

(19)



(10) **LT 4982 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patento numeris: **4982**

(51) Int. Cl. ⁷: **C07D405/14**
C07D403/04
A61K 31/506
A61P 21/00

(21) Paraiškos numeris: **2002 028**

(22) Paraiškos padavimo data: **2002 03 15**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **2002 09 25**

(45) Patento paskelbimo data: **2003 01 27**

(62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US00/23173**

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **2000 08 24**

(85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **2002 03 15**

(30) Prioritetas: **09/383,813, 1999 08 26, US**

(72) Išradėjas:

Damian O. ARNAIZ, US
John J. BALDWIN, US
David D. DAVEY, US
James J. DEVLIN, US
Roland Ellwood III DOLLE, US
Bin YE, US
Gary B. PHILLIPS, US
Gonghua PAN, US
John PARKINSON, US
Kirk McMILLAN, US
Michael H. J. OHLMEYER, US
Michael M. MORRISSEY, US
Shawn David ERICKSON, US
Vidyadhar Madhav PARADKAR, US
Zuchun ZHAO, US

(73) Patento savininkas:

BERLEX LABORATORIES, INC., 15049 San Pablo Avenue, P. O. Box 4099,
Richmond CA 94547-0099, US
PHARMACOPEIA, INC., 3000 Eastpark Boulevard, Cranbury NJ 08512, US

(74) Patentinis patikėtinis:

Rita LAURINAVIČIŪTĖ, UAB „Metida“, Gedimino pr. 45-6, LT-2600 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

LT 4982 B

N-heterocikliniai dariniai kaip NOS inhibitoriai

(57) Referatas:

Čia aprašyti N-heterocikliniai dariniai bei kiti N-heterociklai kaip azoto monoksido sintezės inhibitoriai. Taip pat aprašytos tokių junginių turinčios farmacinės kompozicijos, tokių junginių, kaip azoto monoksido sintezės inhibitorių, panaudojimo būdai ir šių junginių sintezės būdai.

Išradimo sritis

Šis išradimas yra susijęs su eile N-heterociklinių junginių ir darinių, tinkančių naudoti azoto monoksido sintetazės (NOS) inhibitoriais, ir su įvairių ligų gydymo būdais, naudojant šiuos junginius.

Išradimo prielaidos

Azoto monoksidas (NO) dalyvauja daugelyje įvairių fiziologinių procesų, įskaitant lygiųjų raumenų atsipalaidavimą, trombocitų inhibavimą, nervinio signalo perdavimą, imuninį reguliavimą ir varpos erekciją. Azoto monoksidą įvairiomis sąlygomis produkuoja faktiškai visos branduolį turinčios žinduolių ląstelės. Daugeliui patologijų priskiriamos NO produkcijos anomalijos, įskaitant insultą, nuo insulino priklausmą diabetą, sepsinio šoko sukeltą hipotenziją, reumatinį artritą ir išsėtinę sklerozę. Azoto monoksidą biologiniuose audiniuose sintetuoja fermentas, vadinamas azoto monoksido sintetaze (NOS), kuris naudoja NADPH ir molekulinį deguonį L-argininui oksiduoti iki citrulino ir azoto monoksido.

Azoto monoksido sintetazė (NOS) egzistuoja mažiausiai trijų izoformų pavidalu, kurios patenka į dvi pirmines kategorijas – konstitutyvinę ir indukuojamą. Buvo identifikuotos dvi konstitutyvinės izoformos, kurios yra priklausomos nuo kalcio ir kamodulino, ir viena indukuojama izoforma. Konstitutyvinės izoformos yra (1) neuroninė izoforma (NOS-1 arba nNOS), kuri yra randama smegenyse ir skeleto raumenyse, ir (2) endotelinė izoforma (NOS-3 arba eNOS), kuri yra ekspresuojama kraujagyslių endotelyje, bronchų medžio epitelio ląstelėse ir smegenyse. Šios konstitutyvinės izoformos nėra šio išradimo NOS inhibitorių taikiny.

Indukuojamos izoformos (NOS2 arba iNOS) yra ekspresuojamos faktiškai visose branduolį turinčiose žinduolių ląstelėse, susidūrus joms su uždegiminiais citokinais arba lipopolisacharidu. Ypatingai svarbus yra jos buvimas makrofaguose ir plaučių epitelio ląstelėse. Indukuojamos izoformos

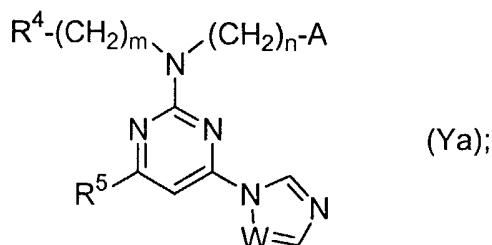
nestimuliuoja kalcis ir neblokuoja kalmodulino antagonistai. Joje yra keletas tampriai sujungtų kofaktorių, įskaitant FMN, FAD ir tetrahidrobiopteriną.

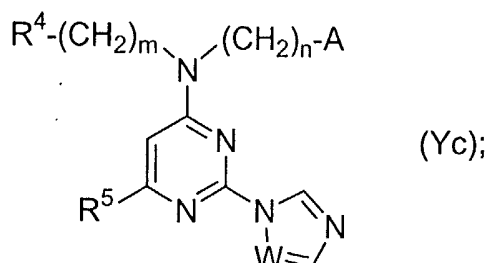
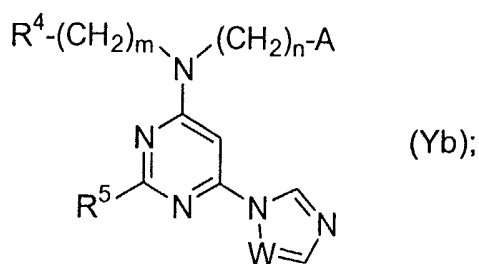
Indukuojamos NOS formos generuojamas azoto monoksidas turi ryšį su uždegiminių ligų patogenezė. Eksperimentiniuose gyvūnuose liposacharido arba auglio nekrozės faktoriaus α sukelta hipotenzija gali būti panaikinta NOS inhibitoriais. Būklės, kurios duoda citokinų sukelta hipotenziją, apima septinį šoką, hemodializę ir vėžinių pacientų gydymą interliaukinais. Laukiama, kad iNOS inhibitorius bus efektyvus gydant citokinų sukelta hipotenziją. Be to, neseni tyrimai duoda pagrindo manyti, kad NOS vaidina vaidmenį uždegimo patogenezėje, ir todėl NOS inhibitoriai gali turėti palankų poveikį į uždegiminę žarnų ligą, cerebrinę išemiją ir artritą. NOS inhibitoriai taip pat gali būti naudingi gydant suaugusių respiratorinio sutrikimo sindromą (ARDS) ir miokarditą, ir jie gali būti naudingi kaip adjuvantai trumpalaikiam imunoslopinimui transplantacijos terapijoje.

NO funkcijos įvairovė ir paplitimas fiziologijoje daro labai svarbiu specifinių su NO susijusių reiškinių terapinio panaudojimo svarstymą. Kadangi endogeninė NO produkcija yra giminingų, bet atskirų, izozimų veikimo rezultatas, diferencijuotas NOS izozimų inhibavimas duoda selektyvios terapijos galimybę esant mažesniai kiekiui šalutinių poveikių.

Išradimo santrauka

Vienu aspektu išradimas yra skirtas junginiams, kurių formulės (Ya), (Yb) ir (Yc):





kuriose:

kiekvienas iš n ir m , nepriklausomai vienas nuo kito, yra sveikasis skaičius nuo 1 iki 4;

A yra $-C(O)OR^1$ arba $-C(O)N(R^1)R^2$;

kiekvienas W yra N arba CH ;

kiekvienas R^1 nepriklausomai yra vandenilis, alkilas, arilas arba aralkilas;

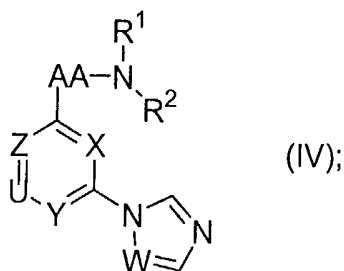
kiekvienas R^2 yra nepriklausomai vandenilis, C_0 - C_{20} alkilas, $-(CH_2)_n-N(R^1)_2$, heterociklilalkilas (jame, kaip pakaitai, gali būti alkilas, halogenas, halogenalkilas arba alkoksigrupė), aralkilas (jame, kaip pakaitai, gali būti halogenas, alkilas, alkoksigrupė arba $-N(R^1)_2$);

R^4 yra hidroksilas, cianogrupė, heterociklilas, $-N(R^1)R^2$, $-N(R^1)-C(O)-R^1$, $-N(R^1)-C(O)OR^1$, $-N(R^1)-S(O)_t-R^1$ arba $-N(R^1)-C(O)-N(R^1)_2$;

R^5 yra vandenilis, halogenas, alkilas, arilas, aralkilas arba halogenalkilas;

kaip atskiriems stereoizomerams arba jų mišiniams, arba jų farmaciškai priimtinoms druskoms.

Kitu aspektu, išradimas yra skirtas junginiams, kurių formulė (IV):



kurioje:

AA yra aminorūgštis;

X, Y ir Z, nepriklausomai vienas nuo kito, yra N arba C(R¹⁹);

U yra N arba C(R⁵), su išlyga, kad U yra N tik kai X yra N, o Z ir Y yra CR¹⁹;

W yra N arba CH;

R¹ ir R² yra nepriklausomai pasirinkti iš grupės, susidedančios iš vandenilio, galinčio turėti pakaitų C₁-C₂₀ alkilo, galinčio turėti pakaitų cikloalkilo, -[C₀-C₆ alkil]-R⁹, -[C₂-C₈ alkenil]-R⁹, -[C₂-C₈ alkinil]-R⁹, , -[C₂-C₈ alkil]-R¹⁰ (kaip pakaitą gali turėti hidroksilą) ir galinčio turėti pakaitų heterociklilo;

arba

R¹ ir R², kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, yra galintis turėti pakaitų N-heterociklilas;

R⁵ yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš vandenilio, halogeno, alkilo, halogenalkilo, galinčio turėti pakaitų aralkilo, galinčio turėti pakaitų arilo, -OR¹⁶, -S(O)_t-R¹⁶, -N(R¹⁶)R²¹, -N(R¹⁶)C(O)N(R¹)R¹⁶, -N(R¹⁶)C(O)OR¹⁶, -N(R¹⁶)C(O)R¹⁶, -[C₀-C₈ alkil]-C(O)OR¹⁶, -[C₀-C₈ alkil]-C(H)[C(O)OR¹⁶]₂ ir -[C₀-C₈ alkil]-C(O)N(R¹)R¹⁶;

kiekvienas R⁹ yra nepriklausomai pasirinktas iš grupės, susidedančios iš halogenalkilo, cikloalkilo (kuriame kaip pakaitai gali būti halogenas, cianogrupė, alkilas arba alkoksigrupė), karbociklilo (kuriame gali būti vienas arba daugiau pakaitų, pasirinktų iš grupės, susidedančios iš halogeno, alkilo ir alkoksigrupės) ir heterociklilo (kuriame kaip pakaitai gali būti alkilas, aralkilas arba alkoksigrupė);

kiekvienas R¹⁰ yra nepriklausomai pasirinktas iš grupės, susidedančios iš halogeno, alkoksigrupės, galinčios turėti pakaitų ariloksigrupės, galinčios turėti pakaitų aralkoksigrupės, galinčios turėti pakaitų -S(O)_t-R²²,

acilaminogrupės, aminogrupės, monoalkilaminogrupės, dialkilaminogrupės, (trifenilmetil)aminogrupės, hidroksilo, merkaptogrupės ir alkilsulfonamidogrupės.

kiekvienas R^{11} yra nepriklausomai pasirinktas iš grupės, susidedančios iš cianogrupės, di(alkoksi)alkilo, karboksigrupės, alkoksikarbonilo, aminokarbonilo, monoalkilaminokarbonilo ir dialkilaminokarbonilo;

kiekvienas R^{16} yra nepriklausomai vandenilis, alkilas, galintis turėti pakaitų arilas, galintis turėti pakaitų aralkilas arba cikloalkilas;

R^{19} yra vandenilis, alkilas (kaip pakaitą galintis turėti hidroksilą), ciklopropilas, halogenas arba halogenalkilas;

kiekvienas R^{21} yra vandenilis, alkilas, cikloalkilas, galintis turėti pakaitų arilas, galintis turėti pakaitų aralkilas, $-C(O)R^{22}$ arba $-SO_2R^{22}$;

arba R^{21} , paimtas kartu su R^1 ir azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, yra galintis turėti pakaitų N-heterociklilas;

arba R^{21} , paimtas kartu su R^{16} ir azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, yra galintis turėti pakaitų N-heterociklilas;

kiekvienas R^{22} yra nepriklausomai alkilas, cikloalkilas, galintis turėti pakaitų arilas arba galintis turėti pakaitų aralkilas; ir

t yra nulis, vienas arba du;

kaip atskiram izomerui arba jų mišiniui, arba jų farmaciškai priimtinioms druskoms.

Dar kitu aspektu, šis išradimas yra skirtas farmacinėms kompozicijoms, į kurias įeina aukščiau aprašytos (Ya) formulės, (Yb) formulės ir (Yc) formulės junginys ir farmaciškai priimtinas nešiklis.

Dar kitu aspektu šis išradimas yra skirtas būklės, atsirandančios dėl azoto monoksido produkcijos anomalijų, gydymo būdams, kurie apima aukščiau aprašytos (Ya) formulės, (Yb) formulės ir (Yc) formulės junginio terapiškai efektyvaus kiekio skyrimą žinduoliui, turinčiam būklę, atsirandančią dėl azoto monoksido produkcijos anomalijų.

Smulkus išradimo aprašymas

Apibrėžimai

Šiame aprašyme ir pridedamoje apibrėžtyje, jeigu nenurodyta kitaip, toliau duodami terminai turi tokias reikšmes:

“Alkilas” reiškia tiesiosios arba šakotosios grandinės agliavandenilio radikalą, susidedantį vien tik iš anglies ir vandenilio atomų, neturintį nesočiųjų ryšių, turintį nuo vieno iki aštuonių anglies atomų, kuris yra prijungtas prie likusios molekulės dalies vienguba jungtimi, pvz. metilą, etilą, n-propilą, 1-metiletilpropilą (izo-propilą), n-butilą, n-pentilą, 1,1-dimetiletilą (t-butilą) ir panašius. Alkilo radikalai, turintys daugiau nei aštuonis anglies atomus, čia yra žymimi ženklu “[C_x-C_y alkilas]”, kur x ir y reiškia esančių anglies atomų skaičių. Alkilo radikalai, esant reikalui, gali turėti vieną arba daugiau pakaitų, nepriklausomai pasirinktų iš grupės, susidedančios iš halogeno, hidroksilo, alkoksigrupės, karboksigrupės, cianogrupės, karbonilo, alkoksikarbonilo, aminogrupės, monoalkilaminogrupės, dialkilaminogrupės, nitrogrupės, alkiltiogrupės, amidinogrupės, arilo, heterociklilo, ariloksigrupės, aralkiloksigrupės, acilaminogrupės, aminokarbonilo, monoalkilaminokarbonilo ir dialkilaminokarbonilo.

“Alkenilas” reiškia tiesiosios arba šakotosios grandinės vienvaleentį arba divalentį radikalą, susidedantį tik iš anglies ir vandenilio, turintį bent vieną dvigubąjį ryšį ir turintį nuo vieno iki aštuonių anglies atomų, pvz. etenilą, prop-1-enilą, but-1-enilą, pent-1-enilą, penta-1,4-dienilą ir panašius.

“Alkinilas” reiškia tiesiosios arba šakotosios grandinės vienvaleentį arba divalentį radikalą, susidedantį tik iš anglies ir vandenilio, turintį bent vieną trigubąjį ryšį ir turintį nuo vieno iki aštuonių anglies atomų, pvz. etinilą, prop-1-inilą, but-1-inilą, pent-1-inilą, pent-3-inilą ir panašius.

“Alkoksigrupė” reiškia radikalą, kurio formulė –OR_a, kur R_a yra aukščiau apibūdintas alkilo radikalas, pvz., metoksigrupę, etoksigrupę, propoksigrupę ir panašius.

“Alkoksikarbonilas” reiškia radikala, kurio formulė $-C(O)OR_a$, kur R_a yra aukščiau apibūdintas alkilo radikalas, pvz., metoksikarbonilą, etoksikarbonilą, n-propoksikarbonilą ir panašius.

“Alkoksikarbonilalkilas” reiškia radikala, kurio formulė $-R_a-C(O)OR_a$, kur kiekvienas R_a nepriklausomai yra aukščiau apibūdintas alkilo radikalas, pvz., 2-(metoksikarbonil)etilą, 3-(etoksikarbonil)propilą, 4-(n-propoksikarbonil)butilą ir panašius.

“Alkilsulfonilaminogrupė” reiškia radikala, kurio formulė $-N(H)S(O)_2-R_a$, kur R_a yra aukščiau apibūdintas alkilo radikalas, pvz., metilsulfonilaminogrupę, etilsulfonilaminogrupę ir panašius.

“Alkilsulfonilas” reiškia radikala, kurio formulė $-S(O)_2-R_a$, kur R_a yra aukščiau apibūdintas alkilo radikalas, pvz., metilsulfonilą, etilsulfonilą ir panašius.

“Alkiltiogrupė” reiškia radikala, kurio formulė $-S-R_a$, kur R_a yra aukščiau apibūdintas alkilo radikalas, pvz., metiltiogrupę, etiltiogrupę, n-propiltiogrupę ir panašius.

“Amidinogrupė” reiškia radikala, kurio formulė $-C(NH)-NH_2$.

“Aminogrupė” reiškia radikala, kurio formulė $-NH_2$.

“Aminokarbonilas” reiškia radikala, kurio formulė $-C(O)NH_2$.

“Aminosulfonilas” reiškia radikala, kurio formulė $-S(O)_2NH_2$.

“Arilas” reiškia fenilo arba naftilo radikala. Šiame arilo radikale gali būti vienas arba daugiau pakaitų, pasirinktų iš grupės, susidedančios iš čia apibūdintų hidroksilo, merkaptogrupės, halogeno, alkilo, alkenilo, alkinilo, fenilo, fenilalkilo, fenilalkenilo, alkoksigrupės, fenoksigrupės, fenilalkoksigrupės, halogenalkilo, halogenalkoksigrupės, formilo, nitrogrupės, cianogrupės, cikloalkilo, hidroksialkilo, alkoksialkilo, fenoksialkilo, fenilalkoksialkilo, amidinogrupės, ureidogrupės, alkoksikarbonilaminogrupės, aminogrupės, monoalkilaminogrupės, dialkilaminogrupės, monofenilaminogrupės, monofenilalkilaminogrupės, sulfonilaminogrupės, alkilsulfonilaminogrupės, aminoalkilo, monoalkilaminoalkilo, dialkilaminoalkilo, monofenilaminoalkilo, monofenilalkilaminoalkilo, acilo, karboksialkilo, alkoksikarbonilalkilo, aminokarbonilo, monoalkilaminokarbonilo, dialkilaminokarbonilo, aminokarbonilalkilo, monoalkilaminokarbonilalkilo ir dialkilaminokarbonilalkilo.

“Aralkilas” reiškia radikalą, kurio formulė $-R_aR_b$, kurioje R_a yra aukščiau apibūdintas alkilo radikalas, o R_b yra aukščiau apibūdintas arilo radikalas, pvz. benzilą ir panašius. Arilo radikale gali būti čia aprašytų pakaitų.

“Ariloksigrupė” reiškia radikalą, kurio formulė $-OR_b$, kur R_b yra aukščiau apibūdintas arilo radikalas, pvz., fenoksigrupę ir naftoksigrupę ir panašius. Arilo radikale gali būti pakaitų, kaip apibūdinta aukščiau.

“Ariloksikarbonilas” reiškia radikalą, kurio formulė $-C(O)OR_b$, kur R_b yra aukščiau apibūdintas arilo radikalas, pvz., fenoksikarbonilą.

“Aralkoksigrupė” reiškia radikalą, kurio formulė $-OR_c$, kur R_c yra aukščiau apibūdintas aralkilo radikalas, pvz., benziloksigrupę ir panašius. Aralkilo radikale gali būti pakaitų, kaip apibūdinta aukščiau.

“Aralkoksikarbonilas” reiškia radikalą, kurio formulė $-C(O)OR_c$, kur R_c yra aukščiau apibūdintas aralkilo radikalas, pvz., benziloksikarbonilą ir panašius. Aralkilo radikale gali būti pakaitų, kaip apibūdinta aukščiau.

“Arlaminokarbonilas” reiškia radikalą, kurio formulė $-C(O)N(R_b)H$, kur R_b yra aukščiau apibūdintas arilo radikalas, pvz., fenilaminokarbonilą ir panašius. Arilo radikale gali būti pakaitų, kaip apibūdinta aukščiau.

“Arlaminosulfonilas” reiškia radikalą, kurio formulė $-S(O)_2N(R_b)H$, kur R_b yra aukščiau apibūdintas arilo radikalas, pvz., fenilaminosulfonilą ir panašius. Arilo radikale gali būti pakaitų, kaip apibūdinta aukščiau.

“Arilsulfonilas” reiškia radikalą, kurio formulė $-S(O)_2R_b$, kur R_b yra aukščiau apibūdintas arilo radikalas, pvz., fenilsulfonilą ir panašius. Arilo radikale gali būti pakaitų, kaip apibūdinta aukščiau.

“Arilsulfonilaminokarbonilas” reiškia radikalą, kurio formulė $-C(O)NHS(O)_2R_b$, kur R_b yra aukščiau apibūdintas arilo radikalas, pvz., fenilsulfonilaminokarbonilą ir panašius. Arilo radikale gali būti pakaitų, kaip apibūdinta aukščiau.

“Acilas” reiškia radikalą, kurio formulė $-C(O)R_a$ ir $-C(O)R_b$, kur R_a yra aukščiau apibūdintas alkilo radikalas, o R_b yra aukščiau apibūdintas arilo radikalas, pvz. acetilą, propionilą, benzoilą ir panašius.

“Acilaminogrupė” reiškia radikalą, kurio formulė $-N(H)-C(O)R_a$ ir $-N(H)-C(O)R_b$, kur R_a yra aukščiau apibūdintas alkilo radikalas, o R_b yra aukščiau apibūdintas arilo radikalas, pvz. acetilaminogrupę, benzoilaminogrupę ir panašius.

“Alkilenas” reiškia tiesiosios arba šakotosios grandinės divalentį radikalą, susidedantį tik iš anglies ir vandenilio, neturintį nesočiųjų ryšių ir turintį nuo vieno iki aštuonių anglies atomų, pvz., metilena, etilena, propilena, n-butilena ir panašius. Alkilenų radikale gali būti vienas arba daugiau pakaitų, pasirinktų iš grupės, susidedančios iš alkilo, hidroksilo, $-N(R^{16})R^{21}$ arba $-C(O)N(R^1)R^{16}$, kur R^1 , R^{16} ir R^{21} yra tokie, kaip apibūdinta išradimo santraukoje.

“Cikloalkilas” reiškia stabilų 3-10-narij monociklinį arba biciklinį radikalą, kuris yra sotus ir kuris susideda vien tik iš anglies ir vandenilio atomų, pvz., ciklopropilą, ciklobutilą, ciklopentilą, cikloheksilą, dekalinilą ir panašius. Jeigu aprašyme nėra pažymėta kitaip, laikoma, kad terminas “cikloalkilas” apima cikloalkilo radikalus, kuriuose gali būti vienas arba daugiau pakaitų, nepriklausomai pasirinktų iš grupės, susidedančios iš alkilo, halogeno, hidroksilo, aminogrupės, cianogrupės, nitrogrupės, alkoksigrupės, karboksigrupės ir alkoksikarbonilo,

“Karboksigrupė” reiškia radikalą, kurio formulė $-C(O)OH$.

“Karboksialkilas” reiškia radikalą, kurio formulė $-R_a-C(O)OH$, kurioje R_a yra aukščiau apibūdintas alkilo radikalas, pvz. karboksimetilą, 2-karboksietilą, 3-karboksipropilą ir panašius.

“Di(alkoksi)alkilas” reiškia radikalą, kurio formulė $-R_a(-OR_a)_2$, kurioje kiekvienas R_a , nepriklausomai vienas nuo kito, yra aukščiau apibūdintas alkilo radikalas ir kur $-OR_a$ grupės gali būti prijungtos prie bet kurio atomo R_a grupėje, pvz., 3,3-dimetoksipropilą, 2,3-dimetoksipropilą ir panašius.

“Dialkilaminogrupė” reiškia radikalą, kurio formulė $-N(R_a)R_a$, kurioje kiekvienas R_a , nepriklausomai vienas nuo kito, yra aukščiau apibūdintas alkilo radikalas, pvz., dimetilaminogrupę, dietilaminogrupę, (metil)(etil)aminogrupę ir panašius.

“Dialkilaminokarbonilas” reiškia radikalą, kurio formulė $-C(O)N(R_a)R_a$, kurioje kiekvienas R_a , nepriklausomai vienas nuo kito, yra aukščiau apibūdintas alkilo radikalas, pvz., dimetilaminokarbonilą, metiletilaminokarbonilą, dietilaminokarbonilą, dipropilaminokarbonilą, etilpropilaminokarbonilą ir panašius.

“Dialkilaminosulfonilas” reiškia radikalą, kurio formulė $-S(O)_2N(R_a)R_a$, kurioje kiekvienas R_a , nepriklausomai vienas nuo kito, yra aukščiau

apibūdintas alkilo radikalas, pvz., dimetilaminosulfonilą, metiletilaminosulfonilą, dietilaminosulfonilą, dipropilaminosulfonilą, etilpropilaminosulfonilą ir panašius.

“Halogenas” reiškia bromą, chlorą, jodą arba fluorą.

“Halogenalkilas” reiškia aukščiau apibūdintą alkilo radikalą, kuriame kaip pakaitai yra vienas arba daugiau halogeno radikalų, pvz., trifluormetilą, difluormetilą, trichlormetilą, 2,2,2-trifluoretilą, 1-fluormetil-2-fluoretilą, 3-brom-2-fluorpropilą, 1-brommetil-2-brometilą ir panašius.

“Halogenalkoksigrupė” reiškia radikalą, kurio formulė $-OR_d$, kurioje R_d yra aukščiau apibūdintas halogenalkilo radikalas, pvz., trifluormetoksigrupę, difluormetoksigrupę, trichlormetoksigrupę, 2,2,2-trifluoretoksigrupę, 1-fluormetil-2-fluoretoksigrupę, 3-brom-2-fluorpropoksigrupę, 1-brommetil-2-brometoksigrupę ir panašius.

“Heterociklilas” reiškia 3-15-narij žiedinį radikalą, kuris susideda iš anglies atomų ir nuo vieno iki penkių heteroatomų, pasirinktų iš grupės, susidedančios iš azoto, deguonies ir sieros. Šio išradimo tikslams heterociklilo radikalas gali būti monociklinė, biciklinė arba triciklinė žiedinė sistema, kurioje gali būti kondensuotos arba tiltelio tipo žiedinės sistemos; o azoto, anglies arba sieros atomai heterocikliniame radikale, esant reikalui, gali būti oksiduoti; azoto atomas taip pat gali būti kvaternizuotas; heterociklinis radikalas gali būti pilnai arba dalinai sotus arba aromatinis. Heterociklinis radikalas gali būti prijungtas prie pagrindinės struktūros per bet kokį heteroatomą arba anglies atomą, kas duoda stabilų junginių. Tokių heterociklinių radikalų pavyzdžiais yra, bet jais neapsiribojama, azepinilas, azetidinilas, akridinilas, benzimidazolilas, benzodioksolilas, benzodioksanilas, benzotiazolilas, benzoksazolilas, benzopiranilas, benzilfuranilas, benzotienilas, karbazolilas, cinolinilas, dekahidroizochinonolilas, dioksolanilas, furilas, izotiazolilas, chinuklidinilas, imidazolilas, imidazolinilas, imidazolidinilas, izotiazolidinilas, indolilas, izoindolilas, indolinilas, izoindolinilas, indolizinilas, izoksazolilas, izoksazolidinilas, morfolinilas, naftiridinilas, oksadiazolilas, oktahidroindolilas, oktahidroizoindolilas, 2-oksopiperazinilas, 2-oksopiperidinilas, 2-oksopirolidinilas, 2-oksoazepinilas, oksazolilas, oksazolidinilas, perhidroazepinilas, piperidinilas, piperazinilas, 4-piperidonilas, fenazinilas, fenotiazinilas, fenoksazinilas, ftalazinilas, pteridinilas, purinilas, pirolilas,

pirolidinilas, pirazolilas, pirazolidinilas, piridinilas, pirazinilas, pirimidinilas, piridazinilas, chinazolinilas, chinoksalinilas, chinolinilas, chinuklidinilas, izochinolinilas, tiazolilas, tiazolidinilas, tiadiazolilas, triazolilas, tetrazolilas, tetrahidrofurilas, tetrahidropiranilas, tetrahydroizochinolilas, tienilas, tiomorfolinilas, tiomorfolinilo sulfoksidas ir tiomorfolinilo sulfonas. Heterociklilo radikale kaip pakaitas gali būti išradimo santraukoje apibūdintas R^6 arba gali būti vienas arba daugiau pakaitų, pasirinktų iš grupės, susidedančios iš čia apibūdintų hidroksilo, merkaptogrupės, halogeno, alkilo, alkenilo, alkinilo, fenilo, fenilalkilo, fenilalkenilo, alkoksigrupės, fenoksigrupės, fenilalkoksigrupės, halogenalkilo, halogenalkoksigrupės, formilo, nitrogrupės, cianogrupės, amidinogrupės, cikloalkilo, hidroksialkilo, alkoksialkilo, fenoksialkilo, fenilalkoksialkilo, amidinogrupės, ureidogrupės, alkoksikarbonilaminogrupės, aminogrupės, monoalkilaminogrupės, dialkilaminogrupės, monofenilaminogrupės, monofenilalkilaminogrupės, aminoalkilo, monoalkilaminoalkilo, dialkilaminoalkilo, monofenilaminoalkilo, monofenilalkilaminoalkilo, alkilkarbonilo, karboksialkilo, alkoksikarbonilalkilo, aminokarbonilo, monoalkilaminokarbonilo, dialkilaminokarbonilo, aminokarbonilalkilo, monoalkilaminokarbonilalkilo, dialkilaminokarbonilalkilo ir imidazolilo.

“Heterociklilalkilas” reiškia radikala, kurio formulė $-R_a-R_e$, kurioje R_a yra aukščiau apibūdintas alkilo radikalas, o R_e yra aukščiau apibūdintas heterociklilo radikalas, pvz., 2-(1,3-benzodioksol-5-il)etila ir 3-(1,4-benzodioksan-6-il)propila ir panašius.

“Monoalkilaminogrupė” reiškia radikala, kurio formulė $-N(H)R_a$, kurioje R_a yra aukščiau apibūdintas alkilo radikalas, pvz. metilaminogrupę, etilaminogrupę, propilaminogrupę ir panašius.

“Monoalkilaminokarbonilas” reiškia radikala, kurio formulė $-C(O)N(H)R_a$, kurioje R_a yra aukščiau apibūdintas alkilo radikalas, pvz., metilaminokarbonilą, etilaminokarbonilą, propilaminokarbonilą ir panašius.

“Monoalkilaminosulfonilas” reiškia radikala, kurio formulė $-S(O)_2N(H)R_a$, kurioje R_a yra aukščiau apibūdintas alkilo radikalas, pvz., metilaminosulfonilą, etilaminosulfonilą, propilaminosulfonilą ir panašius.

“N-heterociklilas” reiškia aukščiau apibūdintą heterociklinį radikala, kuriame yra bent vienas azoto atomas ir kuris yra prijungtas prie pagrindinės

struktūros per azoto atomą. N-heterociklilo radikale gali būti iki trijų papildomų heteroatomų. Pavyzdžiais yra piperidinilas, piperazinilas, pirolidinilas, morfolinilas, tiomorfolinilas, azetidinilas, indolilas, pirolilas, imidazolilas, tetrahydroizochinolilas, perhidroazepinilas, tetrazolilas, triazolilas, oksazinilas ir panašūs, ir jie gali turėti pakaitų, aprašytų apibūdinant heterociklilo radikalus. Apart to, kad juose gali būti pakaitų, išvardintų apibūdinant heterociklilo radikalą, N-heterociklilo radikale kaip pakaitas gali būti R^6 , apibūdintas aukščiau duotoje išradimo santraukoje.

“Fenilalkilas” reiškia aukščiau apibūdintą alkilo radikalą, kuriame kaip pakaitas yra fenilas, pvz., benzilą ir panašius.

“Esant reikalui” arba “gali būti” reiškia, kad po jo aprašytų aplinkybių įvykis gali būti arba jo gali ir nebūti ir kad aprašymas apima atvejus, kur minėtas įvykis arba aplinkybės būna ir atvejus, kur nebūna. Pavyzdžiui, “galintis turėti pakaitų arilas” reiškia, kad arilo radikale gali būti arba gali ir nebūti pakaitų, ir kad šis aprašymas apima ir pakaitų turinčius arilo radikalus, ir pakaitų neturinčius arilo radikalus. Terminas “ $-[C_2-C_8 \text{ alkil}]-R^{10}$ (kaip pakaitą galintis turėti hidroksilą)” reiškia, kad šis alkilas gali turėti pakaitą. Tas pats tinka ir terminui “ $-[C_1-C_8 \text{ alkil}]-R^{11}$ (kaip pakaitą galintis turėti hidroksilą)”. Terminas “galintis turėti pakaitų $-S(O)_tR^{22}$ ” reiškia, kad R^{22} pakaite gali būti pakaitų.

“Fenilalkenilas” reiškia aukščiau apibūdintą alkenilo radikalą, kuriame kaip pakaitas yra fenilas.

Terminas “farmaciškai priimtina druska” reiškia druskas, pagamintas iš farmaciškai priimtinių netoksiškų rūgščių arba bazių, įskaitant neorganines rūgštis ir bazes ir organines rūgštis ir bazes. Jeigu šio išradimo junginys yra bazinis, druskos gali būti pagaminamos iš farmaciškai priimtinių netoksiškų rūgščių, įskaitant neorganines ir organines rūgštis. Tinkamos farmaciškai priimtinos šio išradimo junginių adityvinės druskos su rūgštimis apima acto, benzensulfoninės (besilato), benzenkarboksirūgšties, kamparsulfonrūgšties, citrinų, etensulfonrūgšties, fumaro, gliukono, glutamo, hidrobromido, hidrochlorido, izetiono, pieno, maleino, obuolių, migdolų, metansulfonrūgšties, galaktaro, nitrato, pamo, pantoteno, fosfato, gintaro, sulfato, vyno rūgšties, p-toluensulfonrūgšties ir panašias druskas. Jeigu junginys turi rūgštinę šoninę grandinę, tinkamos farmaciškai priimtinos šio išradimo junginių adityvinės

druskos su bazėmis apima metalų druskas, pagamintas iš aliuminio, kalcio, ličio, magnio, kalio, natrio ir cinko, ir organines druskas, pagamintas iš lizino, N,N'-dibenziletildiamino, chlorprokaino, cholino, dietanolamino, etildiamino, meglumino (N-metilglukamino) ir prokaino,

“Terapiškai efektyvus kiekis” reiškia tokį šio išradimo junginio kiekį, kurio, kai jis yra įvedamas to reikalingam žmogui, pakanka išgydyti toliau apibūdintoms būklėms, atsirandančioms dėl azoto monoksido produkcijos anomalijų. Šio išradimo junginio kiekis, kuris sudaro “terapiškai efektyvų kiekį” keisis priklausomai nuo junginio, būklės ir jos sunkumo laipsnio, nuo gydomo žmogaus amžiaus, bet jį gali nustatyti paprastu būdu specialistas, remdamasis savo žiniomis ir šiuo aprašymu.

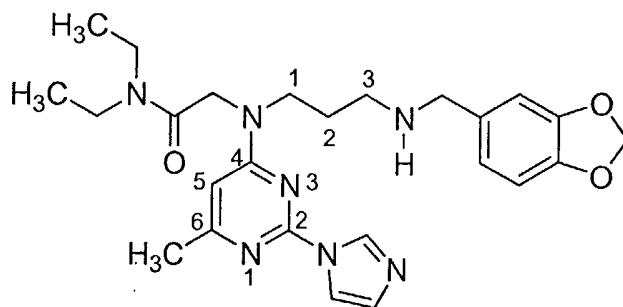
Čia naudojami terminai “gydant” arba “gydymas” apima gydymą žmogaus būklės, kuri atsiranda dėl azoto monoksido produkcijos anomalijų ir apima:

- (i) žmogaus būklės atsiradimo prevenciją, ypačiai jeigu toks žmogus yra linkęs į būklės atsiradimą, bet ji dar nėra diagnozuota;
- (ii) būklės inhibavimą, t.y. jos vystymosi sustabdymą; arba
- (iii) būklės palengvinimą, t.y. būklės regresijos sukėlimą.

Kiekvienos čia aprašytos reakcijos išeiga yra išreikšta procentais nuo teorinio kiekio.

Dauguma čia aprašytų junginių turi vieną arba daugiau asimetrinių centrų ir gali duoti enantiomerus, diastereomerus ir kitas stereoizomerines formas, kurios gali būti apibūdintos absoliučiosios stereochemijos terminais, kaip antai (R-) arba (S-) arba (D-) arba (L-) aminorūgštims. Laikoma, kad šis išradimas apima visus tokius galimus izomerus bei jų racemines ir optiškai grynas formas. Optiškai aktyvūs (R-) ir (S-) arba (D-) ir (L-) izomerai gali būti pagaminti naudojant chiralinius sintonus arba chiralinius reagentus, arba išskirstyti naudojant įprastas metodikas. Jeigu čia aprašyti junginiai turi olefininius dvigubuosius ryšius arba kitokius geometrinės asimetrijos centrus, ir jeigu nepažymėta kitaip, laikoma, kad junginiai apima ir E, ir Z geometrinius izomerus. Panašiai laikoma, kad išradimas taip pat apima visas tautomerines formas.

Čia naudojama nomenklatūra yra I.U.P.A.C. nomenklatūros sistemos modifikacija, kurioje išradimo junginiai yra pavadinti kaip amidų dariniai. Pavyzdžiui, šio išradimo junginys, kurio struktūra:



čia yra vadinamas 2-[[3-[(1,3-benzodioxol-5-il)metil]aminopropil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N,N-dietilacetamidu. Jeigu nenurodyta kitaip, laikoma, kad junginių pavadinimai apima bet kurį atskirą stereoizomerą, enantiomerą, racematą arba jų mišinį.

Išradimo junginių panaudojimo galimybės

Indukuojamos azoto monoksido sintetazės (i-NOS) generuojamas azoto monoksidas yra susijęs su daugelio uždegiminių ir autoimuninių ligų patogenezė, o taip pat ligomis, kurios paprastai nėra laikomos uždegiminėmis, bet vis dėlto gali būti susiję su citokinais, kurie lokaliai skatina i-NOS. Todėl šio išradimo junginiai, vieni arba derinyje su kitais farmaciniais agentais, yra tinkami žinduoliams, pirmiausia žmonėms, esantiems dėl azoto monoksido produkcijos anomalijų atsiradusioje būklėje, gydyti. Tokiomis būklėmis yra (bet jomis neapsiribojama):

išsėtinė sklerozė (Parkinson, J.F. *et al.*, *J. Mol. Med.* (1997), Vol. 75, pp. 174-186); insultas arba cerebrinė išemija (Iadecola, C. *et al.*, *J. Neurosci.* (1997), Vol. 17, pp. 9157-9164); Alchaimerio liga (Smith, M.M. *et al.*, *J. Neurosci.* (1997), Vol. 17, pp. 2653-2657; Wallace, M.N. *et al.*, *Exp. Neurol.* (1997), Vol. 144, pp. 266-272); ŽIV demencija (Adamson D.C. *et al.*, *Science* (1996), Vol. 274, pp. 1917-1921); Parkinsono liga (Hunot, S. *et al.*, *Neuroscience* (1996), Vol. 72, pp. 355-363); meningitas (Koedel, U. *et al.*, *Ann. Neurol.* (1995), Vol. 37, pp. 313-323); išplėstinė kardiomiopatija ir kongestinis širdies veiklos nepakankamumas (Sato M. *et al.*, *J. Am. Coll. Cardiol.* (1997), Vol. 29, pp. 716-724); aterosklerozė (Wilcox, J.N. *et al.*,

Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol. (1997), Vol. 17, pp. 2479-2488); restenozė arba implanto stenoze, sepsinis šokas ir hipotenzija (Petros, A. et al., *Cardiovasc. Res.* (1994), Vol. 28, pp. 34-39); hemoraginis šokas (Thiemermann, C. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci* (1993), Vol. 90, pp. 267-271); astma (Barnes, P.J., *Ann. Med.* (1995), Vol.27, pp. 389-393; Flak, T.A. et al., *Am. J. Respir. Crit. Care Med* (1996), Vol. 154, pp. S202-S206); suaugusių respiratorinio išsekimo sindromas, dūmų arba sveikatai žalingų dalelių sukeltas plaučių pažeidimas (Ischiropoulos, H. et al., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* (1994), Vol. 150, pp.337-341; Van Dyke, K., *Agents Actions* (1994), Vol. 41, pp. 44-49); patogenų sukeltos pneumonijos (Adler, H. et al., *J. Exp. Med.* (1997), Vol. 185, pp. 1533-1540); įvairių kilmės traumos (Thomae, K.R. et al., *Surgery* (1996), Vol. 119, pp. 61-66); reumatinis artritas ir osteoartritas (Grabowski, P.S. et al., *Br. J. Rheumatol.* (1997), Vol. 36, pp. 651-655); glomerulonefritas (Weinberg, J.B. et al., *J. Exp. Med.* (1994), Vol. 179, pp. 651-660); sisteminė raudonoji vilkligė (Belmont, H.M. et al., *Arthritis Rheum.* (1997), Vol. 40, pp. 1810-1816); uždegiminės žarnų ligos, tokios kaip opinis kolitas ir Krono liga (Godkin, A.J. et al., *Eur. J. Clin. Invest.* (1996), Vol.26, pp. 867-872; Singer, I.I. et al., *Gastroenterology* (1996), Vol. 111, pp. 871-885); nuo insulino priklausomas cukrinis diabetas (McDaniel, M.L., et al., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* (1996), Vol.211, pp. 24-32); diabetinė neuropatija arba nefropatija (Sugimoto, K. and Yagihashi, S., *Microvasc. Res.* (1997), Vol. 53, pp. 105-112; Amore, A. et al., *Kidney Int.* (1997), Vol. 51, pp. 27-35); ūmus ir lėtinis transplantuoto organo atmetimas (Worrall, N.K. et al., *Transplantation* (1997), Vol. 63, pp. 1095-1101); transplantuoto vaskulopatijos (Russell, M.E. et al., (1995), Vol. 92, pp. 457-464); implantas-prieš šeiminingą ligą (Kichian, K. et al., *J. Immunol.* (1996), Vol. 157, pp. 2851-2856); psoriazė ir kitos uždegiminės odos ligos (Bruch-Gerharz, D. et al., *J. Exp. Med.* (1996), Vol. 184, pp.2007-2012); ir vėžys (Thomsen, L.L. et al., *Cancer Res.* (1997), Vol.57, pp. 3300-3304).

Šio išradimo junginiai taip pat yra tinkami vyrų ir moterų reprodukcijos funkcijų kontrolei, vartojant juos vienus arba deriniuose su kitais paprastai šioms indikacijoms vartojamais vaistais. Pavyzdžiais, be numanomų apribojimų, yra: apvaisinimo, endometriumo imlumo ir implantacijos inhibavimas (vieni arba derinyje su progesterono antagonistu); kontracepcija

po lytinio akto (vieni arba derinyje su progesterono antagonistu); aborto sukėlimas (derinyje su antiprogestinu ir taip pat derinyje su prostaglandinu); gimdymo ir pagimdymo kontrolei ir valdymui; gimdos kaklelio nepakankamumo gydymui (vieni arba derinyje su progesteronu arba progestinu); endometriozių gydymui (vieni arba derinyje su kitais vaistais, įskaitant LHRH-agonistus/antagonistus, antiprogestinus arba progestinus, vartojant pakaitomis arba vienu metu). Žr., pavyzdžiui, tokius literatūros šaltinius: Chwalisz, K. *et al.*, *J. Soc. Gynecol. Invest.* (1997), Vol.4, No.1 (Supplement), p.104a kuriame aptariamas apvaisinimo, endometriumo imlumo ir implantacijos inhibavimas arba kontracepcija po lytinio akto, vieni arba derinyje su progesterono antagonistu; Chwalisz, K. *et al.*, *Prenat. Neonat. Med.* (1996), Vol.1, pp. 292-329, kuriame aptariamas aborto sukėlimas, derinyje su antiprogestinu ir taip pat derinyje su prostaglandinu, ir gimdymo ir pagimdymo kontrolei ir valdymui; ir Chwalisz, K. *et al.*, *Hum. Reprod.* (1997), Vol. 12, pp. 101-109, kuriame aptariamas gimdos kaklelio nepakankamumo gydymas, vieni arba derinyje su progesteronu arba progestinu.

Specialistai turėtų suprasti, kad į šio išradimo junginius įeina 1-pakeisti imidazolai. Anksčiau buvo aprašyta, kad ši junginių klasė, apart azoto monoksido sintezės (Chabin, R.N.M. *et al.*, *Biochemistry* (1996), Vol.35, pp.9567-9575), yra ir citochromo P450 fermentų šeimos mechanizmu paremti hemą rišantys inhibitoriai (Maurice, M. *et al.*, *FASEB J.* (1992), Vol.6, pp. 752-8). Taigi, šio išradimo junginiai gali tikti kaip pasirinktų terapiškai įdomių P450 šeimos narių, įskaitant, bet neapsiribojant, P450 fermentus, dalyvaujančius steroidų ir retinoidų biosintezėje (Masamura *et al.*, *Breast Cancer Res. Treat.* (1995), Vol. 33, pp. 19-26; Swart, P. *et al.*, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Vol. 77, pp.98-102; Docks, P. *et al.*, *Br. J. Dermatol.* (1995), Vol. 133, pp. 426-32) ir cholesterolio biosintezės (Burton, P.M., *et al.*, *Biochem. Pharmacol.* (1992), Vol. 50, pp. 529-544; ir Swnney, D.C. *et al.*, *Biochemistry* (1994), Vol. 33, pp. 4702-4713) inhibitoriai. Imidazoliniai junginiai taip pat gali turėti priešgrybelinį aktyvumą (Aoyama, Y. *et al.*, *Biochem. Pharmacol.* (1992), Vol. 44, pp. 1701-1705). Šio išradimo junginių P450 inhibitorinis aktyvumas gali būti įvertintas naudojant atitinkamas testavimo sistemas, būdingas dominančiai P450 izoformai. Tokie testai yra aukščiau pacituotuose literatūros šaltiniuose. Dar

vienas žinduolių citochromo P450 izoformos, kurią gali inhibuoti šio išradimo junginiai, pavyzdys yra citochromas P450 3A4, kuris gali būti nustatomas panašiu būdu kaip aprašytas Yamazaki *et al.*, *Carcinogenesis* (1995), Vol. 16, pp. 2167-2170.

Išradimo junginių testavimas

Azoto monoksido sintetazės yra sudėtingi fermentai, kurie katalizuoja L-arginino virsmą į azoto monoksidą (NO) ir citruliną. Katalizė vyksta per dvi L-arginino guanidino grupės laipsniškas oksidacijas.

Šio išradimo junginiams įvertinti buvo naudojamas testas azoto monoksido sintetazės ląstelių pagrindu, matuojant azoto monoksido oksidacijos produktą (nitritą) kondicionuotoje kultūrinių ląstelių terpėje. Pelės monocitinės ląstelių linijos RAW 264.7 ir J774 yra gerai aprašytos kaip galinčios produkuoti $> 10 \mu\text{M}$ nitrito, atsakant į imunostimuliavimą.

iNOS indukavimas RAW 264.7 pelės monocituose

RAW 264.7 pelės makrofagų ląstelės buvo gautos iš Amerikos tipinių kultūrų kolekcijos (Rockville, Maryland) ir buvo laikomos RPMI 1640, turinčioje 10 % fetalinio veršelio serumo (FBS), 5000 vienetų/ml penicilino ir streptomicino ir 2 mM glutamino (palaikymo terpė). NOS aktyvumas buvo matuojamas pagal fluorescencinį azoto monoksido oksidacijos produkto (nitrito) testą (Diamani *et al.*, *Talanta* (1986), Vol. 33, pp. 649-652). iNOS (indukuojamos azoto monoksido sintetazės) indukcija yra stimuliuojama veikiant ląsteles lipopolisacharidu ir γ -interferonu. Testo metodika aprašyta žemiau.

Ląstelės surenkamos, praskiedžiamos iki 500000 ląstelių/ml palaikymo terpė ir išsėjamos į 96 duobučių plokšteles po 100 μl /duobutei. Plokštelės inkubuojamos per naktį 37 °C temperatūroje 5 % CO₂ atmosferoje. Tada terpė pakeičiama 90 μl BME terpės, turinčios 10 % PBS, 100 vienetų/ml penicilino, 100 μl streptomicino, 2 mM gliutamino, 100 vienetų/ml interferono- γ ir 2 $\mu\text{g/ml}$ lipo-polisacharido. Į keturias duobutes pridedama N-guanidinometil-L-arginino (neigiama kontrolė), kad galutinė koncentracija būtų 200 μM , naudojant 10 μl

2 mM pradinį tirpalą 10 mM Hepes, pH 7,3 % 0,1 % DMSO, o į keturias duobutes pridedama tik 100 mM Hepes/0,1 % DMSO buferio (teigiama kontrolė). Tiriamieji junginiai ištirpinami, imant 10 kartų didesnę už galutinę koncentraciją, Hepes/DMSO ir į 96 duobučių plokšteles supilstoma po 10 µl šių tirpalų. Plokštelės inkubuojamos 17 valandų 37 °C temperatūroje 5 % CO₂ atmosferoje. Auginimo terpėje susikaupęs nitritas nustatomas tokiu būdu: į kiekvieną duobutę pridedama po 15 µl 2,3-diaminonaftaleno (10 µg/ml 0,75 M HCl) ir inkubuojama 10 minučių kambario temperatūroje. Pridedama 15 µl 1 N NaOH ir matuojama fluorescencijos emisija ties 405 nm, naudojant 365 nm sužadinimo bangos ilgį. Fermentinis aktyvumas eksperimentinėse duobutėse normalizuojamas procentais pagal kontrolę, naudojant teigiamos ir neigiamos kontrolės reikšmes. Testo signalo/triukšmo santykis yra >10.

Šio išradimo junginiai, ištirti šiuo testu, rodė sugebėjimą inhibuoti azoto monoksido produkciją.

Šio išradimo junginių veiksmingumui gydyti būklės, atsirandančias dėl azoto monoksido produkcijos anomalijų, tokias kaip artritas, nustatyti gali būti naudojami įvairūs *in vivo* testai. Toliau duodamas tokio testo aprašymas, naudojant žiurkes.

Išradimo junginių poveikis į adjuvantu sukeltą artritą

Lewis žiurkių patinėliams į odą (į artimiausią uodegos ketvirtį) suleista po 0,1 ml *Mycobacterium butyricum* nepilname Froindo adjuvante (10 mg/ml). Tirpiklis (parūgštintas fiziologinis tirpalas, 1 ml/kg) arba šio išradimo junginys (3, 10 arba 30 mg/kg) buvo įvesti po oda (b.i.d.), pradedant nuo dienos po imunizacijos adjuvantu, ir tęsiama iki eksperimento pabaigos (N= 10 žiurkių eksperimento grupėje). Viso tyrimo metu 3 kartus per savaitę buvo matuojami visų galūnių klinikiniai balai (žr. žemiau). Praėjus 34-35 dienoms po imunizacijos, žiurkės buvo eutanazuotos. Eutanazijos metu buvo atliktas užpakalinių letenėlių radiologinis įvertinimas, klinikiniams kraujo chemijos ir tyrimams vaistų kiekiams nustatyti (tik didžiausios dozės grupė, praėjus 6 ir 12 valandų po paskutinės dozės) paimtas kraujas, padarytas kepenų pjūvis galimo toksiškumo nustatymui ir paskutinės galūnės paliktos histopatologiniams tyrimams.

Klinikinis įvertinimas balais – kiekviena galūnė buvo įvertinta pagal tokią skalę:

- 0 nėra uždegimo ženklų
- 1 vidutinis paraudimas, pirmieji patinimo požymiai, sąnarys judrus
- 2 vidutinis paraudimas, vidutinis patinimas, sąnarys judrus
- 3 paraudimas, žymus patinimas ir letenėlės iškrypimas, sąnarys pradeda susiliesti
- 4 paraudimas, didelis patinimas ir letenėlės iškraipymas, sąnarys visai susiliejęs

Radiologinis įvertinimas balais – kiekviena užpakalinė letenėlė buvo įvertinta 0-3 balų skalėje pagal kiekvieną iš šių parametų:

minkštojo audinio patinimas

kremzių netekimas

erozija

heterotropinis kaulėjimas.

Šio išradimo junginiai, ištirti šiuo testu, rodė sugebėjimą gydyti žiurkių artritą.

Specialistai taip pat turėtų pripažinti, kad egzistuoja įvairūs testai NOS izoformų (iNOS, nNOS ir eNOS) aktyvumui nustatyti, kurie gali būti naudojami šio išradimo junginių biologiniam aktyvumui įvertinti. Tokiais testais yra testai natyvioms NOS izoformoms audiniuose, tiriant *ex vivo* (Mitchell *et al.*, *Br. J. Pharmacol.* (1991), Vol.104, pp. 289-291; Szabo *et al.*, *Br. J. Pharmacol.* (1993), Vol.108, pp. 786-792; Joly *et al.*, *Br. J. Pharmacol.* (1995), Vol.115, pp. 491-497) bei naudojant pirmines ląstelių kultūras ir ląstelių linijas (Forstermann *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.* (1992), Vol. 225, pp.161-165; Radmoski *et al.*, *Cardiovasc. Res.* (1993), Vol. 27, pp. 1380-1382; Wang *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (1994), Vol. 268, pp. 552-557). Specialistai taip pat turėtų suprasti, kad rekombinantiniai NOS fermentai gali būti ekspresuoti heterologinėse ląstelėse arba panaudojant pereinamąją transfekciją (Karlsen *et al.*, *Diabetes*, (1995), Vol. 44, pp. 753-758), stabiliąją transfekciją (McMillan *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.* (1992), Vol. 89, pp. 11141-11145; Sessa *et al.*, *J. Biol. Chem.* (1995), Vol. 270, pp. 17641-17644) arba panaudojant litinių virusų transfekciją (Busconi & Michel, *Mol. Pharmacol.* (1995), Vol. 47, pp. 655-659;

List *et al.*, *Biochem. J.* (1996), Vol. 315, pp. 57-63), naudojant NOS kDNR. Heterologinė ekspresija gali būti gaunama žinduolių ląstelėse (McMillan *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.* (1992), Vol. 89, pp. 11141-11145), vabzdžių ląstelėse (Busconi & Michel, *Mol. Pharmacol.* (1995), Vol. 47, pp. 655-659; List *et al.*, *Biochem. J.* (1996), Vol. 315, pp. 57-63), mielėse (Sari *et al.*, *Biochemistry* (1996), Vol. 35, pp. 7204-7213) arba bakterijose (Roman *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.* (1995), Vol. 92, pp. 8428-8432; Martasek *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (1996), Vol. 219, pp. 359-365). Bet kuri iš šių heterologinių ekspresijos sistemų gali būti naudojama iNOS, nNOS ir eNOS testo sistemoms šio išradimo junginių biologinio aktyvumo įvertinimui nustatyti.

Išradimo junginių vartojimas

Šio išradimo junginių efektyvios dozės įvedimui pacientui gali būti naudojamas bet koks tinkamas vartojimo būdas. Pavyzdžiui, gali būti naudojama peroralinė, rektalinė, parenterinė (poodinė, intraraumeninė, intraveninė), transderminė ir panašios vartojimo formos. Dozuotomis formomis yra įvairios tabletės, dispersijos, suspensijos, tirpalai, kapsulės, pleistrai ir panašios.

[šio išradimo farmacinės kompozicijas įeina išradimo junginiai, kaip veiklusis ingredientas, ir taip pat gali būti farmaciškai priimtino nešiklio, ir, esant reikalui, kitų terapinių ingredientų. Nešikliai, tokie kaip krakmolai, cukrūs ir mikrokristalinė celiuliozė, skiedikliai, granuliavimo agentai, tepalai, rišikliai, dezintegruojantys agentai ir panašūs yra tinkami peroralinių kietų preparatų (tokių kaip milteliai, kapsulės ir tabletės) atveju, o peroraliniai kieti preparatai yra geresni už peroralinius skystus preparatus. Jų pagaminimo būdai yra gerai žinomi specialistams.

Dėl patogumo vartoti tabletės ir kapsulės yra pačios tinkamiausios peroralinės dozuotos formos; šiuo atveju yra naudojami kieti farmaciniai nešikliai. Jeigu reikia, tabletės gali būti padengtos naudojant standartinės vandeninės arba nevandeninės metodikas. Apart įprastų aukščiau aprašytų dozuotų formų, šio išradimo junginiai taip gali būti įvedami kontroliuojamo arba prailginto išsiskyrimo priemonėmis ir padavimo įtaisais.

Peroraliniam vartojimui tinkamos šio išradimo kompozicijos gali būti pateiktos kaip atskiri vienetai, kaip antai kapsulės, krakmolinės kapsulės arba tabletės, kurių kiekvienoje yra nustatytas kiekis veikliojo ingrediento, kaip milteliai arba granulės arba kaip tirpalas arba suspensija vandeniniame skystyje, nevandeniniame skystyje, kaip emulsija alyva-vandenyje arba vanduo-alyvoje skysta emulsija. Tokios kompozicijos gali būti pagaminamos bet kokiais farmacijos metodais, bet visi metodai turi veikliojo ingrediento sumaišymo su nešikliu, kurį sudaro vienas arba daugiau reikiamų ingredientų, stadiją. Bendru atveju, kompozicijos yra pagaminamos vienodai ir glaudžiai sumaišant veiklųjį ingredientą su skystais nešikliais arba su labai susmulkintais kietais nešikliais, arba su tokiais ir tokiais, ir tada, jeigu reikia, produktas suformuojamas norimais pateikti pavidalais.

Tinkamiausi išradimo įgyvendinimo variantai

Iš aukščiau duotoje išradimo santraukoje aprašytų (Ya) formulės, (Yb) formulės ir (Yc) formulės junginių, tinkamiausia junginių grupė yra tokie (Yc) formulės junginiai, kuriuose n yra 1; m yra 2 arba 3; A yra $-C(O)OR^1$ arba $-C(O)N(R^1)(R^2)$; kiekvienas W yra CH ; R^1 yra vandenilis arba alkilas, o R^2 yra vandenilis, alkilas, $-(CH)_n-N(R^1)_2$, galintis turėti pakaitų heterociklilalkilas arba galintis turėti pakaitų aralkilas.

Iš šios junginių pogrupės tinkamiausia junginių klasė yra tokie junginiai, kuriuose R^4 yra $-N(R^1)R^2$, kur R^1 yra vandenilis arba alkilas, o R^2 yra heterociklilalkilas, pasirinktas iš grupės, susidedančios iš (1,3-benzodioksol-5-il)metilo arba (1,4-benzodioksan-6-il)metilo.

Iš šios klasės tinkamiausi junginiai yra pasirinkti iš grupės, susidedančios iš:

2-[[3-[[[(1,3-benzodioksol-5-il)metil](metil)amino]propil][2-(1*H*-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]acto rūgšties etilo esterio;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Iš tinkamiausios junginių pogrupės tinkamiausia junginių klasė yra tokie junginiai, kuriuose R⁴ yra heterociklilas.

Iš šios junginių klasės tinkamiausi junginiai yra pasirinkti iš grupės, susidedančios iš:

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

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

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

Iš šios junginių pogrupės kita tinkamiausia junginių klasė yra tokie junginiai, kuriuose R⁴ yra hidroksilas, cianogrupė, -N(R¹)R², -N(R¹)-C(O)-R¹, -N(R¹)-C(O)OR¹, -N(R¹)-S(O)₂-R¹ arba -N(R¹)-C(O)-N(R¹)₂, kur kiekvienas iš R¹ ir R², nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, alkilas arba aralkilas.

Iš šios junginių klasės tinkamiausi junginiai yra pasirinkti iš grupės, susidedančios iš:

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

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

- 2-[[3-(dimetilamino)propil][2-(1*H*-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-*N*-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etil]acetamido;
- 2-[[3-(acetilamino)propil][2-(1*H*-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-*N*-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etil]acetamido;
- 2-[[3-(metilsulfonilamino)propil][2-(1*H*-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-*N*-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etil]acetamido;
- 2-[[3-(metoksikarbonilamino)propil][2-(1*H*-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-*N*-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etil]acetamido;
- 2-[[3-(fenilmetilamino)propil][2-(1*H*-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-*N*-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etil]acetamido;
- 2-[[3-aminopropil][2-(1*H*-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-*N*-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etil]acetamido;
- 2-[[3-aminopropil][2-(1*H*-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-*N*-[2-(4-metoksifenil)etil]acetamido;
- 2-[[3-(metilsulfonilamino)propil][2-(1*H*-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-*N*-[2-(4-metoksifenil)etil]acetamido;
- 2-[[3-(metoksikarbonilamino)propil][2-(1*H*-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-*N*-[2-(4-metoksifenil)etil]acetamido;
- 2-[[3-(fenilmetilamino)propil][2-(1*H*-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-*N*-[2-(4-metoksifenil)etil]acetamido;
- 2-[[3-(acetilamino)propil][2-(1*H*-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-*N*-[2-(4-metoksifenil)etil]acetamido;
- 2-[[3-aminopropil][2-(1*H*-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-*N*-[2-(1,4-benzodioksan-6-il)etil]acetamido;
- 2-[[3-(metoksikarbonilamin)opropil][2-(1*H*-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-*N*-[2-(1,4-benzodioksan-6-il)etil]acetamido;
- 2-[[3-(di(fenilmetil)amino)propil][2-(1*H*-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-*N*-[2-(1,4-benzodioksan-6-il)etil]acetamido;
- 2-[[3-(acetilamino)propil][2-(1*H*-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-*N*-[2-(1,4-benzodioksan-6-il)etil]acetamido;
- 2-[[3-(metilsulfonilamino)propil][2-(1*H*-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-*N*-[2-(1,4-benzodioksan-6-il)etil]acetamido;
- 2-[[3-(dimetilamino)propil][2-(1*H*-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-*N*-[2-(1,4-benzodioksan-6-il)etil]acetamido;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

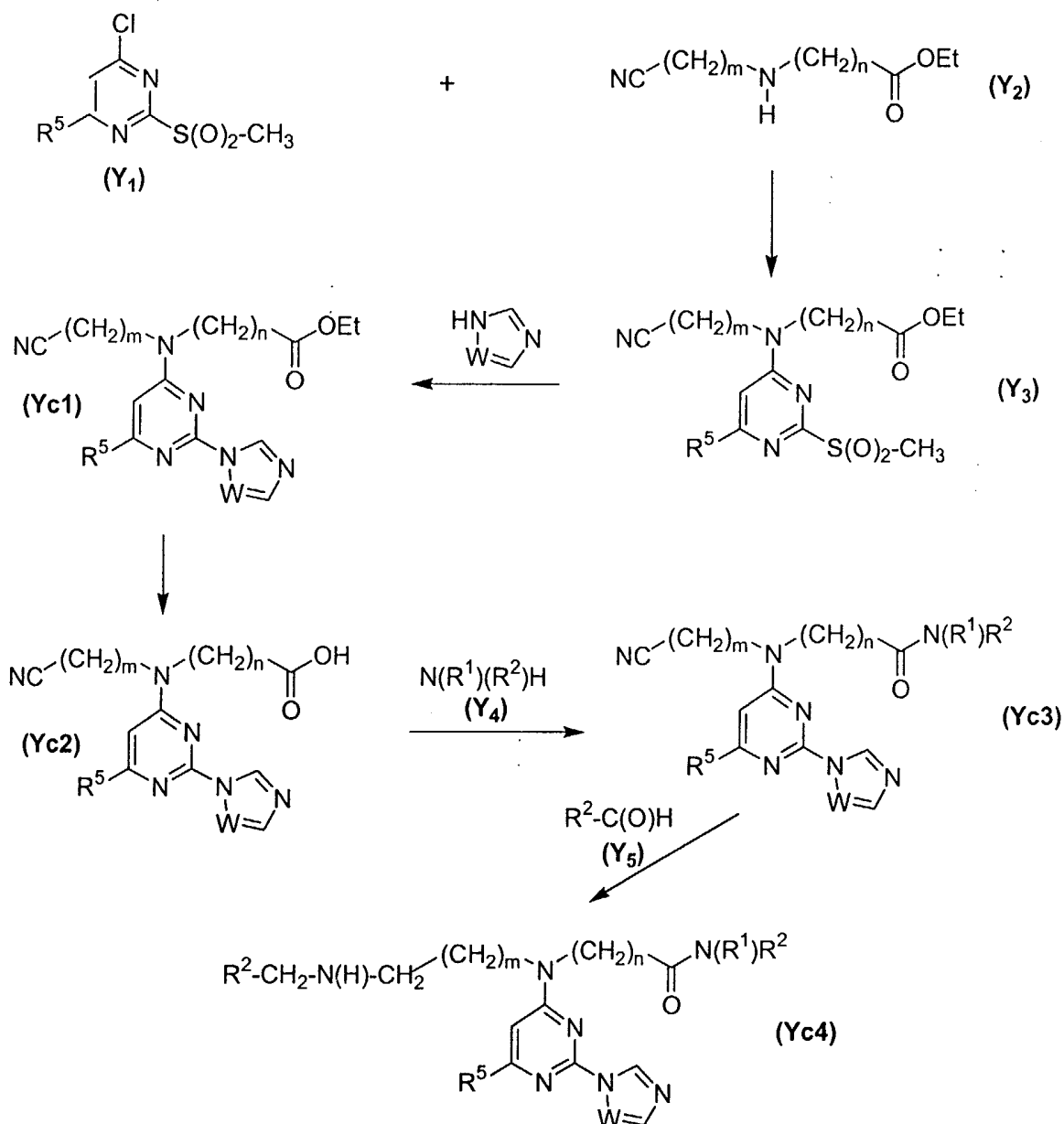
2-[[3-(ureido)propil][2-(1*H*-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-*N*-[2-(1,4-benzodioksan-6-il)etil]acetamido; ir

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

Išradimo junginių gavimas

1-4 reakcijų schemose pavaizduoti (Yc) formulės junginių gavimo būdai. Panašiu būdu gali būti pagaminami ir (Ya) formulės ir (Yc) formulės junginiai:

1 reakcijos schema



(Y1), (Y2), (Y4) ir (Y5) formulų junginiai yra prekyboje arba gali būti pagaminami čia aprašytais būdais arba specialistams žinomais būdais. Kiekvienas iš R^1 , R^2 , m ir n , nepriklausomai vienas nuo kito, yra tokie, kaip aprašyta aukščiau išradimo santraukoje, apibūdinant (Ya) formulės, (Yb) formulės ir (Yc) formulės junginius; o R^5 ir W taip pat yra aprašyti aukščiau išradimo santraukoje, apibūdinant (Ya) formulės, (Yb) formulės ir (Yc) formulės junginius.

Aukščiau aprašyta sintezė gali būti vykdoma taip:

[N-cianoetilglicino etilo esterį (15,9 g, 102 mmol) ((Y₂) formulės junginys), ištirpintą DMSO (70 ml), pridedama 4-chlor-6-metil-2-metilsulfonilpirimidino (18 g, 91 mmol) ((Y₁) formulės junginys) ir diizopropiletilamino (18 ml, 100 mmol). Pamaišius 16 valandų, reakcijos temperatūra pakeliama iki 70 °C ir pridedama imidazolo (26,5 g, 0,39 mol). Pamaišius 1 dieną, reakcijos mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros ir supilamas į ledinį vandenį. Susidariusi kieta medžiaga nusiurbama ir surinkus ant filtro gaunama 9,9 g 2-[(2-cianoetil)[2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]acto rūgšties etilo esterio ((Yc1) formulės junginys).

[2-[(2-cianoetil)[2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]acto rūgšties etilo esterį (4,51 g, 14,4 mmol), ištirpintą THF (250 ml), pridedama LiOH (0,91 g, 21,7 mmol) ir vandens (30 ml). Pamaišius 18 valandų, didžioji dalis tirpiklio nugarinama vakuume ir pridedama 1N HCl (21,7 ml, 21,7 mmol). Susidariusi kieta medžiaga nusiurbama ir surinkus ant filtro gaunama 3,17 g 2-[(2-cianoetil)[2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]acto rūgšties ((Yc2) formulės junginys).

[2-[(2-cianoetil)[2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]acto rūgštį (1,53 g, 5,3 mmol), suspenduotą DMF (25 ml), pridedama karbonildiimidazolo (0,87 g, 5,4 mmol). Pamaišius 2 valandas, pridedama dietilamino (1,0 ml, 9,7 mmol) ((Y₄) formulės junginys). Pamaišius 18 valandų, reakcijos mišinys paskirstomas tarp etilacetato ir vandens. Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas (Na₂SO₄), ir vakuume nugarinus tirpiklį gaunama 0,91 g 2-[(2-cianoetil)[2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N,N-dietilacetamido ((Yc3) formulės junginys).

Panašiu būdu, naudojant atitinkamus pakaitus turinčias pradines medžiagas, yra gauti šie (Yc3) formulės junginiai:

2-[(2-cianoetil)[2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-metilacetamidas;

2-[(2-cianoetil)[2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,4-benzodioksan-6-il)etil]acetamidas.

[2-[(2-cianoetil)[2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N,N-dietilacetamidą (0,22 g, 0,65 mmol), ištirpintą MeOH (25 ml), burbuliuokais leidžiamas dujinis amoniakas. Pridedama Renėjaus nikelio (0,8 g) ir mišinys patalpinamas į vandenilio atmosferą, esant 345 kPa slėgiui. Kai pagal TLC

nustatoma, kad reakcija pasibaigė, reakcijos mišinys nusiurbiamas pre celitą ir tirpiklis nugarinamas vakuume. Į ištirpintą MeOH (10 ml) liekaną pridedama piperonalio (0,29 g, 1,9 mmol) ir NaBH(OAc)₃ (0,40 g, 1,9 mmol). Pamaišius 18 valandų tirpiklis nugarinamas, o liekana paskirstoma tarp etilacetato ir vandeninio rūgščiojo karbonato tirpalo. Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas (Na₂SO₄) ir tirpiklis nugarinamas vakuume. Po chromatografijos per silikagelį, plaunant acetonitrilu/amonio hidroksidu (19/1), gaunamas 2-[[3-[(1,3-benzodioksol-5-il)metil]aminopropil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N,N-dietilacetamidas, (Yc4) formulės junginys; BMR (CDCl₃) 8,54 (s, 1), 7,65 (s, 1), 7,0 (s, 1), 6,85 (s, 1), 6,75 (d, 1), 6,5 (pl., 1), 5,85 (s, 2), 4,3 (s, 2), 3,85 (s, 2), 3,65 (pl., 2) 3,4 (m, 4), 2,95 (t, 2), 2,3 (s, 3), 2,2 (m, 2), 1,25 (t, 3), 1,1 (t, 3) m.d.

Panašiu būdu, naudojant atitinkamus pakaitus turinčias pradines medžiagas, yra gauti šie (Yc4) formulės junginiai ir jų dariniai:

2-[[3-[(1,4-benzodioksan-6-il)metil]aminopropil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-metilacetamidas; BMR (CDCl₃) 8,5 (s, 1), 7,8 (s, 1), 7,1 (s, 1), 6,75 (m, 3), 6,25 (pl., 1), 4,25 (s, 4), 4,15 (pl., 2), 3,7 (s, 2) 3,6 (s, 2), 2,95 (t, 2), 2,8 (d, 3), 2,75 (m, 2), 2,4 (s, 3), 1,85 (m, 2) m.d.;

2-[[3-[(1,3-benzodioksol-5-il)metil]aminopropil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-metilacetamidas; BMR (DMSO-d₆) 8,4 (s, 1), 8,0 (m, 1), 7,8 (s, 1), 7,05 (s, 1), 6,9 (s, 1), 6,8 (m, 2), 6,65 (s, 1), 6,3 (pl., 1), 5,95 (s, 2), 4,1 (pl., 2), 3,6 (s, 2) 3,55 (pl., 2), 3,3 (pl., 3), 2,6 (m, 2), 2,3 (s, 3), 1,75 (m, 2) m.d.;

2-[[3-[(1,4-benzodioksan-6-il)metil]aminopropil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N,N-dietilacetamidas; BMR (CDCl₃) 8,4 (s, 1), 7,7 (s, 1), 7,05 (s, 1), 6,85 (s, 1), 6,6 (m, 2), 6,3 (pl. 1), 4,4 (s, 2), 4,25 (s, 4), 3,7 (s, 2) 3,6 (m, 2), 3,4 kv, 4), 2,7 (t, 2), 2,35 (s, 3), 1,9 (m, 2), 1,35 (t, 3), 1,15 (t, 3) m.d.;

2-[[3-[(1,4-benzodioksan-6-il)metil]aminopropil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]acetamidas; BMR (CDCl₃) 8,5 (s, 1), 7,8 (s, 1), 7,1 (s, 1), 6,75 (m, 3), 6,3 (pl., 1), 6,0 (pl. 1), 4,2 (s, 4), 4,15 (s, 2), 3,65 (m, 4), 2,75 (m, 2), 2,4 (s, 3), 1,85 (m, 2) m.d.;

2-[[3-[(1,3-benzodioksol-5-il)metil]aminopropil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]acetamidas; BMR (CDCl₃) 8,5 (s, 1), 7,75 (s, 1), 7,05

(s, 1), 6,75 (m, 3), 6,3 (pl., 1), 5,95 (s, 2), 5,4 (pl. 1), 4,15 (s, 2), 3,7 (pl., 2), 3,6 (s, 2), 2,75 (t, 2), 2,4 (s, 3), 1,85 (m, 2) m.d.

(Y₄) formulės junginiai, kuriuose R² yra 2-(1,4-benzodioksan-6-il)etilas, gali būti pagaminami pagal toliau duodamą metodiką ir veikiami (Yc₂) formulės junginiu, gaunant (Yc₃) formulės junginius, kurie toliau gali būti veikiami kaip aprašyta aukščiau, ir gaunami (Yc₄) junginiai:

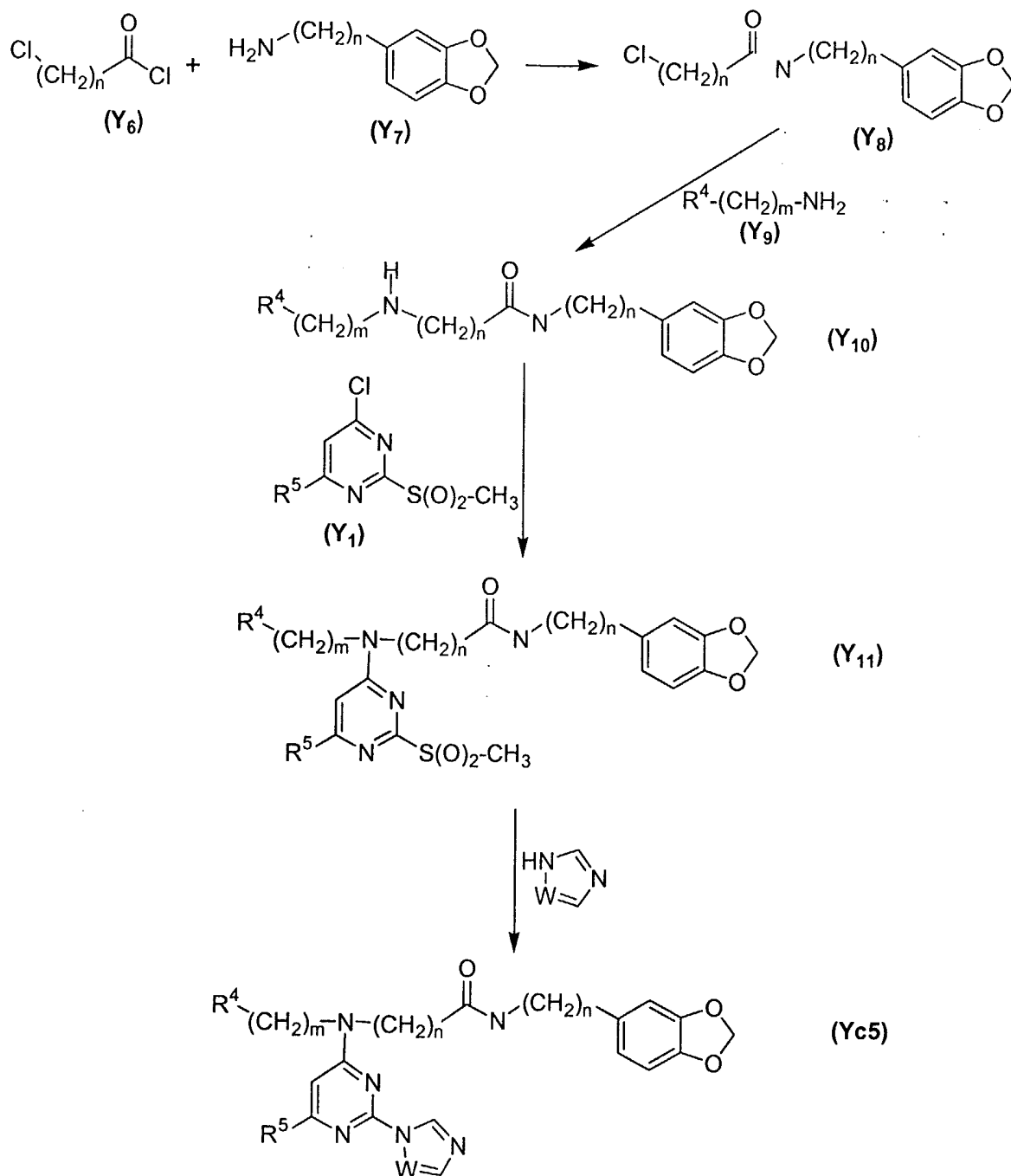
[1,4-benzodioksan-6-karboaldehidą (10,0 g, 60 mmol) acto rūgštyje (50 ml) pridedama nitrometano (6,3 ml, 1,9 ekv.) ir amonio acetato (5,1 g, 1,1 ekv.). Pašildžius 110 °C temperatūroje 4 valandas, mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros, pridedama vandens (150 ml) ir kieta medžiaga nufiltruojama. Ši kieta medžiaga perkristalinama iš metileno chlorido-heksano (1:1, 45 ml) ir gaunama 7,6 g (61 %) 6-(2-nitroetenil)-1,4-benzodioksano. [dalį šios kietos medžiagos (3,58 g), ištirpintą MeOH-EtOH-AcOEt (1:1:1, 450 ml) pridedama 10 % Pd/C (1,7 g) ir koncentruotos HCl (3,3 ml, 2,3 ekv.). Papurčius Paro hidrogenizatoriuje, esant 310 kPa slėgiui, 5 valandas, katalizatorius pašalinamas nufiltruojant per celitą ir perplaunamas metanolio. Nugarinus filtratą gaunama 3,59 g (96 %) 1,4-benzodioksan-6-etanamino hidrochlorido.

Kitu atveju, (Y₂) formulės junginiai gali būti veikiami taip, kaip aprašyta toliau, gaunant (Yc₃) formulės junginius, kuriuose ir R¹, ir R² yra vandenilis, kurie toliau gali būti veikiami (Y₅) formulės junginiais, gaunant (Yc₄) formulės junginius:

[2-[[2-cianoetil]][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]acto rūgšties etilo esterio (2,3 g, 7,3 mmol) suspensiją MeOH (50 ml), atšaldytą sauso ledo/acetono vonioje, burbuliuokais leidžiamas NH₃. Bomba sandariai uždaroma ir kaitinama alyvos vonioje 65 °C temperatūroje 2 dienas. Reakcijos mišinys atšaldomas sauso ledo/acetono vonioje ir atidaroma bomba. Kieta medžiaga nusiurbama ir gaunama 1,7 g 2-[[2-cianoetil]][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]acetamido.

2 reakcijos schemeje pavaizduotas kitas (Yc) formulės junginių gavimo būdas. (Ya) ir (Yb) formulių junginiai gali būti pagaminami panašiu būdu:

2 reakcijos schema



(Y₁), (Y₆), (Y₇), (Y₉) ir (Y₅) formulų junginiai yra prekyboje arba gali būti pagaminami čia aprašytais būdais arba specialistams žinomais būdais. Kiekvienas iš R¹, R², m ir n, nepriklausomai vienas nuo kito, yra tokie, kaip aprašyta aukščiau išradimo santraukoje, apibūdinant (Ya) formulės, (Yb)

formulės ir (Yc) formulės junginius; o R⁴, R⁵ ir W taip pat yra aprašyti aukščiau išradimo santraukoje, apibūdinant (Ya) formulės, (Yb) formulės ir (Yc) formulės junginius.

Aukščiau aprašyta sintezė gali būti vykdoma taip:

[I ledo vonioje esantį homopiperonilamino hidrochlorido (2,14 g, 10,6 mmol) ((Y₇) formulės junginys) tirpalą CH₂Cl₂ (20 ml) pridedama trietilamino (3,1 ml, 21 mmol) ir chloracetilo chlorido (0,85 ml, 10 mmol) ((Y₆) formulės junginys). Sušildžius iki kambario temperatūros ir pamaišius 16 valandų, į reakcijos mišinį įpilama 1N HCl. Organinis sluoksnis atskiriamas, plaunamas vandeniniu rūgščiojo karbonato tirpalu, džiovinamas (Na₂SO₄), ir vakuume nugarinus tirpiklį gaunama 1,8 g 2-chlor-N-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etil]acetamido – (Y₈) formulės junginio.

[2-chlor-N-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etil]acetamidą (0,45 g, 1,9 mmol) etanolyje (10 ml) pridedama 3-aminopropanolio (0,72 ml, 9,4 mmol) ((Y₉) formulės junginys). Pašildžius reakcijos mišinį alyvos vonioje 60 °C temperatūroje 1 dieną, reakcijos mišinys paskirstomas tarp etilacetato ir vandens. Organinis sluoksnis atskiriamas, perplaunamas sočiu natrio chlorido tirpalu, džiovinamas (Na₂SO₄), ir vakuume nugarinus tirpiklį gaunama 0,44 g 2-[(3-hidroksipropil)amino]-N-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etil]acetamido – (Y₁₀) formulės junginio.

Panašiu būdu iš atitinkamus pakaitus turinčių pradinių medžiagų buvo pagaminti tokie (Y₁₀) formulės junginiai:

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

il)etil]acetamidas.

[2-[(3-hidroksipropil)amino]-N-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etil]acetamidą (0,44 g, 1,6 mmol), ištirpintą DMSO (5 ml), pridedama 4-chlor-6-metil-2-metilsulfonilpirimidino (0,31 g, 1,5 mmol) ((Y₁) formulės junginys) ir diizopropiletilamino (0,55 ml, 3,1 mmol). Pamaišius 16 valandų, reakcijos temperatūra pakeliama iki 70 °C ir pridedama imidazolo (0,47 g, 6,9 mmol). Pamaišius 1 dieną, reakcijos mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros ir paskirstomas tarp vandens ir etilacetato. Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas (Na₂SO₄) ir tirpiklis nugarinamas vakuume. Po chromatografijos

per silikagelį, eliuuojant $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, gaunamas 3-[[3-hidroksipropil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etil]acetamidas – (Yc5) formulės junginys.

Panašiu būdu iš atitinkamus pakaitus turinčių pradinių medžiagų buvo pagaminti tokie (Yc5) formulės junginiai ir jų dariniai:

2-[[piridin-3-ilmetil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etil]acetamidas; BMR (CDCl_3) 8,6 (s, 1), 8,45 (s, 2), 8,15 (t, 1), 7,8 (s, 1), 7,7 (d, 1), 7,35 (pl., 1), 7,05 (s, 1), 6,8 (pl., 2), 6,6 (pl., 2), 6,0 (s, 2), 4,8 (m, 2), 4,2 (m, 2), 3,3 (m, 2), 2,6 (m, 2), 2,3 (s, 3) m.d.;

2-[[cianoetil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etil]acetamidas; BMR (CDCl_3) 8,5 (s, 1), 7,8 (s, 1), 7,1 (s, 1), 6,6 (d, 2), 6,55 (d, 1), 6,3 (t, 1), 6,2 (s, 1), 5,9 (s, 2), 4,2 (s, 2), 3,9 (t, 2), 3,55 (t, 2), 2,8 (t, 2), 2,75 (t, 2), 2,45 (s, 3) m.d.;

2-[[3-[[1,3-benzodioksol-5-il)metil](metil)amino]propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]acto rūgšties etilo esteris; BMR (CDCl_3) 8,5 (s, 1), 7,8 (s, 1), 7,05 (s, 1), 6,85 (s, 1), 6,75 (m, 2), 6,4 (pl., 1), 5,9 (s, 2), 4,2 (m, 4), 3,6 (m, 2), 3,4 (s, 2), 2,4 (t, 2), 2,35 (s, 3), 2,2 (s, 3), 1,9 (t, 3), 1,2 (t, 3) m.d.;

2-[[2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il][2-(morfolin-4-il)etil]amino]-N-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etil]acetamidas; BMR (CDCl_3) 8,5 (s, 1), 7,8 (s, 1), 7,1 (s, 1), 6,5 (d, 1), 6,3 (pl., 1), 6,15 (s, 2), 5,7 (pl., 2), 4,0 (m, 4), 3,45 (m, 8), 2,6 (m, 2), 2,4 (s, 3), 2,35 (m, 4) m.d. ir

2-[[2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il][(1,3-benzodioksol-5-il)metil]amino]-N-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etil]acetamidas; BMR (CDCl_3) 8,75 (s, 1), 8,15 (t, 1), 7,8 (s, 1), 7,15 (s, 1), 6,75 (d, 1), 6,7 (m, 2), 6,55 (d, 1), 6,4 (m, 2), 6,2 (pl., 1), 6,0 (s, 2), 5,9 (s, 2), 4,65 (pl., 2), 4,1 (pl., 2), 3,4 (m, 2), 2,3 (s, 3) m.d.

Kitu atveju (Y_{10}) formulės junginiai ir jų dariniai yra pagaminami tokiu būdu:

Panašiu būdu, kaip aukščiau aprašyta (Yc3) formulės junginiams gauti, į 2-[(2-cianoetil)(dimetiletoksikarbonil)amino]acto rūgštį (8,3 g, 39 mmol), ištirpintą CH_2Cl_2 (100 ml), pridedama karbonildiimidazolo (6,2 g, 38 mmol). Pamaišius 30 minučių, pridedama homopiperonilamino hidrochlorido (8,0 g, 41 mmol) ir diizopropiletilamino (7,5 ml, 43 mmol). Pamaišius 18 valandų,

didžioji dalis tirpiklio nugarinama vakuume ir liekana paskirstoma tarp etilacetato ir 1N HCl. Organinis sluoksnis atskiriamas, plaunamas vandeniniu rūgščiuoju karbonatu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (Na_2SO_4), ir vakuume nugarinus tirpiklį gaunama 13 g 2-[(2-cianoetil)(dimetiletoksikarbonil)amino]-N-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etil]acetamido.

[2-[(2-cianoetil)(dimetiletoksikarbonil)amino]-N-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etil]acetamidą (14 g, 37 mmol) CH_2Cl_2 (75 ml), atšaldytą ledo vonioje, pridedama trifluoracto rūgšties (50 ml). Pamašius 1 valandą, ledo vonia nuimama ir vakuume nugarinamas tirpiklis. Liekana trinama su eteriu ir gaunama kieta medžiaga. Nufiltravus šią kietą medžiagą, gaunama 12 g 2-[(2-cianoetil)amino]-N-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etil]acetamido trifluoracto rūgšties druskos – (Y_{10}) formulės junginio.

Kitu atveju (Y_{10}) formulės junginiai ir jų dariniai yra pagaminami tokiu būdu:

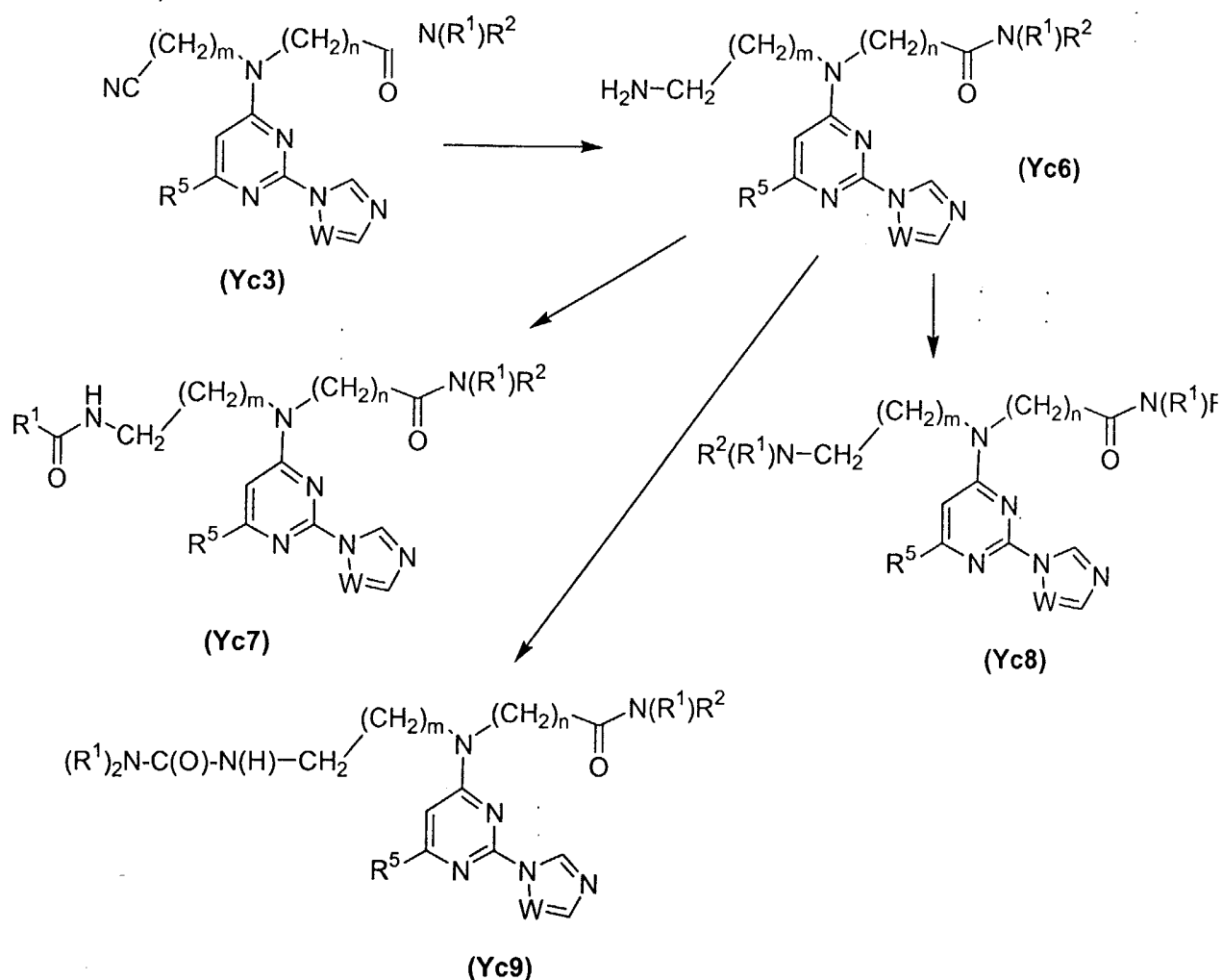
[N-metil- β -alaninnitrilą (50 g, mmol) acetonitrile pridedama piperonilchlorido (50 g, mmol). Pamašius 18 valandų, tirpiklis nugarinamas vakuume. Liekana ištirpinama amoniako prisotintame metanolyje (600 ml) ir pridedama Renėjaus nikelio (10 g). Pamašius vandenilio atmosferoje, esant 138 kPa slėgiui, 6 valandas, reakcijos mišinys nufiltruojamas per celitą, ir vakuume nugarinus tirpiklį, gaunama 65 g N-(1,3-benzodioksol-5-ilmetil)-N-metil-1,3-propandiamino.

[N-(1,3-benzodioksol-5-ilmetil)-N-metil-1,3-propandiaminą (33 g, 0,15 mol) CH_2Cl_2 (500 ml) pridedama etilo glioksalato (30 ml 50 % tirpalo toluene, 0,15 mol) ir natrio triacetoksiborhidrido (40 g, 0,19 mol). Pamašius 4 valandas, reakcijos mišinys plaunamas vandeniniu kalio karbonato tirpalu ir tirpiklis nugarinamas vakuume. Po chromatografavimo per silikagelį, plaunant $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ /amonio hidroksidu gaunama 14 g 2-[[3-(1,3-benzodioksol-5-ilmetil)amino]propil]amino acto rūgšties etilo esterio – (Y_{10}) formulės junginio.

3-je reakcijos scheme pavaizduotas kitas (Y_c) formulės junginių gavimo būdas. (Y_a) formulės ir (Y_b) formulės junginiai gali būti pagaminti panašiu būdu iš atitinkamus pakaitus turinčių pradinių junginių.

3 reakcijos schema

LT 4982 B



(Yc3) formulės junginiai yra pagaminami čia aprašytais būdais. Kiekvienas iš R^1 , R^2 , m ir n , nepriklausomai vienas nuo kito, yra tokie, kaip aprašyta aukščiau išradimo santraukoje, apibūdinant (Ya) formulės, (Yb) formulės ir (Yc) formulės junginius; o R^5 ir W taip pat yra aprašyti aukščiau išradimo santraukoje, apibūdinant (Ya) formulės, (Yb) formulės ir (Yc) formulės junginius.

Aukščiau aprašyta sintezė gali būti vykdoma taip:

[2-[(2-cianoetil)[2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etil]acetamido (2,5 g, 5,8 mmol) ((Yc3) formulės junginys) tirpalą MeOH (50 ml) burbuliuokais leidžiamas amoniakas. Pridedama Renėjaus nikelio (1,0 50 % suspensija) ir reakcijos mišinys padedamas į Paro hidrogenizatorių, esant 345 kPa slėgiui. Papurčius 16

valandų, slėgis sumažinamas ir reakcijos mišinys nusiurbiamas per celią. Tirpiklis nugarinamas vakuume ir po chromatografavimo per silikagelį (9:1 CH₃CN/NH₄OH) gaunamas 2-[[3-aminopropil][2-(1H-imidazol-1-il)-8-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etil]acetamidas – (Yc6) formulės junginys, kuris yra balta kieta medžiaga; BMR (DMSO-d₆, 90 °C) 8,4 (s, 1), 7,8 (s, 1), 7,0 (s, 1), 6,75 (d, 1), 6,7 (s, 1), 6,6 (d, 1), 5,9 (s, 2), 4,1 (s, 2), 3,6 (pl., 2), 3,3 (m, 2), 2,75 (t, 2), 2,6 (t, 2), 2,3 (s, 3), 1,8 (m, 2) m.d.

Panašiu būdu iš atitinkamus pakaitus turinčių pradinių medžiagų buvo pagaminti tokie (Yc6) formulės junginiai ir jų dariniai:

2-[[3-aminopropil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(4-metoksifenil)etil]acetamidas; BMR (DMSO-d₆, 90 °C) 8,4 (s, 1), 7,8 (s, 1), 7,05 (m, 3), 6,75 (d, 2), 6,45 (s, 1), 4,1 (s, 2), 3,7 (s, 3), 3,55 (t, 2), 3,3 (m, 2), 3,2 (s, 2), 3,6 (m, 4), 2,3 (s, 3), 1,8 (m, 2) m.d.

2-[[3-aminopropil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,4-benzodioksan-6-il)etil]acetamidas; BMR (DMSO-d₆, 90 °C) 8,42 (pl., 1), 8,08 (pl., 1), 7,80 (pl., 1), 7,02 (s, 1), 6,65 (m, 4), 4,16 (m, 6), 4,05 (pl., 1), 3,65 (pl., 1), 3,45 (pl., 2), 3,15 (pl., 2), 2,59 (m, 4), 2,35 (s, 3), 1,62 (m, 2) m.d. ir

2-[[3-aminopropil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(2,3-dihydrobenzofuran-5-il)etil]acetamidas; BMR (CDCl₃) 8,46 (s, 1), 7,75 (s, 1), 7,06 (s, 1), 6,80 (s, 1), 6,70 (d, 1), 6,52 (d, 1), 6,18 (pl., 1), 4,46 (t, 2), 4,06 (pl., 2), 3,60 (pl., 2), 3,45 (m, 2), 3,05 (m, 2), 2,78 (pl. 2), 2,65 (m, 2), 2,39 (s, 3), 1,70 (pl., 4) m.d.

Kaip parodyta toliau, (Yc6) formulės junginiai gali būti naudojami (Yc7), (Yc8) ir (Yc9) formulės junginiams gauti:

[2-[(3-aminopropil)[2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etil]acetamidą (0,3 g, 0,7 mmol) ((Yc6) formulės junginys), ištirpintą MeOH (10 ml), pridedama formalino (0,15 ml, 2,0 mmol) ir natrio triacetoksiborhidrido (0,37 g, 1,7 mmol). Pamašius 16 valandų, tirpiklis nugarinamas vakuume. Liekana paskirstoma tarp etilacetato ir vandeninio rūgščiojo karbonato. Organinis sluoksniš atskiriamas, plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (Na₂SO₄) ir vakuume nugarinamas tirpiklis. Po chromatografijos per silikagelį, plaunant acetonitrilu/amonio hidroksidu, gaunama 0,14 g 2-[(3-(dimetilamino)propil)[2-(1H-imidazol-1-il)-6-

metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etil]acetamido – (Yc8) formulės junginio; BMR (CDCl₃) 8,5 (s, 1), 7,8 (s, 1), 7,1 (s, 1), 6,5 (d, 1), 6,45 (s, 2), 6,4 (d, 1), 6,2 (m, 1), 5,9 (s, 2), 4,15 (s, 2), 3,55 (m, 2), 3,5 (kv, 2), 2,6 (t, 2), 2,4 (s, 3), 2,3 (t, 2), 2,25 (s, 6), 1,70 (m, 2) m.d.

l 2-[(3-aminopropil)[2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etil]acetamidą (50 mg, 0,11 mmol) ((Yc6) formulės junginys), ištirpintą MeOH (2 ml), pridedama benzaldehido (0,2 M metanolyje, 68 µl, 0,14 mmol). Pamašius 15 minučių, pridedama boro-piridino komplekso (0,2 M metanolyje, 0,14 mmol). Po 2 valandų tirpalas nugarinamas. Liekana paskirstoma tarp vandens ir etilacetato. Vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas du kartus etilacetatu. Sumaišytos etilacetatinės frakcijos plaunamos sočiu NaCl tirpalu, džiovinamos natrio sulfatu ir sukonzentruojamos. Liekana gryninama chromatografuojant per silikagelį (2:1 etilacetatas/heksanai) ir gaunamas 2-[(3-(fenilmetilamino)propil)[2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etil]acetamidas – (Yc8) formulės junginys, kuris yra balta kieta medžiaga; BMR (CDCl₃) 8,65 (s, 1), 7,7 (s, 1), 7,2 (pl., 5), 7,1 (s, 1), 6,6 (d, 1), 6,55 (s, 1), 6,5 (d, 1), 6,1 (pl., 2), 5,9 (s, 2), 3,95 (pl., 2), 3,5 (pl., 6), 2,7 (m, 3), 2,35 (s, 6) m.d.

Panašiu būdu iš atitinkamus pakaitus turinčių pradinių medžiagų buvo pagaminti tokie (Yc8) formulės junginiai ir jų dariniai:

2-[(3-(fenilmetilamino)propil)[2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(4-metoksifenil)etil]acetamidas; BMR (CDCl₃) 8,45 (s, 1), 7,75 (s, 1), 7,2 (pl., 5), 7,05 (s, 1), 6,9 (d, 2), 6,65 (d, 2), 6,4 (pl., 1), 4,1 (s, 2), 3,75 (s, 2), 3,7 (s, 3), 3,6 (pl., 2), 3,45 (dd, 2), 2,7 (m, 4), 2,35 (s, 3), 1,8 (s, 2) m.d.;

2-[[3-(dimetilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(4-metoksifenil)etil]acetamidas; BMR (CDCl₃) 8,45 (s, 1), 7,75 (s, 1), 7,05 (s, 1), 6,85 (d, 2), 6,6 (d, 2), 6,3 (pl., 1), 6,25 (pl., 1), 4,1 (s, 2), 3,7 (s, 3), 3,5 (m, 4), 2,7 (t, 2), 2,4 (s, 3), 2,3 (t, 2), 2,2 (s, 6), 1,75 (m, 2) m.d.;

2-[[3-(di(fenilmetil)amino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,4-benzodioksan-6-il)etil]acetamidas; BMR (CDCl₃) 8,45 (s, 1), 7,70 (s, 1), 7,35 (m, 10), 7,04 (s, 1), 6,62 (d, 1), 6,45 (s, 1), 6,40 (d, 1), 6,06 (pl., 1), 5,96 (pl., 1), 4,15 (pl., 4), 3,92 (pl., 2), 3,60 (s, 4), 3,45 (m, 4), 2,62 (t, 2), 2,50 (t, 2), 2,30 (s, 3), 1,72 (m, 2) m.d.;

2-[[3-(fenilmetilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,4-benzodioksan-6-il)etil]acetamidas; BMR (CDCl_3) 8,45 (s, 1), 7,75 (s, 1), 7,25 (m, 6), 7,05 (s, 1), 6,60 (d, 1), 6,45 (s, 1), 6,40 (d, 1), 6,20 (pl., 1), 4,10 (m, 6), 3,70 (pl., 4), 3,40 (m, 2), 2,65 (t, 2), 2,60 (t, 2), 2,40 (s, 3), 1,90 (pl., 1), 1,76 (m, 2) m.d.;

2-[[3-(dimetilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,4-benzodioksan-6-il)etil]acetamidas; BMR (CDCl_3) 8,45 (s, 1), 7,75 (s, 1), 7,05 (s, 1), 6,65 (d, 1), 6,50 (s, 1), 6,40 (d, 1), 6,42 (s, 1), 6,30 (t, 1), 6,16 (pl., 1), 4,12 (m, 6), 3,50 (m, 4), 3,40 (m, 2), 2,75 (m, 2), 2,62 (t, 2), 2,56 (s, 6), 2,40 (s, 3), 2,10 (m, 2) m.d.;

2-[[3-(fenilmetilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil]acetamidas; BMR (CDCl_3) 8,46 (s, 1), 7,75 (s, 1), 7,30 (m, 6), 7,10 (s, 1), 6,82 (s, 1), 6,68 (d, 1), 6,54 (d, 1), 6,25 (pl., 1), 4,46 (t, 2), 4,10 (pl., 2), 3,70 (pl., 2), 3,62 (pl., 2), 3,45 (m, 2), 3,05 (t, 2), 2,65 (m, 4), 2,40 (s, 3), 1,78 (m, 2) m.d. ir

2-[[3-(dimetilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil]acetamidas; BMR (CDCl_3) 8,45 (s, 1), 7,76 (s, 1), 7,06 (s, 1), 6,85 (s, 1), 6,70 (d, 1), 6,50 (d, 1), 6,16 (pl., 2), 4,50 (t, 2), 4,10 (s, 2), 3,52 (m, 4), 3,05 (t, 2), 2,76 (m, 2), 2,68 (m, 2), 2,62 (s, 6), 2,42 (s, 3), 2,10 (m, 2) m.d.

2-[[3-(aminopropil)[2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etil]acetamida (0,3 g, 0,7 mmol) (Yc6 formulės junginys), ištirpintą piridine (5 ml), pridedama acto rūgšties anhidrido (0,10 ml, 1,0 mmol). Pamaišius 16 valandų, reakcijos mišinys paskirstomas tarp etilacetato ir vandens. Organinis sluoksnis atskiriamas, plaunamas vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (Na_2SO_4) ir tirpiklis nugarinamas vakuume. Po chromatografijos per silikagelį, plaunant CH_2Cl_2 , gaunama 0,14 g 2-[[3-(acetilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etil]acetamido – (Yc7) formulės junginio; BMR ($\text{DMSO}-d_6$) 8,4 (s, 1), 8,05 (t, 2), 7,85 (t, 1), 7,8 (s, 1), 7,05 (s, 1), 6,7 (m, 2), 6,6 (m, 1), 6,2 (s, 1), 5,9 (s, 2), 4,1 (m, 2), 3-3,6 (m, 6), 2,6 (m, 2), 2,3 (m, 3), 1,8 (s, 3), 1,65 (m, 2) m.d.

Panašiu būdu iš atitinkamus pakaitus turinčių pradinių medžiagų buvo pagaminti tokie (Yc8) formulės junginiai ir jų dariniai:

2-[[3-(metilsulfonilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etil]acetamidas; BMR (CDCl₃) 8,45 (s, 1), 7,65 (s, 1), 7,0 (s, 1), 6,55 (m, 2), 6,5 (s, 1), 6,45 (d, 1), 6,15 (pl., 1), 5,95 (pl., 1), 5,85 (s, 2), 4,1 (s, 2), 3,65 (pl., 2), 3,45 (m, 2), 3,2 (dd, 2), 2,9 (s, 3), 2,65 (t, 2), 2,35 (s, 3), 1,9 (m, 2) m.d.;

2-[[3-(metoksikarbonilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)etil]acetamidas; BMR (CDCl₃) 8,45 (s, 1), 7,7 (s, 1), 7,1 (s, 1), 6,55 (d, 2), 6,5 (s, 1), 6,45 (d, 1), 6,3 (pl., 1), 6,1 (pl., 1), 5,9 (s, 2), 4,1 (s, 2), 3,7 (s, 3), 3,5 (m, 2), 3,2 (dd, 2), 2,7 (t, 2), 2,4 (s, 3), 1,85 (m, 4) m.d.;

2-[[3-(metilsulfonilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(4-metoksifenil)etil]acetamidas; BMR (CDCl₃) 8,45 (s, 1), 7,75 (s, 1), 7,1 (s, 1), 6,95 (d, 2), 6,7 (d, 2), 6,25 (pl., 1), 6,15 (pl., 1), 4,1 (s, 2), 3,75 (s, 3), 3,6 (pl., 2), 3,5 (m, 2), 3,2 (dd, 2), 2,95 (s, 3), 2,7 (t, 2), 2,4 (s, 3), 1,85 (m, 2) m.d.;

2-[[3-(metiloksikarbonilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(4-metoksifenil)etil]acetamidas; BMR (CDCl₃) 8,45 (s, 1), 7,75 (s, 1), 7,1 (s, 1), 6,9 (d, 2), 6,7 (d, 2), 6,2 (pl., 1), 6,1 (pl., 1), 4,05 (s, 2), 3,75 (s, 3), 3,65 (s, 2), 3,5 (s, 3), 3,2 (m, 2), 2,7 (t, 2), 2,4 (s, 3), 1,8 (m, 4) m.d.;

2-[[3-(acetilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(4-metoksifenil)etil]acetamidas; BMR (CDCl₃) 8,45 (s, 1), 7,7 (s, 1), 7,05 (s, 1), 6,9 (d, 2), 6,65 (d, 2), 6,4 (pl., 1), 6,1 (s, 1), 4,05 (s, 2), 3,7 (s, 3), 3,5 (m, 4), 3,25 (dd, 2), 2,7 (t, 2), 2,4 (s, 3), 1,9 (s, 3), 1,8 (m, 2) m.d.;

2-[[3-(metiloksikarbonilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,4-benzodioksan-6-il)etil]acetamidas; BMR (CDCl₃) 8,60 (s, 1), 7,78 (s, 1), 7,08 (s, 1), 6,64 (d, 1), 6,45 (s, 1), 6,44 (d, 1), 6,25 (pl., 1), 6,15 (s, 1), 5,05 (pl., 1), 4,12 (m, 6), 3,65 (s, 3), 3,45 (m, 4), 3,20 (m, 2), 2,65 (t, 2), 2,40 (s, 3), 1,80 (m, 2) m.d.;

2-[[3-(acetilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,4-benzodioksan-6-il)etil]acetamidas; BMR (CDCl₃) 8,50 (s, 1), 7,75 (s, 1), 7,06 (s, 1), 6,62 (d, 1), 6,58 (pl., 1), 6,45 (s, 1), 6,42 (d, 1), 6,15 (s, 1), 4,10 (m, 6), 3,55 (m, 4), 3,20 (m, 2), 2,64 (t, 2), 2,40 (s, 3), 1,92 (s, 3), 1,82 (m, 2) m.d.;

2-[[3-(metilsulfonilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,4-benzodioksan-6-il)etil]acetamidas; BMR (CDCl_3) 8,46 (s, 1), 7,76 (s, 1), 7,03 (s, 1), 6,65 (d, 1), 6,50 (s, 1), 6,42 (d, 1), 6,18 (pl., 1), 5,80 (pl., 1), 4,20 (m, 6), 3,65 (pl, 2), 3,48 (m, 2), 3,20 (m, 2), 2,92 (s, 3), 2,65 (m, 2), 2,40 (s, 3), 1,90 (m, 2) m.d.;

2-[[3-(acetilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil]acetamidas; BMR (CDCl_3) 8,46 (s, 1), 7,76 (s, 1), 7,05 (s, 1), 6,86 (s, 1), 6,72 (d, 1), 6,55 (d, 1), 6,45 (pl., 2), 6,13 (s, 1), 4,50 (t, 2), 4,08 (s, 2), 3,55 (m, 4), 3,30 (kv, 2), 3,06 (t, 2), 2,66 (t, 2), 2,40 (s, 3), 1,93 (s, 3), 1,85 (m, 2) m.d.;

2-[[3-(metoksikarbonilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil]acetamidas; BMR (CDCl_3) 8,46 (s, 1), 7,76 (s, 1), 7,05 (s, 1), 6,84 (s, 1), 6,70 (d, 1), 6,54 (d, 1), 6,26 (pl., 2), 6,10 (s, 1), 5,08 (pl., 1), 4,50 (t, 2), 4,06 (s, 2), 3,65 (s, 3), 3,50 (m, 4), 3,22 (kv, 2), 3,04 (t, 2), 2,66 (t, 2), 2,42 (s, 3), 1,80 (m, 2) m.d; ir

2-[[3-(metilsulfonilamino)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil]acetamidas; BMR (CDCl_3) 8,44 (s, 1), 7,74 (s, 1), 7,02 (s, 1), 6,86 (s, 1), 6,72 (d, 1), 6,52 (m, 2), 6,19 (s, 2), 5,80 (pl., 1), 4,50 (t, 2), 4,10 (s, 2), 3,62 (pl., 2), 3,46 (kv, 2), 3,20 (kv, 2), 3,06 (t, 2), 2,95 (s, 3), 2,66 (t, 2), 2,38 (s, 3), 1,86 (m, 2) m.d.

[2-[(3-aminopropil)[2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(4-metoksifenil)etil]acetamidą (135 mg, 0,32 mmol) (Yc6 formulės junginys) piridine (1,5 ml) pridedama vandeninio kalio cianato (64 mg, 0,76 mmol) tirpalo (1,5 ml). Mišinys maišomas ir šildomas alyvos vonioje 80 °C temperatūroje per naktį. Mišinys supilamas į vandenį ir ekstrahuojamas etilacetatu (3 x 20 ml). Sumaišytos etilacetatinės frakcijos plaunamos sočiu NaCl tirpalu, džiovinamos natrio sulfatu ir sukonzentruojamos. Liekana gryninama chromatografuojant per silikagelį (9:1 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{NH}_4\text{OH}$) ir gaunamas 2-[[3-(ureido)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(4-metoksifenil)etil]acetamidas – (Yc9) formulės junginys, - kuris yra balta kieta medžiaga; BMR ($\text{DMSO}-d_6$, 90 °C) 8,4 (s, 1), 7,8 (s, 1), 7,05 (d, 2), 7,0 (s, 1), 6,75 (d, 2), 6,4 (s, 1), 4,1 (s, 2), 3,7 (s, 3), 3,5 (m, 2), 3,25 (m, 2), 3,05 (m, 2), 2,65 (t, 2), 2,3 (s, 3), 1,7 (m, 2) m.d.

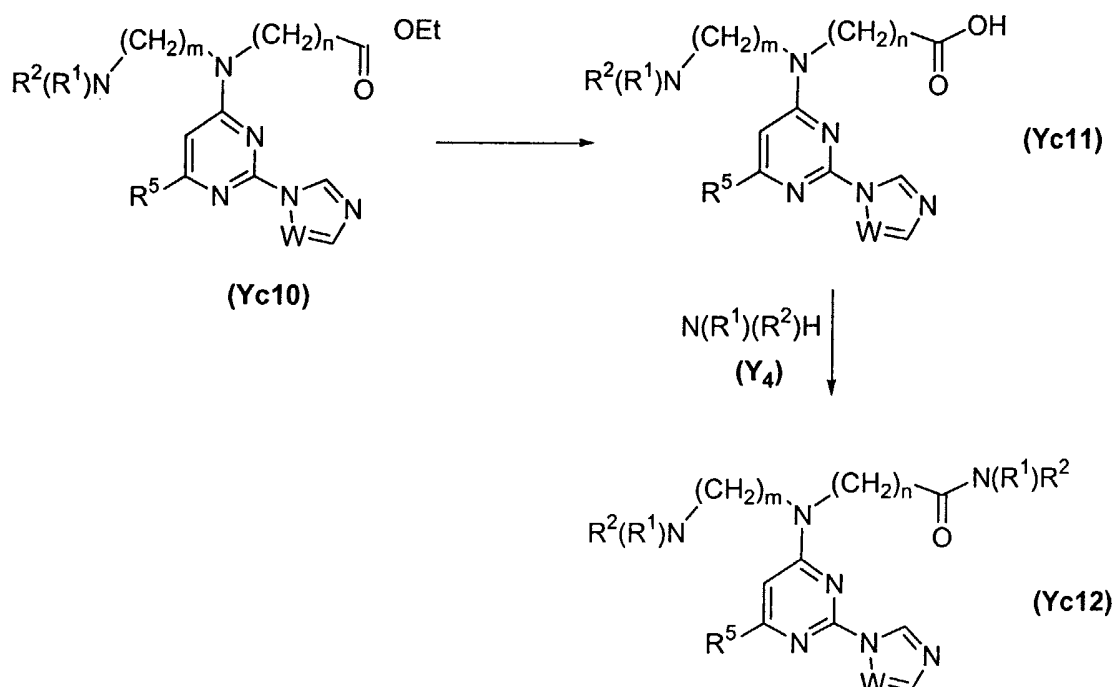
Panašiu būdu iš atitinkamus pakaitus turinčių pradinių medžiagų buvo pagaminti tokie (Yc9) formulės junginiai ir jų dariniai:

2-[[3-(ureido)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(1,3-benzodioxan-6-il)etil]acetamidas; BMR (DMSO- d_6) 8,42 (pl., 1), 8,08 (t, 1), 7,80 (pl., 1), 7,05 (s, 1), 6,60 (m, 3), 6,03 (pl., 1), 5,45 (pl., 1), 4,18 (pl., 6), 3,40 (m, 6), 3,00 (m, 2), 2,55 (m, 2), 2,35 (pl., 3), 1,70 (m, 2) m.d. ir

2-[[3-(ureido)propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-[2-(2,3-dihydrobenzofuran-5-il)etil]acetamidas; BMR (DMSO- d_6) 8,45 (pl., 1), 8,12 (pl., 1), 7,80 (pl., 1), 7,00 (m, 2), 6,82 (m, 1), 6,60 (pl., 1), 6,10 (pl., 1), 5,42 (pl., 1), 4,42 (t, 2), 4,14 (m, 2), 3,00-3,60 (m, 10), 2,60 (m, 2), 2,30 (s, 3), 1,68 (m, 2) m.d.

4-je reakcijos schemeje pavaizduotas kitas (Yc) formulės junginių gavimo būdas. Panašiai gali būti pagaminami kiti (Ya) formulės ir (Yb) formulės junginiai.

4 reakcijos schema



(Yc10) formulės junginiai yra pagaminami čia aprašytais būdais. Kiekvienas iš R^1 , R^2 , m ir n , nepriklausomai vienas nuo kito, yra tokie, kaip aprašyta aukščiau išradimo santraukoje, apibūdinant (Ya) formulės, (Yb)

formulės ir (Yc) formulės junginius; o R⁵ ir W taip pat yra aprašyti aukščiau išradimo santraukoje, apibūdinant (Ya) formulės, (Yb) formulės ir (Yc) formulės junginius.

Aukščiau aprašyta sintezė gali būti vykdoma taip:

[2-[[3-[1,3-benzodioksol-5-ilmetil](metil)amino]propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]acto rūgšties etilo esterį (2,2 g, 4,6 mmol) ((Yc10) formulės junginys), ištirpintą THF (50 ml), pridedama LiOH (0,34 g, 8,1 mmol) ir vandens (10 ml). Pamašius 16 valandų, tirpiklis nugarinamas vakuume ir pridedama 1N HCl (8,1 ml, 8,1 mmol). Tirpiklis nugarinamas vakuume ir gaunama 2-[[3-[1,3-benzodioksol-5-ilmetil](metil)amino]propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]acto rūgštis – (Yc11) formulės junginys.

[2-[[3-[1,3-benzodioksol-5-ilmetil](metil)amino]propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]acto rūgšties (0,35 g, 0,8 mmol) ((Yc1) formulės junginys), suspensiją DMF (5 ml) pridedama karbonildiimidazolo (0,14 g, 0,8 mmol). Pamašius 20 minučių, pridedama dietilamino (0,25 ml, 2,4 mmol). Pamašius 18 valandų, reakcijos mišinys paskirstomas tarp etilacetato ir vandens. Organinis sluoksnis atskiriamas, plaunamas vandeniu, džiovinamas (Na₂SO₄), ir vakuume nugarinus tirpiklį gaunama 0,91 g norimo produkto. Po chromatografijos per silikagelį, eliuuojant CH₂Cl₂/MeOH, gaunamas 2-[[3-[1,3-benzodioksol-5-ilmetil](metil)amino]propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N,N-dietilacetamidas; BMR (CDCl₃) 8,4 (s, 1), 7,85 (s, 1), 7,1 (m, 1), 6,85 (s, 1), 6,75 (m, 2), 6,4 (pl., 1), 5,95 (s, 2), 4,4 (pl., 2), 3,6 (pl., 2), 3,4 (m, 6), 2,45 (t, 2), 2,35 (s, 3), 2,2 (s, 3), 1,9 (m, 2), 1,3 (t, 3), 1,15 (t, 3) m.d.

Panašiu būdu buvo pagaminti tokie (Yc12) formulės junginiai ir jų dariniai:

2-[[3-[1,3-benzodioksol-5-ilmetil](metil)amino]propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-N-(2-dimetilaminoetil)acetamidas; BMR (CDCl₃) 8,5 (s, 1), 7,8 (s, 1), 7,1 (s, 1), 6,8 (s, 1), 6,75 (m, 2), 6,25 (pl., 1), 5,95 (s, 2), 4,15 (pl., 2), 3,6 (pl., 2), 3,4 (s, 2), 3,35 (m, 2), 2,4 (t, 2), 2,35 (t, 2), 2,2 (s, 3), 2,0 (pl., 6), 1,8 (m, 2), 1,6 (m, 23) m.d. ir

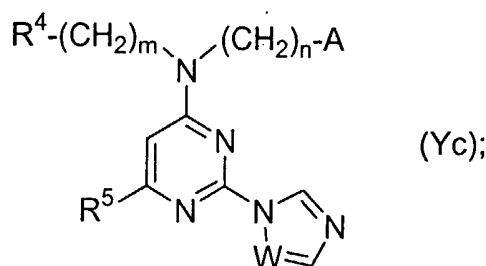
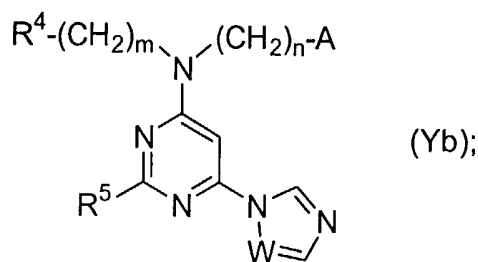
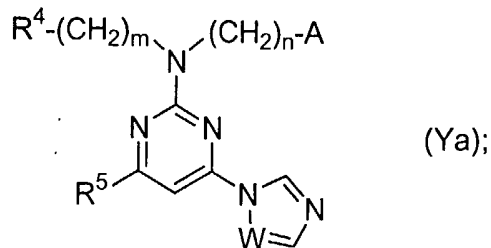
2-[[3-[1,3-benzodioksol-5-ilmetil](metil)amino]propil][2-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]acetamidas; BMR (DMSO-d₆) 8,4 (s, 1), 7,8 (s,

1), 7,1 (m, 2), 6,8 (m, 3), 6,3 (pl., 1), 6,0 (s, 2), 5,4 (pl., 1), 4,1 (m, 2), 3,4 (m, 4), 2,4 (t, 2), 2,3 (t, 2), 2,1 (s, 3), 1,75 (m, 2) m.d.

Nors šis išradimas yra aprašytas remiantis konkrečiais jo įgyvendinimo variantais, specialistai turėtų suprasti, kad gali būti padaryti įvairūs pakeitimai ir gali būti rasti ekvivalentai, nenukrypstant nuo tikrosios šio išradimo sferos ir prasmės. Be to, gali būti padaryta daug modifikacijų, kad būtų pritaikyta konkrečiai situacijai, medžiagai, medžiagų deriniui, procesui, proceso stadijai arba stadijoms, pagal šio išradimo tikslus, sferą ir prasmę. Laikoma, kad visas tokias modifikacijas apima išradimas ir pridedama apibrėžtis.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. (Ya) formulės, (Yb) formulės arba (Yc) formulės junginys:



kuriame:

n ir m , nepriklausomai vienas nuo kito, yra sveikasis skaičius nuo 1 iki 4;

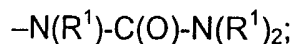
A yra $-C(O)OR^1$ arba $-C(O)N(R^1)R^2$;

kiekvienas W yra N arba CH ;

kiekvienas R^1 yra nepriklausomai vandenilis, alkilas, arilas arba aralkilas;

kiekvienas R^2 yra nepriklausomai vandenilis, C_1-C_{20} alkilas, $-(CH_2)_n-N(R^1)_2$, heterociklilalkilas (jame, kaip pakaitai, gali būti alkilas, halogenas, halogenalkilas arba alkoksigrupė), aralkilas (jame, kaip pakaitai, gali būti halogenas, alkilas, alkoksigrupė arba $-N(R^1)_2$);

kai m yra sveikasis skaičius nuo 2 iki 4, R^4 gali būti hidroksilas, $-N(R^1)R^2$, $-N(R^1)-C(O)-R^1$, $-N(R^1)-C(O)OR^1$, $-N(R^1)-S(O)_t-R^1$ arba



kai m yra sveikasis skaičius nuo 1 iki 4, R^4 taip pat gali būti cianogrupė arba heterociklilas;

R^5 yra vandenilis, halogenas, alkilas, arilas, aralkilas arba halogenalkilas; o t yra nulis, vienas arba du;

kaip atskiras stereoizomeras arba jų mišinys, arba jo farmaciškai priimtina druska.

2. Junginys pagal 1 punktą, turintis (Yc) formulę, kurioje:

n yra 1;

m yra 2 arba 3;

A yra $-C(O)OR^1$ arba $-C(O)N(R^1)R^2$;

kiekvienas W yra CH;

R^1 yra vandenilis arba alkilas; o

R^2 yra vandenilis, alkilas, $-(CH)_n-N(R^1)_2$, galintis turėti pakaitų heterociklilalkilas arba galintis turėti pakaitų aralkilas.

3. Junginys pagal 2 punktą, kuriame R^4 yra $-N(R^1)R^2$, kur R^1 yra vandenilis arba alkilas, o R^2 yra heterociklilalkilas, pasirinktas iš grupės, susidedančios iš (1,3-benzodioksol-5-il)metilo arba (1,4-benzodioksan-6-il)metilo.

4. Junginys pagal 3 punktą, pasirinktas iš grupės, susidedančios iš:

2-[[3-[[[(1,3-benzodioksol-5-il)metil](metil)amino]propil][2-(1*H*-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]acto rūgšties etilo esterio;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5. Junginys pagal 2 punktą, kuriame R^4 yra heterociklilas.

6. Junginys pagal 5 punktą, pasirinktas iš grupės, susidedančios iš:

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

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

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

7. Junginys pagal 2 punktą, kuriame R^4 yra hidroksilas, cianogrupė, $-N(R^1)R^2$, $-N(R^1)-C(O)-R^1$, $-N(R^1)-C(O)OR^1$, $-N(R^1)-S(O)_t-R^1$ arba $-N(R^1)-C(O)-N(R^1)_2$, kur kiekvienas R^1 ir kiekvienas R^2 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, alkilas arba aralkilas, o t yra nulis, vienas arba du.

8. Junginys pagal 7 punktą, pasirinktas iš grupės, susidedančios iš:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2-[[3-(metoksikarbonilamin)opropil][2-(1*H*-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-*N*-[2-(1,4-benzodioksan-6-il)etil]acetamido;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

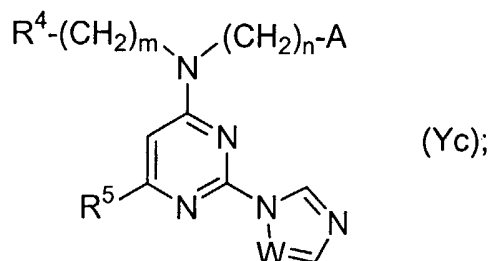
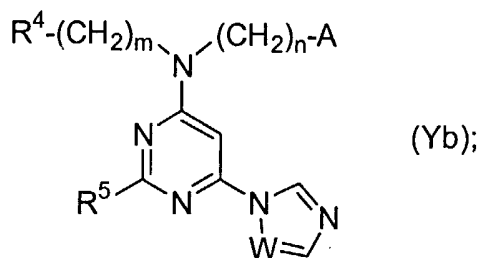
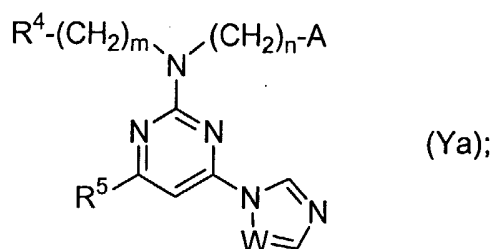
2-[[3-(metoksikarbonilamino)propil][2-(1*H*-imidazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il]amino]-*N*-[2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil]acetamido;

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

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

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

9. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad į ją įeina (Ya) formulės, (Yb) formulės arba (Yc) formulės junginys:



kuriame:

n ir *m*, nepriklausomai vienas nuo kito, yra sveikasis skaičius nuo 1 iki 4;

A yra $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$ arba $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^1)\text{R}^2$;

kiekvienas W yra N arba CH;

kiekvienas R^1 yra nepriklausomai vandenilis, alkilas, arilas arba aralkilas;

kiekvienas R^2 yra nepriklausomai vandenilis, C_1 - C_{20} alkilas, $-(CH_2)_n-N(R^1)_2$, heterociklilalkilas (jame, kaip pakaitai, gali būti alkilas, halogenas, halogenalkilas arba alkoksigrupė), aralkilas (jame, kaip pakaitai, gali būti halogenas, alkilas, alkoksigrupė arba $-N(R^1)_2$);

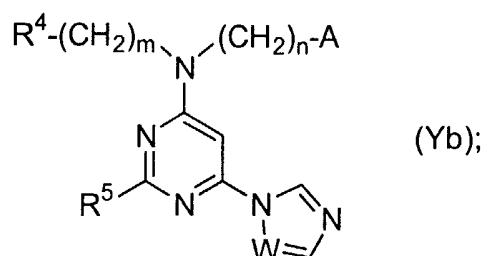
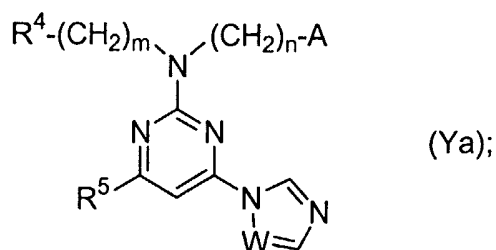
kai m yra sveikasis skaičius nuo 2 iki 4, R^4 gali būti hidroksilas, $-N(R^1)R^2$, $-N(R^1)-C(O)-R^1$, $-N(R^1)-C(O)OR^1$, $-N(R^1)-S(O)_t-R^1$ arba $-N(R^1)-C(O)-N(R^1)_2$;

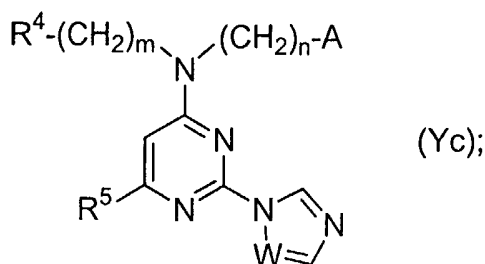
kai m yra sveikasis skaičius nuo 1 iki 4, R^4 taip pat gali būti cianogrupė arba heterociklilas;

R^5 yra vandenilis, halogenas, alkilas, arilas, aralkilas arba halogenalkilas; o t yra nulis, vienas arba du;

kaip atskiras stereoizomeras arba jų mišinys, arba jo farmaciškai priimtina druska ir farmaciškai priimtina pagalbinė medžiaga.

10. (Ya) formulės, (Yb) formulės arba (Yc) formulės junginys:





kuriame:

n ir m , nepriklausomai vienas nuo kito, yra sveikasis skaičius nuo 1 iki 4;

A yra $-C(O)OR^1$ arba $-C(O)N(R^1)R^2$;

kiekvienas W yra N arba CH ;

kiekvienas R^1 yra nepriklausomai vandenilis, alkilas, arilas arba aralkilas;

kiekvienas R^2 yra nepriklausomai vandenilis, C_1 - C_{20} alkilas, $-(CH_2)_n-N(R^1)_2$, heterociklilalkilas (jame, kaip pakaitai, gali būti alkilas, halogenas, halogenalkilas arba alkoksigrupė), aralkilas (jame, kaip pakaitai, gali būti halogenas, alkilas, alkoksigrupė arba $-N(R^1)_2$);

kai m yra sveikasis skaičius nuo 2 iki 4, R^4 gali būti hidroksilas, $-N(R^1)R^2$, $-N(R^1)-C(O)-R^1$, $-N(R^1)-C(O)OR^1$, $-N(R^1)-S(O)_t-R^1$ arba $-N(R^1)-C(O)-N(R^1)_2$;

kai m yra sveikasis skaičius nuo 1 iki 4, R^4 taip pat gali būti cianogrupė arba heterociklilas;

R^5 yra vandenilis, halogenas, alkilas, arilas, aralkilas arba halogenalkilas; o t yra nulis, vienas arba du;

kaip atskiras stereoizomeras arba jų mišinys, arba jo farmaciškai priimtina druska terapiškai efektyviame kiekyje, skirti panaudoti žinduolių būklės, atsiradusios dėl azoto monoksido produkcijos anomalijų, gydymui.

11. Panaudojimas pagal 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėta dėl azoto monoksido produkcijos anomalijų atsiradusi būklė yra pasirinkta iš grupės, susidedančios iš išsėtinės sklerozės, insulto arba cerebrinės išemijos, Alchaimerio ligos, ŽIV demencijos, Parkinsono ligos, meningito, išplėstinės kardiomiopatijos ir kongestinio širdies veiklos nepakankamumo, aterosklerozės, restenozės arba implanto stenoze, sepsinio šoko ir hipotenzijos, hemoraginio šoko, astmos, suaugusių

respiratorinio išsekimo sindromo, dūmų arba sveikatai žalingų dalelių sukkelto plaučių pažeidimo, patogenų sukeltų pneumonijų, įvairių kilmių traumų, reumatinio artrito ir osteoartrito, glomerulonefrito, sisteminės raudonosios vilkligės, uždegiminių žarnų ligų, tokių kaip opinis kolitas ir Krūno liga, nuo insulino priklausomo cukrinio diabeto, diabetinės neuropatijos arba nefropatijos, ūmaus ir chroniško transplantuoto organo atmetimo, transplantu vaskulopatijų, implantas-prieš šeimininką ligos, psoriazės ir kitų uždegiminių odos ligų ir vėžio.

12. Panaudojimas pagal 11 punktą, kuriame būklė yra išsėtinė sklerozė.

13. Panaudojimas pagal 11 punktą, kuriame būklė yra reumatinis artritas.

14. Panaudojimas pagal 11 punktą, kuriame būklė yra išplėstinė kardiomiopatija.

15. Panaudojimas pagal 11 punktą, kuriame būklė yra kongestinis širdies veiklos nepakankamumas.