

## **DERIVATI 3-HETEROARIL-3,5-DIHIDRO-4-OKSO-4H-PIRIDAZINO(4,5-B)- INDOL-1-ACETAMIDA, NJIHOVO DOBIJANJE I PRIMENA**

### **Oblast tehnike**

Pronalazak se odnosi na jedinjenja koja su derivati 3-heteroaril-3,5-dihidro-4-okso-4H-piridazino-[4,5-*b*]indol-1-acetamida.

Prema međunarodnoj klasifikaciji патената pronalazak se klasifikuje u C07D 487/04, C07D 209/18 i A61K 31/5025.

### **Tehnički problem**

Tehnički problem koji rešava predmetna prijava predstavlja pronalaženje novih jedinjenja koja pokazuju *in vitro* i *in vivo* afinitet za periferne receptore benzodiazepina kao i postupak njihovog dobijanja i upotrebu u medicinskim proizvodima ili u farmaceutskim preparatima.

### **Stanje tehnike**

Već su poznata jedinjenja derivati 3,5-dihidropiridazino-[4,5-*b*]indola, opisana u dokumentu WO-A-0044384, koja imaju *in vitro* afinitet za periferne receptore benzodiazepina (PBR ili p mesta). Još uvek postoji potreba da se pronađu i razviju proizvodi koji pokazuju dobru *in vivo* aktivnost. Pronalazak udovoljava ovom zahtevu obezbeđujući nova jedinjenja koja pokazuju *in vitro* i *in vivo* afinitet za periferne receptore benzodiazepina.

### **Sušтина pronalaska**

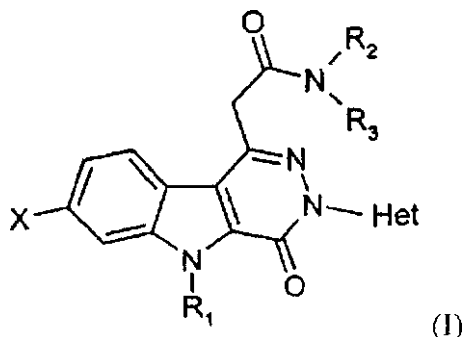
Pronalazak najpre obezbeđuje jedinjenja opšte formule (I) definisana u daljem tekstu.

Pronalazak takođe obezbeđuje postupke za dobijanje jedinjenja opšte formule (I).

Pronalazak dalje obezbeđuje jedinjenja koja mogu biti korišćena naročito kao itermedijeri pri sintezi jedinjenja opšte formule (I).

Osim toga, pronalazak obezbeđuje upotrebu jedinjenja opšte formule (I) naročito u medicinskim proizvodima ili u farmaceutskim preparatima.

Jedinjenja pronalaska imaju opštu formulu (I):



u kojoj

X predstavlja atom vodonika ili atom halogena,

R<sub>1</sub> predstavlja atom vodonika ili (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkil grupu

R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> svaki nezavisno jedan od drugog predstavlja, ili atom vodonika ili (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkil grupu, ili R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub>, zajedno sa atomom azota koji ih nosi, grade pirolidinil, piperidinil, morfolinil ili 4-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkilpiperazinil grupu, i

Het predstavlja heteroaromatičnu grupu piridinil, hinolinil, isohinolinil, piramidinil, pirazinil ili piradizinil tipa koja može da nosi jedan ili više atoma halogena i/ili jednu ili više (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkil i/ili (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoksi grupa.

Jedinjenja pronalaska mogu da postoje u obliku baza ili adicijonih soli sa kiselinama. Takve adicione soli su deo pronalaska. Takve soli su na pogodan način dobijene sa farmaceutski prihvatljivim kiselinama, mada su i soli drugih kiselina koje se mogu koristiti, na primer za prečišćavanje ili izolaciju jedinjenja formule (I) takođe deo pronalaska.

Jedinjenja formule (I) mogu takođe da postoje u obliku hidrata ili solvata; to jest, u obliku asocijacija ili kombinacija sa jednim ili više molekula vode ili sa rastvaračem. Takvi hidrati i solvati isto tako čine deo pronalaska.

U kontekstu ovog pronalaska

- atom halogena predstavlja fluor, hlor, jod ili brom;
- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkil gupa predstavlja linearnu ili razgranatu, zasićenu alifatičnu grupu koja sadrži 1 do 4 ugljenikovia atoma. Primera radi, mogu biti pomenuti metil, etil propil, izopropil, butil, izobutil i terc-butil grupe.
- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoksi grupa predstavlja radikal kiseonika koji sadrži 1 do 4 ugljenikova

atoma a koji je substituisan alkilnom grupom kao što je ranije definisano.

Među jedinjenjima formule (I) koja obezbeđuje pronalazak, prioriteta jedinjenja su jedinjenja za koje X predstavlja halogen atom; i/ili R<sub>1</sub> predstavlja (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkil; i/ili R<sub>2</sub> i R<sub>2</sub>, svaki nezavisno jedan od drugog, predstavlja ili atom vodonika ili (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkil grupu, ili R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub>, zajedno sa atomom azota koji ih nosi, grade pirolidinil, ili 4-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkilpiperazinil grupu, i

Het predstavlja heteroaromatičnu grupu piridinil tipa koji može da nosi jedan ili više atoma halogena i/ili jednu ili više (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkil i/ili (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoksi grupa.

Jedinjenja za koja su X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> i Het svi kao što je ranije definisano u podgrupi prioriteta jedinjenja su naročito prioriteta, i još specifičnije, među njima, jedinjenja za koja X predstavlja atom hlora, R<sub>1</sub> predstavlja metil grupu.

Među jedinjenjima formule (I) koje obezbeđuje pronalazak, primera radi, jedinjenja pronalaska su sledeća:

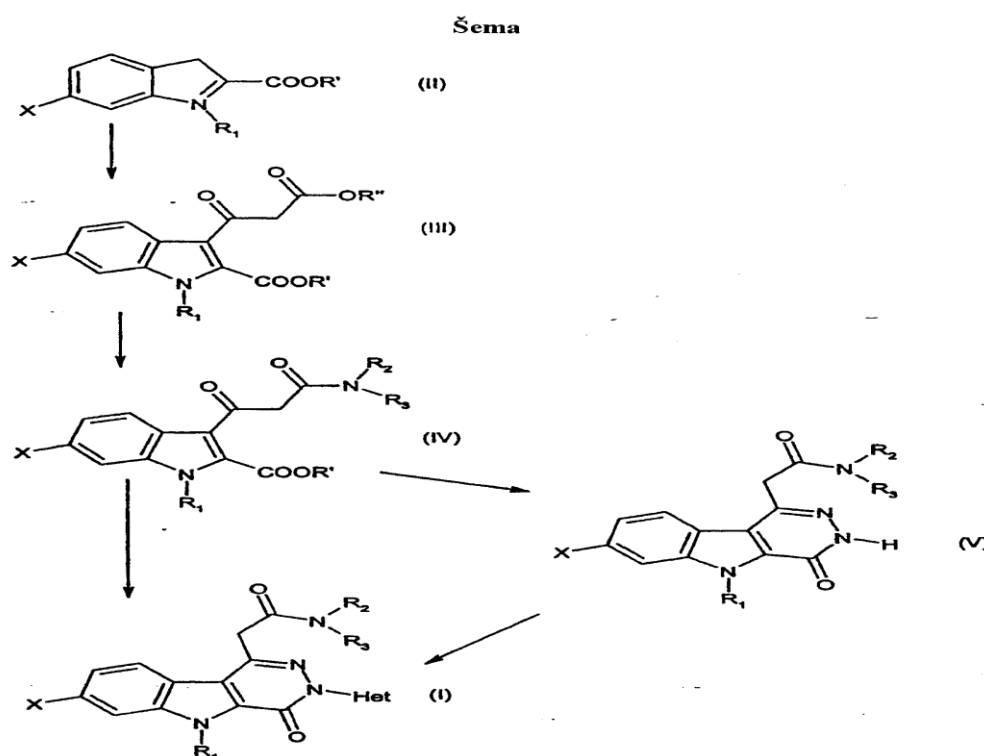
- 1:** 7-fluoro-N,N,5-trimetil-4-okso-3-(piridin-2-il)-3,5-dihidro-4H-piridazino [4,5-b]indol-1-acetamid
- 2:** 7-fluoro-N,N,5-trimetil-4-okso-3-(piridin-3-il)-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamid hidrohlorid (1:1)
- 3:** 7-fluoro-N,N,5-trimetil-4-okso-3-(piridin-4-il)-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamid hidrohlorid (1:1)
- 4:** 7-hloro-N,N,5-trimetil-4-okso-3-(piridin-2-il)-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamid
- 5:** 7-hloro-N,N,5-trimetil-4-okso-3-(piridin-3-il)-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamid
- 6:** 7-hloro-N,N,5-trimetil-4-okso-3-(piridin-3-il)-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamid hidrohlorid (1:1)
- 7:** 7-hloro-N,N,5-trimetil-4-okso-3-(piridin-4-il)-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamid hidrohlorid (1:1)
- 8:** 7-hloro-N,N,5-trimetil-4-okso-3-(6-metilpiridin-3-il)-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamid
- 9:** 7-hloro-N,N-dietil-5-metil-4-okso-3-(piridin-3-il)-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamid
- 10:** 4-metil-1-[2-[7-hloro-5-metil-3-(piridin-3-il)-4-okso-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-il]acet-1-il]piperazin hidrohlorid (1:1)

**11:** 1-[2-[7-hloro-5-metil-3-(piridin-3-il)-4-okso-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-il]acet-1-il]pirolidin

**12:** 1-[2-[7-hloro-5-metil-3-(piridin-3-il)-4-okso-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-il]acet-1-il]pirolidin hidrohlorid (1:1)

Jedinjenja opšte formule (I) mogu biti dobijena postupcima koji su ilustrovani u daljem tekstu.

Do kraja opisa intermedijarna jedinjenja (II), (III), (IV), i (V) su ona koja su prikazana u sledećoj šemi:



Jedinjenje opšte formule (II) u kojoj su X i R<sub>1</sub> kao stoje ranije definisano i R' predstavlja (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkil grupu tretirano je sa 3-hloro-3-oksopropanoatom opšte formule ClCOCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R'', u kome R'' predstavlja (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkil grupu, u rastvaraču kao stoje dihloroetan na sobnoj temperaturi u prisustvu Lewis-ove kiseline, na primer titan tetrahlorida, da bi se dobio diestar opšte formule (III). Keto estar funkcija diestra opšte formule (III) je pretvorena u keto amid da bi se dobilo jedinjenje opšte formule (IV) dejstvom amina opšte formule HNR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, u kome su R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> kao što je ranije definisano, u prisustvu katalizatora kao stoje 4-(dimetilamino)piridin.

Prema toku prvog postupka jedinjenje opšte formule (IV) je tretirano u polarnom rastvaraču u prisustvu kiseline sa heteroarilhidrazinom da bi se dobio amid opšte formule

(I).

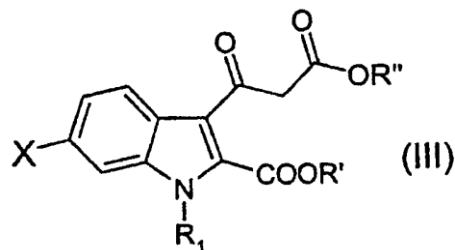
Prema toku drugog postupka jedinjenje opšte formule (IV) je tretirano sa hidrazinom uz zagrevanje u rastvaraču kao što je toluen u prisustvu katalitičke količine kiseline da bi se dobio piridazinoindol opšte formule (V). Na kraju, izvedena je reakcija N-arilacije na piradizininolu opšte formule (V) u prisustvu heteroaril halida, ili derivata heteroarilborne kiseline i metalne soli, kao što je so bakra, što dovodi do jedinjenja opšte formule (I).

Reaktanti koji su ovde korišćeni su komercijalno dostupni ili su opisani u literaturi, ili mogu biti dobijeni na način koji je tamo opisan ili su poznati prosečnom stručnjaku.

Posebno, derivati borne kiseline koji nose heteroaromatične grupe mogu biti dobijeni metodama koje su analogne onima koje su poznate u literaturi (*Synth. Commun.* 1996, 26, 3543 i WO9803484).

Dobijanje polaznog jedinjenja opšte formule (II) je opisano u dokumentu WO-A-0044751 u slučaju gde je X atoma hlora. U slučaju kada je X atom fluora jedinjenje opšte formule (II) je dobijeno na analogni način počev od metil 6-fluoroindol-2-karboksilata, koji je opisan u literaturi (*J. Med. Chem.* 2000, 43 4701).

Pronalazak takođe obezbeđuje jedinjenja opšte formule (III),



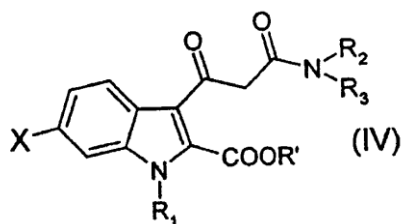
u kojoj

X predstavlja atom vodonika ili atom halogena,

R<sub>1</sub> predstavlja atom vodonika ili (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkil grupu,

R' i R'', svaki nezavisno jedan od drugog, predstavljaju (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkil grupu, a koja su korisna u sintezi intermedijera za dobijanje jedinjenja opšte formule (I).

Osim toga pronalazak obezbeđuje jedinjenja opšte formule (IV),



u kojoj

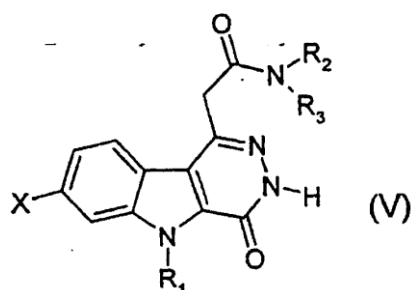
X predstavlja atom vodonika ili atom halogena,

R<sub>1</sub> predstavlja atom vodonika ili (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkil grupu,

R' predstavlja (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkil grupu,

R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub>, svaki nezavisno jedan od drugog, predstavlja ili atom vodonika ili (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkil grupu, ili R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub>, zajedno sa atomom azota koji ih nosi, grade pirolidinil, piperidinil, morfolinil ili (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkilpiperazinil grupu, koja su korisna kao intermedijeri u sintezi pri dobijanju jedinjenja opšte formule (I).

Pronalazak dalje obezbeđuje jedinjenja opšte formule (V)



u kojoj

X predstavlja atom vodonika ili atom halogena,

R<sub>1</sub> predstavlja atom vodonika ili (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkil grupu,

R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub>, svaki nezavisno jedan od drugog, predstavlja ili atom vodonika ili (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkil grupu, ili R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub>, zajedno sa atomom azota koji ih nosi, grade pirolidinil, piperidinil, morfolinil ili (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkilpiperazinil grupu,

koja su korisna kao intermedijeri u sintezi pri dobijanju jedinjenja opšte formule (I).

## Detaljan opis pronalaska

Primeri koji slede ilustruju dobijanje nekih jedinjenja pronalaska. Ovi primeri nisu ograničavajući i samo ilustruju pronalazak. Brojevi jedinjenja koja su prikazana kao primer su povezani sa onima koji su dati u tablici koja sledi, a koja ilustruje hemijske strukture i fizičke osobine nekih jedinjenja u saglasnosti sa pronalaskom. Elementalna mikroanaliza i IR i NMR spektri potvrđuju strukture dobijenih jedinjenja.

### Primer 1 (Jedinjenje 1).

7-fluoro-N,N,5-trimetil-4-okso-3-(piridin-2-il)-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamid

#### 1.1 Metil 6-fluoro-1 -metil-1H-indol-2-karboksilat

60% suspenzija 7.9 g (197 mmola) natrijum hidrida (prethodno ispranog petroleumskim etrom) i 36.1 g (176 mmola) metil 6-fluoro-1H-indol-2-karboksilata (koji sadrži 10 do 20% etil 6-fluoro-1H-indol-2-karboksilata) u 250 ml N,N-dimetilformamida je mešana na sobnoj temperaturi tokom 2 sata. Tada je dodano 12 ml (193 mmola) jodometana u 50 ml N,N-dimetilformamida i smeša mešana na sobnoj temperaturi tokom 12 sati.

Sadržaj je sipan u smešu leda i vode. Dodan je dihlorometan i vodena faza je neutralisana hlorovodoničnom kiselinom (1N). Organska faza je izdvojena, isprana vodom, sušena pomoću natrijum sulfata, filtrirana i koncentrovana pod sniženim pritiskom. Ostatak je prečišćen hromatografski na silika gel koloni u smeši rastvarača (cikloheksan/dihlorometan: 50/50 do 0/100 pa zatim dihlorometan/etil acetat: 100/0 do 70/30). Izolovano je 32.7 g (170 mmola) belog jedinjenja metil 6-fluoro-1-metil-1H-indol-2-karboksilata koji sadrži 10 do 20% etil 6-fluoro-1 -metil-1H-indol-2-karboksilata.

#### 1.2 Metil-3-[6-fluoro-2-(metoksikarbonil)-1-metil-1H-indol-3-il]-3-oksopropanoat

6.5 ml (60 mmola) metil-3-hloro-3-okso-propanoata je dodano u delovima rastvoru 6.6 ml (60 mmola) titan tetrahlorida u 80 ml 1,2-dihloroetana. Smeša je mešana na sobnoj temperaturi tokom 30 minuta. Tada je dodan rastvor 5 mg (24.1 mmola) metil 6-fluoro-1-metil-1H-indol-2-karboksilata (koji sadrži 10 do 20% etil 6-fluoro-1-metil-1H-indol-2-karboksilata), dobijen u postupku 1.1, i smeša mešana na 40°C tokom 20 sati. Sadržaj je sipan u smešu leda i vode i ekstrahovam dihlorometanom. Organska faza je izdvojena, isprana vodom, sušena pomoću natrijum sulfata, filtrirana i koncentrovana pod sniženim pritiskom. Ostatak je prečišćen hromatografski na silika gel koloni (eluent:

cikloheksan/dihlorometan: 90/10 do 0/100 pa zatim dihlrometan/etil acetat: 100/0 do 50/50). Ovo daje 13 g kašaste čvrste faze koja u osnovi sadrži jedinjenje. Ono je kao takvo korišćeno u daljoj sintezi.

### 1.3 N,N-dimetil-3-[6-fluoro-2-(metoksikarbonil)-1-metil-1H-indol-3-il]-3-oksopropanamid

Struja gasovitog dimetilamina je provedena u smešu 13 g (44.4 mmola) metil-3-[6-fluoro-2-(metoksikarbonil)-1-metil-1H-indol-3-il]-3-oksopropanoata dobijenog u postupku 1.2., i 0.2 g (1.63 mmola) 4-(N,N-dimetil)aminopiridina u 80 ml toluena. Odmah je podešen kondenzator koji je montiran na balon i rastvor mešan na 100°C tokom 20 sati. Smeša je ohlađena na sobnu temperaturu i koncentrovana pod sniženim pritiskom. Dodano je 200 ml dihlrometana, vode i hlorovodonične kiseline (1N). Organska faza izdvojena, isprana vodom, sušena pomoću natrijum sulfata, filtrirana i koncentrovana pod sniženim pritiskom. Ostatak je prečišćen hromatografski na silika gel koloni (eluent: cikloheksan/dihlorometan: 50/50 pa zatim dihlrometan/etil acetat: 100/0 do 0/100). Izolovano je 4.6 g (14 mmola) žute čvrste faze koja je kao takva korišćena u daljoj sintezi.

### 1.4 7-fluoro-N,N,5-trimetil-4-okso-3-(pirid-2-il)-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1 -acetamid

Rastvor 1.4 g (4.1 mmola) N,N-dimetil-3-[6-fluoro-2-(metoksikarbonil)-1-metil-1H-indol-3-il]-3-oksopropanamida, dobijenog u postupku 1.3., u 40 ml apsolutnog etanola je zagrevano da refluksuje tokom 22 sata sa nekoliko kapi glacijalne sirćetne kiseline i 1.4 g (12.8 mmola) 2-piridilhidrazina.

Smeša je ohlađena i koncentrovana pod sniženim pritiskom. Dodana je voda i 200 ml dihlrometana. Dodan je rastvor natrijum hidroksida do pH vrednosti >10. Organska faza je izdvojena, isprana vodom, sušena pomoću natrijum sulfata, filtrirana i koncentrovana pod sniženim pritiskom. Ostatak je prečišćen hromatografski na silika gel koloni u smeši rastvarača (dihlorometan/etil acetat: 100/0 do 0/100 pa zatim etil acetat/metanol: 100/0 do 90/10). Dobijeni proizvod je potom hromatografisan na neutralnoj alumina koloni u smeši rastvarača (dihlorometan/etil acetat: 100/0 do 0/100 pa zatim etil acetat/metanol: 100/0 do 90/10). Dobija se čvrsta faza koja je isprana dietil etrom.

Izdvojeno je 0.25 g (0.66 mmola) jedinjenja u obliku bele čvrste faze. Tačka topljenja: 222-223°C,  $M+H^+$ : 380.



Primer 2 (Jedinjenje 6)

7-hloro-N,N,5-trimetil-4-okso-3-(piridin-2-il)-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamid hidrohlorid

## 2.1 Etil-3-[6-hloro-2-(metoksikarbonil)-1-metil-1H-indol-3-il]-3-oksopropanoat

Rastvor 6.2 ml (48.4 mmola) etil-3-hloro-3-oksopropanoata u 70 ml 1,2-dihloretana je ohlađen na 0°C. 5.3 ml (48.3 mmola) titan tetrahlorida je dodano u malim delovima i smeša mešana na 0°C tokom 30 minuta. Dodan je rastvor 4.3 g (19.2 mmola) metil 6-hloro-1-metil-1H-indol-2-karboksilata u 35 ml 1,2-dihloretana i smeša mešana na sobnoj temperaturi tokom 12 sati. Sipana je u ledenu vodu i ekstrahovana dihlormetanom. Organska faza izdvojena, isprana vodom, sušena pomoću natrijum sulfata, filtrirana i koncentrovana pod sniženim pritiskom. Ostatak je prečišćen hromatografski na silika gel koloni (eluent: cikloheksan/etil acetat 90/10 do 80/20). Dobijena je žuta čvrsta faza, koja je zdrobljena u prisustvu heptana i zatim izopropil etra.

Regenerisano je 2.84 g (8.4 mmola) jedinjenja, i obliku čvrste faze boje krema.

## 2.2 3-[6-hloro-2-(metoksikarbonil)-1-metil-1H-indol-3-il]-N,N-dimetil-3-oksopropanamid

Struja gasovitog dimetilamina je provedena u smešu 15 g (44.4 mmola) etil-3-[6-hloro-2-(metoksikarbonil)-1-metil-1H-indol-3-il]-3-oksopropanoata dobijenog u postupku 2.1, i 0.2 g (1.63 mmola) 4-(N,N-dimetil)aminopiridina u 100 ml toluena. Odmah je podešen kondenzator koji je montiran na balon i rastvor mešan na 100°C pod malim pritiskom tokom 20 sati. Smeša je ohlađena na sobnu temperaturu i koncentrovana pod sniženim pritiskom i ostatak je prečišćen hromatografski na silika gel koloni (eluent: cikloheksan/dihlorometan: 50/50 pa zatim dihlormetan/etil acetat: 100/0 do 0/100). Dobijeno je 3.8 g žute čvrste faze koja je rekristalisana iz smeše dihlormetana/etil acetata. Izolovano je 1.8 g (5.3 mmola) blede žute čvrste faze.

## 2.3 7-hloro-N,N,5-trimetil-4-okso-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamid

Rastvor 1.7 g (5.2 mmola) 3-[6-hloro-2-(metoksikarbonil)-1-metil-1H-indol-3-il]-N,N-dimetil-3-oksopropanamida, dobijenog u postupku 2.2., u 150 ml toluena je zagrevano na 90°C tokom 24 h u prisustvu 1.8 ml (36.8 mmola) hidrazin monohidrata i katalitičke količine p-toluensulfonske kiseline. Smeša je ohlađena, nerastvorni proizvod sakupljen filtriranjem i ispran vodom pa zatim diizopropil etrom i sušen pod smanjenim pritiskom.

Izolovano je 1.70 g (5.2 mmola) jedinjenja, u obliku bele čvrste faze.

Tačka topljenja: >300°C.

2.4 7-hloro-N,N,5-trimetil-4-okso-3-(piridin-3-il)-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamid hidrohlorid

0.2g (0.63 mmola) 7-hloro-N,N,5-trimetil-4-okso-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamida, dobijenog u postupku 2.3., je rastvoreno u 15 ml *N*-metilpirolidona. Na sobnoj temperaturi u atmosferu argona je dodano 0.11 ml (1.4 mmola) piridina, 0.19 ml (1.4 mmola) trietilamina, 1 g molekuskog sita, 0.24 g (1.3 mmola) kupri acetata i 0.22 g (1.4 mmola) 2-(piridin-3-il)-1,3,2-dioksaborinana. Posle reakcije od 24 h nerastvorne frakcije su izdvojene filtriranjem i rastvor je pomešan sa 0.11 ml (1.4 mmola) piridina, 0.19 ml (1.4 mmola) trietilamina, 1 g molekuskog sita, 0.24 g (1.3 mmola) kupri acetata i 0.22 g (1.4 mmola) 2-(piridin-3-il)-1,3,2-dioksaborinana. Reakcija je mešana tokom daljih 24 h. Nerastvorne frakcije su izolovane i filtrat je koncentrisan pod sniženim pritiskom da bi se uklonio rastvarač. Dodani su dihlorometan i voda. Vodena faza je ekstrahovana dihlorometanom. Organske faze su spojene i isprane vodom. Osušene su u prisustvu natrijum sulfata, filtrirane i koncentrovane pod sniženim pritiskom. Ostatak je prečišćen hromatografski na silika gel koloni (eluent: dihlorometan, pa etil acetat/metanol: 100/0 do 80/20). Dobijena je čvrsta faza koja je rastvorena u smeši dihlormetana i metanola. Dodan je etil acetat i smeša delimično koncentrovana. Čvrsta faza je izolovana filtriranjem i rekristalisana iz smeše etanola i dihlorometana. Regenerisano je 110 mg 7-hloro- N,N,5-trimetil-4-okso-3-(piridin-3-il)-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamida (jedinjenje 5), u obliku bele čvrste materije. Tačka topljenja: 255-256°C.

Hidrohlorid je dobijen rastvaranjem prethodno izolovane čvrste faze u smeši metanol i dihlorometana i dodatkom 5N rastvora hlorovodonične kiseline u propan-2-olu. Posle rekristalizacije iz etanola, izolovano je 0.09 g (0.20 mmola) jedinjenja, u obliku bele čvrste faze.

Tačka topljenja: 250-252 °C;  $M+H^+$ : 396.

Primer 3 (jedinjenje 10)

4-metil-1-[2-[7-hloro-5-metil-4-okso-3-(piridin-3-il)-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-il]acet-1-il]piperazin hidrohlorid (1:1)

3.1 [3-(6-hloro-2-metoksikarbonil)-1-metil-1H-indol-3-il]-3-oksopropion-1-il]-4-metilpiperazin

Rastvor 2.84 g (8.4 mmola) etil-3-[6-hloro-2-(metoksikarbonil)-1-metil-1H-indol-3-il]-3-oksopropanoata, dobijenog u postupku 2.1 primera 2, u 160 ml toluena je grejano da

refluksuje tokom 12 h u prisustvu 3.7 ml (34 mmola) N-metilpiperazina i 110 mg (0.9 mmola) 4-(N,N-dimetilamino)piridina. Smeša je ohlađena do sobne temperature. Dodano je 100 ml dihlorometana, 80 ml vode i 10 ml 20% vodenog rastvora amonijaka. Organska faza je izdvojena, vodena faza je ekstrahovana sa dihlorometanom (dva puta po 100 ml) i organske faze spojene. One su isprane vodom, osušene u prisustvu natrijum sulfata, filtrirane i koncentrovane pod sniženim pritiskom i ostatak je prečišćen hromatografski na silika gel koloni (eluent: dihlorometan/metanol: 100/0 do 90/10). Ovo je dalo 1.68 g (4.3 mmola) žutog ilja.

### 3.2 4-metil-1-[2-[7-hloro-5-metil-4-okso-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-il]acet-1-il]piperazin

Rastvor 1.68 g (4.3 mmola) [3-(6-hloro-2-(metoksikarbonil)-1-metil-1H-indol-3-il)-3-oksopropion-1-il]-4-metilpiperazina, dobijenog u postupku 3.1., u 80 ml toluena je zagrevano na 90°C tokom 24 h u prisustvu 1.7 ml (35 mmola) hidrazin monohidrata i katalitičkom količinom p-toluensulfonske kiseline. Smeša je ohlađena, i nerastvorna frakcija sakupljena filtriranjem i isprana vodom pa zatim diizopropil etrom i sušena pod sniženim pritiskom.

Izolovano je 1.43 g (3.8 mmola) jedinjenja, u obliku bele čvrste faze.

Tačka topljenja: >300°C.

### 3.3 4-metil-1-[2-[7-hloro-5-metil-4-okso-3-(piridin-3-il)-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-il]acet-1-il]piperazin hidrohlorid (1:1)

0.45 g (1.2 mmola) 4-metil-1-[2-[7-hloro-5-metil-4-okso-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-il]acet-1-il]piperazina, dobijenog u postupku 3.2., je rastvoreno u 30 ml N-metilpirolidona. Na sobnoj temperaturi i u atmosferi argona dodano je 0.2 ml (2.4 mmola) piridina, 0.34 g (2.4 mmola) trietilamina, 0.30 g molekuskog sita, 0.44 g (2.4 mmola) kupri acetata i 0.39 g (2.4 mmola) 2-(piridin-3-il)-1,3,2-dioksaboraninana. Posle 24 h reakcije nerastvorna frakcija je izdvojena filtriranjem i rastvoru dodano 0.2 ml (2.4 mmola) piridina, 0.34 g (2.4 mmola) trietilamina, 0.30 g molekuskog sita, 0.44 g (2.4 mmola) kupri acetata i 0.39 g (2.4 mmola) 2-(piridin-3-il)-1,3,2-dioksaboraninana. Reakcija je mešana daljih 24 h. Nerastvorne frakcije su izdvojene filtracijom a filtrat je koncentrovan pod sniženim pritiskom da bi su uklonio rastvarač. Dodani su dihlormetan i voda. Vodena faza je ekstrahovana sa dihlorometanom. Organske faze su spojene i isprane vodom. Osušene su u prisustvu natrijum sulfata i koncentrovane pod sniženim pritiskom. Ostatak je prečišćen hromatografijom na silika gel koloni (eluent: dihlorometan/metanol 100/0 do 90/10).

Regenerisana je bela čvrsta faza, čiji je hidrohlorid stvoren njenim rastvaranjem u smeši propan-2-ola i metanola i dodatkom 0.1 N rastvora hlorovodonične kiseline u propan-2-olu. Posle rekristalizacije iz smeše propan-2-ola i metanola, izolovano je 0.34 g (0.70 mmola) jedinjenja, u obliku bele čvrste faze.

Tačka topljenja: 287°C (raspadanje);  $M+H^+$ : 451

Primer 4 (Jedinjenje 8).

7-hloro-N,N,5-trimetil-4-okso-3-(6-metilpiridin-3-il)-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b] indol-1-acetamid

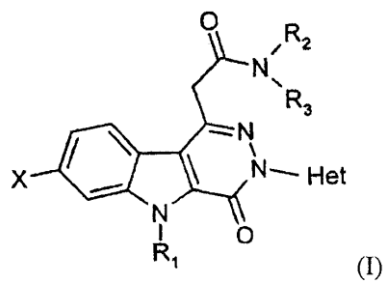
0.4 g (1.25 mmola) 7-hloro-N,N,5-trimetil-4-okso-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamida, dobijenog u postupku 2.3 primera 2, rastvoreno je u 45 ml N-metilpirolidona. Na sobnoj temperaturi i u atmosferi argona dodano je 0.2 ml (2.5 mmola) piridina, 0.35 (2.5 mmola) trietilamina, 0.40 g molekulskog sita, 0.45 g (2.5 mmola) kupri acetata i 0.80 g (3.6 mmola) 4,4,5,5-tetrametil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3,2-dioksaborolana. Posle 24 h reakcije dodano je 0.2 ml (2.5 mmola) piridina, 0.35 (2.5 mmola) trietilamina, 0.40 g molekulskog sita, 0.45 g (2.5 mmola) kupri acetata i 0.80 g (3.6 mmola) 4,4,5,5-tetrametil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3,2-dioksaborolana. Reakcija je mešana daljih 24 h. Nerastvorne frakcije su izdvojene filtriranjem, a filtrat je koncentrovan pod sniženim pritiskom da bi se uklonio rastvarač. Dodani su dihlormetan i voda. Vodena faza je ekstrahovana sa dihlormetanom. Organske faze su spojene i isprane vodom. Osušene su u prisustvu natrijum sulfata i koncentrovane pod sniženim pritiskom. Ostatak je prečišćen hromatografijom na silika gel koloni (eluent: dihlormetan/metanol 100/0 do 80/20). Dobijena je čvrsta faza koja je rekristalisana iz smeše izopropanol/metanol. Izolovano je 0.12 g (0.29 mmola) jedinjenja, u obliku bele čvrste faze.

Tačka topljenja: 235-255°C;  $M+H^+$ : 410.

Tablica koja sledi ilustruje hemijske strukture i fizičke osobine nekih jedinjenja pronalaska.

U koloni "So" ovih tablica, "HCl" označava hidrohlorid, "-" označava jedinjenje u obliku baze. Molarni odnos kiselina:baza je dat naporedo. Skraćenica dek. Označava daje na datoj temperaturi čvrsta faza u stanju raspadanja.

Tablica



Jedinjenje	X	R <sub>1</sub>	NR <sub>2</sub> R <sub>3</sub>	Het	So	T.t. (°C)
1	F	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Piridin-2-il	-	222 - 223
2	F	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Piridin-3-il	HCl 1:1	244 - 250
3	F	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Piridin-4-il	HCl 1:1	267 - 270
4	Cl	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Piridin-2-il	-	183 - 184
5	Cl	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Piridin-3-il	-	255 - 256
6	Cl	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Piridin-3-il	HCl 1:1	250 - 252
7	Cl	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Piridin-4-il	HCl 1:1	275 - 279
8	Cl	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	6-metil-piridin-3-il	-	253 - 355
9	Cl	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Piridin-3-il	-	199 - 200
10	Cl	CH <sub>3</sub>		Piridin-3-il	HCl 1:1	287 (dek.)
11	Cl	CH <sub>3</sub>		Piridin-3-il	-	267 - 268
12	Cl	CH <sub>3</sub>		Piridin-4-il	HCl 1:1	248 - 251

Jedinjenja pronalaska su predstavljala predmet farmakoloških testova koji su demonstrirali njihovu prednost kao supstance sa terapijskom aktivnošću. Jedinjenja pronalaska takođe imaju osobinu rastvorljivosti u vodi, koja poboljšava *in vivo* aktivnost.

#### Ispitivanje [<sup>3</sup>H]Ro5-4864 vezivanja za receptore benzodiazepina (PBR ili p mesta)

Određenje afinitet jedinjenja pronalaska za PBR ili p mesta (mesta vezivanja perifernog tipa na benzodiazepinu).

P mesta receptora mogu biti labelirana selektivno u membranama bubrega pacova inkubiranim u prisustvu [<sup>3</sup>H]Ro5-4864. Jedinjenja pronalaska su predstavljala predmet *in vitro* ispitivanja u odnosu na njihov afinitet za ove receptore. Životinje koje su korišćene su mužjaci Sprague-Dawley pacova (Iffa Credo) koji su težili 180 do 300 mg. Posle odsecanja glave, bubreg je izvađen i tkivo homogenizovano na 4°C korišćenjem Polytron™ homogenizatora tokom 2 minuta na 6/10 maksimalne brzine u 35 zapremina 50 mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> fosfatnog pufera pri pH vrednosti podešenoj na 7.5 sa Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>. Membranski homogenat je filtriran kroz gazu i razblažen 10 puta sa puferom. [<sup>3</sup>H]Ro5-4864 (specifična aktivnost 70 do 90 Ci/mmol; New England Nuclear) u koncentraciji od 0.5 nM je inkubiran u prisustvu 100 µl membranskog homogenata u konačnu zapreminu od 1 ml pufera koji je sadržao test jedinjenje.

Posle inkubacije na 0°C tokom 3 h membrane su regenerisane filtriranjem na Whatman GF/B™ filtrima ispranim dva puta sa 4.5 ml hladnog (0°C) inkubacionog pufera. Količina radioaktivnosti koja je zaostala na filtru je merena tečnom scintigrafijom.

Za svaku koncentraciju ispitivanog jedinjenja, određeni su procenat inhibicije vezivanja [<sup>3</sup>H]Ro5-4864, a zatim koncentracija IC<sub>50</sub>, koncentracija koja inhibira 50% specifičnog vezivanja. Vrednosti IC<sub>50</sub> za najbolja jedinjenja pronalaska kreću se u opsegu od 1nM do 200 nM.

Jedinjenja pronalaska su prema tome ligandi sa afinitetom za periferne receptore benzodiazepina.

### Ispitivanje neurotrofske aktivnosti.

#### Testovi preživljavanja motornih neurona posle sekcije facijalnog nerva kod pacova starih 4 dana

Posle lezije facijalnog nerva kod mladih pacova, motorni neuroni facijalnog nukleusa pretrpe neuronsko izumiranje usled apoptoze. Neuronalno preživljavanje je određeno pomoću histoloških i neuronskih metoda merenja (brojanja). Mladi pacovi stari 4 dana su anestetizirani pentobarbitalom (3 mg/kg i.p.). Desni facijalni nerv je otkriven i isečen, na svom izlazu iz stilomastoidnog hiatusa. Posle buđenja, mladi pacovi su vraćeni svojim majkama i lečeni tokom 7 dana, sa jednom ili dve administracije dnevno, oralno ili intraperitonealno, dozama od 1 do 10 mg/kg. 7 dana posle lezije, životinjama su osećene glave i mozgovi zamrznuti u izopentanu na  $-40^{\circ}\text{C}$ . Facijalni nukleus je sečen kriostatom u sekcije od 10  $\mu\text{m}$ , u potpunosti. Motorni neuroni su obojeni cresil violetom i izmereni (izbrojani) korišćenjem softvera Histo<sup>TM</sup> (Biocom<sup>TM</sup>).

U ovom modelu jedinjenja pronalaska povećala su neuronsko preživljavanje približno za 10 do 30%.

Rezultati testa pokazuju da jedinjenja pronalaska potpomažu regeneraciju nerva.

Prema pronalasku, jedinjenja se dakle mogu koristiti za pripremu medicinskih proizvoda.

Prema drugim svojim aspektima pronalazak obezbeđuje medicinske proizvode koji sadrže jedinjenje formule (I) ili njegovu adicijonu so sa farmaceutski prihvatljivom kiselinom ili hidrat ili solvat jedinjenja formule (I).

Ovi medicinski proizvodi nalaze svoju primenu u terapiji, naročito za prevenciju i/ili lečenje perifernih neuropatija različite vrste, kao što su traumatske ili ishemijske neuropatije, infektivne, alkoholičarske ili genetske neuropatije, i stanja motornih neurona, kao što su spinalne amiotropije i amiotropne lateralne skleroze. Ovi medicinski proizvodi će takođe naći primenu u lečenju neurodegenerativnih oboljenja centralnog nervnog sistema, bilo akutnog tipa, kao što su cerebralni vaskularni akcidenti i kranijalne i medularne traume, ili hroničnog tipa, kao što su autoimune bolesti (multipl skleroza), Alzheimerova bolest, Parkinsonova bolest ili bilo koje oboljenje gde se predpostavlja da administracija neurotrofskih faktora ima terapeutske efekte.

Prema pronalasku jedinjenja mogu takođe da se koriste u lečenju akutne ili hronične renalne insuficijencije, glomerulonefritisa, dijabetske neuropatije, srčane ishemije i srčane insuficijencije, infarkta miokarda, ishemije donjih udova, koronarnog vazospazma,

angine pectoris, patologija povezanih sa srčanim zaliscima, inflamatornim oboljenjima srca, sporednim efektima usled kardiotoksičnih medikamenata ili posle operacije srca, ateroskleroze ili njenih tromboemboličnih komplikacija, restenostenoze, odbacivanja grafta, ili oboljenja povezanih sa nekorektnom proliferacijom ili nekorektnom migracijom glatkih ćelija mišića.

Osim toga, novi podaci u literaturi ukazuju da periferni receptori benzodiazepina mogu da imaju fundamentalnu ulogu u regulaciji proliferacije ćelija i procesima kancerizacije. U opštem slučaju, i u poređenju sa normalnim tkivima, povećana gustina perifernih receptora benzodiazepina je primećena kod različitih tipova tumora i kancera.

Kod astocitomima kod ljudi stepen izražaja perifernih receptora benzodiazepina je povezan sa stepenom maligniteta tumora, indeksom proliferacije i preživljavanja pacijenata. Kod cerebralnih tumora kod ljudi povećanje broja perifernih receptora benzodiazepina se koristi kao dijagnostička indikacija u opštoj medicinskoj slici i kao terapijska meta za konjugate stvorene od liganda perifernih receptora benzodiazepina i citostatičkih lekova. Velika gustina perifernih receptora benzodiazepina je primećena u ovarijanskim karcinomima i kanceru dojki. Što se tiče poslednjih, pokazano je da stepen izražaja perifernih receptora benzodiazepina ima veze sa potencijalom agresije tumora; šta više, prisustvo agonista perifernih receptora benzodiazepina stimuliše rast linije kancera kod sisara.

Svi ovi rezultati, koji sugerišu štetnu funkciju perifernih receptora benzodiazepina u procesima kancerizacije, čine relevantnu bazu za traženje sintetičkih liganada koji su specifični za periferne receptore benzodiazepina a koji mogu da blokiraju njihove efekte.

Prema tome, jedinjenja mogu da se koriste za lečenje tumora i kancera.

Periferni receptori benzodiazepina su takođe prisutni u koži, i u vezi sa tim, jedinjenja koja se mogu koristiti prema pronalasku mogu da se koriste i za profilaksu i lečenje kožnih stresova.

Pod kožnim stresovima podrazumevaju se razne situacije koje mogu da uzrokuju povredu, naročito epiderma, bez obzira na agens koji prouzrokuje ovaj stres. Taj agens može biti interni i/ili eksterni u odnosu na telo, kao što je hemijski agens ili slobodni radikal, ili eksterni, kao što je ultravioletno zračenje.

Prema tome, jedinjenja koja se prema pronalasku mogu koristiti su namenjena prevenciji i lečenju iritacije kože, suvih delova, eritema, disestezijskih osećaja, osećaja topline, pruritus (svrab) kože i/ili mukoze, ili starenja, i može takođe biti korišćeno u



kožnim poremećajima, kao što je, na primer, psorijaza, pruriginozno oboljenje, herpes, fotodermatoza, atopični dermatitis, kontaktni dermatitis, lišajevi, prurigoze, ujedi insekata, u fibrozama i drugim poremećajima starenja kolagena, u imunološkim poremećajima i u dermatološkim poremećajima, kao što su ekcemi.

Jedinjenja pronalaska mogu se takođe koristiti za lečenje i prevenciju hroničnih inflamatornih bolesti, naročito reumatoidnog artritisa.

Prema drugim svojim aspektima pronalazak obezbeđuje farmaceutske preparate koji kao glavni sastojak sadrže najmanje jedno jedinjenje opšte formule (I). Ovi farmaceutski preparati sadrže efektivnu dozu najmanje jednog jedinjenja pronalaska, u obliku baze, farmaceutski prihvatljive soli, solvata ili hidrata, i po izboru u kombinaciji sa najmanje jednim farmaceutski prihvatljivim ekscipijentom. Pomenuti ekscipijenti su odabrani prema farmaceutskom obliku i željenom načinu administracije između uobičajenih ekscipijenata, koji su poznati prosečnom stručnjaku.

U farmaceutskim preparatima pronalaska za oralnu, sublingvalnu, supkutanu, intramuskularnu, intravenoznu, topikalnu, lokalnu, intratrahealnu, intranazalnu, transdermalnu, rektalnu, ili intraokularnu administraciju, glavni aktivni sastojak opšte formule (I), ili njegova so, solvat ili hidrat gde je pogodno, mogu biti administrirani životinjama ili ljudskim bićima za profilaksu ili lečenje ranije opisanih poremećaja i bolesti, u jediničnom administracionom obliku, ili kao smeša sa bar jednim farmaceutskim ekscipijentom.

Jedinični oblici za administraciju mogu biti, na primer, tablete, gelne kapsule, granule, prehovi, oralni ili injekcioni rastvori ili suspenzije, transdermalni flasteri, oblici za administraciju sublingvalno, bukalno, intratrahealno, intraokularno, intranazalno ili inhalacijom, topikalno, transdermalno, supkutano, intramuskularni ili intravenozni administracioni oblici, rektalni administracioni oblici ili implantati. Za topikalnu administraciju mogu se razmatrati kremovi, gelovi, masti, losioni ili kapi za oči.

Ovi farmaceutski oblici su pripremljeni u saglasnosti sa metodama koje su uobičajene u tehnici.

Pomenuti jedinični oblici su dozirani tako da omogućavaju dnevnu administraciju od 0.001 do 20 mg glavnog aktivnog sastojka po kg telesne težine, u zavisnosti od farmaceutskog oblika.

Mogu se javljati specifični slučajevi u kojima su odgovarajuće veće ili manje doze; takvo doziranje nije izvan obima pronalaska. U saglasnosti sa uobičajenom praksom,

doziranje koje odgovara svakom pacijentu određuje lekar u saglasnosti sa načinom administracije, težinom i reakcijom pomenutog pacijenta.

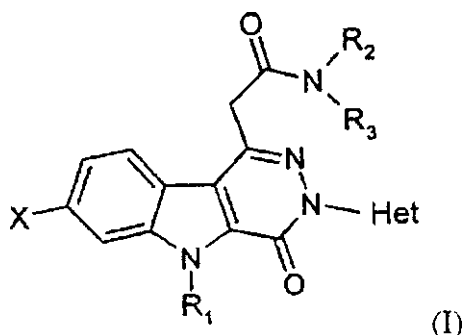
Ovaj pronalazak prema drugim svojim aspektima takođe obezbeđuje način za lečenje patologija koje su pomenute u ranijem tekstu, a koji sadrži administraciju pacijentu efektivne doze jedinjenja prema pronalasku ili jednu od njegovih farmaceutski prihvatljivih soli ili hidrata ili solvata.

Potpis podnosioca prijave

---

## Patentni zahtevi

1. Jedinjenje opšte formule (I)



u kojoj

X predstavlja atom vodonika ili halogena,

R<sub>1</sub> predstavlja atom vodonika ili (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkil grupu,

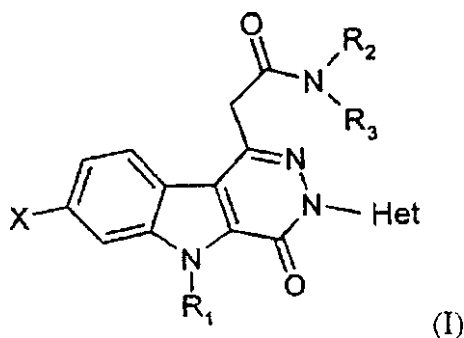
R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> svaki nezavisno jedan od drugog predstavlja ili atom vodonika ili (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkil grupu, ili R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub>, zajedno sa atomom azota koji ih nosi, grade pirolidinil, piperidinil, morfolinil ili 4-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkilpiperazinil grupu, i

Het predstavlja heteroaromatičnu grupu piridinil, hinolinil, isohinolinil, piramidinil, pirazinil ili piradizinil tipa koji može da nosi jedan ili više atoma halogena i/ili jednu ili više (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkil i/ili (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoksi grupa,

u obliku baze ili adicione soli sa kiselinama, ili u hidratnom ili solvatnom obliku.

2. Jedinjenje prema zahtevu 1, naznačeno time, što X predstavlja atom halogena.
3. Jedinjenje prema zahtevu 1 ili 2, naznačeno time, što R<sub>1</sub> predstavlja (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkil.
4. Jedinjenje prema bilo kom od zahteva 1 do 3, naznačeno time, što R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> svaki nezavisno jedan od drugog predstavlja ili atom vodonika ili (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkil grupu, ili R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub>, zajedno sa atomom azota koji ih nosi, grade pirolidinil ili 4-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkilpiperazinil grupu.
5. Jedinjenje prema bilo kom od zahteva 1 do 4, naznačeno time, što Het predstavlja heteroaromatičnu grupu piridinil tipa koja može da nosi jedan ili više atoma halogena i/ili jednu ili više (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkil i/ili (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoksi grupa.
6. Jedinjenje prema bilo kom od zahteva 1 do 5, naznačeno time, što X predstavlja atom hlora i R<sub>1</sub> predstavlja metil grupu.

7. Postupak za dobijanje jedinjenja opšte formule (I),



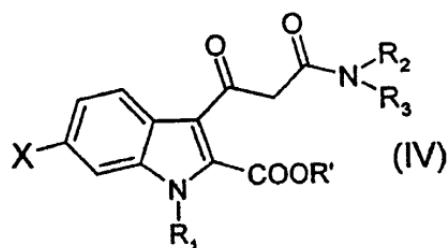
u kojoj

X predstavlja atom vodonika ili halogena,

R<sub>1</sub> predstavlja atom vodonika ili (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkil grupu,

R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> svaki nezavisno jedan od drugog predstavlja ili atom vodonika ili (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkil grupu, ili R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub>, zajedno sa atomom azota koji ih nosi, grade pirolidinil, piperidinil, morfolinil ili 4-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkilpiperazinil grupu, i

Het predstavlja heteroaromatičnu grupu piridinil, hinolinil, isohinolinil, piramidinil, pirazinil ili piradizinil tipa koji može da nosi jedan ili više atoma halogena i/ili jednu ili više (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkil i/ili (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoksi grupa, naznačen time, što jedinjenje opšte formule (IV),



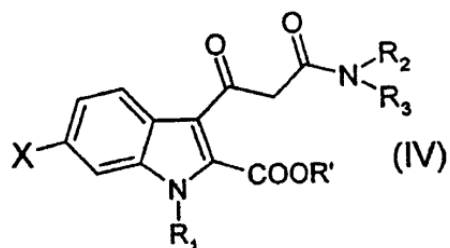
u kojoj

X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> su kao štoje ranije definisano

R' predstavlja (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkil grupu,

reaguje, u polarnom rastvaraču u prisustvu kiseline, sa heteroarilhidrazinom.

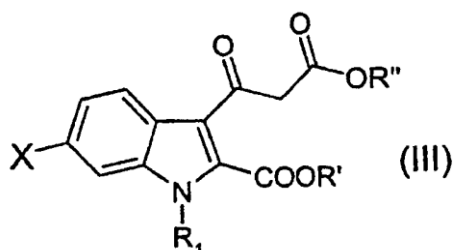
8. Postupak prema zahtevu 7, naznačen time, što jedinjenje opšte formule (IV),



u kojoj

X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> i R' su kao stoje ranije definisano

je dobijeno reakcijom jedinjenja opšte formule (III),



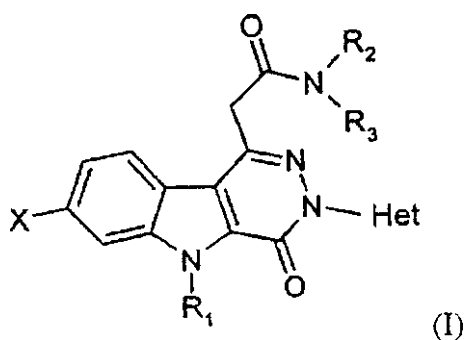
u kojoj

X, R<sub>1</sub> i R' su kao što je ranije definisano

R'' predstavlja (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkil grupu,

sa aminom opšte formule HNR<sub>2</sub>R<sub>3</sub> u kome su R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> kao što je ranije definisano, u prisustvu katalizatora kao što je 4-(dimetilamino)piridin.

9. Postupak za dobijanje jedinjenja opšte formule (I)



u kojoj

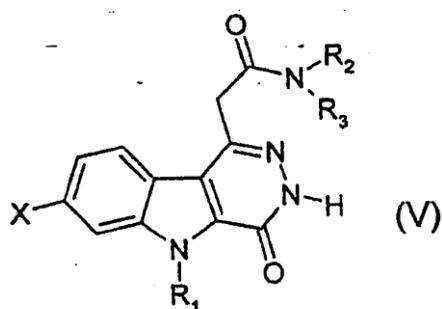
X predstavlja atom vodonika ili halogena,

R<sub>1</sub> predstavlja atom vodonika ili (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkil grupu

R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> svaki nezavisno jedan od drugog predstavlja ili atom vodonika ili (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkil grupu, ili R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub>, zajedno sa atomom azota koji ih nosi, grade pirolidinil, piperidinil,

morfolinil ili 4-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkilpiperazinil grupu, i

Het predstavlja heteroaromatičnu grupu piridinil, hinolinil, isohinolinil, piramidinil, pirazinil ili piradizinil tipa koja može da nosi jedan ili više atoma halogena i/ili jednu ili više (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkil i/ili (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoksi grupa, obuhvata postupak koji se sastoji u izvođenju reakcije N-heteroarilacije na jedinjenju opšte formule (V),

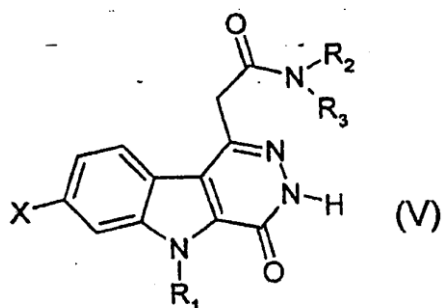


u kojoj

X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> su kao što je definisano ranije,

u prisustvu heteroaril halida, ili derivata heteroarilborne kiseline i soli metala kao što je so bakra.

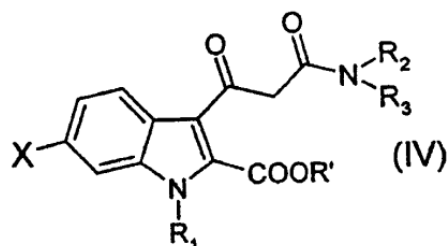
10. Postupak prema zahtevu 9, naznačen time, što jedinjenje opšte formule (V)



u kojoj

X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> su kao što je definisano ranije,

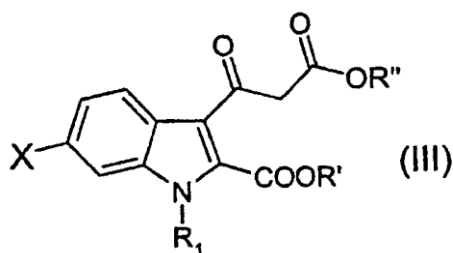
je dobijeno reakcijom jedinjenja opšte formule (IV)



u kojoj

X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> su kao što je definisano ranije, R' predstavlja (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkil grupu, sa hidrazinom zagrevanjem u rastvaraču kao stoje toluen u prisustvu katalitičke količine kiseline.

11. Jedinjenje opšte formule (III)



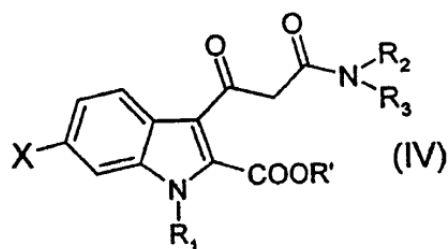
u kojoj

X predstavlja atom vodonika ili halogena,

R<sub>1</sub> predstavlja atom vodonika ili (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkil grupu,

R' i R'', svaki nezavisno jedan od drugog, predstavljaju (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkil grupu.

12. Jedinjenje opšte formule (IV)



u kojoj

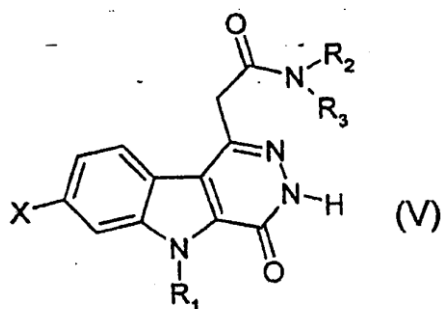
X predstavlja atom vodonika ili halogena,

R<sub>1</sub> predstavlja atom vodonika ili (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkil grupu

R' predstavlja (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkil grupu,

R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> svaki nezavisno jedan od drugog predstavlja, atom vodonika ili (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkil grupu, ili R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub>, zajedno sa atomom azota koji ih nosi, grade pirolidinil, piperidinil, morfolinil ili 4-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkilpiperazinil grupu.

13. Jedinjenje opšte formule (V)



u kojoj

X predstavlja atom vodonika ili halogena,

R<sub>1</sub> predstavlja atom vodonika ili (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkil grupu

R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> svaki nezavisno jedan od drugog predstavlja atom vodonika ili (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkil grupu, ili R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub>, zajedno sa atomom azota koji ih nosi, grade pirolidinil, piperidinil, morfolinil ili 4-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkilpiperazinil grupu.

14. Farmaceutski preparat, naznačen time što sadrži najmanje jedno jedinjenje formule (I) prema bilo kom od zahteva 1 do 6, ili njegovu farmaceutski prihvatljivu so, hidrat ili solvat opciono kombinovan sa najmanje jednim farmaceutski prihvatljivim ekscipijentom.

15. Jedinjenje prema bilo kom od zahteva 1 do 6, ili njegova farmaceutski prihvatljiva so ili hidrat ili solvat, ili farmaceutski preparat prema zahtevu 14, za upotrebu kao lek.

16. Jedinjenje prema bilo kom od zahteva 1 do 6, ili njegova farmaceutski prihvatljiva so ili hidrat ili solvat, ili farmaceutski preparat prema zahtevu 14, za upotrebu u lečenju akutne ili hronične renalne insuficijencije, glomerulonefritisa, dijabetske neuropatije, srčane ishemije i srčane insuficijencije, infarkta miokarda, ishemije donjih udova, koronarnog vazospazma, angine pektoris, inflamatornih oboljenja srca, ateroskleroze ili njenih tromboemboličnih komplikacija, restenoze ili odbacivanje grafta.

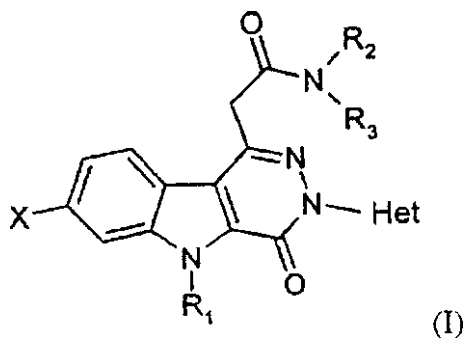
Potpis podnosioca prijave

---



Apstrakt:

Pronalazak se odnosi na jedinjenja opšte formule (I),



gde X predstavlja atom vodonika ili halogena,  $R_1$  predstavlja atom vodonika ili ( $C_1-C_4$ ) alkil;  $R_2$  i  $R_3$  predstavlja nezavisno jedan od drugog atom vodonika ili ( $C_1-C_4$ )alkil, ili  $R_2$  i  $R_3$  grade, zajedno sa atomom azota za koji su vezani, pirolidinil, piperidinil, morfolinil ili 4-( $C_1-C_4$ ) alkilpiperazinil grupu; i Het predstavlja heteroaromatičnu grupu, i to piridinil, hinolinil, izohinolinil, pirimidinil, pirazinil ili pirazidinil tipa, pri čemu heteroaromatična grupa može da nosi jedan ili više halogenih atoma i/ili jedan ili više ( $C_1-C_4$ ) alkil, ( $C_1-C_4$ ) alkoksi grupa; u obliku baze, adictonih soli sa kiselinama, solvata ili hidrata; farmaceutske preparate koji ih sadrže, postupke dobijanja ovih, kao i njihovih sintetičkih intermedijera. Jedinjenja pronalaska su ligandi koji imaju afinitet prema perifernim receptorima benzodiazepina.

Potpis podnosioca prijave

---