alkil, C_3 - C_6 -cikloalkil, C_3 - C_6 -alkenil, C_2 - C_6 -alkinil, aralkiloksi, C_1 - C_{12} -alkoksi, Halo- C_1 - C_6 -alkil, cijano- C_1 - C_6 -alkil ili sa skupinama =O, $-SO_2R^6$ ili $-OR^5$ može biti supstituiran, pri čemu C_1 - C_6 -alkil isto tako sa skupinama $-OR^5$ ili NR^9R^{10} može biti supstituiran,
- Y i Z svaki neovisno međusobno za spoj ili za skupinu =CO, =CS ili =SO₂ stoji,
- R^2 i R^3 neovisno međusobno za vodik ili za skupine $-CONR^9R^{10}$, $-SO_2R^6$, $-COR^{11}$, $-COC_1-C_6$ -alkil, $-CO-C_1-C_6$ -alkil- R^{11} , $-NR^9R^{10}$ ili za isto tako jedno ili višestruko, isto ili različito sa halogenom, cijano, C_1 - C_{12} -alkil, C_1 - C_{12} -alkoksi, hidroksi- C_1 - C_6 -alkil, halo- C_1 - C_6 -alkil ili sa skupinama NR^7R^8 , $-OR^5$, $-C_1-C_6$ -alkil- OR^5 , $-SR^4$, $-SOR^4$ ili $-SO_2R^6$ supstituirani C_1 - C_6 -alkil, C_3 - C_{10} -cikloalkil, C_3 - C_6 -cikloalkenil, aril ili heteroaril stoji, ili
- R^2 , R^3 , Y i Z zajedno sa atomima dušika jedan 3-8-člani zasićeni ili nezasićeni prsten tvore, koji isto tako daljnje heteroatome u prstenu mogu sadržavati i isto tako jedno ili višestruko, iste ili različite sa halogenom, cijanom, C_1 - C_{12} -alkil, C_1 - C_{12} -alkoksi, halo- C_1 - C_6 -alkil, hidroksi- C_1 - C_6 -alkil ili sa skupinama =O, $-OR^5$, $-SR^4$, $-SOR^4$ ili $-SO_2R^6$ može biti supstituiran,
- R^4 za C_1 - C_{12} -alkil, aril ili heteroaril stoji,
- R^5 za vodik, C_1 - C_{12} -alkil, C_3 - C_{10} -cikloalkil, C_1 - C_{12} -alkoksi, halo- C_1 - C_{12} -alkil ili halo- C_3 - C_6 -cikloalkil stoji,
- R^6 za vodik, C_1 - C_{12} -alkil, halo- C_1 - C_{12} -alkil, aril ili Heteroaril ili za skupine $-NR^9R^{10}$ stoji, pri čemu aril ili Heteroaril sam isto tako jedno ili višestruko, isto ili Različito sa C_1 - C_{12} -alkil, C_1 - C_6 -alkoksi, halogen ili halo- C_1 - C_6 -alkoksi može biti supstituiran,
- R^7 i R^8 neovisni međusobno za vodik ili C_1 - C_{12} -alkil stoje, i
- R^9 i R^{10} neovisni međusobno za vodik, C_1 - C_6 -alkil, C_2 - C_6 -alkenil, aril, C_3 - C_8 -cikloalkil ili za skupine $-CONR^7R^8$, ili za isto tako jedno ili višestruko, isto ili različito sa aril, morfolino, hidroksi, halogen, C_1 - C_{12} -alkil stoje, pri čemu aril sam isto tako jedno ili višestruko, isto ili različito sa C_1 - C_6 -alkoksi ili halo- C_1 - C_6 -alkil može biti supstituiran, ili
- R^9 i R^{10} zajedno jedan 5-8-člani prsten tvore, koji daljnje heteroatome može sadržavati, i
- R^{11} za C_1 - C_6 -alkil, C_1 - C_6 -alkoksi, hidroksi- C_1 - C_6 -alkil, hidroksi- C_1 - C_6 -alkoksi, C_3 - C_6 -cikloalkil, fenil, piridil, bifenil ili naftil stoji, pri čemu fenil sam jedno ili višestruko, isto ili različito sa C_1 - C_6 -alkil ili halo- C_1 - C_6 -alkil može biti supstituiran, označavaju, kao i njihovi izomeri, diastereoizomeri, tautomeri i soli.
2. Spojevi opće formule I, prema zahtjevu 1, u kojima
- X za CH stoji
- W za vodik stoji
- A, B, D, E i Q kao prsten zajedno za piridin stoji,
- R^1 stoji za aril ili heteroaril, koji isto tako jedno ili Višestruko, isto ili različito sa halogenom, hidroksi, C_1 - C_6 -alkil, C_3 - C_6 -cikloalkil, C_4 - C_6 -alkenil, C_2 - C_6 -alkinil, aralkiloksi, C_1 - C_6 -alkoksi, halo- C_1 - C_6 -alkil, cijano- C_1 - C_6 -alkil ili sa skupinama =O, $-SO_2R^6$ ili $-OR^5$ može biti supstituiran, pri čemu C_1 - C_6 -alkil isto tako skupine $-OR^5$ ili NR^9R^{10} može biti supstituiran,
- Y i Z međusobno neovisni, stoje za jednu vezu,
- R^2 i R^3 međusobno neovisni za vodik ili za skupine $-CONR^9R^{10}$, $-SO_2R^6$, COR^{11} , $-COC_1-C_6$ -alkil, $CO-C_1-C_6$ -alkil- R^{11} , $-NR^9R^{10}$ ili za isto tako jedan ili više, isti ili različiti sa halogenom, cijano, C_1 - C_6 -alkil, C_1 - C_6 -alkoksi, hidroksi- C_1 - C_6 -alkil, halo- C_1 - C_6 -alkil ili sa skupinama NR^7R^8 , OR^5 , C_1 - C_6 -alkil- OR^5 , $-SR^4$, $-SOR^4$ ili $-SO_2R^6$ supstituirani C_1 - C_6 -alkil, C_3 - C_6 -cikloalkil, C_3 - C_6 -cikloalkenil, aril ili heteroaril stoji, ili
- R^2 , R^3 , Y i Z zajedno sa atomom dušika jedan 3-8 člani zasićeni ili nezasićeni prsten tvori, koji isto tako daljnje heteroatome u prstenu može sadržavati i isto tako jedno ili višestruko, isto ili različito sa halogenom, cijanom, C_1 - C_{12} -alkil, C_1 - C_{12} -alkoksi, halo- C_1 - C_6 -alkil, hidroksi- C_1 - C_6 -alkil ili sa skupinama =O, $-OR^5$, $-SR^4$, $-SOR^4$ ili $-SO_2R^6$ može biti supstituiran,
- R^4 za C_1 - C_6 -alkil, aril ili heteroaril stoji,
- R^5 za vodik, C_1 - C_6 -alkil, halo- C_1 - C_6 -alkil, C_1 - C_{12} -alkoksi, C_3 - C_{10} -cikloalkil ili halo- C_3 - C_6 -cikloalkil stoji,
- R^6 za vodik, C_1 - C_6 -alkil, halo- C_1 - C_6 -alkil, aril, heteroaril ili za skupinu $-NR^9R^{10}$ stoji, pri čemu aril ili heteroaril sam isto tako jedno ili višestruko, isto ili različito sa C_1 - C_6 -alkil, C_1 - C_6 -alkoksi, halogen ili halo- C_1 - C_6 -alkoksi može biti supstituiran,
- R^7 i R^8 neovisni međusobno za vodik ili C_1 - C_6 -alkil stoji,
- R^9 i R^{10} neovisni međusobno za vodik, C_1 - C_6 -alkil, C_2 - C_6 -Alkenil, aril, C_3 - C_8 -cikloalkil ili za skupine $-CONR^7R^8$, ili za isto tako jedno ili višestruko, isto ili različito sa aril, morfolino, hidroksi, halogen, C_1 - C_{12} -alkoksi ili sa skupinom $-NR^7R^8$ supstituirani C_1 - C_6 -alkil stoji, pri čemu aril sam isto tako jedno ili višestruko, isto ili različito sa C_1 - C_6 -alkoksi ili halo- C_1 - C_6 -alkil može biti supstituiran, i
- R^{11} za C_1 - C_6 -alkil, C_1 - C_6 -alkoksi, hidroksi- C_1 - C_6 -alkil, hidroksi- C_1 - C_6 -Alkoksi, C_3 - C_6 -cikloalkil, fenil, piridil, bifenil ili naftil Stoji, pri čemu fenil sam jedno ili višestruko, isto ili Različito sa C_1 - C_6 -alkil ili halo- C_1 - C_6 -alkil biti supstituiran označava, kao i njihovih izomera, diastereoizomera, tautomera i soli.
3. Spojevi opće formule I, prema zahtjevima 1 i 2

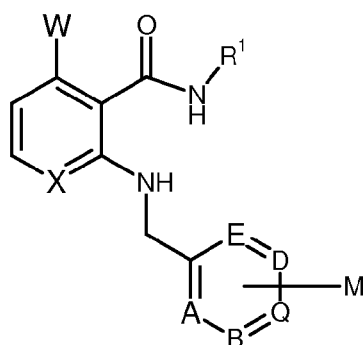
u kojima

X za CH stoji

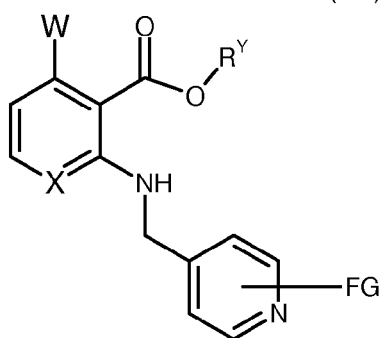
W za vodik stoji

A, B, D

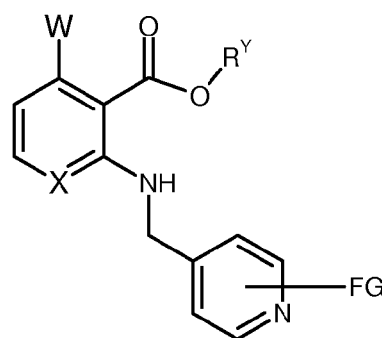
- 5 E i Q kao prsten zajedno za piridil stoji,
R¹ stoji za fenil, kinolinil, izokinolinil ili indazolil, koji isto tako jedno ili višestruko, isto ili različito sa halogenom, hidroksi, C₁-C₆-alkil, C₂-C₆-alkinil, C₁-C₆-alkoksi, halo-C₁-C₆-alkil ili cijano-C₁-C₆-alkil može biti supstituiran, pri čemu C₁-C₆-alkil isto tako skupine -OR⁵ ili NR⁹R¹⁰ može biti supstituiran,
- 10 Y i Z međusobno neovisni, stoje za jednu vezu ili za skupinu =CO,
R² i R³ međusobno neovisni za vodik ili za skupine -CONR⁹R¹⁰, -SO₂R⁶, -COR¹¹, -COC₁-C₆-alkil, CO-C₁-C₆-alkil-R¹¹, -NR⁹R¹⁰ ili za isto tako jedan ili više, isti ili različiti sa skupinama -NR⁷R⁸ ili -OR⁵ supstituiranim C₁-C₆-alkil ili fenilom stoje, ili
- 15 R², R³, Y i Z zajedno sa atomom dušika jedan 3-8 člani zasićeni ili nezasićeni prsten tvori, koji isto tako daljnje heteroatome u prstenu može sadržavati i isto tako jedno ili višestruko, isto ili različito sa halogenom, cijanom, C₁-C₁₂-alkil, C₁-C₁₂-alkoksi, halo-C₁-C₆-alkil, hidroksi-C₁-C₆-alkil ili sa skupinama =O, -OR⁵, -SR⁴, -SOR⁴ ili -SO₂R⁶ može biti supstituiran,
- R⁵ za vodik ili C₁-C₆-alkil stoji
R⁶ za vodik, C₁-C₆-alkil, halo-C₁-C₆-alkil, fenil, benzil, tiofenil ili piridil stoji, pri čemu fenil, benzil, tiofenil i piridil sam isto tako jedno ili višestruko, isto ili različito sa C₁-C₆-alkil, C₁-C₆-alkoksi, halogen ili
- 20 halo-C₁-C₆-alkoksi može biti supstituiran
R⁷ i R⁸ neovisni međusobno za vodik ili C₁-C₆-alkil stoji,
R⁹ i R¹⁰ neovisni međusobno za vodik, C₁-C₆-alkil, C₂-C₆-alkenil, fenil, bifenil, C₃-C₈-cikloalkil, naftil ili za ili za skupine -CONR⁷R⁸ ili za isto tako jedno ili višestruko, isto ili različito sa fenil, morfolino, hidroksi, halogen, C₁-C₁₂-alkoksi ili sa skupinom -NR⁷R⁸ supstituirani C₁-C₆-alkil stoji, pri čemu fenil sam isto tako
- 25 jedno ili višestruko, isto ili različito sa C₁-C₆-alkoksi ili halo-C₁-C₆-alkil može biti supstituiran, i
R¹¹ za C₁-C₆-alkil, C₁-C₆-alkoksi, hidroksi-C₁-C₆-alkil, hidroksi-C₁-C₆-alkoksi, C₃-C₆-cikloalkil, fenil, piridil, bifenil ili naftil stoji, pri čemu fenil sam jedno ili višestruko, isto ili različito sa C₁-C₆-alkil ili halo-C₁-C₆-alkil može biti supstituiran, označava, kao i njihovi izomeri, diastereomeri, tautomeri i soli.
4. Lijekovi, obuhvaćaju najmanje jedan spoj opće dormule I.
- 30 5. Lijekovi prema zahtjevu 4, mogu se stoga za tretman tumora ili rasta metastaza, psorijaze, Kaposis sarkoma, restenoze, kao npr. stentom uzrokovanih restenoza, endometrioze, Kronove bolesti, Hodginsove bolesti, leukemije, artritisa, kao što je reumatoidni artritis, hemangioma, angiofibroma, oboljenja očiju, kao dijabetaska retinopatija, neovaskularni glaukom, oboljenja bubrega, kao glomerulonefritis, dijabetaska nefropatija, maligne nefroskleroze, trombični mikroangiopatski sindrom, odbacivanja izazvana transplantacijama i glomerulopatija, fibrotična
- 35 oboljenja, kao ciroza jetre, proliferativna oboljenja mezangijalnih stanica, arterioskleroza, oštećenja živčanih stanica i za zaustavljanje reokluzije krvnih sudova nakon tretmana balon-kateterima, kod protetike sudova ili nakon ugradnje mehaničkih pomagala za otvaranje krvnih žila, kao npr. stentovi, kao imunosupresivi, kao pomoć pri zacjeljivanju rana, kod staračkih pjega i kod kontaktnog dermatisa, koristiti.
6. Lijekovi prema zahtjevu 5, mogu se primjeniti kao VEGFR kinaze 3-inhibitori kod limfangiogeneze.
- 40 7. Spojevi prema zahtjevima 1 do 3 i lijekovi, prema zahtjevima 4 do 6, sa primjerenim formulacijama i nosive tvari.
8. Primjena spojeva formule I, prema zahtjevima 1 do 3, kao inhibitora tirozinkinaze KDR i FLT.
9. Primjena spojeva opće formule I, prema zahtjevima 1 do 3, u obliku jednog farmaceutskog preparata za enteralnu, parenteralnu ili aralnu aplikaciju.
- 45 10. Primjena spojeva prema zahtjevima 1 do 3 kod tumora ili rasta metastaza, psorijaze, Kaposis sarkoma, restenoze, kao npr. stentom uzrokovanih restenoza, endometrioze, Kronove bolesti, Hodginsove bolesti, leukemije, artritisa, kao što je reumatoidni artritis, hemangioma, angiofibroma, oboljenja očiju, kao dijabetaska retinopatija, neovaskularni glaukom, oboljenja bubrega, kao glomerulonefritis, dijabetaska nefropatija, maligne nefroskleroze, trombični mikroangiopatski sindrom, odbacivanja izazvana transplantacijama i glomerulopatija, fibrotična oboljenja, kao ciroza jetre, proliferativna oboljenja mezangijalnih stanica, arterioskleroza, oštećenja živčanih stanica
- 50 i za zaustavljanje reokluzije krvnih sudova nakon tretmana balon-kateterima, kod protetike sudova ili nakon ugradnje mehaničkih pomagala za otvaranje krvnih žila, kao npr. stentovi, kao imunosupresivi, kao pomoć pri zacjeljivanju rana, kod staračkih pjega i kod kontaktnog dermatisa, koristiti.
11. Spojevi općih formula II, IIa i III



(II),



(IIa) und



(IIa) und

u kojem A, B, D, E, Q, W, X i R² i R³ koji u općoj formuli I imaju navedena značenja i M koji stoji za halogen, FG za jednu "leteću"-skupinu, kao npr. halogen, O-triflat, O-mezilat, O-tozilat ili sulfon i R^y za C₁-C₆-alkil ili vodik stoji, kao međuprodukti za spravljanje izumom predloženi spojeva opće formule I.

SAŽETAK

Biti će opisani VEGFR-2 i VEGFR-3 inhibitori antranilamidpiridinamidi, njihovo spravljanje i primjena kao lijekova za tretman oboljenja, koja budu izazvana preko perzistentne angiogenze, kao i međuprodukti u spravljanju ovih spojeva. Izumom predloženi spojevi su primjenjivi npr. kod tumora ili rasta metastaza, psorijaze, Kaposisa sarkoma, restenoze, kao npr. stentom uzrokovanih restenoza, endometrioze, Kronove bolesti, Hodgkinsove bolesti, leukemije, artritisa, kao što je reumatoidni artritis, hemangioma, angiofibroma, oboljenja očiju, kao dijabetička retinopatija, neovaskularni glaukom, oboljenja bubrega, kao glomerulonefritis, dijabetička nefropatija, maligne nefroskleroze, trombični mikroangiopatski sindrom, odbacivanja izazvana transplantacijama i glomerulopatija, fibrotična oboljenja, kao ciroza jetre, proliferativna oboljenja mezangijalnih stanica, arterioskleroza, oštećenja živčanih stanica i za zaustavljanje reokluzije krvnih sudova nakon tretmana balon-kateterima, kod protetike sudova ili nakon ugradnje mehaničkih pomagala za otvaranje krvnih žila, kao npr. stentovi, kao imunosupresivi, kao pomoć pri zacjeljivanju rana, kod staračkih pjega i kod kontaktnog dermatisa, koristiti. Izumom predloženi spojevi su isto tako primjenjivi kao VEGFR-3 inhibitori, kod limfangiogeneze.

