



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(21) Broj prijave:

HR P20040402A A2

HR P20040402A A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.⁷: **C 07 D 417/06**
A 61 K 31/4439
A 61 P 25/16
C 07 D 213/64
C 07 D 213/89
C 07 F 7/18

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 06.05.2004.

(43) Datum objave prijave patenta u HR: 31.10.2004.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/FR02/03808

Datum podnošenja međunarodne prijave 07.11.2002.

(87) Broj međunarodne objave: WO 03/039446

Datum međunarodne objave 15.05.2003.

(31) Broj prve prijave: 01/14508
60/352,978

(32) Datum podnošenja prve prijave: 09.11.2001.
30.01.2002.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: FR
US

(71) Podnositelj prijave:

(72) Izumitelji:

Aventis Pharma S.A., 20 Avenue Raymond Aron, 92160 Antony, FR
Eric Bacque, 123 Allée de la Clairière, 91190 Gif sur Yvette, FR
Antony Bigot, 8 rue Jean Rostand, 91300 Massy, FR
Jean-Christophe Carry, 41 rue du Dauphiné, 94100 Saint Maur des Fosses, FR

Serge Mignani, 14 avenue de Robinson, 92290 Chatenay Malabry, FR
Baptiste Ronan, 15, Allée des Noisetiers, 92140 Clamart, FR
Michel Tabart, 3 rue Paul Langevin, 91290 La Norville, FR

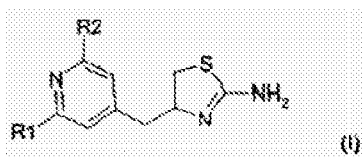
(74) Punomoćnik:

Silvije HRASTE, Zagreb, HR

(54) Naziv izuma:

UPORABA DERIVATA 2-AMINO-4-PIRIDILMETIL-TIAZOLINA KAO INHIBITORA INDUCIBILNE NO-SINTETAZE

(57) Sažetak:

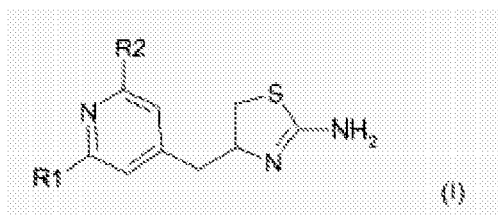


Ovaj izum se odnosi na uporabu derivata 2-amino-4-piridilmetil-tiazolina formule (I), u kojoj: bilo da je $R_1=R_2=Cl$, ili C_1-C_4 alkil ili hidroksi; ili C_1-C_4 alkoksi ili barem jedan od R_1 i R_2 podrazumijeva vodik, a drugi podrazumijeva C_1-C_4 alkil radikal, hidroksi, C_1-C_4 alkoksi ili klor ili njihove farmaceutski prihvatljive soli i njihovu uporabu kao inhibitora inducibilne NO-sintaze.

HR P20040402A A2

OPIS IZUMA

Ovaj izum se odnosi na uporabu derivata 2-amino-4-piridilmetil tiazolina formule (I):



ili od tuda izvedenih, farmaceutski prihvatljivih soli kao inhibitora inducibilne NO-sintaze.

Predmet izuma je uporaba derivata 2-amino-4-piridilmetil tiazolina formule (I) i od tuda izvedenih, farmaceutski prihvatljivih soli za pripremu farmaceutskih smjesa, namijenjenih sprječavanju i liječenju bolesti koje uključuju nepravilnu proizvodnju dušikovog oksida (NO) indukcijom inducibilne NO-sintaze (NOS-2 ili iNOS), farmaceutskih smjesa koje sadrže nove derivate 2-amino-4-piridilmetil-tiazolina i od tuda izvedenih, farmaceutski prihvatljivih soli i novih derivata 2-amino-4-piridilmetil-tiazolina i od tuda izvedenih, farmaceutski prihvatljivih soli.

Dušikov oksid (NO) je difundirajući radikal koji je uključen u mnoge fiziološke i patološke procese. Nastaje oksidacijom L-arginina, u reakciji koju katalizira porodica enzima poznatih kao sintaze dušikovog oksida ili NO-sintaze (NOSs), navedene u međunarodnoj enzimskoj nomenklaturi pod oznakom E.C. 1,14,13,39.

Poznate su tri izoforme NOS, od kojih su dvije konstitutivne i jedna inducibilna:

- neuronska NOS (NOS-1 ili nNOS) je prvobitno izolirana i klonirana iz živčanog tkiva u kojem postoji kao konstitutivni enzim. NOS-1 stvara NO kao odgovor na razne fiziološke podražaje kao što je aktivacija membranskih receptora prema mehanizmu ovisnom o kalciju i kalmodulinu.
- inducibilna NOS (NOS-2 ili iNOS) može biti inducirana imunološkim podražajima, na primjer citokinima ili bakterijskim antigenima u raznim stanicama kao što su makrofagi, endotelne stanice, hepatociti, glia stanice kao i mnoge druge vrste stanica. Kalcij ne regulira aktivnost ove izoforme. Zbog toga, jednom kad je inducirana, stvara velike količine NO kroz duže razdoblje.
- endotelna NOS (NOS-3 ili eNOS) je konstitutivna i kalcij/kalmodulin ovisna. Prvobitno je utvrđena u stanicama vaskularnog endotela, u kojima stvara NO kao odgovor na fiziološke podražaje kao što je aktivacija receptora membrane.

NO kojeg stvaraju neuronske i endotelne konstitutivne izoforme (NOS-1 i NOS-3) je općenito uključen u unutarstanične signalne funkcije. Na primjer, endotelne stanice koje čine unutrašnju stijenku krvnih žila, stvaranjem NO induciraju opuštanje susjednih glatkih mišićnih stanica. Na taj se način pridonosi regulaciji arterijskog tlaka.

NO kojeg u velikim količinama stvara inducibilna izoforma NOS-2 je, između ostalog, uključen u patološke pojave povezane s akutnim i kroničnim upalnim procesima u mnogim različitim tkivima i organima.

Obilno stvaranje NO indukcijom NOS-2 stoga igra ulogu u degenerativnim patološkim stanjima živčanog sustava kao što su, na primjer, multipla skleroza, fokalna ili globalna cerebralna ishemija, cerebralna ili spinalna trauma, Parkinsonova bolest, Huntingtonova bolest, Alzheimerova bolest, amiotropna lateralna skleroza, migrena, depresija, shizofrenija, anksioznost, epilepsija. Slično tome, osim kod središnjeg živčanog sustava, indukcija NOS-2 sudjeluje i u mnogim patološkim stanjima sa upalnim obilježjima kao što su, na primjer, diabetes, ateroskleroza, miokarditis, artritis, artroza, astma, sindrom iritabilnog crijeva, Crohnova bolest, peritonitis, gastroezofagealni refluks, uveitis, Guillain-Barré sindrom, glomerulonefritis, lupus eritematosus i psorijaza. NOS-2 je također uključena u rast određenih vrsta tumora kao što su, na primjer, epiteliomi, adenokarcinomi ili sarkomi i infekcije Gram-pozitivnim ili Gram-negativnim unutarstaničnim ili izvanstaničnim bakterijama.

U svim prilikama u kojima je pretjerano stvaranje NO štetno, čini se poželjnim smanjiti stvaranje NO primjenom tvari koje mogu inhibirati NOS-2. Međutim, uzevši u obzir važne fiziološke uloge konstitutivne izoforme NOS-3, osobito u regulaciji arterijskog tlaka, neophodno je da inhibicija izoforme NOS-2 ima najmanji mogući učinak na izoformu NOS-3. U stvari, poznato je da primjena neselektivnih inhibitora NOS izoformi uzrokuje vazokonstrikciju i povišenje arterijskog tlaka (Moncada, S., Palmer, R. M. J. et Higgs, E. A., Biosynthesis of nitric oxide from L-arginine: a pathway for the regulation of cell function and communication, *Biochem. Pharmacol.*, 1989. 38: 1709.-1715.). Ovi učinci su štetni za kardiovaskularni sustav jer smanjuju opskrbu tkiva hranjivim tvarima. Zaključno, ovaj izum se odnosi na spojeve čija je inhibitorna aktivnost u odnosu na NOS-2 značajno viša od inhibitorne aktivnosti u odnosu na NOS-3.

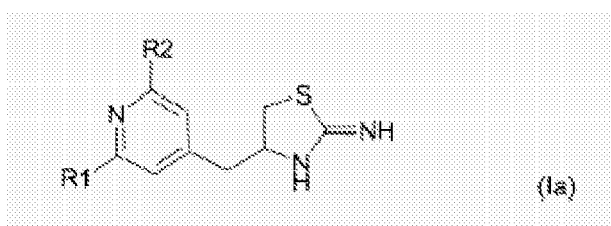
NOS inhibitori temeljeni na tiazolinu su posebno opisani u patentnoj prijavi WO94/12165, WO95/11231 i WO96/14842.

Ovaj izum se odnosi na uporabu derivata 2-amino-4-piridilmetil-tiazolina formule (I) u kojoj:

- 5 bilo da su R_1 , R_2 identični i podrazumijevaju hidroksi radikal, (C_1-C_4) alkil, klor ili (C_1-C_4) alkoksi; ili je barem jedan od R_1 ili R_2 vodik, a drugi je (C_1-C_4) alkil radikal, (C_1-C_4) alkoksi, hidroksi ili klor; za pripravu korisnih medicinskih proizvoda za sprječavanje ili liječenje bolesti u koje je uključena nepravilna proizvodnja dušikovog oksida (NO) indukcijom inducibilne NO-sintetaze (NOS-2 ili iNOS).
- 10 U gornjim definicijama kao i u onima koje sljede, (C_1-C_4) alkil radikal i (C_1-C_4) alkoksi sadrže 1 do 4 atoma ugljika u ravnom ili razgranatom lancu.

Spojevi fomule (I) sadrže jedan ili više asimetričnih ugljika i stoga mogu biti u racemičnom obliku ili u obliku enantiomera i diastereoizomera; oni su također dio izuma kao i pripadajuće smjese.

- 15 Nadalje, spojevi formule (I) mogu biti u tautomernom obliku (Ia):



- 20 Ovi tautomeri su također dio izuma.

Među spojevima formule (I) koji su korisni prema tvrdnjama izuma, mogu se spomenuti sljedeći spojevi:

- 4-(2-hidroksi-piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilamin
 4-(2-kloro-piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilamin
 25 4-(2,6-dikloro-piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilamin

pripadajuće racemične smjese, enantiomeri, diastereoizomeri, tautomeri kao i od tuda izvedene, farmaceutski prihvatljive soli, i osobito sljedeći spojevi:

- (+)-4-(2-hidroksi-piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilamin
 30 4-(2-kloro-piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilamin
 4-(2,6-dikloro-piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilamin

pripadajući tautomeri kao i od tuda izvedene, farmaceutski prihvatljive soli.

- 35 Među spojevima formule (I) koji su korisni prema tvrdnjama izuma, može se spomenuti sljedeći, osobito preferirani spoj:

4-(2-hidroksi-piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilamin

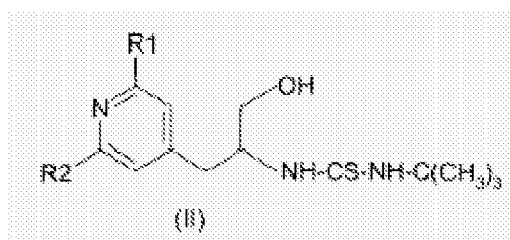
pripadajući racemični oblik, enantiomeri, tautomeri kao i od tuda izvedene, farmaceutski prihvatljive soli, i osobito preferirani spoj:

- 40 (+)-4-(2-hidroksi-piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilamin

pripadajući tautomeri kao i od tuda izvedene, farmaceutski prihvatljive soli.

- 45 Izum se također odnosi na farmaceutske smjese koje kao aktivni sastojak sadrže derivat formule (I) u kojoj bilo da su R_1 , R_2 identični i podrazumijevaju hidroksi radikal, (C_1-C_4) alkil, klor ili (C_1-C_4) alkoksi; ili je barem jedan od R_1 ili R_2 vodik a drugi je (C_1-C_4) alkil radikal, (C_1-C_4) alkoksi, hidroksi ili klor, kao i na pripadajuće racemične smjese, enantiomere, diastereoizomere i pripadajuće smjese, pripadajuće tautomere i od tuda izvedene, farmaceutski prihvatljive soli.

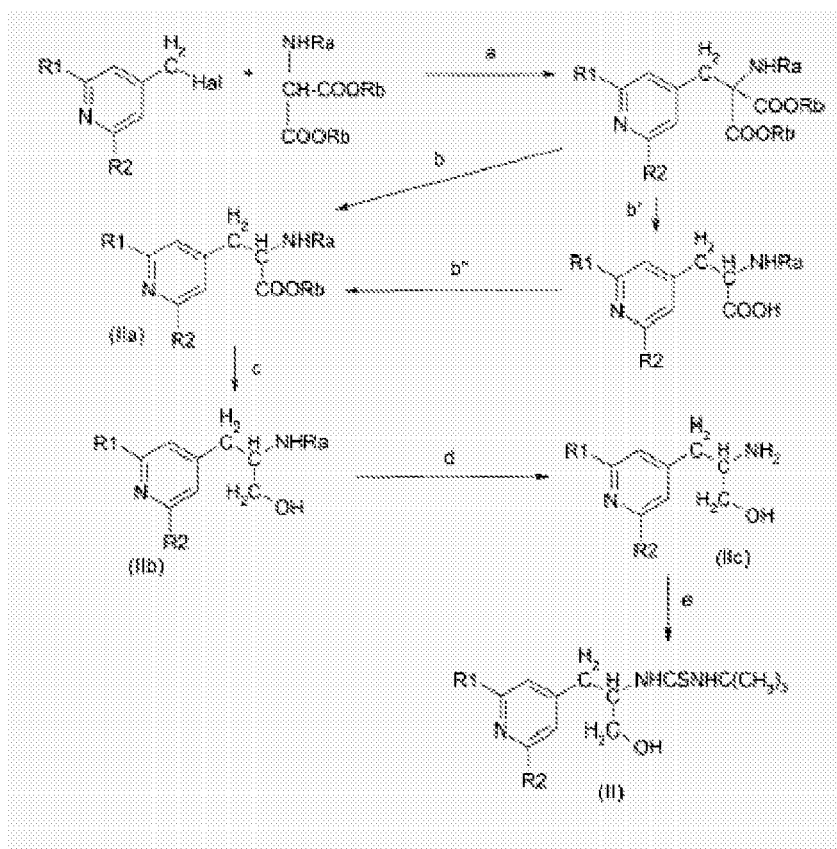
- 50 Spojevi formule (I) se mogu pripremiti ciklizacijom derivata formule:



u kojoj R_1 i R_2 imaju isto značenje kao u formuli (I).

- 5 Ova ciklizacija se općenito provodi uz uporabu kiseline, kao što je kloridna kiselina, u vodenoj sredini, pri temperaturi od približno 100° C. Općenito se rabi 6N kloridna kiselina.

Derivati formule (II) se mogu pripremiti prema sljedećim reakcijskim shemama:



10

u ovim formulama R_a je zaštitna skupina aminske funkcije kao što je opisano u radu T.W.GREENE, Protective groups in Organic synthesis, J. Wiley-Interscience Publication (1991.), najprikladnije acetil ili *tert*-butoksikarbonil radikal, R_b je (C_1 - C_4) alkil ili alkoksikarbonil radikal, najprikladnije metil, etil ili izobutoksikarbonil i Hal podrazumijeva halogeni atom, najprikladnije klor, brom ili jod.

15

Reakcija a se općenito provodi u prisutnosti natrijevog (C_1 - C_4) alkoksida (najprikladnije natrijevog etoksida), u odgovarajućem alkoholu, pri temperaturi između 10°C i točke vrelišta reakcijske sredine.

20

Reakcija b se općenito provodi u inernom otapalu kakav je dimetilformamid u prisustvu litijevog jodida, pri temperaturi između 100°C i točke vrelišta reakcijskog medija ili u (C_1 - C_4) alifatskom alkoholu u prisustvu natrijevog hidroksida pri temperaturi između 10°C i 30°C, praćena neutralizacijom s vodenom otopinom HCl (najprikladnije između 6N i 12N) i zagrijavanjem u otapalu kao što je dioksan ili (C_1 - C_4) alifatski alkohol pri temperaturi vrelišta reakcijske sredine.

25

Reakcija b' se najprikladnije provodi uz uporabu 12N kloridne kiseline pri temperaturi od približno 100°C.

Reakcija b'' za derivate u kojima je R_b alkilni radikal se općenito provodi djelovanjem (C_1 - C_4) alifatskog alkohola (najprikladnije metanola ili etanola), u prisustvu anorganske kiseline kao što je sumporna kiselina na temperaturi između

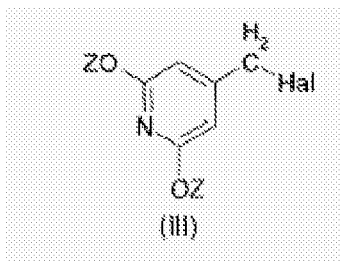
50°C i točke vrelišta reakcijske sredine. Za derivate u kojima je R_b izobutiloksikarbonil radikal, ova reakcija se provodi djelovanjem izobutil kloroformata u prisustvu baze kao što je trietilamin, u inertnom otapalu kao što je tetrahidrofuran pri temperaturi između -20°C i 0°C.

- 5 Redukcijska reakcija c se najprikladnije provodi uz uporabu hidrida kao što je natrijev borohidrid ili litijev aluminij hidrid u (C₁-C₄) alifatskom alkoholu ili tetrahidrofuranu, pri temperaturi između 10°C i 30°C.

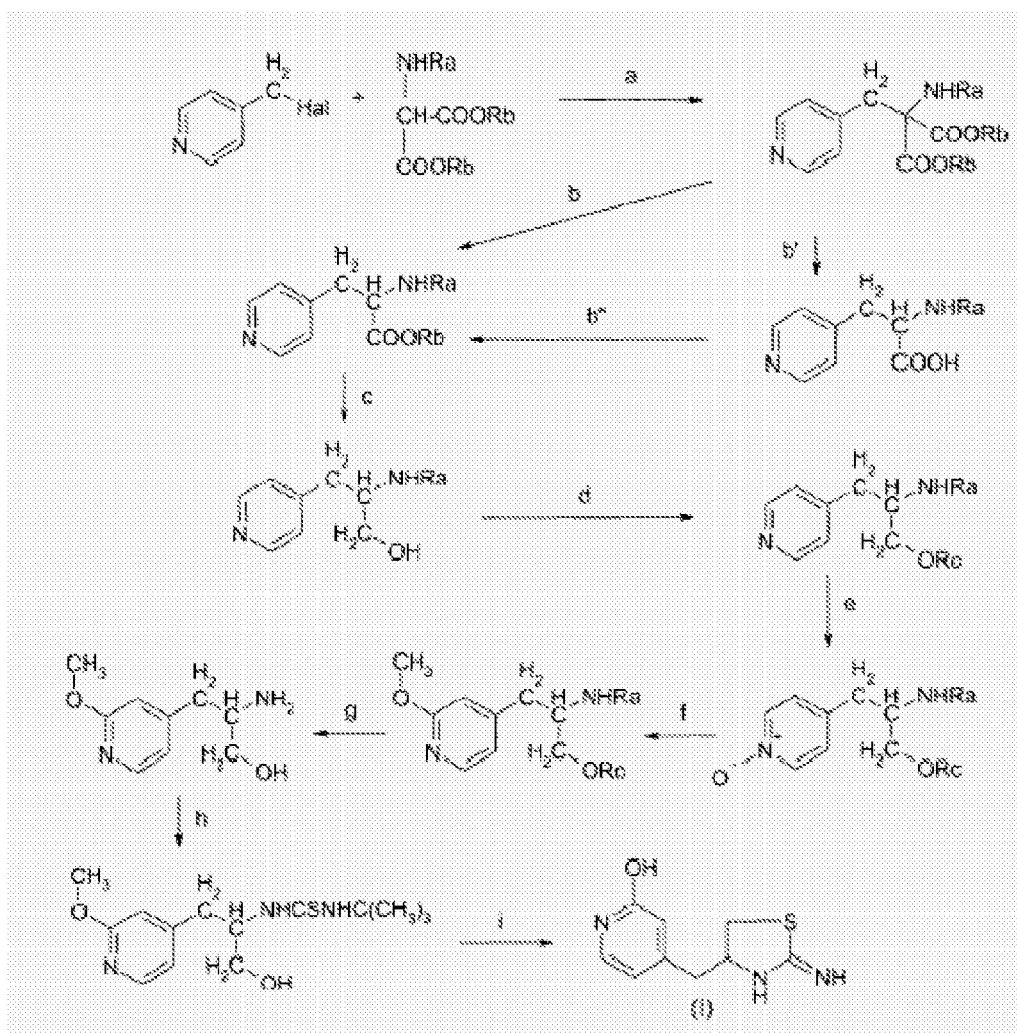
- 10 Reakcija deprotekcije d za spojeve u kojima je R_a zaštitna skupina aminske funkcije se provodi prema bilo kojem postupku deprotekcije poznatom stručnjacima područja, osobito prema onima koji su opisani u radu T. W. GREENE, Protective groups in Organic Synthesis, J. Wiley-Interscience Publication (1991.). Kada je zaštitna skupina acetil radikal, ova reakcija se najprikladnije provodi uz uporabu vodene otopine kloridne kiseline pri temperaturi od približno 100°C. Kada je zaštitna skupina *tert*-butiloksikarbonil radikal, reakcija se provodi uz uporabu otopine kloridne kiseline u dioksanu, pri temperaturi od približno 20°C.

- 15 Reakcija e se provodi djelovanjem *tert*- butil izotiocijanata, u inertnom otapalu kao što je (C₁-C₄) alifatski alkohol (najprikladnije metanol ili etanol), opcijski u prisustvu terciarnog amina kao što je trietilmin, pri temperaturi između 20°C i točke vrelišta reakcijske sredine.

- 20 Spoj formule (II) u kojoj R₁ i R₂ podrazumijevaju OH se može pripremiti istim djelovanjem iz spojeva formule (III) u kojima je Z silil radikal, najprikladnije *tert*-butil dimetilsilil, priprema je opisana u Synthesys **1994.**, 486 i Tetrahedron **1986.**, 42, 2725.



Spoj formule (I) u kojoj R₁ podrazumijeva OH i R₂ podrazumijeva vodik se može pripremiti prema sljedećoj reakcijskoj shemi:



u ovim formulama R_a je zaštitna skupina aminske funkcije kao što je opisano u radu T.W.GREENE, Protective groups in Organic Synthesis, J. Wiley-Interscience Publication (1991.), najprikladnije acetil ili *tert*-butoksikarbonil radikal a R_b je (C_1 - C_4) alkil ili alkoksikarbonil radikal, najprikladnije metil, etil ili izobutiloksikarbonil. RC je zaštitna skupina alkoholne funkcije kao što je opisano u radu T. W. GREENE, Protective groups in Organic Synthesis, J. Wiley-Interscience Publication (1991.), najprikladnije silil i osobito *tert*-butildimetilsilil radikal.

Reakcija a se općenito provodi u prisustvu natrijevog (C_1 - C_4) alkoksida (najprikladnije natrijevog etoksida), u odgovarajućem alkoholu pri temperaturi između 10°C i točke vrelišta reakcijske sredine.

Reakcija b se općenito provodi u inernom otapalu kao što je dimetilformamid u prisustvu litijevog jodida, pri temperaturi između 100°C i točke vrelišta reakcijske sredine ili u (C_1 - C_4) alifatskom alkoholu, u prisustvu natrijevog hidroksida, pri temperaturi između 10°C i 30°C nakon čega slijedi neutralizacija s vodenom otopinom 6N HCl te zagrijavanje u inernom otapalu kao što je dioksan ili u alkoholu kao što je etanol na temperaturi vrelišta reakcijske sredine.

Reakcija b' se najprikladnije provodi uz uporabu 12N kloridne kiseline, pri temperaturi od približno 100°C .

Reakcija b'' za derivate za koje R_b podrazumijeva alkilni radikal se općenito provodi djelovanjem (C_1 - C_4) alifatskog alkohola (najprikladnije metanola, etanola), u prisustvu anorganske kiseline kao što je sumporna kiselina pri temperaturi između 50°C i točke vrelišta reakcijske sredine. Za derivate u kojima je R_b izobutiloksikarbonil radikal, ova reakcija se općenito provodi djelovanjem izobutil kloroformata u prisustvu baze kao što je trietilamin, u inernom otapalu kao što je tetrahidrofuran pri temperaturi između -20°C i 0°C .

Redukcijska reakcija c se najprikladnije provodi uz uporabu hidrida kao što je natrijev borohidrid ili litijev borohidrid u (C_1 - C_4) alifatskom alkoholu i/ili tetrahidrofuranu, u temperaturnom području od približno 10°C do približno 30°C .

Reakcija zaštite d se provodi bilo kojim od do sada poznatih postupaka zaštite alkoholne funkcije kao što je opisano u radu T. W. GREENE, Protective groups in Organic Synthesis, J. Wiley-Interscience Publication (1991.), najprikladnije uz uporabu *tert*-butildimetilsilil klorida u prisustvu baze kao što je tercijarni amin (najprikladnije diizopropiletilamin) u otapalu kao što je diklormetan, u temperaturnom području od 0°C do 30°C.

Reakcija e se provodi u prisustvu 3-kloro-peroksibenzenske kiseline, u otapalu kao što je diklormetan pri temperaturi između 0°C i točke vrelišta reakcijske sredine.

Reakcija f se provodi u prisustvu *para*-toluensulfonil klorida u prisustvu baze kao što je tercijarni amin (najprikladnije trietilamin), u otapalu kao što je alkohol (najprikladnije metanol) pri temperaturi između 10°C i točke vrelišta reakcijske sredine.

Reakcija deprotekcije g za spojeve u kojima R_a podrazumijeva zaštitnu skupinu aminske funkcije i RC podrazumijeva zaštitnu skupinu alkoholne funkcije se provodi prema bilo kojem postupku deprotekcije poznatom stručnjacima područja, osobito prema onima koji su opisani u radu T.W. GREENE, Protective groups in Organic Synthesis, J. Wiley-Interscience Publication (1991.). Najprikladnije, kada je zaštitna skupina R_a acetil radikal i kada je zaštitna skupina RC silil radikal i osobito preferirani *tert*-butildimetilsilil radikal, reakcija se odvija uz uporabu vodene otopine kloridne kiseline (najprikladnije 6N HCl) na temperaturi vrelišta reakcijske sredine.

Reakcija h se provodi djelovanjem *tert*-butil izotiocijanata, u inertoj sredini kao što je (C₁-C₄) alifatski alkohol (najprikladnije metanol, etanol), opcijski u prisustvu tercijarnog amina kao što je trietilamin, pri temperaturi između 20° C i točke vrelišta reakcijske sredine.

Reakcija i se općenito provodi uz uporabu kiseline kao što je kloridna kiselina, u vodenoj sredini, pri temperaturi vrelišta reakcijske sredine. Najprikladnije se rabi 6N kloridna kiselina.

Spojevi formule (I) u kojoj bilo da R₁ podrazumijeva OAlk i R₂ podrazumijeva vodik, ili R₁ i R₂ podrazumijevaju OAlk se mogu pripremiti iz spojeva formule (I) u kojoj bilo da R₁ podrazumijeva OH i R₂ podrazumijeva vodik, ili R₁ i R₂ podrazumijevaju OH, alkilacijom spoja strukture Hal-Alk. Hal podrazumijeva halogeni atom (najprikladnije klor, brom ili jod), a Alk ima isto značenje kao u formuli (I). Ova reakcija se općenito odvija u inernom otapalu kao što je dimetilformamid, dimetilsulfoksid, dioksan, tetrahidrofuran u prisustvu akceptora kiseline kao što je trialkilamin (na primjer, trietilamin), hidroksid alkalnog metala (na primjer, natrijev hidroksid, kalijev hidroksid) ili hidrid alkalnog metala (na primjer, natrijev hidrid), pri temperaturi između 20° C i točke vrelišta reakcijske sredine.

Spojevi formule (I) su izolirani i mogu biti pročišćeni poznatim, uobičajenim postupcima, na primjer kristalizacijom, kromatografijom ili ekstrakcijom.

Enantiomeri spojeva formule (I) se mogu pripremiti otapanjem racemičnih smjesa, na primjer kromatografijom na kiralnom stupcu prema radu PIRCKLE W.H. and al., Asymmetric synthesis, Vol. 1, Academic Press (1983.) ili stvaranjem soli, ili sintezom iz kiralnih preteča. Diastereoizomeri se mogu pripremiti prema poznatim, uobičajenim postupcima (kristalizacija, kromatografija ili iz kiralnih preteča).

Spojevi formule (I) se također mogu opcijski prevesti u adicijske soli uz djelovanje anorganske ili organske kiseline, u organskom otapalu kao što je alkohol, keton, eter ili klorno otapalo. Te su soli također dio izuma.

Primjeri farmaceutski prihvatljivih soli koje se mogu spomenuti su sljedeće soli: benzensulfonat, hidrobromid, hidroklorid, citrat, etansulfonat, fumarat, glukonat, jodat, izetionat, maleat, metansulfonat, metilenbis-β-oksinaftoat, nitrat, oksalat, pamoat, fosfat, salicilat, sukcinat, sulfat, tartrat, teofilinacetat i p-toluensulfonat.

Spojevi formule (I) su inhibitori NO-sintaze, inducibilne ili NO-sintaze tipa 2 (NOS-2) i stoga su korisni za sprječavanje i liječenje poremećaja povezanih s prekomjernim stvaranjem NO, kao što su multipla skleroza, fokalna ili globalna cerebralna ishemija, cerebralna ili spinalna trauma, Parkinsonova bolest, Huntingtonova bolest, Alzheimerova bolest, amiotropna lateralna skleroza, migrena, depresija, shizofrenija, anksioznost, epilepsija, diabetes, ateroskleroza, miokarditis, artritis, artroza, astma, sindrom iritabilnog crijeva, Crohnova bolest, peritonitis, gastroezofagealni refluks, uveitis, Guillain-Barré sindrom, glomerulonefritis, lupus eritematosus i psorijaza, rast određenih vrsta tumora kao što su na primjer epiteliomi, adenokarcinomi ili sarkomi i infekcije Gram-pozitivnim ili Gram-negativnim unutarstaničnim ili izvanstaničnim bakterijama.

Njihova aktivnost kao inhibitora NOS-2 i NOS-3 je određena mjerenjem pretvorbe [³H]-1-arginina u [³H]-1-citrulin, pomoću NOS-2 enzimске frakcije ekstrahirane iz pluća štakora ili miševa pretretiranih lipopolisaharidima (10 mg/kg i.p. 6 sati prije uzimanja tkiva) i pomoću komercijalnog proizvoda rekombinantne goveđe NOS-3. Spojevi su inkubirani 20 do 30 minuta pri temperaturi od 37°C u prisutnosti 5 μM (za aktivnost NOS-2) ili 10 μM (za aktivnost NOS-3) [³H]-1

-arginina, 1 mM NADPH, 15 μ M tetrabiopterina, 1 μ M FAD, 0,1 mM DTT u HEPES puferu (50 mM, pH 6,7) sa 10 μ g/ml kalmodulina i 1,25 mM CaCl_2 kad je mjerena aktivnost NOS-3. Inkubacija je prekinuta dodatkom HEPES pufera (100 mM, pH 5,5) sa 10 mM EGTA i 500 mg smole kao kationskog ionskog izmjenjivača (AG50W-X8, protu-ion: Na^+) za odvajanje [^3H]-1-arginina od [^3H]-1-citulina. Nakon odvajanja faza taloženjem kroz 5 minuta, radioaktivnost zaostala u tekućoj fazi je mjerena u scintilacijskom brojaču u prisutnosti odgovarajuće scintilacijske tekućine. Prinos nastalog [^3H]-1-citulina je procijenjen uporabom L-[ureido- ^{14}C]-citulina kao vanjskog standarda.

Aktivnost NOS-2 i NOS-3 je izražena u pikomol(ima) [^3H]-1-citulina nastalog po minuti po miligramu proteina sadržanog u reakcijskoj sredini.

U ovom ispitivanju enzima NOS-2, CI_{50} vrijednost spojeva formule (I) je manja ili jednaka 10 μM .

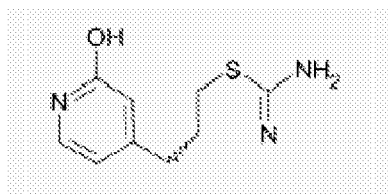
Selektivnost se mjeri omjerom CI_{50} NOS-3 / CI_{50} NOS-2. Ova selektivnost je veća od 45.

Spojevi formule (I) su nisko toksični. Njihova CI_{50} je veća od 40 mg/kg putem kožnog prijenosa kod miša.

Sljedeći primjer oslikava izum na jednostavan način.

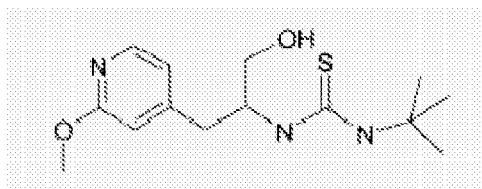
Primjer 1:

(+)-4-(2-Hidroksi-piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidro-tiazol-2-ilamine



Suspenzija od 0,4 g N-(*tert*-butil)-N'-[2-hidroksi-1-(3-metoksi-piridin-4-il-metil)etil]-tiouree u 4 cm^3 vodene otopine 6N kloridne kiseline se grije 18 sati pri temperaturi od približno 100°C. Reakcijska sredina se koncentrira pod sniženim tlakom (2 kPa) pri temperaturi od približno 40°C. Dobiveni ostatak se otopi u 25 cm^3 destilirane vode i smjesa se ispere 2 puta s 20 cm^3 diklormetana. Vodena faza se otpara pod sniženim tlakom (2 kPa) pri temperaturi od približno 40°C. Ostatak se otopi 2 puta s 15 cm^3 etanola i ponovo koncentrira pod gore navedenim uvjetima, zatim se suši u peći pod sniženim tlakom (10 kPa) 4 sata pri temperaturi od oko 40°C. Dobije se oko 0,31 g racemične smjese 4-(2-amino-4,5-dihidro-tiazol-4-ilmetil)-1H-piridin-2-jedan klorida u obliku krutine svijetlo žute boje, temperature taljenja 124°C. Ovaj produkt se pročisti kromatografijom na stupcu CHIRALCEL OD 20 μl u smjesi heptan-etanol-trietilamin (80/20/0,1 prema volumenu). Frakcije koje sadrže očekivani produkt se sakupljaju i koncentriraju pod sniženim tlakom (1 kPa) pri temperaturi od približno 40°C i zatim se ostatak osuši pod sniženim tlakom (10 kPa) pri temperaturi od približno 40°C. Dobije se oko 0,0131 g (+)-4-(2-Hidroksi-piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidro-tiazol-2-ilamine ($\alpha_D^{20} = +12,1 \pm 0,7$ u 0,5% DMSO). [^1H NMR spektar (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ u ppm) : 2,73 (dd, J = 13,5 i 7 Hz, 1H); 2,80 (dd, J = 13,5 i 7 Hz, 1H); 3,27 (dd, J = 11,5 i 5,5 Hz, 1H); 3,62 (dd, J = 11,5 i 7,5 Hz, 1H); 4,53 (mt, 1H); 6,13 (dd, J = 6,5 i 1,5 Hz, 1H); 6,24 (s veliki, 1H); 7,34 (d, J = 6,5 Hz, 1H); od 8,90 do 9,40 (mf veoma širok, 2H); od 9,60 do 10,40 (mf veoma širok, 1H)].

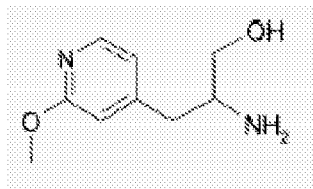
N-(*tert*-Butil)-N'-[(2-hidroksi-1-(3-metoksi-piridin-4-ilmetil)etil]-tiourea



Otopini 0,3 g 2-amino-3-(3-metoksi-piridin-4-il)-1-propanola u 50 cm^3 apsolutnog etanola se doda oko 0,337 cm^3 *tert*-butilizotiocijanata te se reakcijska smjesa magnetski miješa pod inernom atmosferom 18 sati pri temperaturi od približno 20°C. Zatim se ponovo doda oko 0,337 cm^3 *tert*-butilizotiocijanata i reakcijska smjesa se grije 4 sata pri temperaturi od približno 60°C. Nakon hlađenja, reakcijska sredina se koncentrira pod sniženim tlakom (2kPa) pri temperaturi od približno 40°C. Dobiveno ulje se pročisti kromatografijom pod tlakom argona (50 kPa), na stupcu silika gela (veličina čestica 40-63 μm ; promjer 4 cm ; visina 22 cm), eluira 20% smjesom diklormetan/metanol/vodena otopina amonijaka (90/10/0,5 po volumenu) i dobije se 10 cm^3 frakcije. Frakcije koje sadrže očekivani produkt se

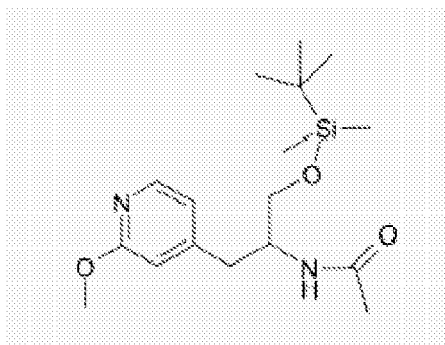
sakupe i koncentriraju pod sniženim tlakom (2 kPa) pri temperaturi od približno 40°C. Dobije se oko 0,4 g *N*-(*tert*-butil)-*N'*-[2-hidroksi-1-(3-metoksi-piridin-4-il-metil)etil]-tiouree u obliku žutog ulja. [Infracrveni spektar CH₂Cl₂: 3620; 3411; 2972; 1614; 1561; 1532; 1400; 1319; 1161; 1041 i 815 cm⁻¹].

5 2-Amino-3-(3-metoksi-piridin-4-il)-1-propanol



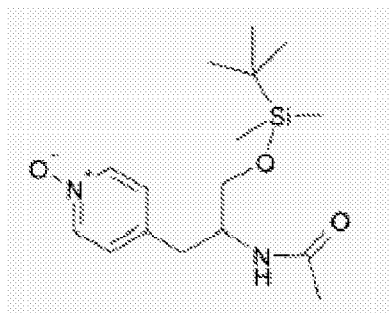
10 Smjesa 1,2 g *N*-[1-(*tert*-butil-dimetil-silaniloksimetil)-2-(3-metoksi-piridin-4-il)etil]-acetamida u 60 cm³ vodene otopine 6N kloridne kiseline se grije 30 minuta pri temperaturi od približno 100°C. Nakon hlađenja pri temperaturi od približno 20°C, odgovarajući volumen 30% vodene otopine natrijevog hidroksida se doda kap po kap da se dostigne pH od približno 10. Smjesa se ekstrahira 3 puta sa 100 cm³ etil acetata i organski ekstrakti se sakupe, osuše preko magnezijevog sulfata i zatim koncentriraju pod sniženim tlakom (2 kPa) pri temperaturi od približno 40°C. Dobije se oko 0,3 g 2-amino-3-(3-metoksi-piridin-4-il)-1-propanol u obliku ulja žute boje. [Infracrveni spektar CH₂Cl₂: 3628; 3335; 2948; 1614; 1561; 1400; 1319; 1162; 1044 i 815 cm⁻¹].

N-[1-(*tert*-Butil-dimetil-silaniloksimetil)-2-(3-metoksi-piridin-4-il)etil]-acetamid



20 Smjesi od 5,12 g *N*-[1-(*tert*-butil-dimetil-silaniloksimetil)-2-(1-oksi-piridin-4-il)etil]-acetamida u 150 cm³ anhidridnog metanola se doda oko 6 g *p*-toluen sulfonilklorida i zatim 8,9 cm³ trietilamina. Reakcijska sredina se grije 96 sati pri temperaturi od približno 60°C, te se koncentrira pod sniženim tlakom (2 kPa) pri temperaturi od približno 40°C. Ostatak se otopi u 200 cm³ diklorometana i ispere 3 puta s 150 cm³ zasićene vodene otopine natrijevog hidroksid klorida. 25 Organska faza se osuši preko magnezijevog sulfata, profiltrira i ukoncentrira pod sniženim tlakom (2 kPa) pri temperaturi od približno 40°C. Ostatak se pročisti kromatografijom pod tlakom argona (50 kPa) na stupcu silika gela (veličina čestica 40-63 μm ; promjer 7 cm ; visina 30 cm), eluira 20% smjesom diklorometan/metanol/vodena otopina amonijaka (95/5/0,5 po volumenu) i dobije se 10 cm³ frakcije. Frakcije koje sadrže očekivani produkt se sakupe i otpare pod sniženim tlakom (2 kPa) pri temperaturi od približno 40°C. Dobije se oko 1,24 g *N*-[1-(*tert*-butil-dimetil-silaniloksimetil)-2-(3-metoksi-piridin-4-il)etil]-acetamida u obliku žutog ulja. [Infracrveni spektar CCl₄: 3446; 2954; 2930; 2858; 1684; 1614; 1562; 1499; 1399 ;1255; 1117 i 837 cm⁻¹].

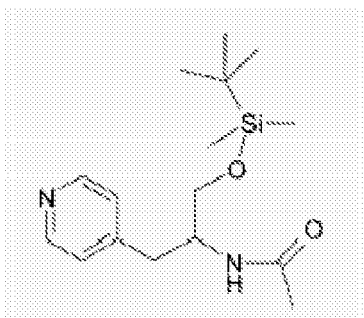
N-[1-(*tert*-Butil-dimetil-silaniloksimetil)-2-(1-oksi-piridin-4-il)etil]-acetamid



35

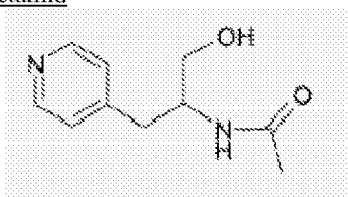
Smjesi od 21 g *N*-[1-(*tert*-butil-dimetil-silaniloksimetil)-2-(piridin-4-il)-etil]-acetamida u 250 cm³ diklormetana koja se magnetski miješa se postepeno dodaje 9,4 g 3-kloro-peroksi-benzenske kiseline, zatim se grije 30 minuta pri temperaturi od približno 40°C. Reakcijska smjesa se, zatim, ohladi i ispere 3 puta s 200 cm³ zasićene otopine natrijevog hidrogen karbonata, te s 150 cm³ destilirane vode. Organska faza se osuši preko magnezijevog sulfata i ukoncentrira pod
 5 sniženim tlakom (2 kPa) pri temperaturi od približno 40°C. Dobiveno ulje se pročisti kromatografijom pod tlakom argona (50 kPa) na stupcu silika gela (veličina čestica 40-63 μm ; promjer 7 cm ; visina 37 cm), uzastopno eluira 20% smjesom diklormetan/metanol/vodena otopina amonijaka (97/3/0,5, 95/5/0,5, 90/10/0,5 po volumenu) i dobije se 50 cm³ frakcije. Frakcije koje sadrže očekivani produkt se sakupe i ukoncentriraju pod sniženim tlakom (2 kPa) pri temperaturi od približno 40°C. Dobije se oko 4,5 g *N*-[1-(*tert*-butil-dimetil-silaniloksimetil)-2-(1-oksi-piridin-4-il)etil]-acetamida u
 10 obliku žutog ulja. [¹H NMR spektar (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ u ppm) : 0,07 (s, 6H); 0,90 (s, 9H); 1,65 (s, 3H); 2,57 (dd, J = 13,5 i 9,5 Hz, 1H); 2,85 (dd, J = 13,5 i 4,5 Hz, 1H); od 3,40 do 3,60 (mt, 2H); 3,96 (mt, 1H); 7,22 (d, J = 7 Hz, 2H); 7,73 (d, J = 8 Hz, 1H); 8,12 (d, J = 7 Hz, 2H)].

N-[1-(*tert*-Butil-dimetil-silaniloksimetil)-2-(piridin-4-il)-etil]-acetamid

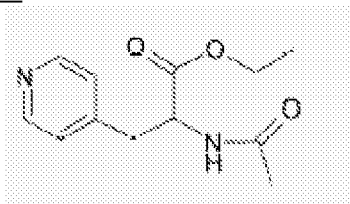


Suspenciji od 25 g *N*-(1-hidroksimetil-2-piridin-4-il)-etil)-acetamida u 700 cm³ diklormetana koja se magnetski miješa se doda 87 g *tert*-butildimetilsilila i zatim se kap po kap doda 112 cm³ diizopropiletilamina. Reakcijska sredina se
 20 magnetski miješa tijekom 24 h pri temperaturi od približno 20°C, zatim se doda destilirana voda. Nakon odvajanja faza taloženjem, organska faza se ispere 3 puta s 250 cm³ destilirane vode i 200 cm³ vodene zasićene otopine natrijevog hidroksida. Zatim se osuši preko magnezijevog sulfata, filtrira i koncentrira pod sniženim tlakom (2 kPa) pri temperaturi od približno 40°C. Dobiveno ulje se pročisti kromatografijom pod tlakom argona (50 kPa) na stupcu silika gela (veličina čestica 40-63 μm ; promjer 11 cm ; visina 40 cm), eluira 20% smjesom diklormetan/metanol/vodena otopina amonijaka
 25 (95/15/0,5 po volumenu) i dobije se 100 cm³ frakcije. Frakcije koje sadrže očekivani produkt se sakupe i ukoncentriraju pod sniženim tlakom (2 kPa) pri temperaturi od približno 40°C. Dobije se oko 21 g *N*-[1-(*tert*-butil-dimetil-silaniloksimetil)-2-(piridin-4-il)-etil]-acetamida u obliku krutine bijele boje.[Maseni spektar DCI m/z=309 MH⁺].

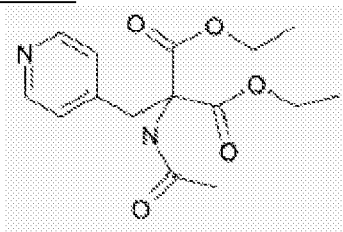
N-(1-Hidroksimetil-2-(piridin-4-il)-etil)-acetamid



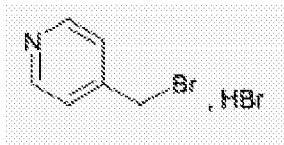
Otopini od 21,5 g etil 2-(acetilamino)-3-(4-piridinil) propanoata u 800 cm³ anhidridnog metanola, koja se magnetski miješa pod inertnom atmosferom, postepeno se dodaje 8,7 g natrijevog hidroksid borohidrida uz održavanje temperature ispod 30°C. Nakon dodavanja, nastavlja se magnetsko miješanje reakcijske smjese 24 sata pri temperaturi od približno
 35 20°C, zatim se ukoncentrira pod sniženim tlakom (2 kPa) pri temperaturi od približno 30°C. Ostatak se otopi u 450 cm³ vode i ekstrahira 4 puta sa 150 cm³ diklormetana. Vodena faza se ukoncentrira pod sniženim tlakom (2 kPa) pri temperaturi od približno 50°C. Ostatak se pročisti kromatografijom pod tlakom argona (50 kPa) na stupcu silika gela (veličina čestica 40-63 μm ; promjer 7,5 cm ; visina 40 cm), eluira 20% smjesom diklormetan/metanol/vodena otopina amonijaka (90/10/0,5 po volumenu) i dobije se 50 cm³ frakcije. Frakcije koje sadrže očekivani produkt se sakupe i
 40 ukoncentriraju pod sniženim tlakom (2 kPa) pri temperaturi od približno 40°C. Dobije se 2,6 g *N*-(1-Hidroksimetil-2-(piridin-4-il)-etil)-acetamida u obliku skrutnutog ulja. [IR spektar (KBr): 3279; 3200; 2865; 1647; 1609; 1560; 1374; 1080; 1057; 1005; 907; 806; 566 i 517 cm⁻¹].

Etil 2-(acetilamino)-3-(4-piridinil)-propanoat

Otopini od 49,4 g dietil 2-(acetilamino)-2-(4-piridinilmetil)-malonata u 600 cm³ apsolutnog etanola kap po kap se doda 51,2 cm³ vodene otopine 5N natrijevog hidroksida. Smjesa se miješa na magnetskoj miješalici 1 sat pri temperaturi od približno 20°C, zatim se kap po kap doda 21,3 cm³ vodene otopine 12N kloridne kiseline i reakcijska sredina se grije tijekom 5 sati pri temperaturi od približno 70°C. Nakon hlađenja pri temperaturi od približno 20°C reakcijska smjesa se koncentrira pod sniženim tlakom (2 kPa) pri temperaturi od približno 50°C. Ostatak se otopi u 200 cm³ hladnog etanola i nastali talog se ispere 2 puta s 30 cm³ hladnog etanola. Filtrat se otpara prema gore navedenim uvjetima. Postupak se ponavlja nekoliko puta da se ukloni natrijev hidroksid iz reakcijske sredine. Dobije se 43,1 g 2-(acetilamino)-3-(4-piridinil) etilpropanoata u obliku žuto-narančastog ulja. [Maseni spektar EI m/z=236 M⁺, m/z=178 M – NHAc; m/z=121 C₇H₉N₂⁺; m/z=93 C₆H₇N⁺; maksimum m/z=43 C₂H₃O⁺].

Dietil 2-(acetilamino)-2-(4-piridinilmetil)-malonat

U 750 cm³ etanola se kap po kap doda oko 9 g natrijevog hidroksida uz miješanje na magnetskoj miješalici pod inertnom atmosferom. Nakon dodavanja natrijevog hidroksida, temperatura reakcijske smjese se održava na približno 20°C i postepeno se doda 42 g dietil acetamidomalonata, te se smjesa miješa na magnetskoj miješalici 1 sat i 30 minuta pri temperaturi od približno 20°C. Zatim se brzo doda suspenzija 61,5 g 4-bromometil-piridin hidrobromida u 250 cm³ etanola i nastala suspenzija se miješa na magnetskoj miješalici 18 sati pri temperaturi od približno 20°C. Reakcijska sredina se koncentrira pod sniženim tlakom (2 kPa) pri temperaturi od približno 40°C. Ostatak se otopi u 200 cm³ destilirane vode i neutralizira s 1N kloridnom kiselinom da se dostigne pH od približno 7. Dobivena suspenzija se ohladi pri temperaturi od približno 0°C, filtrira i netopivi dio se ispere 2 puta s 50 cm³ vode ohlađene na ledu, zatim se osuši u peći pod sniženim tlakom (10 kPa) tijekom 18 sati pri temperaturi od približno 40°C. Dobije se 49,4 g dietil 2-(acetilamino)-2-(4-piridinilmetil) malonata u obliku krutine blijedo ružičaste boje. [Infracrveni spektar CH₂Cl₂: 3409; 2895; 1741; 1681; 1603; 1494; 1302; 1198; 1057; 855; 557 i 524 cm⁻¹].

Hidrobromid 4-bromometil-piridina

Suspenziji od 140 g trifenilfosfin bromida u 750 cm³ diklorometana, koja se miješa na magnetskoj miješalici pod inertnom atmosferom, se doda otopina od 30 g 4-piridil-metanola u 250 cm³ diklorometana i ova smjesa se drži na temperaturi ispod 27°C. Reakcijska sredina se magnetski miješa 4 sata pri temperaturi od približno 20°C, zatim se dobiveni, neotopljeni dio filtrira, ispere s 100 cm³ diklorometana i filtrira uz vrtnju. Dobije se 61,5 g hidrobromida 4-bromometil-piridina u obliku bijele krutine. [Maseni spektar EI m/z=171 M⁺; m/z=92 C₆H₆N; maksimum m/z=65 C₅H₅⁺].

Farmaceutske smjese se prema izumu sastoje od spoja formule (I) ili izomera ili tautomera ili soli takvog spoja, u čistom obliku ili u obliku smjese u kojoj se kombinira s bilo kojim, farmaceutski odgovarajućim proizvodom, koji može biti nedjelatan ili fiziološki djelatan. Medicinski proizvodi prema izumu mogu biti rabljeni oralno, parenteralno, rektalno ili topički.

Krute smjese koje mogu biti rabljene oralno uključuju tablete, pilule, prahove (želatinske kapsule, kašete) ili granule. U tim smjesama, aktivna tvar je prema izumu pomiješana sa jednim ili više inertnih razrjeđivača kao što su škrob,

celuloza, sukroza, laktoza ili silika, pod strujom argona. Te smjese također mogu sadržavati i druge tvari osim razrjeđivača, kao na primjer jedan ili više lubrikanata kao što je magnezij stearat ili talk, boja, presvlaka (*dragées*) ili lak.

- 5 Tekuće smjese koje mogu biti primjenjene oralno uključuju farmaceutski prihvatljive otopine, suspenzije, emulzije, sirupe i eliksire koji sadrže inertne razrjeđivače kao što su voda, etanol, glicerol, biljna ulja ili tekući parafin. Te smjese mogu sadržavati i druge tvari osim razrjeđivača, na primjer ovlaživače, zaslađivače, tvari za zgušnjavanje, arome ili stabilizatore.
- 10 Najprikladniji oblik sterilnih smjesa za parenteralni unos su vodene ili ne-vodene otopine, suspenzije ili emulzije. Otapalo ili nosač koji se može rabiti uključuje vodu, propilen glikol, polietilen glikol, biljna ulja osobito maslinovo ulje, organske estere koji se mogu injektirati, na primjer etil oleat, ili druga prikladna organska otapala. Te smjese također mogu sadržavati adjuvante, osobito ovlaživače, izotonične tvari, emulgatore, dispergatore i stabilizatore. Sterilizacija se može provesti na nekoliko načina, na primjer aseptičnom filtracijom, dodavanjem sterilizacijske tvari u smjesu,
- 15 zračenjem ili grijanjem. Također mogu biti pripremljene u obliku sterilnih krutih smjesa, koje se mogu otopiti prilikom uporabe u sterilnoj vodi, ili bilo kojoj sterilnoj otopini koja se može injektirati.

Smjese za rektalnu primjenu su čepići ili rektalne kapsule koje sadrže, osim aktivne tvari, ekscipijente kao što su kakao maslac, polu-sintetički gliceridi ili polietilen glikoli.

- 20 Smjese za topičku primjenu mogu biti, na primjer, kreme, losioni, kapi za oči, tekućine za ispiranje usne šupljine, kapi za nos ili aerosol.

- U ljudskoj terapiji, navedene tvari su prema izumu osobito korisne za liječenje i/ili sprječavanje bolesti kao što su multipla skleroza, fokalna ili globalna cerebralna ishemija, cerebralna ili spinalna trauma, Parkinsonova bolest, Huntingtonova bolest, Alzheimerova bolest, amiotropna lateralna skleroza, migrena, depresija, shizofrenija, anksioznost, epilepsija, diabetes, ateroskleroza, miokarditis, artritis, artroza, astma, sindrom iritabilnog crijeva, Crohnova bolest, peritonitis, gastroezofagealni refluks, uveitis, Guillain-Barré sindrom, glomerulonefritis, lupus eritematosus, psorijaza, rast određenih oblika tumora kao što su na primjer epiteliomi, adenokarcinomi ili sarkomi i
- 30 infekcije Gram-pozitivnim ili Gram-negativnim unutarstaničnim ili izvanstaničnim bakterijama.

Doziranje ovisi o željenom učinku, trajanju liječenja i načinu primjene; doze se kreću između 1 mg i 100 mg za oralnu primjenu po danu za odrasle, s rasponom jediničnih doza od 0,5 mg do 50 mg aktivne tvari.

- 35 Općenito, liječnik će odrediti odgovarajuću dozu prema starosti, težini i svim ostalim individualnim svojstvima pojedinca koji se treba liječiti.

Primjeri koji sljede opisuju sastav prema izumu:

40 **PRIMJER A**

Gel kapsule koje sadrže 50 mg aktivne tvari se pripremaju uobičajenim postupkom, a ispod su navedenog sastava:

	- Spoj formule (I).....	50 mg
45	- Celuloza.....	18 mg
	- Laktoza.....	55 mg
	- Koloidna silika.....	1 mg
	- Natrij karboksimetilškrob.....	10 mg
	- Talk.....	10 mg
50	- Magnezij stearat.....	1 mg

PRIMJER B

Tablete koje sadrže 50 mg aktivne tvari se pripremaju uobičajenim postupkom, a ispod su navedenog sastava:

55	- Spoj formule (I).....	50 mg
	- Laktoza.....	104 mg
	- Celuloza.....	40 mg
	- Polividon.....	10 mg
60	- Natrij karboksimetilškrob.....	22 mg
	- Talk.....	10 mg
	- Magnezij stearat.....	2 mg

- Koloidna silika..... 2 mg
- Smjesa hidroksimetilceluloze, glicerola, titan oksida (72-3,5-24,5) q.s 1 gotova filmom obložena tableta težine..... 245 mg

PRIMJER C

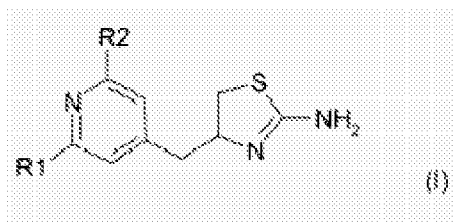
Otopina koja se može injektirati sadrži 10 mg aktivne tvari, i ispod je navedenog sastava:

- Spoj formule (I)..... 10 mg
- Benzojeva kiselina..... 80 mg
- Benzilni alkohol..... 0,06 ml
- Natrij benzoat..... 80 mg
- 95%-tni etanol..... 0,4 ml
- Natrij hidroksid..... 24 mg
- Propilen glikol..... 1,6 ml
- Voda q.s..... 4 ml

Ovaj izum se također odnosi na postupak za sprječavanje i liječenje bolesti koje uključuju nepravilnu proizvodnju dušikovog oksida (NO) indukcijom inducibilne NO-sintaze (NOS-2 ili iNOS), putem unosa spoja formule (I) te pripadajućih racemičnih smjesa, enantiomera, diastereoizomera i pripadajućih smjesa, pripadajućih tautomera te pripadajućih farmaceutski prihvatljivih soli.

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Spoj formule (I)



naznačen time, da bilo da su R_1 , R_2 identični i podrazumijevaju hidroksi, (C_1-C_4) alkil, klor ili (C_1-C_4) alkoksi radikal;

ili je barem jedan od R_1 ili R_2 vodik, a drugi je (C_1-C_4) alkil, (C_1-C_4) alkoksi, hidroksi ili klor radikal;

(C_1-C_4) alkil i (C_1-C_4) alkoksi radikali sadrže 1 do 4 atoma ugljika u ravnom ili razgranatom lancu;

pripadajuće racemične smjese, enantiomere, diastereoizomere i pripadajuće smjese, pripadajuće tautomere i od tuda izvedene farmaceutski prihvatljive soli.

2. Spoj prema zahtjevu 1., **naznačen time**, da je spoj formule (I) izabran od sljedećih spojeva:

4-(2-hidroksi-piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidro-tiazol-2-ilamin,

4-(2-kloro-piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilamin, i

4-(2,6-dikloro-piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilamin,

pripadajućih racemičnih smjesa, enantiomera, diastereoizomera i pripadajućih smjesa, pripadajućih tautomera te pripadajućih farmaceutski prihvatljivih soli.

3. Spoj prema zahtjevima 1. i 2., **naznačen time**, da je spoj formule (I) izabran od sljedećih spojeva:

(+)-4-(2-Hidroksi-piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidro-tiazol-2-ilamin,

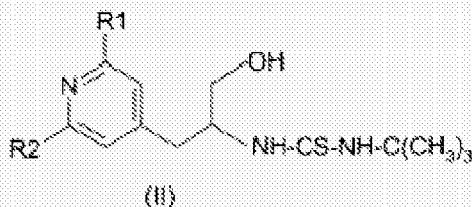
4-(2-kloro-piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilamin, i

4-(2,6-dikloro-piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilamin,

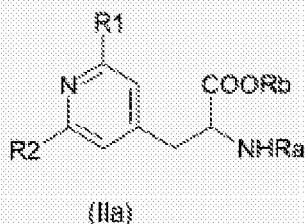
pripadajućih tautomera kao i od tuda izvedenih farmaceutski prihvatljivih soli.

4. Spoj prema zahtjevima 1. do 3., **naznačen time**, da je prikladan za uporabu kao medicinski proizvod.

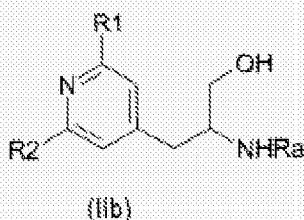
5. Farmaceutska smjesa, **naznačena time**, da sadrži, u farmaceutski prihvatljivoj otopini, spoj određen prema zahtjevima 1. do 3.
6. Medicinski proizvod prema zahtjevu 4., **naznačen time**, da sadrži minimalno spoj određen prema zahtjevima 1. do 3. za terapijsku uporabu u liječenju bolesti koje uključuju nepravilnu proizvodnju dušikovog oksida (NO) indukcijom inducibilne NO-sintaze (NOS-2).
7. Medicinski proizvod prema zahtjevu 4., **naznačen time**, da sadrži minimalno spoj određen prema zahtjevima 1. do 3. za terapijsku uporabu u liječenju Parkinsonove bolesti.
8. Postupak pripreme spojeva formule (I) koji su određeni u zahtjevu 1., sadrži korak ciklizacije derivata formule:



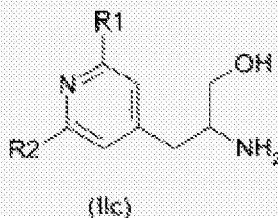
10. **naznačen time**, da R_1 i R_2 imaju ista značenja kao u zahtjevu 1., s mogućnošću pretvaranja proizvoda u farmaceutski prihvatljive soli.
9. Postupak pripreme prema zahtjevu 8., **naznačen time**, da se ciklizacija provodi u kiseloj sredini pri temperaturi od približno 100°C.
10. Postupak pripreme prema zahtjevu 9., **naznačen time**, da je najprikladnija kiselina 6N kloridna kiselina.
11. Postupak pripreme spojeva formule (II) koji su određeni zahtjevom 8. i kod kojih R_1 i R_2 imaju isto značenje kao u zahtjevu 1., sadrži korak reakcije spoja formule (IIa)



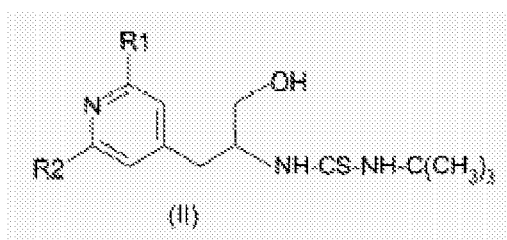
naznačen time, da R_a podrazumijeva bilo vodikov atom ili zaštitnu skupinu aminske funkcije kao što je CO_2tBu ili Ac, a R_b podrazumijeva bilo alkil radikal ili alkoksikarbonil radikal s djelovanjem reducirajuće tvari u svrhu dobivanja spoja formule (IIb)



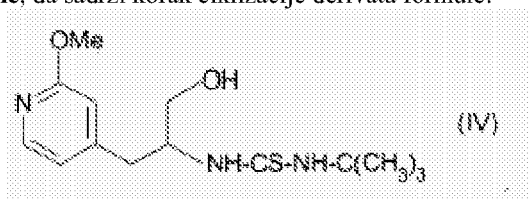
koji je podložan djelovanju deprotektivne tvari u svrhu dobivanja spoja formule (IIc)



koji je podložan djelovanju *tert*-butilizotiocijanata u svrhu dobivanja spoja formule (II)

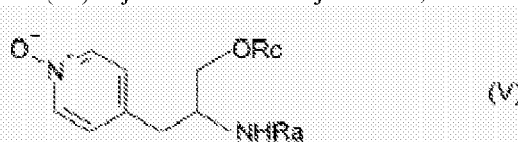


12. Postupak pripreme spojeva formule (I) koji su određeni zahtjevom 1. i kod kojih R_1 podrazumijeva OH i R_2 podrazumijeva H, **naznačen time**, da sadrži korak ciklizacije derivata formule:

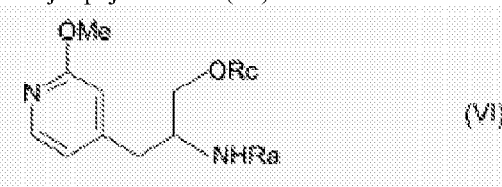


s mogućnošću pretvaranja proizvoda u farmaceutski prihvatljive soli.

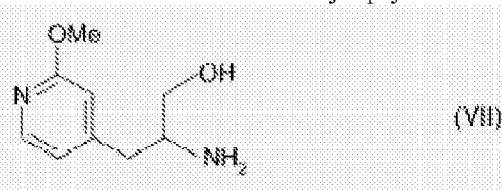
13. Postupak pripreme prema zahtjevu 12., **naznačen time**, da se ciklizacija provodi u kiseloj sredini pri temperaturi od približno 100°C.
14. Postupak pripreme prema zahtjevu 13., **naznačen time**, da je najprikladnija kisela sredina 6N kloridna kiselina.
15. Postupak pripreme spojeva formule (IV) koji su određeni zahtjevom 12., sadrži korak reakcije spoja formule (V)



naznačen time, da R_a i R_C podrazumijevaju bilo vodike ili zaštitne skupine aminske funkcije i alkohola kao što su COMe ili COOtBu za R_a i *tert*-butildimetilsilil za R_C , s djelovanjem *para*-toluensulfonil klorida u prisustvu baze u alkoholnom otapalu u svrhu dobivanja spoja formule (VI)

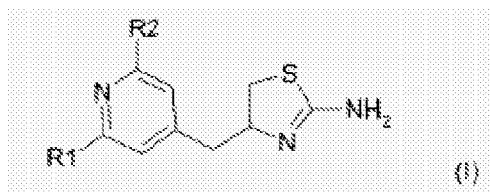


koji je podložan djelovanju deprotektivne tvari u svrhu dobivanja spoja formule (VII)



koji je podložan djelovanju *tert*-butilizotiocijanata u svrhu dobivanja spoja formule (IV), kao u zahtjevu 12.

16. Spojevi formula IV, V, VII, VII **naznačeni time**, da su određeni kao u zahtjevu 15.
17. Spojevi formula II, IIa, IIb, IIc **naznačeni time**, da su određeni kao u zahtjevu 11, s iznimkom 2-Acetilamino-3-(etoksi-piridin-4-il)-etilpropionata.
18. Spojevi **naznačeni time**, da su
N-(*tert*-Butil)-*N'*-[2-hidroksi-1-(3-metoksi-piridin-4-il-metil)etil]-tiourea;
- 2-amino-3-(3-metoksi-piridin-4-il)-1-propanol; i
- N*-[1-(*tert*-Butil-dimetil-silaniloksimetil)-2-(3-metoksi-piridin-4-il)etil]-acetamid; i
- N*-[1-(*tert*-Butil-dimetil-silaniloksimetil)-2-(1-oksi-piridin-4-il)-etil]-acetamid
19. Uporaba spojeva u sprječavanju i liječenju bolesti koje uključuju nepravilnu proizvodnju dušikovog oksida (NO) indukcijom inducibilne NO-sintaze (NOS-2), sadrži korak reakcije spojeva općenito formule (I):



naznačen time, da bilo da su R_1 , R_2 identični i podrazumijevaju hidroksi, (C_1-C_4) alkil, klor ili (C_1-C_4) alkoksi radikal;

ili je barem jedan od R_1 ili R_2 vodik, a drugi je (C_1-C_4) alkil, (C_1-C_4) alkoksi, hidroksi ili klor radikal;

(C_1-C_4) alkil i (C_1-C_4) alkoksi radikali sadrže 1 do 4 atoma ugljika u ravnom ili razgranatom lancu; i

pripadajuće racemične smjese, enantiomere, diastereoizomere i pripadajuće smjese, pripadajuće tautomere i od tuda izvedene farmaceutski prihvatljive soli za pripremu farmaceutskih spojeva.

20. Uporaba prema zahtjevu 19 **naznačena time**, da je spoj formule (I) izabran od sljedećih spojeva:

4-(2-hidroksi-piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidro-tiazol-2-ilamin,

4-(2-kloro-piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilamin,

4-(2,6-dikloro-piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilamin i

pripadajućih racemičnih smjesa, enantiomera, diastereoizomera i pripadajućih smjesa, pripadajućih tautomera te pripadajućih farmaceutski prihvatljivih soli.

21. Uporaba prema zahtjevima 19 do 20 **naznačena time**, da je spoj formule (I) izabran od sljedećih spojeva:

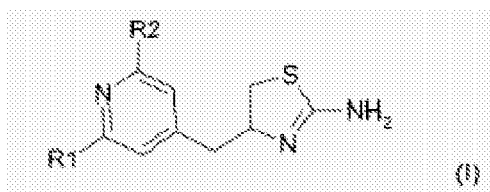
(+)-4-(2-hidroksi-piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidro-tiazol-2-ilamin,

4-(2-kloro-piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilamin,

4-(2,6-dikloro-piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilamin, i

pripadajućih tautomera kao i od tuda izvedenih farmaceutski prihvatljivih soli.

SAŽETAK



Ovaj izum se odnosi na uporabu derivata 2-amino-4-piridilmetil-tiazolina formule (I), u kojoj: bilo da je $R_1=R_2=Cl$, ili C_1-C_4 alkil ili hidroksi; ili C_1-C_4 alkoksi ili barem jedan od R_1 i R_2 podrazumijeva vodik, a drugi podrazumijeva C_1-C_4 alkil radikal, hidroksi, C_1-C_4 alkoksi ili klor ili njihove farmaceutski prihvatljive soli i njihovu uporabu kao inhibitora inducibilne NO-sintaze.