(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(21) Broj prijave: HR P20020051A A2

HR P20020051A A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.[7]: **C 07 D 487/04**
C 07 F 9/40
C 07 D 519/00
C 07 F 9/38
A 61 K 31/41
A 61 K 31/415
A 61 P 29/00

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 18.01.2002.
(43) Datum objave prijave patenta u HR: 31.10.2003.
(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US00/18884
Datum podnošenja međunarodne prijave 12.07.2000.
(87) Broj međunarodne objave: WO 01/07440
Datum međunarodne objave 01.02.2001.

(31) Broj prve prijave: 60/144,905
60/150,939
(32) Datum podnošenja prve prijave: 21.07.1999.
26.08.1999.
(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US
US

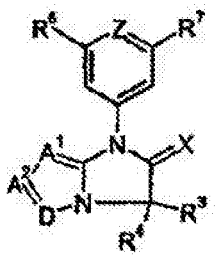
(71) Podnositelj prijave: **Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc, 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, 06877 Ridgefield, CT, US**

(72) Izumitelji: **Jiang-Ping Wu, 55 Mill Plain Road, # 32-11, Danbury, 06811 CT, US**
Terence Alfred Kelly, 66 Overlook Drive, Ridgefield, 06877 CT, US
Rene M. Lemieux, 1193 Old Turnpike Road, Plantsville, 06479 CT, US
Daniel R. Goldberg, 284 Main Street, New Canaan, 06840 CT, US
Jonathan Emilian Emeigh, 6 Kenmere Boulevard, Danbury, 06810 CT, US
Ronald John Sorcek, 8D Beach Street, Bethel, 06801 CT, US

(74) Punomoćnik: CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.d., ZAGREB, HR

(54) Naziv izuma: **IMIDAZOIMIDAZOLI I TRIAZOLI KAO PROTU-UPALNA SREDSTVA**

(57) Sažetak: Spojevi formule (I)



(I),

mogu upotrijebiti za liječenje ili prevenciju upalnih bolesti i bolesti posredovanih imunosnim stanicama.

HR P20020051A A2

OPIS IZUMA

Područje izuma

Predloženi izum odnosi se općenito na niz novih malih molekula, na njihovu sintezu i na njihovu upotrebu u liječenju upalnih bolesti.

Pozadina izuma

Istraživanja posljednjeg desetljeća pomogla su u objašnjenju molekularnih događanja prisutnih u tijelu kao interakcije stanica-stanica, posebno događanja koja su uključena u pokretanje i aktiviranje stanica u imunosnom sistemu. Vidi općenito, Springer, T. Nature, 1990, 346, 425-434. S tim u skladu, proteini s površine stanica, a posebno stanične adhezijske molekule (e. Cellular Adhesion Molecules, "CAMs") i "leukointegrini", koji uključuju LFA-1, MAC-1 i gpl50.95 (koji se u WHO nomenklaturi navode kao CD18/CD11a, CD18/CD11b i CD18/CD11c), bili su predmet farmaceutskog istraživanja i razvoja čiji cilj je bila intervencija u procesima izljeva leukocita na mjestima ozljede i kretanja leukocita prema određenim ciljevima. Na primjer, sada se vjeruje da prije izljeva leukocita, koji je izvršna komponenta upalne reakcije, dolazi do aktivacije integrina koji se najprije ekspresioniraju na leukocitima i zatim slijedi tijesna interakcija ligand/receptora između integrina (npr., LFA-1) i jedne ili više različitih međustaničnih adhezijskih molekula (e. intercellular adhesion molecules, ICAMs) označenih kao ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3 ili ICAM-4 koje se ekspresioniraju na površinama endoltenih stanica krvnih žila i na drugim leukocitima. Interakcija CAM-a s leukointegrinima je presudan stupanj u normalnom funkcioniranju imunosnog sistema. Svi imunosni procesi, kao što je uvođenje antigena, citotoksičnost posredovana s T-stanicama i izljev leukocita, trebaju staničnu adheziju posredovanu s ICAMs koje ulaze u interakciju s leukointegrinima. Vidi općenito, Kishimoto, T.K.; Rothlein; R. R. *Adv. Pharmacol.* 1994, 25, 117-138 i Diamond, M.; Springer, T. *Current Biology*, 1994, 4, 506-532.

Identificirana je skupina pojedinaca kojima nedostaje odgovarajuća ekspresija leukointegrina, i to stanje je nazvano "nedostatak adhezije leukocita" (e. Leukocyte Adhesion Deficiency") (Anderson, D.C.; et al., *Fed. Proc.* 1985, 44, 2671-2677 i Anderson, D.C.; et al., *J. Infect. Dis.* 1985, 152, 668-689). Ti pojedinci ne mogu razviti normalnu upalnu i/ili imunosnu reakciju(e) jer se njihove stanice ne mogu zaljepiti za celularne supstrate. Ti podaci pokazuju da se imunosne reakcije ublažuju ako se limfočiti ne mogu zaljepiti na normalan način zbog nedostatka funkcionalnih adhezijskih molekula iz porodice CD18. Zbog činjenice da LAD pacijenti kojima nedostaje CD18 ne mogu razviti upalnu reakciju, vjeruje se da će antagonizam interacija CD18, CD11/ICAM također inhibitati upalnu reakciju.

Pokazalo se je da se antagonizam interakcije između CAM-a i leukointegrina može ostvariti pomoću sredstva usmjerenog protiv bilo koje komponente. Specifično, blokiranje CAM-a, kao na primjer ICAM-1, ili leukointegrina, kao što je na primjer LFA-1, s antitijelima usmjerenim protiv jedne ili tih dviju molekula učinkovito inhibira upalne reakcije. *In vitro* modeli upalnih i imunosnih reakcija inhibiranih s antitijelima prema CAM ili leukointegrinima uključuju proliferaciju limfocita induciranu s antigenom ili s mitogenom, homotipičnu agregaciju limfocita, citolizu posredovanu s T stanicama i toleranciju induciranu specifično za antigen. Značaj proučavanja *in* vi tro potkripeljen je pručavanjima JLJI vivo s antitijelima usmjerenim protiv ICAM-1 ili LFA-1. Na primjer, antitijela usmjerena protiv LFA-1 mogu sprijčiti odbacivanje tiroidnog grafta i produljiti preživljavanje miševa sa srčanim alograftom (Gorski, A.; *Immunology Today,* 1994, 15, 251-255). Od većeg značaja je da su antitijela usmjerena protiv ICAM-1 pokazala učinkovitost *in vivo* kao anti-upalna sredstva kod ljudskih bolesti kao što je renalno odbacivanje alografta i reumatoidni artritis (Rothlein, R.R.; Scharschmidt, L., u: *Adhesion Molecules*, Wećjner, C.D., Ed.; 1994, 1-38, Cosimi; C.B.; et al., J. *Immunol.* 1990, 144, 4604-612 i Kavanaugh, A.; et al., *Arthritis Rheum.* 1994, 37, 992-1004), a antitijela usmjerena protiv LFA-1 su pokazala imunosupresivne učinke kod presađivanja koštane srži i u prevenciji ranog odbacivanja renalnih alografta (Fischer, A.; et al., Lancet, 1989, 2, 1058-1060 i Le Mauff, B.; et al., *Transplantation,* 1991, 52, 291-295).

Također je pokazano da rekombinantni topivi oblik ICAM-1 može djelovati kao inhibitor interakcije ICAM-1 s LFA-1. Topivi ICAM-1 djeluje kao izravni antagonist interakcija CD18, CD11/ICAM-1 na stanice i pokazuje inhibitorsko djelovanje u modelima imunosne reakcije in *vitro* kao što je humana miješana limfocitna reakcija, citotoksična reakcija T stanica i proliferacija T stanica kod dijabetičnih pacijenata u reakciji na otočne stanice (Becker, J.C.; et al., J. Immunol. 1993, 151, 7224 i Roep, B.O.; et al., *Lancet,* 1994, 343, 1590).

Tako je stanje tehnike pokazalo da velike proteinske molekule koje antagoniziraju vezanje CAM-a na leukointegrine imaju terapeutsku mogućnost u ublažavanju upalne i imunološke reakcije koja je često povezana s patogenezom mnogih autoimunskih ili upalnih bolesti. Međutim, proteini imaju značajne nedostatke kao terapeutska sredstva, uključiv nemogućnost oralnog davanja i moguću imunoreaktivnost koja ograničava upotrebu tih molekula za trajno davanje. Osim toga, proizvodnja lijekova na osnovi proteina je općenito skupa.

U literaturi je bilo opisano nekoliko malih molekula koje djeluju na interakciju CAM-a i leukointegrina. Nađeno je da

prirodni proizvod izoliran iz korijena *Trichilia rubra* inhibitor u *in vitro* pokusu vezanja stanica (Musza, L.L.; et al., Tetrahedron, 1994, 50, 11369-11378). Za jedan niz molekula (Boschelli, D.H.; et al., J. *Med. Chem.* 1994, 37, 717 i Boschelli, D.H.; et al., J. Med. *Chem.* 1995, 38, 4597-4614) je nađeno da djeluju oralno u reverznoj pasivnoj Artbusovoj reakciji, modelu inducirane upale koju karakterizira akumulacija neutrofila (Chang, Y.H,; et al., *Eur. J. Pharmacol.* 1992, 69, 155-164). Također su pronađeni i drugi nizovi molekula koje su oralno aktivne u usporenom tipu reakcije hiperzibilnosti u štakorima (Sanfilippo, P.J.; et al., J. *Med. Chem.* 1995, 38, 1057-1059). Čini se da sve te molekule djeluju nespecifično, inhibicijom transkripcije ICAM-1 samo s drugim proteinima ili djeluju intracelularno tako da inhibiraju aktiviranje leukointegrina nepoznatim mehanizmom. Nijedna od tih molekula ne antagonizira izravno interakciju CAM-a s leukointegrinima. Zbog nedostatka jačine, nedostatka selektivnosti i nedostatka specifičnog mehanizma djelovanja, mala je vjerojatnost da bi opisane male molekule bile zadovoljavajuće za terapeutsku upotrebu.

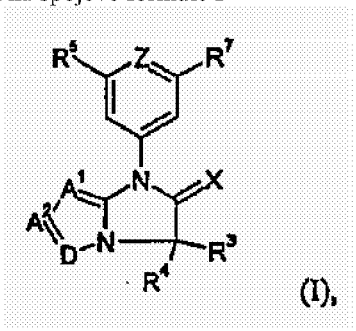
Slijedi da bi male molekule, koje imaju slično djelovanje kao velike proteinske molekule u smislu da izravno i selektivno antagoniziraju vezanje CAM-a na leukointegrine, bile korisna terapeutska sredstva. W0 9839303 opisuje razred malih molekula inhibitora interakcije LFA-1 i ICAM-1. W0 9911258 opisuje da se gljivični metabolit mevinolin i derivati vežu na LFA-1 i prekidaju interakciju LFA-1 i ICAM-1. W0 9949856 opisuje razred peptidomimetičkih inhibitora vezanja ICAM-a na LFA-1 i Mac-1.

Kratki opis izuma

U prvom aspektu izum se odnosi na postupak za liječenje ili prevenciju upalnih i bolesti posredovanih s imunosnim stanicama davanjem određenih novih malih molekula. Ti spojevi djeluju inhibiranjem interakcije staničnih adhezijskih molekula, specifično antagoniziranjem vezanja humanih intercelularnih adhezijskih molekula (uključiv ICAM-1, ICAM-2 i I CAM-3) na leukointegrine (posebno CDIS/CD11a). U drugom aspektu izum se odnosi na nove male molekule koje imaju gore opisano terapeutsko djelovanje. U trećem aspektu izum se odnosi na postupke za pripravu tih novih spojeva. Posljednji aspekt izuma odnosi se na farmaceutske pripravke koji sadrže gore spomenute spojeve prikladne za prevenciju ili liječenje upanih i bolesti posredovanih s imunosnim stanicama.

Opis izuma u pojedinostima

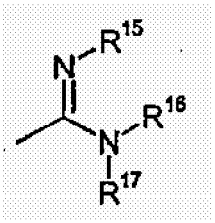
U prvom i najširem aspektu izum se odnosi na spojeve formule I



(I),

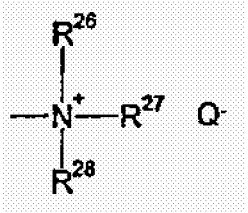
u kojoj
A^1 je =N- ili =C(H)-;
A^2 je =N-, =C(H)-, ili =C(R')-, gdje R' je halogen, -CN, -O-alkil, $-CO_2$-alkil ili $-SO_2$-alkil, pri čemu prethodne alkilne skupine imaju od 1 do 3 ugljikova atoma;
D je =N-, $=C(R^1)$-, =C(H)-, $-C(SO_2R^1)$-, $=C(S(O)R^1)$-, $=C(C(O)R^1)$-, =C(C(O)H)-, $=C(SR^{1a})$-, $=C(OR^{1a})$- ili $=C(NHR^{1a})$-, gdje je R^{1a} odabran iz razreda kojeg čine:
(A) $-R^{100}$, koji je:
razgranati ili nerazgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma, alkenil od 2 do 6 ugljikovih atoma ili cikloalkil ili cikloalkenil od 3 do 6 ugljikovih atoma, u kojoj alkilnoj, alkenilnoj, cikloalkilnoj ili cikloalkenilnoj skupini je jedan ili je više vodikovih atoma prema potrebi i neovisno zamijenjeno s:
(i) halogenim,
(ii) okso,
(iii) arilom ili heteroarilom koji je odabran iz razreda kojeg čine fenil, naftil, indolil, tiofenil, piridil, pirimidinil, furil, pirolil, oksazolil, tiazolil, pirazolil, izoksazolil, imidazolil, izotiazolil, oksa-diazolil, triazolil, tiadiazolil, piridazinil, pirazinil, triazinil, indolizinil, izoindolil, benzo[b]furanil, benzo[b]tituofenil, indazolil, benztiazolil, benz-imidazolil, kinolinil, izokinolinil, purinil, kinolizinil, cinolinil, ftalaninil, kinoksalinil, naftiridinil, pteridinil i kinazolinil, pri čemu je jedan ili je više vodikovih atoma spomenute arilne ili heteroarilne skupine prema potrebi i neovisno zamijenjeno s:
(a) alkilom od 1 do 3 ugljikova atoma,
(b) -COOH,
(c) $-SO_2OH$,
(d) $-PO(OH)_2$,

(e) skupinom formule -$COOR^8$, u kojoj R^8 je ravan ili razgranati alkil od 1 do 5 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 5 ugljikovih atoma,
(f) skupinom formule -NR^9R^{10}, u kojoj svaki od R^9 i R^{10} je neovisno vodikov atom, alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma, cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma ili acil od 1 do 7 ugljikovih atoma, ili u kojoj R^9 i R^{10} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atom između njih tvore heterociklički prsten,
(g) skupinom formule -$CONR^{11}R^{12}$ u kojoj svaki od R^{11} i R^{12} je neovisno vodikov atom, alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma, ili u kojoj R^{11} i R^{12} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten, i gdje jedan ugljikov atom u spomenutom ugljikovodičnom mostu je prema potrebi zamijenjen s -O-, -S-, 3(O)-, SO_2-, -NH- ili -NMe-,
(h) skupinom formule -OR^{13}, u kojoj R^{13} je vodikov atom, ili alkilna ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma,
(i) skupinom formule -SR^{14}, u kojoj R^{14} je vodikov atom, ili alkilna ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma,
j) -CN, ili
(k) amidino skupinom formule



u kojoj je svaki od R^{15}, R^{16} i R^{17} neovisno vodikov atom ili alkil od 1 do 3 ugljikova atoma i u kojoj dva od R^{15}, R^{16} i R^{17} mogu dodatno tvoriti zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom(ima) između njih tvore heterociklički prsten,
(l) halogenim,
(m) skupinom formule -NHCONH-alkil, u kojoj alkilna skupina sadrži 1 do 3 ugljikova atoma,
(n) skupinom formule -NHCOO-alkil, u kojoj alkilna skupina sadrži 1 do 3 ugljikova atoma,
(iv) skupinom formule -$COOR^{18}$, u kojoj R^{18} je ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma,
(v) -CN,
(vi) skupinom formule -$CONR^{19}R^{20}$, u kojoj svaki od R^{19} i R^{20} je neovisno vodikov atom, alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma, ili u kojoj R^{19} i R^{20} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten, i u kojoj je jedan ugljikov atom u spomenutom ugljikovodičnom mostu prema potrebi zamijenjen s -O-, -S-, S(O)-/ SO2-/ -NH-, ili -NMe-,
(vii) skupinom formula -OR^{21}, u kojoj R^{21} je vodikov atom, ili ravna ili razgranata alkilna ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma, pri čemu je jedan ili je više vodikovih atoma u spomenutoj alkilnoj ili acilnoj skupini prema potrebi zamijenjeno sa skupinom neovisno odabranom iz razreda kojeg čine -OH, -O-alkil (gdje alkilna skupina sadrži 1 do 6 ugljikovih atoma), $-NH_2$, -NHMe i $-NMe_2$,
(viii) skupinom formule -SR^{22}, gdje R^{22} je vodikov atom, ili alkilna ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma, pri čemu je jedan ili je više vodikovih atoma u spomenutoj alkilnoj ili acilnoj skupini prema potrebi zamijenjeno sa skupinom neovisno odabranom iz razreda kojeg čine -OH, -O-alkil (gdje alkilna skupina ima 1 do 6 ugljikovih atoma), $-NH_2$, -NHMe i $-NMe_2$,
(ix) skupinom formule -$NR^{23}R^{24}$, u kojoj svaki od R^{23} i R^{24} je neovisno:

(a) vodikov atom,
(b) ravan ili razgranati alkil ili acil od 1 do 7 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 7 ugljikovih atoma, gdje je jedan ili je više vodikovih atoma u spomenutoj alkilnoj ili acilnoj skupini prema potrebi zamijenjeno sa skupinom neovisno odabranom iz razreda kojeg čine -OH, -O-alkil (gdje alkilna skupina ima 1 do 6 ugljikovih atoma), $-MH_2$, -NHMe i $-NMe_2$,
(c) skupina formule - $(CH_2)_m$-COOH, u kojoj m je 0, 1 ili 2,
(d) skupina formule - $(CH_2)_n$-$COOR^{25}$, u kojoj n je 0, 1 ili 2, i u kojoj R^{25} je ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma, ili
(e) skupina formule - $(CH_2)_n$-$CONHR^{25}$, u kojoj n je 0, 1 ili 2, i u kojoj R^{25} je ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma,
(x) kvaternom skupinom formule



u kojoj svaki od R^{26}, R^{27} i R^{28} je neovisno, razgranata ili nerazgranata alkilna skupina koja ima 1 do 7 ugljikovih atoma i Q^- je farmaceutski prihvatljiv ion suprotnog naboja,

(xi) zasićenom, ili djelomično nezasićenom heterocikličkom skupinom koja ima 3 do 7 atoma u prstenu odabranih između N, O, C i S, uključiv ali ne ograničavajući se samo na imidazolinil, imidazolidinil, pirolinil, pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, tiomorfolinil, tiazolidinil, azepinil, tetrahidropiranil, tetrahidrofuranil, benzodioksolil, tetrahidrotiofenil i sulfolanil, gdje je spomenuta heterociklička skupina prema potrebi mono- ili polisupstituirana s okso, i

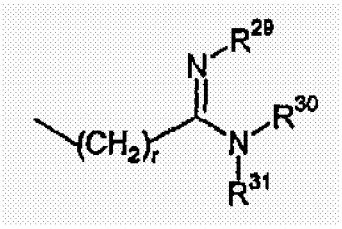
(xii) cikloalkilnom skupinom koja ima od 3 do 7 ugljikovih atoma,

(B) razgranate ili nerazgranate skupine karboksilnih kiselina od 3 do 6 ugljikovih atoma,

(C) razgranate ili nerazgranate skupine fosfonskih kiselina od 2 do 6 ugljikovih atoma,

(D) razgranate ili nerazgranate skupine sulfonskih kiselina od 2 do 6 ugljikovih atoma,

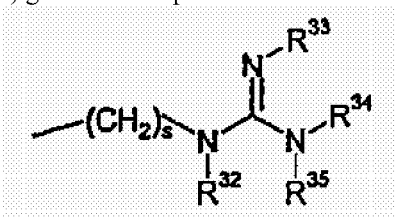
(E) amidino skupine formule



u kojoj

r je 2, 3, 4, 5 ili 6, i

svaki od R^{29}, R^{30} i R^{31} je neovisno vodikov atom ili alkil koji ima od 1 do 3 ugljikova atoma, i gdje dva od R^{29}, R^{30} i R^{31} mogu dodatno tvoriti zasićen ugl j ikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom(ima) između njih tvore heterociklički prsten, (F) gvanidino skupine formule



u kojoj

s je 2, 3, 4, 5 ili 6, i

svaki od R^{32}, R^{33}, R^{34} i R^{35} je neovisno vodikov atom ili alkil koji ima od 1 do 3 ugljikova atoma, i gdje dva od R^{32}, R^{33}, R^{34} i R^{35} mogu dodatno tvoriti zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom(ima) između njih tvore heterociklički prsten,

(G) aril ili heteroaril koji je odabran iz razreda kojeg čine fenil, naftil, indolil, tiofenil, piridil, pirimidinil, furil, pirolil, oksazolil, tiazolil, pirazolil, izoksazolil, imidazolil, izotiazolil, oksadiazolil, triazolil, tiadiazolil, piridazinil, pirazinil, triazinil, indolizinil, izoindolil, benzo[b]-furanil, benzo[b]tiofenil, indazolil, benztiazolil, benz-imidazolil, kinolinil, izokinolinil, purinil, kinolizinil, cinolinil, ftalaninil, kinoksalinil, naftiridinil, pteridinil i kinazolinil, pri čemu je jedan ili je više vodikovih atoma spomenute arilne ili heteroarilne skupine prema potrebi i neovisno zamijenjeno s:

(i) alkilom koji ima od 1 do 3 ugljikova atoma,

(ii) -COOH,

(iii) $-SO_2OH$,

(iv) $-PO(OH)_2$,

(v) skupinom formule $-COOR^{36}$, u kojoj R^{36} je ravan ili razgranati alkil od 1 do 5 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 5 ugljikovih atoma,

(vi) skupinom formule $-NR^{37}R^{38}$, u kojoj svaki od R^{37} i R^{38} je neovisno vodikov atom, alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma, cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma ili acil od 1 do 7 ugljikovih atoma, ili gdje R^{37} i R^{38} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten,

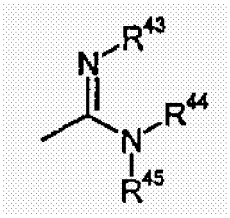
(vii) skupinom formule $-CONR^{39}R^{40}$, u kojoj svaki od R^{39} i R^{40} je neovisno vodikov atom, alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma, ili gdje R^{39} i R^{40} tvore zasićen ugljikovodični most od3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten, i gdje jedan ugljikov atom u spomentom ugljikovodičnom most je prema potrebi zamijenjen s -O-, -S-, S(O)-, SO_2-, -NH- ili -NMe-,

(viii) skupinom formule $-OR^{41}$, u kojoj R^{41} je vodikov atomov, ili alkilna ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma,

(ix) skupinom formule $-SR^{42}$, u kojoj R^{42} je vodikov atom, ili alkilna ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma,

(x) -CN, ili

(xi) amidino skupinom formule



u kojoj svaki od R^{43}, R^{45} i R^{46} je neovisno vodikov atom ili alkil od 1 do 3 ugljikova atoma, i gdje dva od R^{43}, R^{44} i R^{45} mogu dodatno tvoriti zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom(ima) između njih tvore heterociklički prsten,

(H) skupine formule $-NR^{46}R^{47}$, gdje svaki od R^{46} i R^{47} je neovisno je vodikov atom, fenil koji je prema potrebi mono- ili polisupstituiran s halogenim, ili R^{100}, gdje je R^{100} definiran kao ovdje gore,

(I) zasićene ili nezasićene heterocikličke skupine koje imaju od 3 do 7 atoma u prstenu odabranih između N, O, C i S, ili bicikličke heterocikličke skupine koje imaju 8 do 11 atoma odabranih između N, O, C i S, uključiv ali ne ograničavajći se samo na imidazolinil, imidazolidinil, pirolinil, pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, tiomorfolinil, tiazolidinil, azepinil, tetrahidropiranil, tetrahidrofuranil, benzodioksolil, tetrahidrotiofenil i sulfolanil, gdje je spomenuta heterociklička skupina prema potrebi mono- ili polisupstituirana sa skupinom odabranom iz razreda kojeg čine:
(i) okso,
(ii) $-OR^{101}$, gdje R^{101} je:
(a) vodikov atom,
(b) alkil od 1 do 7 ugljikovih atoma, pri čemu je bilo koji vodikov atom u spomenutoj alkilnoj skupini prema potrebi zamijenjen s -OH, $-OR^{110}$ (gdje R^{110} je alkilna skupina od 1 do 6 ugljikovih atoma), $-NH_2$, -NHMe ili $-NMe_2$,
(c) acil od 1 do 7 ugljika, gdje bilo koji vodikov atom spomenute acilne skupine je prema potrebi zamijenjen s -OH, $-OR^{111}$ (gdje R^{111} je alkilna skupina od 1 do 6 ugljikovih atoma), $-NH_2$, -NHMe ili $-NMe_2$,
(d) $-CONR^{102}R^{103}$ gdje svaki od R^{102} i R^{103} je neovisno vodikov atom ili alkil od 1 do 7 atoma, ili gdje R^{102} i R^{103} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atom između njih tvore heterociklički prsten, i gdje jedan ugljikov atom u spomenutom ugljikovodičnom mostu je prema potrebi zamijenjen s -O-, -S-, S (O)-, SO_2-, -NH-, ili -NMe- ili (e) $-COOR^{104}$, gdje R^{104} je alkil od 1 do 7 atoma, (iii) $-CONR^{105}R^{106}$, gdje svaki od R^{105} i R^{106} je neovisno:
(a) vodikov atom,
(b) ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 atoma ili cikloalkil od 3 do 7 atoma,
(c) benzoil,
(d) benzil ili
(e) fenil, gdje spomenuti fenilni prsten je prema potrebi mono- ili polisupstituiran s $-OR^{112}$, gdje R^{112} je alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma,
ili gdje R^{105} i R^{106} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten, i gdje jedan ugljikov atom u spomenutom ugljikovodičnom mostu je prema potrebi zamijenjen s -O-, -S-, S(O)-, SO_2-, -NH- -NMe-,
(iv) $-COOR^{107}$, gdje R^{107} je vodikov atom, ili ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 ugljikovih atoma,
(v) ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 ugljikovih atoma, alkenil ili alkinil od 2 do 7 ugljikovih atoma, ili cikloalkil od 3 do 7 ugljika, pri čemu je jedan ili je više vodikovih atoma u spomenutoj alkilnoj, alkenilnoj, alkinilnoj ili cikloalkilnoj skupini prema potrebi zamijenjeno sa skupinom neovisno odabran iz razreda kojeg čine:
(a) okso,
(b) -OH,
(c) $-OR^{113}$, gdje R^{113} je alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma,
(d) $-OCOCH_3$,
(e) $-NH_2$,
(f) -NHMe,
(g) $-NMe_2$,
(h) $-CO_2H$, i
(i) $-CO_2R^{114}$, gdje R^{114} je alkil od 1 do 3 ugljikova atoma ili cikloalkil od 3 do 7 ugljika,
(vi) acil od 1 do 7 ugljikovih atoma, koji može biti ravan, razgranat ili ciklički, i pri čemu je jedan ili je više vodikovih atoma spomenute acilne skupine prema potrebi zamijenjeno sa skupinom neovisno odabran iz razreda kojeg čine:
(a) -OH,
(b) $-OR^{115}$, gdje R^{115} je alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma,
(c) $-NH_2$,
(d) -NHMe,
(e) $-NMe_2$,
(f) -NHCOMe,
(g) okso,

(h) $-CO_2R^{116}$, gdje R^{116} je alkil od 1 do 3 ugljikova atoma,
(i) -CN,
(j) halogeni atomi,
(k) heterocikl odabran iz razreda kojeg čine imidazolinil, imidazolidinil, pirolinil, pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, tiomorfolinil, tiazolidinil, azepinil, tetrahidropiranil, tetrahidro-furanil, benzodioksolil, tetrahidrotiofenil i sulfolanil, i
(l) aril ili heteroaril odabran iz razreda kojeg čine fenil, naftil, indolil, tiofenil, piridil, pirimidinil, furil, pirolil, oksazolil, tiazolil, pirazolil, izoksazolil, imidazolil, izotiazolil, oksadiazolil, triazolil, tiadiazolil, piridazinil, pirazinil, triazinil, indolizinil, izoindolil, benzo[b]furanil, benzo[b]tiofenil, indazolil, benztiazolil, benzimidazolil, kinolinil, izokinolinil, purinil, kinofizinil, cinolinil, ftalaninil, kinoksalinil, naftiridinil, pteridinil i kinazolinil, (vii) $-SO_2R^{108}$, gdje R^{108} je:

(a) aril ili heteroaril koji je odabran iz skupine koju čine fenil, naftil, indolil, tiofenil, piridil, pirimidinil, furil, pirolil, oksazolil, tiazolil, pirazolil, izoksazolil, imidazolil, izotiazolil, oksa-diazolil, triazolil, tiadiazolil, piridazmii, pirazinil, triazinil, indolizinil, izoindolil, benzo[b]furanil, benzo [b]tiofenil, indazolil, benztiazolil, benzimidazolil, kinolinil, izokinolinil, purinil, kinolizinil, cinolinil, ftalaninil, kinoksalinil, naftiridinil, pteridinil i kinazolinil, gdje spomenuta arilna ili heteroarilna skupina je prema potrebi supstituirana s jednom ili više skupina odabranih iz razreda kojeg čine halogeni atomi, ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljika, i $-OR^{117}$ (gdje R^{117} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma),

(b) heterociklička skupina odabrana iz razreda kojeg čine imidazolinil, imidazolidinil, pirolinil, pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, tiomorfolinil, tiazolidinil, azepinil, tetrahidropiranil, tetrahidro-furanil, benzodioksolil, tetrahidrotiofenil i sulfolanil, gdje spomenuta heterociklička skupina je prema potrebi supstituirana s jednom ili više skupina odabranih iz razreda kojeg čine halogeni atomi, ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljika, i $-OR^{118}$ (gdje R^{118} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma), ili

(c) ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 atoma, gdje spomenuta alkilna skupina je prema potrebi supstituirana s jednom ili više skupina odabranih iz razreda kojeg čine halogeni atomi, ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljika, i $-OR^{119}$ (gdje R^{119} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma),
(viii) $-COR^{109}$, gdje R^{109} je:

(a) aril ili heteroaril koji je odabran iz razreda kojeg čine fenil, naftil, indolil, tiofenil, piridil, pirimidinil, furil, pirolil, oksazolil, tiazolil, pirazolil, izoksazolil, imidazolil, izotiazolil, oksa-diazolil, triazolil, tiadiazolil, piridazinil, pirazinil, triazinil, indolizinil, izoindolil, benzo[b]furanil, benzo [b]tiofenil, indazolil, benztiazolil, benzimidazolil, kinolinil, izokinolinil, purinil, kinolizinil, cinolinil, ftalaninil, kinoksalinil, naftiridinil, pteridinil i kinazolinil, gdje spomenuta arilna ili heteroarilna skupina je prema potrebi supstituirana s jednom ili više skupina odabranih iz razreda kojeg čine halogeni atomi, ravan ili razgranat alkil od 1 do 6 ugljika, i $-OR^{120}$ (gdje R^{120} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma),

(b) heterociklička skupina odabrana iz razreda kojeg čine imidazolinil, imidazolidinil, pirolinil, pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, tiomorfolinil, tiazolidinil, azepinil, tetrahidropiranil, tetrahidro-furanil, benzodioksolil, tetrahidrotiofenil i sulfolanil, gdje spomenuti heterociklil je prema potrebi supstituiran s jednim ili više halogenih, ravnih ili razgranatih alkila od 1 do 6 ugljika, ili $-OR^{121}$ (gdje R^{121} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma), ili

(c) ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 atoma, gdje spomenuta alkilna skupina je prema potrebi supstituirana s jednom ili više skupina odabranih iz razreda kojeg čine halogeni atomi, ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljika, i $-OR^{122}$ (gdje R^{122} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma),
(ix) -CHO,
(x) halogeni atomi, i
(xi) aril ili heteroaril koji je odabran iz razreda kojeg čine fenil, naftil, indolil, tiofenil, piridil, pirimidinil, furil, pirolil, oksazolil, tiazolil, pirazolil, izoksazolil, imidazolil, izotiazolil, oksa-diazolil, triazolil, tiadiazolil, piridazinil, pirazinil, triazinil, indolizinil, izoindolil, benzo[b]furanil, benzo[b]tiofenil, indazolil, benztiazolil, benzimidazolil, kinolinil, izokinolinil, purinil, kinolizinil, cinolinil, ftalaninil, kinoksalinil, naftiridinil, pteridinil i kinazolinil,

(J) halogeni atomi, i (K) -CN i, gdje
R^{1a} je R^{100};
X je atom kisika ili sumpora;
R^3 je:
(A) vodikov atom, ili
(B) razgranati ili nerazgranati alkil od 1 do 3 ugljikova atoma ili cikloalkil od 3 do 5 ugljikovih atoma, gdje spomenuta alkilna ili cikloalkilna skupina je prema potrebi supstituirana sa:
(i) skupinom formule $-OR^{48}$, u kojoj R^{48} je vodikov atom, ili alkilna ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma, ili
(ii) skupinom formule $-NR^{49}R^{50}$, u kojoj svaki od R^{49} i R^{50} je neovisno vodikov atom, alkil od 1 do 2 ugljikova atoma, ili

acil od 1 do 2 ugljikova atoma;
R^4 je skupina formule - $(CR^{51}R^{52})_x (CR^{53}R^{54})_y R^{55}$, u kojoj
x je O ili l,
y je O ili l,
svaki od R^{51}, R^{52} i R^{53} je neovisno:

(A) vodikov atom,
19
(B) skupina formule -OR^{56}, u kojoj R^{56} je vodikov atom, ili alkilna ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma, ili
(C) razgranati ili nerazgranati alkil od 1 do 3 ugljikova atoma ili cikloalkil od 3 do 5 ugljikovih atoma, R^{54} je:
(A) skupina formule R^{57}, u kojoj R^{57} je neovisno odabran iz istog razreda kao R^1, ili
(B) skupina formule -OR^{58}, u kojoj R^{58} je neovisno odabran iz istog razreda kao R^1;
R^{55} je:
aril ili heteroaril koji je odabran iz razreda kojeg čine fenil, naftil, indolil, tiofenil, piridil, pirimidinil, furil, pirolil, oksazolil, tiazolil, pirazolil, izoksazolil, imidazolil, izotiazolil, oksa-diazolil, triazolil, miadiazolil, piridazinil, pirazinil, triazinil, indolizinil, izoindolil, benzo[b]furanil, benzo[b]miofenil, indazolil, benztiazolil, benzimidazolil, kinolinil, izokinolinil, purinil, kinolizinil, cinolinil, ftalaninil, kinoksalinil, naftiridinil, pteridinil i kinazolinil, pri čemu je jedan ili je više vodikovih atoma spomenute arilne ili heteroarilne skupine prema potrebi i neovisno zamijenjeno s:
(A) R^{59}, koji je aril ili heteroaril odabran iz razreda kojeg čine fenil, naftil, indolil, tiofenil, piridil, pirimidinil, furil, pirolil, oksazolil, tiazolil, pirazolil, izoksazolil, imidazolil, izotiazolil, oksa-diazolil, triazolil, tiadiazolil, piridazinil, pirazinil, triazinil, indolizinil, izoindolil, benzo[b]furanil, benzo[b]tiofenil, indazolil, benztiazolil, benzimidazolil, kinolinil, izokinolinil, purinil, kinolizinil, cinolinil, ftalaninil, kinoksalinil, naftiridinil, pteridinil i kinazolinil, pri čemu je jedan ili je više vodikovih atoma spomenute arilne ili heteroarilne skupine prema potrebi i neovisno zamijenjeno s:
(i) razgranatim ili nerazgranatim alkilom od 1 do 6 ugljikovih atoma ili cikloalkilom od 3 to 6 ugljikovih atoma, koja alkilna ili cikloakilna skupina je prema potrebi mono- ili polisupstituirana s halogenim ili okso,
(ii) skupinom formule -$COOR^{60}$, u kojoj R^{60} je ravan ili razgranati alkil od 1 do 5 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 5 ugljikovih atoma,
(iii) skupinom formule -$NR^{61}R^{62}$, u kojoj svaki od R^{61} i R^{62} je neovisno vodikov atom, alkil ili fluoralkil od 1 do 6 ugljikovih atoma, cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma ili acil od 1 do 7 ugljikovih atoma, ili u kojoj R i R tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten,
(iv) skupinom formule -$CONR^{63}R^{64}$, u kojoj svaki od R^{63} i R^{64} je neovisno vodikov atom, alkil ili fluoralkil od 1 do 6 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma, ili u kojoj R^{63} i R^{64} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten,

(v) skupinom formule -OR^{65}, u kojoj R^{65} je vodikov atom, ili alkil, fluoralkil ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma,
(vi) skupinom formule -SR^{66}, u kojoj R^{66} je vodikov atom, ili alkil, fluoralkilna ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma,
(vii) -CN,
(viii) nitro, ili
(ix) halogenim,

(B) metil, koji je prema potrebi mono- ili polisupstituiran s atomima fluora i dodatno je prema potrebi monosupstituiran s R^{59},

(C) razgranati ili nerazgranati alkil od 2 do 6 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma, koja alkilna ili cikloalkilna skupina je prema potrebi mono- ili polisupstituirana s halogenim ili okso,

(D) skupina formule -$COOR^{67}$, u kojoj R^{67} je ravan ili razgranat alkil od 1 do 5 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 5 ugljikovih atoma,

(E) skupina formule -$NR^{67}R^{69}$, u kojoj svaki od R^{68} i R^{69} je neovisno vodikov atom, alkil ili fluoralkil od 1 do 6 ugljikovih atoma, cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma ili acil od 1 do 7 ugljikovih atoma, ili u kojoj R^{68} i R^{69} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten, i gdje jedan od R^{68} i R^{69} može dodatno biti skupina R^{59},

(F) skupina formule -$CONR^{70}R^{71}$, u kojoj svaki od R^{70} i R^{71} je neovisno vodikov atom, alkil ili fluoralkil od 1 do 6 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma, ili u kojoj R^{70} i R^{71} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten, i gdje jedan od R^{70} i R^{71} može dodatno biti skupina R^{59},

(G) skupina formule -COR^{72}, u kojoj R^{72} je vodikov atom, ravan ili razgranati alkil od 1 do 5 ugljikovih atoma, cikloalkil od 3 do 5 ugljikovih atoma ili R^{59},

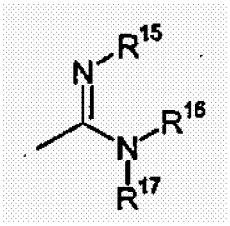
(H) skupina formule -OR^{73}, u kojoj R^{73} je vodikov atom, alkil, fluoralkil ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma, ili R^{59},

(I) skupina formule -SR^{74}, u kojoj R^{74} je vodikov atom, alkil, fluoralkil ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma, ili R^{59}, (J) -CN, (K) nitro, ili (L) halogen;
R^5 je Cl ili trifluormetil;
Z je =N- ili =C(R^6)-, gdje R^6 je vodik, fluor, klor, brom ili atom joda, metil ili trifluormetil; i
R^7 je vodik, fluor, klor, brom ili atom joda, metil,
-CN, nitro ili trifluormetil, pod uvjetom da ako Z je =N-ili =C(H)-, R^7 je klor, trifluormetil, -CN ili nitro; i njihove farmaceutski prihvatljive soli.

Pojam "farmaceutski prihvatljiv ion suprotnog naboja", kako se ovdje rabi, je bilo koji ion suprotnog naboja koji stručnjaci općenito smatraju prihvatljivim u farmaciji. Literatura za raspravu o tome što su farmaceutski prihvatljivi ioni suprotnog naboja može biti Stephen M, Bergle, Lyle D. Bighley i Donald C. Monkhouse, "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical* Science, 66 (1977), 1-19. Kao primjeri farmaceutski prihvatljivih iona suprotnog naboja, ali ne ograničavajući se samo na njih, mogu se navesti kloridni, bromidni, acetatni i sulfatni ioni.

Prednosni su spojevi formule I u kojima:
A^1 je =N- ili =C(H)-;
A^2 je =N-, =C(H)-, ili =C(R')-, gdje R' je halogen,
-CN, -O-alkil, -CO_2-alkil ili -SO_2-alkil, gdje prethodne alkilne skupine imaju od 1 do 3 ugljikova atoma;
D je =N-, =C(R^1)-, =C(H)-, =C(SO_2R^1)-, -C(S(O)R^1)-, =C(C(O)R^1)-, =C(C(O)H)-, =C(SR^{la})-, =C(OR^{la})- ili =C(NHR^{la})-, gdje
R^1 je odabran iz razreda kojeg čine:
(A) -R^{100a}, koji je:
razgranati ili nerazgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma, alkenil od 2 do 6 ugljikovih atoma ili cikloalkil ili cikloalkenil od 3 do 6 ugljikovih atoma, u kojoj alkilnoj, alkeniloj, cikloalkilnoj ili cikloalkenilnoj skupini je jedan ili je više vodikovih atoma prema potrebi i neovisno zamijenjeno s:
(i) halogenim,
(ii) okso,
(iii) arilom ili heteroarilom koji je odabran iz razreda kojeg čine fenil, naftil, indolil, tiofenil, piridil, pirimidinil, furil, pirolil, oksazolil, tiazolil, pirazolil, izoksazolil, imidazolil, izotiazolil, oksa-diazolil, triazolil, tiadiazolil, piridazinil, pirazinil, triazinil, indolizinil, izoindolil, benzo[b]furanil, benzo[b]tiofenil, indazolil, benztiazolil, benzimidazolil, kinolinil, izokinolinil, purinil, kinolizinil, cinolinil, ftalaninil, kinoksalinil, naftiridinil, pteridinil i kinazolinil, pri čemu je jedan ili je više vodikovih atoma spomenute arilne ili heteroarilne skupine prema potrebi i neovisno zamijenjeno s:

(a) alkilom od 1 do 3 ugljikova atoma,
(b) -COOH,
(c) -SO_2H,
(d) -$PO(OH)_2$,
(e) skupinnom formule -$COOR^8$, u kojoj R^8 je ravan ili razgranati alkil od 1 do 5 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 5 ugljikovih atoma,
(f) skupinom formule -NR^9R^{10}, u kojoj je svaki R^9 i R^{10} neovisno vodikov atom, alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma, cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma ili acil od 1 do 7 ugljikovih atoma, ili u kojoj R^9 i R^{10} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atom između njih tvore heterociklički prsten,
(g) skupinom formule -$CONR^{11}R^{12}$, u kojoj svaki od R^{11} i R^{12} je neovisno vodikov atom, alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma, ili u kojoj R^{11} i R^{12} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atom između njih tvore heterociklički prsten, i u kojoj jedan ugljikov atom u spomenutom ugljikovodičnom mostu je prema potrebi zamijenjen s -O-, -S-, S(O)-, SO_2-, -NH- ili -NMe-,
(h) skupinom formule -OR^{13} u kojoj R^{13} je vodikov atom, ili alkil ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma,
(i) skupinom formule -SR^{14}, u kojoj R^{14} je vodikov atom, ili alkil ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma,
(j) -CN, ili
(k) amidino skupinom formule



u kojoj svaki od R^{15}, R^{16} i R^{17} je neovisno vodikov atom ili alkil od 1 do 3 ugljikova atoma i u kojoj dva od R^{15}, R^{16} i R^{17} mogu dodatno tvoriti zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom(ima) između njih tvori heterociklički prsten,

(l) halogenim,

(m) skupinom formule -NHCONH-alkil, u kojoj alkilna skupina sadrži 1 do 3 ugljikova atoma,

(n) skupinom formule -NHCOO-alkil, u kojoj alkilna skupina sadrži 1 do 3 ugljikova atoma,

(iv) skupinom formule -$COOR^{18}$, u kojoj R^{18} je ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma,

(v) -CN,

(vi) skupinom formule -$CONR^{19}R^{20}$, u kojoj svaki od R^{19} i R^{20} je neovisno vodikov atom, alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma, ili u kojoj R^{19} i R^{20} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten, i u kojoj je jedan ugljikov atom u spomenutom ugljikovodičnom mostu prema potrebi zamijenjen s -O-, -S-, S(O)-, SO_2-, -NH- ili -NMe-,

(vii) skupinom formule -OR^{21}, u kojoj R^{21} je vodikov atom, ili ravan ili razgranati alkil ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma, u kojoj je jedan ili je više vodikovih atoma spomenute alkilne ili acilne skupine prema potrebi zamijenjeno sa skupinom neovisno odabranom iz razreda kojeg čine -OH, -O-alkil (gdje alkilna skupina sadrži 1 to 6 ugljikovih atoma), -NH_2, -NHMe i -NMe_2,

(viii) skupinom formule -SR^{22}, u kojoj R^{22} je vodikov atom, ili alkil ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma, u kojoj je jedan ili je više vodikovih atoma spomenute alkilne ili acilne skupine prema potrebi zamijenjeno sa skupina neovisno odabranom iz razreda koji čine -OH, -O-alkil (gdje alkilna skupina ima 1 do 6 ugljikovih atoma), -NH_2, -NHMe i -NMe_2,

(ix) skupinom formule -$NR^{23}R^{24}$, u kojoj je svaki od R^{23} i R^{24} neovisno

(a) vodikov atom,

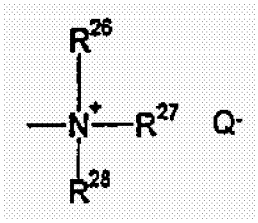
(b) ravan ili razgranati alkil ili acil od 1 do 7 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 7 ugljikovih atoma, gdje je jedan ili je više vodikovih atoma spomenute alkilne ili acilne skupine prema potrebi zamijenjeno sa skupinom
neovisno odabranom iz razreda kojeg čine -OH, -O-alkil (gdje alkilna skupina ima 1 do 6 ugljikovih atoma), -NH_2, -NHMe i -NMe_2,

(c) skupina formulc -$(CH_2)_m COOH$, u kojoj m jc 0, 1 ili 2,

(d) skupina formule - $(CH_2)_n COOR^{25}$, u kojoj n je 0, 1 ili 2, i u kojoj R^{25} je ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma, ili

(e) skupina formule - (CH_2) n$CONHR^{25}$, u kojoj n je 0, 1 ili 2, i u kojoj R^{25} je ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma,

(x) kvaternom skupinom formule



u kojoj svaki od R^{26}, R^{27} i R^{28} je neovisno razgranata ili nerazgranata alkilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma i Q~" je farmaceutski prihvatljiv ion suprotnog naboja,

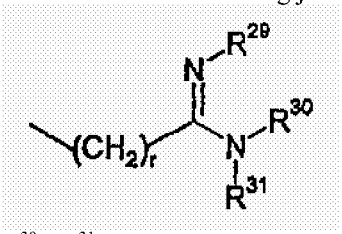
(xi) zasićenom, ili djelomično nezasićenom heterocikličkom skupina koja sadrži od 3 do 7 atoma u prstenu odabranih između N, O, C i S, uključiv ali ne ograničavajući se samo na imidazolinil, imidazolidinil, pirolinil, pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, tiomorfolinil, tiazolidrnil, azepinil, tetrahidropiranil, tetrahidrofuranil, benzodioksolil, tetrahidrotiofenil i sulfolanil, pri čemu je spomenuta heterociklička skupina prema potrebi mono- ili polisupstituirana s okso, i

(xii) cikloalkilnom skupinom od 3 do 7 ugljikovih atoma,

(B) razgranate ili nerazgranate skupine karboksilnih kiselina od 3 do 6 ugljikovih atoma,

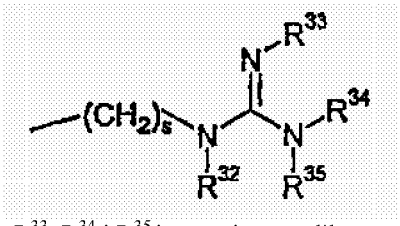
(C) razgranate ili nerazgranate skupine fosfonskih kiselina od 2 to 6 ugljikovih atoma,

(D) razgranate ili nerazgranate skupine sulfonskih kiselina od 2 do 6 ugljikovih atoma, (E) amidino skupine formule



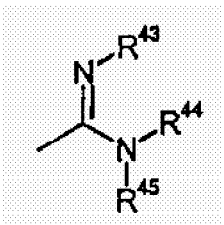
u kojoj r je 2, 3, 4, 5 ili 6, a svaki od R^{29}, R^{30} i R^{31} je neovisno vodikov atom ili alkil od 1 do 3 ugljikova atoma, pri čemu dva od R^{29}, R^{30} i R^{31} mogu dodatno tvoriti zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom(ima) između njih tvore heterociklički prsten,

(F) gvanidino skupine formule



u kojoj s je 2, 3, 4, 5 ili 6, a svaki od R^{32}, R^{33}, R^{34} i R^{35} je neovisno vodikov atom ili alkil od 1 do 3 ugljikova atoma, i u kojoj dva od R^{32}, R^{33}, R^{34} i R^{35} mogu dodatno tvoriti zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom(ima) između njih tvore neterociklički prsten,

(G) aril ili heteroaril koji je odabran iz razreda kojeg čine fenil, naftil, indolil, tiofenil, piridil, pirimidinil, furil, pirolil, oksazolil, tiazolil, pirazolil, izoksazolil, imidazolil, izotiazolil, oksa-diazolil, triazolil, tiadiazolil, piridazinil, pirazinil, triazinil, mdolizinil, izoindolil, benzo[b]furanil, benzo[bjmiofenil, indazolil, benztiazolil, benzimidazolil, kinolinil, izokinolinil, purinil, kinolizinil, cinolinil, ftalaninil, kinoksalinil, naftiridinil, pteridinil i kinazolinil, gdje je jedan ili je više vodikovih atoma spomenute arilne ili heteroarilne skupine prema potrebi i neovisno zamijenjeno s:
(i) alkilom od 1 do 3 ugljikova atoma,
(ii) -COOH,
(iii) $-SO_2OH$,
(iv) $-PO(OH)_2$,
(v) skupinom formule $-COOR^{36}$, u kojoj R^{36} je ravan ili razgranati alkil od 1 do 5 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 5 ugljikova atoma,
(vi) skupinom formule $-NR^{37}R^{38}$, u kojoj svaki od R^{37} i R^{38} je neovisno vodikov atom, alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma, cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma ili acil od 1 do 7 ugljikovih atoma, ili u kojoj R^{37} i R^{38} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten,
(vii) skupinom formule $-CONR^{39}R^{40}$, u kojoj svaki od R^{39} i R^{40} je neovisno vodikov atom, alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma, ili u kojoj R^{39} i R^{40} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atom između njih tvore heterociklički prsten, i pri čemu jedan ugljikov atom u spomenutom ugljikovodičnom mostu je prema potrebi zamijenjen s -O-, -S-, S(O)-, SO_2-, -NH-, ili -NMe-,
(viii) skupinom formule $-OR^{41}$, u kojoj R^{41} je vodikov atom, ili alkil ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma,
(ix) skupinom formule $-SR^{42}$, u kojoj R^{42} je vodikov atom, ili alkil ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma,
(x) -CN, ili
(xi) amidino skupinom formule



u kojoj svaki od R^{43}, R^{44} i R^{45} je neovisno vodikov atom ili alkil od 1 do 3 ugljikova atoma, i u kojoj dva od R^{43}, R^{44} i R^{45} mogu dodatno tvoriti zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom(ima) između njih tvore heterociklički prsten,

(H) skupine formule $-NR^{46}R^{47}$, u kojoj svaki od R^{46} i R^{47} je neovisno vodikov atom, fenil koji je prema potrebi mono-ili polisupstituiran s halogenim, ili R^{100a}, gdje je R^{100a} definiran kao gore,

(I) zasićene ili nezasićene heterocikličke skupine s 3 do 7 atoma u prstenu odabranih između N, O, C i S, ili bicikličke

heterocikličke skupine s 8 do 11 atoma odabranih između N, O, C i S, uključiv ali ne ograničavajući se samo na imidazolinil, imidazolidinil, pirolinil, pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, tiomorfolinil, tiazolidinil, azepinil, tetrahidropiranil, tetrahidro-furanil, benzodioksolil, tetrahidrotiofenil i sulfolanil, gdje je spomenuta heterociklička skupina prema potrebi mono- ili polisupstituirana sa skupinom neovisno odabranom iz razreda kojeg čine:
(i) okso,
(ii) -OR^{101}, u kojoj R^{101} je

(a) vodikov atom,
(b) alkil od 1 do 7 ugljika, pri čemu je bilo koji vodikov atom spomenute alkilne skupine prema potrebi zamijenjen s -OH, -OR^{110} (gdje R^{110} je alkilna skupina od 1 do 6 ugljikovih atoma), -NH_2, -NHMe ili -NMe_2,
(c) acil od 1 do 7 ugljika, gdje je bilo koji vodikov atom u spomenutoj acilnoj skupini prema potrebi zamijenjen s -OH, -OR^{111} (gdje R^{111} je alkilna skupina od 1 do 6 ugljikovih atoma), -NHa, -NHMe ili -NMe_2,
(d) -$CONR^{102}R^{103}$, gdje je svaki od R^{102} i R^{103} neovisno vodikov atom ili alkil od 1 do 7 atoma, ili gdje R^{102} i R^{103} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atom između njih tvore heterociklički prsten, i gdje je jedan ugljikov atom u spomenutom ugljikovodičnom mostu prema potrebi zamijenjen s -O-, -S-, S(O)-, SO_2-, -NH-, ili -NMe-, ili
(e) -$COOR^{104}$, gdje R^{104} je alkil od 1 do 7 atoma,
(iii) -$CONR^{105}R^{106}$, gdje svaki od R^{105} i R^{106} je neovisno:

(a) vodikov atom,
(b) ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 atoma ili cikloalkil od 3 do 7 atoma,
(c) benzoil,
(d) benzil ili
(e) fenil, pri čemu spomenuti fenilni prsten je prema potrebi mono- ili polisupstituiran s -OR^{112}, gdje R^{112} je alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma,
ili, gdje R^{105} i R^{106} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten, i gdje jedan ugljikov atom spomenutog ugljikovodičnog mosta je prema potrebi zamijenjen s -O-, -S-, S(O)-, SO_2-, -NH- ili -NMe-,
(iv) -$COOR^{107}$, gdje R^{107} je vodikov atom, ili ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 ugljikovih atoma,
(v) ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 ugljikovih atoma, alkenil ili alkinil od 2 do 7 ugljikovih atoma, ili cikloalkil od 3 do 7 ugljika, gdje je jedan ili je više vodikovih atoma spomenute alkilne, alkenilne, alkinilne ili cikloalkilne skupine prema potrebi zamijenjeno sa skupinom neovisno odabranom iz razreda kojeg čine:
(a) okso,
(b) -OH,
(c) -OR^{113}, gdje R^{113} je alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma,
(d) -$OCOCH_3$,
(e) -NH_2,
(f) -NHMe,
(g) -NMe_2,
(h) -CO_2H, i
(i) -CO_2R^{114}, gdje R^{114} je alkil od 1 do 3 ugljikova atoma, ili cikloalkil od 3 do 7 ugljika,
(vi) acil od 1 do 7 ugljikovih atoma, koji može biti ravan, razgranat ili ciklički, i pri čemu je jedan ili je više vodikovih atoma u spomenutoj acilnoj skupini prema potrebi zamijenjeno sa skupinom neovisno odabranom iz razreda kojeg čine:

(a) -OH,
(b) -OR^{115}, gdje R^{115} je alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma,
(c) -NH_2,
(d) -NHMe,
(e) -NMe_2,
(f) -NHCOMe,
(g) okso,
(h) -CO_2R^{116}, gdje R^{116} je alkil od 1 do 3 ugljikova atoma,
(i) -CN,
(j) halogeni atomi,
(k) heterocikli odabrani iz razreda kojeg čine imidazolinil, imidazolidinil, pirolinil, pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, tiomorfolinil, tiazolidinil, azepinil, tetrahidropiranil, tetrahidro-furanil, benzodioksolil, tetrahidrotiofenil i sulfolanil, i
(l) aril ili heteroaril odabran iz razreda kojeg čine fenil, naftil, indolil, tiofenil, piridil, pirimidinil, furil, pirolil, oksazolil, tiazolil, pirazolil, izoksazolil, imidazolil, izotiazolil, oksadiazolil, triazolil, tiadiazolil, piridazinil, pirazinil, triazinil, indolizinil, izoindolil, benzo[b]furanil, benzo[b]tiofenil, indazolil, benztiazolil, benzimidazolil, kinolinil, izokinolinil, purinil, kinolizinil, cinolinil, ftalaninil, kinoksalinil, naftiridinil, pteridinil i kinazolinil,
(vii) -SO_2R^{108}, gdje R^{108} je:

(a) aril ili heteroaril koji je odabran iz skupine koju čine fenil, naftil, indolil, tiofenil, piridil, pirimidinil, furil, pirolil, oksazolil, tiazolil, pirazolil, izoksazolil, imidazolil, izotiazolil, oksa-diazolil, triazolil, tiadiazolil, piridazinil, pirazinil, triazinil, indolizinil, izoindolil, benzo[b]furanil, benzo[b]tiofenil, indazolil, benztiazolil, benzimidazolil, kinolinil, izokinolinil, purinil, kinolizinil, cinolinil, ftalaninil, kinoksalinil, naftiridinil, pteridinil i kinazolinil, pri čemu je spomenuta arilna ili heteroarilna skupina prema potrebi supstituirana s jednom ili više skupina odabranih iz razreda kojeg čine halogeni atomi, ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljika, i -OR^{117} (gdje R^{117} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma),
(b) heterociklička skupina odabrana iz razreda kojeg čine imidazolinil, imidazolidinil, pirolinil, pirolidinil, piperidinii, piperazinil, morfolinil, tiomorfolinil,
tiazolidinil, azepinil, tetrahidropiranil, tetrahidro-furanil, benzodioksolil, tetrahidrotiofenil i sulfolanil, koja spomenuta heterociklička skupina je prema potrebi supstituirana s jednom ili više skupina odabranih iz razreda kojeg čine halogeni atomi, ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljika, i -OR^{118} (gdje R^{118} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma), ili
(c) ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 atoma, gdje je spomenuta alkilna skupina prema potrebi supstituirana s jednom ili više skupina odabranih iz razreda kojeg čine halogeni atomi, ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljika, i -OR^{119} (gdje R^{119} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma),
(viii) -COR^{109}, gdje R^{109} je:

(a) aril ili heteroaril koji je odabran iz razreda kojeg čine fenil, naftil, indolil, tiofenil, piridil, pirimidinil, furil, pirolil, oksazolil, tiazolil, pirazolil, izoksazolil, imidazolil, izotiazolil, oksa-diazolil, triazolil, tiadiazolil, piridazinil, pirazinil, triazinil, indolizinil, izoindolil, benzo[b]furanil, benzo-[b]tiofenil, indazolil, benztiazolil, benzimidazolil, kinolinil, izokinolinil, purinil, kinolizinil, cinolinil, ftalaninil, kinoksalinil, naftiridinil, pteridinil i kinazolinil, gdje je spomenuta arilna ili heteroarilna skupina prema potrebi supstituirana s jednom ili više skupina odabranih iz razreda kojeg čine halogeni atomi, ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljika, i -OR^{120} (gdje R^{120} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma),
(b) heterociklička skupina odabrana iz razreda koji čine imidazolinil, imidazolidinil, pirolinil, pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, tiomorfolinil, tiazolidinil, azepinil, tetrahidropiranil, tetrahidro-furanil, benzodioksolil, tetrahidrotiofenil i sulfolanil, pri čemu je spomenuti heterociklil prema potrebi supstituiran s jednim ili više halogenih, ravnih ii razgranatih alkila od 1 do 6 ugljika, ili -OR^{121} (gdje R^{121} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma), ili
(c) ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 atoma, pri čemu je spomenuta alkilna skupina prema potrebi supstituirana s jednom ili više skupina odabranih iz razreda kojeg čine halogeni atomi, ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljika, i -OR^{122} (gdje R^{122} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma),
(ix) -CHO,
(x) halogeni atomi, i
(xi) aril ili heteroaril koji je odabran iz razreda kojeg čine fenil, naftil, indolil, tiofenil, piridil, pirimidinil, furil, pirolil, oksazolil, tiazolil, pirazolil, izoksazolil, imidazolil, izotiazolil, oksa-diazolil, triazolil, tiadiazolil, piridazinil, pirazinil, triazinil, indolizinil, izoindolil, benzo[b]furanil, benzo-[b]tiofenil, indazolil, benztiazolil, benzimidazolil, kinolinil, izokinolinil, purinil, kinolizinil, cinolinil, ftalaninil, kinoksalinil, naftiridinil, pteridinil i kinazolinil,

(J) halogeni atomi, i

(K) -CN i, gdje
R^{1a} je R^{100a},
X je kisik ili atom sumpora; R^3 je:

(A) vodikov atom, ili

(B) razgranati ili nerazgranati alkil od 1 do 3 ugljikova atoma ili cikloalkil od 3 do 5 ugljikovih atoma, pri čemu je spomenuta alkilna ili cikloalkilna skupina prema potrebi supstituirana sa:
(i) skupinom formule -OR^{48}, u kojoj R^{48} je vodikov atom, ili alkilna ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma, ili
(ii) skupinom formule -$NR^{49}R^{50}$ u kojoj R^{49} i R^{50} neovisno predstavljaju vodikov atom, alkil od 1 do 2 ugljikova atoma, ili acil od 1 do 2 ugljikova atoma;
R^4 je skupina formule -CH_2R^{55} u kojoj
R^{55} je aril ili heteroaril koji je odabran iz razreda kojeg čine fenil, naftil, indolil, tiofenil, piridil, pirimidinil, furil, pirolil, oksazolil, tiazolil, pirazolil, izoksazolil, imidazolil, izotiazolil, oksa-diazolil, triazolil, tiadiazolil, piridazinil, pirazinil, triazinil, indolizinil, izoindolil, benzo[b]furanil, benzo-[b]tiofenil, indazolil, benztiazolil, benzimidazolil, kinolinil, izokinolinil, purinil, kinolizinil, cinolinil, ftalaninil, kinoksalinil, naftiridinil, pteridinil i kinazolinil, pri čemu je jedan ili je više vodikovih atoma spomenute arilne ili heteroarilne skupine prema potrebi i neovisno zamijenjeno s:

(A) R^{59a}, koji je aril ili heteroaril odabran iz razreda kojeg čine fenil, naftil, indolil, tiofenil, piridil, pirimidinil, furil, pirolil, oksazolil, tiazolil, pirazolil, izoksazolil, imidazolil, izotiazolil, oksa-diazolil, triazolil, tiadiazolil, piridazinil, pirazinil, triazinil, indolizinil, izoindolil, benzo[b]furanil, benzo-[b]tiofenil, indazolil, benztiazolil, benzimidazolil,

kinolinil, izokinolinil, purinil, kinolizinil, cinolinil, ftalaninil, kinoksalinil, naftiridinil, pteridinil i kinazolinil, pri čemu je jedan ili je više vodikovih atoma spomenute arilne ili heteroarilne skupine prema potrebi i neovisno zamijenjeno s:
(i) razgranatim ili nerazgranatim alkilom od 1 do 6 ugljikovih atoma ili cikloalkilom od 3 do 6 ugljikovih atoma, koja alkilna ili cikloakilna skupina je prema potrebi mono- ili polisupstituirana s halogenim ili okso,
(ii) skupinom formule -$COOR^{60}$, u kojoj R^{60} je ravan ili razgranat alkil od 1 do 5 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 5 ugljikovih atoma,
(iii) skupinom formule -$NR^{61}R^{62}$, u kojoj svaki od R^{61} i R^{62} je neovisno vodikov atom, alkil ili fluoralkil od 1 do 6 ugljikovih atoma, cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma ili acil od 1 do 7 ugljikovih atoma, ili u kojoj R^{61} i R^{62} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten,
(iv) skupinom formule -$CONR^{63}R^{64}$, gdje svaki od R^{63} i R^{64} je neovisno vodikov atom, alkil ili fluoralkil od 1 do 6 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma, ili u kojoj R^{63} i R^{64} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten,
(v) skupinom formule -OR^{65}, u kojoj R^{65} je vodikov atom, ili alkil, fluoralkil ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma,
(vi) skupinom formule -SR^{66}, u kojoj R^{66} je vodikov atom, ili alkil, fluoralkil ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma,
(vii) -CN,
(viii) nitro, ili
(ix) halogenim,

(B) metilom, koji je prema potrebi mono- ili polisupstituiran s atomom fluora i dodatno je prema potrebi monosupstituiran s R^{59a},

(C) razgranatim ili nerazgranatim alkilom od 2 to 6 ugljikovih atoma ili cikloalkilom od 3 to 6 ugljikovih

atoma, koja alkilna ili cikloakilna skupina je prema potrebi mono- ili polisupstituirana s halogenim ili okso,

(D) skupinom formule -$COOR^{67}$, u kojoj R^{67} je ravan ili razgranati alkil od 1 do 5 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 5 ugljikovih atoma,

(E) skupinom formule -$NR^{68}R^{69}$, u kojoj svaki od R^{68} i R^{69} je neovisno vodikov atom, alkil ili fluoralkil od 1 do 6 ugljikovih atoma, cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma ili acil od 1 do 7 ugljikovih atoma, ili u kojoj R^{68} i R^{69} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atom između njih tvore heterociklički prsten, i u kojoj jedan od R^{68} i R^{68} može dodatno biti skupina R^{59a},

(F) skupinom formule-$CONR^{70}R^{71}$, u kojoj svaki od R^{70} i R^{71} je neovisno vodikov atom, alkil ili fluoralkil od 1 do 6 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma, ili u kojoj R^{70} i R^{71} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten, i u kojoj jedan od R^{70} i R^{71} može dodatno biti skupina R^{59a},

(G) skupinom formule -COR^{72}, u kojoj R^{72} je vodikov atom, ravan ili razgranati alkil od 1 do 5 ugljikovih atoma, cikloalkil od 3 do 5 ugljikovih atoma ili R^{59a},

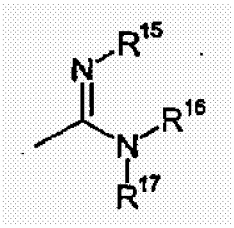
(H) skupinom formule -OR^{73}, u kojoj R^{73} je vodikov atom, alkil, fluoralkil ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma, ili R^{59a},

(I) skupinom formule -SR^{74} u kojoj R^{74} je vodikov atom, alkil, fluoralkil ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma, ili R^{59a},
(J) -CN,
(K) nitro, ili
(L) halogenim; R^5 je Cl ili trifluormetil;
Z je =N- ili =$C(R^6)$-, gdje R^6 je vodik, fluor, klor, brom ili atom joda, metil ili trifluormetil; i
R^7 je vodik, fluor, klor, brom ili atom joda, metil, -CN, nitro ili trifluormetil, pod uvjetom da ako Z predstavlja =N- ili =C(H)-, R^7 je klor, trifluormetil, -CN ili nitro; ili njihove farmaceutski prihvatljive soli.

Još veću prednost daje se spojevima formule I u kojoj:
A^1 je =N- ili =C(H)-;
A^2 je =N- ili =C(H)-;
D je =N-, =$C(R^1)$-, =C(H)-, =$C(SO_2R^1)$-, =C(C(O)H)- ili =$C(C(O)R^1)$-, gdje je R^1 odabran iz razreda kojeg čine:
(A) -R^{loob}, koji je razgranati ili nerazgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma, alkenil od 2 to 6 ugljikovih atoma ili cikloalkil ili cikloalkenil od 3 do 6 ugljikovih atoma, u kojoj alkilnoj, alkenilnoj, cikloalkilnoj ili cikloalkenilnoj skupini

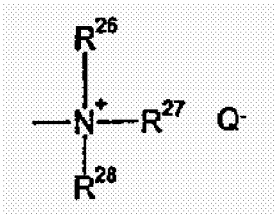
je jedan ili je više vodikovih atoma prema potrebi i neovisno zamijenjeno s:
(i) okso,
(ii) fenilom, pri čemu je jedan vodikov atom spomenute fenilne skupine prema potrebi zamijenjen s:

(a) alkilom od 1 do 3 ugljikova atoma,
(b) -COOH,
(c) $-SO_2OH$,
(d) $-PO(OH)_2$,
(e) skupinom formule $-COOR^8$, u kojoj R^8 je ravan ili razgranati alkil od 1 do 5 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 5 ugljikovih atoma,
(f) skupinom formule $-NR^9R^{10}$, u kojoj je svaki od R^9 i R^{10} neovisno vodikov atom, alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma, cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma ili acil od 1 do 7 ugljikovih atoma, ili u kojoj R^9 i R^{10} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten,
(g) skupinom formule $-CONR^{11}R^{12}$, u kojoj svaki od R^{11} i R^{12} je neovisno vodikov atom, alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma, ili u kojoj R^{11} i R^{12} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten, i pri čemu je jedan ugljikov atom spomenutog ugljikovodičnog mosta prema potrebi zamijenjen s -O-, -NH-, ili -NMe-,
(h) skupinom formule $-OR^{13}$, u kojoj R^{13} je vodikov atom, ili alkil ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma,
(i) skupinom formule $-SR^{14}$, u kojoj R^{14} je vodikov atom, ili alkil ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma,
(j) -CN, ili
(k) amidino skupinom formule



u kojoj svaki od R^{15}, R^{16} i R^{17} je neovisno vodikov atom ili alkil od 1 do 3 ugljikova atoma i u kojoj dva od R^{15}, R^{16} i R^{17} mogu dodatno tvoriti zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom(ima) između njih tvore heterociklički prsten,
(l) skupinom formule -NHCONH-alkil, u kojoj alkilna skupina sadrži 1 do 3 ugljikova atoma,
(m) skupinom formule -NHCOO-alkil, u kojoj alkilna skupina sadrži 1 do 3 ugljikova atoma,
(iii) skupinom formule $-COOR^{18}$, u kojoj R^{18} je ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma,
(iv) skupinom formule $-CONR^{19}R^{20}$, u kojoj svaki od R^{19} i R^{20} je neovisno, vodikov atom, alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma, ili u kojoj R^{19} i R^{20} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten, i u kojoj je jedan ugljikov atom spomenutog ugljikovodičnog mosta prema potrebi zamijenjen s -O-, -NH-, ili -NMe-,
(v) skupinom formule $-OR^{21}$, u kojoj R^{21} je vodikov atom, ili ravan ili razgranati alkil ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma, u kojoj je jedan ili je više vodikovih atoma spomenute alkilne ili acilne skupine prema potrebi zamijenjeno sa skupinom neovisno odabranom iz razreda kojeg čine -OH, -O-alkil (u kojoj alkilna skupina sadrži 1 to 6 ugljikovih atoma), $-NH_2$, -NHMe i $-NMe_2$,
(vi) skupinom formule $-NR^{23}R^{24}$, u kojoj je svaki od R^{23} i R^{24} neovisno

(a) vodikov atom,
(b) ravan ili razgranati alkil ili acil od 1 do 7 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 7 ugljikovih atoma, u kojoj je spomenuti jedan ili je više vodikovih atoma u spomenutoj alkilnoj ili acilnoj skupini prema potrebi zamijenjeno sa skupinom neovisno odabranom iz razreda kojeg čine -OH, -O-alkil (gdje alkilna skupina ima 1 do 6 ugljikovih atoma), $-NH_2$, -NHMe i $-NMe_2$,
(c) skupina formule - $(CH_2)_m$-COOH, u kojoj m je 0, 1 ili 2,
(d) skupina formule - $(CH_2)_n$-$COOR^{25}$, u kojoj n je 0, 1 ili 2, i u kojoj R^{25} je ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma, ili
(e) skupina formule - $(CH_2)_n$-$COMHR^{25}$, u kojoj n je 0, 1 ili 2, i u kojoj R^{25} je ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma,
(vii) kvaternom skupina formule

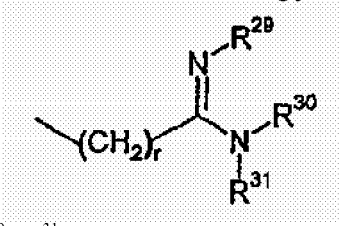


u kojoj svaki od R^{26}, R^{27} i R^{28} je neovisno razgranata ili nerazgranata alkilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma i Q" farmaceutski prihvatljiv ion suprotnog naboja, ili
(viii) cikloalkilnom skupinom od 3 do 7 ugljikovih atoma,

(B) razgranate ili nerazgranate skupine karboksilnih kiselina od 3 do 6 ugljikovih atoma,

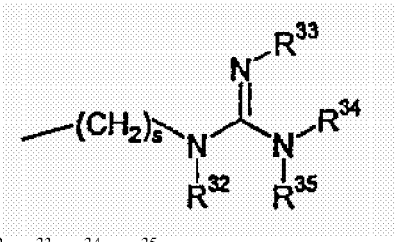
(C) razgranate ili nerazgranate skupine fosfonskih kiselina od 2 do 6 ugljikovih atoma,

(D) razgranate ili nerazgranate skupine sulfonskih kiselina od 2 do 6 ugljikovih atoma, (E) amidino skupine formule



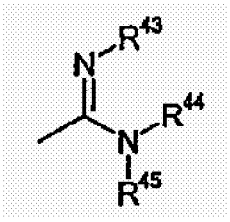
u kojoj r je 2, 3, 4, 5 ili 6, i svaki od R^{29}, R^{30} i R^{31} je neovisno vodikov atom ili alkil od 1 do 3 ugljikova atoma, pri čemu dva od R^{29}, R^{30} i R^{31} mogu dodatno tvoriti zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom(ima) između njih tvore heterociklički prsten,

(F) gvanidino skupine formule



u kojoj s je 2, 3, 4, 5 ili 6, i svaki od R^{32}, R^{33}, R^{34} i R^{35} je neovisno vodikov atom ili alkil od 1 do 3 ugljikova atoma, i gdje dva od R^{32}, R^{33}, R^{34} i R^{35} mogu dodatno tvoriti zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom(ima) između njih tvore heterociklički prsten,

(G) fenil, pri čemu je jedan ili je više vodikovih atoma spomenute fenilne skupine prema potrebi i neovisno zamijenjeno s:
(i) alkilom od 1 do 3 ugljikova atoma,
(ii) -COOH,
(iii) $-SO_2OH$,
(iv) $-PO(OH)_2$,
(v) skupinom formule $-COOR^{36}$, u kojoj R^{36} je ravan ili razgranati alkil od 1 do 5 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 5 ugljikova atoma,
(vi) skupinom formule $-NR^{37}R^{38}$, u kojoj svaki od R^{37} i R^{38} je neovisno vodikov atom, alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma, cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma ili acil od 1 do 7 ugljikovih atoma, ili u kojoj R^{37} i R^{38} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten,
(vii) skupinom formule $-CONR^{39}R^{40}$ u kojoj svaki od R^{39} i R^{40} je neovisno, vodikov atom, alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma, ili u kojoj R^{39} i R^{40} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atom između njih tvore heterociklički prsten, i u kojoj jedan ugljikov atom u spomenutom ugljikovodičnom mostu je prema potrebi zamijenjen s -O-, -NH- ili -NMe-,
(viii) skupinom formule $-OR^{41}$, u kojoj R^{41} je vodikov atom, ili alkil ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma,
(ix) skupinom formule $-SR^{42}$, u kojoj R^{42} je vodikov atom, ili alkilna ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma,
(x) -CN, ili
(xi) amidino skupinom formule



u kojoj je svaki od R^{43}, R^{44} i R^{45} je neovisno vodikov atom ili alkil od 1 do 3 ugljikova atoma, i u kojoj dva od R^{43}, R^{44} i R^{45} mogu dodatno tvoriti zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom(ima) između njih tvore heterociklički prsten,

(H) skupine formule $-NR^{46}R^{47}$, u kojoj svaki od R^{46} i R^{47} je neovisno vodikov atom, fenil koji je prema potrebi mono-ili polisupstituiran s halogenim, ili R^{100b}, gdje je R^{100b} definiran kao ranije,

(I) zasićena ili nezasićena heterociklička skupina odabrana iz razreda kojeg čine imidazolinil, imidazolidinil, pirolinil, pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, tiomorfolinil, tiazolidinil, azepinil, tetrahidropiranii, tetrahidrofuranil, benzo-dioksolil, tetrahidrotiofenil i sulfolanil, pri čemu je spomenuta heterociklička skupina prema potrebi mono- ili polisupstituirana sa skupinama neovisno odabranim iz razreda kojeg čine:
(i) okso,
(ii) $-OR^{101}$, gdje R^{101} je:

(a) vodikov atom,
(b) alkil od 1 do 7 ugljika, pri čemu bilo koji vodikov atom spomenute alkilne skupine je prema potrebi zamijenjen s -OH, $-OR^{110}$, (gdje R^{110} je alkilna skupina od 1 do 6 ugljikovih atoma), $-NH_2$, -NHMe ili $-NMe_2$,
(c) acil od 1 do 7 ugljika, gdje je bilo koji vodikov atom spomenute acilne skupine prema potrebi zamijenjen s -OH, $-OR^{111}$ (gdje R^{111} je alkilna skupina od 1 do 6 ugljikovih atoma), $-NH_2$, -NHMe ili $-NMe_2$,
(d) $-CONR^{102}R^{103}$, gdje svaki od R^{102} i R^{103} je neovisno vodikov atom ili alkil od 1 do 7 atoma, ili gdje R^{102} i R^{103} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten, i gdje je jedan ugljikov atom u spomenutom ugljikovodičnom mostu prema potrebi zamijenjen s -O-, -NH-, ili -NMe-, ili
(e) $-COOR^{104}$, gdje R^{104} je alkil od 1 do 7 atoma,
(iii) $-CONR^{105}R^{106}$, gdje svaki od R^{105} i R^{106} je neovisno:

(a) vodikov atom,
(b) ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 atoma ili cikloalkil od 3 do 7 atoma,
(c) benzoil,
(d) benzil ili
(e) fenil, pri čemu spomenuti fenilni prsten je prema potrebi mono- ili polisupstituiran s $-OR^{112}$, gdje R^{112} je alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma,
ili, gdje R^{105} i R^{106} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten, i pri čemu je jedan ugljikov atom spomenutog ugljikovodičnog mosta prema potrebi zamijenjen s -O-, -NH-, ili -NMe-,
(iv) $-COOR^{107}$, gdje R^{107} je vodikov atom, ili ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 ugljikovih atoma,
(v) ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 ugljikovih atoma, alkenil ili alkinil od 2 to 7 ugljikovih atoma, ili cikloalkil od 3 do 7 ugljika, pri čemu je jedan ili je više vodikovih atoma spomenute alkilne, alkenilne, alkinilne ili cikloalkilne skupina prema potrebi zamijenjeno sa skupinom neovisno odabranom iz razreda kojeg čine:

(a) okso,
(b) -OH,
(c) $-OR^{113}$, u kojoj skupini R^{113} je alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma,
(d) $-OCOCH_3$,
(e) $-NH_2$,
(f) -NHMe,
(g) $-NMe_2$,
(h) $-CO_2H$, i
(i) $-CO_2R^{114}$, gdje R^{114} je alkil od 1 do 3 ugljikova atoma, ili cikloalkil od 3 do 7 ugljika,
(vi) acil od 1 do 7 ugljikovih atoma, koji može biti ravan, razgranat ili ciklički, i pri čemu je jedan ili je više vodikovih atoma spomenute acilne skupine prema potrebi zamijenjeno sa skupinom neovisno odabranom iz razreda kojeg čine:

(a) -OH,
(b) $-OR^{115}$, gdje R^{115} je alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma,

(c) $-NH_2$,
(d) -NHMe,
(e) $-NMe_2$,
(f) -NHCOMe,
(g) okso,
(h) $-CO_2R^{116}$, gdje R^{116} je alkil od 1 do 3 ugljikova atoma,
(i) -CN,
(j) halogeni atomi,
(k) heterocikli odabrani iz razreda kojeg čine imidazolinil, imidazolidinil, pirolinil, pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, tiomorfolinil, tiazolidinil, azepinil, tetrahidropiranil, tetrahidro-furanil, benzodioksolil, tetrahidrotiofenil i sulfolanil, i
(l) aril ili heteroaril odabran iz razreda koji čine fenil, naftil, indolil, tiofenil, piridil, pirimidinil, furil, pirolil, oksazolil, tiazolil, pirazolil, izoksazolil, imidazolil, izotiazolil, oksadiazolil, triazolil, tiadiazolil, piridazinil, pirazinil, triazinil, indolizinil, izoindolil, benzo[b]furanil, benzo[b]tiofenil, indazolil, benztiazolil, benzimidazolil, kinolinil, izokinolinil, purinil, kinolizinil, cinolinil, ftalaninil, kinoksalinil, naftiridinil, pteridinil i kinazolinil,
(vii) $-SO_2R^{108}$, gdje R^{108} je:

(a) aril ili heteroaril koji je odabran iz skupine koju čine fenil, naftil, indolil, tiofenil, piridil, pirimidinil, furil, pirolil, oksazolil, tiazolil, pirazolil, izoksazolil, imidazolil, isotiazolil, oksadiazolil, triazolil, tiadiazolil, piridazinil, pirazinil, triazinil, indolizinil, izoindolil, benzo[b]furanil, benzo[b]tiofenil, indazolil, benztiazolil, benzimidazolil, kinolinil, izokinolinil, purinil, kinolizinil, cinolinil, ftalaninil, kinoksalinil, naftiridinil, pteridinil i kinazolinil, pri čemu spomenuta arilna ili heteroarilna skupina je prema potrebi supstituirana s jednom ili više skupina odabranih iz razreda kojeg čine halogeni atomi, ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljika, i $-OR^{117}$ (gdje R^{117} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma),
(b) heterociklička skupina odabrana iz razreda kojeg čine imidazolinil, imidazolidinil, pirolinil, pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, tiomorfolinil, tiazolidinil, azepinil, tetrahidropiranil, tetrahidro-furanil, benzodioksolil, tetrahidrotiofenil i sulfolanil, pri čemu spomenuta heterociklička skupina je prema potrebi supstituirana s jednom ili više skupina odabranih iz razreda kojeg čine halogeni atomi, ravan ili razgranat alkil od 1 do 6 ugljika, i $-OR^{118}$ (gdje R^{118} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma), ili
(c) ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 atoma, pri čemu je spomenuta alkilna skupina prema potrebi supstituirana s jednom ili više skupina odabranih iz razreda kojeg čine halogeni atomi, ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljika, i $-OR^{119}$ (gdje R^{119} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma),
(viii) $-COR^{109}$, gdje R^{109} je:

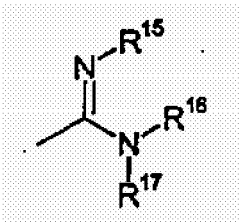
(a) aril ili heteroaril koji je odabran iz razreda kojeg čine fenil, naftil, indolil, tiofenil, piridil, pirimidinil, furil, pirolil, oksazolil, tiazolil, pirazolil, izoksazolil, imidazolil, izotiazolil, oksa-diazolil, triazolil, tiadiazolil, piridazinil, pirazinii, triazinil, indolizinil, izoindolil, benzo[b]furanil, benzo-[b]tiofenil, indazolil, benztiazolil, benzimidazolil, kinolinil, izokinolinil, purinil, kinolizinil, cinolinil, ftalaninil, kinoksalinil, naftiridinil, pteridinil i kinazolinil, pri čemu je spomenuta arilna ili heteroarilna skupina prema potrebi supstituirana s jednom ili više skupina odabranih iz razreda kojeg čine halogeni atomi, ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljika, i $-OR^{120}$ (gdje R^{120} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma),
(b) heterociklička skupina odabrana iz razreda kojeg čine imidazolinil, imidazolidinil, pirolinil, pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, tiomorfolinil, tiazolidinil, azepinil, tetrahidropiranil, tetrahidro-furanil, benzodioksolil, tetrahidrotiofenil i sulfolanil, pri čemu je spomenuti heterociklil prema potrebi supstituiran s jednim ili više halogenih, s ravnim ili razgranatim alkilom od 1 do 6 ugljika, ili $-OR^{121}$ (gdje R^{121} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma), ili
(c) ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 atoma, pri čemu je spomenuta alkilna skupina prema potrebi supstituirana s jednom ili više skupina odabranih iz razreda kojeg čine halogeni atomi, ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljika, i $-OR^{122}$ (gdje R^{122} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma), (ix) -CHO,
(x) halogeni atomi, i
(xi) aril ili heteroaril koji je odabran iz razreda kojeg čine fenil, naftil, indolil, tiofenil, piridil, pirimidinil, furil, pirolil, oksazolil, tiazolil, pirazolil, izoksazolil, imidazolil, izotiazolil, oksa-diazolil, triazolil, tiadiazolil, piridazinil, pirazinil, triazinil, indolizinil, izoindolil, benzo[b]furanil, benzo[b]tiofenil, indazolil, benztiazolil, benzimidazolil, kinolinil, izokinolinil, purinil, kinolizinil, cinolinil, ftalaninil, kinoksalinil, naftiridinil, pteridinil i kinazolinil,
(J) halogeni atomi, i (K) -CN;
X je atom kisika;
R^3 je razgranati ili nerazgranati alkil od 1 do 3 ugljikova atoma;
R^4 je skupina formule $-CH_2R^{55}$ u kojoj R^{55} je:
aril ili heteroaril koji je odabran iz razreda kojeg čine fenil, piridil, i pirimidinil, pri čemu je jedan ili je više vodikovih atoma spomenute arilne ili heteroarilne skupine prema potrebi i neovisno zamijenjeno s:

(A) R^{59b}, koji je aril ili heteroaril odabran iz razreda kojeg čine fenil, tiofenil, piridil, pirimidinil, furil, pirolil, oksazolil, i tiazolil, pri čemu je jedan od vodikovih atoma spomenute arilne ili heteroarilne skupine prema potrebi zamijenjen s:

(i) razgranatim ili nerazgranatim alkilom od 1 do 6 ugljikovih atoma ili cikloalkilom od 3 do 6 ugljikovih atoma, koja alkilna ili cikloakilna skupina je prema potrebi mono- ili polisupstituirana s halogenim ili okso,
(ii) -CN,
(iii) nitro, ili
(iv) halogenim,

(B) metilom, koji je prema potrebi trisupstituiran s atomima fluora ili je prema potrebi monosupstituiran s R^{59b},
(C) razgranatim ili nerazgranatim alkilom od 2 do 6 ugljikovih atoma ili cikloalkilom od 3 do 6 ugljikovih atoma, koja alkilna ili cikloakilna skupina je prema potrebi monosupstituirana s halogenim ili okso,
(D) skupinom formule -$COOR^{67}$, u kojoj R^{67} je ravan ili razgranati alkil od 1 do 5 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 5 ugljikovih atoma,
(E) skupinom formule -COR^{72} u kojoj R^{72} je vodikov atom, ravan ili razgranati alkil od 1 do 5 ugljikovih atoma, cikloalkil od 3 do 5 ugljikovih atoma ili R^{59b},
(F) skupinom formule -OR^{73}, u kojoj R^{73} je vodikov atom, alkil, fluoralkil ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma, ili R^{59b},
(G) -CN,
(H) nitro, ili
(I) halogen;
R^5 je Cl;
Z je =C(H)-; i
R^7 je Cl; ili njihovim farmaceutski prihvatljivim solima.

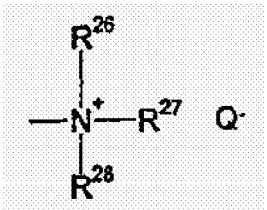
Ipak još veću prednost se daje spojevima formule I, u kojoj:
A^1 je =N-;
A^2 je =C(H)-;
D je =C(R^1)-, =C(H)-, =C(SO_2R^1)-, =C(C(O)H)- ili =C(COR^1)-, gdje je R^1 je odabran iz razreda kojeg čine:
(A) -R^{100c}, koji je:
razgranati ili nerazgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma, alkenil od 2 do 6 ugljikovih atoma ili cikloalkil ili cikloalkenil od 3 do 6 ugljikovih atoma, u kojoj alkilnoj, alkenilnoj, cikloalkilnoj ili cikloalkenilnoj skupini je jedan ili je više vodikovih atoma prema potrebi i neovisno zamijenjeno s:
(i) okso,
(ii) fenilom, pri čemu jedan vodikov atom spomenute fenilne skupine je prema potrebi zamijenjen s:
(a) alkilom od 1 do 3 ugljikova atoma,
(b) -COOH,
(c) -SO_2OH,
(d) -$PO(OH)_2$,
(e) skupinom formule -$COOR^8$, u kojoj R^8 je ravan ili razgranati alkil od 1 do 5 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 5 ugljikovih atoma,
(f) skupinom formule -NR^9R^{10}, u kojoj je svaki od R^9 i R^{10} neovisno vodikov atom, alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma, cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma ili acil od 1 do 7 ugljikovih atoma, ili u kojoj R^9 i R^{10} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten,
(g) skupinom formule -CONR^R^{12}, u kojoj je svaki od R^{11} i R^{12} neovisno vodikov atom, alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma, ili u kojoj R^{11} i R^{12} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten, i u kojoj je jedan ugljikov atom u spomenutom ugljikovodičnom mostu prema potrebi zamijenjen s -O-, -NH-, ili -NMe-,
(h) skupinom formule -OR^{13} u kojoj R^{13} je vodikov atom, ili alkil ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma,
(i) skupinom formule-SR^{14}, u kojoj R^{14} je vodikov atom, ili alkilna ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma,
j) -CN, ili
(k) amidino skupinom formule



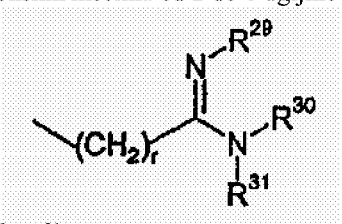
u kojoj je svaki od R^{15}, R^{16} i R^{17} neovisno vodikov atom ili alkil od 1 do 3 ugljikova atoma i u kojoj dva od R^{15}, R^{16} i R^{17} mogu dodatno tvoriti zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom(ima) između njih tvore heterociklički prsten,
(l) skupinom formule -NHCONH-alkil, u kojoj alkilna skupina sadrži 1 do 3 ugljikova atoma,

(m) skupinom formule -NHCOO-alkil, u kojoj alkilna skupina sadrži 1 do 3 ugljikova atoma,
(iii) skupinom formule -$COOR^{18}$, u kojoj R^{18} je ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma,
(iv) skupinom formule -$CONR^{19}R^{20}$, u kojoj je svaki od R^{19} i R^{20} neovisno vodikov atom, alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma, ili u kojoj R^{19} i R^{20} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten, i u kojoj je jedan od ugljikovih atoma u spomenutom ugljikovodičnom mostu prema potrebi zamijenjen s -O-, -NH- ili -NMe-,
(v) skupinom formule -OR^{21}, u kojoj R^{21} je vodikov atom, ili ravan ili razgranat alkil ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma, u kojoj je jedan ili je više vodikovih atoma spomenute alkilne ili acilne skupine prema potrebi zamijenjeno sa skupinom neovisno odabran iz razreda kojeg čine -OH, -O-alkil (gdje alkilna skupina sadrži 1 do 6 ugljikovih atoma), $-NH_2$, -NHMe i $-NMe_2$,
(vi) skupinom formule -$NR^{23}R^{24}$, u kojoj je svaki od R^{23} i R^{24} neovisno

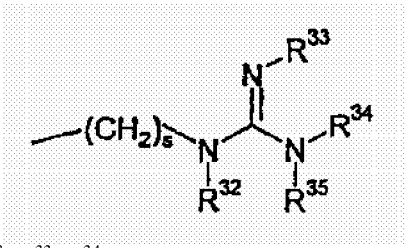
(a) vodikov atom,
(b) ravan ili razgranati alkil ili acil od 1 do 7 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 7 ugljikovih atoma, pri čemu je jedan ili je više vodikovih atoma spomenute alkilne ili acilne skupine prema potrebi zamijenjeno sa skupinom neovisno odabranom iz razreda kojeg čine -OH, -O-alkil (gdje alkilna skupina ima 1 do 6 ugljikovih atoma), $-NH_2$, -NHMe i $-NMe_2$,
(c) skupina formule -$(CH_2)_mCOOH$, u kojoj m je 0, 1 ili 2,
(d) skupina formule -$(CH_2)_nCOOR^{25}$ u kojoj n je 0, 1 ili 2, i u kojoj R^{25} je ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma, ili
(e) skupina formule -$(CH_2)_nCONHR^{25}$, u kojoj n je 0, 1 ili 2, i u kojoj R^{25} je ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma,
(vii) kvaternom skupinom formule



u kojoj svaki od R^{26}, R^{27} i R^{28} je neovisno razgranata ili nerazgranata alkilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma i Q- je farmaceutski prihvatljiv, ili
(viii) cikloalkilnom skupinom od 3 do 7 ugljikovih atoma,
(B) razgranate ili nerazgranate skupine karboksilnih kiselina od 3 do 6 ugljikovih atoma,
(C) razgranate ili nerazgranate skupine fosfonskih kiselina od 2 do 6 ugljikovih atoma,
(D) razgranate ili nerazgranate skupine sulfonskih kiselina od 2 do 6 ugljikovih atoma, (E) amidino skupine formule

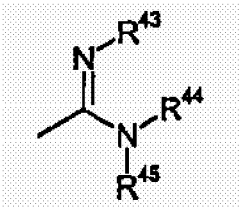


u kojoj r je 2, 3, 4, 5 ili 6, i svaki od R^{29}, R^{30} i R^{31} je neovisno vodikov atom ili alkil od 1 do 3 ugljikova atoma, i u kojoj dva od R^{29}, R^{30} i R^{31} mogu dodatno tvoriti zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom(ima) između njih tvore heterociklički prsten,
(F) gvanidino skupine formule



u kojoj s je 2, 3, 4, 5 ili 6, i svaki od R^{32}, R^{33}, R^{34} i R je neovisno vodikov atom ili alkil od 1 do 3 ugljikova atoma, i u kojoj dva od R^{32}, R^{33}, R^{34} i R^{35} mogu dodatno tvoriti zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom(ims) između njih tvore heterociklički prsten,
(G) fenil, pri čemu je jedan ili je više vodikovih atoma spomenute fenilne skupine prema potrebi i neovisno zamijenjeno s:
(i) alkilom od 1 do 3 ugljikova atoma,

(ii) -COOH,
(iii) $-SO_2OH$,
(iv) $-PO(OH)_2$,
(v) skupinom formule $-COOR^{36}$, u kojoj R^{36} je ravan ili razgranati alkil od 1 do 5 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 5 ugljikovih atoma,
(vi) skupinom formule $-NR^{37}R^{38}$, u kojoj svaki od R^{37} i R^{38} je neovisno vodikov atom, alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma, cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma ili acil od 1 do 7 ugljikovih atoma, ili u kojoj R^{37} i R^{38} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten, (vii) skupinom formule $-CONR^{39}R^{40}$, u kojoj svaki od R^{39} i R^{40} je neovisno vodikov atom, alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma, ili u kojoj R^{39} i R^{38} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten, i u kojoj jedan od ugljikovih atoma u spomenutom ugljikovodičnom mostu je prema potrebi zamijenjen s -O-, -NH- ili -NMe-,
(viii) skupinom formule $-OR^{41}$, u kojoj R^{41} je vodikov atom, ili alkilna ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma,
(ix) skupinom formule $-SR^{42}$, u kojoj R^{42} je vodikov atom, ili alkilna ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma,
(x) -CN, ili
(xi) amidino skupinom formule



u kojoj svaki od R^{43}, R^{44} i R^{45} je neovisno vodikov atom ili alkil od 1 do 3 ugljikova atoma, i u kojoj dva od R^{43}, R^{44} i R^{45} mogu dodatno tvoriti zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom(ima) između njih tvore heterociklički prsten,
(H) skupine formule $-NR^{46}R^{47}$, u kojoj svaki od R^{46} i R^{47} je neovisno vodikov atom, fenil koji je prema potrebi monosupstituiran s halogenim, ili R^{100c}, gdje je R^{100c} definiran kao ovdje ranije,
(I) zasićene ili nezasićene heterocikličke skupine odabrane iz razreda kojeg čine pirolinil, pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil i tiomorfolinil, pri čemu su spomenute heterocikličke skupine prema potrebi mono- ili polisupstituirane sa skupinama neovisno odabranim iz razreda kojeg čine:
(i) okso,
(ii) $-OR^{101}$, gdje R^{101} je:

(a) vodikov atom,
(b) alkil od 1 do 7 ugljikovih atoma, pri čemu bilo koji vodikov atom spomenute alkilne skupine je prema potrebi zamijenjen s -OH, $-OR^{110}$ (gdje R^{110} je alkilna skupina od 1 do 6 ugljikovih atoma), $-NH_2$, -NHMe ili $-NMe_2$,
(c) acil od 1 do 7 ugljikovih atoma, pri čemu bilo koji vodikov atom spomenute acilne skupine je prema potrebi zamijenjen s -OH, - OR^{111} (gdje R^{111} je alkilna skupina od 1 do 6 ugljikovih atoma), $-NH_2$, -NHMe ili $-NMe_2$,
(d) $-CONR^{102}R^{103}$, gdje svaki od R^{102} i R^{103} je neovisno vodikov atom ili alkil od 1 do 7 atoma, ili gdje R^{102} i R^{103} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten, i pri čemu je jedan ugljikov atom u spomenutom ugljikovodičnom mostu prema potrebi zamijenjen s -O-, -NH-, ili -NMe-, ili
(e) $-COOR^{104}$, gdje R^{104} je alkil od 1 do 7 atoma, (iii) $-CONR^{105}R^{106}$, gdje svaki od R^{105} i R^{106} je neovisno:

(a) vodikov atom,
(b) ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 atoma ili cikloalkil od 3 do 7 atoma,
(c) benzoil,
(d) benzil ili
(e) fenil, pri čemu je spomenuti fenilni prsten prema potrebi mono- ili polisupstituiran s $-OR^{112}$, gdje R^{112} je alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma,
ili, gdje R^{105} i R^{106} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten, i gdje jedan ugljikov atom u spomenutom ugljikovodičnom mostu je prema potrebi zamijenjen s -O-, -NH- ili -NMe-,
(iv) $-COOR^{107}$, gdje R^{107} je vodikov atom, ili ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 ugljikovih atoma,
(v) ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 ugljikovih atoma, alkenil ili alkinil od 2 do 7 ugljikovih atoma, ili cikloalkil od 3 do 7 ugljikovih atoma, gdje je jedan ili je više vodikovih atoma spomenute alkilne, alkenilne, alkinilne ili cikloalkilne skupine prema potrebi zamijenjeno sa skupinom neovisno odabranom iz razreda kojeg čine:

(a) okso,
(b) -OH,
(c) $-OR^{113}$, gdje R^{113} je alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma,

(d) -$OCOCH_3$,
(e) -NH_2,
(f) -NHMe,
(g) -NMe_2,
(h) -CO_2H, i
(i) -CO_2R^{114} gdje R^{114} je alkil od 1 do 3 ugljikova atoma, ili cikloalkil od 3 do 7 ugljikovih atoma,
(vi) acil od 1 do 7 ugljikovih atoma, koji može biti ravan, razgranat ili ciklički, i gdje je jedan ili je više vodikovih atoma spomenute acilne skupine prema potrebi zamijenjeno sa skupinom neovisno odabran iz razreda kojeg čine:

(a) -OH,
(b) -OR^{115}, gdje R^{115} je alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma,
(c) -NH_2,
(d) -NHMe,
(e) -NMe_2,
(f) -NHCOMe,
(g) okso,
(h) -CO_2R^{116}, gdje R^{116} je alkil od 1 do 3 ugljikova atoma,
(i) -CN,
(j) halogeni atomi,
(k) heterocikl odabran iz razreda kojeg čine pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil i tiomorfolinil, i
(l) aril ili heteroaril odabran iz razreda kojeg čine fenil, tiofenil, piridil, pirimidinil, furil, pirolil i oksazolil,
(vii) -SO_2R^{108}, gdje R^{108} je:

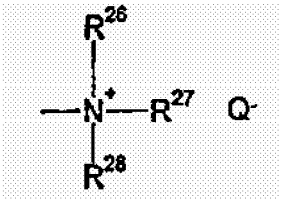
(a) aril ili heteroaril koji je odabran iz skupine koju čine fenil, tiofenil, piridil, pirimidinil, furil, pirolil, oksazolil, tiazolil i pirazolil, pri čemu je spomenuta arilna ili heteroarilna skupina prema potrebi supstituirana s jednom ili više skupina odabranih iz razreda kojeg čine halogeni atomi, ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma, i -OR^{117} (gdje R^{117} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma),
(b) heterociklička skupina odabrana iz razreda kojeg čine pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil i tiomorfolinil, pri čemu je spomenuta heterociklička skupina prema potrebi supstituirana s jednom ili više skupina odabranih iz razreda kojeg čine halogeni atomi, ravan ili razgranat alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma, i -OR^{118} (gdje R^{118} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma), ili
(c) ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 atoma, pri čemu je spomenuta alkilna skupina prema potrebi supstituirana s jednom ili više skupina odabranih iz razreda kojeg čine halogeni atomi, ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma, i -OR^{119} (gdje R^{119} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma),
(viii) -COR^{109}, gdje R^{109} je:

(a) aril ili heteroaril koji je odabran iz razreda kojeg čine fenil, tiofenil, piridil, pirimidinil, furil, pirolil, oksazolil, tiazolil i pirazolil, pri čemu je spomenuta arilna ili heteroarilna skupina prema potrebi supstituirana s jednom ili više skupina odabranih iz razreda kojeg čine halogeni atoma, ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma, i -OR^{120} (gdje R^{120} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma),
(b) heterociklička skupina odabrana iz razreda kojeg čine pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil i tiomorfolinil, pri čemu spomenuti heterociklil je prema potrebi supstituiran s jednim ili više halogenih, ravnih ili razgranatih alkila od 1 do 6 ugljikovih atoma, ili -OR^{121} (gdje R^{121} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma), ili
(c) ravan ili razgranat alkil od 1 do 7 atoma, pri čemu spomenuta alkilna skupina je prema potrebi supstituirana s jednom ili više skupina odabranih iz razreda kojeg čine halogeni atomi, ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma i -OR^{122} (gdje R^{122} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma), (ix) -CHO,
(x) halogeni atomi, i
(xi) aril ili heteroaril koji je odabran iz razreda kojeg čine fenil, tiofenil, piridil, pirimidinil, furil, pirolil, oksazolil, tiazolil, pirazolil, isoksazolil i imidazolil,
(J) halogeni atomi, i (K) -CN;
X je atom kisika;
R^3 je razgranati ili nerazgranati alkil od 1 do 3 ugljikova atoma;
R^4 je skupina formule -CH_2R^{55}, u kojoj, R^{55} je:
fenil, koji je prema potrebi supstituiran u položaju 4 s:
(A) R^{59c}, koji je aril ili heteroaril odabran iz razreda kojeg čine fenil, tiofenil, piridil, pirimidinil i furil, pri čemu jedan od vodikovih atoma spomenute arilne ili heteroarilne skupine je prema potrebi zamijenjen s:
(i) razgranatim ili nerazgranatim alkilom od 1 do 6 ugljikovih atoma ili cikloalkilom od 3 do 6 ugljikovih atoma, koja alkilna ili cikloakilna skupina je prema potrebi mono- ili polisupstituirana s halogenim ili okso,
(ii) -CN,
(iii) nitro, ili
(iv) halogenim,
(B) metilom,

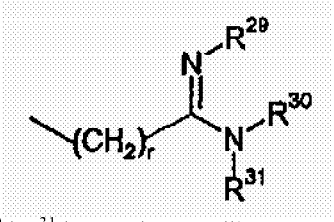
(C) razgranatim ili nerazgranatim alkilom od 2 do 6 ugljikovih atoma ili cikloalkilom od 3 do 6 ugljikovih atoma, koja alkilna ili cikloakilna skupina je prema potrebi monosupstituiran s halogenim ili okso,
(D) skupinom formule -$COOR^{67}$, u kojoj R^{67} je ravan ili razgranati alkil od 1 do 5 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 5 ugljikovih atoma,
(E) skupinom formule -COR^{72}, u kojoj R^{72} je vodikov atom, ravan ili razgranati alkil od 1 do 5 ugljikovih atoma, ili cikloalkil od 3 do 5 ugljikovih atoma,
(F) skupinom formule -OR^{73}, u kojoj R^{73} je vodikov atom, alkil, ili fluoralkil ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma,
(G) -CN, (H) nitro, ili (I) halogenim; R^5 je Cl; Z je =C(H)-; i, R^7 je Cl; ili njihovim farmaceutski prihvatljivim solima.

Daljnji prednosni spojevi formule I jesu oni u kojima:
A^1 je =N~; A^2 je =C(H)-;
D je =C(H)-, =C(SO_2R^1)- ili =C(C(O)R^1)-, gdje je R^1 odabran iz razreda kojeg čine:
(A) -R^{100d}, koji je:
razgranati ili nerazgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma, alkenil od 2 do 6 ugljikovih i atoma ili cikloalkil ili cikloalkenil od 3 do 6 ugljikovih atoma, u kojoj alkilnoj, alkenilnoj, cikloalkilnoj ili cikloalkenilnoj skupini je jedan ili je više vodikovih atoma prema potrebi i neovisno zamijenjeno s: (i) okso,
(ii) skupinom formule -$COOR^{18}$, u kojoj R^{18} je ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma,
(iii) skupinom formule -$CONR^{19}R^{20}$, u kojoj svaki od R^{19} i R^{20} je neovisno vodikov atom, alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma, ili u kojoj R^{19} i R^{20} tvore zasićen ugl j ikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten, i u kojoj jedan ugljikov atom u spomenutom ugljikovodičnom mostu je prema potrebi zamijenjen s -O-, -NH-, ili -NMe-,
(iv) skupinom formule -OR^{21}, u kojoj R^{21} je vodikov atom, ili ravan ili razgranati alkil ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma, u kojoj je jedan ili je više vodikovih atoma spomenute alkilne ili acilne skupine prema potrebi zamijenjeno sa skupinom neovisno odabran iz razreda kojeg čine -OH, -O-alkil (gdje alkilna skupina sadrži 1 do 6 ugljikovih atoma), -NH_2, -NHMe i -NMe_2,
(v) skupinom formule -$NR^{23}R^{24}$, u kojoj svaki od R^{23} i R^{24} je neovisno,

(a) vodikov atom,
(b) ravan ili razgranati alkil ili acil od 1 do 7 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 7 ugljikovih atoma, pri čemu je jedan ili je više vodikovih atoma spomenute alkilne ili acilne skupine prema potrebi zamijenjeno sa skupinom neovisno odabran iz razreda kojeg čine -OH, -O-alkil (gdje alkilna skupina ima 1 do 6 ugljikovih atoma), -NH_2, -NHMe i -NMe_2,
(c) skupina formule -$(CH_2)_m$COOH, u kojoj m je 0, 1 ili 2,
(d) skupina formule - $(CH_2)_n$$COOR^{25}$, u kojoj n je 0, 1 ili 2, i u kojoj R^{25} je ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma, ili
(e) skupina formule - $(CH_2)_n$$CONHR^{25}$, u kojoj n je 0, 1 ili 2, i u kojoj R^{25} je ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma,
(vi) kvaternom skupinom formule

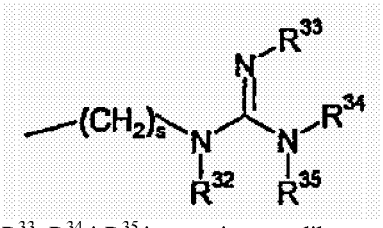


u kojoj svaki od R^{26}, R^{27} i R^{28} je neovisno razgranata ili nerazgranata alkilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma i Q- je farmaceutski prihvatljiv ion suprotnog naboja, ili
(vii) cikloalkilnom skupinom od 3 do 7 ugljikovih atoma,
(B) razgranate ili nerazgranate skupine karboksilnih kiselina od 3 do 6 ugljikovih atoma,
(C) razgranate ili nerazgranate skupine fosfonskih kiselina od 2 do 6 ugljikovih atoma,
(D) razgranate ili nerazgranate skupine sulfonskih kiselina od 2 do 6 ugljikovih atoma, (E) amidino skupine formule



u kojoj r je 2, 3, 4, 5 ili *6,* i svaki od R^{29}, R^{30} i R^{31} je neovisno vodikov atom ili alkil od 1 do 3 ugljikova atoma, i u kojoj dva od R^{29}, R^{30} i R^{31} mogu dodatno tvoriti zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom(ima) između njih tvore heterociklički prsten,

(F) gvanidino skupine formule



u kojoj s je 2, 3, 4, 5 ili 6, i svaki od R^{32}, R^{33}, R^{34} i R^{35} je neovisno vodikov atom ili alkil od 1 do 3 ugljikova atoma, i u kojoj dva od R^{32}, R^{33}, R^{34} i R^{35} mogu dodatno tvoriti zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom (ima) između njih tvore heterociklički prsten,

(G) skupine formule $-NR^{46}R^{47}$, u kojoj svaki od R^{46} i R^{47} je neovisno vodikov atom, fenil koji je prema potrebi monosupstituiran s halogenim, ili R^{100d}, gdje je R^{100d} definiran kao ovdje ranije,

(H) zasićene ili nezasićene heterocikličke skupine odabrane iz razreda kojeg čine pirolinil, pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil i tiomorfolinil, pri čemu spomenute heterocikličke skupine su prema potrebi mono- ili polisupstituirane sa skupinama neovisno odabranim iz razreda kojeg čine:

(i) okso,

(ii) $-OR^{101}$, gdje R^{101} je:

(a) vodikov atom,

(b) alkil od 1 do 7 ugljikovih atoma pri čemu bilo koji vodikov atom spomenute alkilne skupina je prema potrebi zamijenjen s -OH, $-OR^{110}$ (gdje R^{110} je alkilna skupina od 1 do 6 ugljikovih atoma), $-NH_2$, -NHMe ili $-NMe_2$,

(c) acil od 1 do 7 ugljikovih atoma pri čemu je bilo koji vodikov atom spomenute acilne skupine prema potrebi zamijenjen s -OH, $-OR^{111}$ (gdje R^{111} je alkilna skupina od 1 do 6 ugljikovih atoma), -NH2, -NHMe ili -NMe2,

(d) $-CONR^{102}R^{103}$, gdje svaki od R^{102} i R^{103} je neovisno vodikov atom ili alkil od 1 do 7 atoma, ili u gdje R^{102} i R^{103} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten, i gdje je jedan od ugljikovih atoma u spomenutom ugljikovodičnom mostu prema potrebi zamijenjen s -O-, -NH-, ili -NMe-, ili

(e) $-COOR^{104}$, gdje R^{104} je alkil od 1 do 7 atoma,

(iii) $-CONR^{105}R^{106}$, gdje svaki od R^{105} i R^{106} je neovisno:

(a) vodikov atom,

(b) ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 atoma ili cikloalkil od 3 do 7 atoma,

(c) benzoil,

(d) benzil ili

(e) fenil, gdje je spomenuti fenilni prsten prema potrebi mono- ili polisupstituiran s $-OR^{112}$, gdje R^{112} je alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma,

ili gdje R^{105} i R^{106} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten, i gdje je jedan od ugljikovih atom u spomenutom ugljikovodičnom mostu prema potrebi zamijenjen s -O-, -NH-, ili -NMe-,

(iv) $-COOR^{107}$, gdje R^{107} je vodikov atom, ili ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 ugljikovih atoma,

(v) ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 ugljikovih atoma, alkenil ili alkinil od 2 do 7 ugljikovih atoma, ili cikloalkil od 3 do 7 ugljikovih atoma, pri čemu je jedan ili je više vodikovih atoma spomenute alkilne, alkenilne, alkinilne ili cikloalkilne skupine prema potrebi zamijenjeno sa skupinom neovisno odabranom iz razreda kojeg čine:

(a) okso,

(b) -OH,

(c) $-OR^{113}$, u kojoj R^{113} je alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma,

(d) $-OCOCH_3$,

(e) $-NH_2$,

(f) -NHMe,

(g) $-NMe_2$,

(h) $-CO_2H$, i

(i) $-CO_2R^{114}$, gdje R^{114} je alkil od 1 do 3 ugljikova atoma, ili cikloalkil od 3 do 7 ugljikovih atoma,

(vi) acil od 1 do 7 ugljikovih atoma, koji može biti ravan, razgranat ili ciklički, i gdje je jedan ili je više vodikovih atoma spomenute acilne skupine prema potrebi zamijenjeno sa skupinom neovisno odabranom iz razreda kojeg čine:

(a) -OH,

(b) $-OR^{115}$, gdje R^{115} je alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma,

(c) $-NH_2$,

(d) -NHMe,

(e) -NMe_2,
(f) -NHCOMe,
(g) okso,
(h) -CO_2R^{116}, gdje R^{116} je alkil od 1 do 3 ugljikova atoma,
(i) -CN,
(j) halogeni atomi,
(k) heterocikl odabran iz razreda kojeg čine pirolidinl, piperidinil, piperazinil, morfolinil i tiomorfolinil, i
(1) aril ili heteroaril odabran iz razreda kojeg čine fenil, tiofenil, piridil, pirimidinil, furil, pirolil i oksazolil,
(vii) -SO_2R^{108}, gdje R^{108} je:

(a) aril ili heteroaril koji je odabran iz skupine koju čine fenil, tiofenil, piridil, pirimidinil, furil, pirolil, oksazolil, tiazolil i pirazolil, pri čemu je spomenuta arilna ili heteroarilna skupina prema potrebi supstituirana s jednom ili više skupina odabranih iz razreda kojeg čine halogeni atomi, ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma i -OR^{117} (gdje R^{117} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma),
(b) heterociklička skupina odabrana iz razreda kojeg čine pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil i tiomorfolinil, pri čemu spomenuta heterociklička skupina je prema potrebi supstituirana s jednom ili više skupina odabranih iz razreda kojeg čine halogeni atomi, ravan ili razgranat alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma i -OR^{118} (gdje R^{118} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma), ili
(c) ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 atoma, gdje je spomenuta alkilna skupina prema potrebi supstituirana s jednom ili više skupina odabranih iz razreda kojeg čine halogeni atomi, ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma i -OR^{119} (gdje R^{119} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma),
(viii) -COR^{109}, gdje R^{109} je:

(a) aril ili heteroaril koji je odabran iz razreda kojeg čine fenil, tiofenil, piridil, pirimidinil, furil, pirolil, oksazolil, tiazolil i pirazolil, gdje je spomenuta arilna ili heteroarilna skupina prema potrebi supstituirana s jednom ili više skupina odabranih iz razreda kojeg čine halogeni atomi, ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma i -OR^{120} (gdje R^{120} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma),
(b) heterociklička skupina odabrana iz razreda kojeg čine pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil i tiomorfolinil, pri čemu spomenuti heterociklil je prema potrebi supstituiran s jednim ili više halogenih, s ravnim ili razgranatim alkilom od 1 do 6 ugljikovih atoma ili -OR^{121} (gdje R^{121} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma), ili
(c) ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 atoma, gdje je spomenuta alkilna skupina prema potrebi supstituirana s jednom ili više skupina odabranih iz razreda kojeg čine halogeni atomi, ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma i -OR^{122} (gdje R^{122} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma), (ix) -CHO,
(x) halogeni atomi, i
(xi) aril ili heteroaril koji je odabran iz razreda kojeg čine fenil, tiofenil, piridil, pirimidinil, furil, pirolil, oksazolil, tiazolil, pirazolil, izoksazolil i imidazolil, i
(I) halogeni atomi, X je atom kisika;
R^3 je razgranati ili nerazgranati alkil od 1 do 3 ugljikova atoma;
R^4 je skupina formule -CH_2R^{55}, u kojoj,
R^{55} je:
fenil, koji je prema potrebi supstituiran u položaju 4 s:
(A) R^{59d} koji je aril ili heteroaril odabran iz razreda kojeg čine fenil, tiofenil, piridil, pirimidinil i furil, pri čemu je jedan od vodikovih atoma spomenute arilne ili heteroarilne skupine prema potrebi zamijenjen s:
(i) razgranatim ili nerazgranatim alkilom od 1 do 6 ugljikovih atoma ili cikloalkilom od 3 do 6 ugljikovih atoma, koja alkilna ili cikloakilna skupina je prema potrebi mono- ili polisupstituirana s halogenim ili okso,
(ii) -CN,
(iii) nitro, ili
(iv) halogenim,
(B) metilom,
(C) razgranatim ili nerazgranatim alkilom od 2 do 6 ugljikovih atoma ili cikloalkilom od 3 do 6 ugljikovih atoma, koja alkilna ili cikloakilna skupina je prema potrebi monosupstituiran s halogenim ili okso,
(D) skupinom formule -$COOR^{67}$, u kojoj R^{67} je ravan ili razgranati alkil od 1 do 5 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 5 ugljikovih atoma,
(E) skupinom formule -COR^{72} u kojoj R^{72} je vodikov atom, ravan ili razgranati alkil od 1 do 5 ugljikovih atoma, ili cikloalkil od 3 do 5 ugljikovih atoma,
(F) skupinom formule -OR^{73} u kojoj R^{73} je vodikov atom, alkil, ili fluoralkil ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma,
(G) -CN,
(H) nitro, ili
(I) halogen;
R^5 je Cl;
Z je =C(H)-; i,

R^7 je Cl;
ili njihove farmaceutski prihvatljive soli.

Posebno prednosni spojevi formule I su oni u kojima:
A^1 je =N-;
A^2 je =C(H)-;
D je =C(SO_2R^1)- ili =C(C(O)R^1)-, gdje je R^1 odabran iz razreda kojeg čine:
(A) -R^{100e} koji je:
razgranati ili nerazgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma, alkenil od 2 do 6 ugljikovih atoma ili cikloalkil ili cikloalkenil od 3 do 6 ugljikovih atoma, pri čemu u alkilnoj, alkenilnoj, cikloalkilnoj ili cikloalkenilnoj skupini je jedan ili je više vodikovih atoma prema potrebi i neovisno zamijenjeno s:
(i) okso,
(ii) skupinom formule -COOR^{18}, u kojoj R^{18} je ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma,
(iii) skupinom formule -CONR^{19}R^{20} u kojoj svaki od R^{19} i R^{20} je neovisno vodikov atom, alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma, ili u kojoj R^{19} i R^{20} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten, i pri čemu jedan od ugljikovih atoma u spomenutom ugljikovodičnom mostu je prema potrebi zamijenjen s -O-, -NH- ili -NMe-,
(iv) skupinom formule -OR^{21}, u kojoj R^{21} je vodikov atom, ili ravan ili razgranati alkil ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma, u kojoj je jedan ili je više vodikovih atoma spomenute alkilne ili acilne skupine prema potrebi zamijenjeno sa skupinom neovisno odabranom iz razreda kojeg čine -OH, -O-alkil (gdje alkilna skupina sadrži 1 to 6 ugljikovih atoma), -NH_2, -NHMe i -NMe_2, ili
(v) skupinom formule -NR^{23}R^{24} u kojoj svaki od R^{23} i R je neovisno

(a) vodikov atom,
(b) ravan ili razgranati alkil ili acil od 1 do 7 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 7 ugljikovih atoma, u kojoj je jedan ili je više vodikovih atoma spomenute alkilne ili acilne skupine prema potrebi zamijenjeno sa skupinom neovisno odabranom iz razreda kojeg čine -OH, -O-alkil (gdje alkilna skupina ima 1 do 6 ugljikovih atoma), -NH_2, -NHMe i -NMe_2,
(c) skupina formule -$(CH_2)_m$COOH, u kojoj m je 0, 1 ili 2,
(d) skupina formule - $(CH_2)_n$COOR^{25}, u kojoj n je 0, 1 ili 2, i u kojoj R^{25} je ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma, ili
(e) skupina formule - $(CH_2)_n$CONHR^{25}, u kojoj n je 0, 1 ili 2, i u kojoj R^{25} je ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma,
(B) skupine formule -NR^{46}R^{47}, u kojoj svaki od R^{46} i R^{47} je neovisno vodikov atom, fenil koji je prema potrebi monosupstituiran s halogenim, ili R^{100e}, u kojoj R^{100e} je definiran kao ovdje ranije, i
(C) zasićene ili nezasićene heterocikličke skupine odabrane iz razreda kojeg čine pirolinil, pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil i tiomorfolinil, pri čemu je spomenuta heterociklička skupina prema potrebi mono- ili polisupstituirana sa skupinom neovisno odabranom iz razreda kojeg čine:
(i) okso,
(ii) -OR^{101}, gdje R^{101} je:

(a) vodikov atom,
(b) alkil od 1 do 7 ugljikovih atoma pri čemu je bilo koji vodikov atom spomenute alkilne skupina prema potrebi zamijenjen s -OH, -OR^{110} (gdje R^{110} je alkilna skupina od 1 do 6 ugljikovih atoma), -NH_2, -NHMe ili -NMe_2,
(c) acil od 1 do 7 ugljikovih atoma pri čemu bilo koji vodikov atom spomenute acilne skupine je prema potrebi zamijenjen s -OH, -OR^{111} (gdje R^{111} je alkilna skupina od 1 do 6 ugljikovih atoma), -NH_2, -NHMe ili -NMe_2,
(d) -CONR^{102}R^{103}, gdje svaki od R^{102} i R^{103} je neovisno vodikov atom ili alkil od 1 do 7 atoma, ili gdje R^{102} i R^{103} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten, i gdje je jedan od ugljikovih atom u spomenutom ugljikovodičnom mostu prema potrebi zamijenjen s -O-, -NH-, ili -NMe-, ili
(e) -COOR^{104}, gdje R^{104} je alkil od 1 do 7 atoma, (iii) -CONR^{105}R^{106}, gdje svaki od R^{105} i R^{106} je neovisno:

(a) vodikov atom, ili
(b) ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 atoma ili cikloalkil od 3 do 7 atoma,
ili gdje R^{105} i R^{106} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten, i gdje je jedan od ugljikovih atom u spomenutom ugljikovodičnom mostu prema potrebi zamijenjen s -O-, -NH- ili -NMe-,
(iv) -COOR^{107}, gdje R^{107} je vodikov atom, ili ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 ugljikovih atoma,
(v) ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 ugljikovih atoma, alkenil ili alkinil od 2 do 7 ugljikovih atoma, ili cikloalkil od 3 do 7 ugljikovih atoma, pri čemu je jedan ili je više vodikovih atoma spomenute alkilne, alkenilne, alkinilne ili cikloalkilne skupine prema potrebi zamijenjeno sa skupinom neovisno odabranom iz razreda kojeg čine:

(a) okso,
(b) -OH,
(c) -OR^{113}, gdje R^{113} je alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma,
(d) -$OCOCH_3$,
(e) -NH_2,
(f) -NHMe,
(g) -NMe_2,
(h) -CO_2H, i
(i) -CO_2R^{114}, gdje R^{114} je alkil od 1 do 3 ugljikova atoma, ili cikloalkil od 3 do 7 ugljikovih atoma,
(vi) acil od 1 do 7 ugljikovih atoma, koji može biti ravan, razgranat ili ciklički, i gdje je jedan ili je više vodikovih atoma spomenute acilne skupine prema potrebi zamijenjeno sa skupinom neovisno odabranom iz razreda kojeg čine:

(a) -OH,
(b) -OR^{115}, gdje R^{115} je alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma,
(c) -NH_2,
(d) -NHMe,
(e) -NMe_2,
(f) -NHCOMe,
(g) okso,
(h) -CO_2R^{116}, gdje R^{116} je alkil od 1 do 3 ugljikova atoma,
(i) -CN,
(j) halogeni atomi,
(k) heterocikl odabran iz razreda kojeg čine pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil i tiomorfolinil, i
73
(l) aril ili heteroaril odabran iz razreda kojeg čine fenil, tiofenil, piridil, pirimidinil, furil, pirolil i oksazolil,
(vii) -SO_2R^{108}, gdje R^{108} je:

(a) fenil, pri čemu spomenuta fenilna skupina je prema potrebi supstituirana s jednom ili više skupina odabranih iz razreda kojeg čine halogeni atomi, ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma i -OR^{117} (gdje R^{117} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma),
(b) heterociklička skupina odabrana iz razreda kojeg čine pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil i tiomorfolinil, gdje je spomenuta heterociklička skupina prema potrebi supstituirana s jednom ili više skupina odabranih iz razreda kojeg čine halogeni atomi, ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma i -OR^{118} (gdje R^{118} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma), ili
(c) ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 atoma, gdje je spomenuta alkilna skupina prema potrebi supstituirana s jednom ili više skupina odabranih iz razreda kojeg čine halogeni atomi, ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma i -OR^{119} (gdje R^{119} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma),
(viii) -COR^{109}, gdje R^{109} je:

(a) fenil, pri čemu spomenuta fenilna skupina je prema potrebi supstituirana s jednom ili više skupina odabranih iz razreda kojeg čine halogeni atomi, ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma i -OR^{120} (gdje R^{120} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma),
(b) heterociklička skupina odabrana iz razreda kojeg čine pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil i tiomorfolinil, pri čemu spomenuti heterociklil je prema potrebi supstituiran s jednim ili više halogenih, s ravnim ili razgranatim alkilom od 1 do 6 ugljikovih atoma ili
-OR^{121} (gdje R^{121} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma), ili
(c) ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 atoma, gdje je spomenuta alkilna skupina prema potrebi supstituirana s jednom ili više skupina odabranih iz razreda kojeg čine halogeni atomi, ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma i -OR^{122} (gdje R^{122} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma), i (ix) -CHO;
X je atom kisika;
R^3 je razgranati ili nerazgranati alkil od 1 do 3 ugljikova atoma;
R^4 je skupina formule -CH2R^{55}, u kojoj,
R^{55} je:
fenil, koji je prema potrebi supstituiran u položaju 4 s:

(A) R^{59e}, koji je aril ili heteroaril odabran iz razreda kojeg čine fenil, tiofenil, piridil, pirimidinil i furil, pri čemu je jedan od vodikovih atoma spomenute arilne ili heteroarilne skupine prema potrebi zamijenjen s:
(i) metilom,
(ii) -CN,
(iii) nitro, ili
(iv) halogenim,

(B) metilom,
(C) -CN,
(D) nitro, ili
(E) halogenim;
R^5 je Cl;
Z je =C(H)-; i,
R^7 je Cl;
i njihove farmaceutski prihvatljive soli.

Još veću posebnu prednost daje se spojevima formule I u kojoj
A^1 je =N-;
A^2 je =C(H)-,
D je $=C(SO_2R^1)-$ ili $=C(C(O)R^1)-$, gdje R^1 je odabran iz razreda kojeg čine:
(A) $-R^{100e}$, koji je:
razgranati ili nerazgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma, u kojoj alkilnoj ili cikloalkilnoj skupini je jedan do tri vodikova atoma prema potrebi i neovisno zamijenjeno s:
(i) okso,
(ii) skupinom formule $-COOR^{18}$, u kojoj R^{18} je ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma,
(iii) skupinom formule $-CONR^{19}R^{20}$, u kojoj svaki od R^{19} i R^{20} je neovisno vodikov atom, alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma, ili u kojoj R^{19} i R^{20} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten, i gdje je jedan od ugljikovih atom spomenutog ugljikovodičnog mosta prema potrebi zamijenjen s -O-, -NH-, ili -NMe-,
(iv) skupinom formule $-OR^{21}$, gdje R^{21} je vodikov atom, ili ravan ili razgranati alkil ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma, ili
(v) skupinom formule $-NR^{23}R^{24}$, gdje svaki od R^{23} i R^{24} je neovisno

(a) vodikov atom,
(b) ravan ili razgranati alkil ili acil od 1 do 7 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 7 ugljikovih atoma,
(c) skupina formule $-(CH_2)_mCOOH$, u kojoj m je 0, 1 ili 2,
76
(d) skupina formule $-(CH_2)_nCOOR^{25}$, u kojoj n je 0, 1 ili 2, i u kojoj R^{25} je ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma, ili
(e) skupina formule $-(CH_2)_nCONHR^{25}$, u kojoj n je 0, 1 ili 2, i u kojoj R^{25} je ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma, i
(B) zasićena heterociklička skupina odabrana iz razreda kojeg čine pirolidinil, piperidinil, piperazinil/ morfolinil i tiomorfolinil, gdje su spomenute heterocikličke skupine prema potrebi mono- ili di-supstituirane sa skupinom neovisno odabranom iz razreda kojeg čine:
(i) okso,
(ii) $-OR^{101}$, u kojoj R^{101} je:

(a) vodikov atom,
(b) alkil od 1 do 7 ugljikovih atoma gdje je jedan vodikov atom spomenute alkilne skupine prema potrebi zamijenjen s -OH, $-OR^{110}$ (gdje R^{110} je alkilna skupina od 1 do 6 ugljikovih atoma), $-NH_2$, -NHMe ili $-NMe_2$,
(c) acil od 1 do 7 ugljikovih atoma gdje je jedan vodikov atom spomenute acilne skupine prema potrebi zamijenjen s -OH, $-OR^{111}$ (gdje R^{111} je alkilna skupina od 1 do 6 ugljikovih atoma), $-NH_3$, -NHMe ili $-NMe_2$,
(d) $-CONR^{102}R^{103}$, gdje svaki od R^{102} i R^{103} je neovisno vodikov atom ili alkil od 1 do 7 atoma, ili gdje R^{102} i R^{103} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten, i gdje jedan od ugljikovih atom u spomenutom ugljikovodičnom mostu je prema potrebi zamijenjen s -O-, -NH-, ili -NMe-, ili
(e) $-COOR^{104}$, gdje R^{104} je alkil od 1 do 7 atoma, (iii) $-CONR^{105}R^{106}$, gdje svaki od R^{105} i R^{106} je neovisno:

(a) vodikov atom, ili
(b) ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 atoma ili cikloalkil od 3 do 7 atoma, pri čemu je spomenuta alkilna ili cikloalkilna skupina prema potrebi monosupstituirana s -OH, $-OR^{123}$ (gdje R^{123} je alkilna skupina od 1 do 6 ugljikovih atoma), $-NH_2$, -NHMe, $-NMe_2$, pirolidinil, piperidinil, piperazinil ili morfolinil,
ili gdje R^{105} i R^{106} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten, u kojem je jedan od ugljikovih atoma u spomenutom ugljikovodičnom mostu prema potrebi zamijenjen s -O-, -NH- ili -NMe-,
(iv) $-COOR^{107}$, gdje R^{107} je vodikov atom, ili ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 ugljikovih atoma,
(v) ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 7 ugljikovih atoma, gdje je jedan do tri vodikova atoma spomenute alkilne ili cikloalkilne skupine prema potrebi zamijenjeno sa skupinom neovisno odabranom

iz razreda kojeg čine:

(a) okso,
(b) -OH,
(c) -OR^{113}, gdje R^{113} je alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma,
(d) -$OCOCH_3$,
(e) -NH_2,
(f) -NHMe,
(g) -NMe_2,
(h) -CO_2H, i
(i) -CO_2R^{114} gdje R^{114} je alkil od 1 do 3 ugljikova atoma, ili cikloalkil od 3 do 7 ugljikovih atoma
(vi) acil od 1 do 7 ugljikovih atoma, koji može biti ravan, razgranat ili ciklički, i u kojem je jedan ili su dva vodikova atoma spomenute acilne skupine prema potrebi zamijenjena sa skupinom odabran iz razreda kojeg čine:

(a) -OH,
(b) -OR^{115}, gdje R^{115} je alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma,
(c) -NH_2,
(d) -NHMe,
(e) -NMe_2,
(f) -NHCOMe,
(g) okso,
(h) -CO_2R^{116}, gdje R^{116} je alkil od 1 do 3 ugljikova atoma,
(i) -CN,
(j) halogeni atomi,
(k) heterocikli odabrani iz razreda kojeg čine pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil i tiomorfolinil, i
(l) aril ili heteroaril odabran iz razreda kojeg čine fenil, tiofenil, piridil, pirimidinil, furil, pirolil i oksazolil,
(vii) -SO_2R^{108}, gdje R^{108} je:

(a) fenil, gdje je spomenuta fenilna skupina prema potrebi supstituirana s jednom skupinom odabranom iz razreda kojeg čine halogeni atomi, ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma i -OR^{117} (gdje R^{117} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma),
(b) heterociklička skupina odabrana iz razreda kojeg čine pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil i tiomorfolinil, koja spomenuta heterociklička skupina je prema potrebi supstituirana s jednom skupinom odabranom iz razreda kojeg čine halogeni atomi, ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma i -OR^{118} (gdje R^{118} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma), ili
(c) ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 atoma, gdje je spomenuta alkilna skupina prema potrebi supstituirana s jednom skupinom odabranom iz razreda kojeg čine halogeni atomi, ravan ili razgranat alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma i -OR^{119} (gdje R^{119} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma),
(viii) -COR^{109}, gdje R^{109} je:

(a) fenil, gdje je spomenuta fenilna skupina prema potrebi supstituirana s jednom skupinom odabranom iz razreda kojeg čine halogeni atomi, ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma i -OR^{120} (gdje R^{120} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma),
(b) heterociklička skupina odabran iz razreda kojeg čine pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil i tiomorfolinil, pri čemu je spomenuti heterociklil prema potrebi supstituiran s jednim halogenim, ravnim ili razgranatim alkilom od 1 do 6 ugljikovih atoma ili -OR^{121} (gdje R^{121} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma), ili
(c) ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 atoma, gdje je spomenuta alkilna skupina prema potrebi supstituirana s jednom skupinom odabranom iz razreda kojeg čine halogeni atomi, ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma i -OR^{122} (gdje R^{122} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma), i (ix) -CHO;
X je atom kisika;
R^3 je razgranati ili nerazgranati alkil od 1 do 3 ugljikova atoma;
R^4 je skupina formule -CH_2R^{55}, u kojoj
R^{55} je:
fenil, koji je prema potrebi supstituiran u položaju 4 s:
(A) R^{59e}, koji je aril ili heteroaril odabran iz razreda kojeg čine fenil, tiofenil, piridil, pirimidinil i furil, pri čemu je jedan od vodikovih atoma spomenute arilne ili heteroarilne skupine prema potrebi zamijenjen s:
(i) metilom,
(ii) -CN,
(iii) nitro, ili
(iv) halogenom,
(B) metilom,
(C) -CN,

(D) nitro, ili
(E) halogenim;
R^5 je Cl;
Z je =C(H)-; i,
R^7 je Cl; ili njihove farmaceutski prihvatljive soli.
Pretposljednji prednosni spojevi formule I su oni u koj ima
A^1 je =N-;
A^2 je =C(H)-;
D je $=C(SO_2R^1)-$, gdje je R^1 je odabran iz razreda kojeg čine:
(A) metil, i
(B) zasićene heterocikličke skupine odabrane iz razreda kojeg čine pirolidinil, piperidinil, piperazinil i morfolinil, gdje spomenute heterocikličke skupine su prema potrebi mono- ili disupstituirane sa skupinama neovisno odabranim iz razreda kojeg čine:
(i) okso,
(ii) $-OR^{101}$, gdje
R^{101} je:

(a) vodikov atom,
(b) alkil od 1 do 7 ugljika, gdje jedan vodikov atom spomenute alkilne skupine je prema potrebi zamijenjen s -OH, $-OR^{110}$ (gdje R^{110} je alkilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma), $-NH_2$, -NHMe ili $-NMe_2$, ili
(c) acil od 1 do 7 ugljikovih atoma, gdje jedan vodikov atom spomenute acilne skupina je prema potrebi zamijenjen s -OH, $-OR^{111}$ (gdje R^{111} je alkilna skupina od 1 do 6 ugljikovih atoma), $-NH_2$, -NHMe ili $-NMe_2$,
(iii) $-CONR^{105}R^{106}$, gdje svaki od R^{105} i R^{106} je neovisno:

(a) vodikov atom, ili
(b) ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 atoma ili cikloalkil od 3 do 7 atoma, gdje spomenuta alkilna ili cikloalkilna skupina je prema potrebi monosupstituirana s -OH, $-OR^{123}$ (gdje R^{123} je alkilna skupina od 1 do 6 ugljikovih atoma), $-NH_2$, -NHMe, $-NMe_2$, pirolidinil, piperidinil, piperazinil ili morfolinil, ili gdje R^{105} i R^{106} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s duškovim atomom između njih tvore heterociklički prsten, i gdje jedan ugljikov atom u spomenutom ugljikovodičnom mostu je prema potrebi zamijenjen s -O-, -NH-, ili -NMe-,
(iv) $-COOR^{107}$, gdje R^{107} je vodikov atom, ili ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 ugljikovih atoma,
(v) ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 ugljikovih atoma gdje je jedan ili su dva vodikova atoma spomenute alkilne skupine prema potrebi zamijenjena sa skupinama neovisno odabranim iz razreda kojeg čine:
(a) okso,
(b) -OH,
(c) $-OR^{113}$, gdje R^{113} je alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma,
(d) $-OCOCH_3$,
(e) $-NH_2$,
(f) -NHMe,
(g) $-NMe_2$,
(h) $-CO_2H$, i
(i) $-CO_2R^{114}$ gdje R^{114} je alkil od 1 do 3 ugljikova atoma, ili cikloalkil od 3 do 7 ugljikovih atoma,
(vi) acil od 1 do 7 ugljikovih atoma, koji može biti ravan, razgranat ili ciklički, i gdje je jedan ili su dva vodikova atoma spomenute acilne skupine je prema potrebi zamijenjena sa skupinom odabran iz razreda kojeg čine:

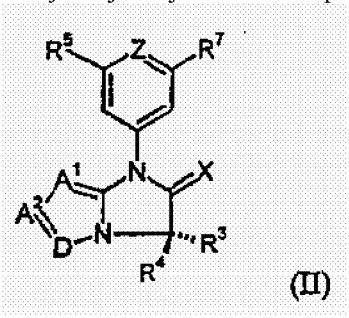
(a) -OH,
(b) $-OR^{115}$, gdje R^{115} je alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma,
(c) $-NH_2$,
(d) -NHMe,
(e) $-NMe_2$,
(f) -NHCOMe,
(g) okso,
(h) $-CO_2R^{116}$, gdje R^{116} je alkil od 1 do 3 ugljikova atoma,
(i) -CN,
(j) halogeni atomi,
(k) heterocikli odabrani iz razreda kojeg čine pirolidinil, piperidinil, piperazinii, morfolinil i tiomorfolinil, i
(l) aril ili heteroaril odabran iz razreda kojeg čine fenil, tiofenil, piridil, pirimidinil, furil, pirolil i oksazolil,
(vii) $-SO_2R^{108}$, gdje R^{108} je:

(a) heterociklička skupina odabrana iz razreda kojeg čine pirolidinil, piperidinil, piperazinii i morfolinil gdje spomenuta heterociklička skupina je prema potrebi supstituirana s jednom skupinom odabranom iz razreda kojeg čine ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma, i $-OR^{118}$ (gdje R^{118} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma),

(viii) -COR^{109}, gdje R^{109} je:
(a) heterociklička skupina odabrana iz razreda kojeg čine pirolidinil, piperidinil, piperazinii i morfolinil gdje spomenuti heterociklil je prema potrebi supstituiran s jednim halogenim, ravnim ili razgranatim alkilom od 1 do 6 ugljikovih atoma, ili -OR^{121} (gdje R^{121} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma), i
(ix) -CHO;
X je atom kisika;
R^3 je metil;
R^4 je skupina formule -CH_2R^{55}/ gdje
R^{55} je:
fenil, koji je prema potrebi supstituiran u položaju 4 s:
(A) R^{59e}, koji je aril ili heteroaril odabran iz razreda kojeg čine fenil, piridil, i pirimidinil,
(B) -CN,
(B) nitro, ili
(C) halogenim;
R^5 je Cl;
Z je =C(H)-; i
R^7 je Cl; ili njihove farmaceutski prihvatljive soli.

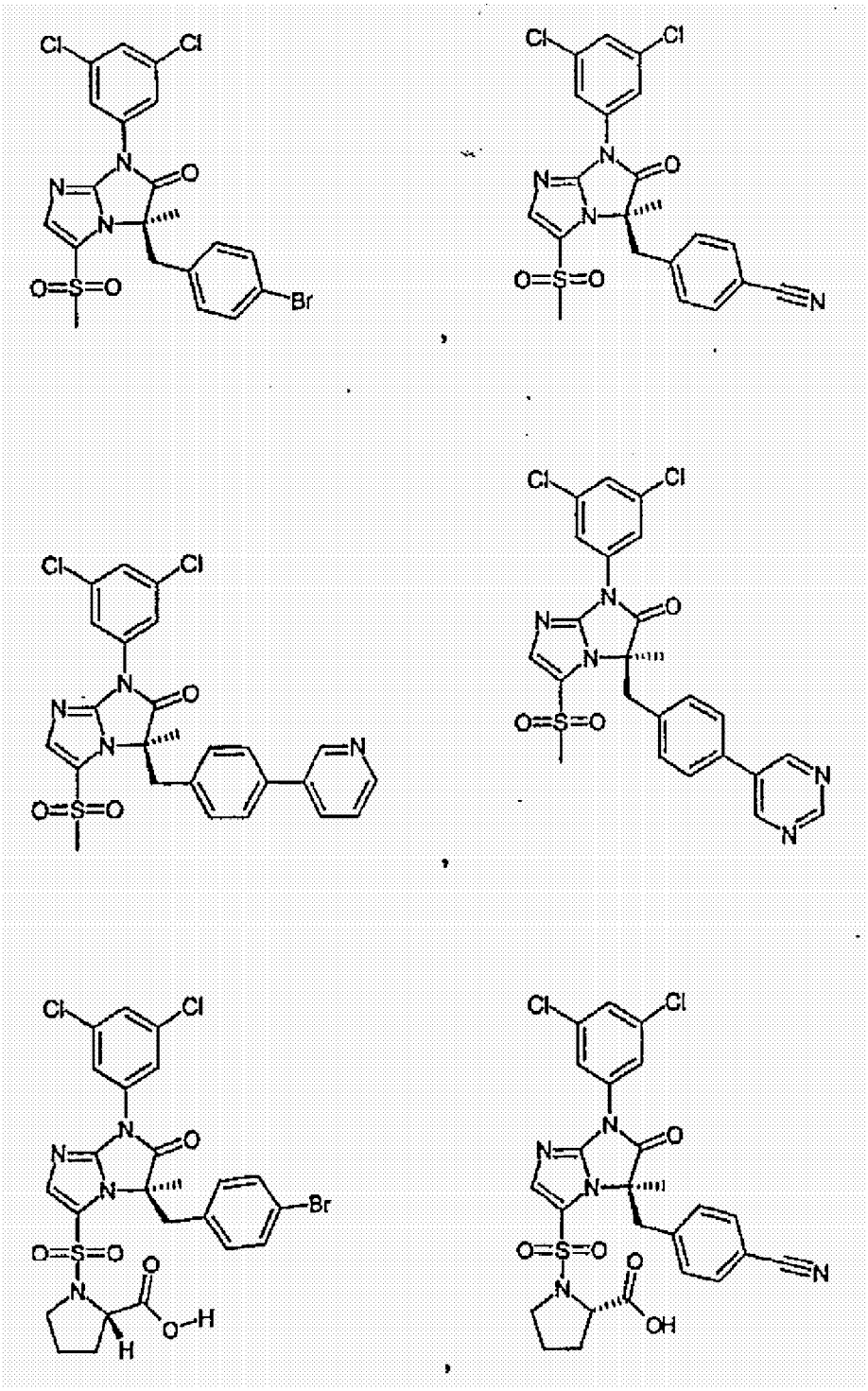
Jasno je da spojevi formule I imaju najmanje jedno središte kiralnosti.

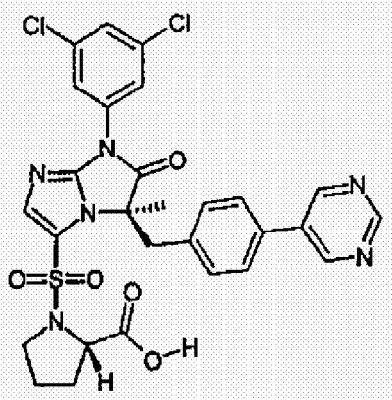
Posljednji prednosni spojevi formule I su oni koji imaju dolje u formuli II prikazanu apsolutnu stereokemiju



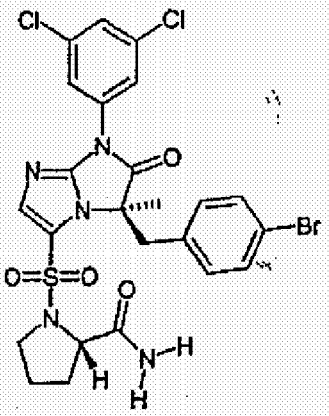
(II)

Također su prednosni slijedeći specifični spojevi:

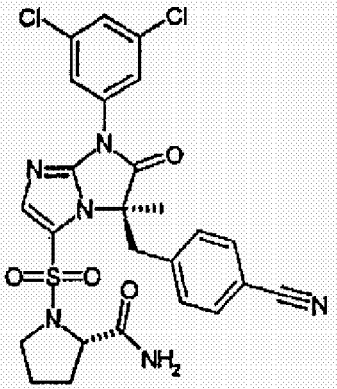




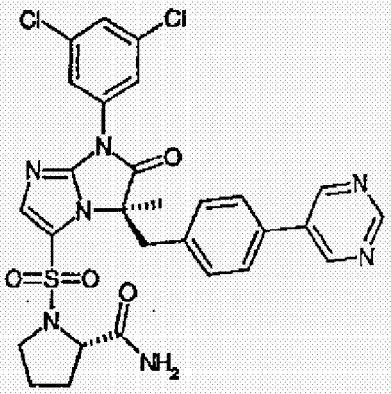
,



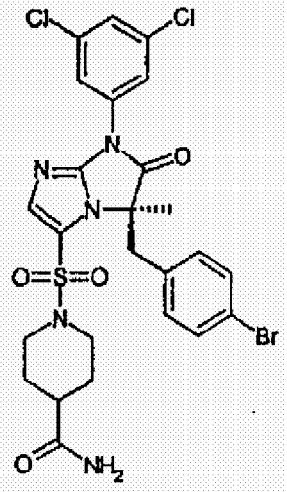
,



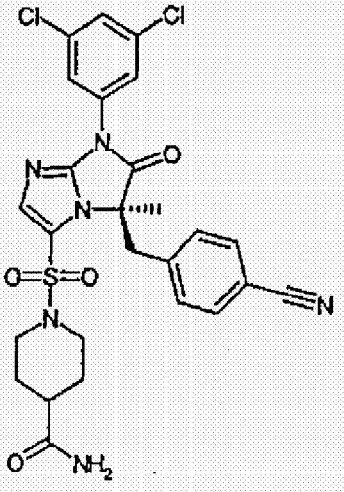
,



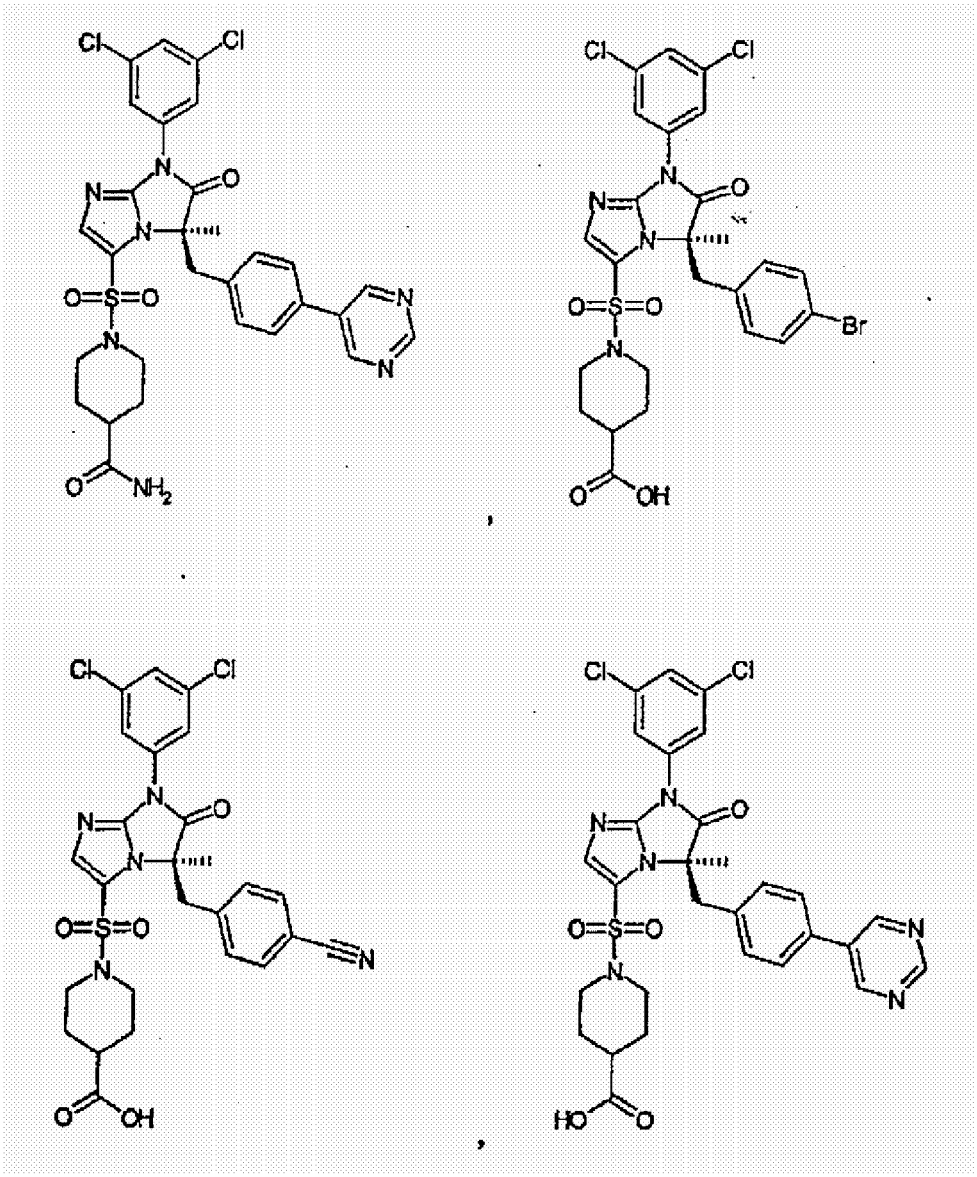
,

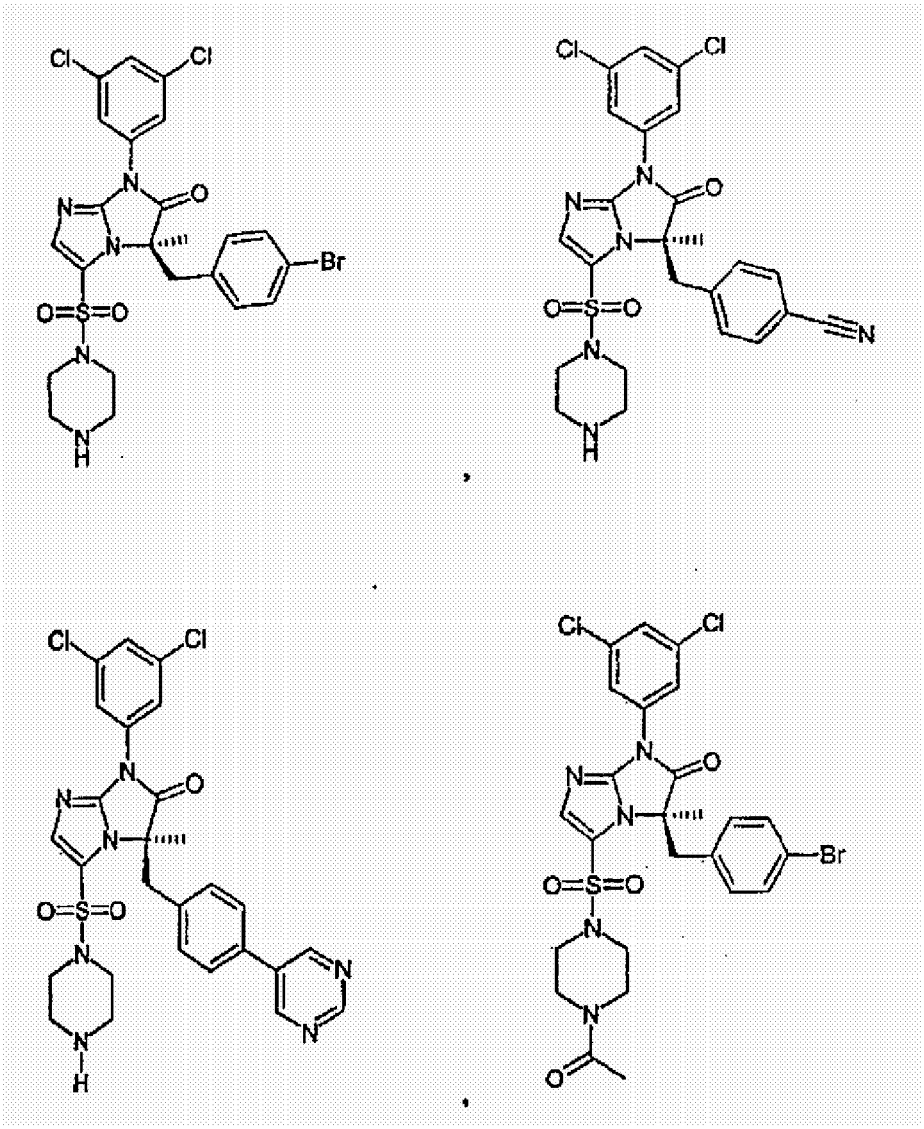


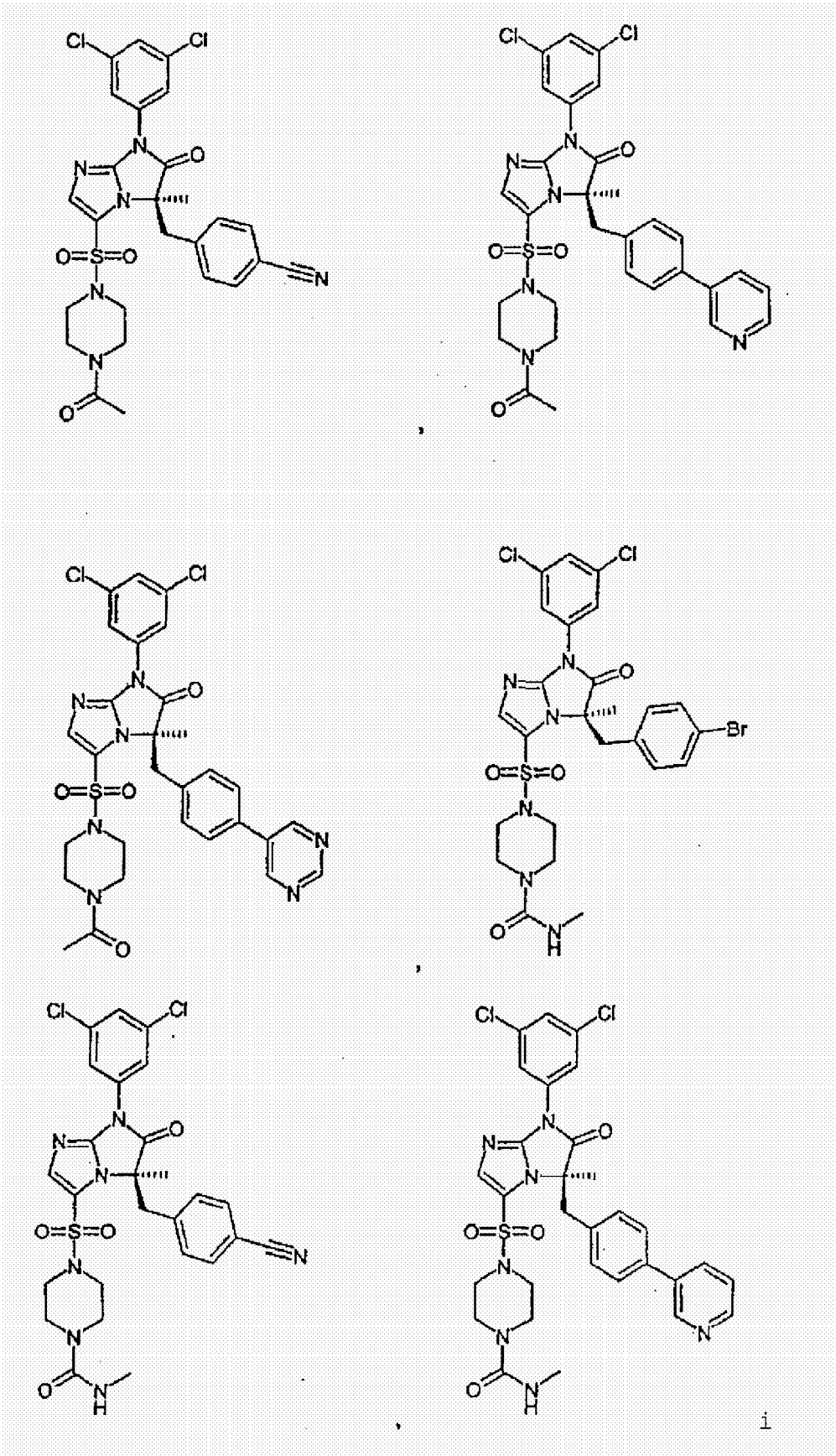
,

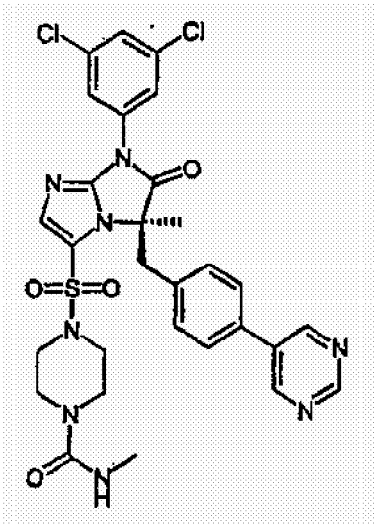


,



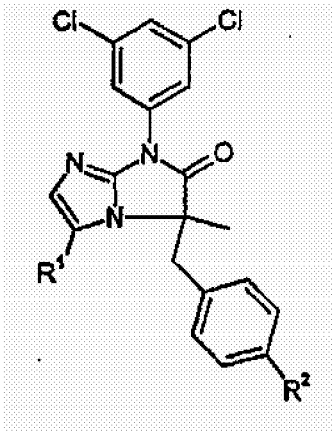






ili njihove farmaceutski prihvatljive soli.

Dodatno treba napomenuti da se određeni spojevi mogu upotrijebiti kao intermedijati u sintezi gore spomenutih spojeva izuma. Posebno, spojevi formule



u kojoj
R^1 je odabran iz razreda kojeg čine:
(A) vodik,
(B) halogeni atomi, i
(C) $SO_2^-M^+$, gdje M^+ je
(i) Li^+,
(ii) Na^+,
(iii) K^+ ili
(iv) MgX^+, gdje X je halogen; i
R^2 je odabran iz razreda kojeg čine:
(A) halogeni atomi,
(B) aril, odabran iz razreda kojeg čine
(i) fenil,
(ii) piridil, i
(iii) pirimidil, i
(C) CN.

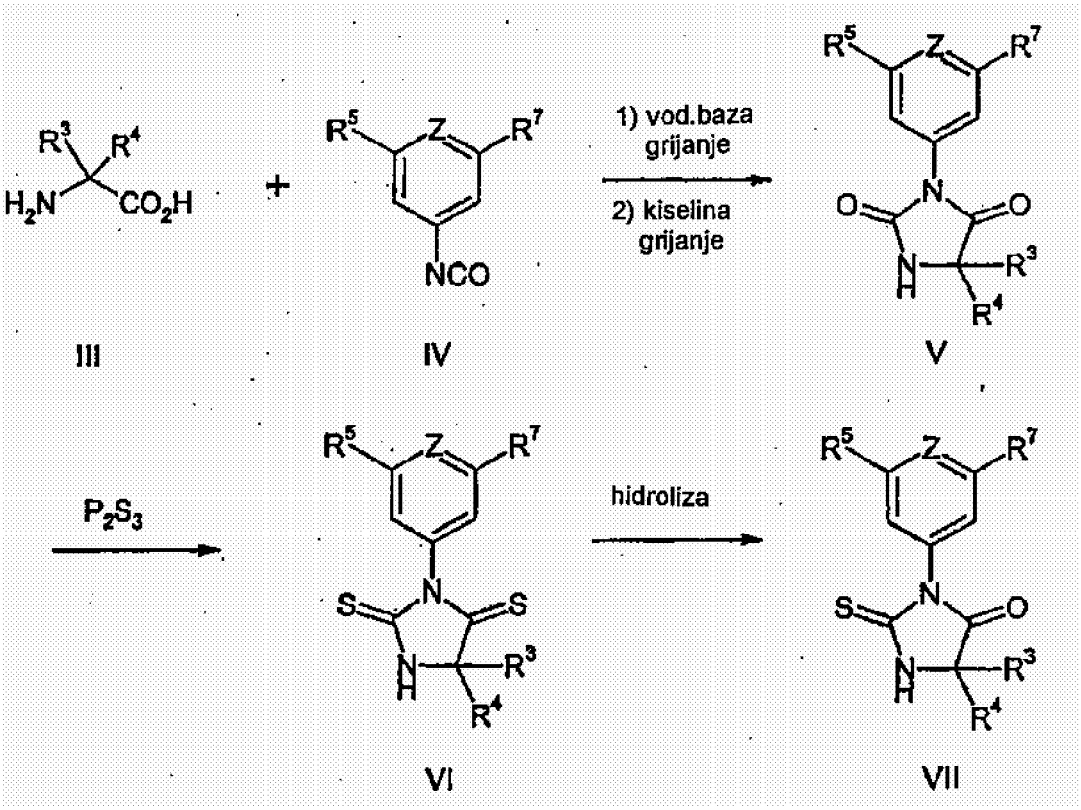
Sinteza spojeva izuma

Spojevi izuma mogu se proizvesti dolje opisanim općim metodama. Tipično, ako se želi, napredovanje reakcije može se pratiti pomoću tankoslojne kromatografije (TLC). Po želji, intermedijati i proizvodi mogu se očistiti kromatografijom na silika gelu i/ili prekristalizacijom, i karakterizirati pomoću jedne ili više slijedećih tehnika: NMR, masenom spektroskopijom i talištem. Polazni materijali reagenti su komercijalno dostupni ili ih stručnjak može proizvesti primjenom metoda opisanih u kemijskoj literaturi.

Intermedijati upotrijebljeni za pripravu spojeva formule I mogu se proizvesti dolje opisanim i u shemi I prikazanim

postupkom.

Shema I



Odgovarajuću amino kiselinu (III) se otopi u vodenoj lužini (kao što je, na primjer, NaOH, KOH, Na_2CO_3, $NaHCO_3$, K_2CO_3 ili $KHCO_3$) i grije se između pribl. 20 i 90°C. U tu mješavinu doda se odgovarajući izocijanat (IV) i dobivenu otopinu se miješa do uglavnom potpunog završetka reakcije. Kad se ohladi, smjesu se za kiseli na i dobivenu ureido-octenu kiselinu se izolira filtracijom ili ekstrakcijom u organsko otapalo. Odstranjivanjem otapala dobije se intermedijarnu ureido-octenu kiselinu. Na način koji je opisao Sauli (US patent 4,099,008), intermedijarnu ureido-octenu kiselinu se ciklizira grijanjem u prisutnosti katalitičke količine kiseline (kao što je, na primjer, sumporna kiselina, metansulfonska kiselina, benzensulfonska kiselina ili solna kiselina) u organskom ili vodenom otapalu, čime se dobije željeni hidantoin (V). Obrada se sastoji u tome da se hidantoin skupi filtracijom i očisti, na primjer, kromatografijom na silica gelu ili prekristalizacijom.

Ako se želi tiokarbonil VII, iz literature je poznato nekoliko reagenata koji će karbonile pretvoriti u tiokarbonile. Tipična sekvenca uključuje grijanje polaznog materijala sa sredstvom kao što je P_2S_3 u otapalu visokog vrelišta, kao što je tetralin tijekom vremena izmedu 1 i 48 sati.

Izolacija proizvoda vrši se pod relativno standardnim uvjetima, kao što je razredivanje smjese u organskom otapalu, kao što je EtOAc i ispiranje te smjese s vodom i sa zasićenom vodenom otopinom NaCl i zatim sušenje i koncentriranje. Čišćenje se vrši kromatografijom na silika gelu ili prekristalizacijom, čime se dobije spoj VI.

Intermedijat VI može se selektivno hidrolizirati u željeni monotiokarbonilni spoj ovisno o izboru uvjeta. Općenito, tiokarbonil u položaju 4 prstena je mnogo osjetljiviji pod nukleofilnim uvjetima. On se može prevesti u 4-okso spoj (VII) obradom s vodenim etanolaminom i zatim kiselom hidrolizom. Čišćenje se lako provodi kromatografijom na silika gelu ili prekristalizacijom.

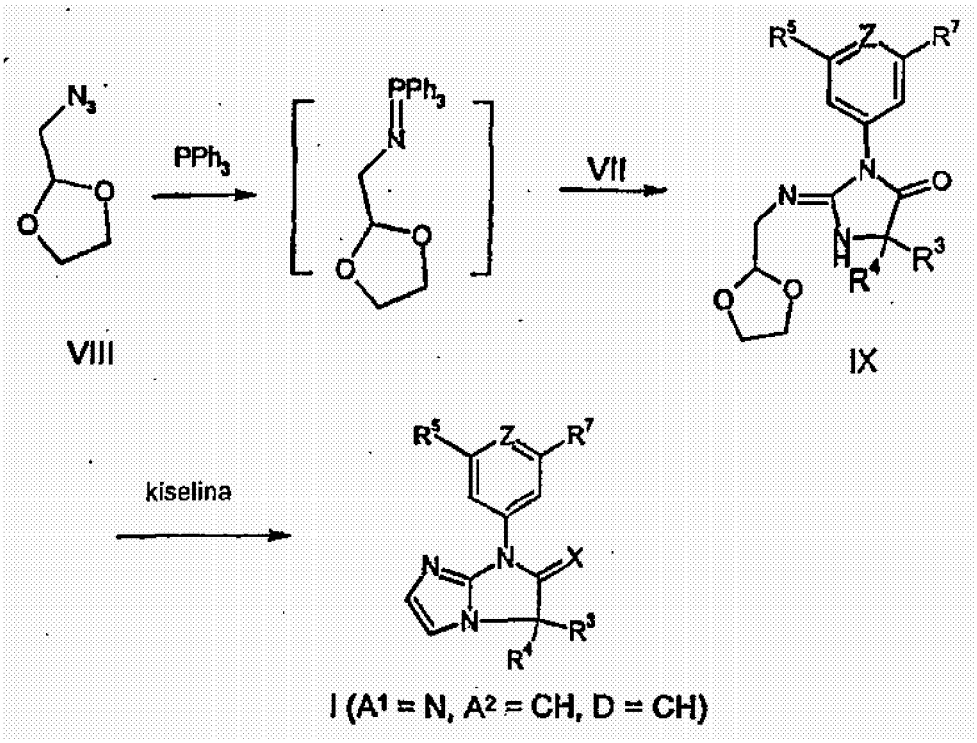
Alternativno, metil ili etil ester spoja III može reagirati s aril tioizocijanatom (IV; -NCS umjesto -NCO) u prikladnom otapalu, kao što je 1,4-dioksan, u inertnoj atmosferi pri pribl. 50-100°C kroz pribl. 1 - 24 h, čime se dobije VII.

Ako se upotrijebi racemičan spoj III ili ester spoja III, proizvod (V ili VII) je racemičan na asimmetričnom ugljiku. Ako se kao polazni amterijal upotrijebi jedan enantiomer spoja III ili ester spoja III, dobije se jedan enantiomer spoja V ili VII.

Spojevi formule I u kojoj A^1 = N, A^2 = CH i D = CH, mogu se sintetizirati na način koji je prikazan u shemi II i dolje je

opisan.

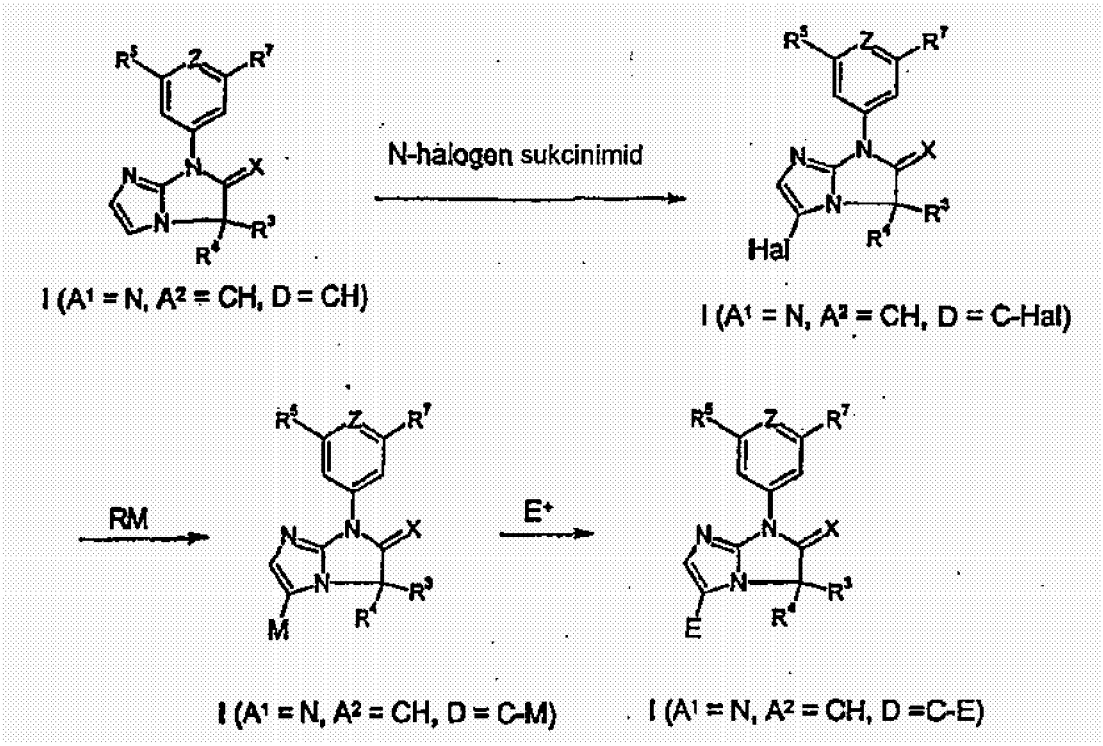
Shema II



Azid VIII se doda u otopinu PPh_3 u prikladnom otapalu kao što je toluen, u inertnoj atmosferi i pusti se miješati pri sobnoj temperature pribl. 12-24 h. Zatim se doda odgovarajući tiohidantoin VII i reakcijsku smjesu se grije u inertnoj atmosferi, povoljno u začepljenoj posudi pri pribl. 130-140°C tijekom pribl. 1-4 dana, čime se nakon koncentriranja i čišćenja kromatografijom na silika gelu dobije spoj IX. U otopinu DC-a u otapalu kao što je dikloretan doda se kiselinu, kao što je trifluoroctena kiselina, i grije se u inertnoj atmosferi pribl. 12 - 24 h pri pribl. 50-100°C, čime se, nakon standardne obrade i čišćenja dobije spoj I (A^1 = N, A^2 = CH, D = CH).

Analozi spoja spoja I (A = N, = CH) u kojima je D ugljik supstituiran s raznim skupinama, kao što je halogen, CM, CHO, alkilna skupina, alkil ili aril sulfid, sulfoksid ili sulfon, mogu se proizvesti kako je dolje opisano i prikazano u shemi III.

Shema III



U shemi III, M je atom metala kao što je Li ili -Mg, Hal je Cl, Br ili J i E je funkcionalna skupina koja se može prenijeti pomoću elektrofilnog reagenta, i ona može biti, ali se ne ograničava samo na Cl, Br, J, CN, alkil, CHO, SO_2M, SO_2R ili CO_2R, gdje R je alkil ili aril.

Željeni N-halosukcinimid (pribl. 1 mol ekvivalent) doda se u obrocima u otopinu spoja I (A^1 = N, A^2 = CH, D = CH), u prikladnom otapalu kao što je metilen klorid pri pribl. -10°C do sobne temperature, prednosno pri pribl. 0°C, i miješa se pribl. 2 do 15 h. Nakon obrade i čišćenja, dobije se spoj I (A^1 = N, A^2 = CH, D = C-Cl, C-Br, C-J).

S halogenim supstituirani spoj I (A^1 = N, A^2 = CH, D = C-Cl, C-Br, C-J) može se prevesti u organometalni intermedijat I (A^1 = N, A^2 = CH, D = C-M, gdje M je atom metala, kao što je Li ili Mg) obradom s organometalnim reagentom, kao što je alkil ili aril litij ili Grignardov reagent. Organometalni intermedijat može reagirati s elektrofilom, kao što je N-klor-, brom- ili jod-sukcinimid, tosil cijanid, alkil ili aril sulfonil klorid, alkil ili aril disulfid, alkil- ili ariltiosulfonat, alkil ili aril kloroformat, alkil halid, N,N-dimetilformamid ili sumporni dioksid, čime se dobije anolog spoja I (A^1 = N, A^2 = CH) gdje D je ugljik supstituiran s raznim skupinama, kao što je Cl, Br, J, CN, alkilna skupina, alkil ili aril sulfon, alkil ili aril sulfid, CHO, ili sulfinatna sol. Sulfidi se mogu dalje oksidirati s reagentom kao što je kalijev peroksimonosulfat, ili m-klorbenzojeva kiselina, čime se dobiju sulfoksidi ili sulfoni. Sulfinatne soli mogu se dalje transformirati, čime se dobiju sulfoni i sulfonamidi kako je dolje opisano.

Pobliže, spojevi I (A^1 = N, A^2 = CH) s D = CN mogu se dobiti reakcijom otopine odgovarajućeg halogenida, ponajprije jodida I (A^1 = N, A^2 = CH, D = C-J), u otapalu kao što je THF s alkil magnezijevim reagentom, kao što je ciklopentil magnezijev bromid, pri pribl. -78 do 0°C, ponajprije pribl. -30 do -40°C, u inertnoj atmosferi za pribl. 1 do 5 h, čime se dobije organomagnezijev spoj I (A^1 = N, A^2 = CH, D = C-Mg). Zatim se doda tosil cijanid i reakcijsku smjesu se pusti da se postupno zagrije na sobnu temperaturu i reagira pribl. 1 do 24 h. Nakon obrade i čišćenja dobije se spoj I (A^1 = N, A^2 = CH, D = C-CN).

Spojevi I (A^1 = N, A^2 = CH, D - C-SO_2R, gdje R = alkil ili aril) mogu se dobiti reakcijom organomagnezijevog spoja I (A^1 =N, A^2 = CH, D = C-Mg) dobivenog kao gore s alkil ili aril sulfonil kloridom. Alternativno, može se dodati alkil-ili arildisulfid, ili alkil- ili ariltiosulfonat (proizveden oksidacijom odgovarajućeg alkil ili aril disulfida, na primjer s m-klorperoksibenzojevom kiselinom u prikladnom otapalu kao što je metilen klorid) i zatim grijanjem reakcijske smjese 1 do 3 h pri pribl. temperaturi refluksa otapala, čime se nakon obrade i čišćenja dobije spoj I (A^1 = N, A^2 = CH, D = C-SR, gdje R = alkil ili aril). Dobivcni proizvod možc sc oksidirati u odgovarajući sulfoksid ili sulfon s prikladnim oksidacijskim sredstvom kao što je kalijev peroksimonosulfat ili m-klorperoksi-benzojeva kiselina.

Spojevi I (A^1 = N, A^2 = CH) s D = C-TOR, gdje R je alkilna ili arilna skupina, mogu se dobiti reakcijom organomagnezijevog spoja dobivenog kao gore s odgovarajućim alkil ili aril kloroformatom, u otapalu kao što je THF,

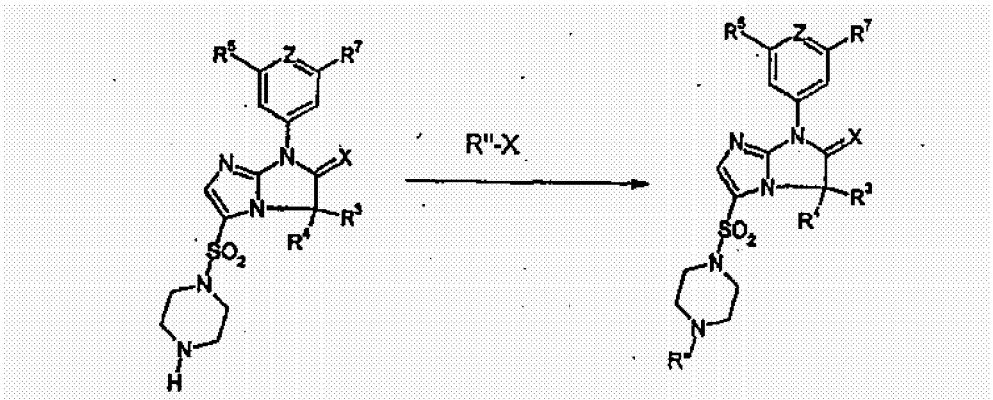
pri pribl. -20 do -78°C, prednosno pribl. -40°C, u inertnoj atmosferi za pribl. 15 min do 1 h i zatim se pusti reakcijsku smjesu zagrijati na sobnu temperaturu kroz pribl. 30 min do 1 h. Nakon gašenja, na primjer s vodenim natrijevim bikarbonatom, te obrade i čišćenja, dobije se spoj I (A^1 = N, A^2 = CH, D = C-CO_2R).

Spojevi I (A^1 = N, A^2 = CH) s D = C-CHO, mogu se dobiti reakcijom otopine odgovarajućeg halogenida, ponajprije jodida (I: A^1 = N, A^2 = CH, D = C-J), u otapalu kao što je THF s alkil liti j em, kao što je n-BuLi pri pribl. -50 do -120°C, prednosno pribl. -100°C, u inertnoj atmosferi za pribl. 15 min do 1 h. Doda se N,N-dimetil-formamid i reakcijsku smjesu se pusti da se postupno zagrije na pribl. 0°C i miješa se pribl. 1 h. Nakon gašenja, na primjer s vodenim amonijevim kloridom, te obrade i čišćenja, dobije se spoj I (A^1 = N, A^2 = CH, D = C-CHO).

Određeni spojevi izuma mogu se također sintetizirati reakcijom organomagnezijevog intermedijata obivenog kao gore sa sumpornim dioksidom, čime se dobije intermedijarnu magnezijevu sulfinatnu sol. Taj intermedijat može reagirati s reagentima za alkiliranje, kao što je alkil halogenid, čime se dobiju dodatni spojevi formule I (A^1 = N, A^2 = CH) s D = C-SO_2R (R = alkil). Intermedijarna magnezijeva sulfinatna sol može također reagirati s N-klorsukcinimidom, čime se dobije sulfonil klorid I (A^1 = N, A^2 = CH, D = O SO2C1). Sulfonil klorid može zatim reagirati s aminima, čime se dobiju željeni sulfonamidi I (A^1 = N, A^2 = CH, D = C-$SO_2$2NRR', gdje R i R' predstavljaju vodikov atom, alkil ili arilnu skupinu, ili zajedno tvore dio heterocikličkog prstena).

Analozi spoja I (A^1 = N, A^2 = CH) s D = C-SO_2NRR', gdje R i R' zajedno tvore dio heterocikličkog prstena i gdje R i/ili R' sadrži drugi dušik, na primjer piperazin, mogu se dalje supstituirati na drugom dušiku, na primjer s acilom, alkilom, arilom, karbamilom ili sulfonilom, kako je opisano dolje i prikazano u shemi IV.

Shema IV



U shemi IV, R" je funkcionalna skupina koja se može transformirati pomoću elektrofilnog reagenta i može biti, ali se ne ograničava samo na alkilmu skupinu, COR, CONRR', CO_2R ili SO_2R, gdje R ili R' predstavljaju alkil ili aril.

Spoj koji nosi heteroatom može reagirati s reagentima kao što su alkanoil ili aroil klorid, alkanoil ili aroil anhidrid, alkil halid, alkil ili aril sulfonil klorid ili alkil ili aril izocijanat, čime se dobiju spojevi I (A^1 = N, A^2 = CH) gdje D je ugljik supstituiran sa sulfonamidom koji se sam može dalje supstituirati s raznim skupinama kao što su alkil ili aril amidi, alkil amini, alkil ili aril sulfonamidi, i alkil ili aril uree.

Pobliže, spojevi I (A^1 = N, A^2 = CH) i gdje D je ugljik supstituiran s piperazinsulfonamidom, koji se sam može dalje N-acilirati, mogu se dobiti reakcijom otopine odgovarajućeg piperazinsulfonamida, u otapalu kao što je N,N-dimetilformamid, s odgovarajućom karboksilnom kiselinom, u prisutnosti sredstva za povezivanje, kao što je na polistirensku smolu povezani karbodiimid, pri pribl. 20°C za pribl. 2 do 24 h.

Nakon obrade i čišćenja, dobiju se spojevi I (A^1 = N, A^2 = CH) gdje D = je ugljik supstituiran s acilatiranim piperazinsulfonamidom.

Alternativno, ovi spojevi se mogu dobiti reakcijom otopine odgovarajućeg piperazinsulfonamida, u otapalu kao što je diklormetan s odgovarajućim alkanoil ili aroil kloridom, u prisutnosti baze, kao što je trietilamin, pri pribl. -20 do 20°C, prednosno pribl. 0°C za pribl. 15 min do 2 h. Nakon gašenja, na primjer s vodenim natrijevim bikarbonatom, te obrade i čišćenje, dobiju se željeni acilirani piperazinsulfonamidi.

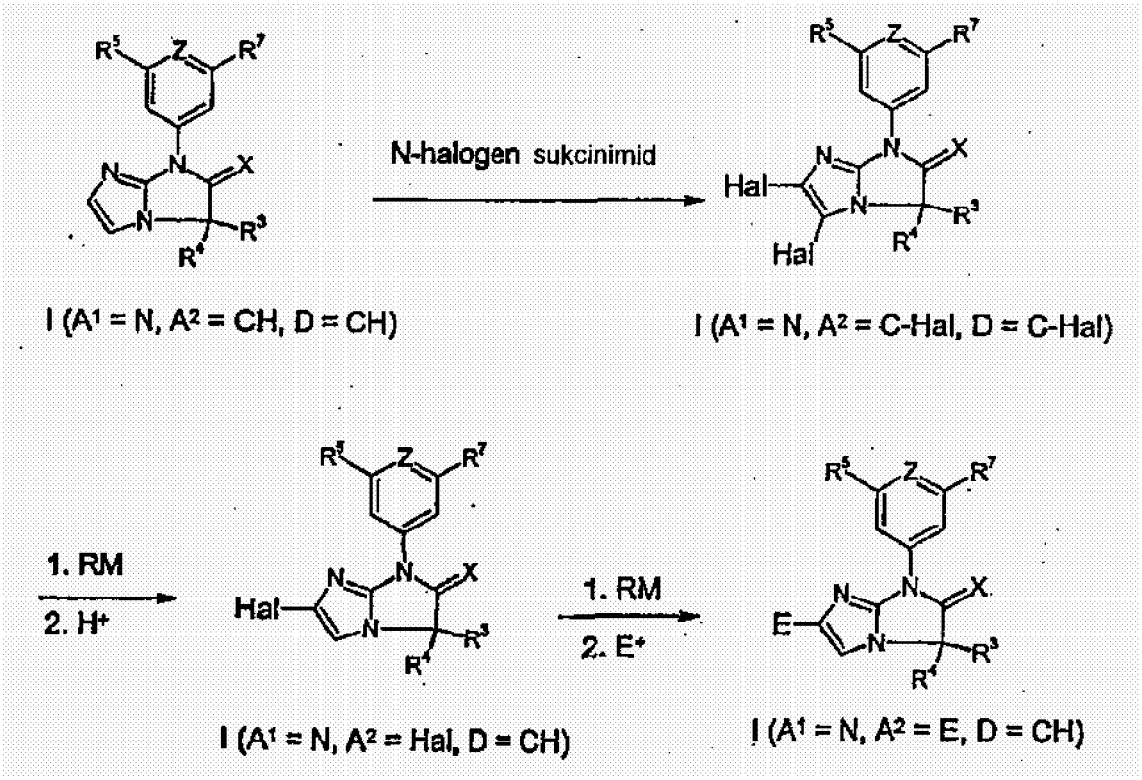
Spojevi I (A^1 = N, A^2 = CH) i gdje D je ugljik supstituiran s piperazinsulfonamidom, koji sam sudjeluje dodatno u urea povezivanju, može se dobiti reakcijom otopine odgovarajućeg piperazinsulfonamida u otapalu kao što je diklormetan s odgovarajućim izocijanatom, pri pribl. O do 40°C, prednosno pri pribl. 20°C za pribl. 2 do 24 h. Nakon obrade i čišćenje, dobiju se spojevi I (A^1 = N, A^2 = CH) i gdje D = je ugljik supstituiran s piperazinsulfonamidom s funkcionalnom skupinom uree.

Alternativno, spojevi I (A = N, = CH) i gdje D je ugljik supstituiran s piperazinsulfonamidom, koji se sam dalje N-sulfonilira, mogu se dobiti reakcijom otopine odgovarajućeg piperazinsulfonamida u otapalu kao što je diklormetan s odgovarajućim sulfonil kloridom, u prisutnosti baze, kao što je trietilamin, pri pribl. -20 do 20°C, prednosno pri pribl. 0°C za pribl. 15 min do 2 h. Nakon gašenja, na primjer s vodenim natrijevim bikarbonatom, te obrade i čišćenje, dobiju se spojevi I (A^1 = N, A^2 = CH) i gdje D = je ugljik supstituiran sa sulfoniliranim piperazinesulfonamidom.

Transformacije funkcionalnih skupina, koje su dobro poznate u struci, mogu se primijeniti za modificiranje supstituenata na D kako je gore prikazano, čime se dobiju dodatni spojevi izuma.

Analozi spoja I (A = N, D = CH) gdje A^2 je ugljik supstituiran s raznim skupinama, kao što je halogen, CN, CHO, alkilna skupina, alkil ili aril sulfid, sulfoksid ili sulfon, mogu se proizvesti kako je opisan dolje i prikazano u shemi V. U shemi V, M je atom metala, kao što je Li ili Mg, Hal je Cl, Br ili J, i E je funkcionalna skupina koja se može transformirati s elektrofilnim reagentom i može biti ali se ne ograničava samo na Cl, Br, J, CN, alkil, CHO, SO_2M, SO_2R ili CO_2R, gdje R je alkil ili aril.

Shema V



Željeni N-halosukcinimid (pribl. 2 mol ekvivalenta u odnosu na spoj I) doda se u obrocima k otopini spoja I (A^1 = N, A^2 = CH, D = CH), u prikladnom otapalu kao što je metilen klorid pri pribl. -10°C do sobne temperature, prednosno pri pribl. 0°C, i mijcša sc pribl. 2 do 15 h. Nakon obradc i čišćcnja, dobijc sc spoj I (A^1 = N, A^2 = D = C-Cl, C-Br ili C-J).

Spoj I (A^1 = N, A^2 = D = C-Cl, C-Br ili C-J) može se miješati u otapalu kao što je THF s alkil magnezijevim bromidom, kao što je ciklopentil magnezijev bromid, pri pribl. -78 do 0°C, prednosno pri pribl. -30 do -40°C, u inertnoj atmosferi, tijekom pribl. 1 do 5 h. Zatim se doda vodenu kiselinu, kao što je u solna kiselina ili zasićenu otopinu NH_4Cl. Nakon obrade i čišćenje dobije se spoj I (A^1 - N, A^2 - C-Cl, C-Br ili C-J, i D - CH).

S halogim supstituirani spoj I (A^1 = N, A^2 = C-Cl, C-Br ili C-J, i D = CH) može se transformirati u organo-metalni intermedijat I (A^1 = N, A^2 = OM, D = CH, gdje M je atom metala, kao što je Li ili Mg) reakcijom s organo-metalnim reagentom, kao što je alkil ili aril litijev ili magnezijevev reagent. Taj organometalni intermedijat može reagirati s elektrofilom, kao što je N-klor-, brom- ili jodsukcinimid, tosil cijanid, alkil halid, alkil ili aril sulfonil klorid, alkil ili aril

disulfid, alkil- ili aril-tiosulfonat, alkil ili aril kloroformat, N,N-dimetil-formamid ili sumporni dioksid, čime se dobije analog spoja I (A^1 = N, D = CH) gdje A^2 je ugljik supstituiran s raznim skupinama, kao što je Cl, Br, J, CN, alkilna skupina, alkil ili aril sulfon, alkil ili aril sulfid, CHO, ili sulfinatna sol. Sulfidi se mogu se dalje oksidirati s reagentom, kao što je kalijev peroksimonosulfat, ili m-klorbenzojeva kiselina, u sulfokside ili sulfone. Sulfinatne soli mogu također reagirati sa sredstvom za alkiliranje, kao što je alkil bromid ili jodid, čime se dobiju sulfoni. Alternativno, sulflnatne soli se mogu prevesti u sulfonil kloride s reagentom za kloriranje, kao što je NCS. Sulfonil kloridi mogu reagirati s aminom čime se dobiju sulfonamidi I (A^1 = N, A^2 = C-$SO_2NR^1R^2$, D = CH).

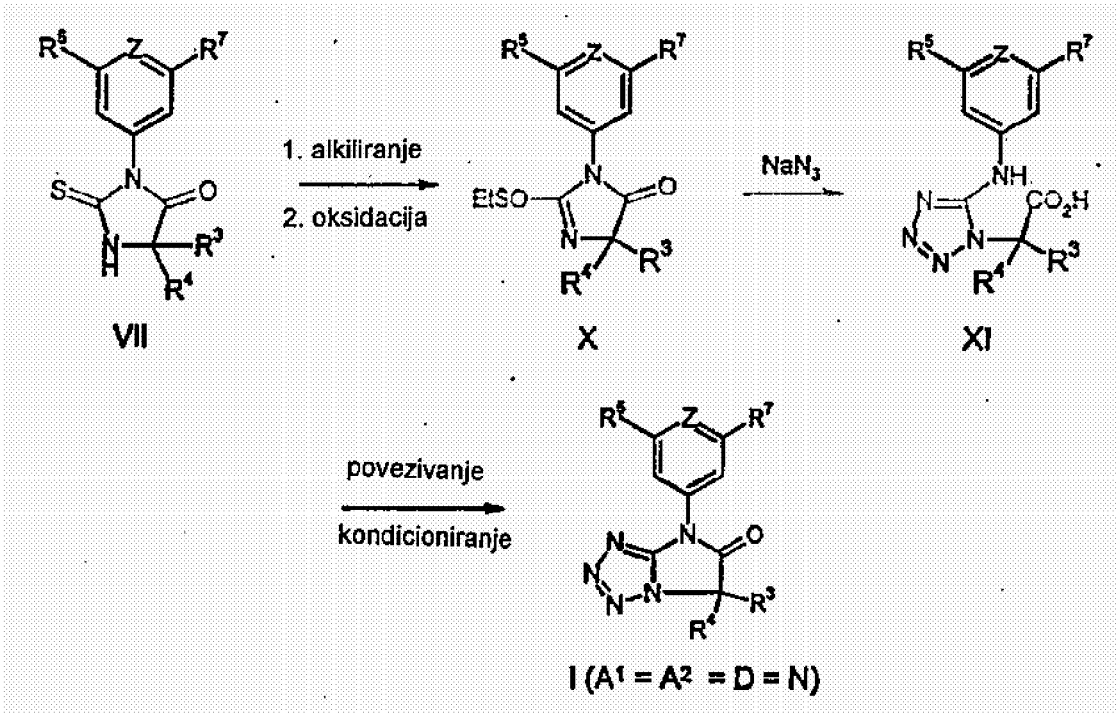
Pobliže, spojevi I (A^1 = N, D = CH) s A^2 = C-CN, C-SO_2R ili CO_2R, gdje R je alkil ili aril, C-CHO, C-SO_2Cl i C-SO_2NRR' mogu se proizvesti iz odgovarajućeg halida ili organomagnezijevog spoja kako je gore opisano (shema III) za D.

Transformacije funkcionalnih skupina, koje su dobro poznate u struci, mogu se primijeniti za modificiranje supstituenata na A^2 kako je gore prikazano, čime se dobiju dodatni spojevi izuma.

Transformacije funkcionalnih skupina također omogućuju derivatizaciju radikala R^4. Posebno, ako R^4 predstavlja bromiranu ili jodiranu benzilnu skupinu, ti halogeni se često mogu zamijeniti s arilnim skupinama postupcima koji su poznati u struci, na primjer reakcijom otopine halogenirane benzilne skupine s organometalnim reagentom kao što je aril boronat, borna kiselina ili stanan, u otapalu kao što je mješavina toluena i etanola, u prisutnosti baze, kao što je vodeni natrijev karbonat, s metalnim katalizatorom, kao što je $Pd(PPh_3)_4$, pri pribl. 75 do 110°C, prednosno pribl. 85°C za pribl. 2 do 24 h. Nakon obrade i čišćenja dobije se spoj I (R^4 = $CH_3C_4H_6$Ar), gdje Ar može biti, ali se ne ograničava samo na furil, fenil, piridil, pirimidil i tiofenil.

Spojevi formule I s A^1=A^2 = D = N mogu se proizvesti kako je prikazano u shemi VI i opisano dolje.

Shema VI



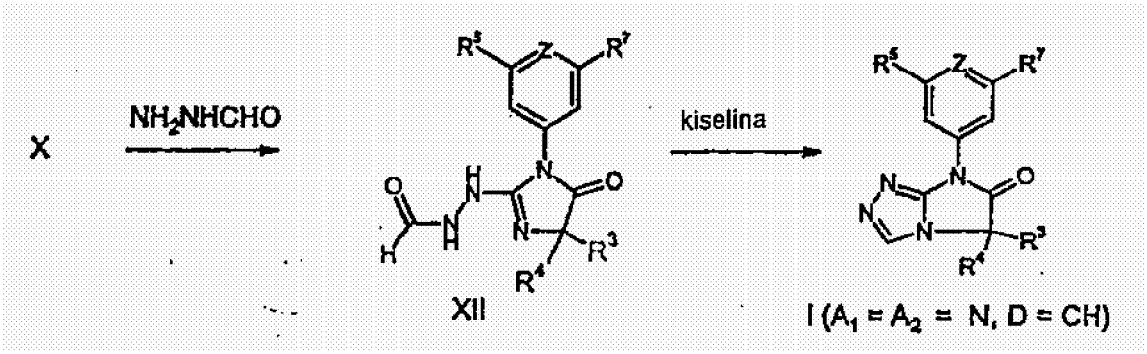
Intermedijat VII reagira sa sredstvom za alkiliranje kao što je dietil sulfat, u prikladnom otapalu kao što je vodena lužina i THF. Nakon obrade i čišćenja, intermedijat reagira s prikladnim sredstvom za oksidaciju kao što je kalijev peroksimonosulfat, čime se dobije sulfoksid X.

Otopina spoja X zatim reagira 12-24 h s NaN pri sobnoj temperaturi. Nakon obrade i čišćenja dobije se karboksilnu kiselinu XI. Intermedijat XI zatim reagira pod standardnim uvjetima peptidnog povezivanja, na primjer reakcijom s 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodimid hidrokloridom (EDC) i 1-hidroksibenzotriazolom (HOBT) i baze, kao što je diizopropiletilamin, u prikladnom otapalo kao što je DMF za pribl. 5 do 24 h pri sobnoj temperaturi. Nakon obrade i čišćenja dobije se spoj I (A^1 = A^2 = D = N).

Spojevi formule I gdje A^1 = N, A^2 = N, i D = CH mogu se proizvesti kako je prikazano u shemi VII i kako je dolje

opisano.

Shema VII



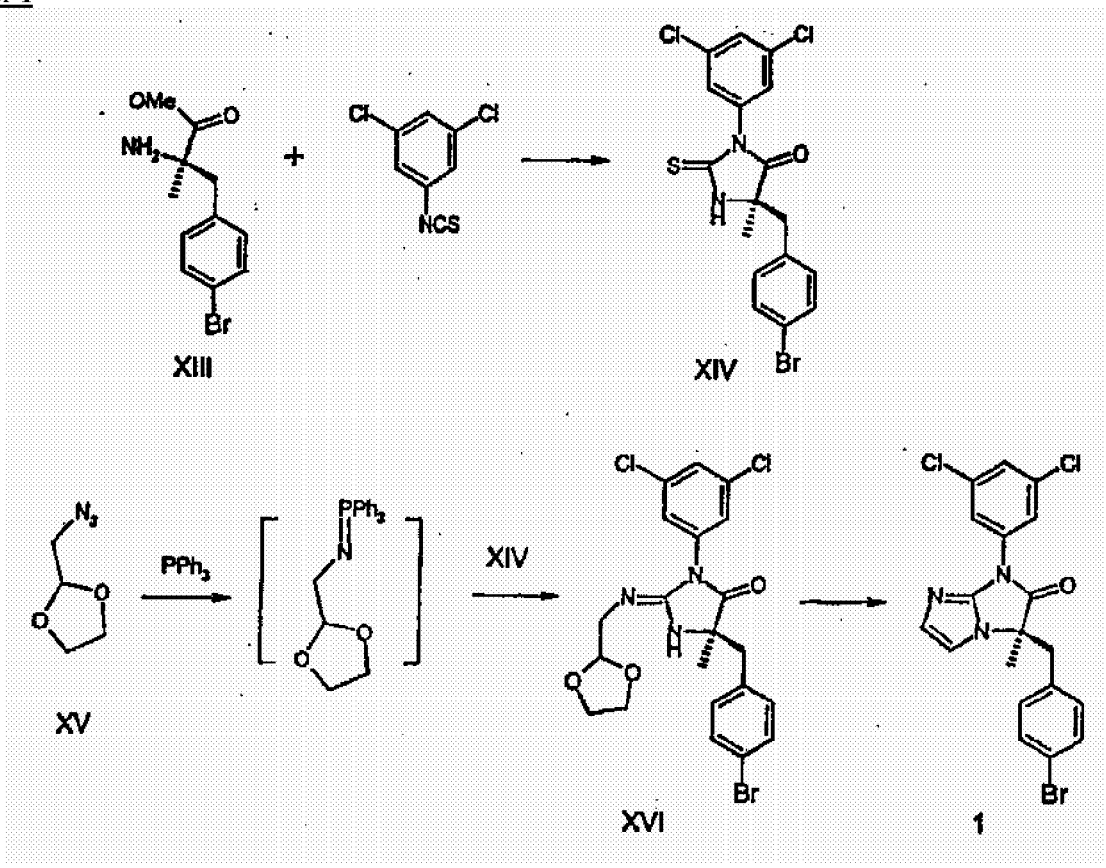
Intermedijat X (shema VI) se miješa 5 do 24 h s mravljim hidrazidom u prikladnom otapalu kao što je DMSO, u inertnoj atmosferi pri pribl. 50 do 100°C, čime se nakon obrade i čišćenja dobije spoj XII. Intermedijat XII se pomiješa s katalitičkom količinom kiseline, kao što je p-toluensulfonska kiselina u prikladnom otapalu, kao što je toluen. Za reakciju se mogu upotrijebiti molekularna sita ili sredstvo za hvatanje vode. Reakcijsku smjesu se grije pribl. 3 do 12 h pri temperaturi refluksa. Željeni spoj formule I (A^1 = N, A^2 = N, i D = CH) dobije se nakon čišćenja.

Analozi spoja I (A^1 = N, A^3 = N), gdje D = C supstituiran s raznim skupinama mogu se proizvesti kako je opisano gore za analoge spoja I (A^1 = N, A^2 = CH).

Izum se dalje opisuje pomoću slijedećih primjera sinteze.

PRIMJERI SINTEZE

Primjer 1



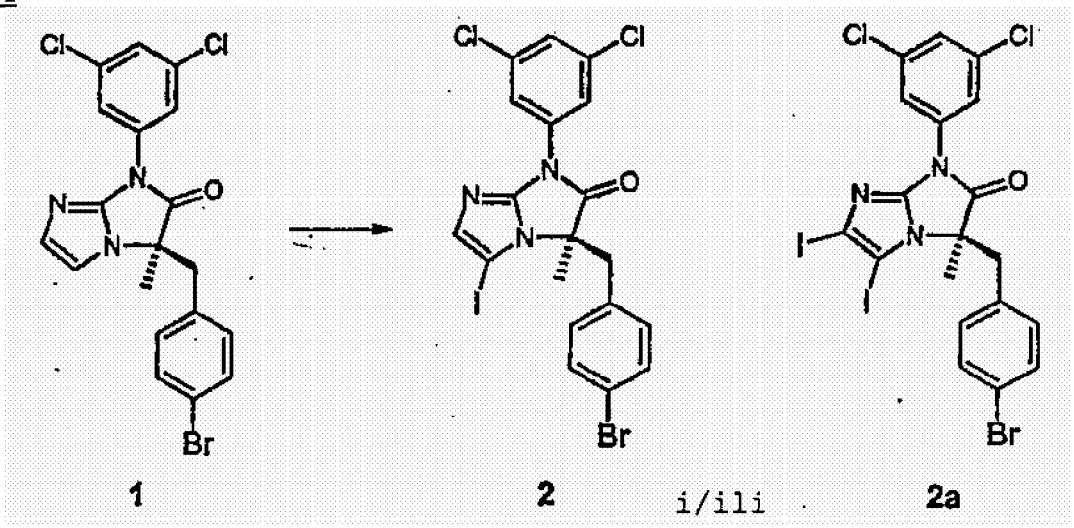
Otopinu amino-estera XIII i 3,5-diklorfenil-izotiocijanata (1:1 molarni omjer) u 1,4-dioksanu grije se 10 h pri 90°C pod N_2. Smjesu se koncentrira, čime se dobije tiohidantoinski derivat XIV. Proizvod je karakeriziran pomoću ^{1}H NMR i

masenom spektroskopijom.

K otopini PPh_3 (9,0 mmolova) u toluenu (20 ml) pod N_2 doda se azid XV (9,0 mmolova). Nakon miješanja preko noći pri sobnoj temperaturi, doda se tiohidantoin XIV (4,5 mmola). Reakcijsku smjesu se začepi pod N_2 u tlačnoj posudi i grije 3-4 dana pri 130-140°C, koncentrira i očistiti kromatografijom na silika gelu čime se dobije proizvod XVI. Proizvod je karakeriziran pomoću ^1H NMR i masenom spektroskopijom.

U otopinu spoja XVI u dikloretanu doda se trifluor-octenu kiselinu (TFA, 5-6 ekv). Smjesu se grije pod N_2 pri 90°C preko noći. Ostatak se preuzme u EtOAc, ispere sa zasićenim $NaHCO_3$, osuši (Na_2SO_4) i koncentrira. Ostatak se očistiti kromatografijom na silika gelu, čime se dobije naslovni spoj 1, tal. 36-37,5°C. Proizvod je karakeriziran pomoću ^1H NMR i masenom spektroskopijom.

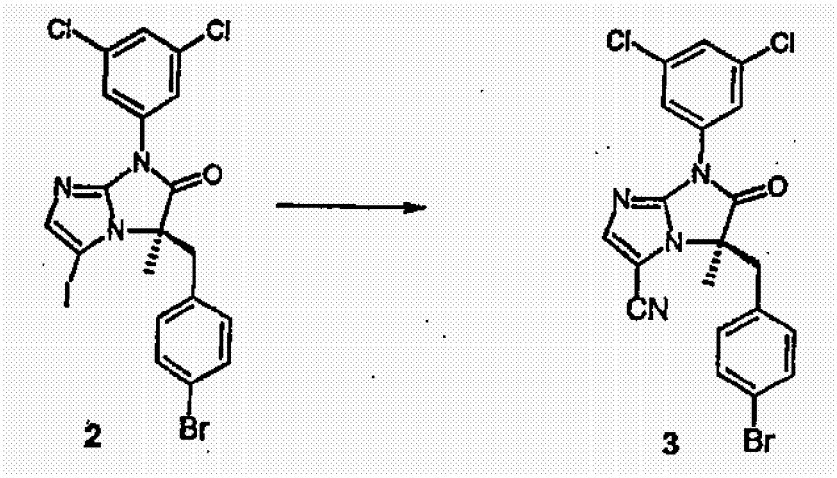
Primjer 2



K otopini spoja 1 (1,82 g, 4,04 mmola) u CH_2Cl_2 (20 ml), ohlađenoj na 0°C, doda se u malim obrocima N-jodsukcinimid (1,43 g, 6,04 mmola). Doda se piridinij p-toluensulfonat (100 mg, 0,40 mmola) i smjesu se miješa 3 h pri 0°C, tijekom čega se doda još N-jodsukcinimida (400 mg, 1,68 mmola) za dovršenje reakcije. Smjesu se razrijedi sa CH_2Cl_2, ispere s 10%-tnom otopinom Na_2SO_3, osuši i koncentrira. Ostatak se očistiti kromatografijom na silika gelu, čime se dobije smjesu naslovnih spojeva 2 (1,86 g) i 2a (0,53 g). Proizvodi su karakerizirani pomoću ^1H NMR i masenom spektroskopijom.

Dijodid 2a može se također proizvesti iz 1 kao jedini proizvod ako se uzme više od 2 mol ekvivalenta N-jodsukcinimida u istom postupku kako je gore opisano.

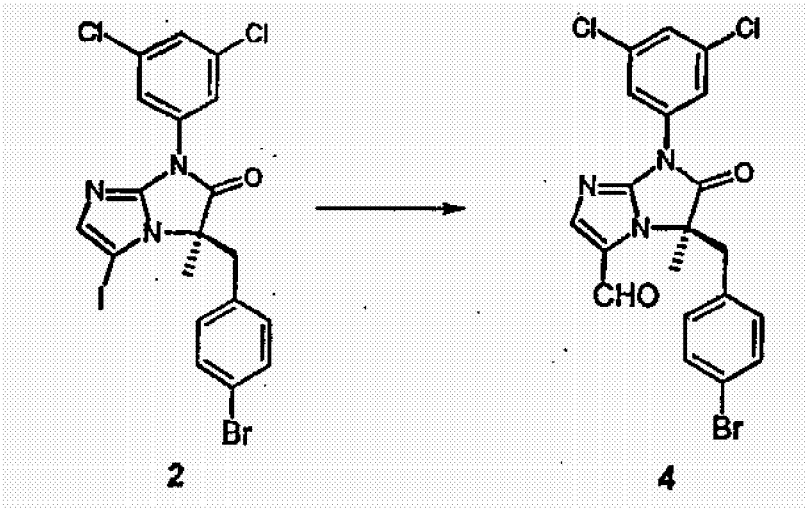
Primjer 3



Otopinu spoja 2 (33 mg, 0,0572 mmola) u THF-u pomiješa se s 2,0 M otopinom ciklopentilmagnezijevog bromida (57 µl, 0,114 mmola) pri -30°C pod dušikom. Smjesu se miješa 2 h pri -30°C i zatim se doda otopinu tosilcijanida (70 mg, 0,367 mmola) u THF-u (0,5 ml). Smjesu se miješa 1 h pri -30°C i zatim preko noći pri sobnoj temperaturi. Reakciju se

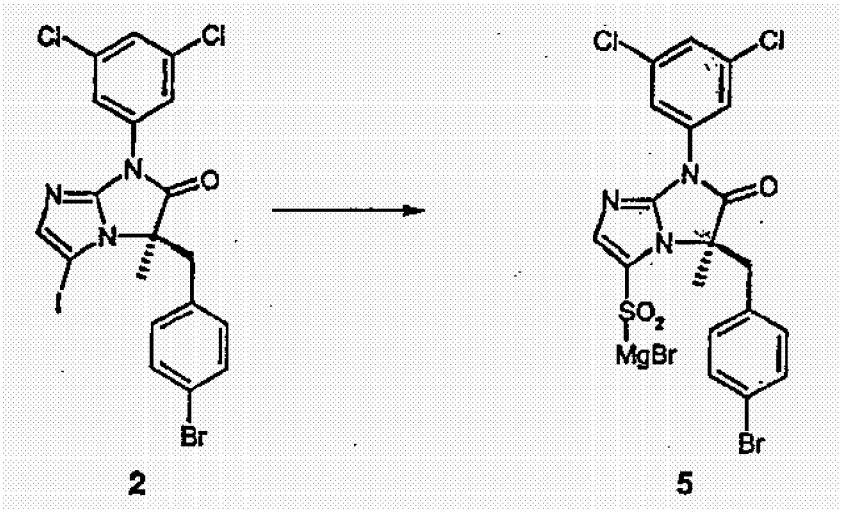
pogasi sa zasićenom otopinom NH_4Cl pri 0°C. Ekstrakcijom s EtOAc i zatim kromatografijom na silika gelu dobiven je spoj 3 kao pjena (9,5 mg, 35%). Proizvod je karakeriziran pomoću ^1H NMR i masenom spektroskopijom.

Primjer 4



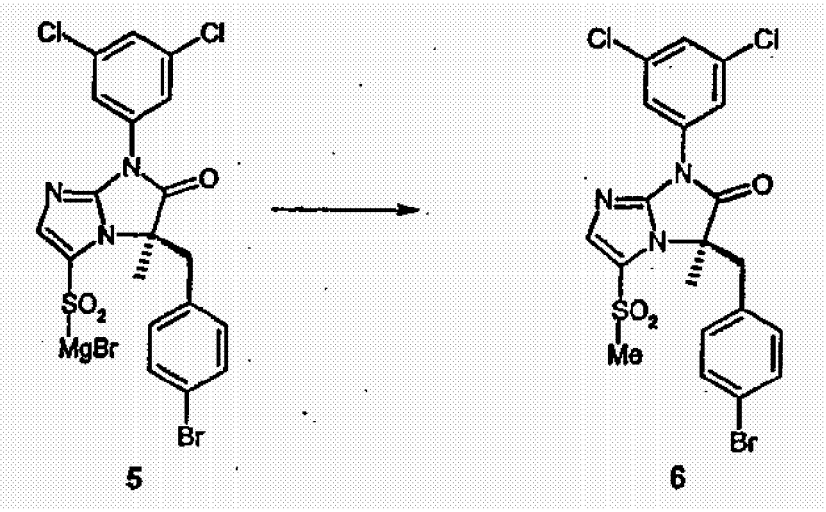
Otopinu spoja 2 (32 mg, 0,055 mmola) u THF-u pomiješa se s n-BuLi (44 µl, 1,5 M, 0,067 mmola) pri -100°C pod dušikom. Smjesu se miješa 15 minuta pri -100°C i zatim se doda DMF (50 µl). Smjesu se miješa 15 minuta pri -100°C, zatim 1 h pri 0°C i se doda zasićenu otopinu NH_4Cl (1 ml). Ekstrakcijom s EtOAc i zatim kromatografijom na silika gelu dobiven je spoj 4 kao ulje (3,0 mg, 11%). Proizvod je karakeriziran pomoću ^1H NMR i masenom spektroskopijom.

Primjer 5



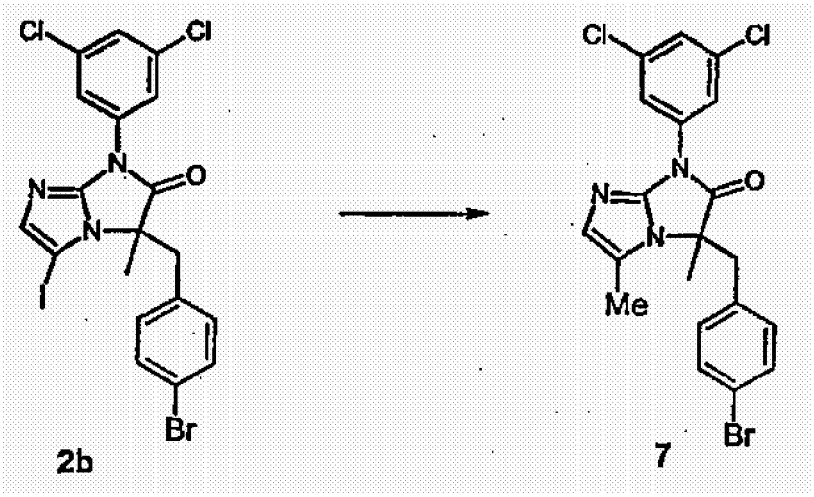
Otopinu spoja 2 (2,5 g, 4,33 mmola) u 25 ml THF-a se pomiješa sa ciklopentilmagnezijevim bromidom (2,6 ml, 2 M, 5,2 mmolova) pri -40°C pod argonom. Smjesu se miješa 40 minuta pri -40°C i se kroz nju 1 minutu propušta SO_2. Smjesu se miješa 15 minuta pri -40°C i zatim 1 h pri sobnoj temperaturi, zatim se koncentrira dva puta pod vakuumom iz suhog THF, čime se dobije krutu magnezijevu sol 5.

Primjer 6



Magnezijevu sol 5 (1,00 g, 1,62 mmola) se otopi u 5 ml suhog DMF-a i miješa se 1,5 h s MeJ (0,5 ml, 8 mmolova) pri sobnoj temperaturi. Zatim se grije 1 h pri temperaturi između 40 i 50°C do dovršetka reakcije. Reakcijsku smjesu se razrijedi s vodom da se reakciju zaustavi. Ekstrakcijom s EtOAc i zatim kromatografijom na silika gelu dobiveno je 6 (3,66 g, 66%), tal. = 92-93°C. Proizvod je karakeriziran pomoću ^{1}H NMR i masenom spektroskopijom.

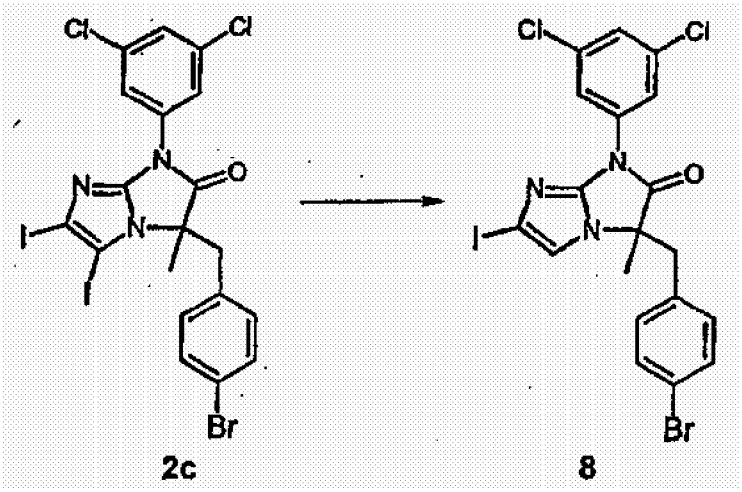
Primjer 7



U ovom primjeru kao polazni materijal je upotrijebljen racemičan jodid 2b. Spoj 2b je proizveden istim postupkom kao i spoj 2, upotrebom racemičnog spoja 1.

K otopini bezvodnog LiCl (10,0 mg, 0,236 mmola) i CuCN (10,5 mg, 0,117 mmola) u THF-u (0,2 ml), ohladenoj na -20°C, doda se CH_3MgBr (1,4 M u THF-u, 0,21 ml, 0,294 mmola) pod N_2 i otopinu se miješa 15 minuta pri -20°C. Zatim se doda otopinu spoja 2b (34 mg, 0,059 mmola) u THF-u (0,5 ml). Reakcijsku smjesu se miješa 2 h pri -20°C i zatim preko noći pri sobnoj temperaturi. Zatim se pogasi sa zasićenim vodenim NH_4Cl pri 0°C. Smjesu se ekstrahira s EtOAc, osuši se s Na_2SO_4 i koncentrira. Ostatak se očistiti preparativnom tankoslojnom kromatografijom (prep-TLC), čime se dobije 2 mg (iskorištenje: 6%) spoja 7. Proizvod je karakeriziran pomoću ^{1}H NMR i masenom spektroskopijom.

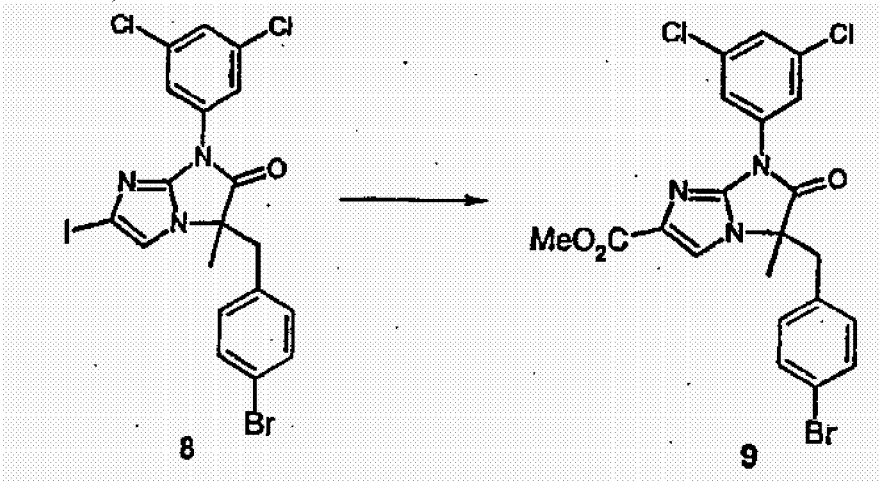
Primjer 8



U ovom primjeru kao polazni materijal upotrijebljen je racemični dijodid 2c. Spoj 2c je proizveden istim postupkom kao spoj 2a upotrebom racemičnog spoja 1.

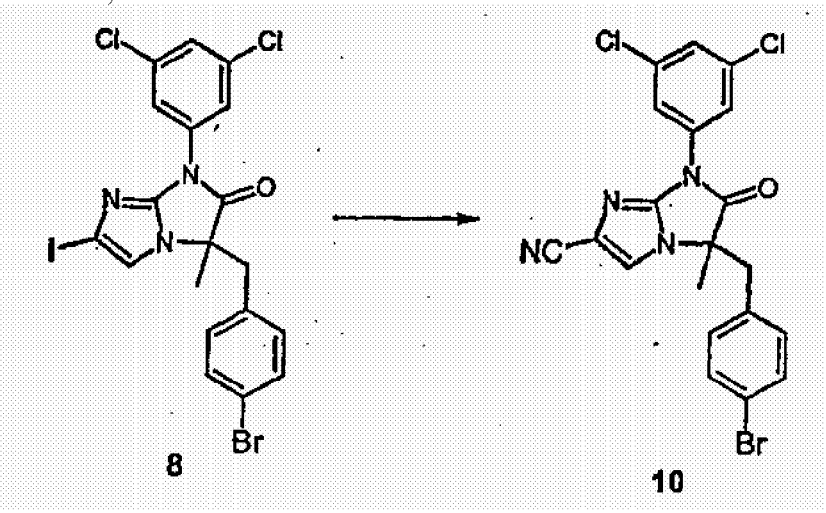
K otopini spoja 2c (766 mg, 1,09 mmola) u THF-u (10 ml) pri -30°C doda se ciklopentilmagnezijev bromid (2,0 M u eteru, 1,36 ml, 2,72 mmola) pod dušikom. Otopinu se miješa 1,5 h pri -30°C i zatim se doda zasićenu vodenu otopinu NH_4Cl. Smjesu se zagrije na sobnu temperaturu i ekstrahira s EtOAc, organski sloj se osuši s Na_2SO_4 i koncentrira. Ostatak se očistiti kromatografijom na silika gelu čime se dobije jodid 8. Proizvod je karakeriziran pomoću ^1H NMR i masenom spektroskopijom.

Primjer 9 (9. BIRT0938XX)



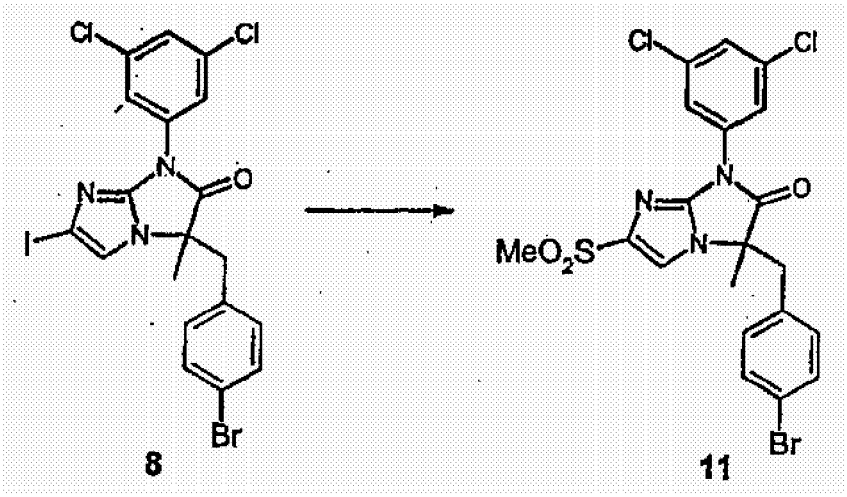
K otopini jodida 8 (113 mg, 0,196 mmola) u THF-u (1 ml) pri -40°C doda se ciklopentilmagnezijev bromid (2,0 M u eteru, 0,293 ml, 0,586 mmola) pod dušikom. Otopinu se miješa 90 minuta pri -35°C i zatim se doda metil kloro-format (0,1 ml, 1,47 mmola). Smjesu se miješa 30 minuta pri -35°C i zatim 1 h pri sobnoj temperaturi. Zatim se doda zasićenu vodenu otopinu NH_4Cl. Smjesu se ekstrahira s EtOAc i organski sloj se osuši s Na_2SO_4 i koncentrira. Ostatak se očistiti kromatografijom na silika gelu čime se dobije proizvod 9 (16 mg). Proizvod je karakeriziran pomoću ^1H NMR i masenom spektroskopijom.

Primjer 10 (10. BIRT0937XX)



Otopinu jodida 8 (32 mg, 0,055 mmola) u THF-u (0,8 ml) pomiješa se sa ciklopentilmagnezijevim bromidom (2,0 M u eteru, 83 µl, 0,166 mmola) pri -30°C pod dušikom. Smjesu se miješa 1 h pri -30°C i zatim se doda otopinu tosilcijanida (53 mg, 0,28 mmola) u THF-u (0,2 ml). Smjesu se miješa 10 minuta pri -30°C i zatim 1 h pri sobnoj temperaturi. Reakciju se pogasi sa zasićenom otopinom NH_4Cl pri 0°C. Ekstrakcijom s EtOAc i zatim kromatografijom na silika gelu dobiven je spoj 10 kao pjena (10 mg). Proizvod je karakeriziran pomoću ^1H NMR i masenom spektroskopijom.

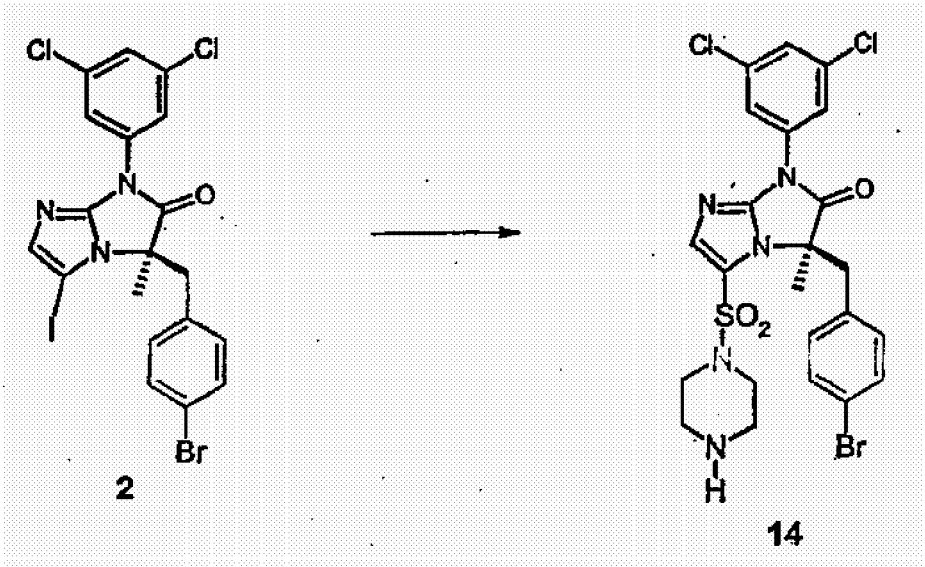
Primjer 11



Otopinu jodida 8 (88 mg, 0,152 mmola) u THF-u (1 ml) pomiješa se sa ciklopentilmagnezijevim bromidom (2,0 M u eteru, 230 µl, 0,46 mmola) pri -30°C pod dušikom. Smjesu se miješa 1 h pri -30°C i zatim se doda metansulfonil klorid (60 jal, 0,775 mmola). Smjesu se miješa 1 h pri -30°C i zatim još 1 h pri sobnoj temperaturi. Reakciju se pogasi sa zasićenom otopinom $NaHCO_3$ pri 0°C. Ekstrakcijom s EtOAc i zatim kromatografijom na silika gelu dobiven je spoj 11 (18 mg, 35%). Proizvod je karakeriziran pomoću ^1H NMR i masenom spektroskopijom.

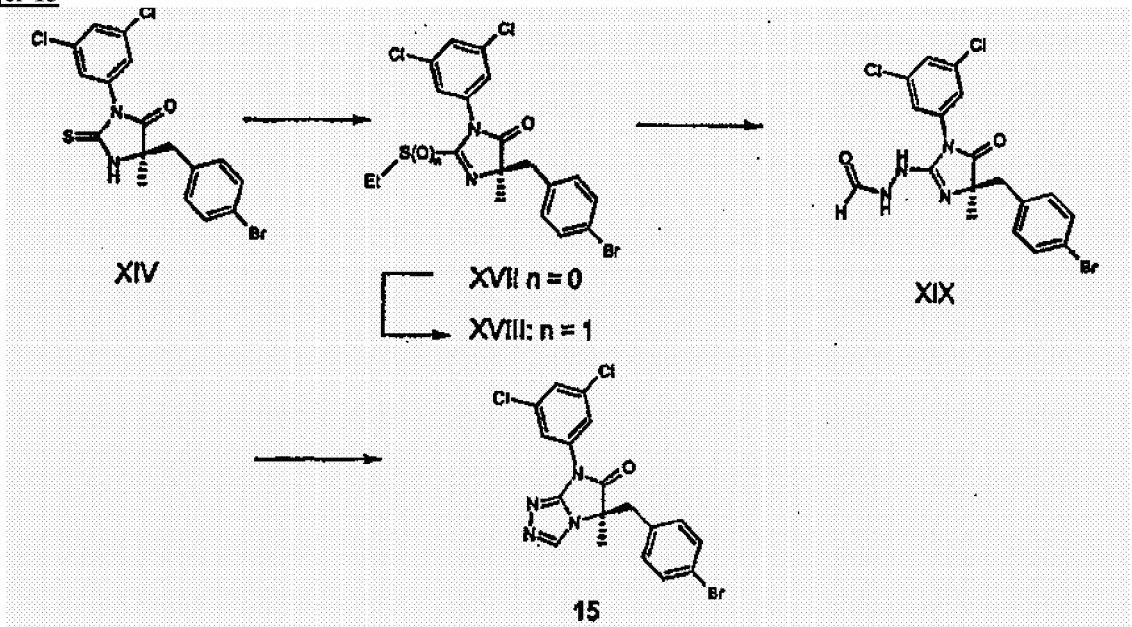
Otopinu spoja 6 (90 mg, 0,17 mmola) u 2 ml toluena, 1 ml EtOH i 0,8 ml 2 M $NaHCO_3$ pomiješa se s piridin-3-bornom kiselinom (37 mg, 0,22 mmola) i $Pd(PPh_3)_4$ (20 mg, 0,02 mmola). Smjesu se grije 1,5 h pod refluksom. Kad se ohladi, otapalo se odstrani rotacijskim isparavanjem i ostatak se očistiti kromatografijom na silika gelu. Time se dobije 50,4 mg spoja 13, tal. = 80-82°C. Proizvod je karakeriziran pomoću ^1H NMR i masenom spektroskopijom.

Primjer 14



Otopinu spoja 2 (100 mg, 0,17 mmola) u 2,5 ml THF-a pomiješa se sa ciklopentilmagnezijevim bromidom (0,14 ml, 2 M u eteru, 0,28 mmola) pri -40°C pod argonom. Smjesu se miješa 40 minuta pri -40°C i zatim se SO_2 propušta 1 minutu. Smjesu se 15 minuta miješa pri -40°C i zatim 1 h pri sobnoj temperaturi i konačno pri 45°C, nakon čega se koncentrira dva puta pod vakuumom iz suhog THF, čime se dobije krutu magnezijevu sol. Magnezijevu sol se pomiješa s mješavinom trietilamina (0,035 ml, 0,36 mmola) i N-klor-sukcinimida (71 mg, 0,53 mmola). Nakon 15 minuta, doda se suvišak piperazina (119 mg, 1,38 mmola) i reakcijsku smjesu se miješa 3 h pri sobnoj temperaturi. Smjesu se zatim pogasi dodatkom zasićene otopine NH_4Cl i ekstrahira u EtOAc. Nakon koncentriranja, sirov proizvod se očisti preparativnom TLC, čime se dobije spoj 14 (26 mg) kao ulje. Proizvod je karakteriziran pomoću ^1H NMR i masenom spektroskopijom.

Primjer 15



2,00 ml 1 NNaOH doda se u otopinu od 0,85 g (1,91 mmola) spoja XIV i 0,30 ml (0,35 g, 2,30 mmola) dietil sulfata u 8,5 ml THF-a miješajući na ledenoj kupelji. Nakon 10 minuta na hladnom, reakcijsku smjesu se zagrije na sobnu temperaturu i miješa se 3-5 h. Doda se vodeni amonijev klorid i reakcijsku smjesu se ekstrahira s EtOAc, osuši se preko $MgSO_4$ i koncentrira u vakuumu, čime se dobije ulje (0,98 g). Vakuumskom kromatografijom na silika gelu dobije se 0,77 g (85%) spoja XVII kao bistro ulje. Proizvod je karakeriziran pomoću ^1H NMR i masenom spektroskopijom.

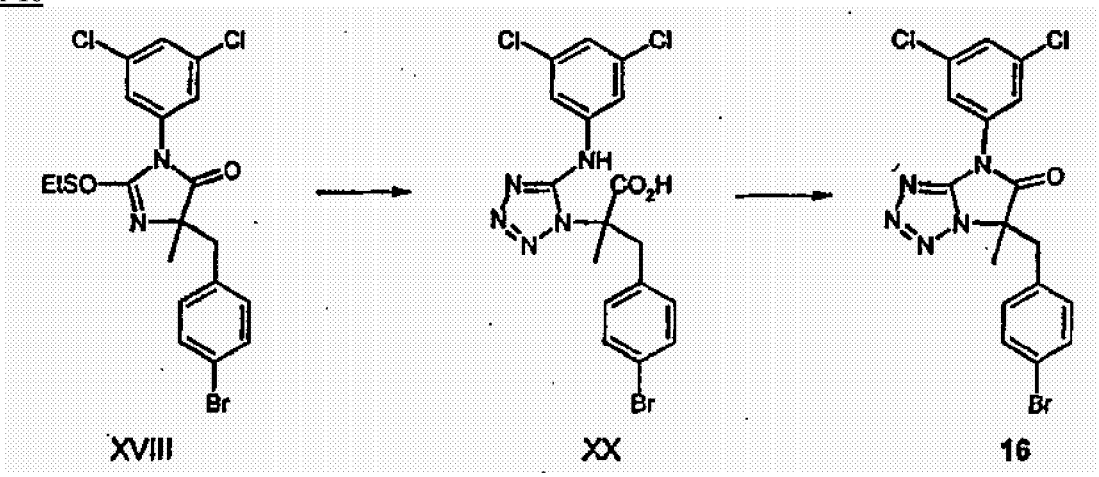
Otopinu od 0,69 g (1,13 mmola) kalijevog peroksi-monosulfata u 2,5 ml $4x10^{14}$ M EDTA doda se u miješanu suspenziju od 0,76 g (1/61 mmola) spoja XVII i O, 68 g (8,05 mmola) $NaHCO_3$ u 7,5 ml acetona i 2,5 ml H_2O. Nakon miješanja 5 h, reakcijsku smjesu se razrijedi s EtOAc i ispere sa zasićenom vodenom otopinom Na_2SO_3 i sa zas. otopinom NaCl. Sjedinjene vodene faze se ekstrahiraju s EtOAc i sjedinjene organske faze se osuše preko $MgSO_4$ i koncentriraju u

vakuumu, čime se dobije 0,82 g spoja XVIII kao bistro ulje. Proizvod je karakeriziran pomoću ^{1}H NMR i masenom spektroskopijom.

K tom ulju doda se 0,48 g (8,05 mmolova) mravljeg hidrazida i 3,8 ml suhog DMSO i reakcijsku smjesu se grije 10 h pri 60°C pod Ar. Doda se vodu, čime se dobije bijeli talog koji se ekstrahira u EtOAc, ispere s H_2O, osuši preko $MgSO_4$ i koncentrira u vakuumu, čime se dobije 0,72 g krutog proizvoda. On se vakuumski kromatografira na silika gelu, čime se dobije 0,31 g (41%) spoj XIX kao bijela kruta tvar.

Mješavinu od 0,15 g (0,319 mmola) spoja XIX i 15 mg p-toluensulfonske kiseline i 0,30 g 4A molekularnih sita u 3 ml toluena refluktira se 5,5 h. Reakcijsku smjesu stavi se izravno na stupac silika gela i očistiti se vakuumskom kromatografijom, čime se dobije 0,12 g (82%) spoja 15 kao žuta pjenasta smola. Proizvod je karakeriziran pomoću ^{1}H NMR i masenom spektroskopijom.

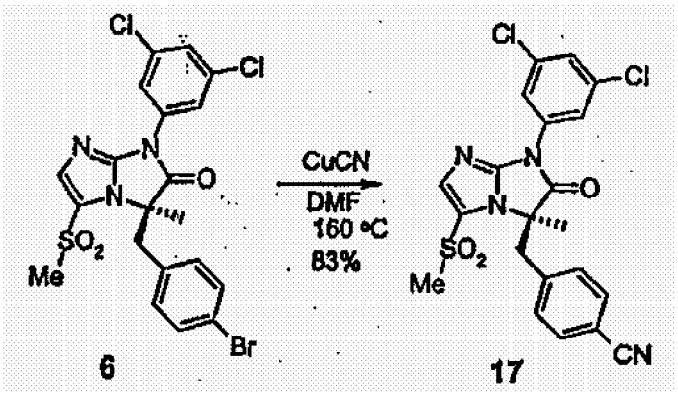
Primjer 16



Otopinu spoja XVIII (primjer 15) (130 mg, 0,266 mmola) u DMF-u (1 ml) miješa se 20 h s NaN_3 (140 mg, 2,15 mmola) pri sobnoj temperaturi. Smjesu se razrijedi s H_2O i ekstrahira s EtOAc. Organski sloj se osuši (Na_2SO_4) i koncentrira. Ostatak se očistiti kromatografijom na silika gelu čime se dobije spoj XX (80 mg, 64%). Proizvod je karakeriziran pomoću ^{1}H NMR i masenom spektroskopijom.

U otopinu spoja XX (28 mg, 0,060 mmola) u DMF-u (0,5 ml) doda se HOBT (16 mg, 0,118 mmola) i EDC (23 mg, 0,120 mmola). Smjesu se miješa pri sobnoj temperaturi 2 h i zatim se doda diizopropiletilamin (31 L, 0,18 mmola). Tu smjesu se miješa pri sobnoj temperaturi 10 h, razrijedi se s vodom i ekstrahira s metilen kloridom. Organski sloj se osuši, koncentrira i očistiti kromatografijom na silika gelu, čime se dobije spoj 16 (15 mg, 56%). Proizvod je karakeriziran pomoću ^{1}H NMR i masenom spektroskopijom.

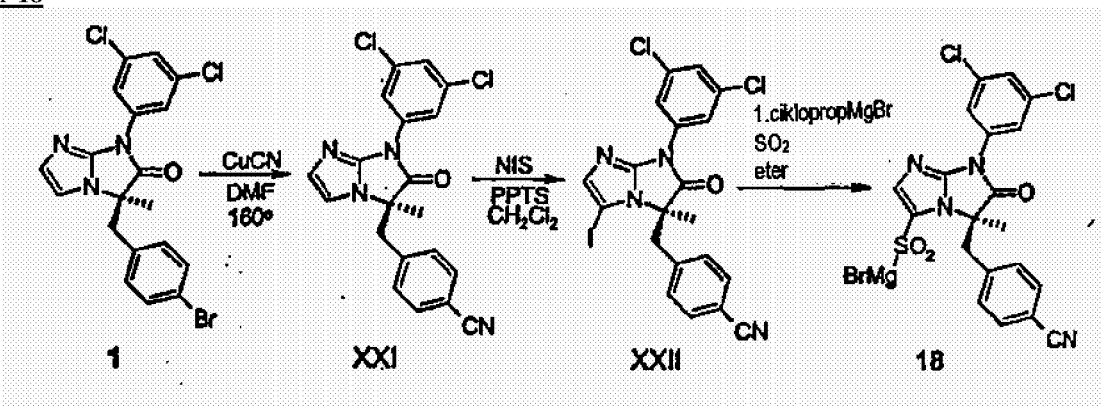
Primjer 17



Mješavinu od 375 mg (0,709 mmola) spoja 6 i 70 mg (0,779 mmola) bakar(I)cijanida u 1,5 ml miješa se u suhom DMF-u i grije se 4 h pri 160°C pod Ar. Kad se ohladi, doda se vodu i EtOAc i reakcijsku smjesu se profiltrira, krutu tvar se ispere s EtOAc, čime se dobije 90 mg zelene krute tvari. Filtrat se ekstrahira s EtOAc, ispere s vodom, osuši i koncentrira pod smanjenim tlakom u 335 mg smole. Krutu tvar se suspendira u 2 ml EtOAc i miješa se preko noći sa 16 1 $SOCl_2$. Dodaju se voda i EtOAc, reakcijsku smjesu se profiltrira i filtrat se ekstrahira s EtOAc, ispere s vodom i osuši,

i zatim se koncentrira pod smanjenim tlakom. Sjedinjeni sirovi proizvodi se očistite vakuumskom kromatografijom, čime se nakon sušenja pod vakuumom pri 60 °C dobije 234 mg (69%) spoja 17 kao bijelu smolu. Proizvod je karakteriziran pomoću ^{1}H NMR i masenom spektroskopijom.

Primjer 18

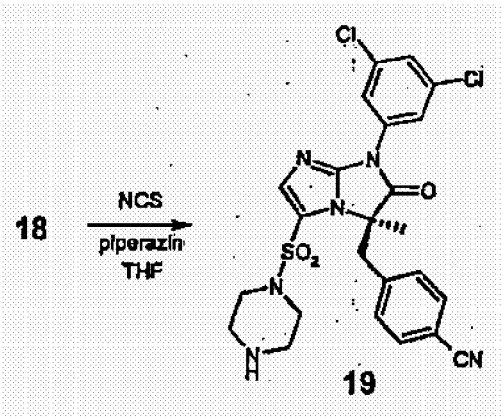


Mješavinu od 2,50 g (5,54 mmolova) spoja 1 i 650 mg (7,20 mmolova) bakar(I) cijanida u 8 ml suhog DMF-a miješa se i grije 5 h pri 160° pod Ar. Kad se ohladi, smjesu se prelije u vodu i doda se EtOAc. Reakcijsku smjesu se profiltrira i krutu tvar se ispere s EtOAc, čime se dobije 1,82 g sive krute tvat. Filtrat se rastavi i organsku fazu se ispere s H_2O i koncentrira pod smanjenim tlakom, čime se dobije 1,35 g ulja. Sivu krutu tvat (1/4 g) se refluktira 0,5 sata s 0,27 ml $SOCl_2$ u 15 ml EtOAc. Kad se ohladi, doda se vodu i EtOAc, reakcijsku smjesu se profiltrira i krutu tvar se ispere s EtOAc. Filtrat se ekstrahira s EtOAc, organski sloj se osuši i koncentrira pod smanjenim tlakom. Sirovi proizvodi se sjedinjene i očistite vakuumskom kromatografi, čime se dobije 890 mg (36%) neizreagiranog spoja l, 960 mg (46%) spoja XXl, kao i 310 miješanih frakcija.

N-jodsukcinimid (580 mg, 0,256 mmola) se doda u otopinu od 960 mg (2,44 mino l) spoja XXI i 61 mg (0,244 mmola) piridinij p-toluensulfonata u 10 ml metilen klorida pri 0°C. Reakcijsku smjesu se pusti zagrijati na sobnu temperaturu i miješa se preko noći. Reakcijsku smjesu se koncentrira pod smanjenim tlakom, ostatak se razrijedi s EtOAc, ispere sa zasićenom vodenom otopinom $Na_2S_2O_3$, osuši i koncentrira pod smanjenim tlakom. 310 mg miješane frakcije se obradi slično kao što je gore opisano. Nakon izolacije, dva ostatka se sjedinjene i očistite vakuumskom kromatografijom, čime se dobije 1,08 g (64%) spoja XXII kao smola. Proizvod je karakeriziran pomoću ^{1}H NMR i masenom spektroskopijom.

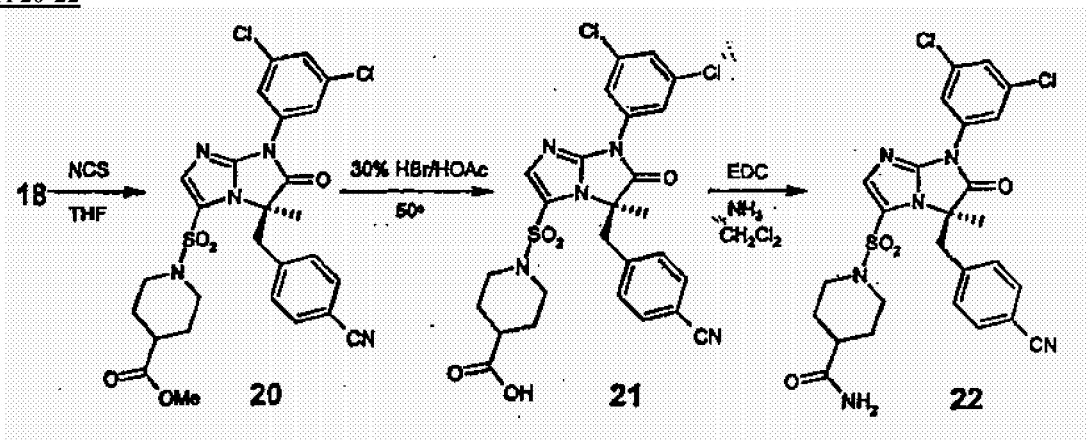
Otopinu od 2 M ciklopentilmagnezijevog bromida (1,24 ml, 2,48 mmola) u Et_2O doda se k otopini od 1,08 g (2,06 mmola) XXII u 20 ml suhog Et_2O pri -50°C, čime se dobije bijelu suspenziju. Reakcijsku smjesu se miješa 15 min pri -50°C i zatim se kroz nju 2 minute propušta SO_2. Reakcijsku smjesu se miješa još dodatnih 15 minuta pri toj temperaturi, a zatim se miješa 1 h pri sobnoj temperaturi. Reakcijsku smjesu se profiltrira, krutu tvar se ispere s Et_2O, i suši se pod vakuumom 0,5 h pri sobnoj temperaturi, čime se dobije 1,44 g spoja 18 kao bež krutu tvar.

Primjer 19



K miješanoj otopini od 177 mg (1,33 mmola) N-klor-sukcinimida u 10 ml suhog THF doda se 500 mg (0,709 mmola) spoja 18, čime se dobije žutu otopinu koju se miješa 10 minuta. Doda se piperazin (760 mg, 8,86 mmolova) čime se dobije blijedu suspenziju koju se miješa 0,5 h. Reakcijsku smjesu se profiltrira, filtrat se ispere uzastopce s vodom i 2N NaOH, osuši se i koncentrira pod smanjenim tlakom. Čišćenjem ostatka vakuumskom kromatografijom dobije se 225 mg (58%) spoja 19. Proizvod je karakeriziran pomoću ^{1}H NMR i masenom spektroskopijom.

Primjeri 20-22



Primjer 20

K miješanoj otopini od 71 mg (0,532 mmola) N-klor-sukcinimida u 4 ml suhog THF, doda se 200 mg (0,283) spoja 18 čime se dobije blijedu suspenziju koju se miješa 10 minuta. Doda se metil izonipekotat (479 ml, 3,54 mmola), čime se dobije bež suspenziju koju se miješa 0,5 h. Reakcijsku smjesu se profiltrira, filtrat se ispere uzastopce s vodom i 2N NaOH, osuši se i zatim koncentrira pod smanjenim tlakom. Ostatak se očisti preparativnom TLC, čime se dobije 87 mg (51%) spoja 20. Proizvod je karakeriziran pomoću ^{1}H NMR i masenom spektroskopijom.

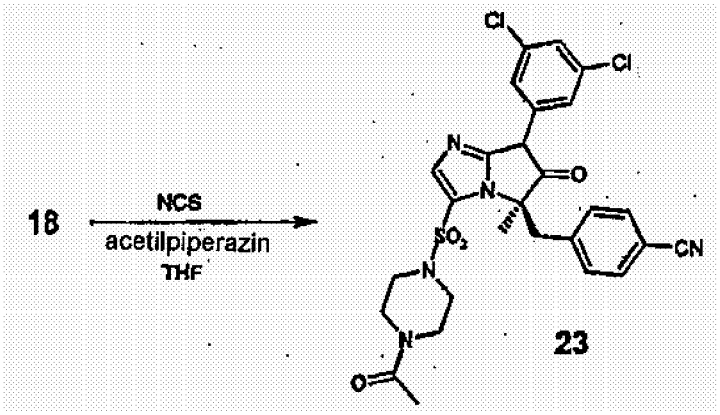
Primjer 21

Miješanu otopinu od 70 mg spoja 20 u 0,35 ml 30%-tne HBr u octenoj kiselini miješa se 3,5 h pri 50°C. Doda se vodu, reakcijsku smjesu se profiltrira i krutu tvar se ispere s vodom. Krutu tvar se otopi u alkoholu, istaloži se s vodom i profiltrira, i zatim se osuši pod vakuumom pri 50°C, čime se dobije 43 mg bež praha. Vodeni filtrati se ekstrahiraju s EtOAc čime se dobije još 17 mg s ukupnim iskorištenjem 60 mg (88%) spoja 21. Proizvod je karakteriziran pomoću ^{1}H NMR i masenom spektroskopijom.

Primjer 22

Otopinu od 13 mg (0,069 mmola) 1-[3-(dimetilamino)-propil]-3-etilkarbodiimid hidroklorida (EDC) i 34 mg (0,058 mmola) spoja 21 u 1 ml CH_2Cl_2 miješa se 0,5 h u pri 0°C. 1 minutu se propušta plinoviti amonijak i miješa se još 15 minuta pri 0°C i zatim pri sobnoj temperaturi još 7,5 h. U reakcijsku smjesu se doda još 13 mg EDC-a i zatim se zasiti s NH_3, začepi se i pusti se miješati preko noći. Reakcijsku smjesu se koncentrira do suhog pod smanjenim tlakom i ostatak se očistiti preparativnom TLC čime se dobije 13 mg (38%) spoja 22 kao smolu. Proizvod je karakteriziran pomoću ^{1}H NMR i masenom spektroskopijom.

Primjer 23

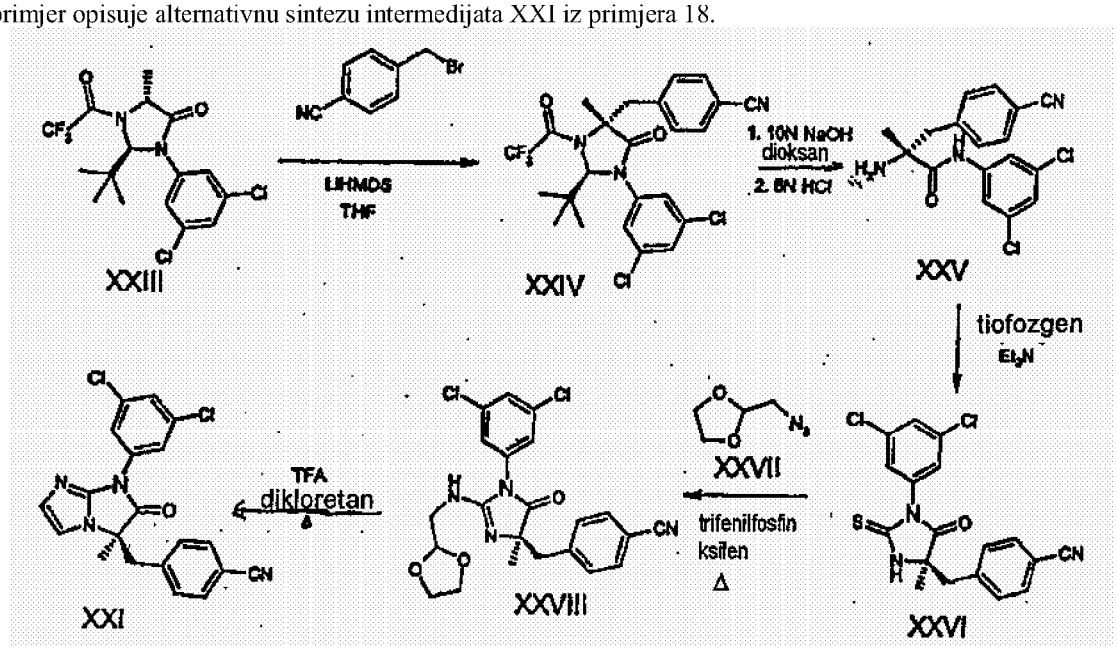


Pomiješanu otopinu od 27 mg (0,201 mmol) N-klor-sukcinimida i 76 mg (0,107 mmola pretpostavljene 80%-tne čistoće) spoja 18 u 2 ml suhog THF miješa se 5 min pri sobnoj temperaturi. Doda se N-acetilpiperazin (86 mg, 0,67 mmola) i dobivenu bijelu suspenziju se miješa 1 h. Reakcijsku smjesu se razrijedi s EtOAc, profiltrira i filtrat se uzastopce ispere s 2N HCl, 2N NaOH i H_2O, osuši se i koncentrira pod smanjenim tlakom. Ostatak se očistiti

preparativnom TLC, čime se dobije 33,5 mg (53%) spoja 23. Proizvod je karakteriziran pomoću ^{1}H NMR i masenom spektroskopijom.

Primjer 24

Ovaj primjer opisuje alternativnu sintezu intermedijata XXI iz primjera 18.



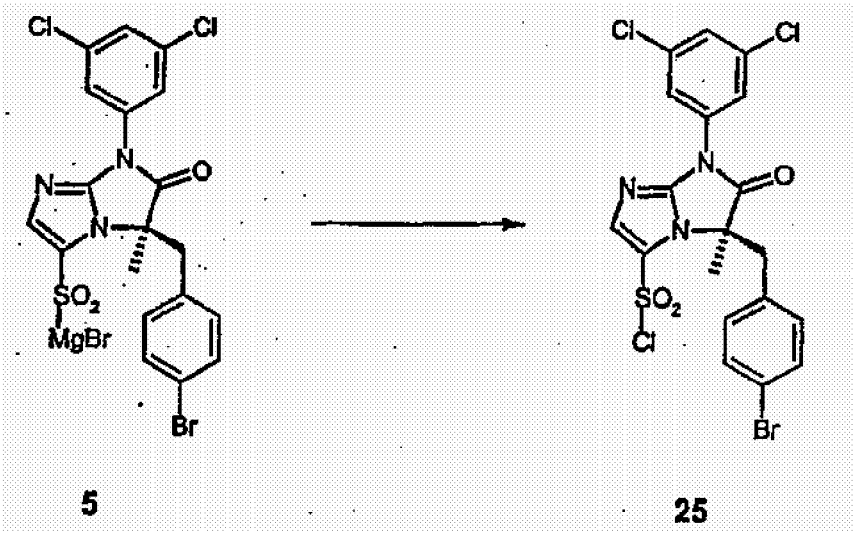
Otopinu od 15,1 ml (0,0151 mola) 1 M litijevog bis-(trimetilsilil)amida u THF-u doda se k 5, 00 g (0,0126 mola) spoja XXIII u 50 ml suhog tetrahidrofurana pri -10°C. Narančastu otopinu se miješa 0,5 h. Kap po kap doda se mješavinu od 2,96 g (0,151 mola) brom-4-toluonitrila u 15 ml THF-a i dobivenu suspenziju se miješa još 5 h pri temp. između -10 i 0°C. Doda se vodeni amonijev klorid i vodeni sloj se ekstrahira s eterom. Organski sloj se osuši i koncentrira pod smanjenim tlakom. Ostatak se očistiti vakuumskom kromatografijom i zatim se prekristalizira iz CH_2Cl_2-pet etera, čime se dobije 5,04 g (78%) bijele krute tvari. Proizvod je karakteriziran pomoću ^{1}H NMR i masenom spektroskopijom.

Smjesu od 5,00 g (9,67 mmolova) spoja XXIV i 5,78 ml (14,6 mmolova) 40%-tnog benziltrimetilamonijevog hidroksida u H_2O i 1,95 ml 10 N natrijevog hidroksida u 25 ml 1,4-dioksana miješa se 15 h pri sobnoj temperaturi. Zatim se grije 1 h pri 40°C. Smjesu se ohladi na sobnu temperaturu, zatim se doda 16,3 ml (96,7 mmolova) 6 N HCl i smjesu se pusti miješati preko noći. Doda se zasićenu vodenu otopinu Na_2CO_3 i vodeni sloj se ekstrahira s EtOAc. Organski sloj se osuši i koncentrira pod smanjenim tlakom i ostatak se očistiti vakuumskom kromatografijom, čime se dobije 2,78 g (82%) spoja XXV kao ulje. Proizvod je karakeriziran pomoću ^{1}H NMR i masenom spektroskopijom.

Tiofozgen (0,723 ml, 9,48 mmolova) se doda u otopinu od 2,75 g (7,90 mmolova) spoja XXV u 28 ml CH_2Cl_2 pri 0°C, čime se dobije narančastu otopinu. Doda se trietilamin (4,40 ml, 31,6 mmola) i tamnu otopinu se pusti zagrijati na sobnu temperaturu i miješa se preko noći. Reakcijsku smjesu se razrijedi s EtOAc, ispere sa zasićenim vodenim NH_4Cl, ponovno se ekstrahira 2 puta s EtOAc, zatim se osuši i koncentrira pod smanjenim tlakom. Ostatak se očistiti vakuumskom kromatografi čime se dobije 1,35 g nečistog spoja XXV kao i 1,08 g nečistog spoja XXVI. Dobiveni spoj XXV se podvrgne reakcijskim uvjetima kao gore, i nakon izolacije i čišćenje dobije se još 0,28 g nečistog spoja XXVI. Dva uzorka se sjedinjene i ponovno očiste vakuumskom kromatografijom, čime se dobije 0,92 g čistog spoja XXVI. Proizvod je karakeriziran pomoću ^{1}H NMR i masenom spektroskopijom.

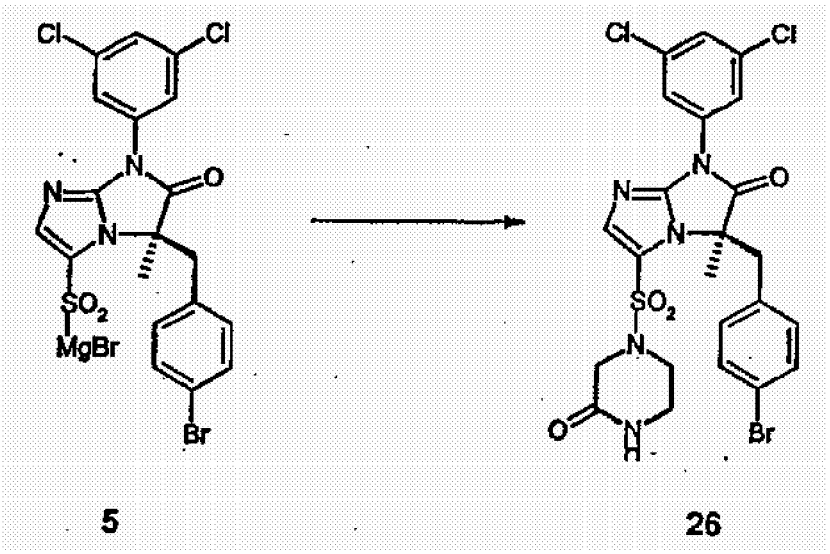
Trifenilfosfin (1,18 g, 4,51 mmola) doda se u obrocima u otopinu od 580 mg (4,51 mmola) spoja XXVII u 10 ml ksilena i miješa se 2 h pri sobnoj temperaturi. Doda se otopinu od 880 mg (2,25 mmola) spoja XXVI u 2 ml ksilena i reakcijsku smjesu se grije 3 dana pod refluksom i zatim se koncentrira pod smanjenim tlakom. Ostatak se očistiti vakuumskom kromatografijom čime se dobije 420 mg nečistog spoja XXVI i 290 mg nečistog spoja XXVIII onečišćenog s trifenilfosfin oksidom. Uzorak spoja XXVIII se pomiješa s 0,49 ml (6,3 mmolova) trifluoroctena kiseline u 4 ml 1,2-dikloretana u tlačnoj posudi, pročisti se s Ar i grije se pri 110°C preko noći. Reakcijsku smjesu se zatim obradi sa zasićenim vodenim Na_2CO_3, ekstrahira s eterom, zatim se osuši i koncentrira pod smanjenim tlakom. 420 mg nečistog spoja XXVI se obradi pod uvjetima kao što su gore opisani. Nakon izolacije, obadva ostatka se sjedinjene i očistite vakuumskom kromatografijom, čime se dobije 120 mg (13%) spoja XXI kao ulje. Proizvod je karakeriziran pomoću ^{1}H NMR i masen spektroskopije.

Primjer 25



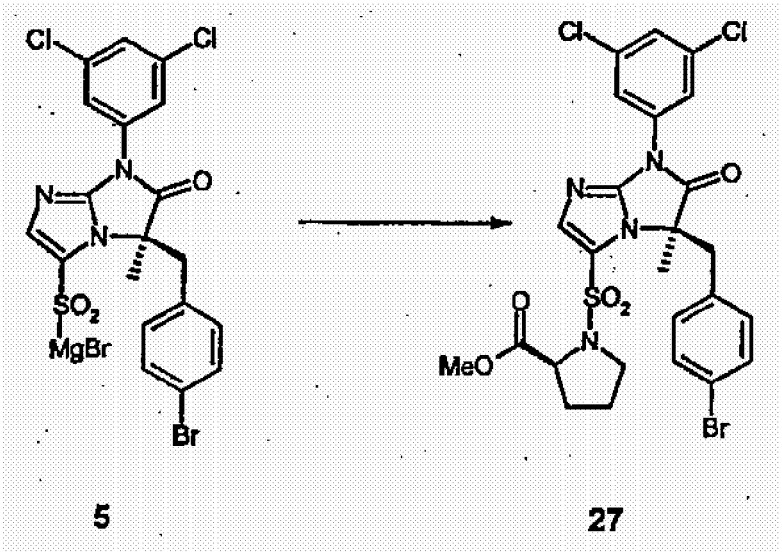
U miješanu otopinu magnezijeve soli spoja 5 (2,61 g, 4,22 mmola) u THF-u (50 ml) doda se N-klorsukcinimid (0,79 g, 5,94 mmolova). Dobivenu smjesu se miješa 1 h pri sobnoj temperaturi, zatim se prelije u zas. otopinu NaCl i ekstrahira s EtOAc. Sjedinjeni ekstrakti se isperu sa zas. otopinom NaCl, osuše preko $MgSO_4$ i profiltriraju i otapalo se odstrani pod smanjenim tlakom. Ostatak se očistiti kromatografijom na silika gelu čime se dobije 1,77 g (76%) spoja 25 kao pjena, koji je karakeriziran pomoću ^{1}H NMR i MS.

Primjer 26



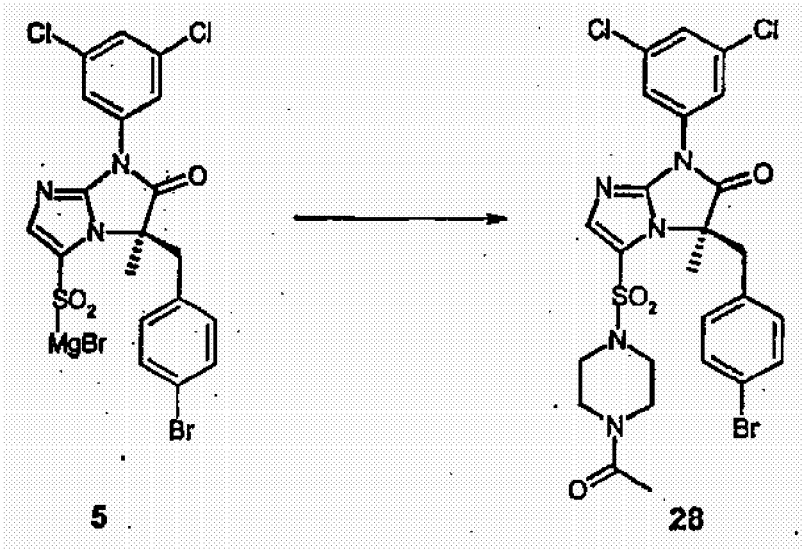
K miješanoj otopini N-klorsukcinimida (155 mg, 1,2 mmola) u THF-u (18 ml) pri sobnoj temperaturi doda se spoj 5 (600 mg, 0,97 mmola). Dobivenu žutu reakcijsku smjesu se miješa 30 minuta, zatim se u jednom obroku doda piperazinon (214 mg, 2,1 mmola) i zatim nekoliko kapi DMSO. Reakcijsku smjesu se miješa preko noći, zatim se razrijedi s EtOAc, ispere sa zas. otopinom NaCl, osuši preko $MgSO_4$ i profiltrira i otapalo se odstrani pod smanjenim tlakom. Ostatak se očistiti kromatografijom na silika gelu čime se dobije 240 mg (40%) spoja 26 kao pjena, koji je karakeriziran pomoću ^{1}H NMR i MS.

Primjer 27



K miješanoj otopini spoja 5 (308 mg; 0,50 mmola) u THF-u (12 ml) pri -20°C doda se N-klorsukcinimid (77,6 mg, 0,58 mmola). Dobivenu smjesu se miješa 10 minuta, zagrije se na 0°C i zatim se ponovno ohladi na -30°C. Doda se Z-prolin metil ester hidroklorid (50 mg, 0,81 mmola) i zatim trietilamin (0,12 ml) i reakcijsku smjesu se miješa 2 h. Reakcijsku smjesu se pomiješa sa zasićenom vodenom otopinom amonijevog klorida i zatim se ekstrahira s dietil eterom. Organski sloj se osuši preko $MgSO_4$ i profiltrira i ostatak se očistiti preparativnom TLC, čime se dobije 127 mg (65%) spoja 27 kao pjena, koji je karakeriziran pomoću ^{1}H NMR i MS.

Primjer 28

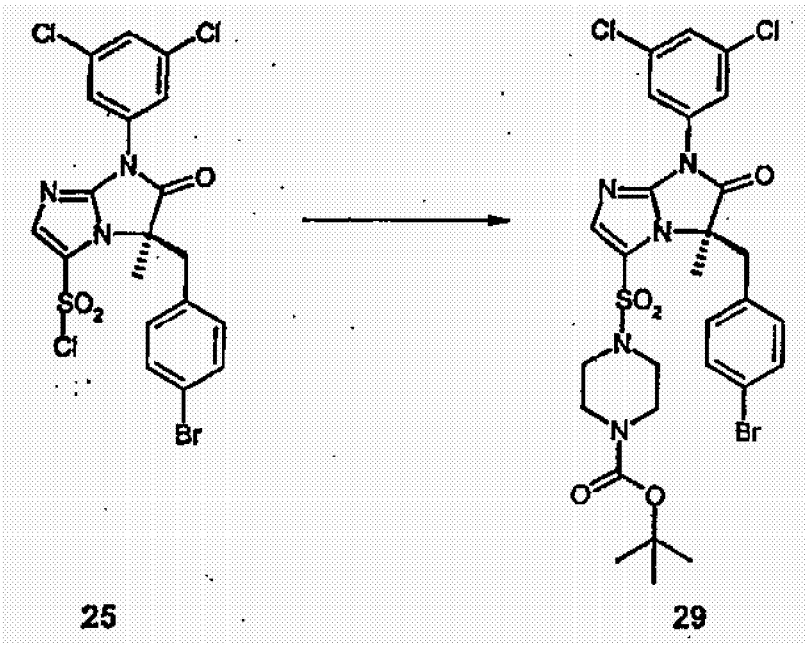


K miješanoj otopini N-klorsukcinimida (325 mg, 2,4 mmola) u THF-u (10 ml) doda se spoj 5 (1,0 g, 1,6 mmola) u obrocima i pri sobnoj temperaturi. Dobivenu žutu smjesu se miješa 5 minuta i zatim se doda 4-acetilpiperazin (830 mg, 6,5 mmolova). Reakcijsku smjesu se pusti miješati 1 h, zatim se pomiješa sa zas. otopinom NaCl i vodeni sloj se ekstrahira s EtOAc. Organski sloj se ispere uzastopce s 1 M HCl, sa zasićenim vodenim natrijevim bikarbonatom i sa zas. otopinom NaCl, zatim se osuši preko $MgSO_4$ i profiltrira i otapalo se odstrani pod smanjenim tlakom. Ostatak se očistiti kromatografijom na silika gelu čime se dobije 650 mg (63%) spoja 28 kao krutu tvar (tal. 153-155°C) koji je karakeriziran pomoću ^{1}H NMR i MS.

Alternativno, spoj 28 se također može proizvesti metodom po kojoj se koristi spoj 14 (primjer 14). U miješanu otopinu spoja 14 (200 mg, 0,33 mmol) u THF-u (20 ml) pri 0°C doda se acetil klorid (0,23 ml, 3,3 mmola) i trietilamin (0,23 ml, 1,65 mmola). Reakcijsku smjesu se pusti zagrijati na sobnu temperaturu kroz 1 h i miješa se još 1 h pri toj temperaturi. Smjesu se prelije u zasićenu vodenu otopinu natrijevog bikarbonata i vodeni sloj se ekstrahira s EtOAc. Organski sloj se osuši preko $MgSO_4$ i profiltrira i otapalo se odstrani pod smanjenim tlakom. Ostatak se očistiti preparativnom TLC čime se dobije 193 mg (90%) spoja 28 kao kruta tvar koja pokazuje jednake karakteristike spektra kao i naslovni spoj

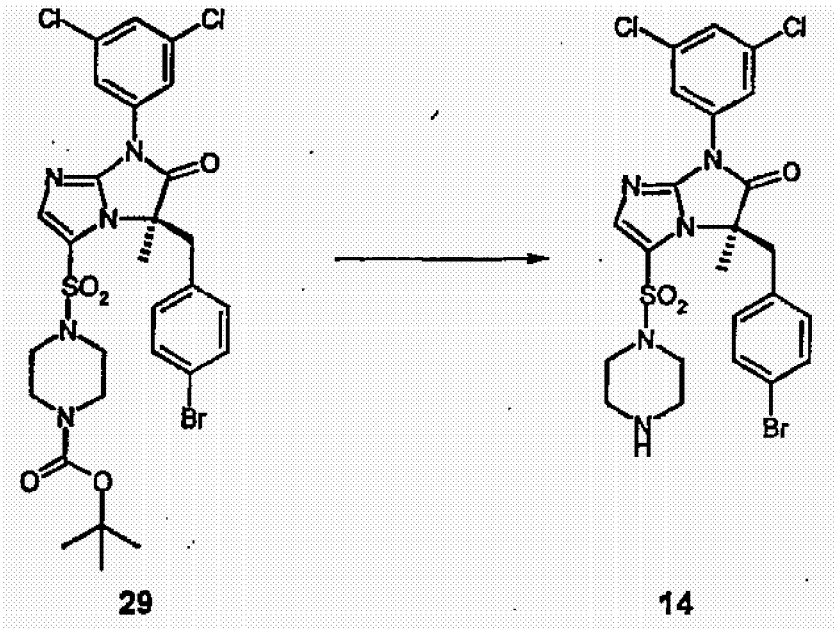
proizveden prethodnim postupkom.

Primjer 29



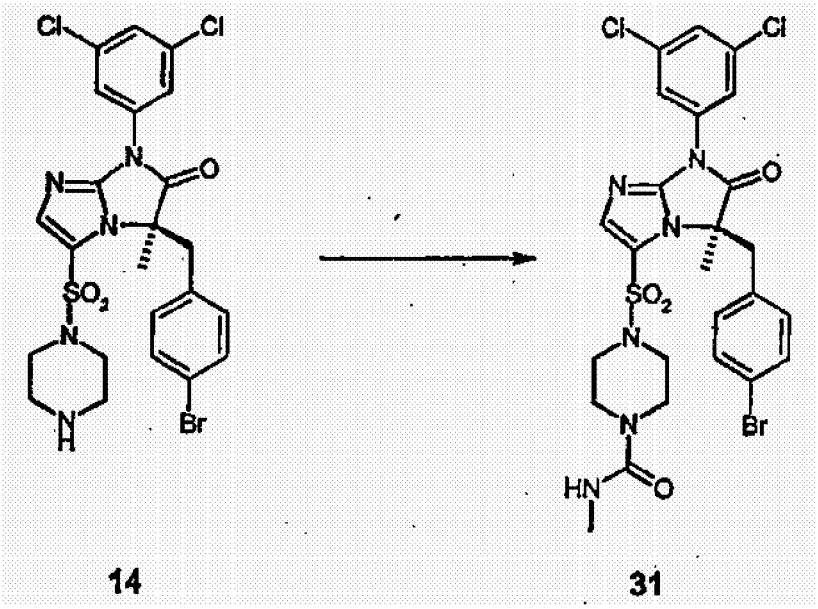
K miješanoj otopinu spoja 25 (900 mg, 1,6 mmola) u diklormetanu (10 ml) doda se pri 0°C kap po kap otopinu 1-Boc-piperazina (670 mg, 3,6 mmola) u diklorometanu. Reakcijsku smjesu se zagrije na sobnu temperaturu i pusti se miješati 2 h. Smjesu se razrijedi s EtOAc, ispere uzastopce s 0,1 M HCl, vodom i sa zas. otopinom NaCl, osuši se preko $MgSO_4$ i profiltrira i otapalo se odstrani pod smanjenim tlakom. Ostatak se očistiti kromatografijom na silika gelu čime se dobije 931 mg (82%) spoja 29 kao pjena, koji je karakeriziran pomoću ^1H NMR i MS.

Primjer 30



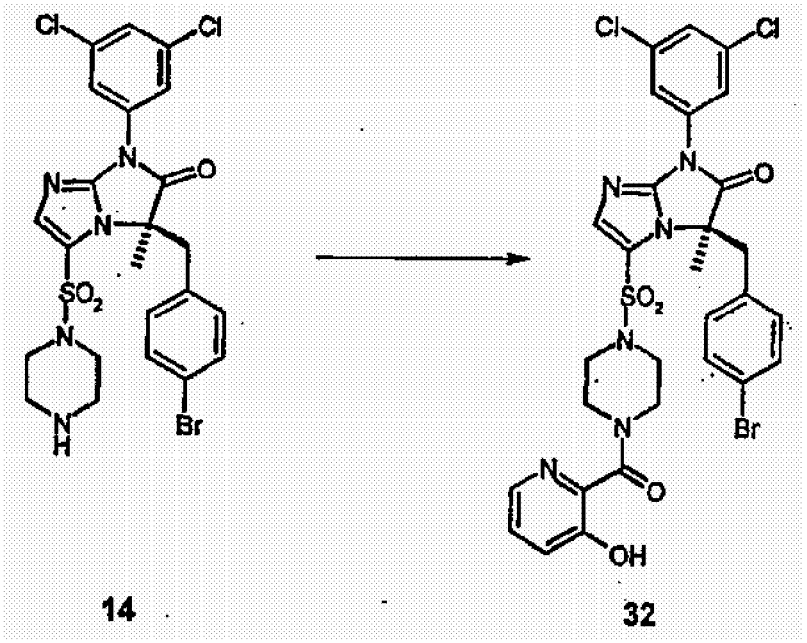
Ovaj primjer prikazuje alternativnu sintezu spoja 14 (primjer 14). K miješanoj otopinu spoja 29 (3,43 g, 4,9 mmola) u diklormetanu (30 ml) doda se trifluoroctenu kiselinu (5 ml, 65 mmolova). Reakcijsku smjesu se pusti miješati 2 h pri sobnoj temperaturi, zatim se prelije u 1 M NaOH i ekstrahira s diklorometanom. Organski sloj se osuši preko $MgSO_4$ i profiltrira i otapalo se odstrani pod smanjenim tlakom. Ostatak se očistiti kromatografijom na silika gelu, čime se dobije 2,20 g (75%) spoja 14 kao pjena, koji je karakeriziran s ^1H NMR i MS.

Primjer 31



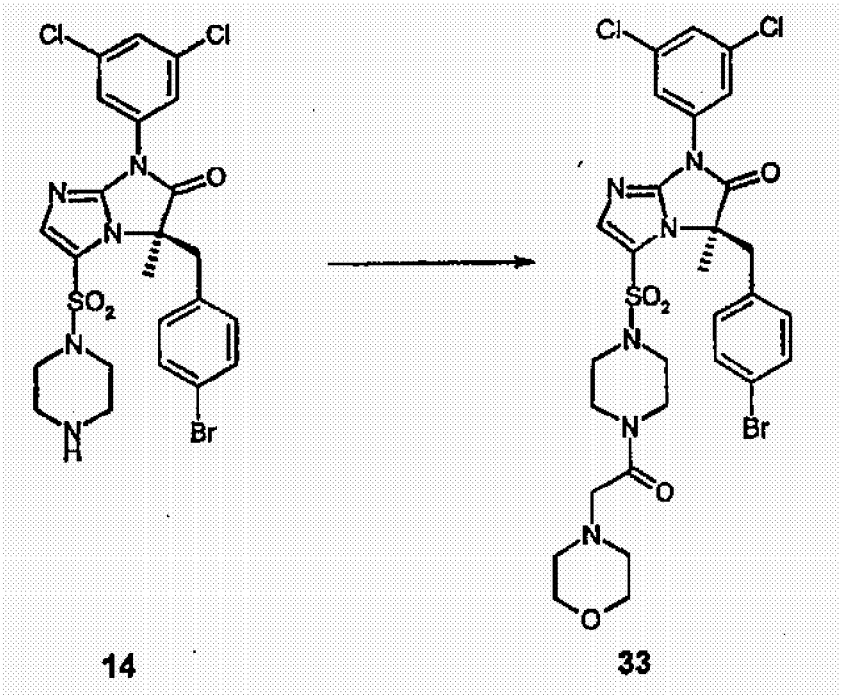
K miješanoj otopini spoja 14 (154 mg, 0,26 mmola) u diklormetanu (1,5 ml) doda se metil izocijanat (0,024 ml, 0,39 mmola). Reakcijsku smjesu se miješa 0,5 h, zatim se doda još jednu količinu (0,024 ml, 0,39 mmola) metil izocijanata. Reakcijsku smjesu se miješa još 0,5 h, zatim se otapalo odstrani pod smanjenim tlakom čime se dobije kvantitativno iskorištenje spoja 31 koji je karakeriziran s ^{1}H NMR i MS.

Primjer 32



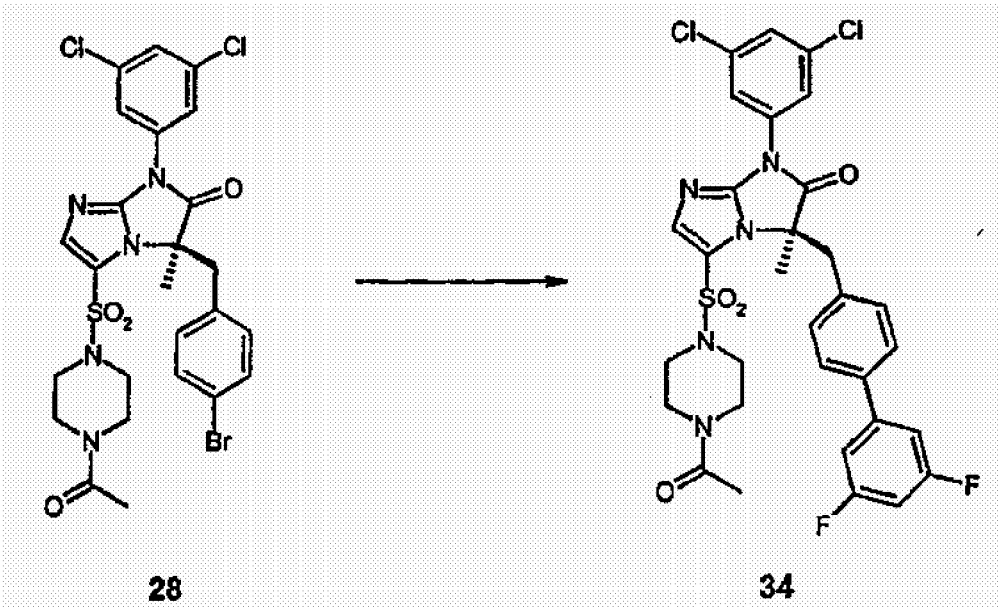
U miješanu otopinu 3-hidroksipikolinske kiseline (138 mg, 0,99 mmola) u N,N-dimetilformamidu (10 ml) doda se smolu PS-CDI (1,86 g, 1,65 mmola). Nakon 1 h, doda se spoj 14 (200 mg, 0,33 mmola) i reakcijsku smjesu se pusti miješati preko noći. Smolu se odfiltrira i zatim ispere s diklorometanom i sjedinjeni organski slojevi se preliju u vodu. Vodeni sloj se ekstrahira s diklorometanom, zatim se organski sloj ispere sa zas. otopinom NaCl, osuši preko $MgSO_4$ i profiltrira i otapalo se odstrani pod smanjenim tlakom. Ostatak se očistiti preparativnom TLC čime se dobije 89 mg (37%) spoja 32 kao pjenu, koji je karakeriziran s ^{1}H NMR i MS.

Primjer 33



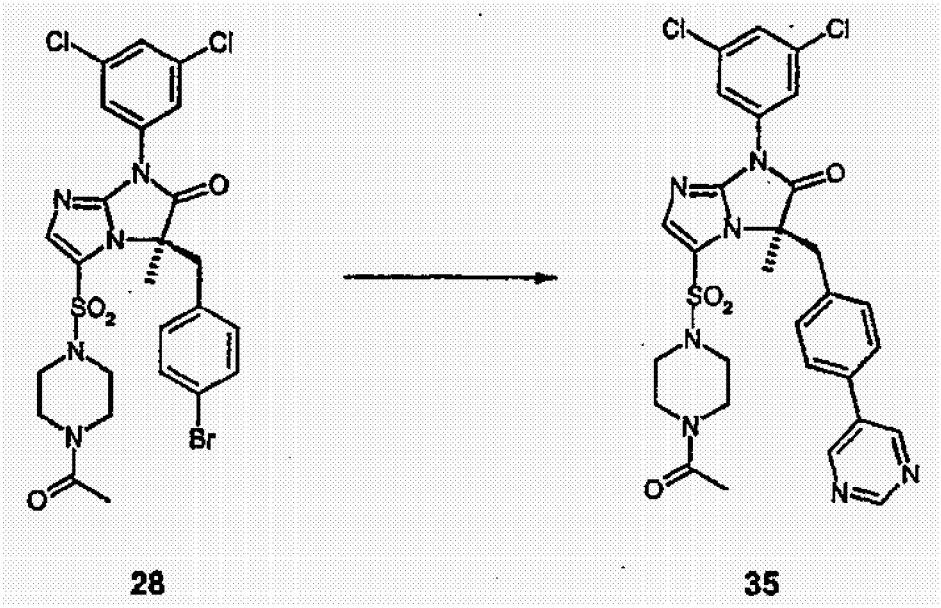
K miješanoj otopini morfolino-octene kiseline (35 mg, 0,24 mmola) u N,N-dimetilformamidu (8 ml) doda se smolu PS-CDI (425 mg, 0,48 mmola). Nakon 1 h doda se spoj 14 (50 mg, 0,08 mmola) i reakcijsku smjesu se pusti miješati preko noći. Smolu se odfiltrira i zatim ispere s diklorometanom i sjedinjeni organski slojevi se preliju u vodu. Vodeni sloj se ekstrahira s diklorometanom, zatim se organski sloj ispere sa zas. otopinom NaCl, osuši preko $MgSO_4$ i profiltrira i otapalo se odstrani pod smanjenim tlakom. Ostatak se očistiti preparativnom TLC čime se dobije 59 mg (98%) spoja 33 kao pjena, koji je karakteriziran s ^1H NMR i MS.

Primjer 34



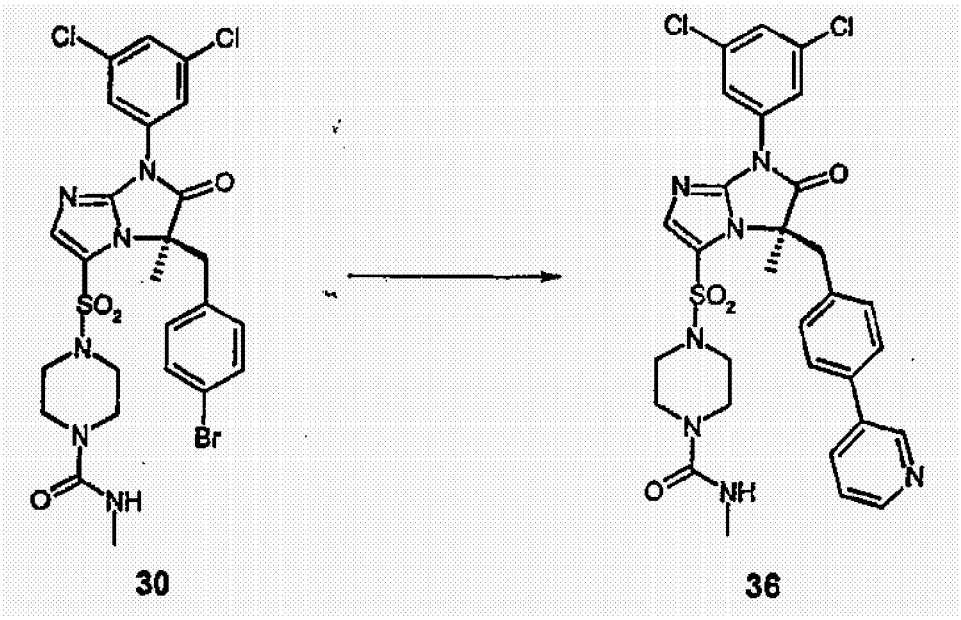
K otopini spoja 28 (29 mg, 0,045 mmola), 3,5-difluor-fenilborne kiseline (0,026 ml, 50% masa/masa u THF/H_2O; 0,09 mmola) i $PdCl_2$ (dppf) -CH_2Cl_2 (1,8 mg, 0,0022 mmola) u mješavini toluena (2 ml) i EtOH (1 ml) doda se otopinu K_2CO_3 (25 mg, 0,18 mmola) u vodi (0,5 ml). Reakcijsku smjesu se grije 4 sata pod reflukšom, zatim se razrijedi s toluenom i ispere sa zas. otopinom NaCl, osuši se preko $MgSO_4$ i profiltrira i otapalo se odstrani pod smanjenim tlakom. Ostatak se očistiti preparativnom TLC čime se dobije 18,3 mg (60%) spoja 34 kao pjena, koji je karakeriziran s ^1H NMR i MS.

Primjer 35



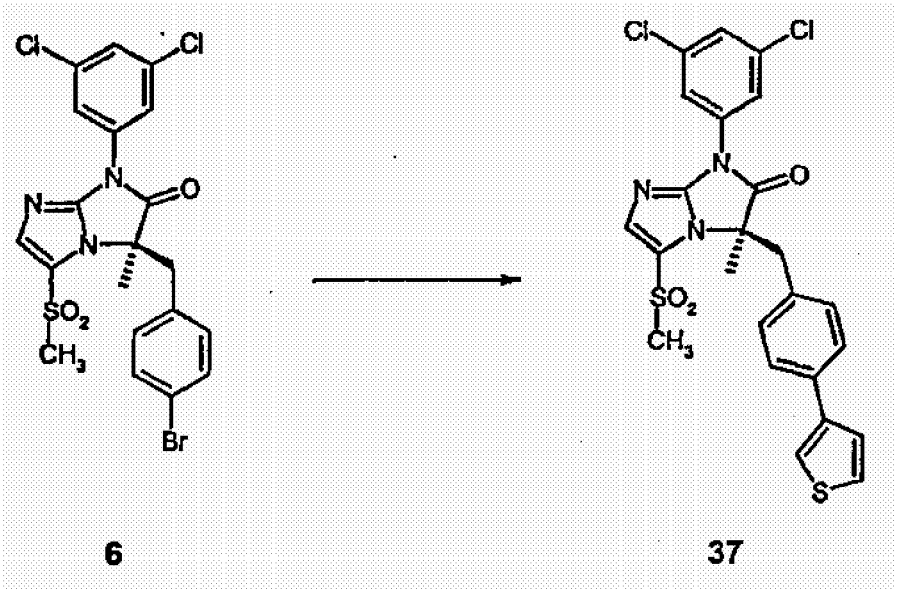
K miješanoj otopini spoja 28 (300 mg, 0,47 mmola) i 5-(trimetilstanil)pirimidina (180 mg, 0,74 mmola) u toluenu (10 ml) doda se $Pd(PPh_3)_4$ (120 mg, 0,11 mmola) i reakcijsku smjesu se grije 15 h pod refluksom. U mješavinu se doda ugljen za obezbojenje, koji se miješa i zatim odfiltrira i otapalo se odstrani pod smanjenim tlakom. Ostatak se očistiti preparativnom TLC, čime se dobije 78 mg (26%) spoja 35 kao pjena, koji je karakeriziran s ^1H NMR i MS.

Primjer 36



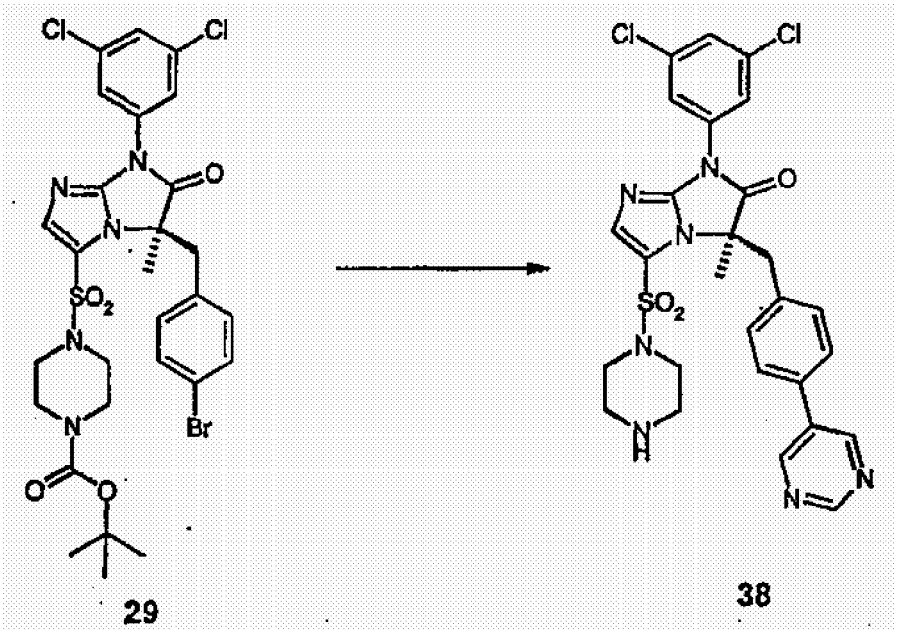
U miješanu otopinu spoja 31 (168 mg, 0,26 mmol) i piridin-3-borna kiselin propandiol estera (59 mg, 0,36 mmola) u mješavini toluena (3 ml), etanola (1/5 ml) i 2M vodenog natrijevog karbonata (1,25 ml) doda se $Pd(PPh_3)4$ (59 mg, 0,05 mmola). Reakcijsku smjesu grije 1 h pod refluksom. Smjesu se zatim profiltrira i organski sloj se razrijedi s EtOAc, ispere s vodom, zatim se osuši preko $MgSO_4$ i profiltrira i otapalo se odstrani pod smanjenim tlakom. Ostatak se očistiti preparativnom TLC čime se dobije 90 mg (32%) spoja 36 kao kruta tvar, koji je karakeriziran s ^1H NMR i MS.

Primjer 37



U miješanu otopinu spoja 6 (195 mg, 0,37 mmola) i 3-tiofenborne kiseline (94 mg, 0,74 mmola) u mješavini toluena (4,4 ml), etanola (2,2 ml) i 2 M vodenog natrijevog karbonata (0,55 ml) doda se $Pd(PPh_3)_4$ (43 mg, 0,037 mmola). Reakcijsku smjesu se grije 3 h pod refluksom, zatim se razrijedi s EtOAc i ispere uzastopce s vodom i sa zas. otopinom NaCl, osuši se preko $MgSO_4$ i profiltrira i otapalo se odstrani pod smanjenim tlakom. Ostatak se očistiti preparativnom TLC čime se dobije 123 mg (63%) spoja 37 kao pjenu, koji je karakeriziran s ^1H NMR i MS.

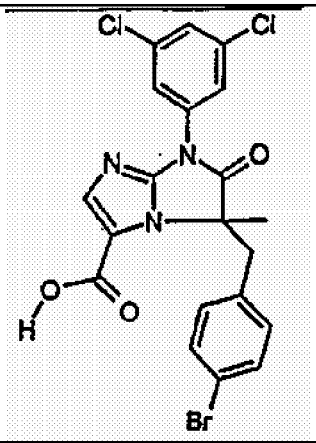
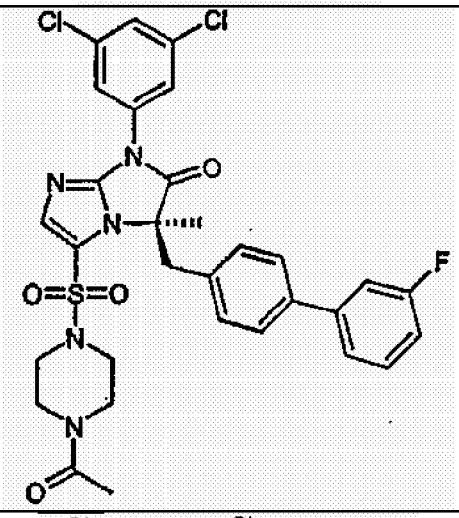
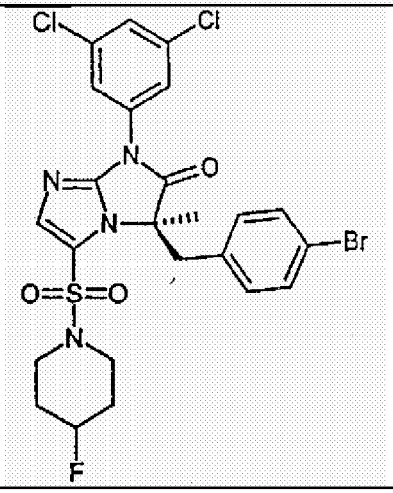
Primjer 38

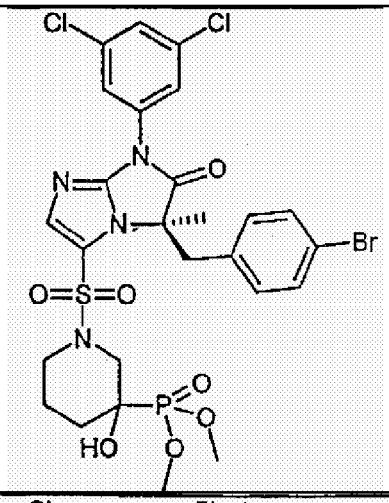
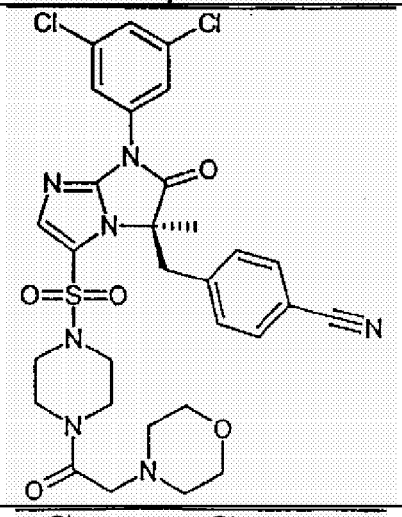
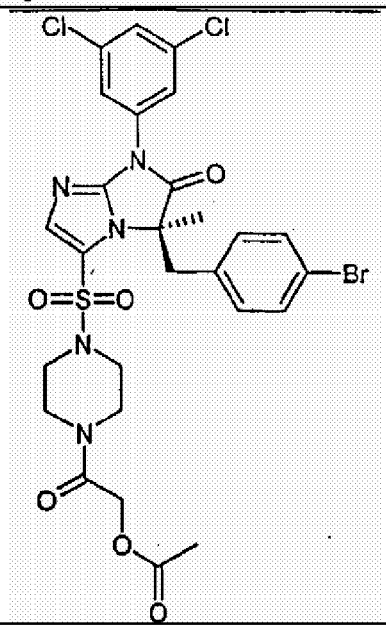


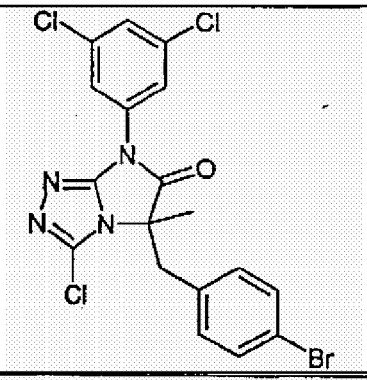
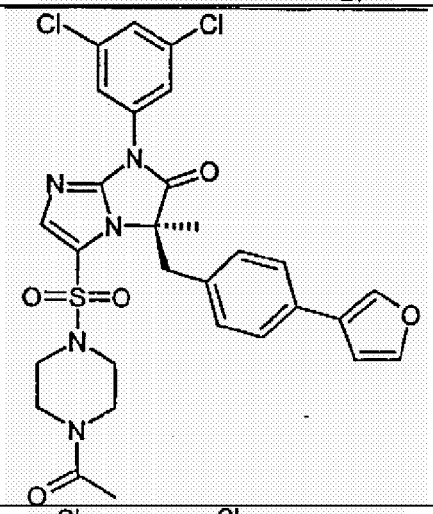
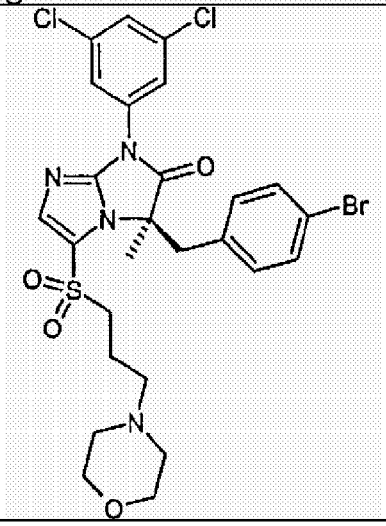
U miješanu otopinu spoja 29 (860 mg, 1,23 mmol) i pirimidin-5-borna kiselina pinakol estera (506 mg, 2,46 mmola) u mješavini toluena (7 ml), etanola (3,5 ml) i 2 M natrijevog karbonata (1,7 ml) doda se $Pd(PPh_3)_4$ (142 mg, 0,12 mmola) i reakcijsku smjesu se grije 2 h pod refluksoru Smjesu se razrijedi s EtOAc i ispere uzastopce s vodom i sa zas. otopinom NaCl, zatim se osuši i profiltrira i otapalo se odstrani pod smanjenim tlakom. Ostatak se očistiti kromatografijom na silika gelu čime se dobije 790 mg (92%) Boc-zaštićenog spoja 38 kao pjenu. K miješanoj otopini Boc-zaštićenog spoja 38 (704 mg, 1,0 mmol) u diklormetanu (15 ml) pri sobnoj temperature doda se trifluoroctenu kiselinu (3 ml). Reakcijsku smjesu se miješa 2 h, zatim se prelije u 1 M natrijev hidroksid i vodeni sloj se ekstrahira s diklormetanom. Organski sloj se ispere sa zas. otopinom NaCl i osuši se preko $MgSO_4$ profiltrira i otapalo se odstrani pod smanjenim tlakom. Ostatak se očistiti kromatografijom na silika gelu čime se dobije 447 mg (64%) spoja 38 kao pjenu, koji je karakeriziran s ^1H NMR i MS.

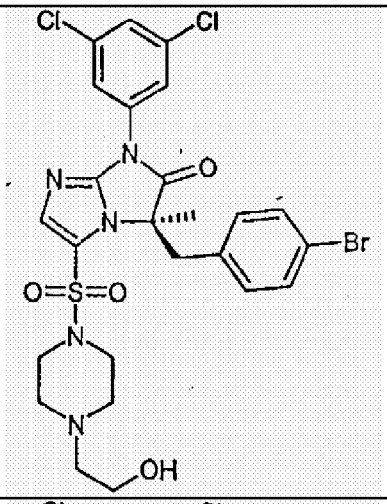
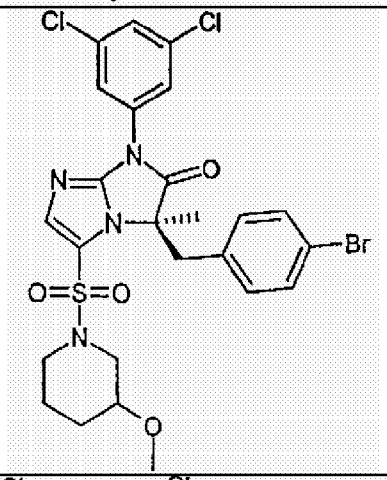
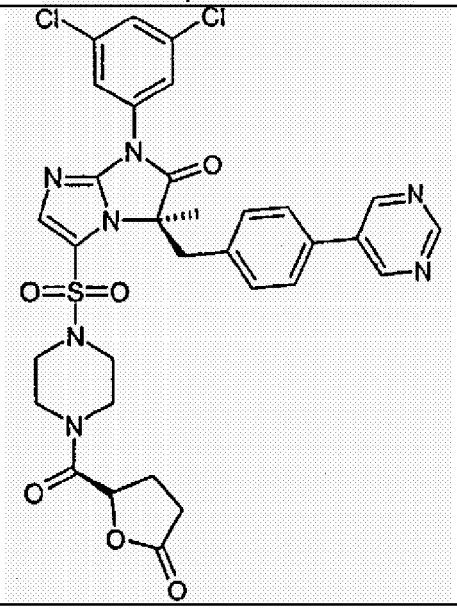
Slijedeći dodatni spojevi izuma proizvedeni su analogno gore opisanim postupcima. Svaki od donjih spojeva

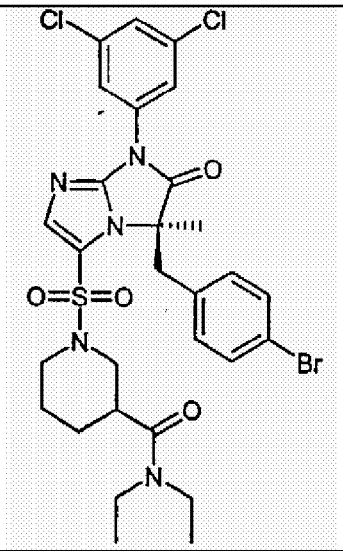
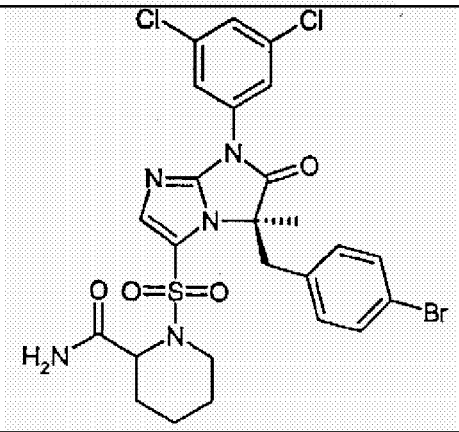
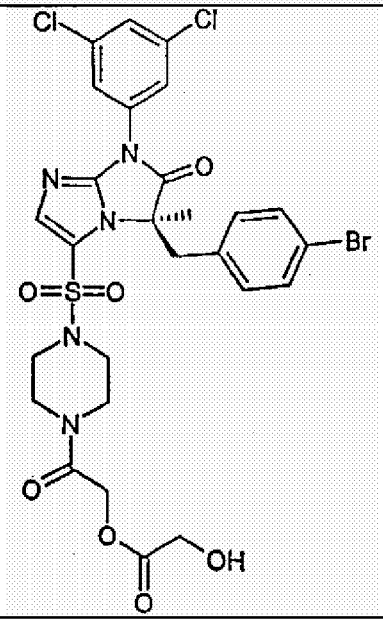
karakeriziran pomoću NMR i MS.

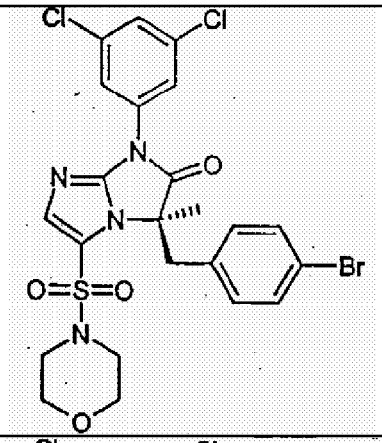
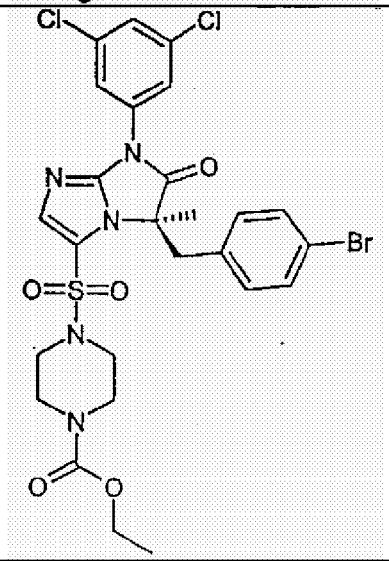
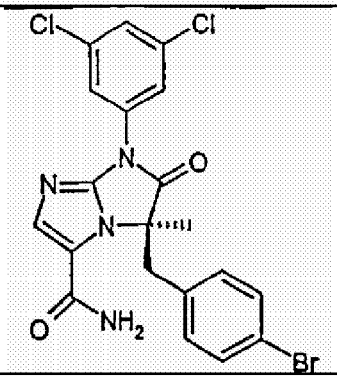
Primjer br.	Struktura	Talište (°C)
39		>190 (rasp.)
40		smola
41		pjena

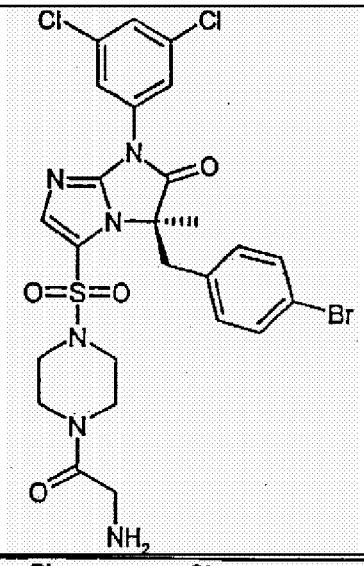
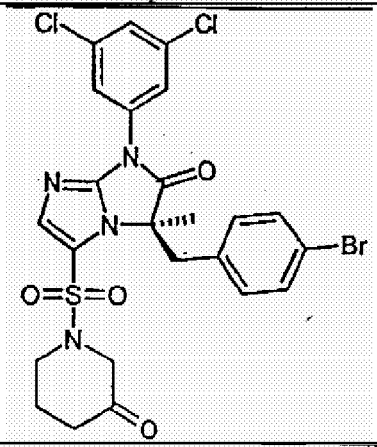
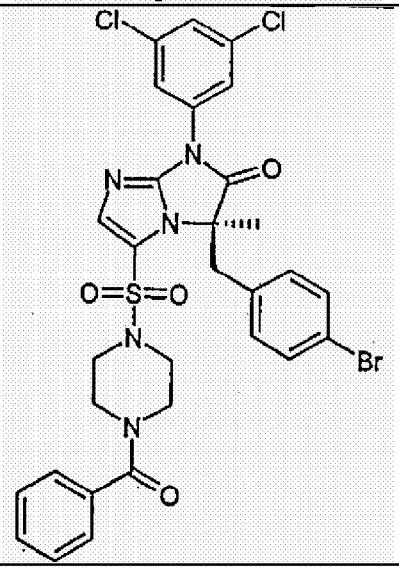
42		pjena
43		smola
44		smola

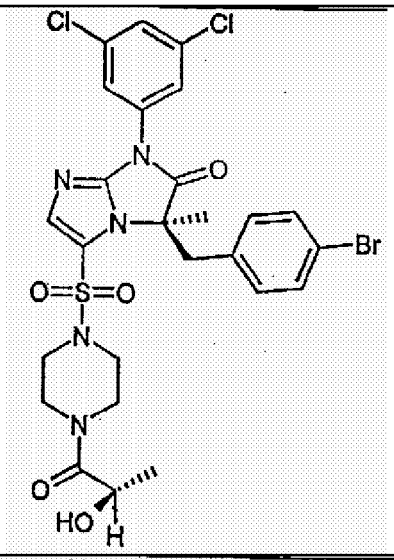
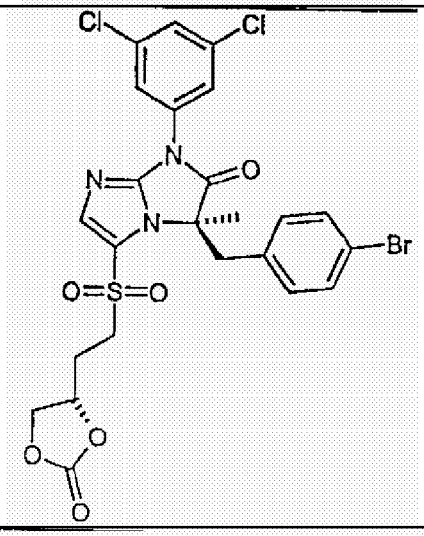
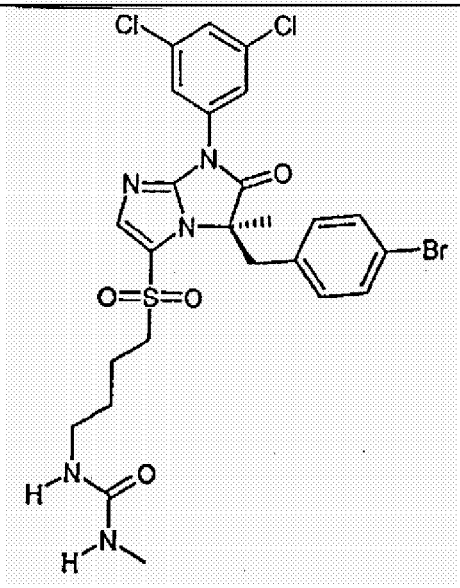
45		185-189
46		smola
47		smola

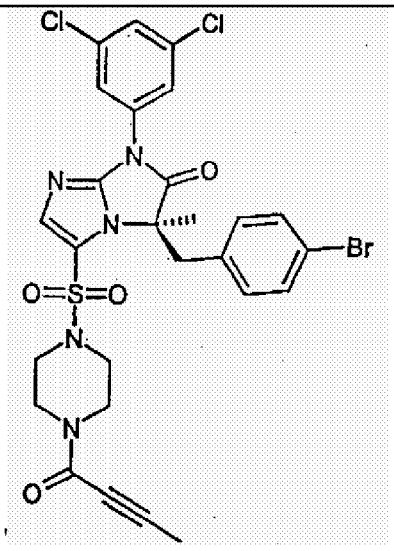
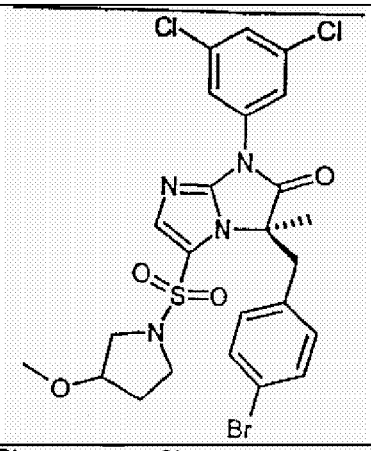
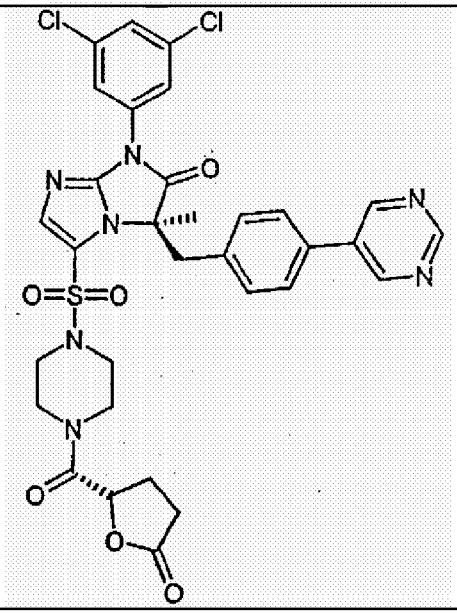
48		pjena
49		nije određeno
50		nije određeno

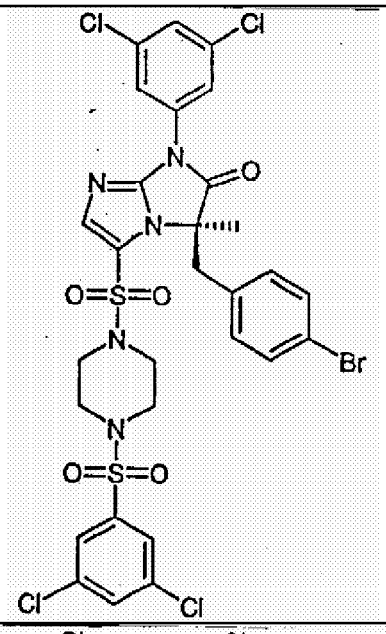
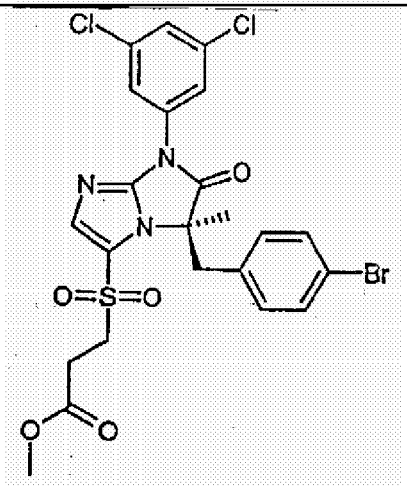
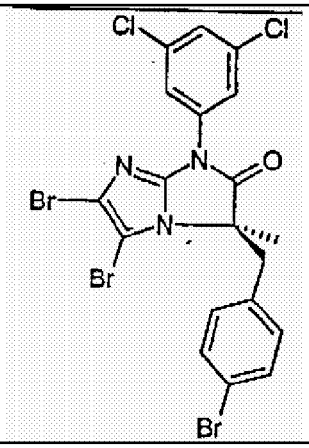
51		75-82
52		nije određeno
53		nije određeno

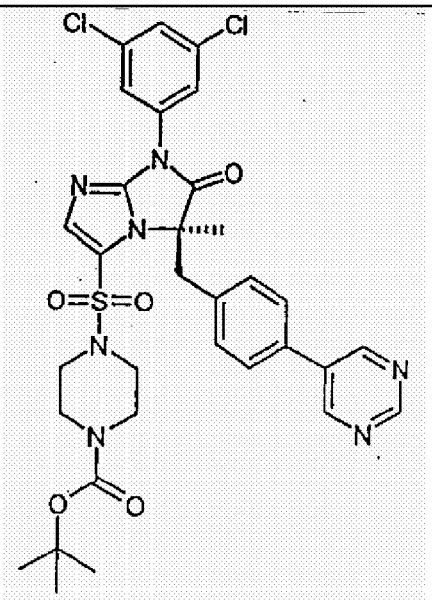
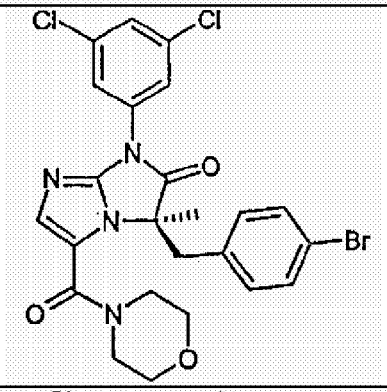
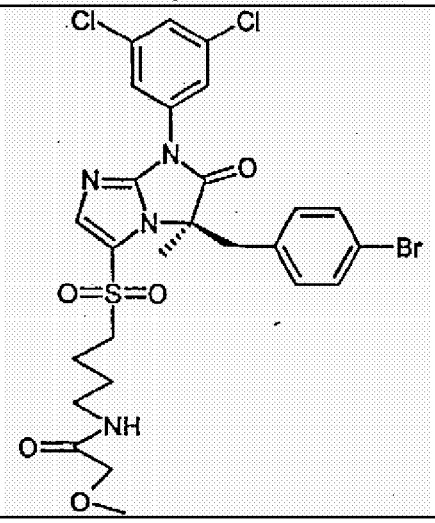
54		79.1-80.9
55		pjena
56		pjena

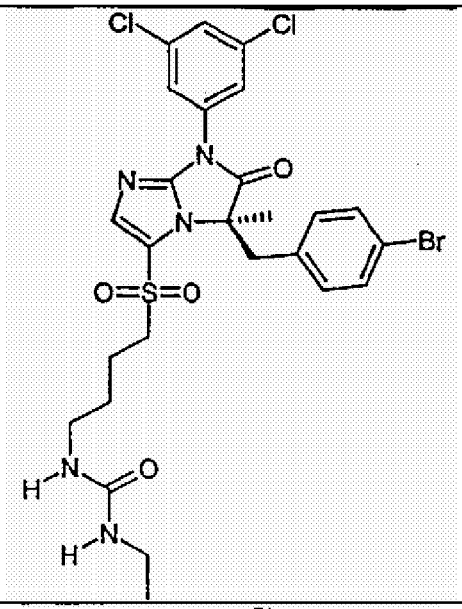
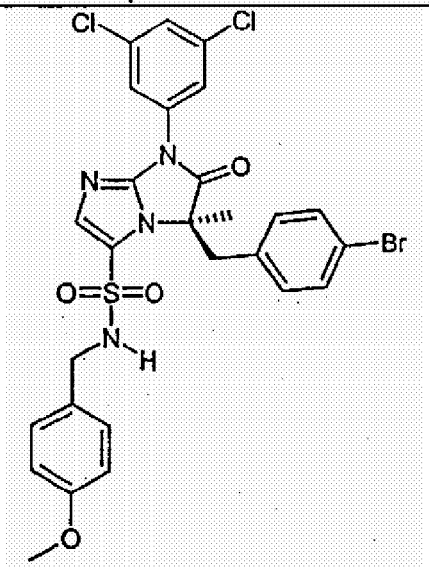
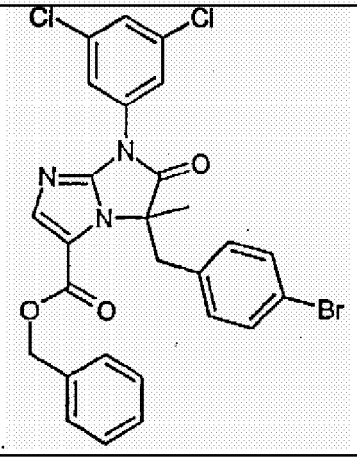
57		nije određeno
58		nije određeno
59		195-197

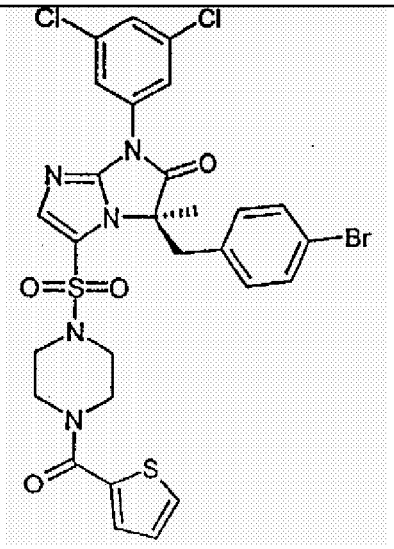
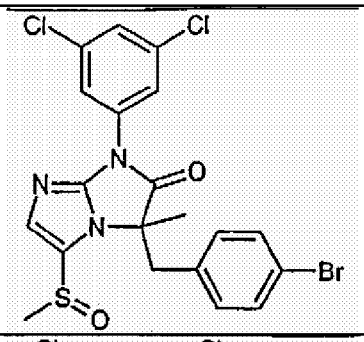
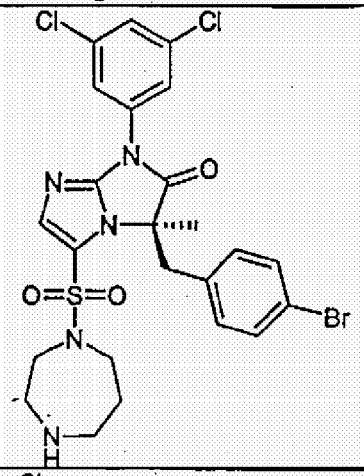
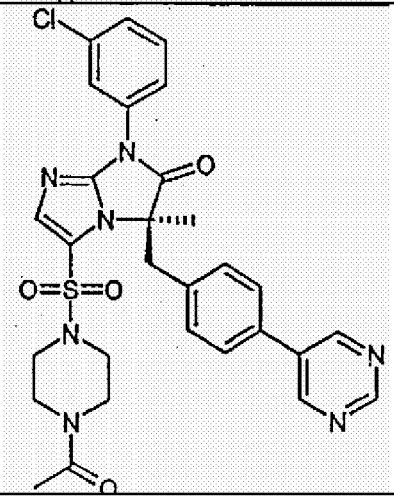
60		nije određeno
61		nije određeno
62		nije određeno;

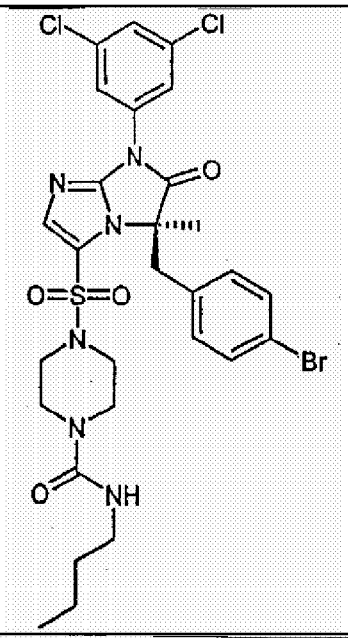
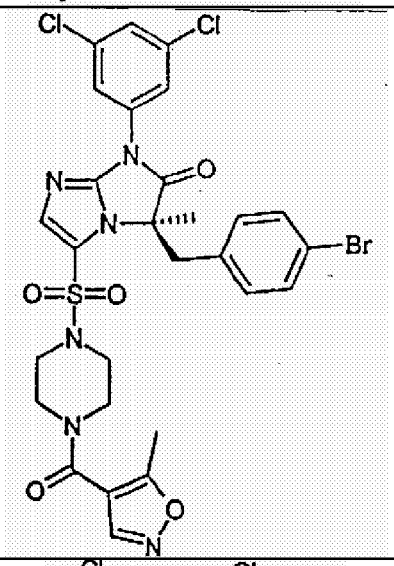
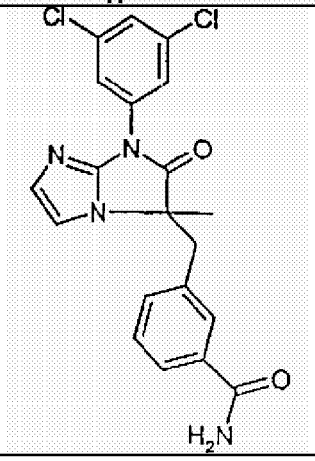
63		nije određeno
64		pjena
65		nije određeno

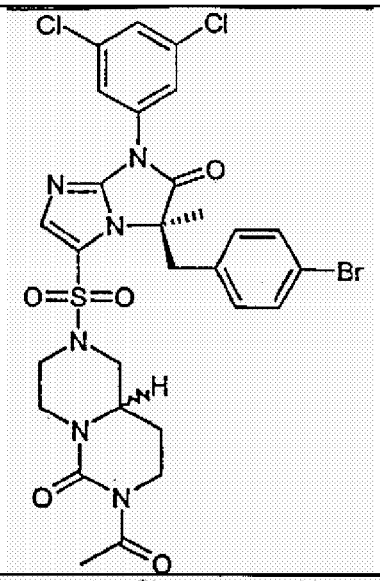
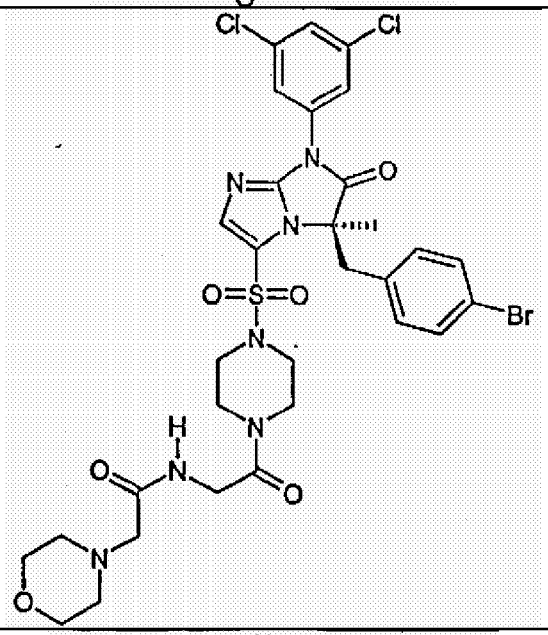
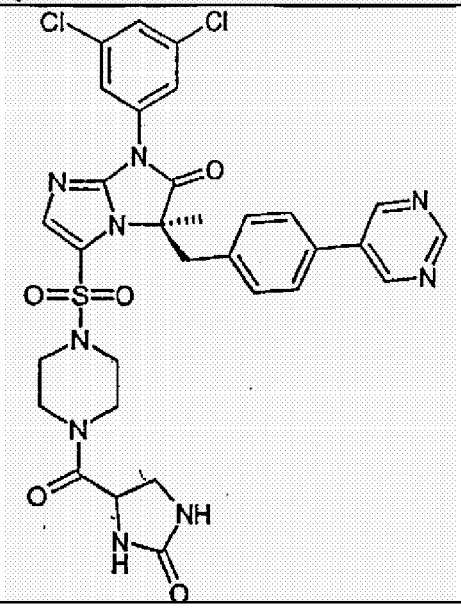
66		146-148
67		pjena
68		nije određeno

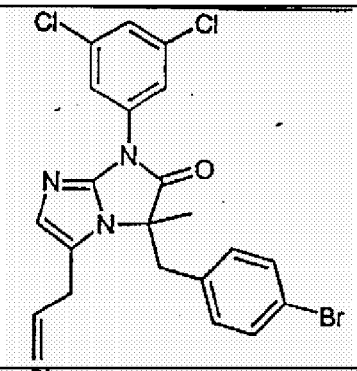
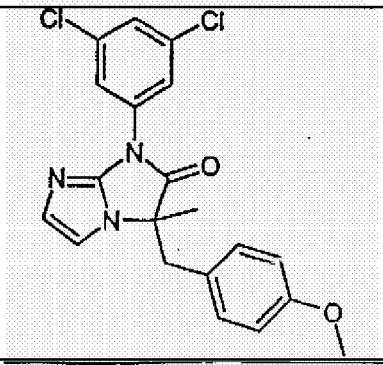
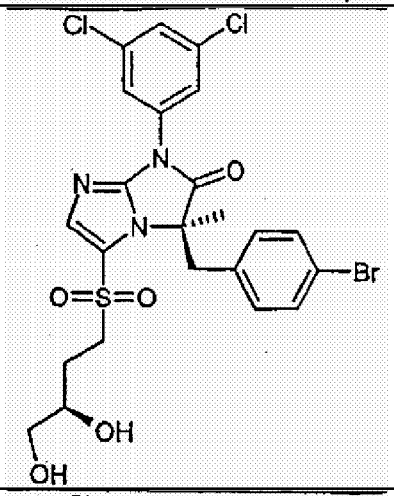
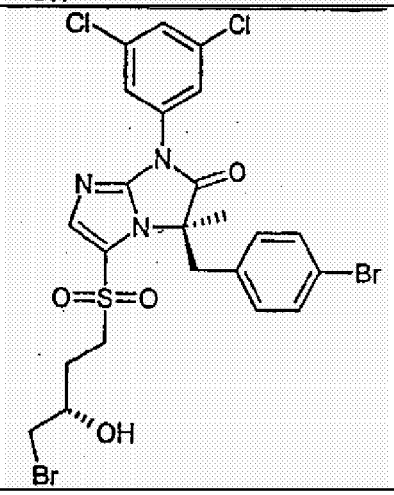
69		pjena
70		pjena
71		nije određeno

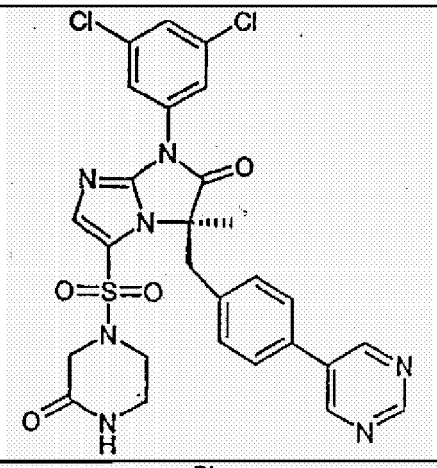
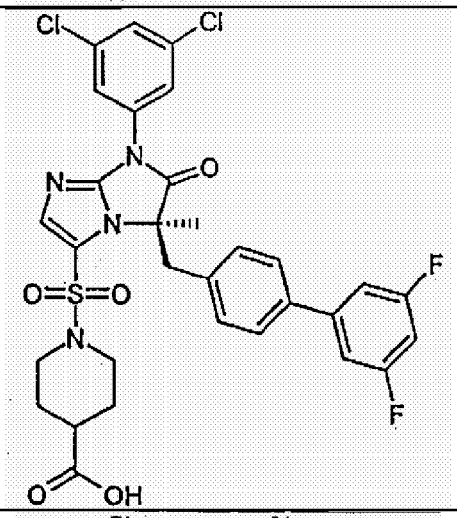
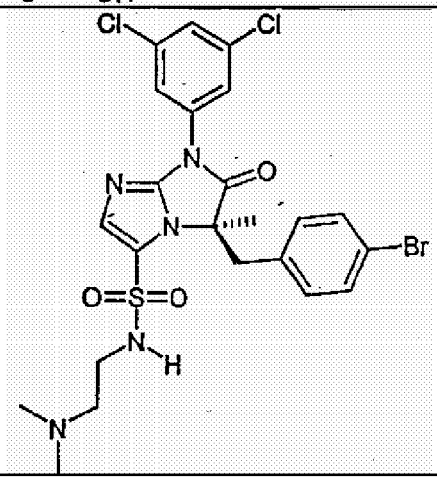
72		nije određeno
73		nije određeno
74		145-147

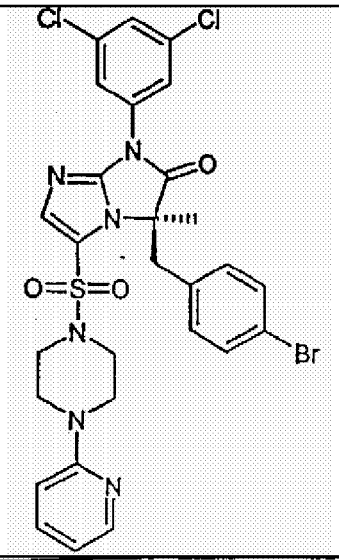
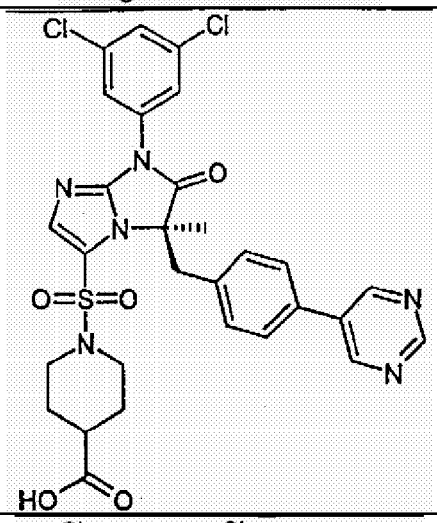
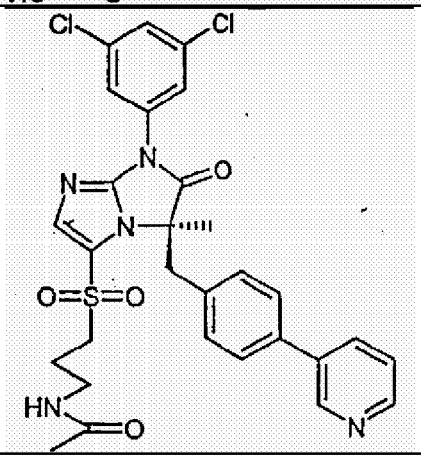
75		nije određeno
76		nije određeno
77		tvrdo ulje
78		pjena

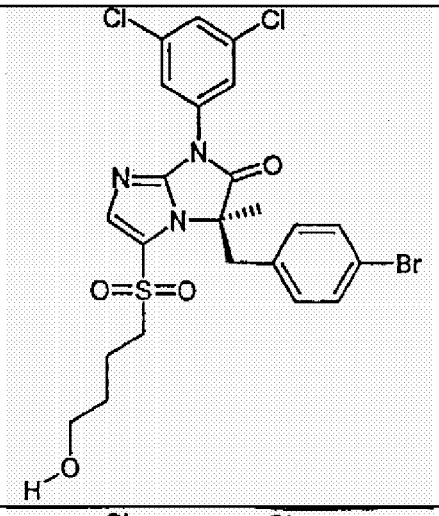
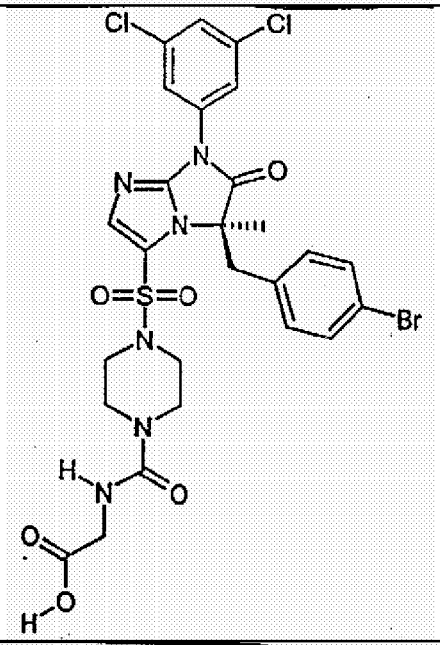
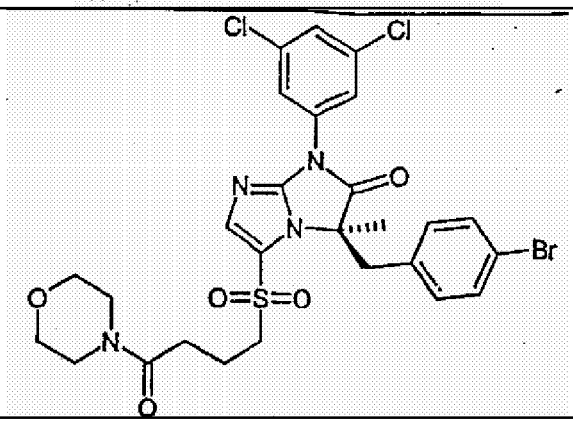
79		83.5-87
80		nije određeno
81		158.0-159.3

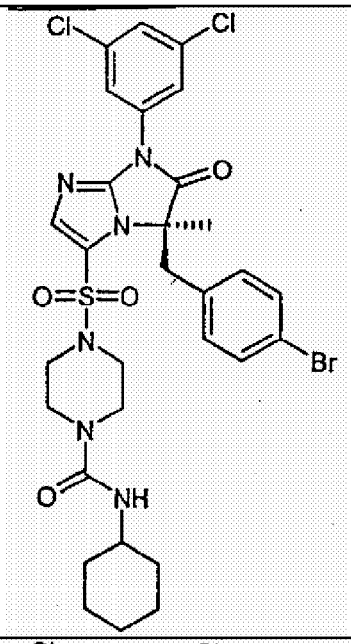
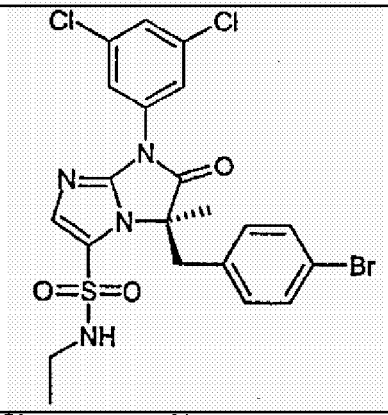
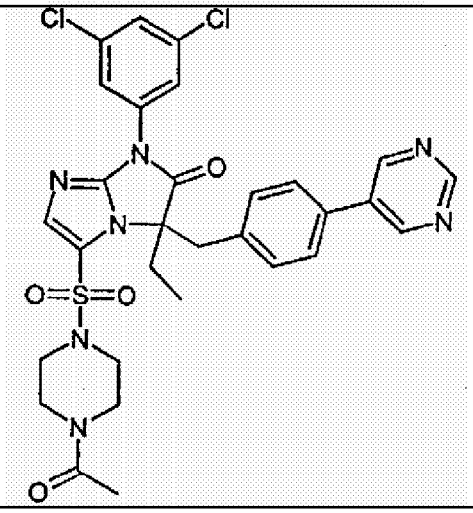
82		pjena
83		114.0-115.5
84		nije određeno

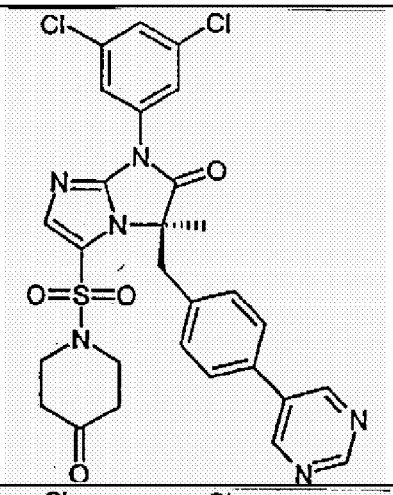
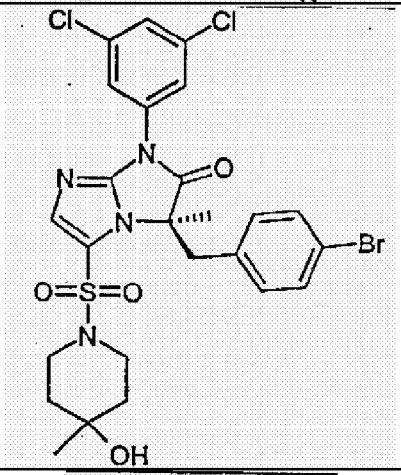
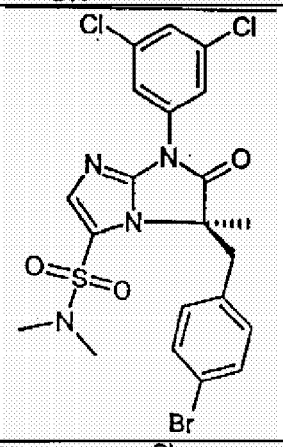
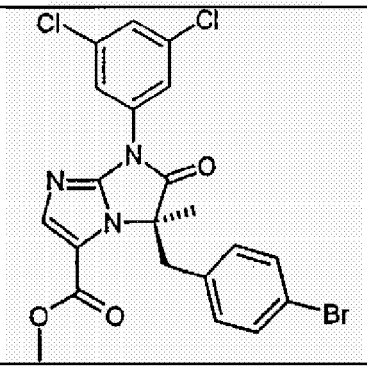
85		gusto ulje
86		65.6-67.0
87		ulje
88		pjena

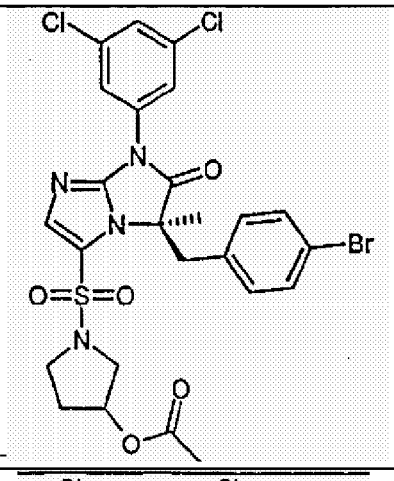
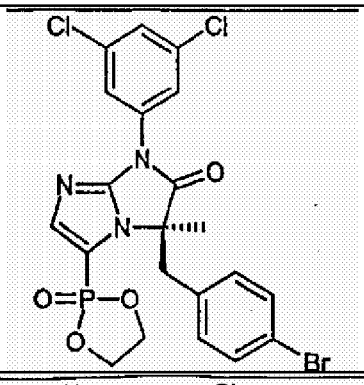
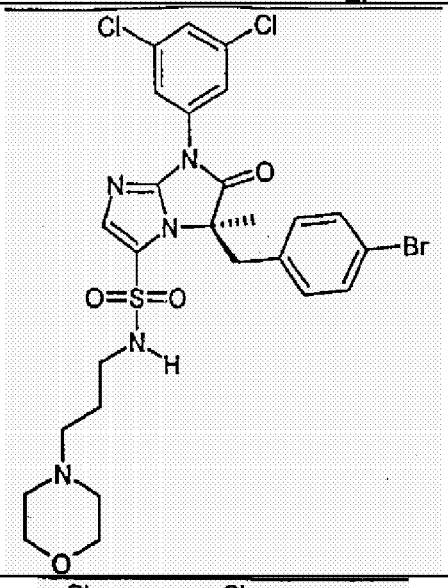
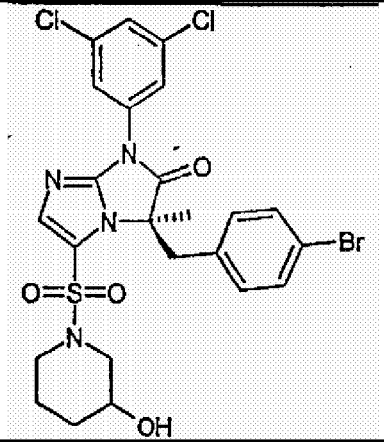
89		163.7-165.2
90		nije određeno
91		nije određeno

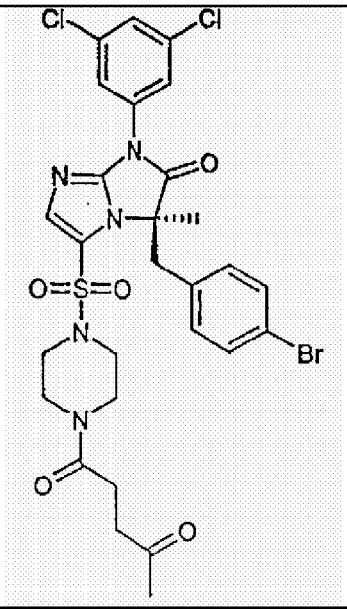
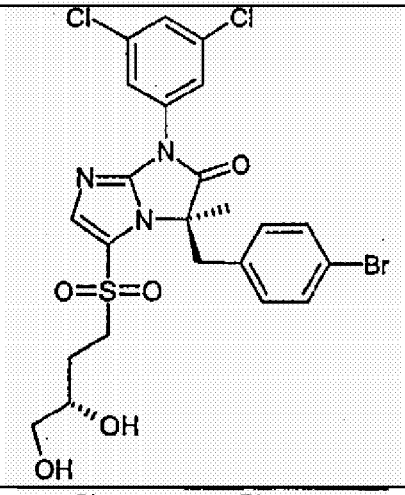
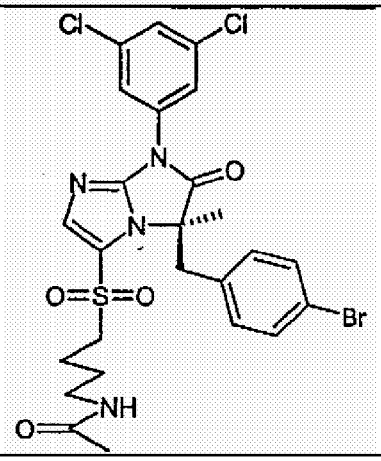
92		90-95
93		nije određeno
94		nije određeno

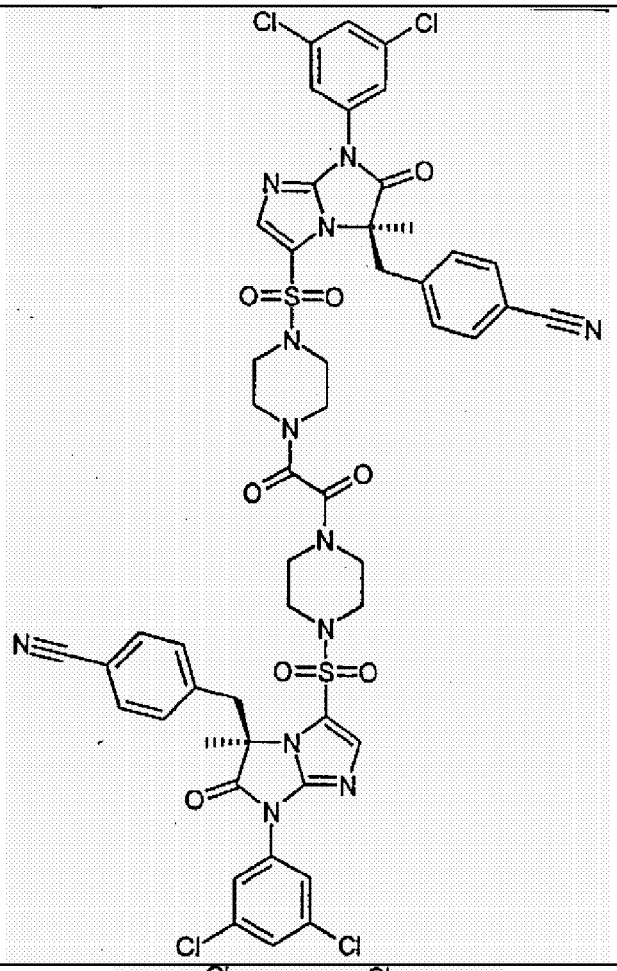
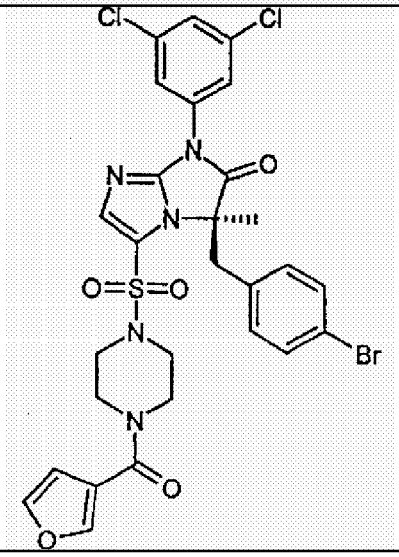
95		pjena
96		pjena
97		ulje

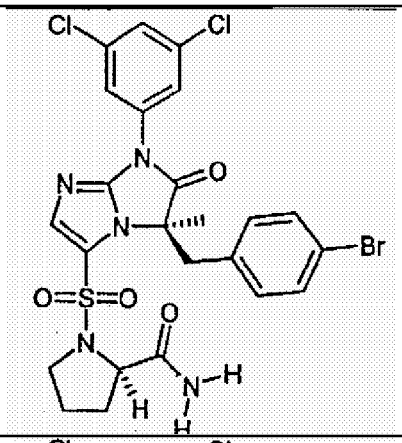
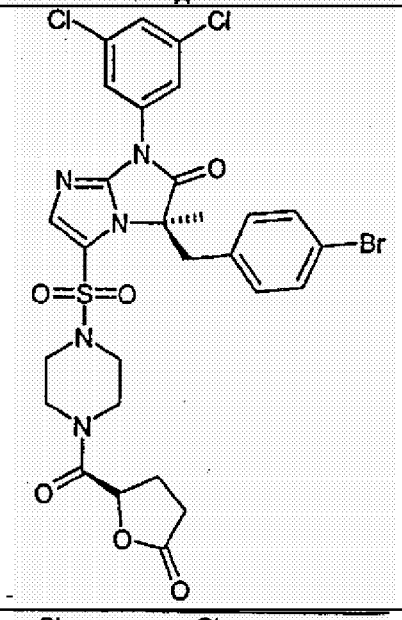
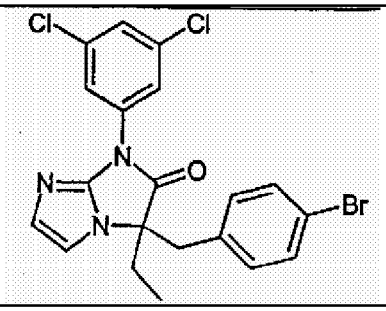
98		108-110
99		nije određeno
100		smola

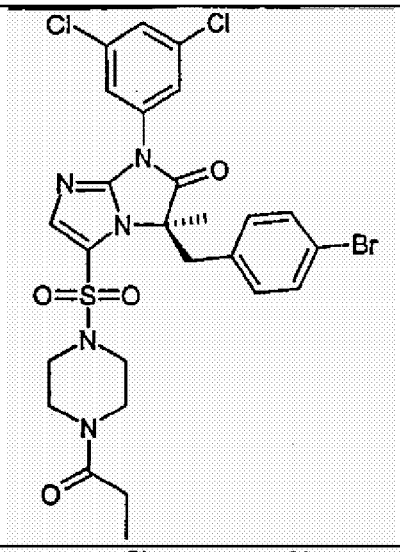
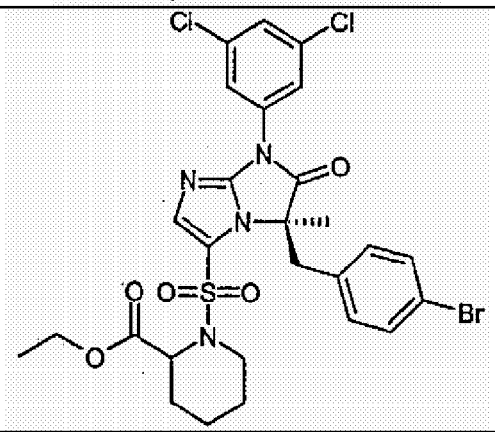
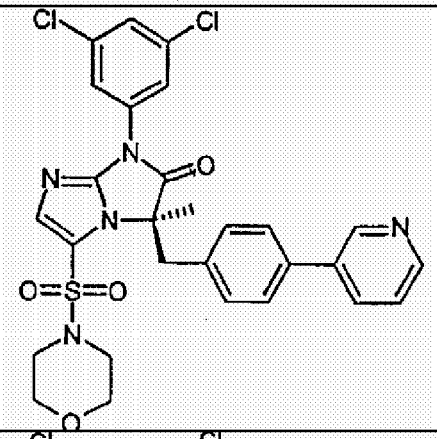
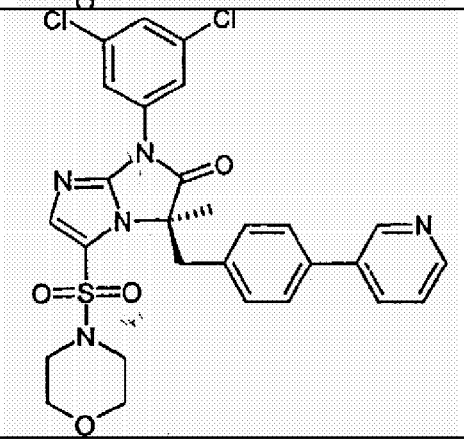
101		iiije određeno
102		pjena
103		nije određeno
104		72.5-73.6

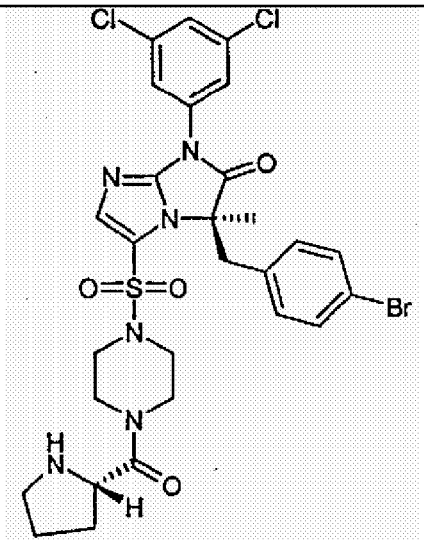
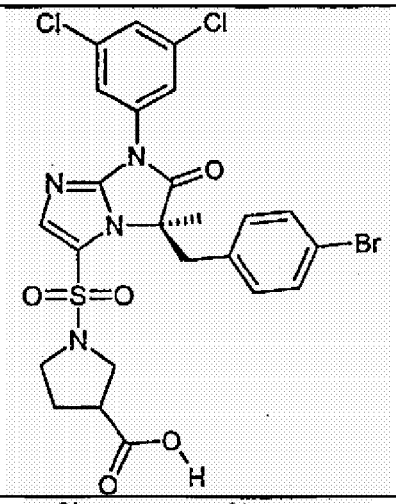
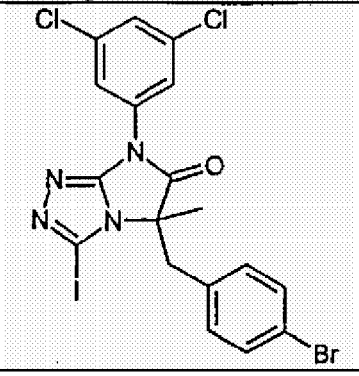
105		pjena
106		ulje
107		nije određeno
108		pjenasta guma

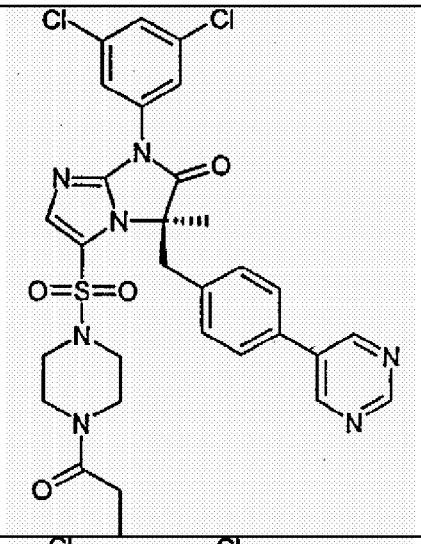
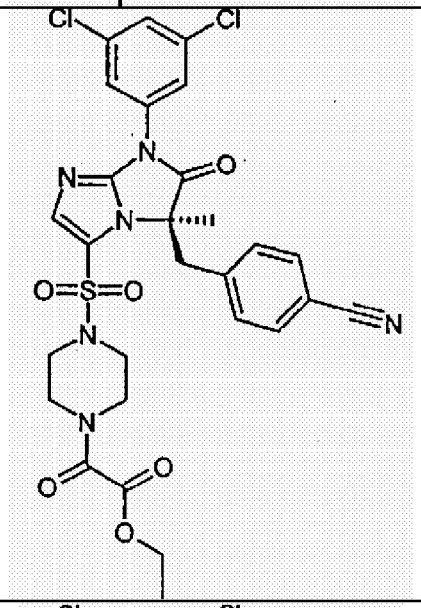
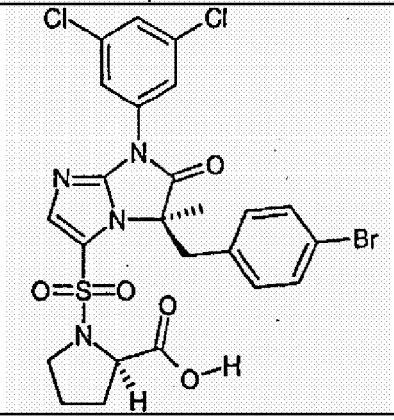
109		pjena
110		pjena
111		nije određeno

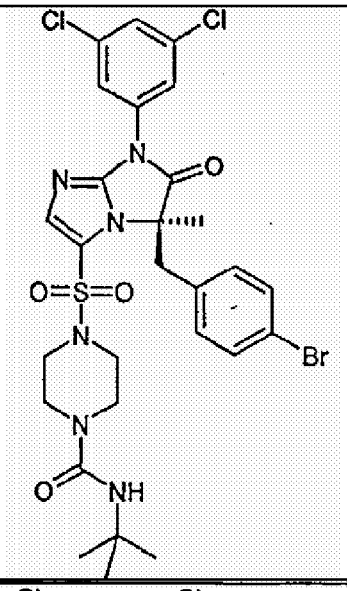
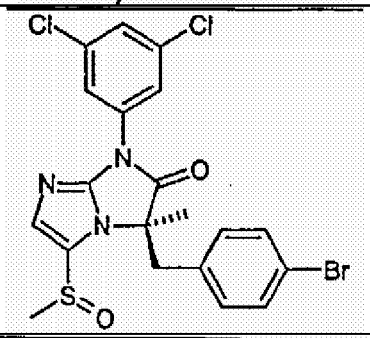
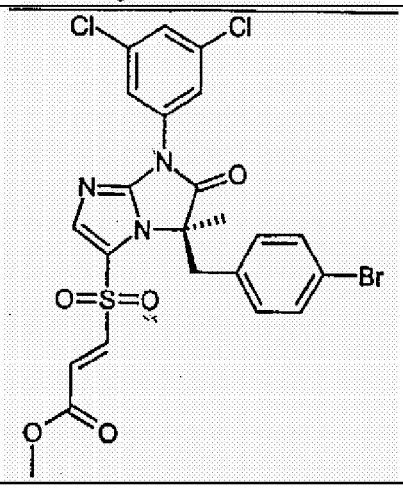
112		smola
113		smola

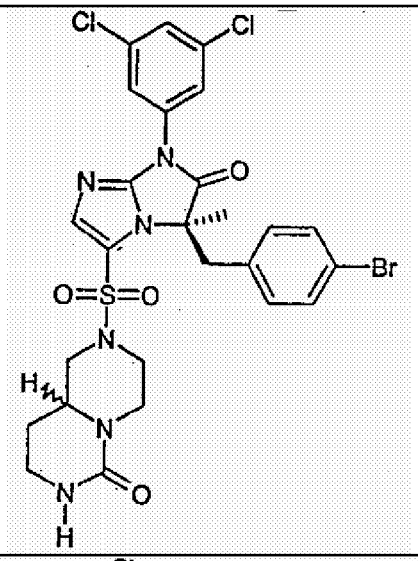
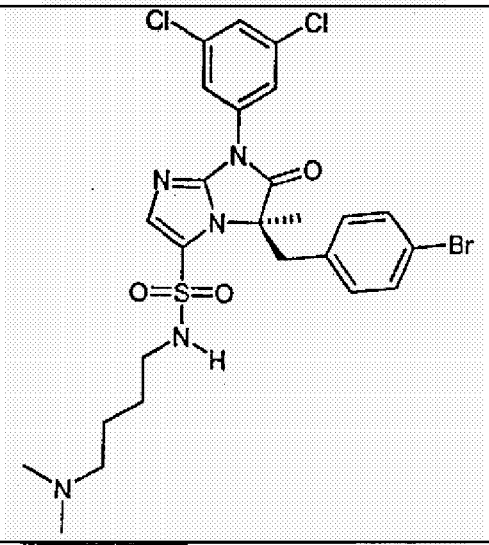
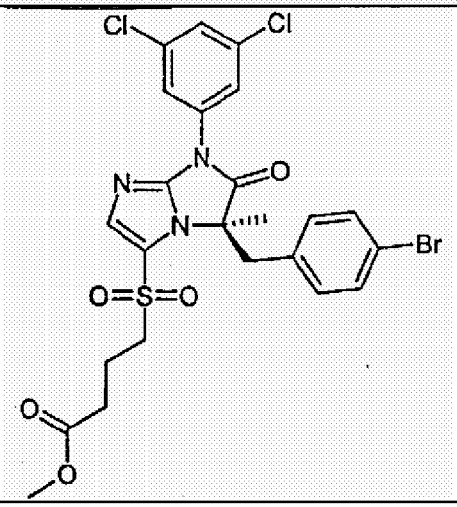
114		nije određeno
115		nije određeno
116		ulje

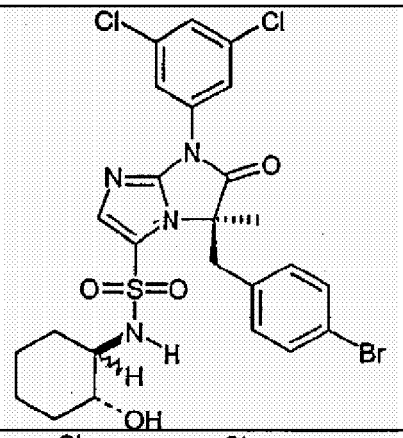
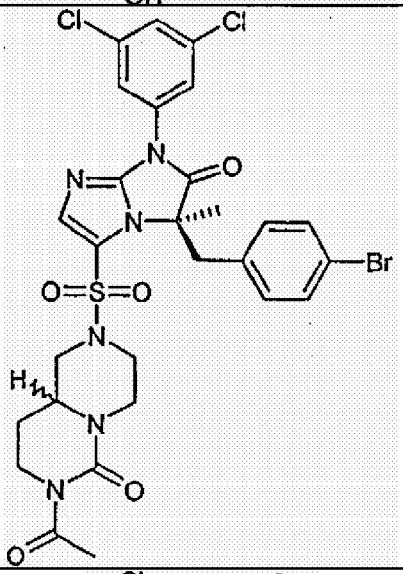
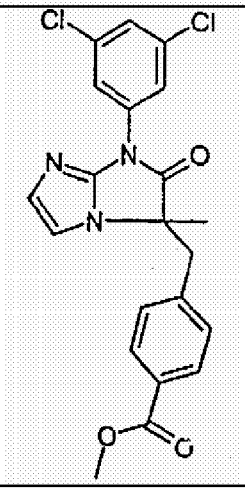
117		pjena
118		71.2-72.5
119		164.8-166.3
120		pjena

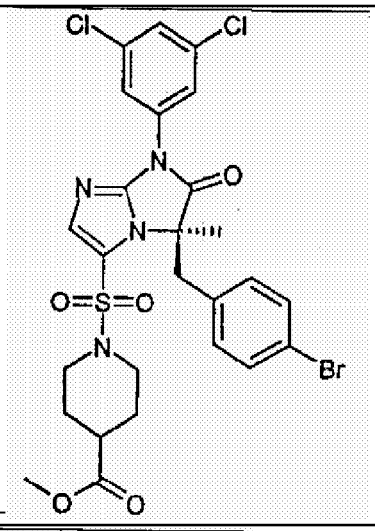
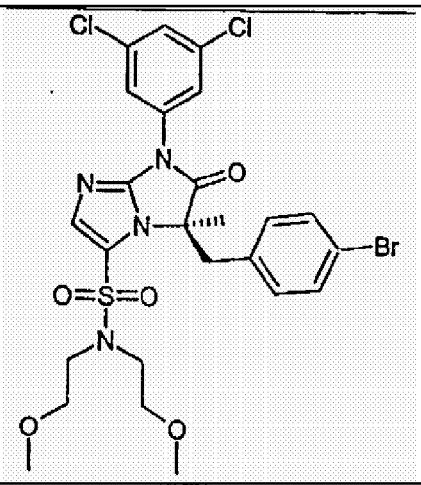
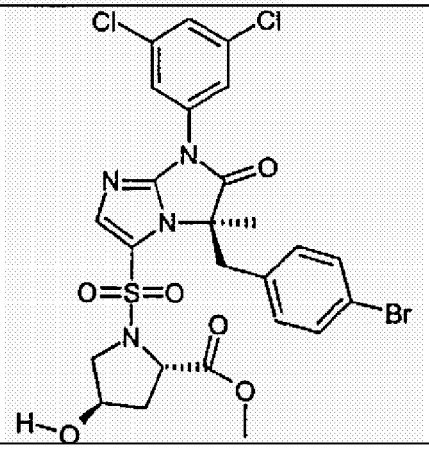
121		125,5 - 127.8
122		nije određeno
123		201-203

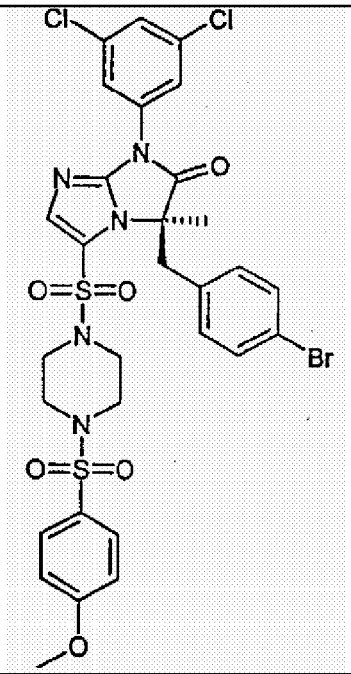
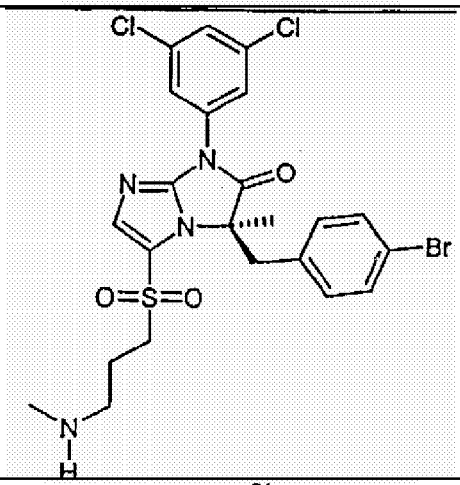
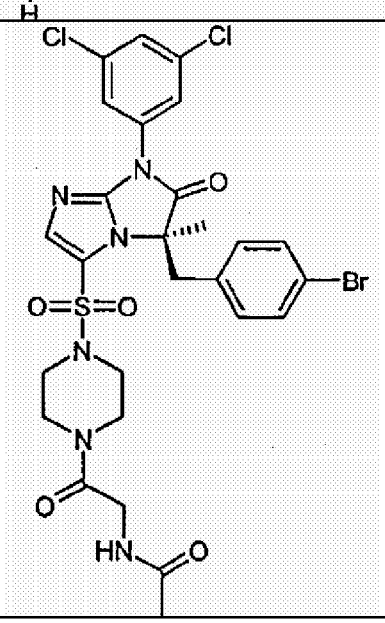
124		101.8-103.6
125		smola
126		nije određeno

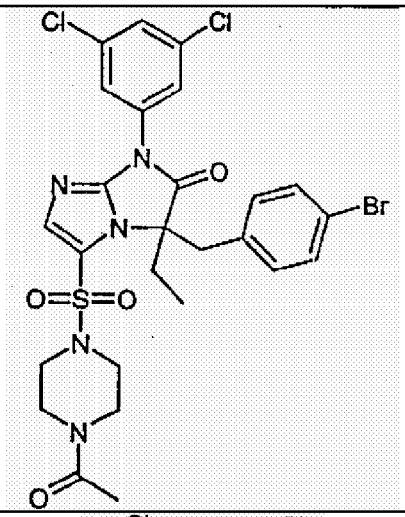
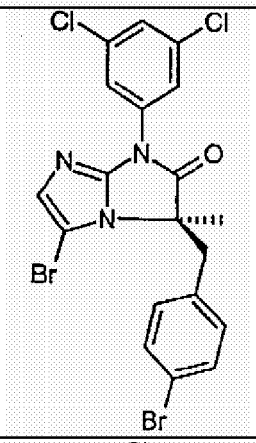
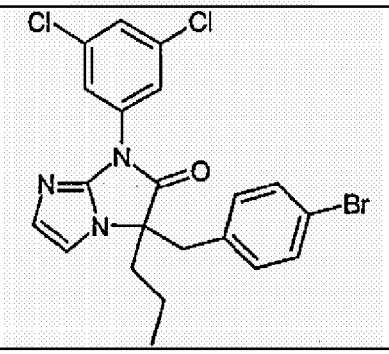
127		101-105.
128		120.2-122.2
129		pjena

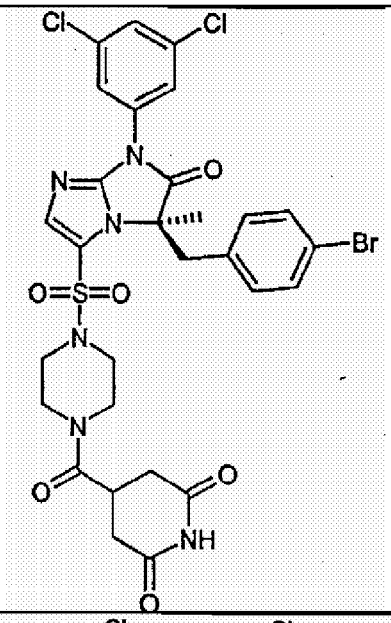
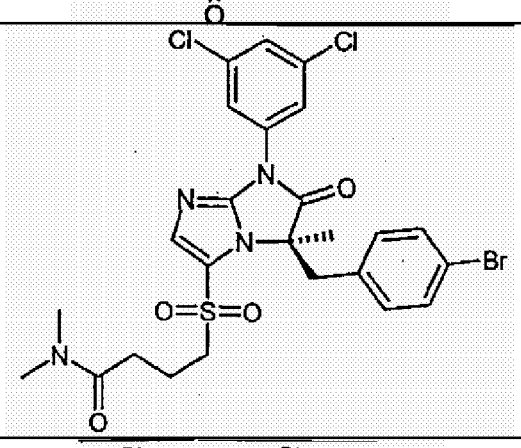
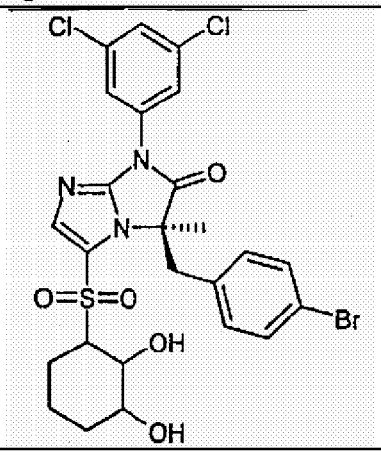
130		pjena
131		smola
132		ulje

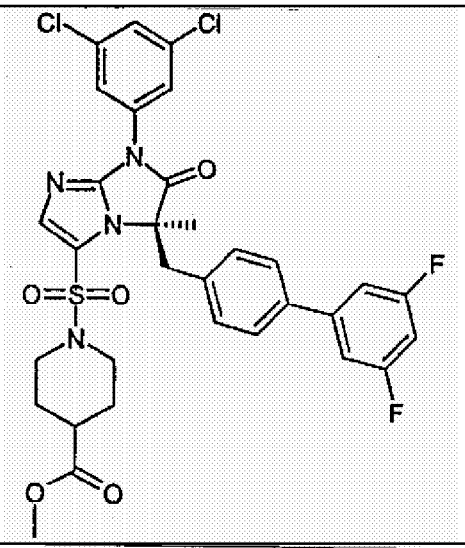
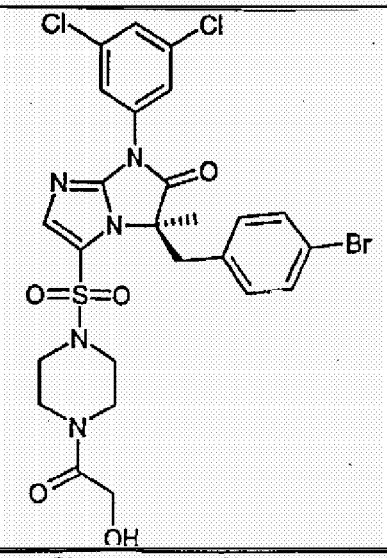
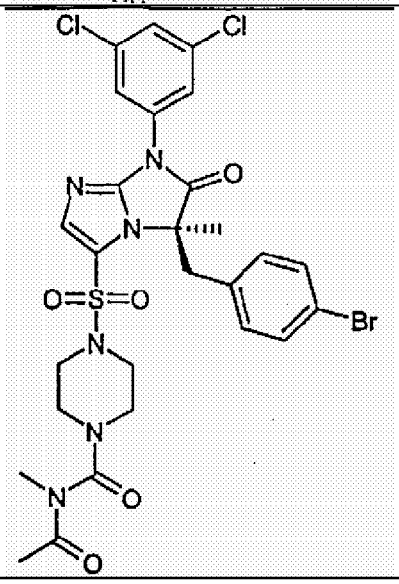
133		pjena
134		pjena
135		34.0-35.5

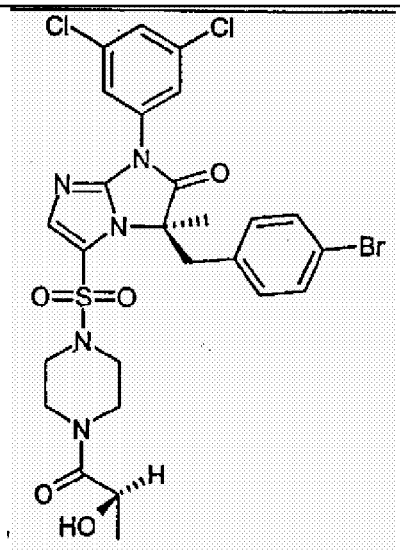
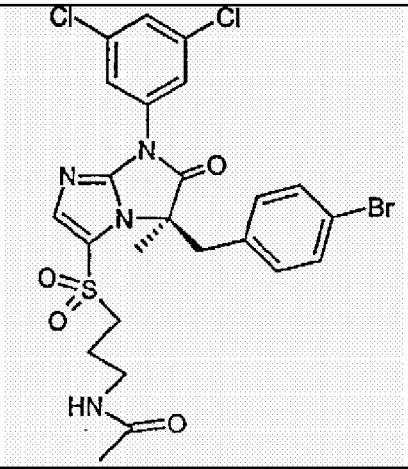
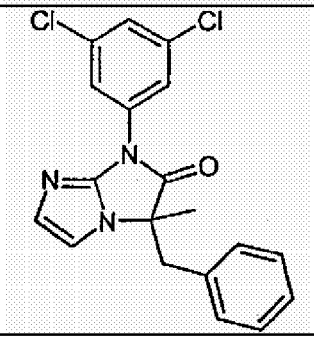
136		nije određeno
137		nije određeno
138		foam

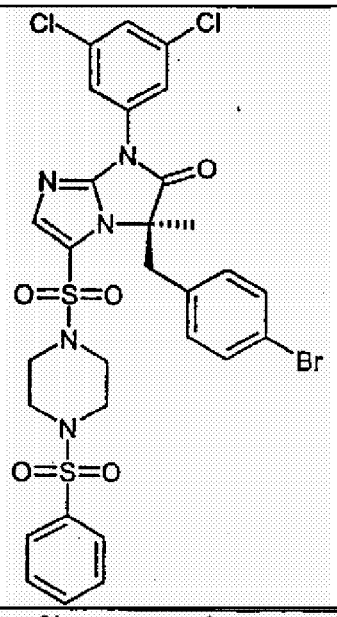
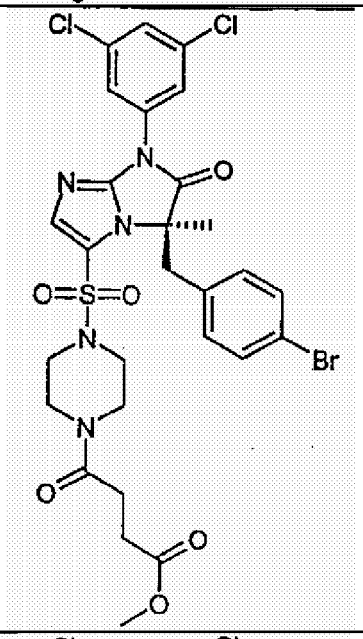
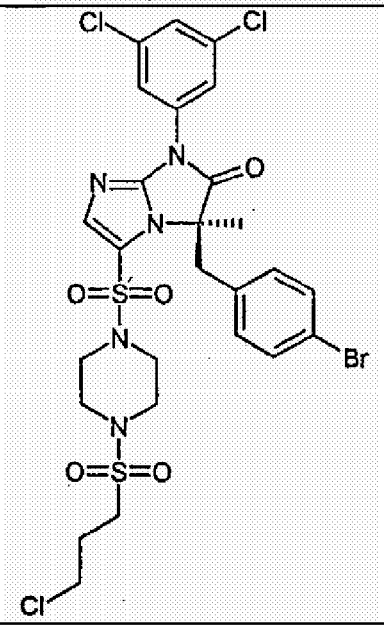
139		166-169
140		nije određeno
141		smola

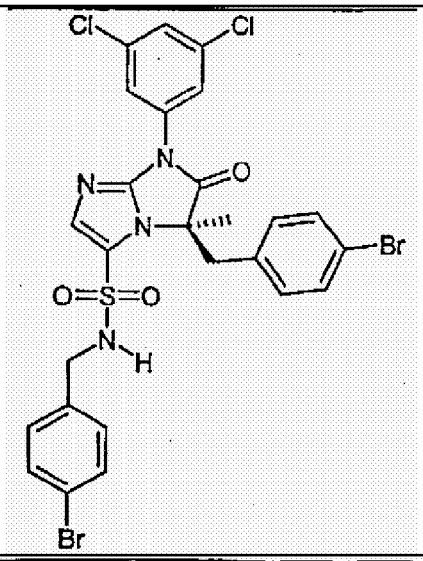
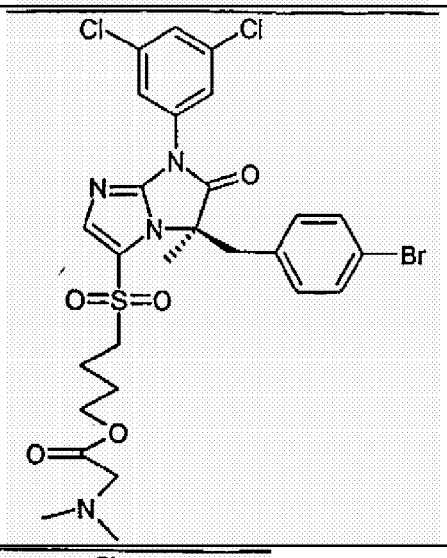
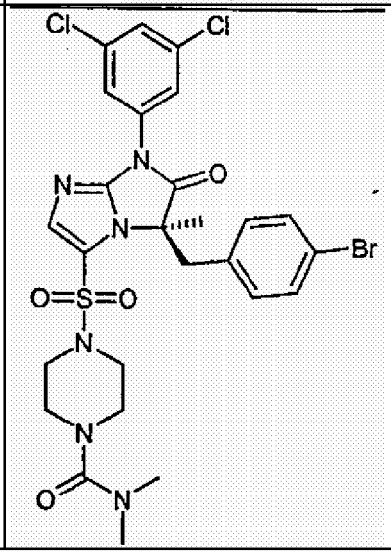
142		smola
143		pjena
144		ulje

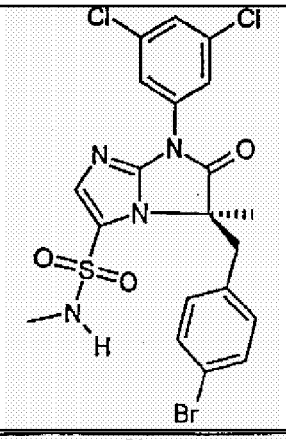
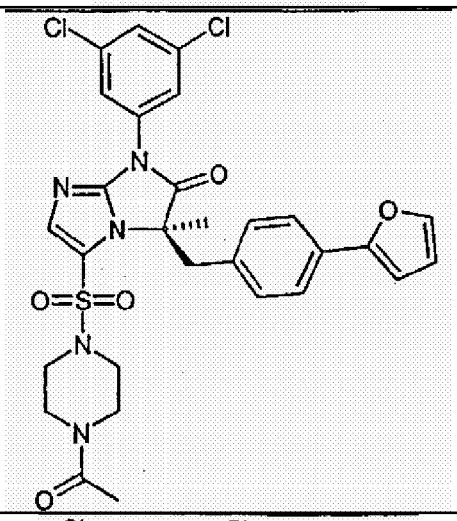
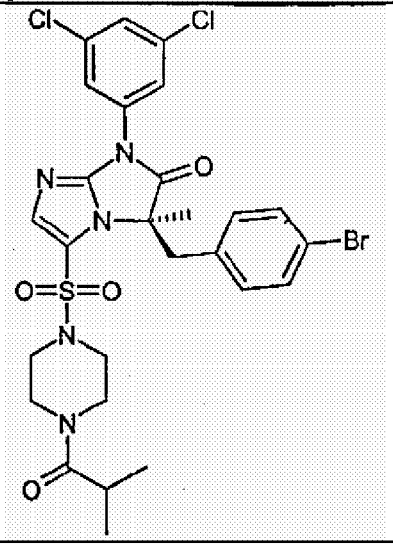
145		nije određeno
146		pjena
147		123.6-125.1

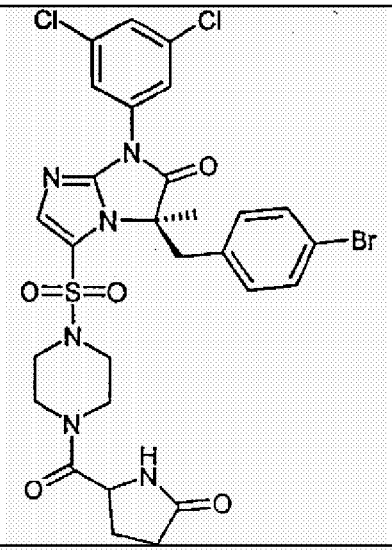
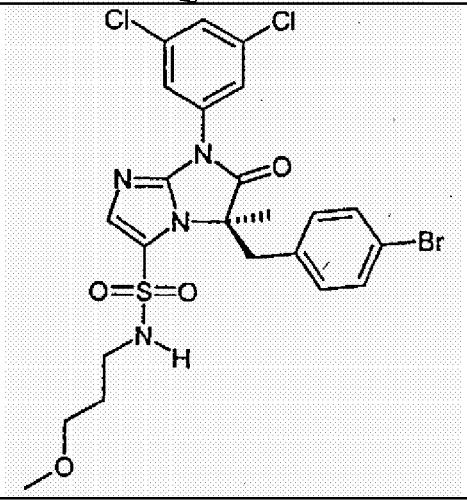
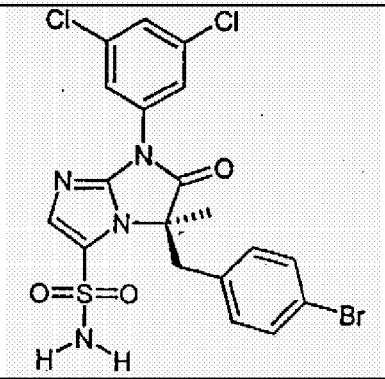
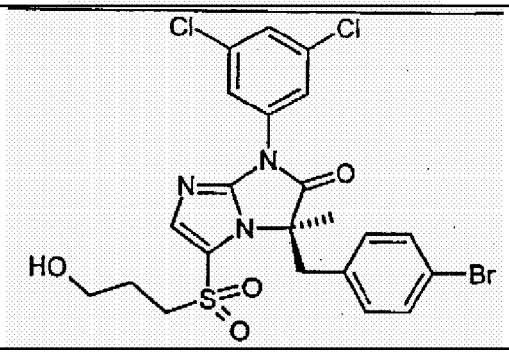
148		51.6-53.0
149		nije određeno
150		pjena

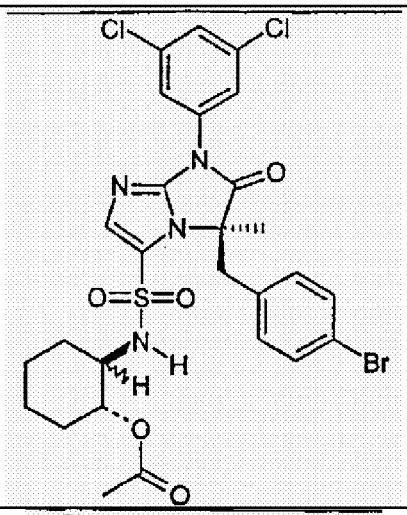
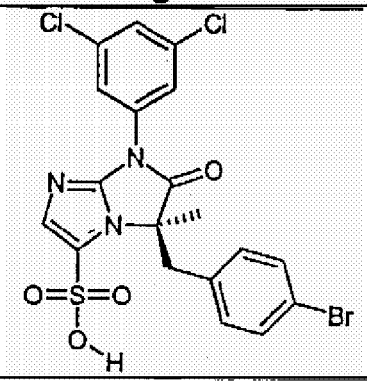
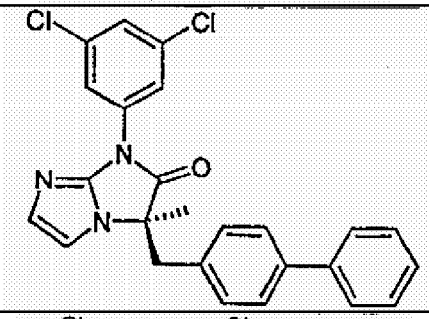
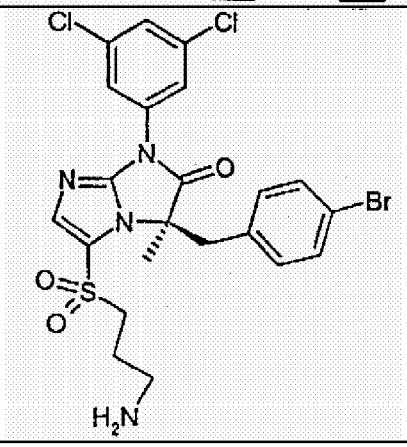
151		nije određeno
152		amorfno
153		83.7-85.3

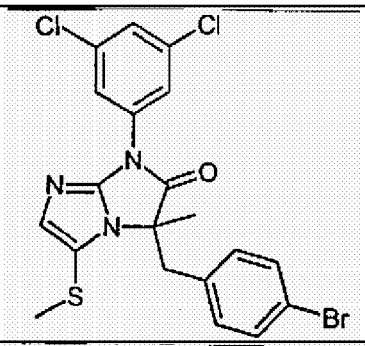
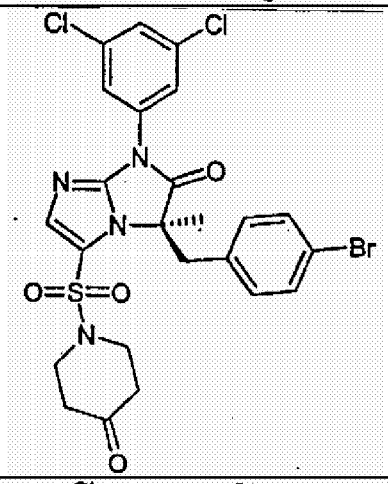
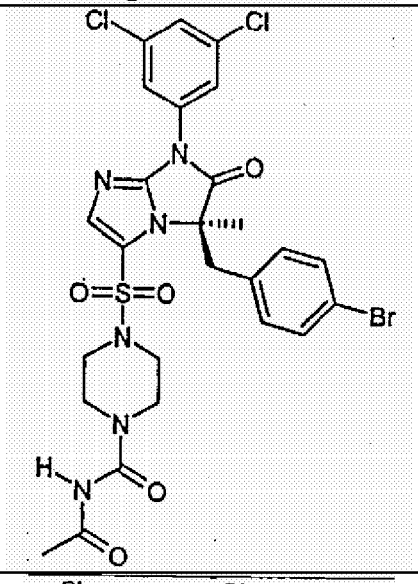
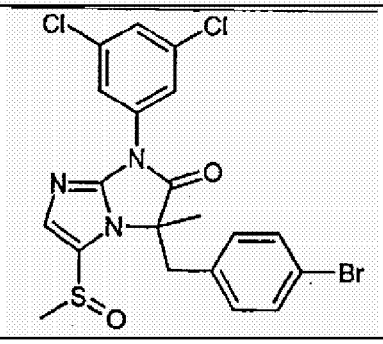
154		167-169
155		pjena
156		170-174

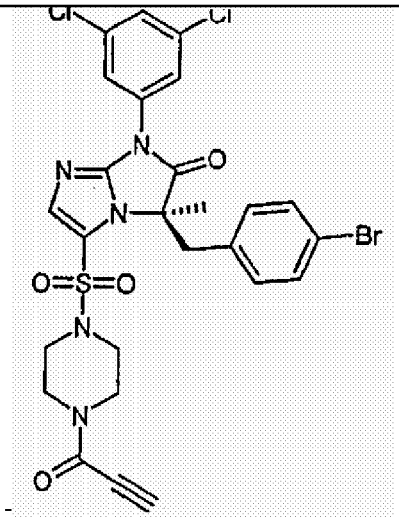
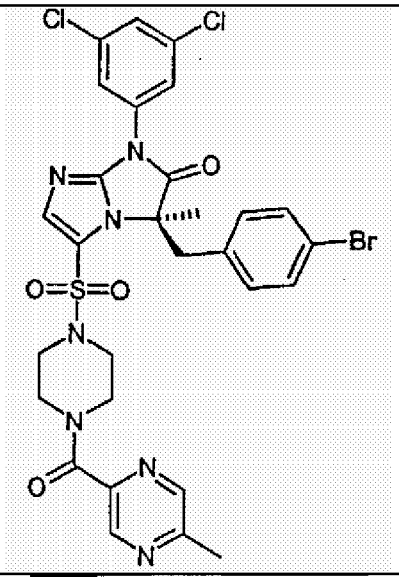
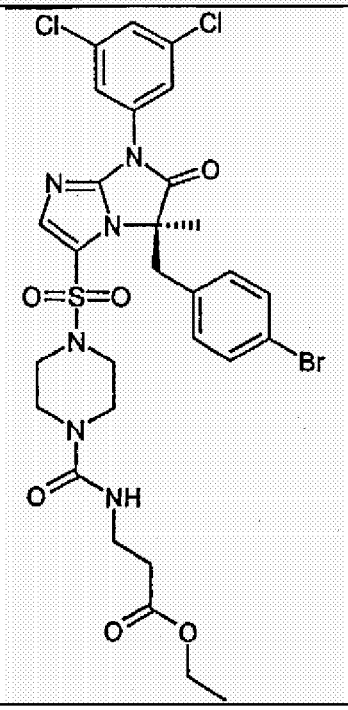
157		nije određeno
158		pjena
159		smola

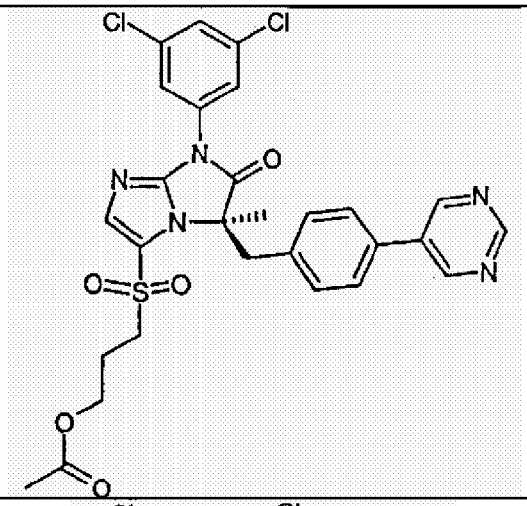
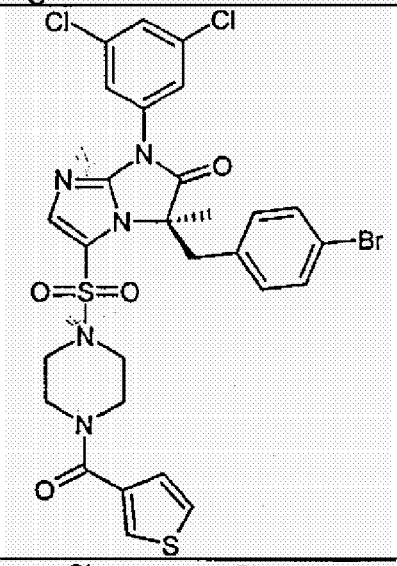
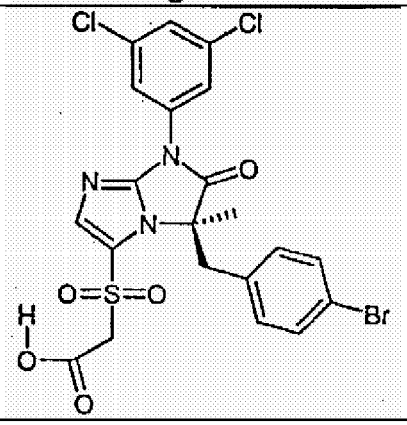
160		pjena
161		nije određeno
162		pjena

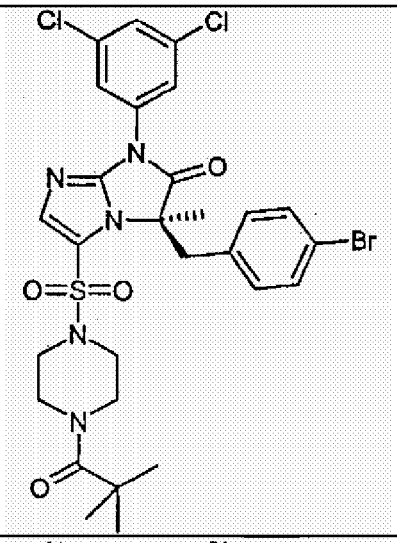
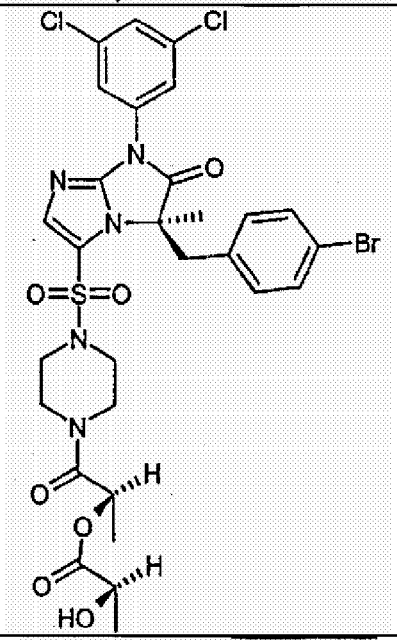
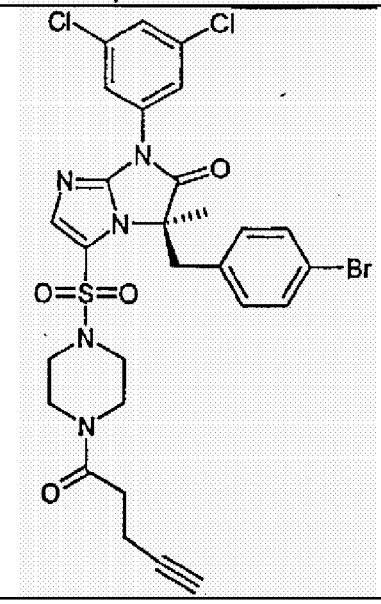
163		nije određeno
164		nije određeno
165		nije određeno
166		112.6-113.6

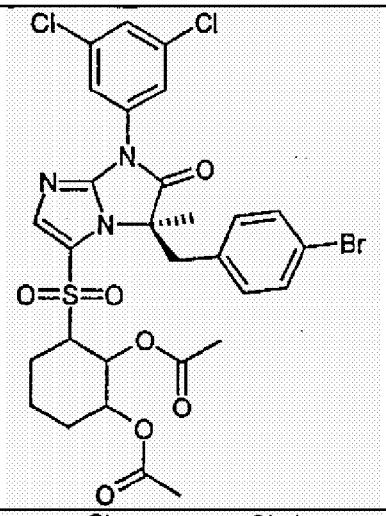
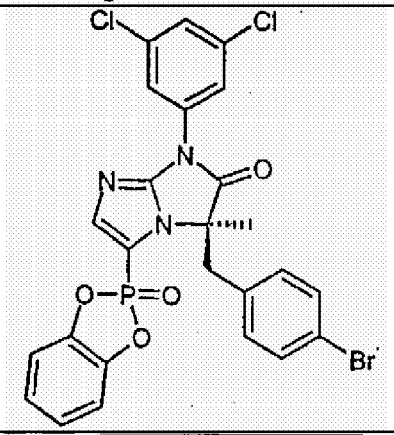
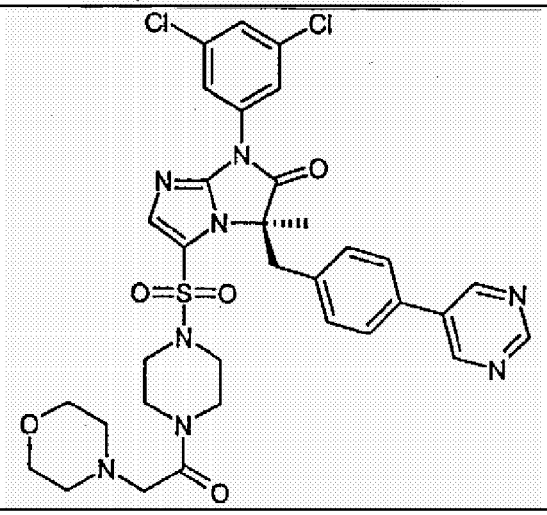
167		pjena
168		nije određeno
169		51.8-53.1
170		75

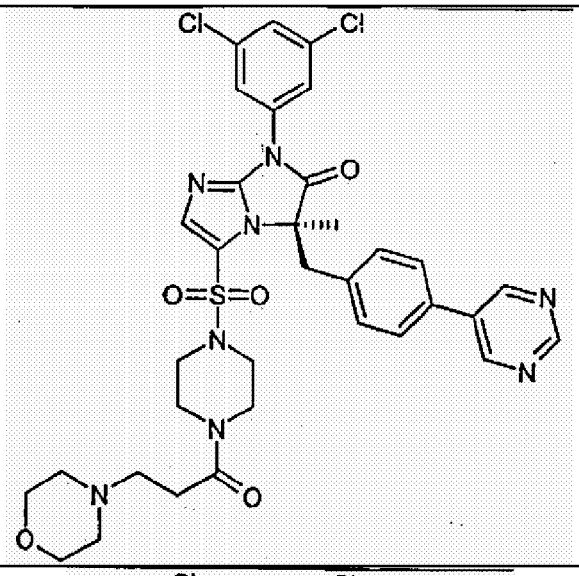
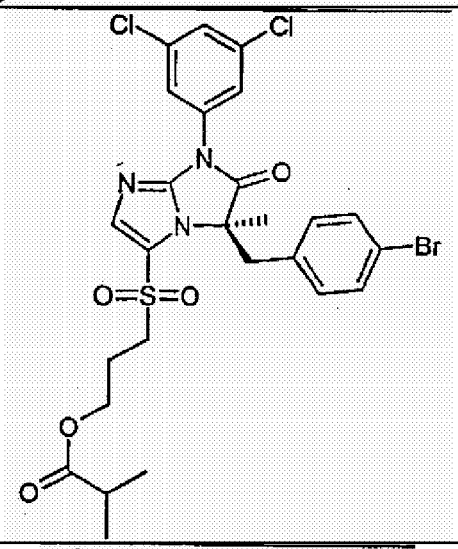
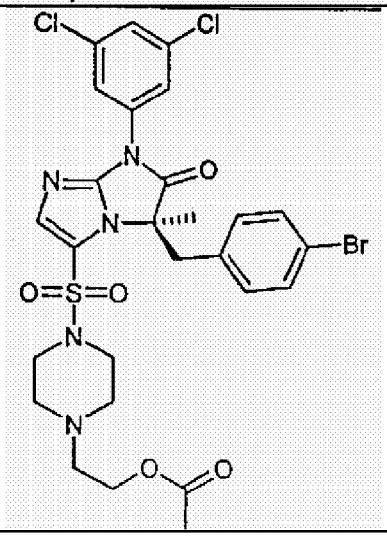
171		nije određeno
172		nije određeno
173		51-52
174		nije određeno

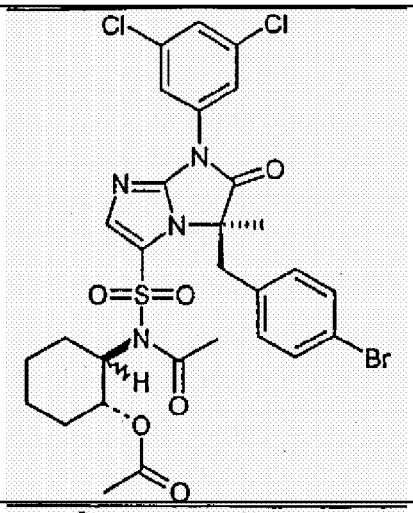
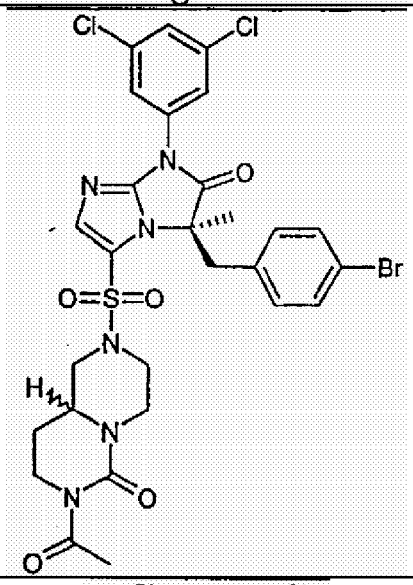
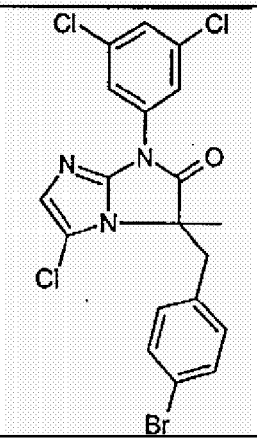
175		nije određeno
176		nije određeno
177		smola

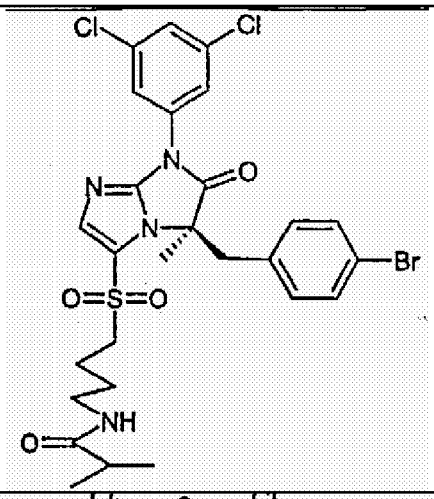
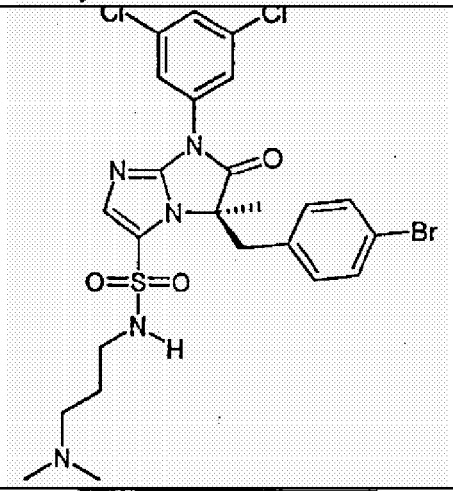
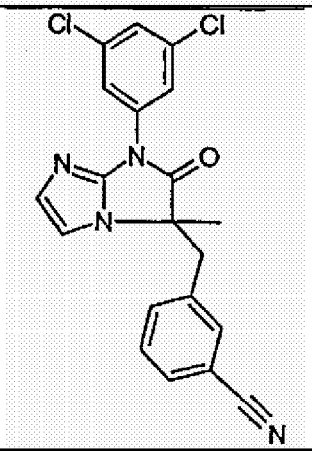
178		nije određeno
179		nije određeno
180		smola

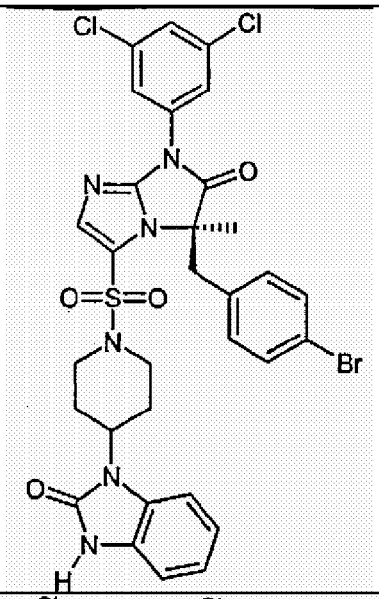
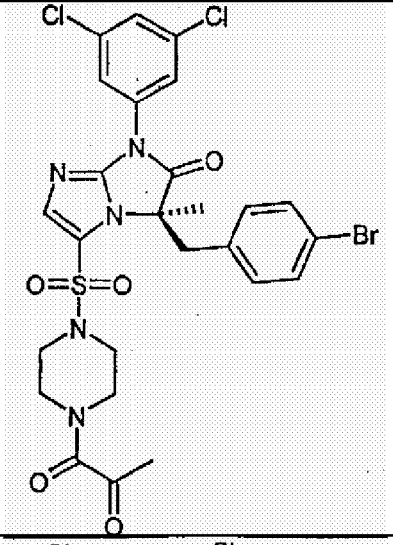
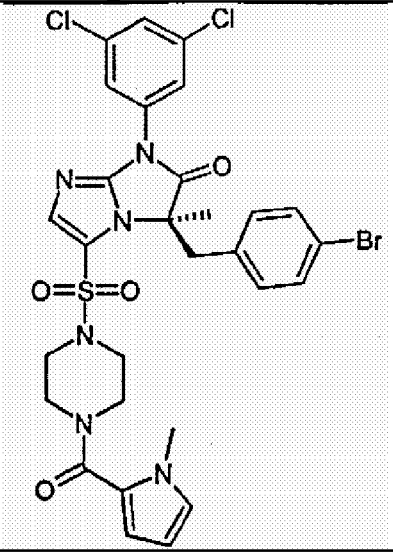
181		pjena
182		nije određeno
183		80.5-85.5

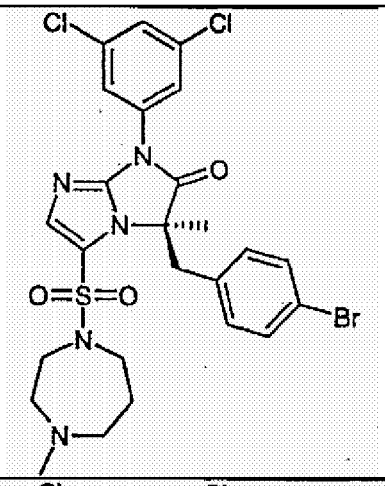
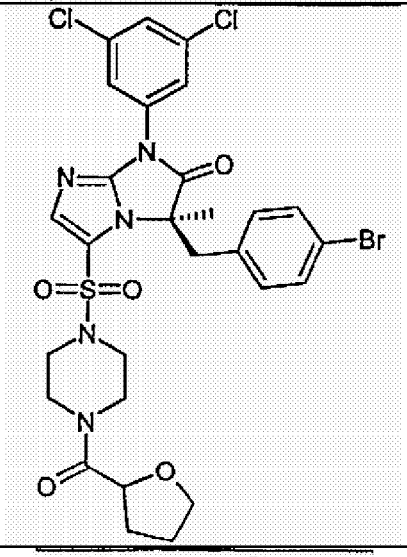
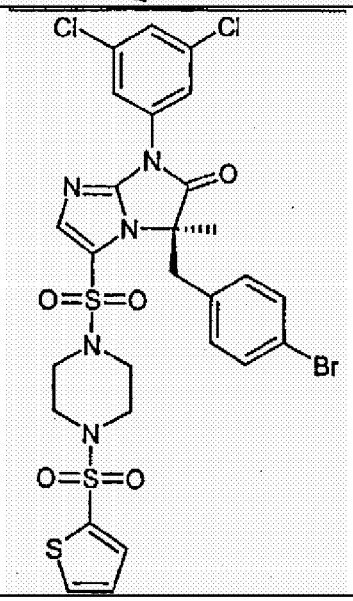
184		nije određeno
185		pjena
186		smola

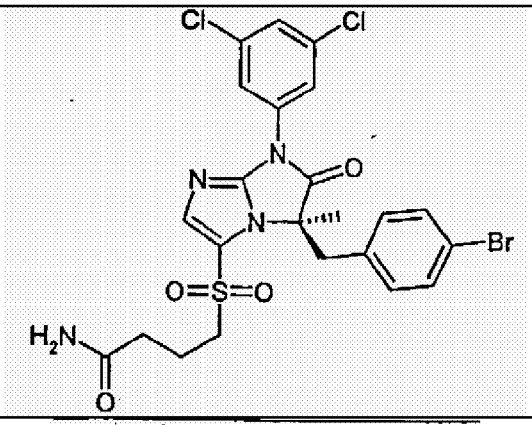
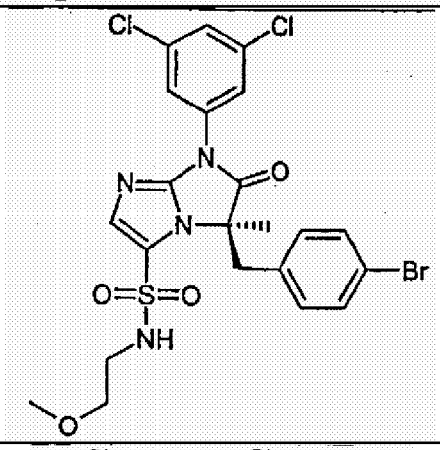
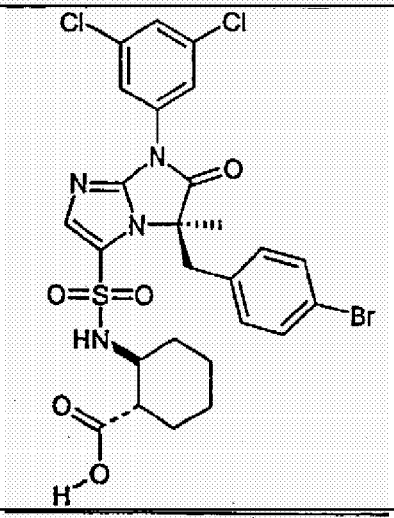
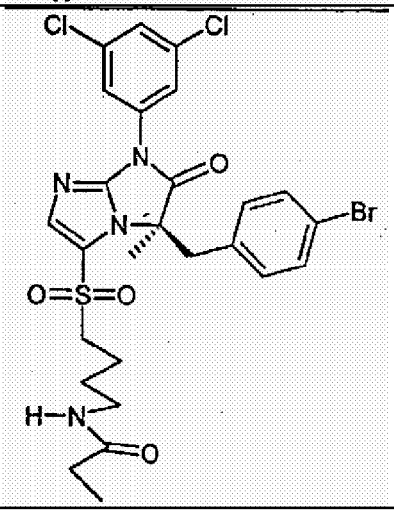
187		smola
188		nije određeno
189		pjena

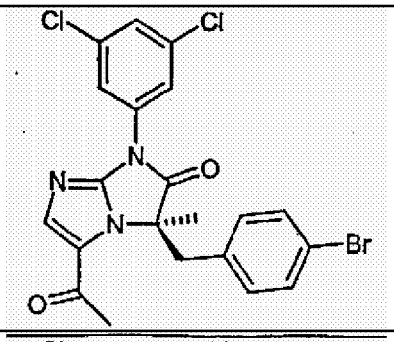
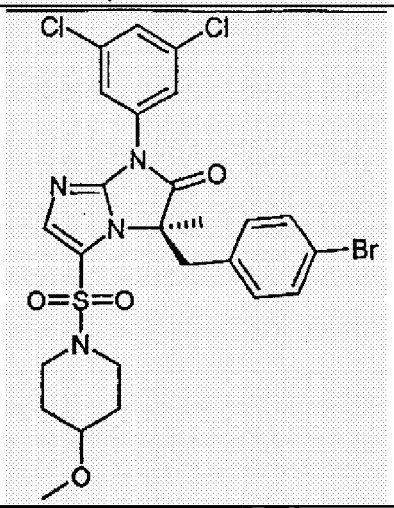
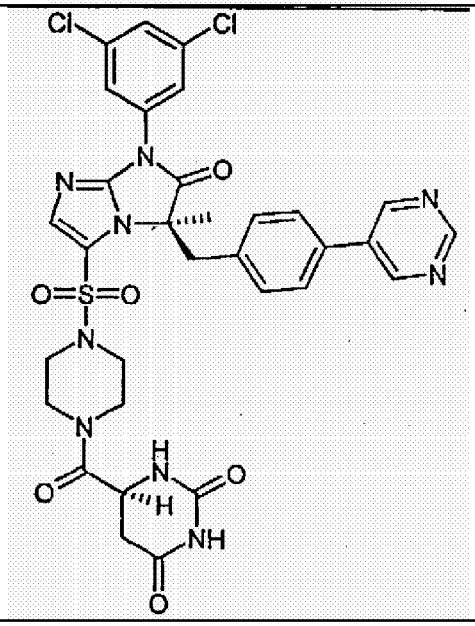
190		pjena
191		pjena
192		nije određeno

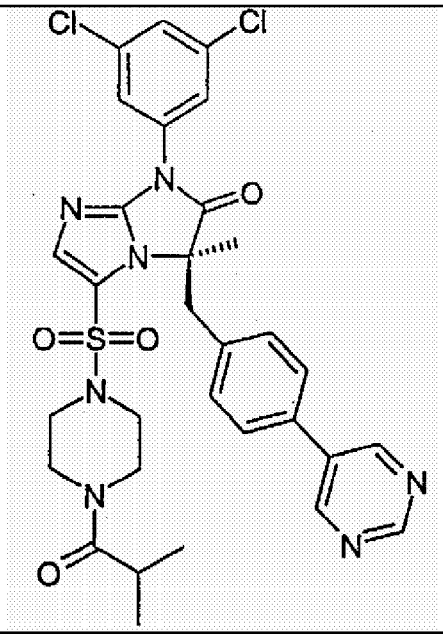
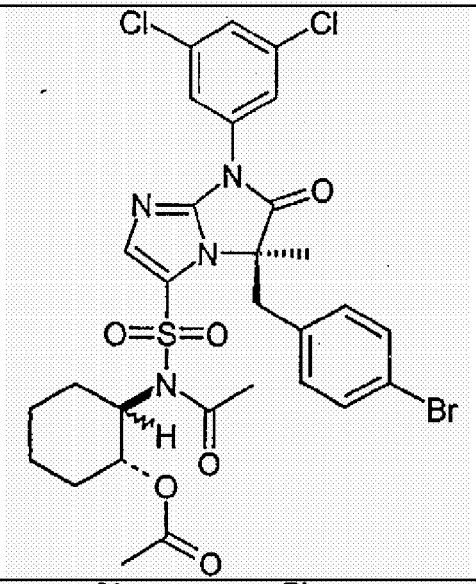
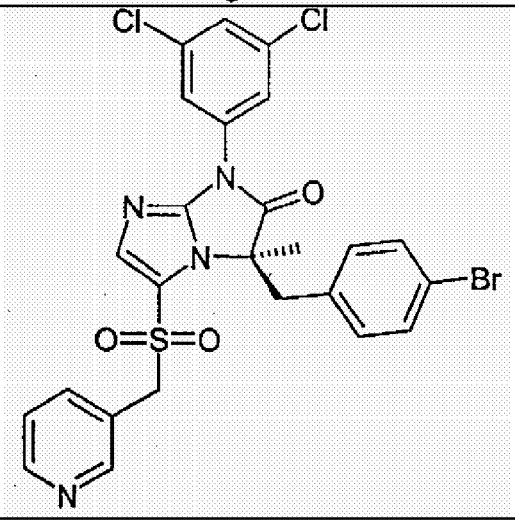
193		nije određeno
194		nije određeno
195		66.5-68.1

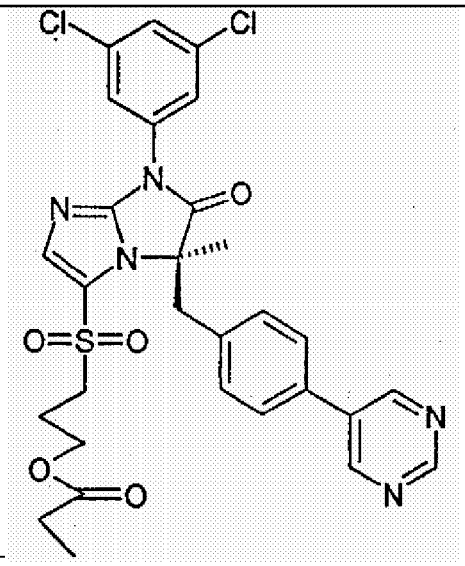
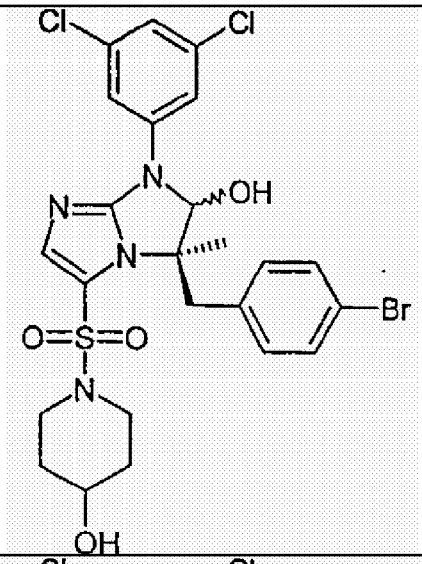
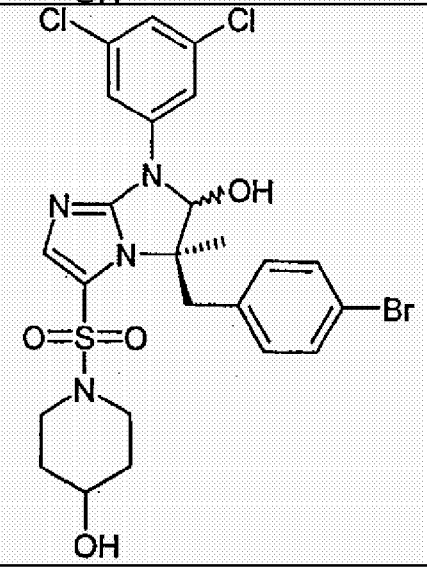
196		150-160
197		nije određeno
198		nije određeno

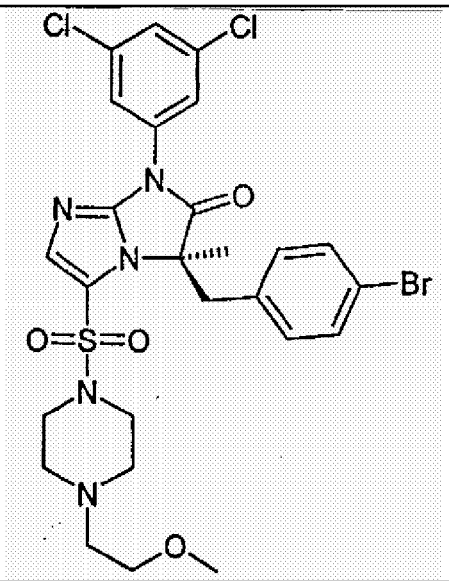
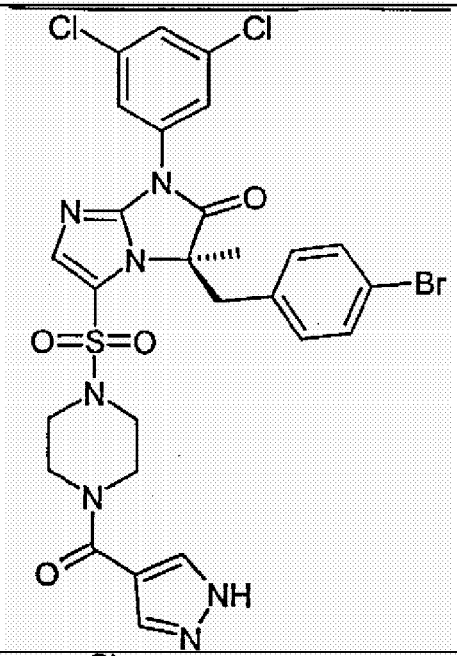
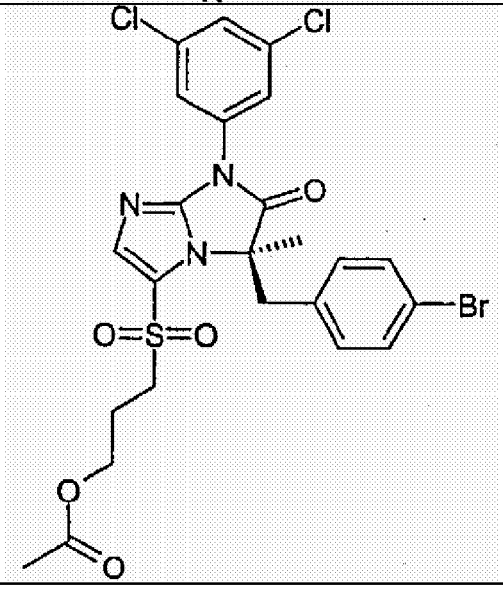
199		pjena
200		nije određeno
201		191-192

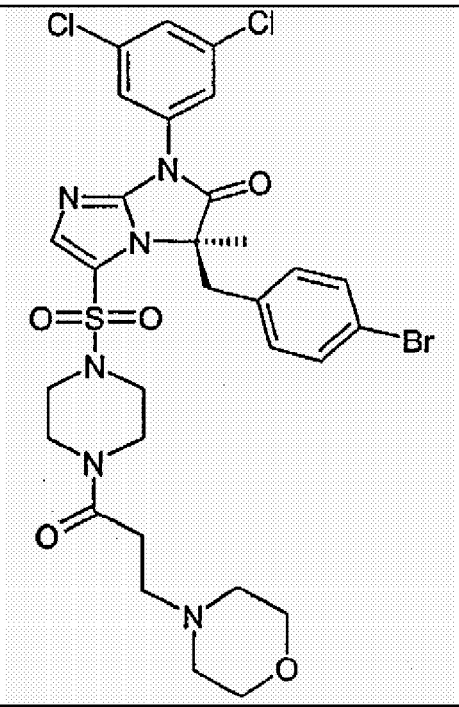
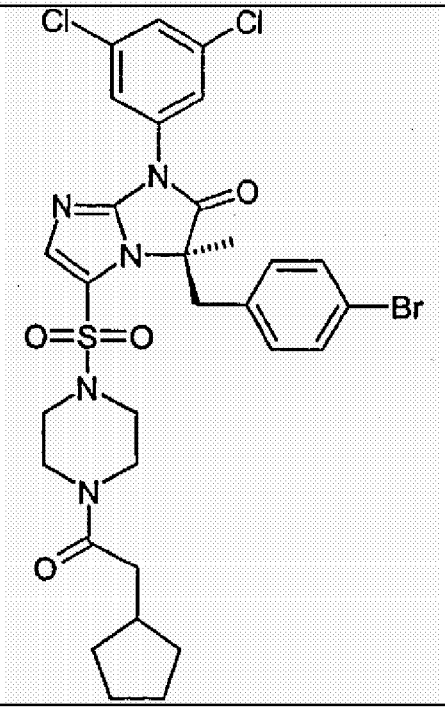
202		pjena
203		pjena
204		smola
205		nije određeno

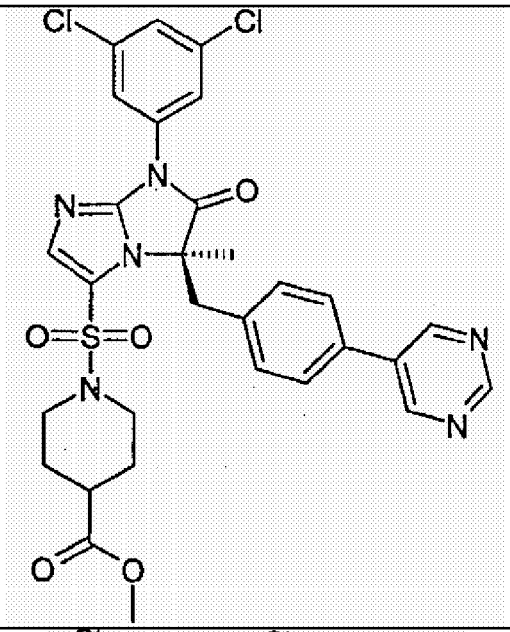
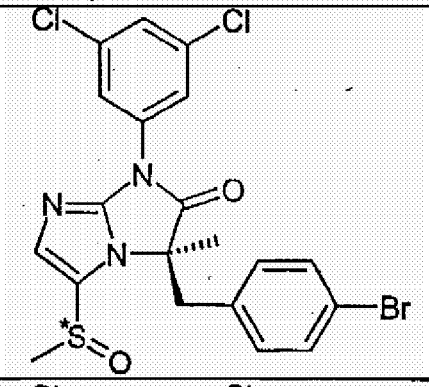
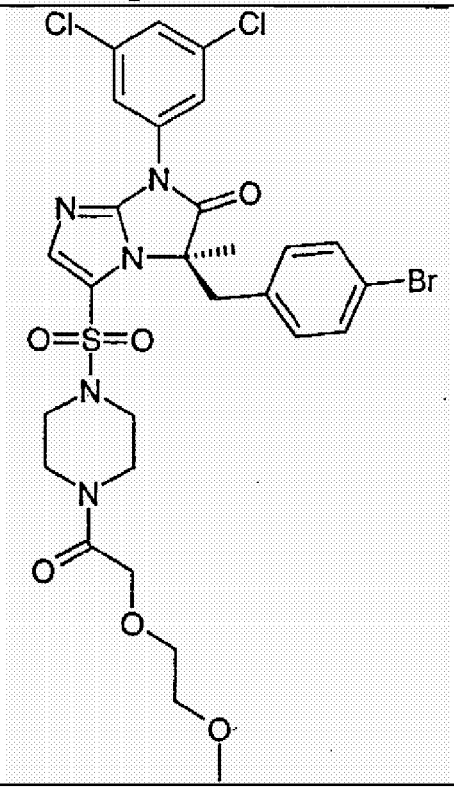
206		ulje
207		nije određeno
208		nije određeno

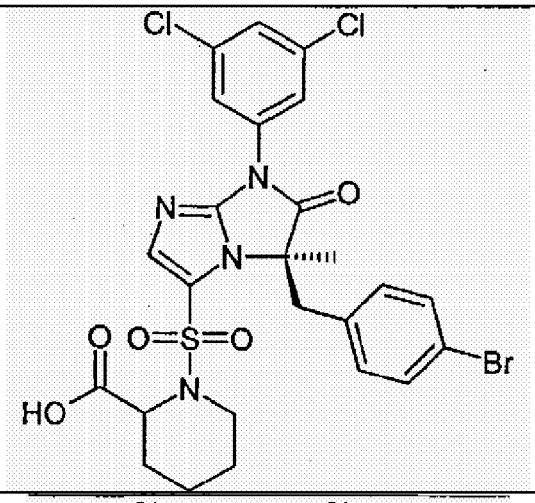
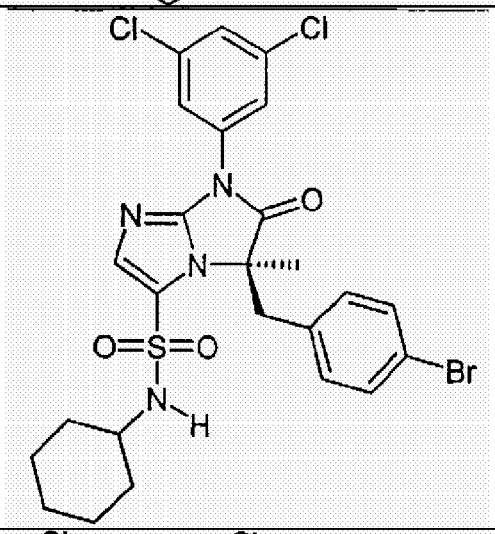
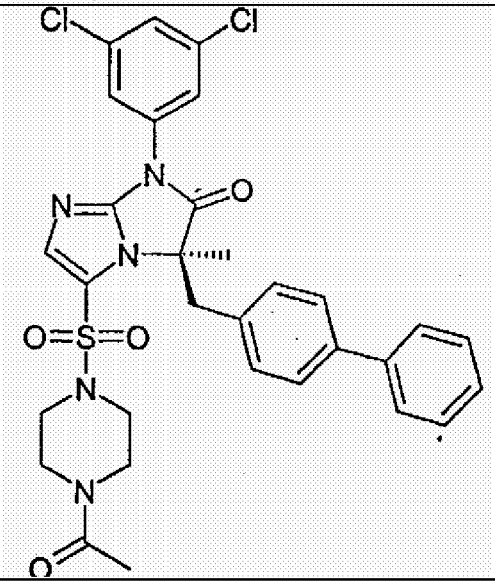
209		103-105
210		pjena
211		nije određeno

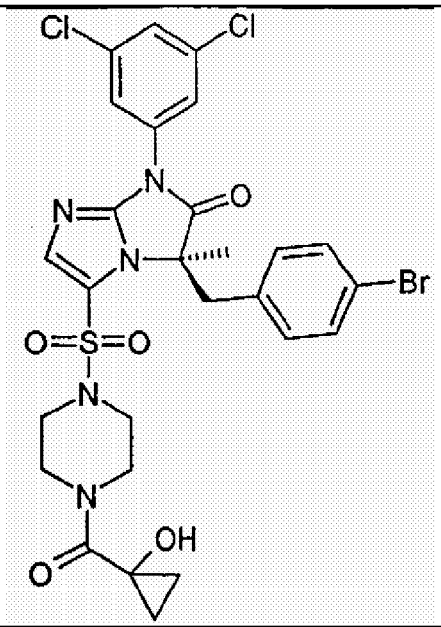
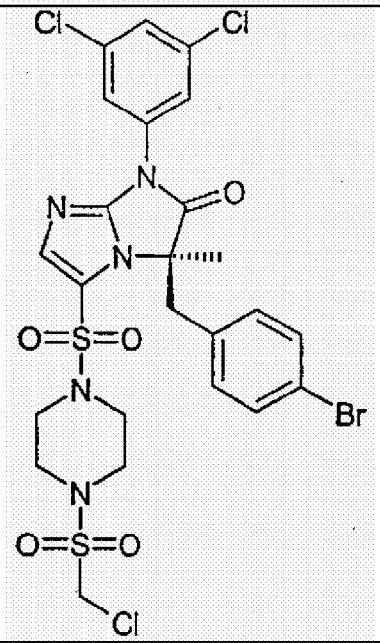
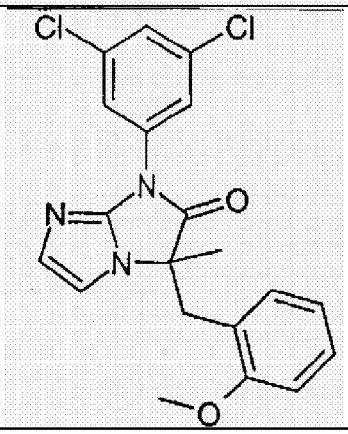
212		nije određeno
213		nije određeno
214		187-189

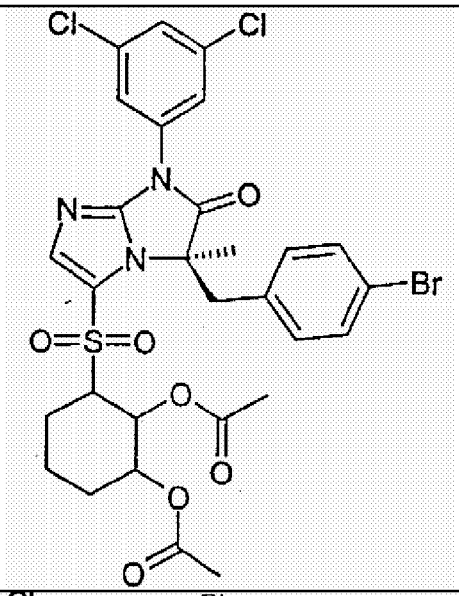
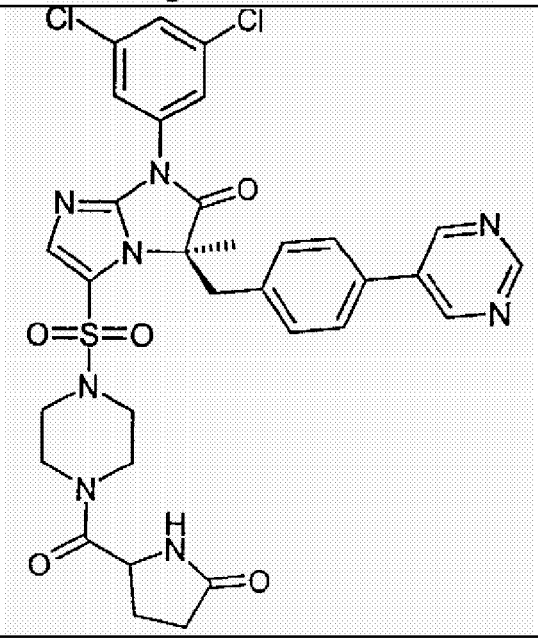
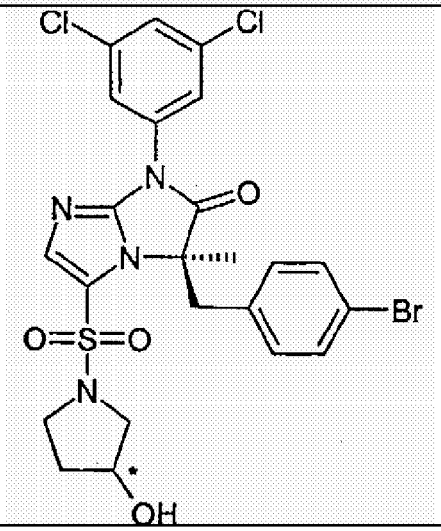
215		film
216		nije određeno
217		pjena

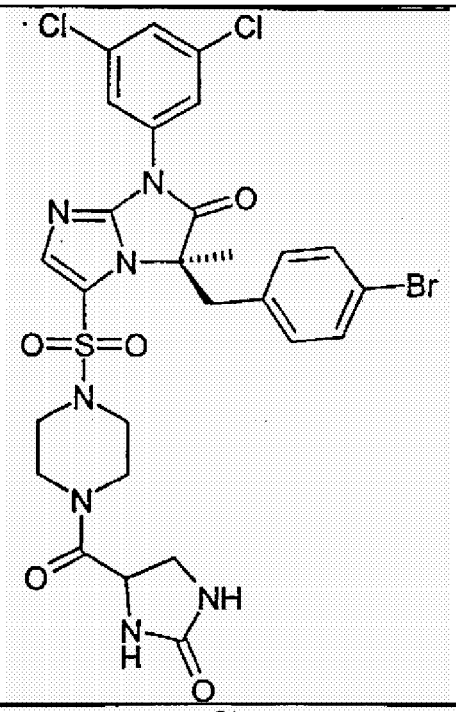
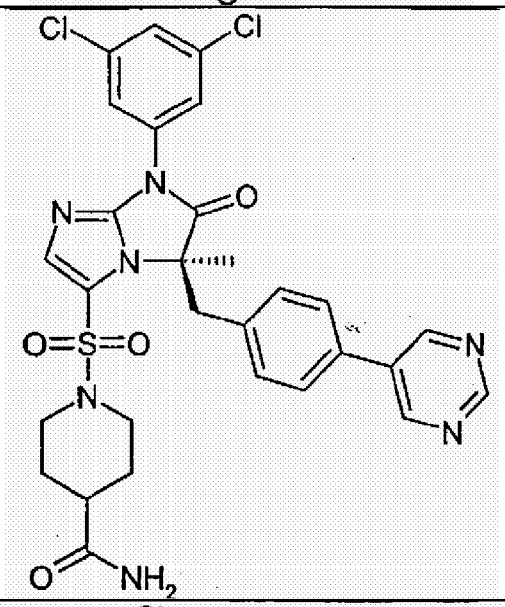
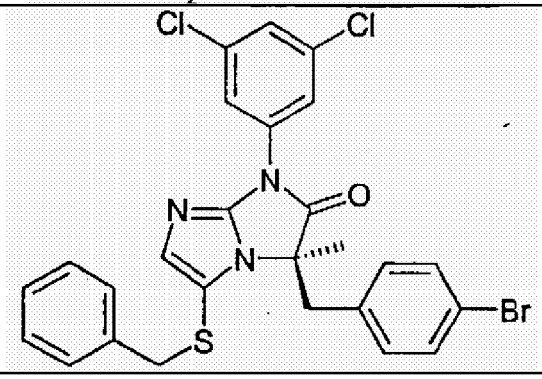
218		nije određeno
219		smola

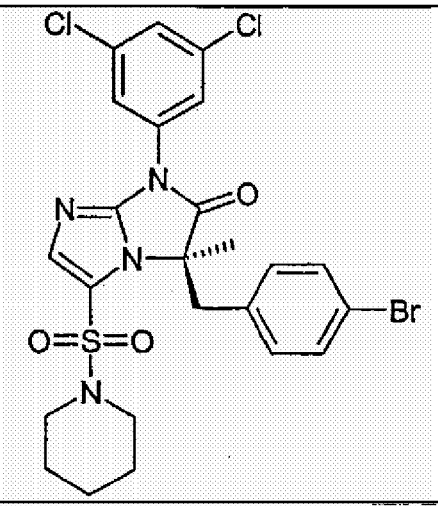
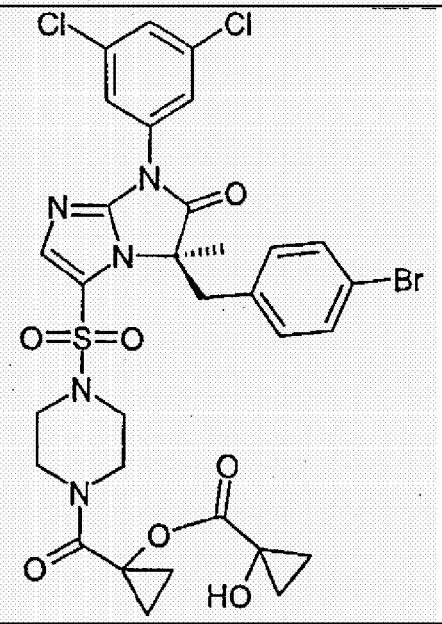
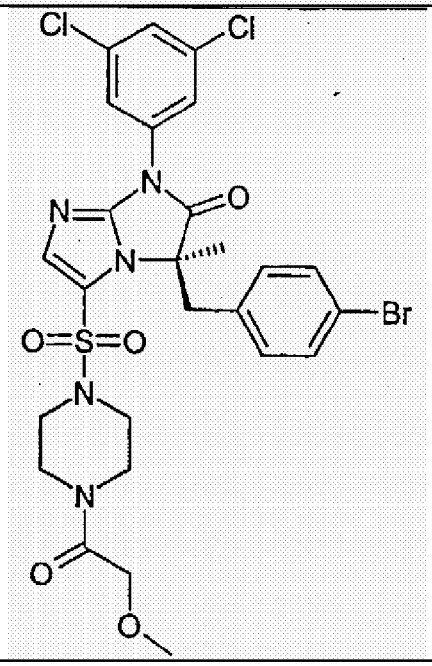
220		79.1-81.0
221		100.9-102.2
222		nije određeno

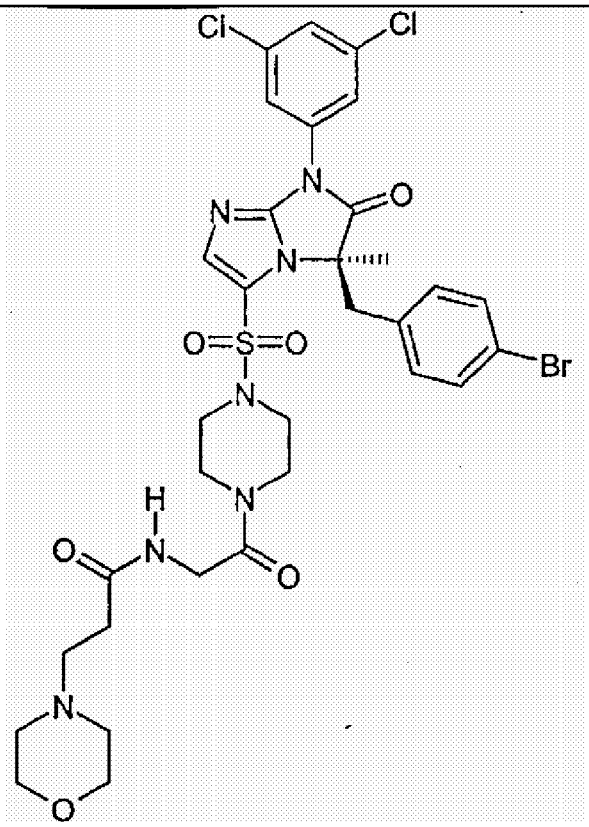
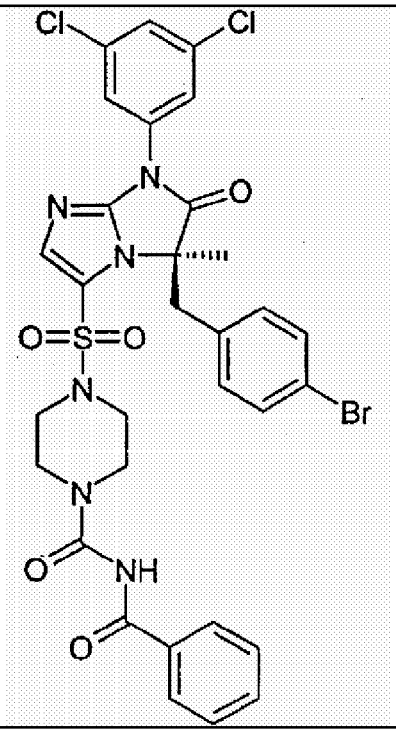
223		nije određeno
224		pjena
225		smola

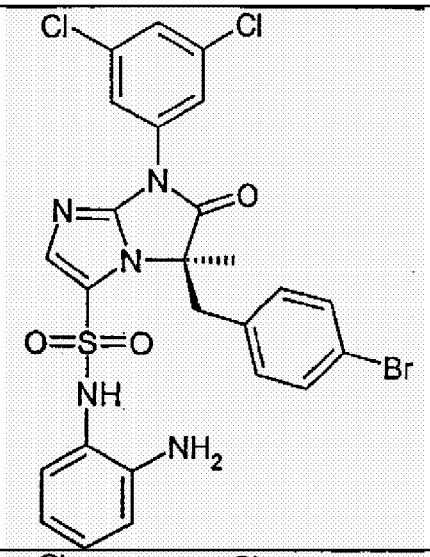
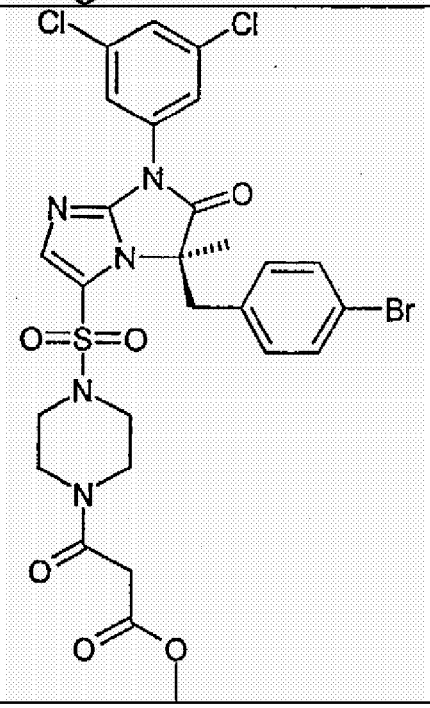
226		nije određeno
227		170-172
228		114.9-116.0

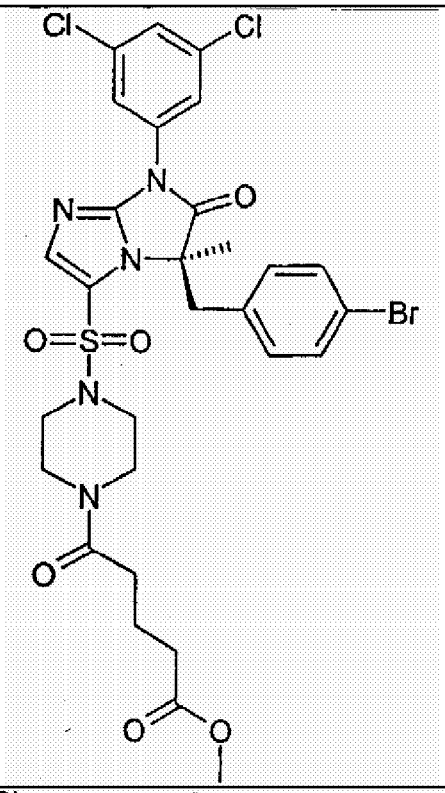
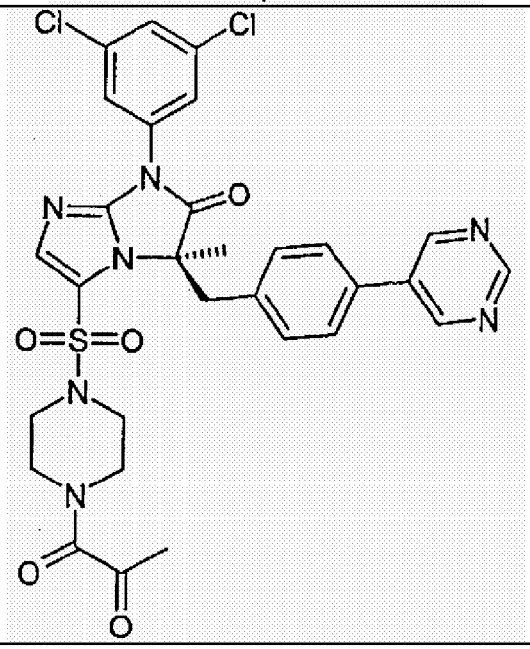
229		nije određeno
230		nije određeno
231		pjena

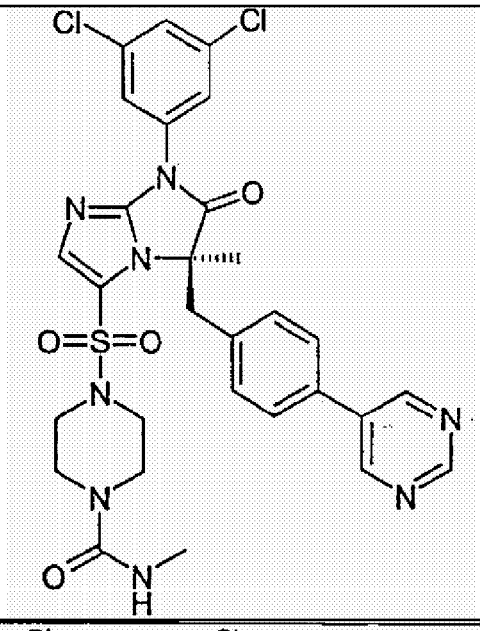
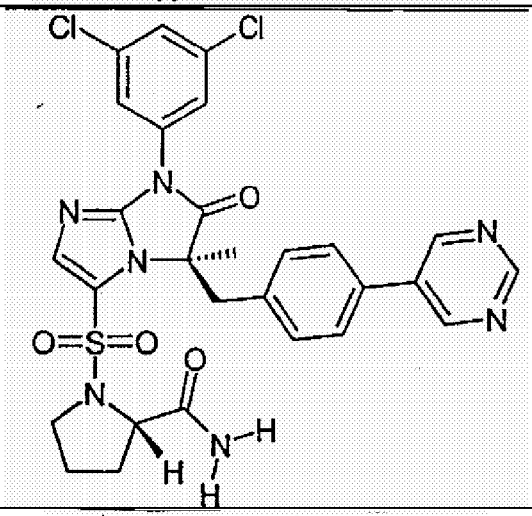
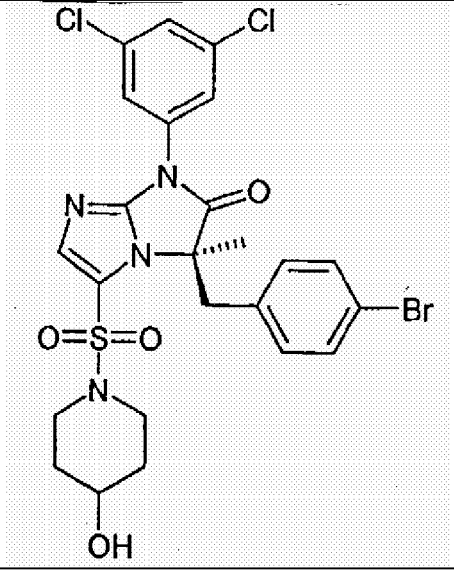
232		nije određeno
233		nije određeno
234		tvrda guma

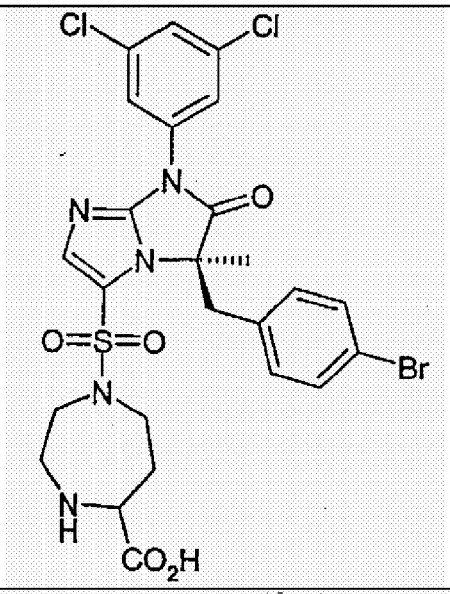
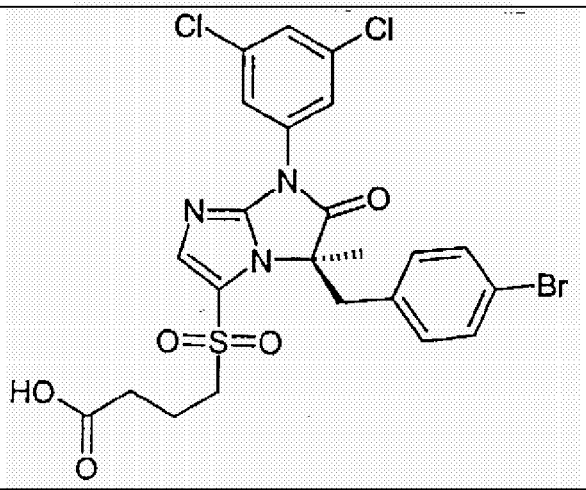
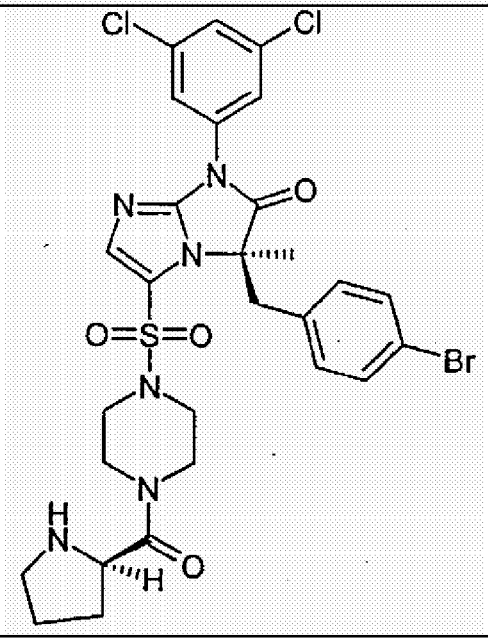
235		nije određeno
236		nije određeno
237		smola

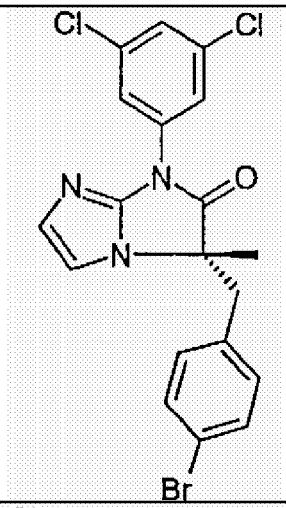
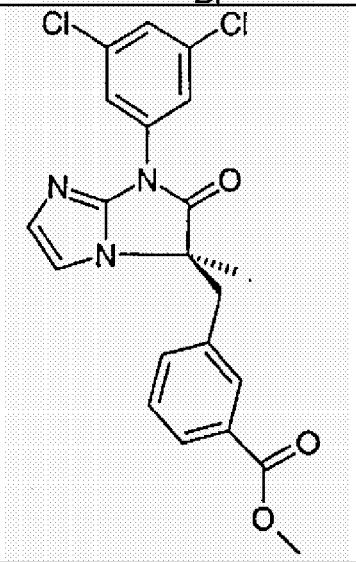
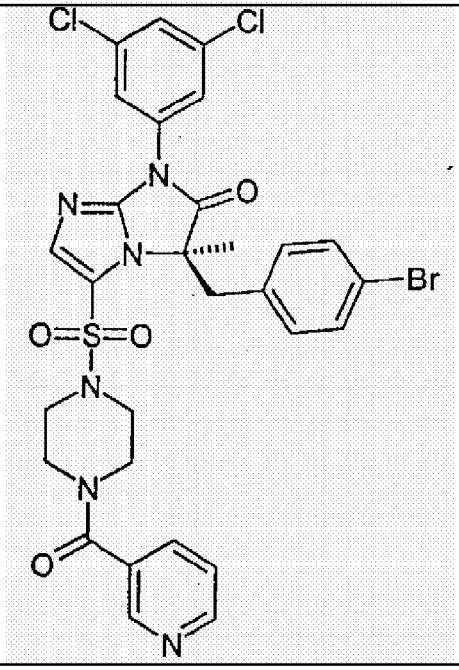
238		pjena
239		smola

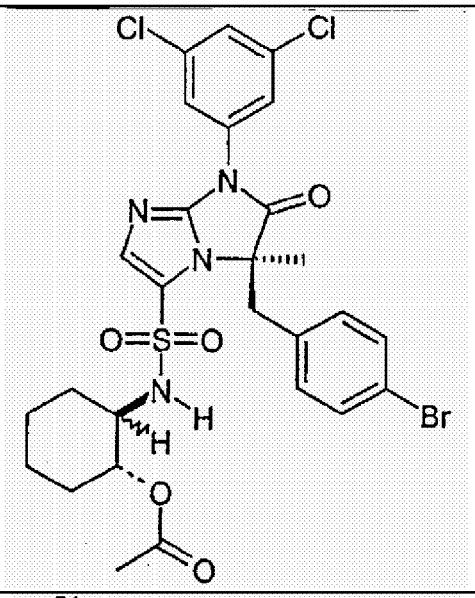
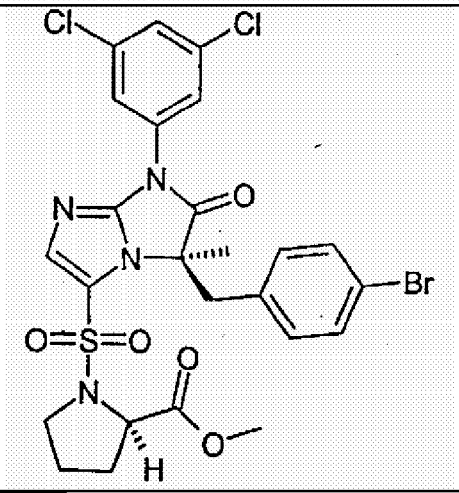
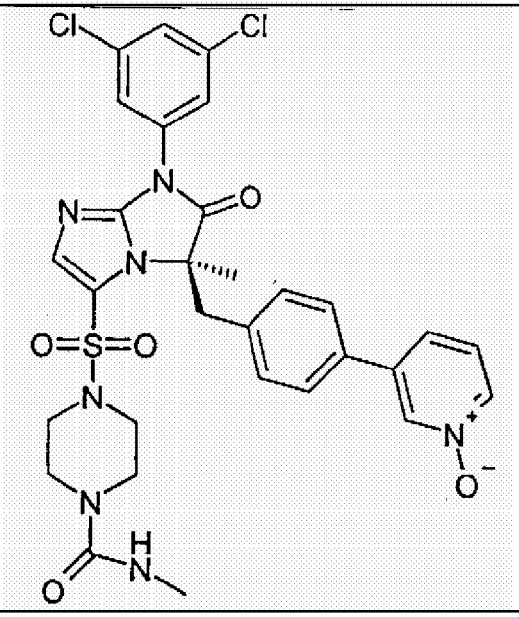
240		smola
241		smola

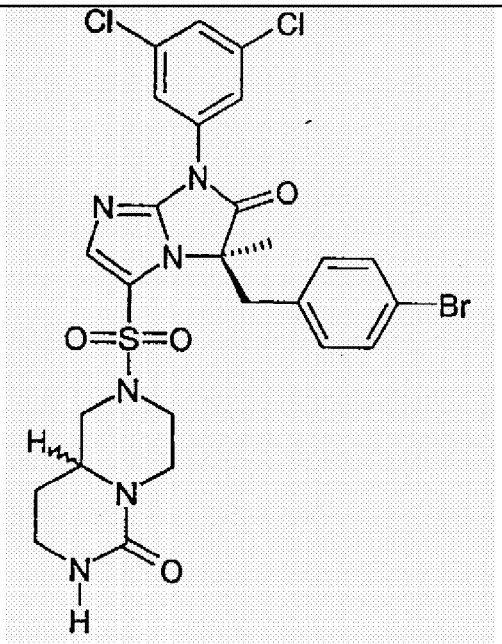
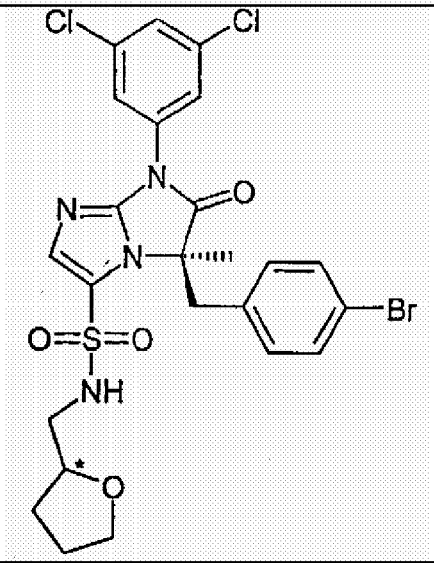
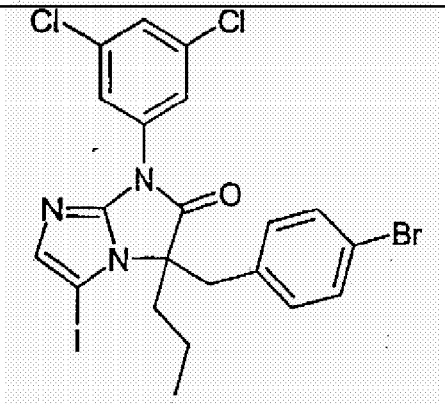
242		smola
243		nije određeno

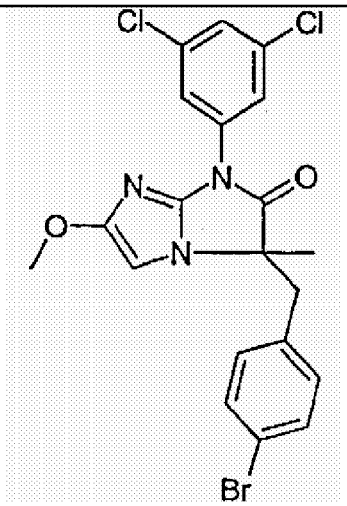
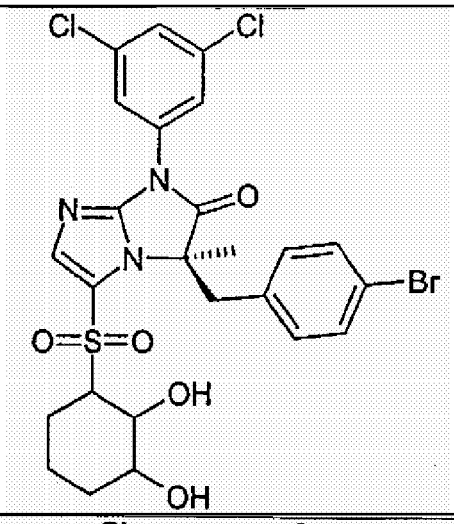
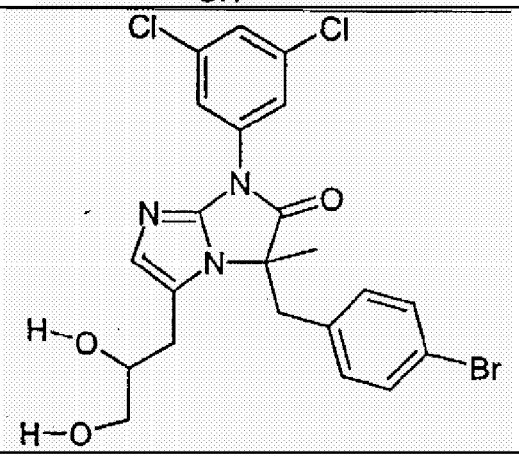
244		smola
245		100-102
246		67.2-68.5

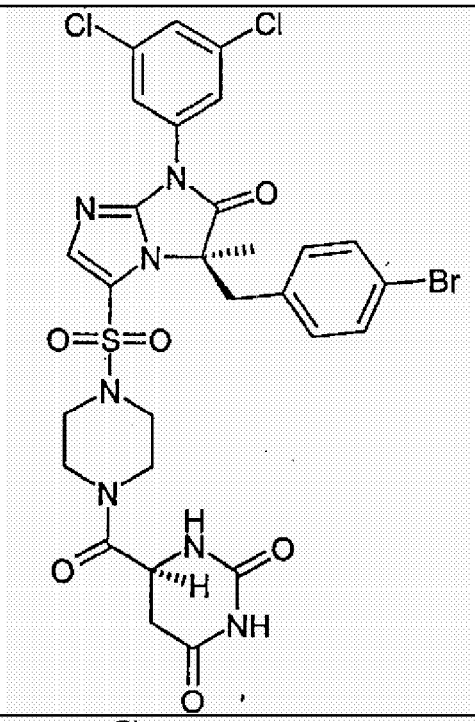
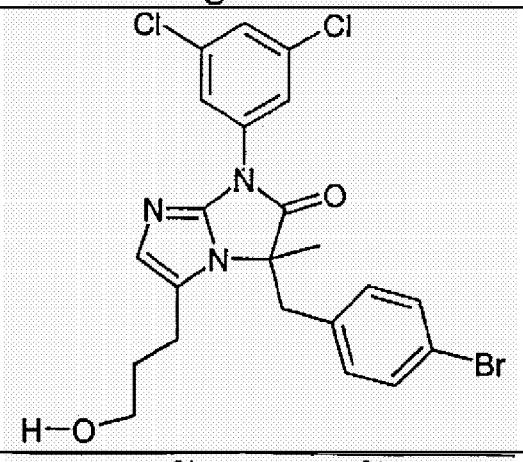
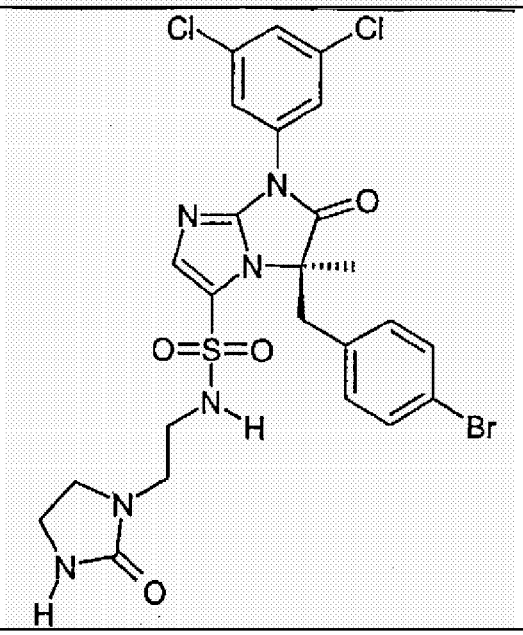
247		nije određeno
248		pjena
249		pjena

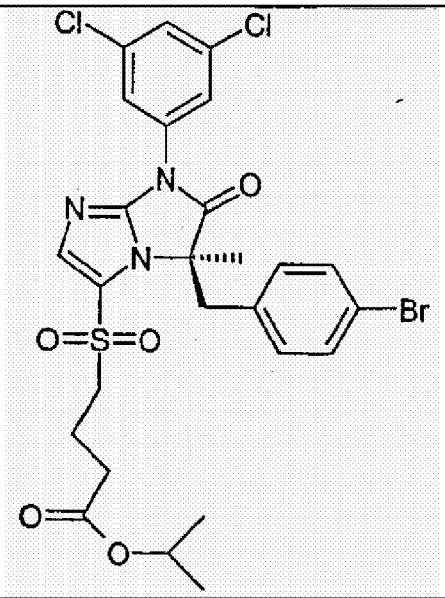
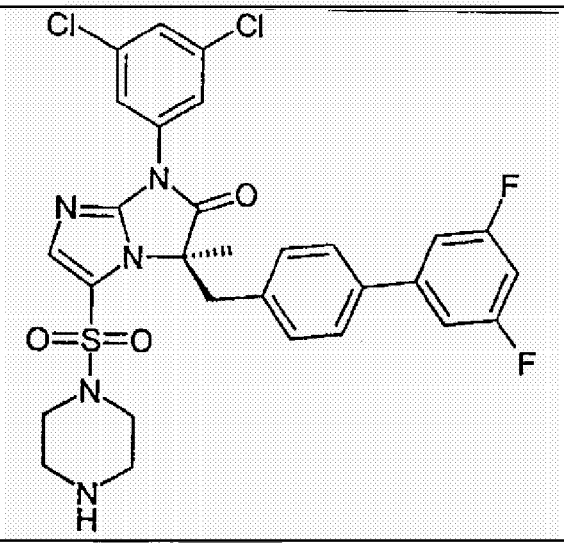
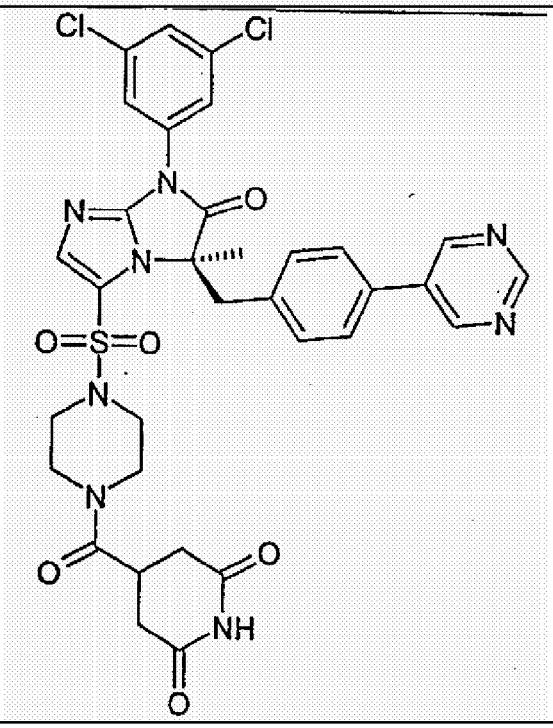
250		nije određeno
251		pjena
252		nije određeno

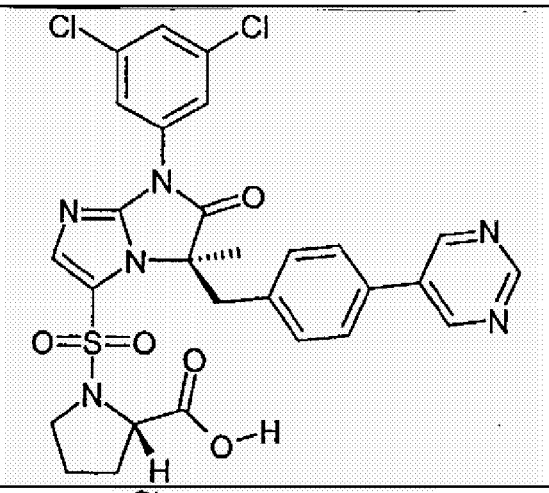
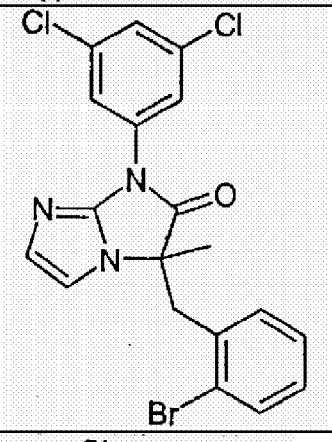
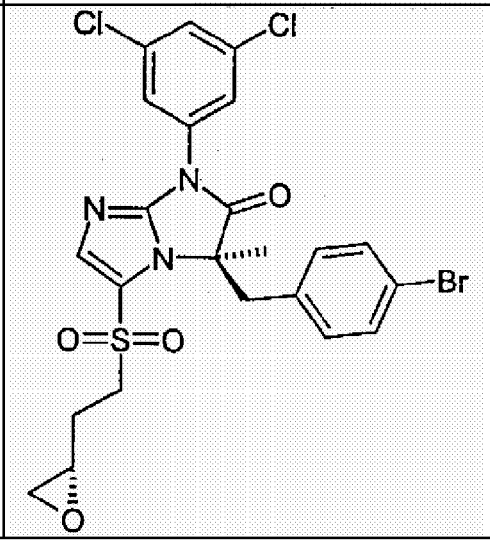
253		pjena
254		92-93.5
255		voskasta krutina

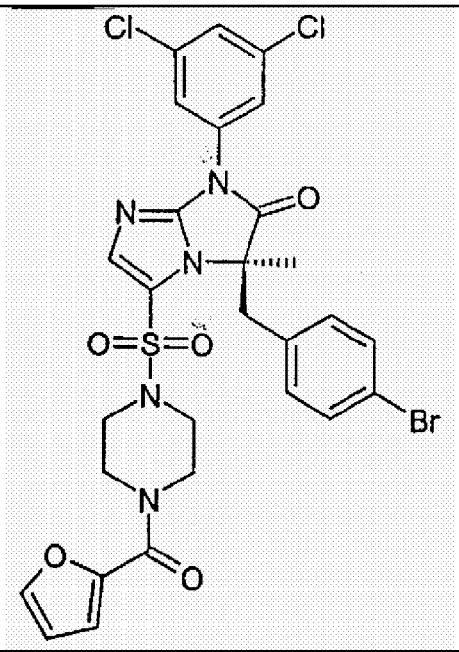
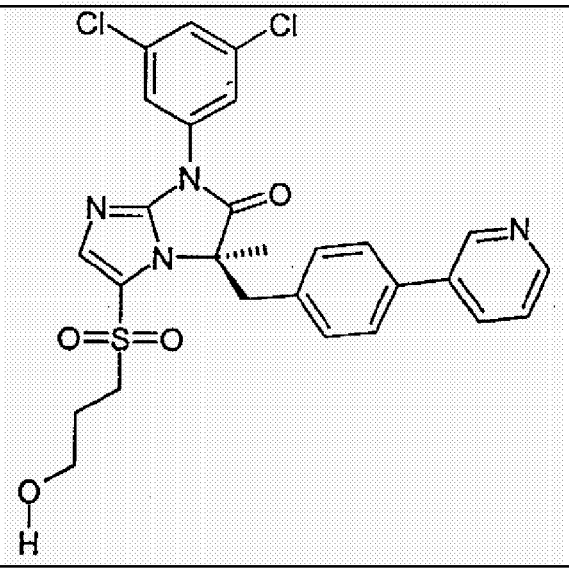
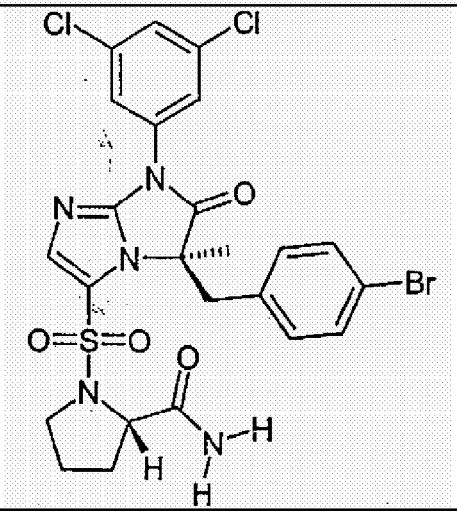
256		pjena
257		pjena
258		smola,

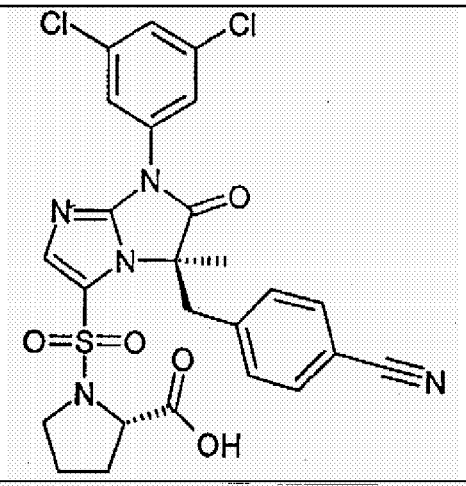
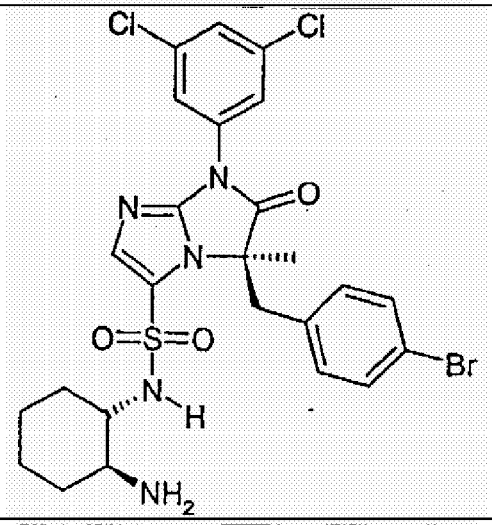
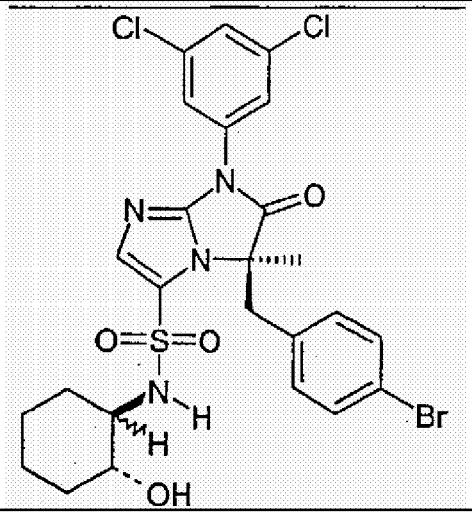
259		170-171
260		nije određeno
261		gusto ulje

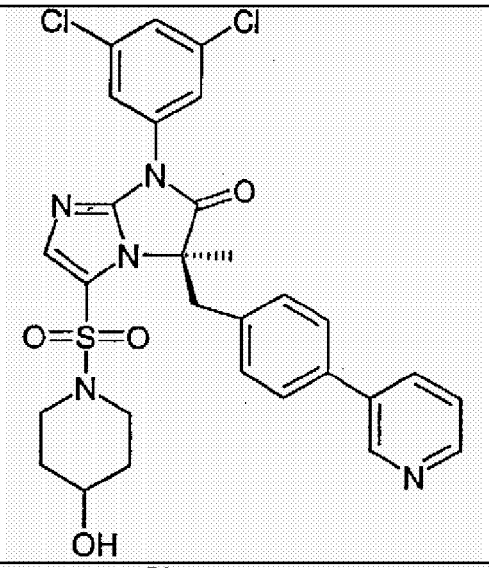
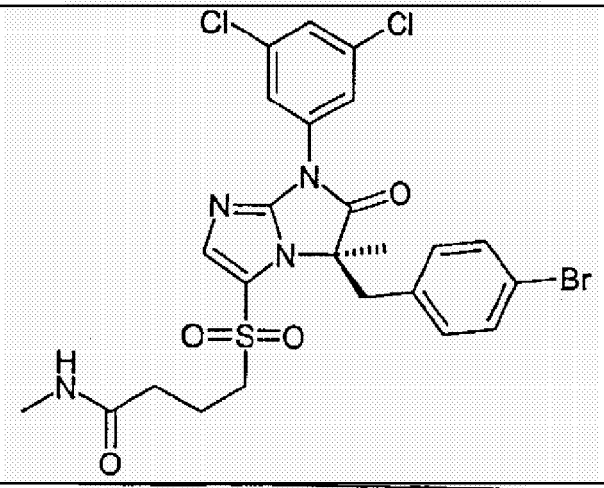
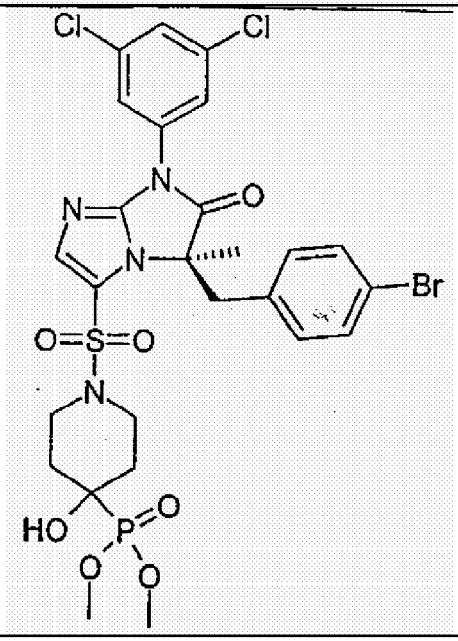
262		nije određene
263		pjena
266		smola

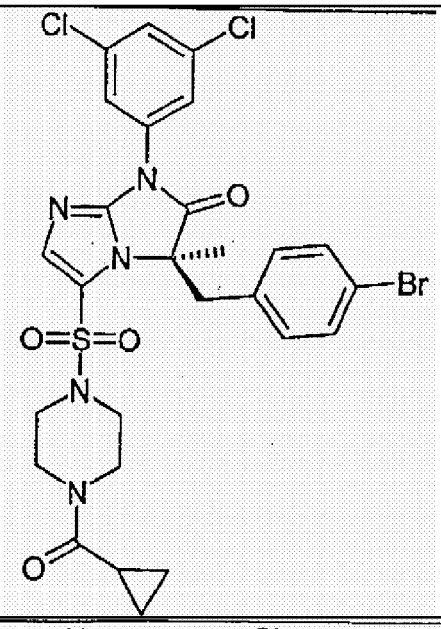
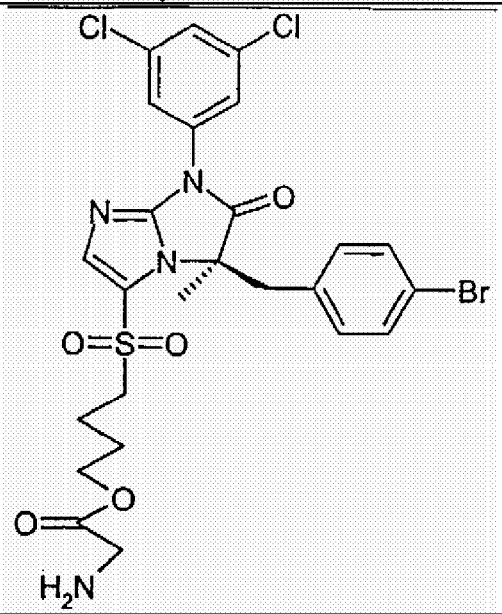
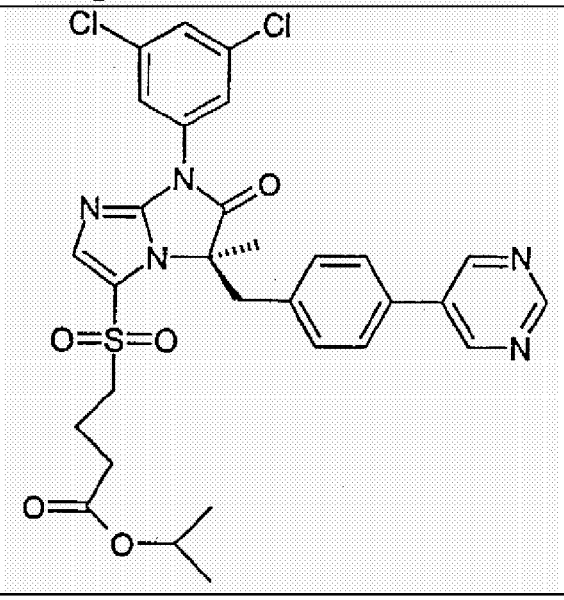
267		ulje
268		nije određeno
269		nije određeno

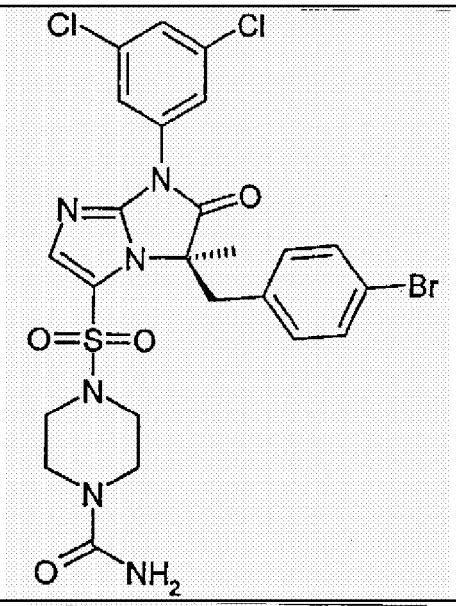
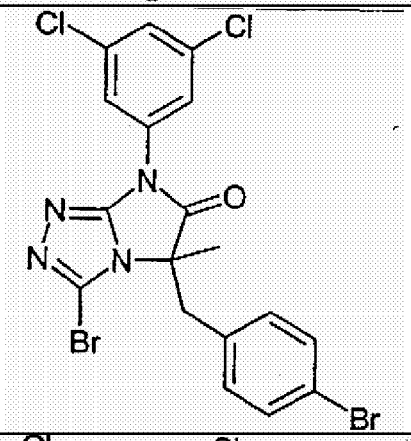
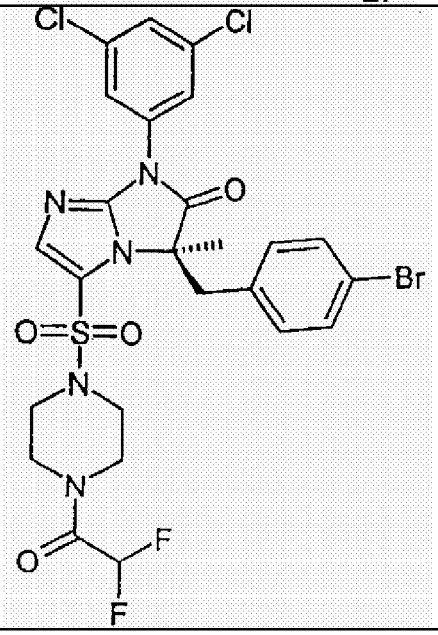
270		nije određeno
271		nije određeno
272		nije određeno

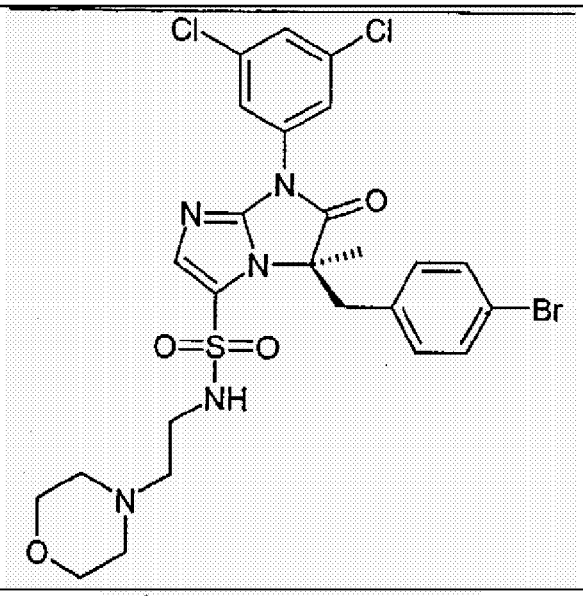
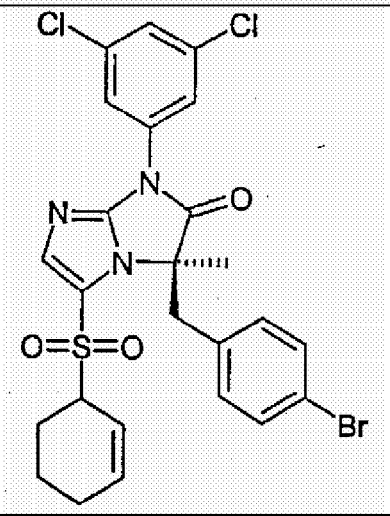
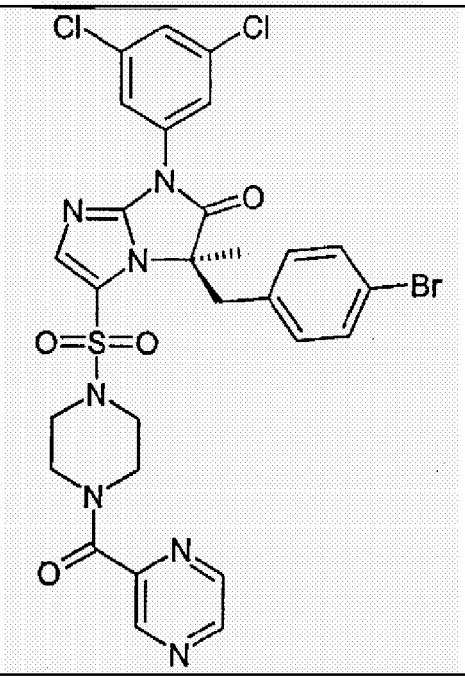
273		95-101
274		nije određeno
275		99.5-101

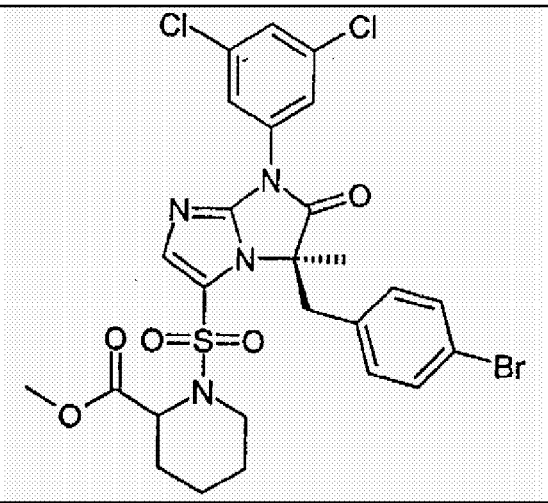
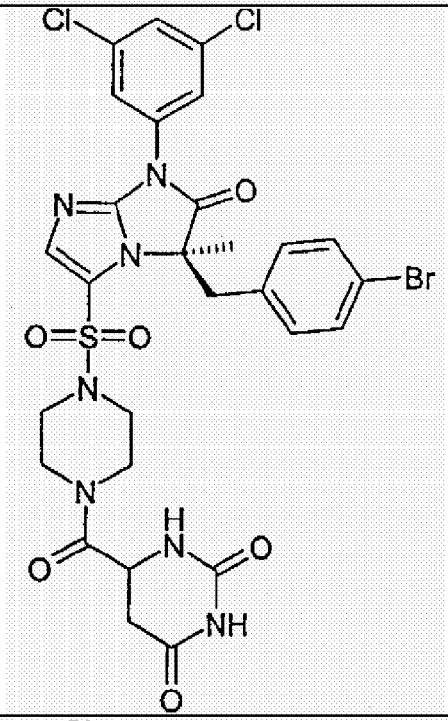
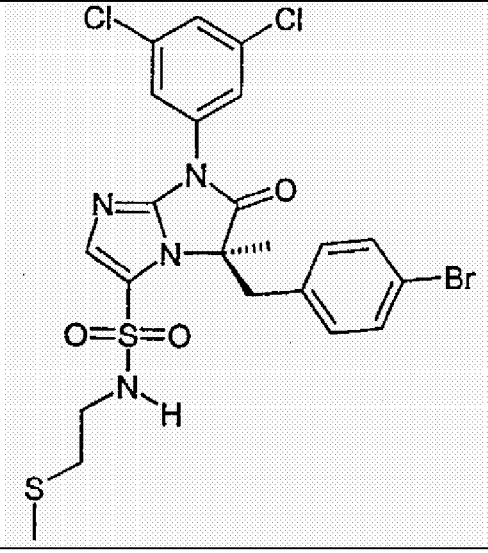
276		smola
277		pjena
278		pjena

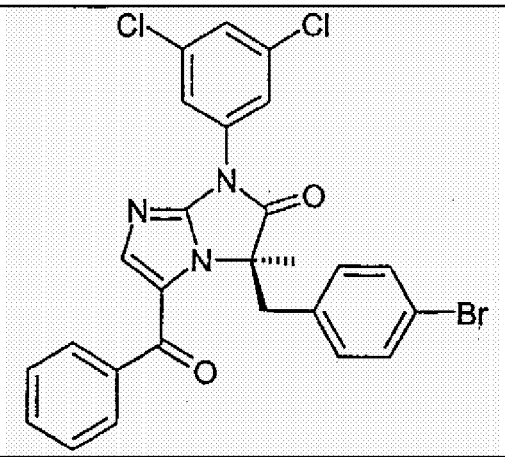
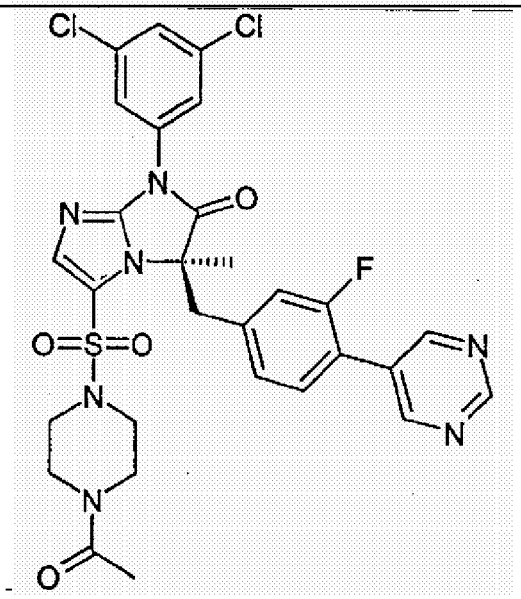
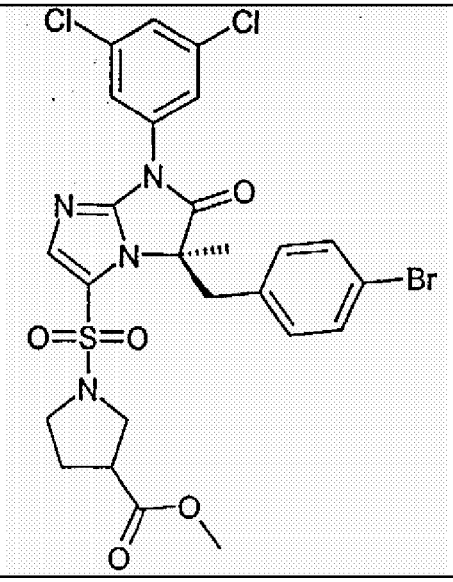
279		110-115
280		ulje
281		pjena

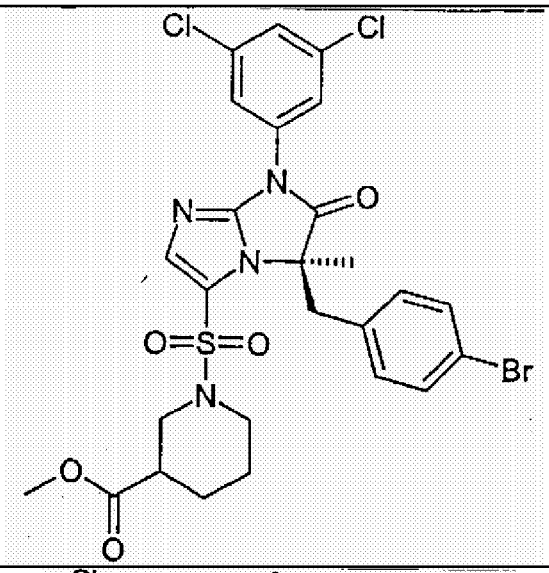
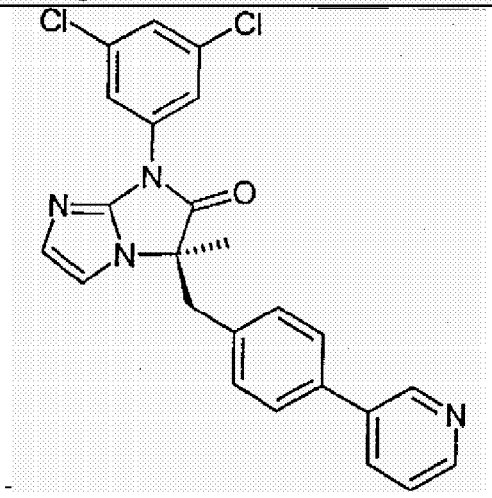
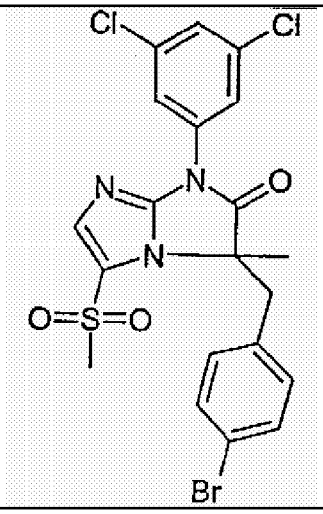
282		nije određeno
283		nije određeno
284		voskasta krutiua

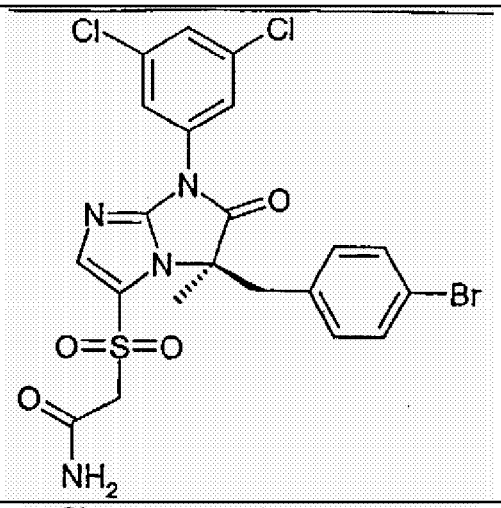
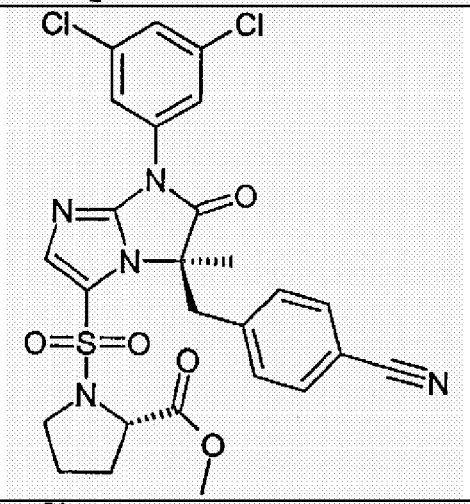
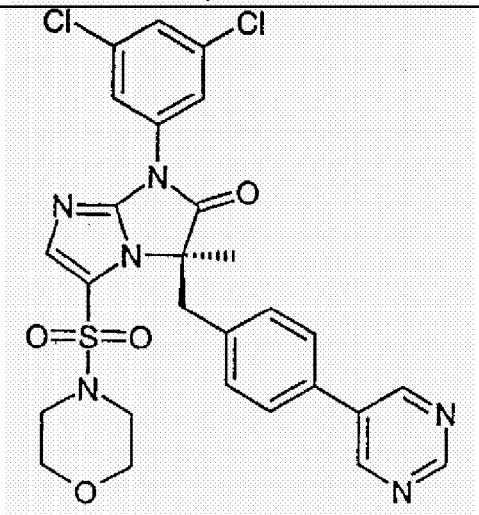
285		pjena
286		192-194
287		nije određeno

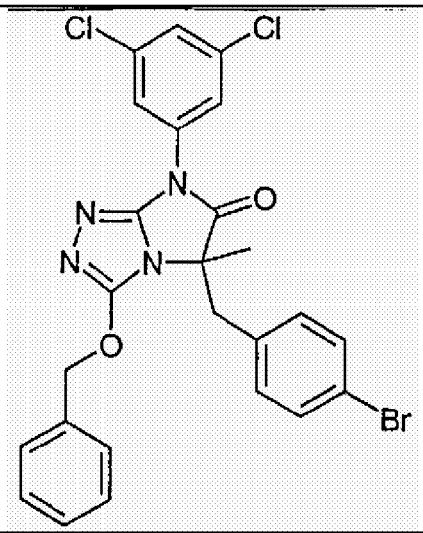
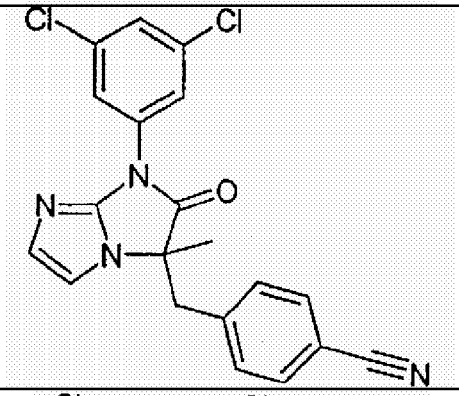
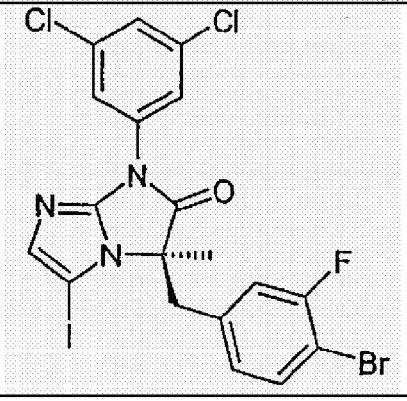
288		pjena
289		nije određeno
290		nije određeno

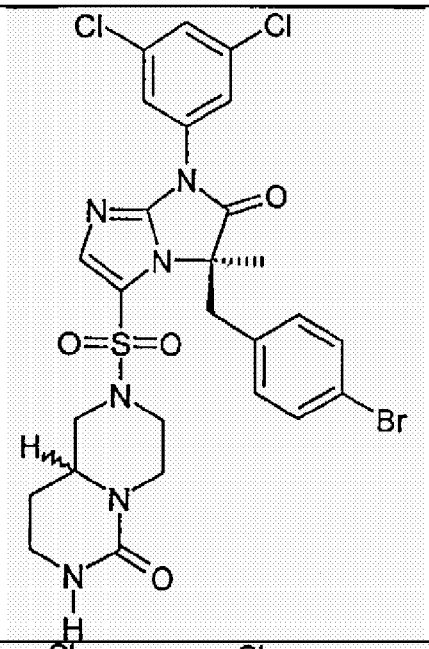
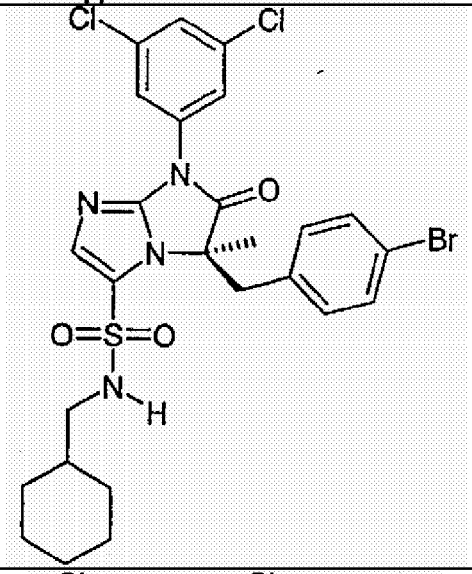
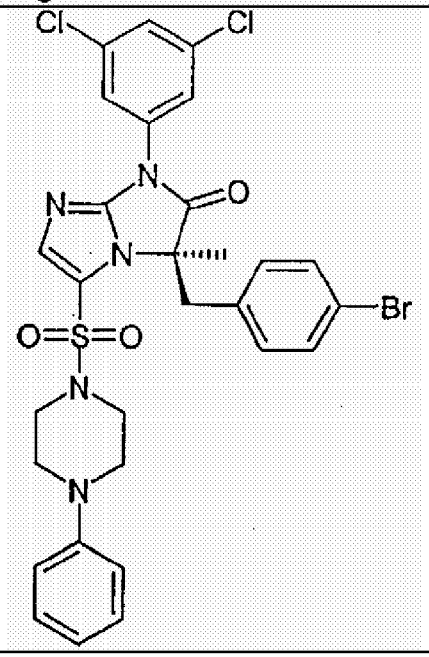
291		nije određeno
292		nije određeno
293		nije određeno

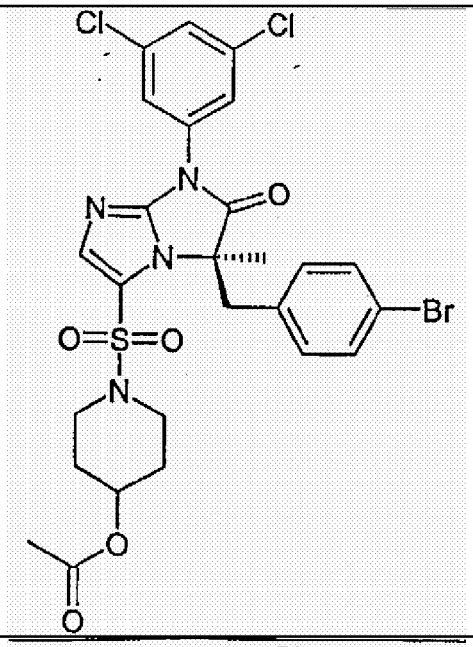
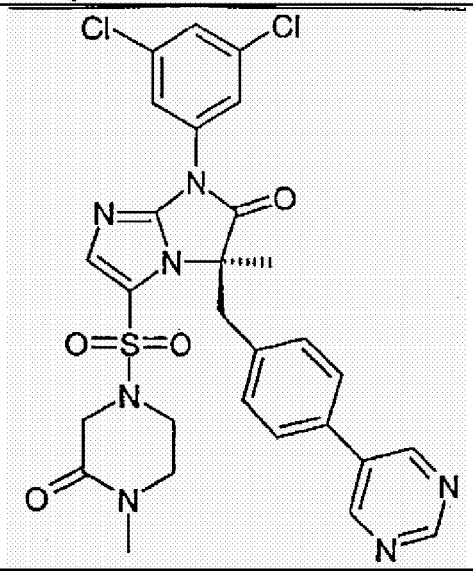
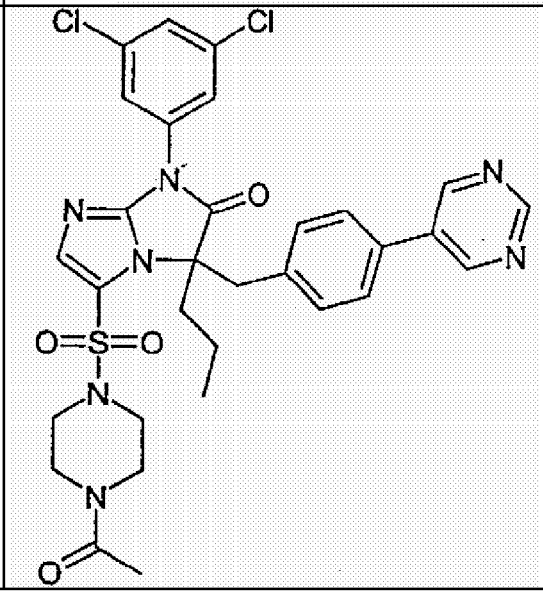
294		pjena
295		smola
296		nije određeno

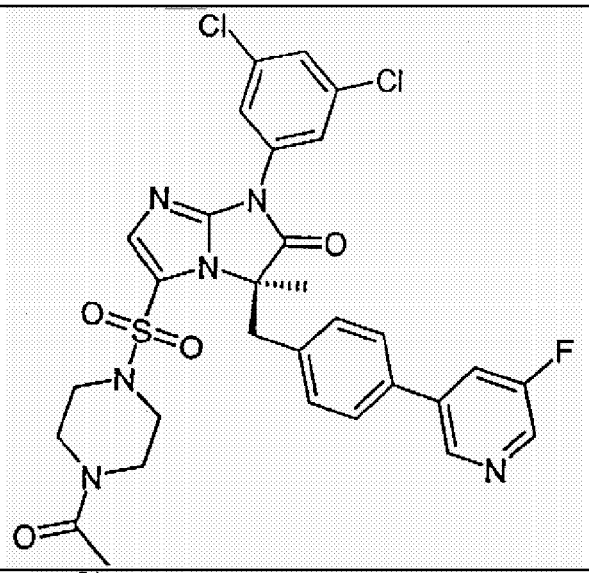
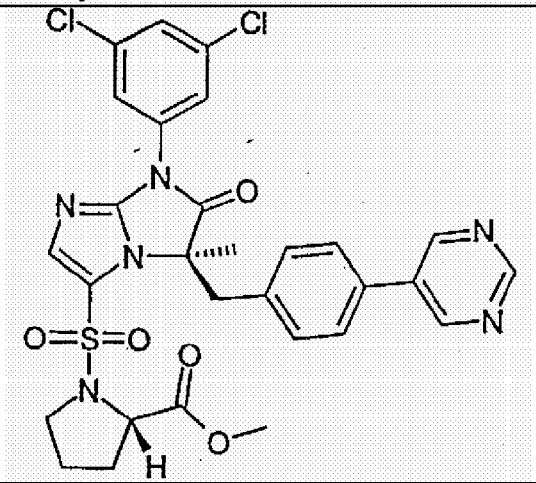
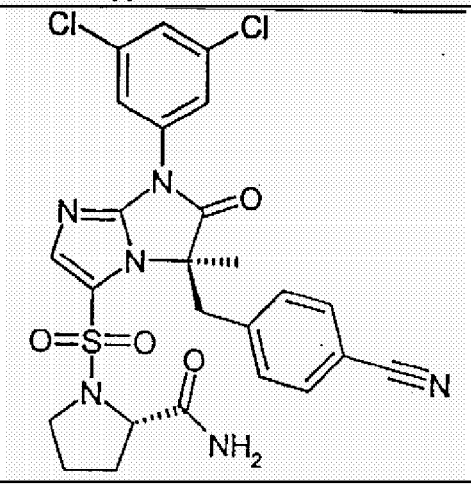
297		nije određeno
298		71.2-72.3
299		nije određeno

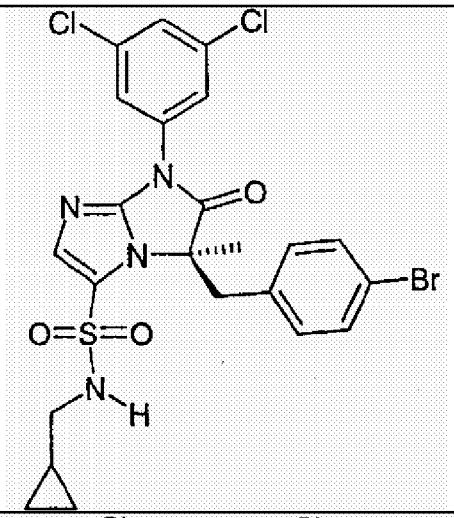
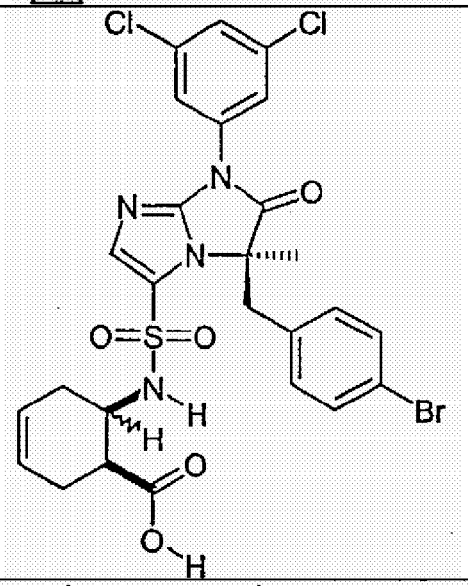
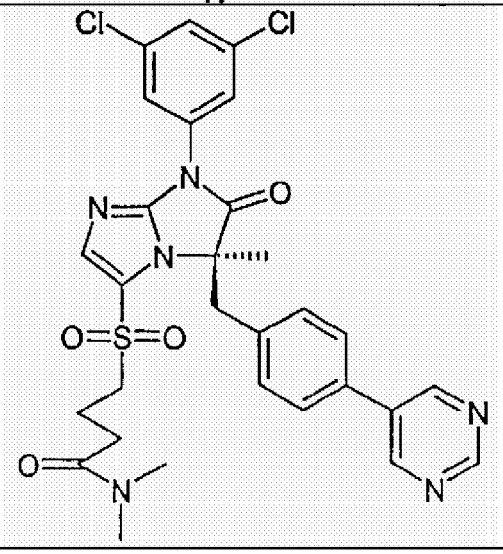
300		96-99
301		smola
302		201-202

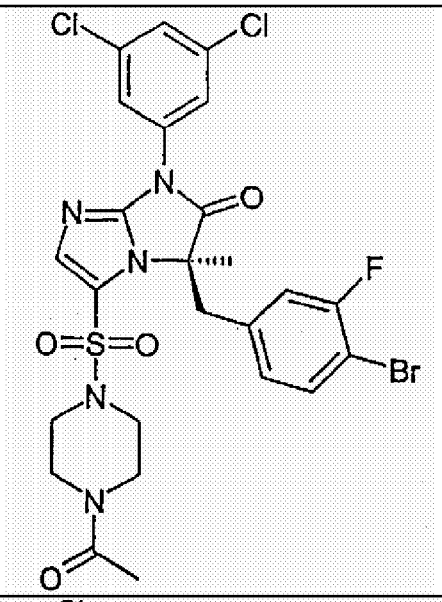
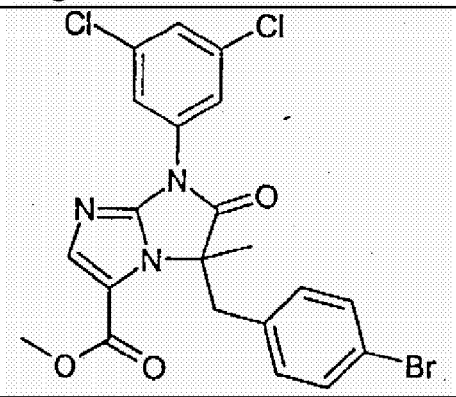
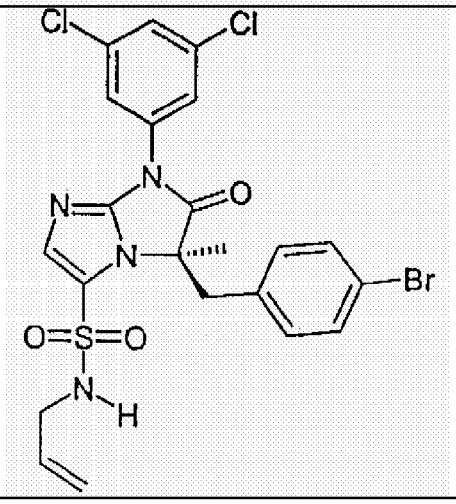
303		142-144
304		47.9-49.4
305		tvrdo ulje

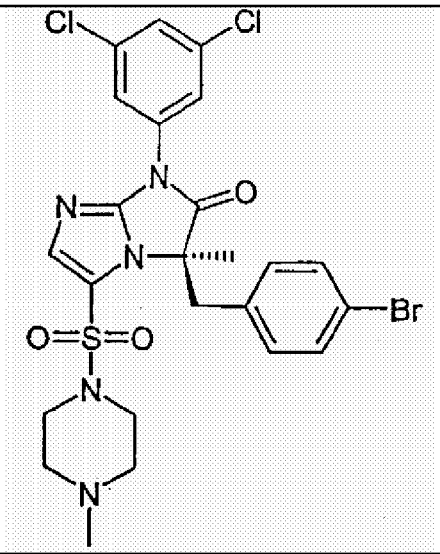
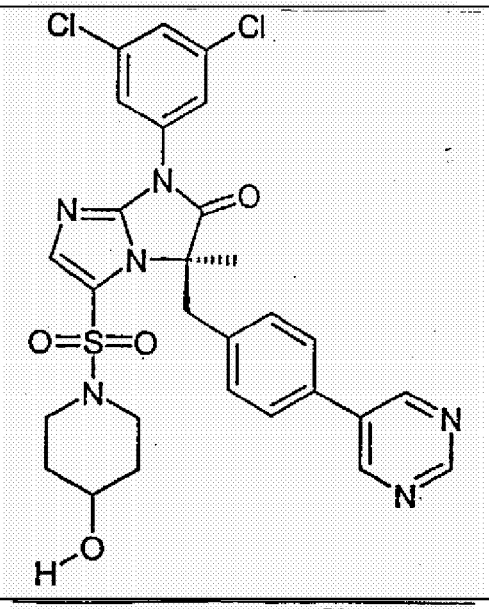
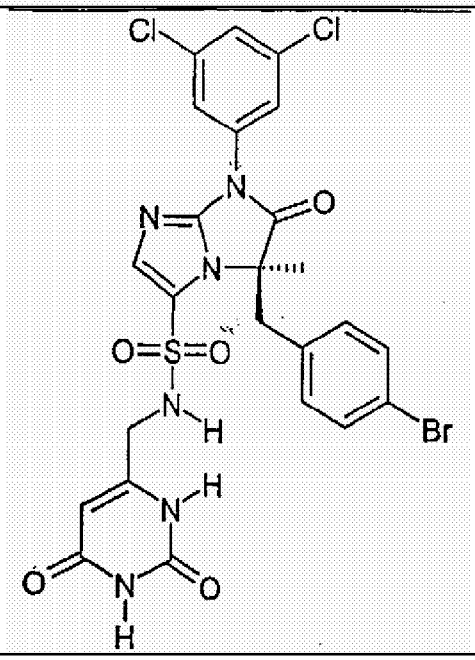
306		pjena
307		nije određeno
308		58-60

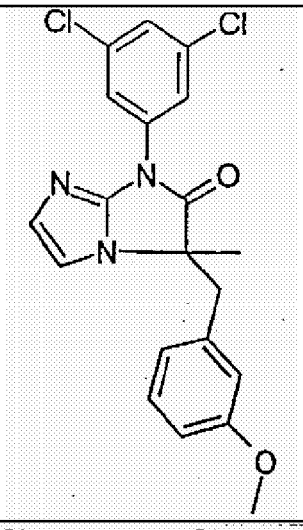
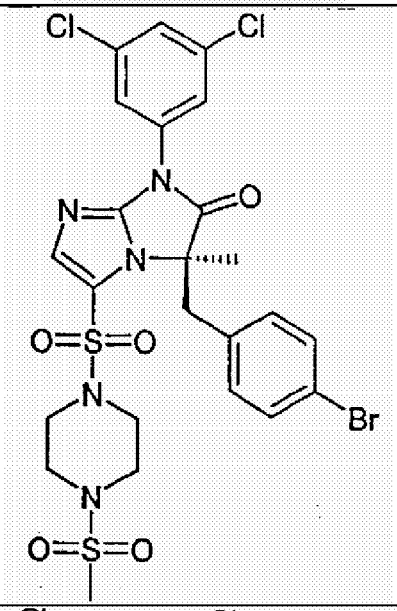
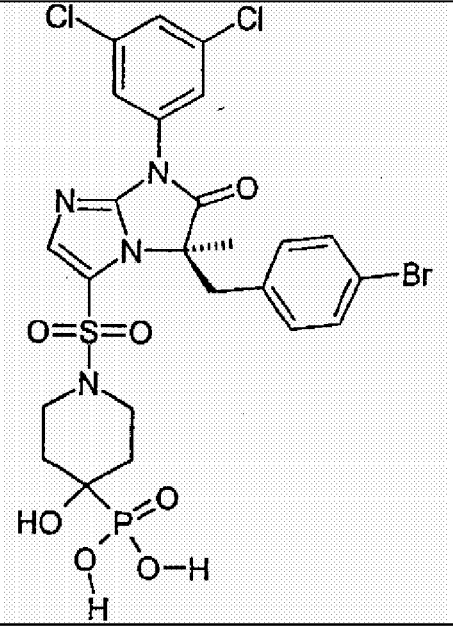
309		77.9-78.9
310		nije određeno
311		smola

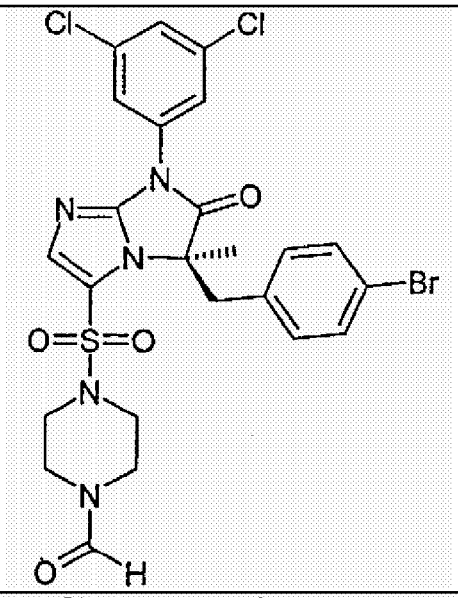
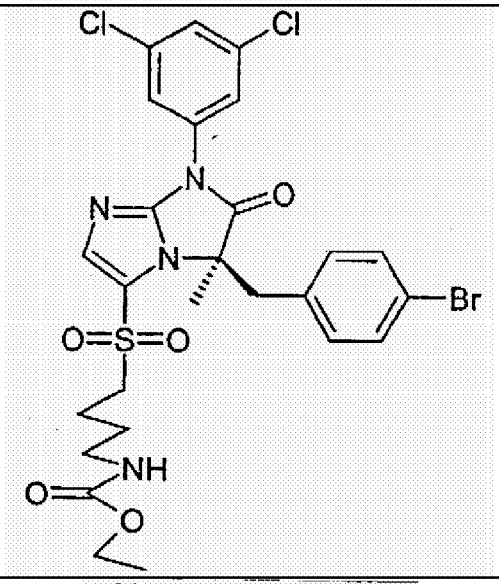
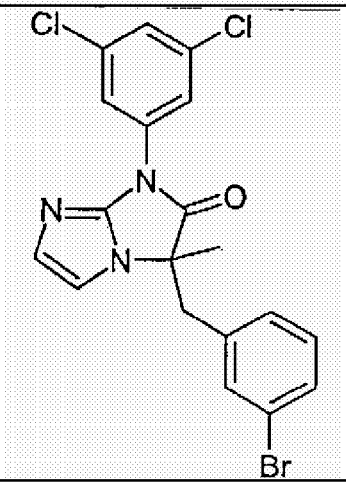
312		smola
313		nije određeno
314		smola

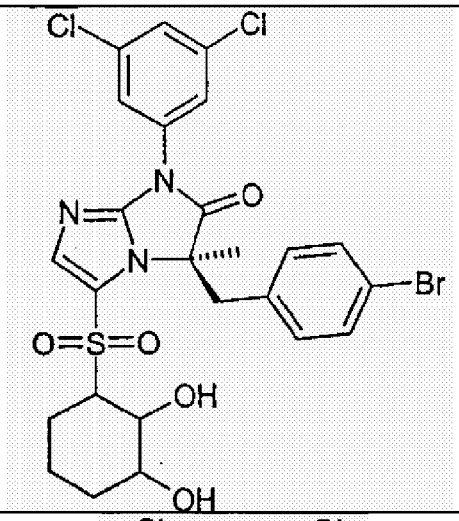
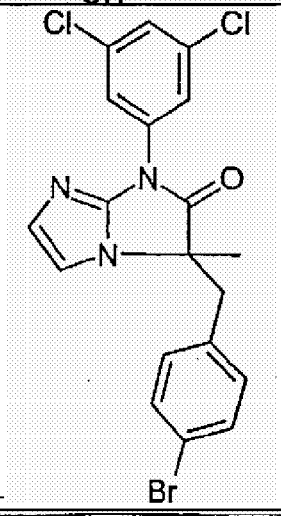
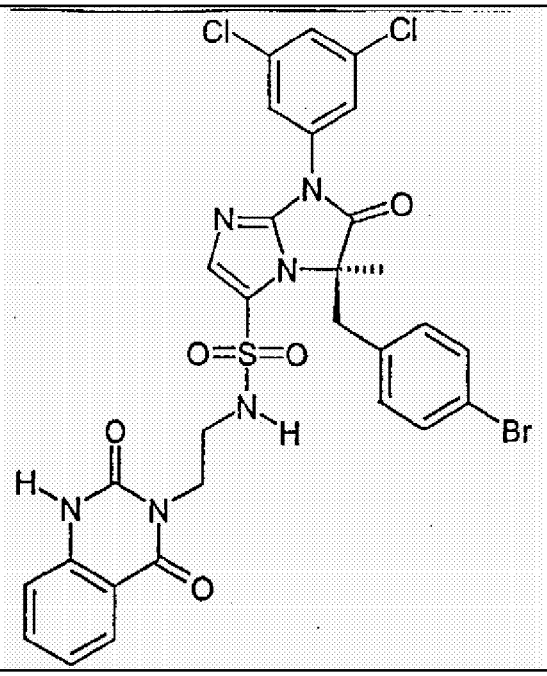
315		nije određeno
316		smola
317		film

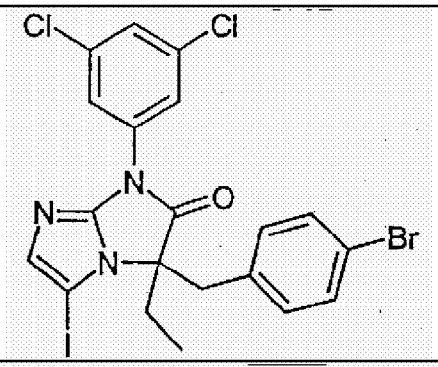
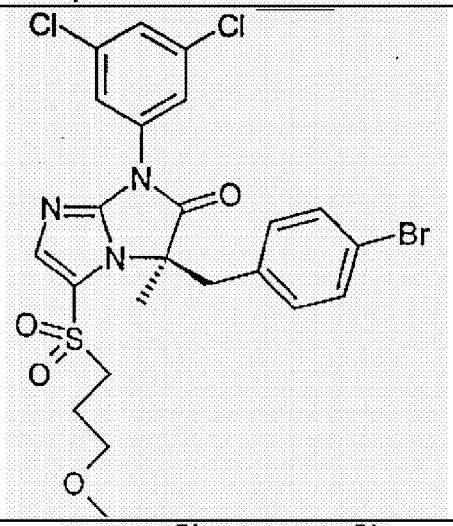
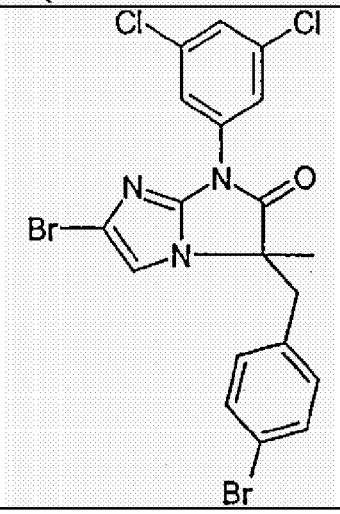
318		smola
319		74,1-76.0
320		nije određeno

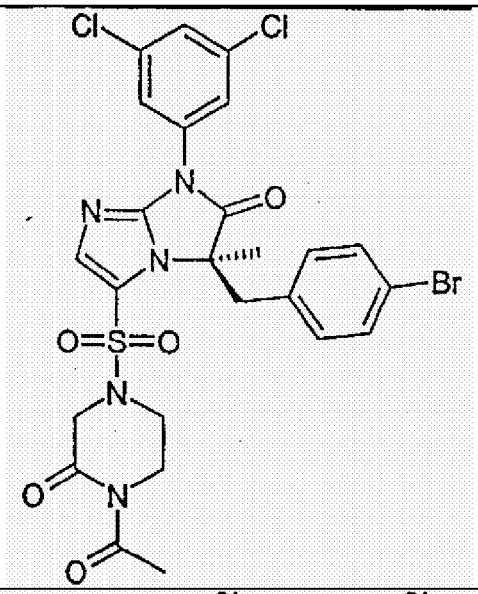
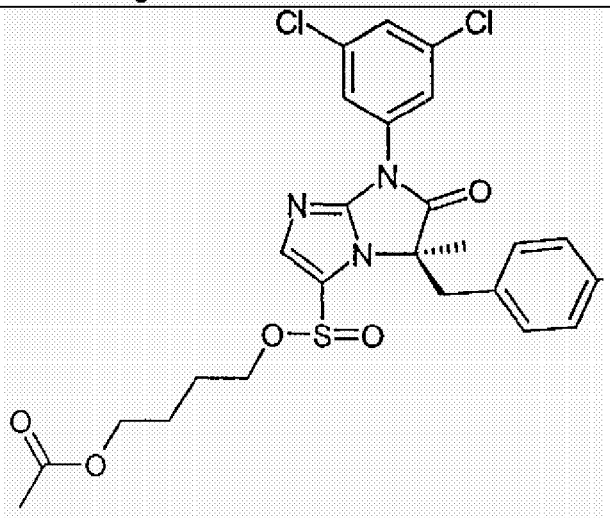
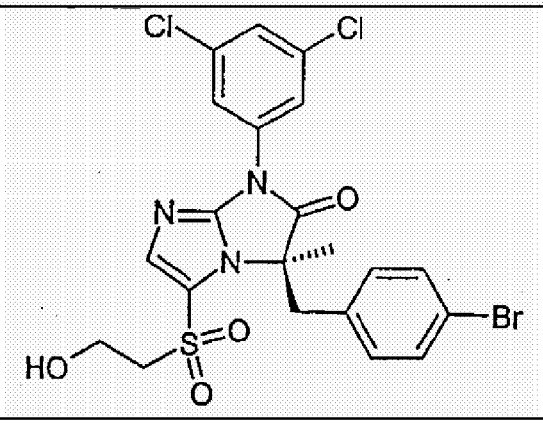
321		pjena
322		pjena
323		pjena

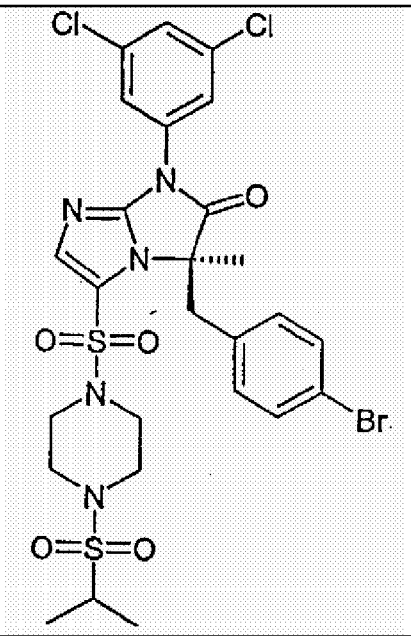
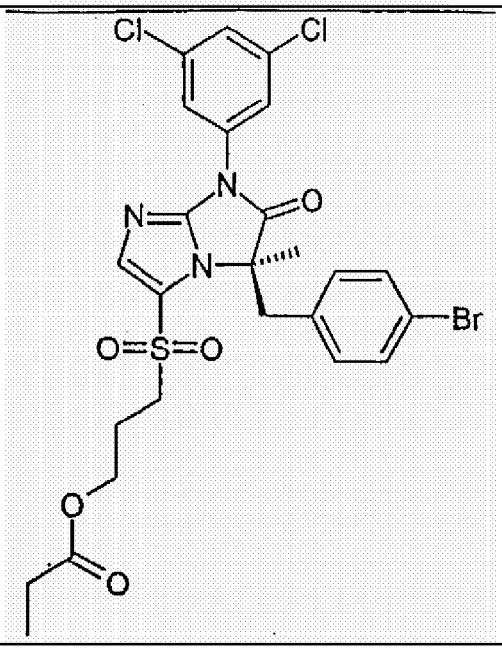
324		101,3-102.1
325		196-197
326		nije određeno

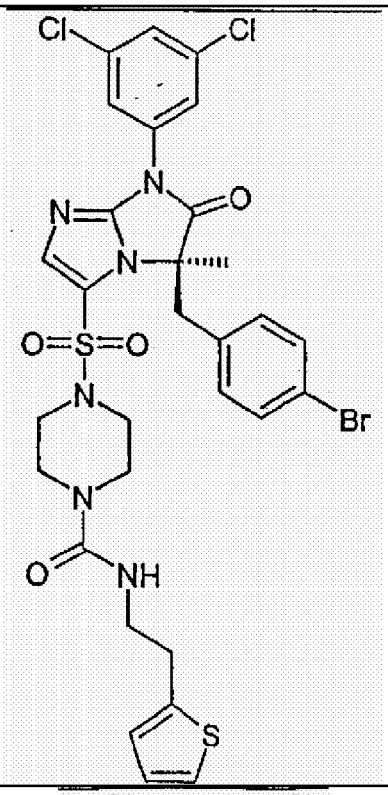
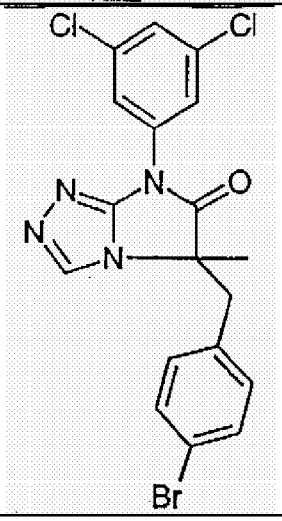
327		pjena
328		nije određeno
329		132.3-133.7

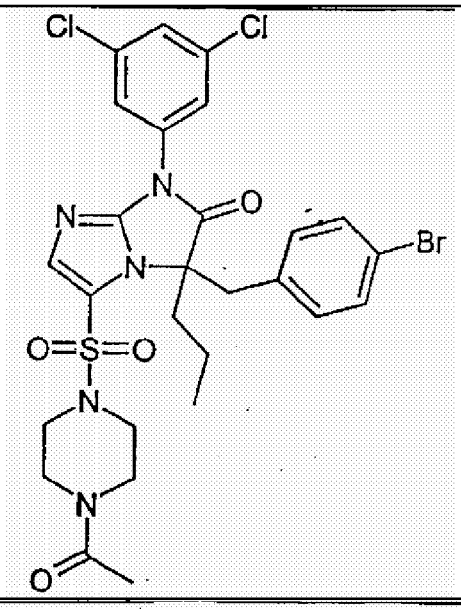
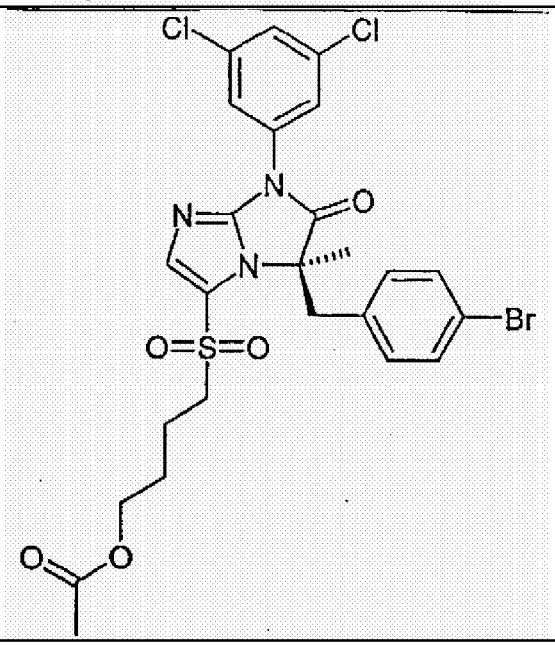
330		nije određeno
331		ulje
332		82.3-85.4

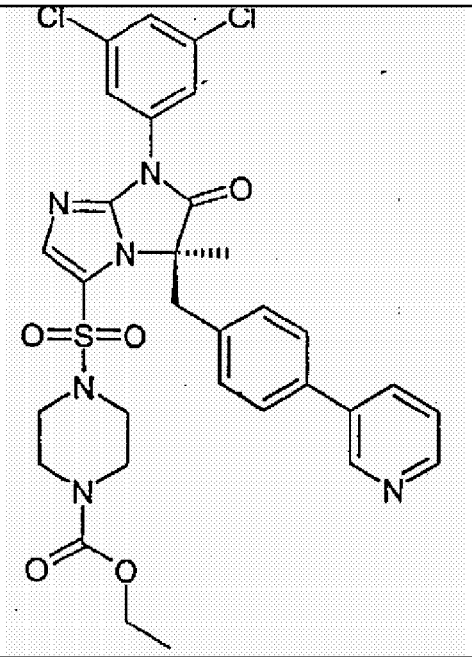
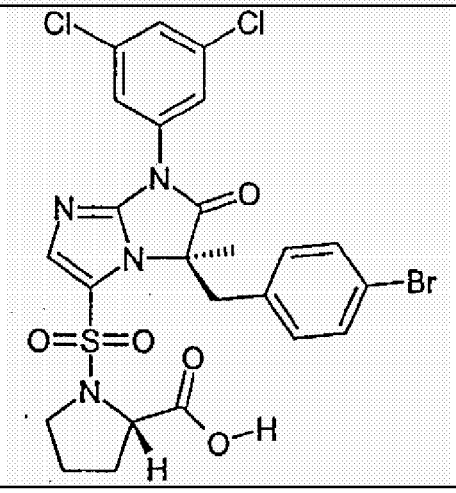
333		smola
334		smola
335		nije određeno

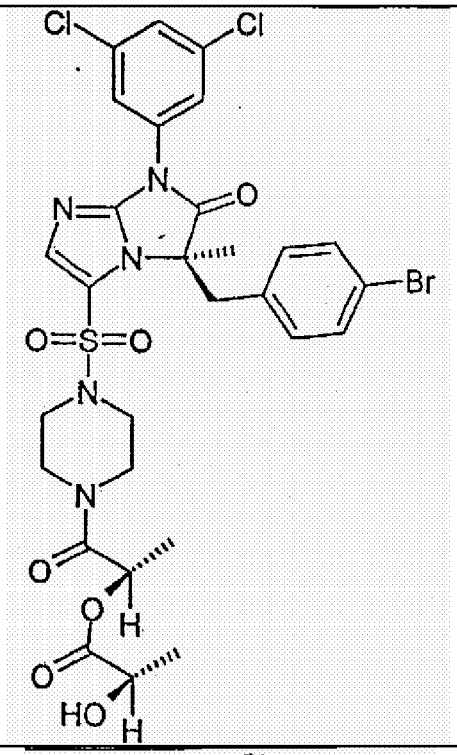
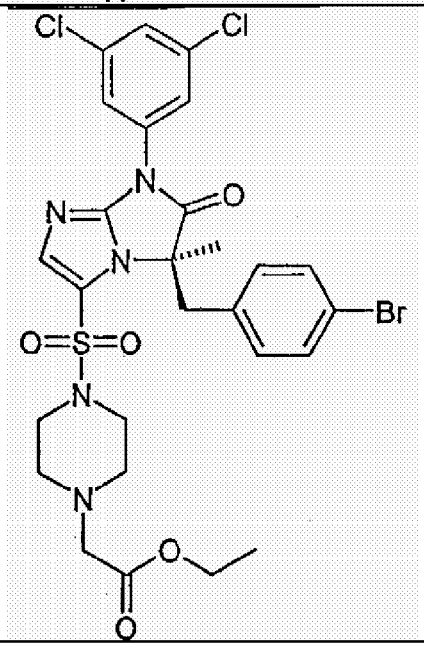
336		film
337		smola
338		139.2-140.0

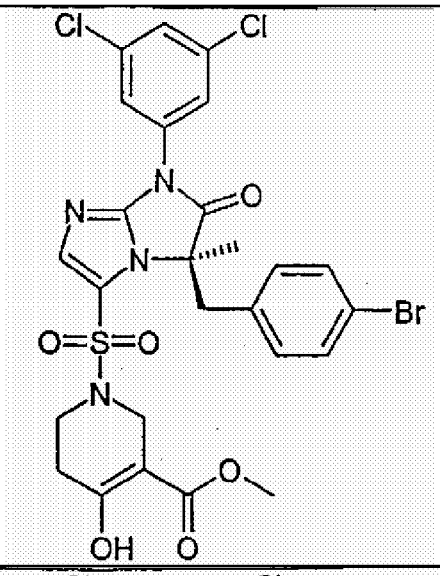
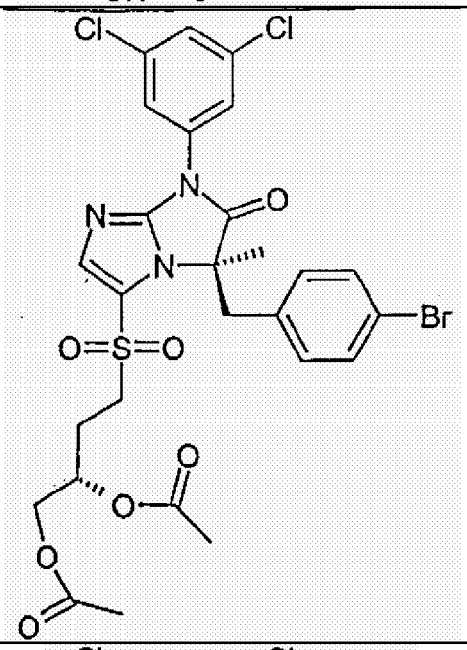
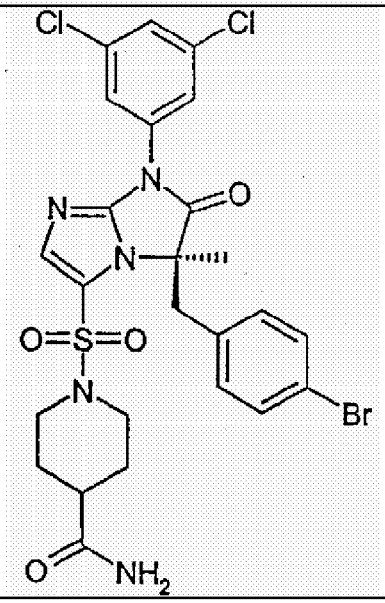
339		126-127
340		pjena

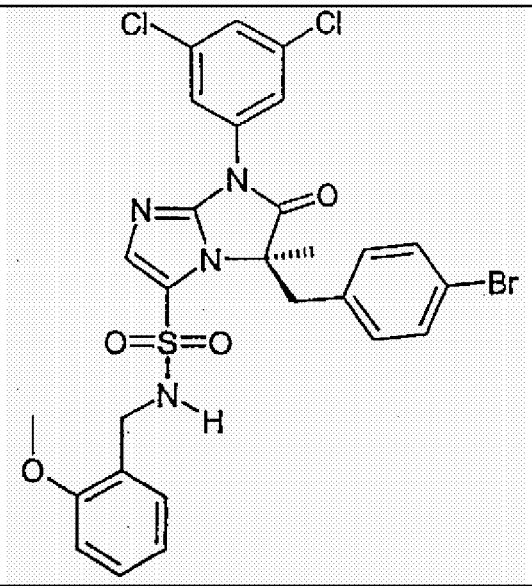
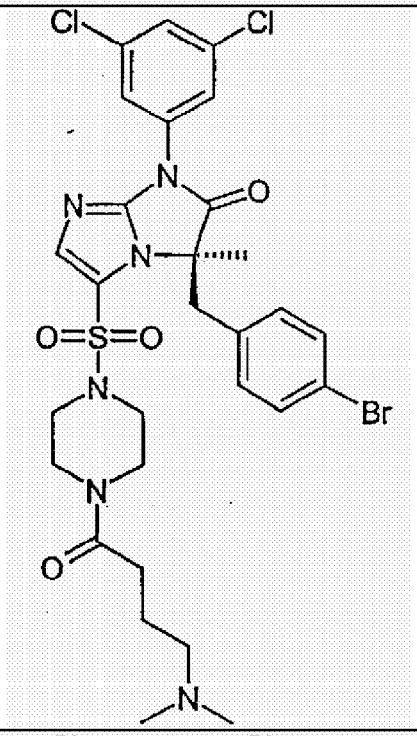
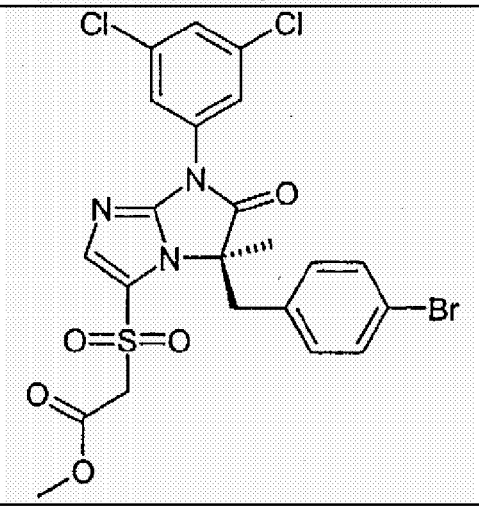
341		smola
342		nije određeno

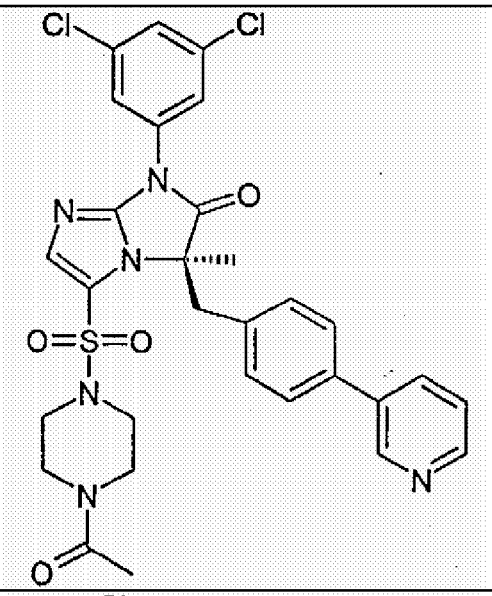
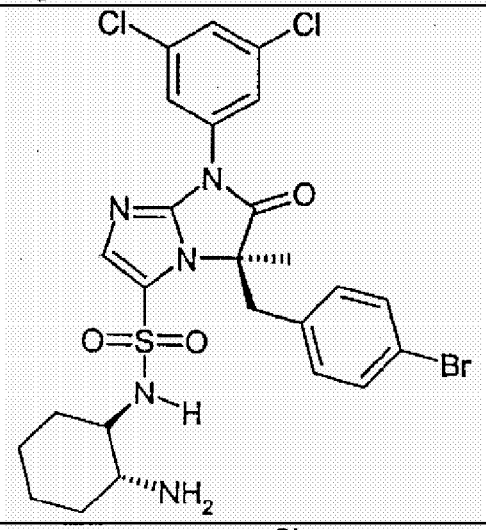
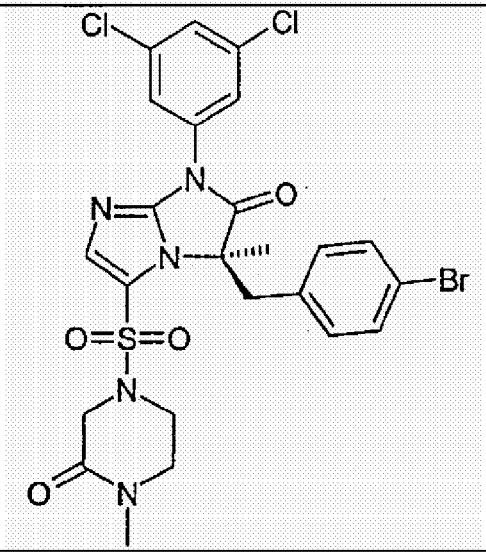
343		smola
344		pjena

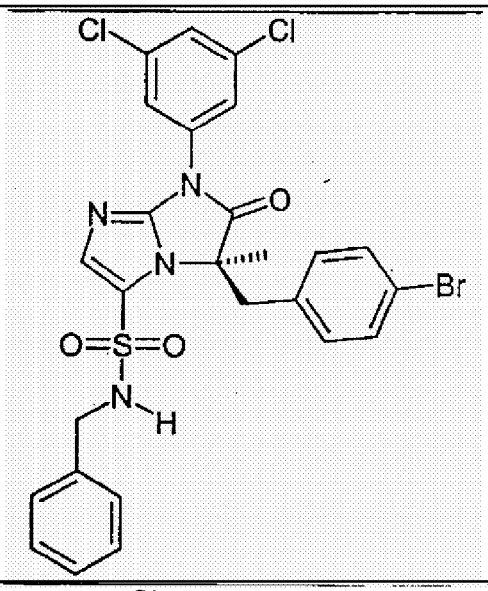
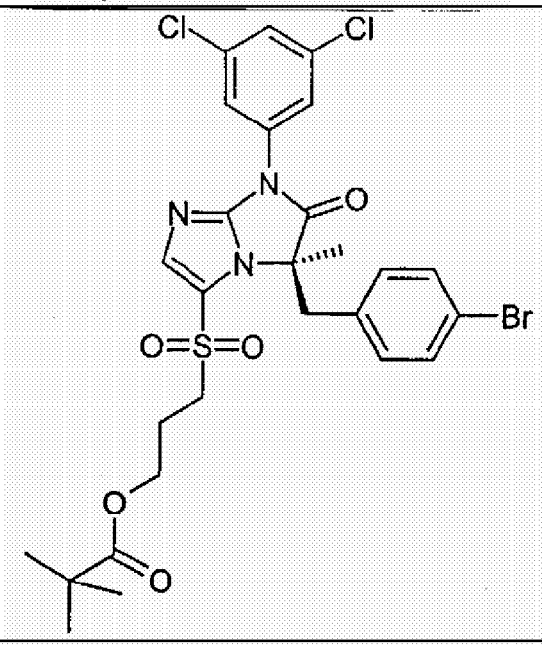
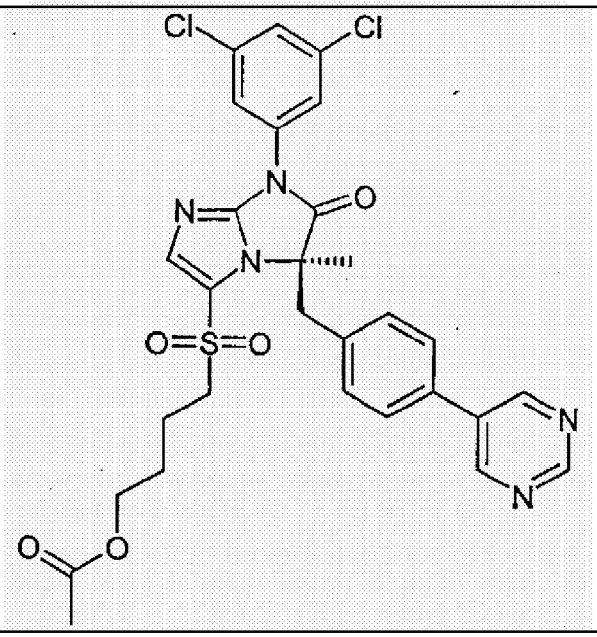
345		88-90
346		nije odredeno

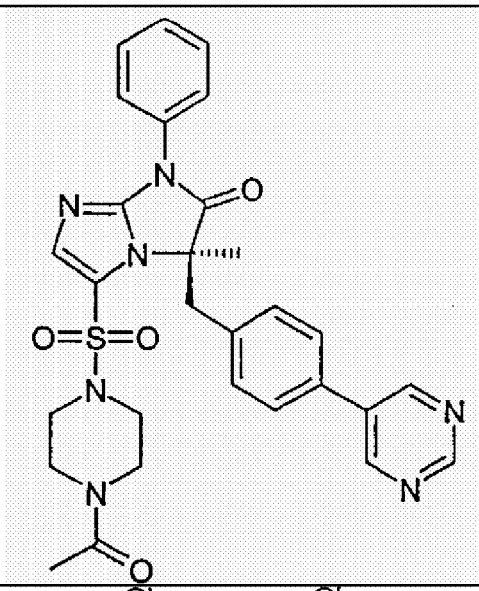
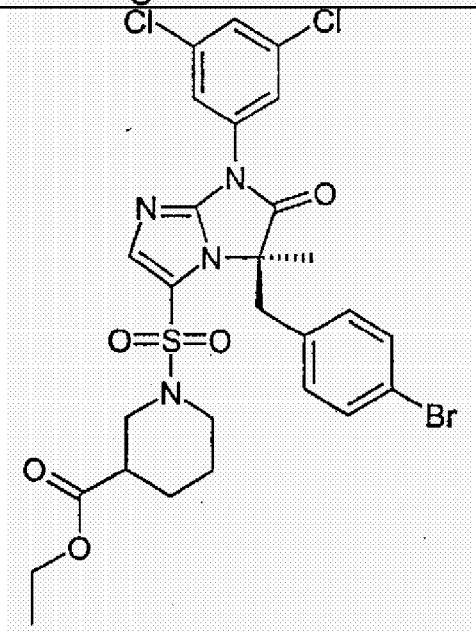
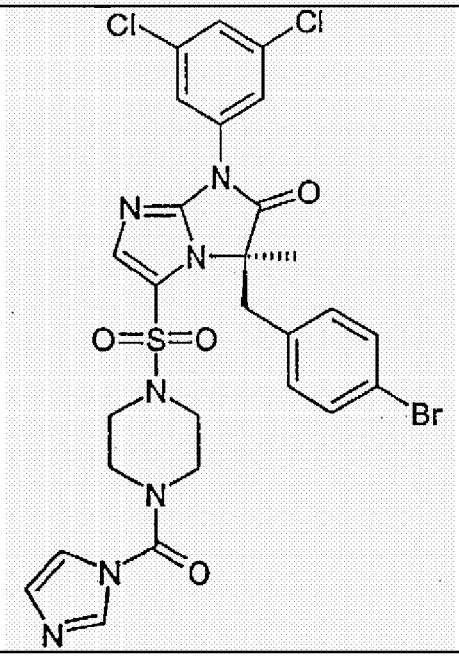
347		nije određeuo
348		72-78

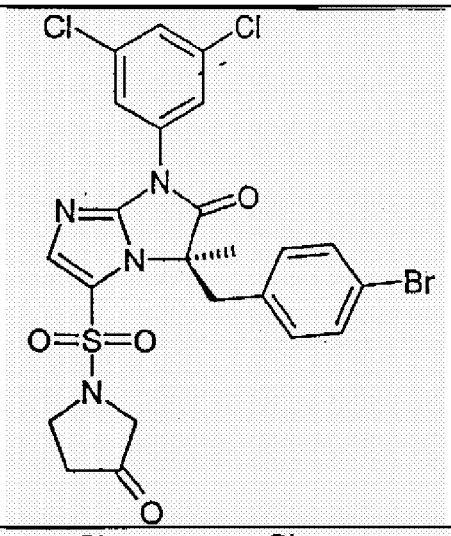
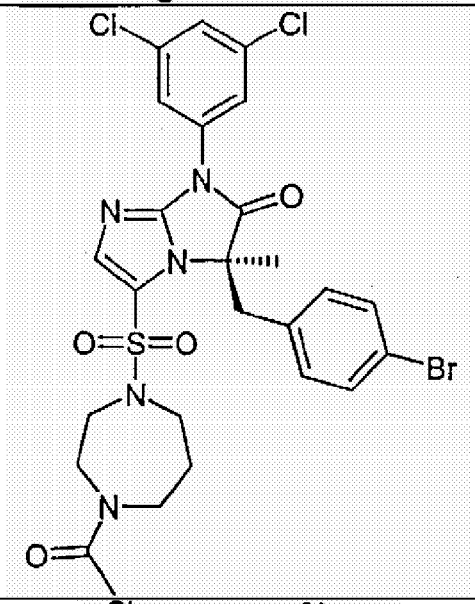
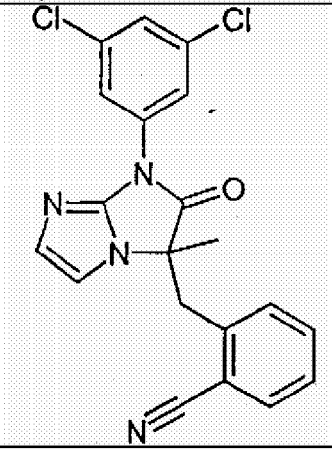
349		90-95
350		pjena
351		115.4-117.1

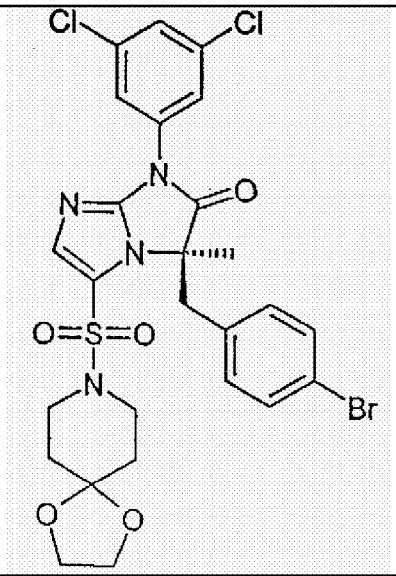
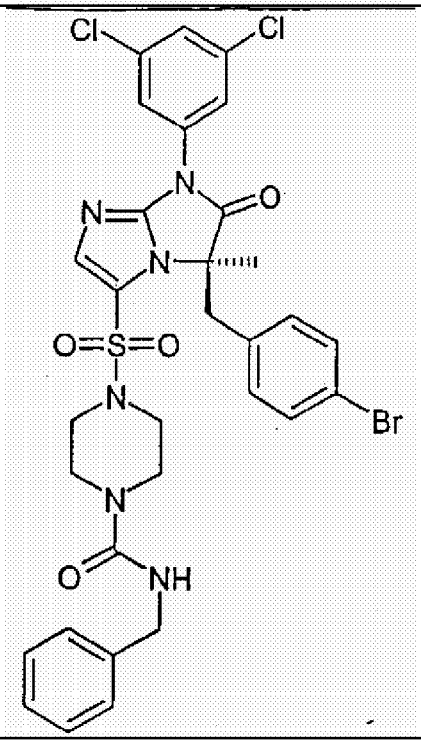
352		**nije određeno**
353		90-92.5
354		ulje

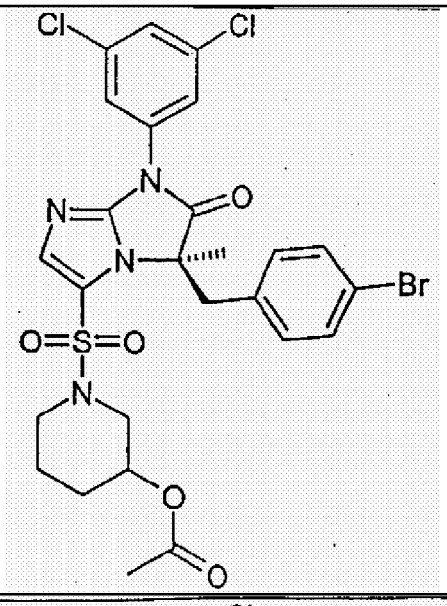
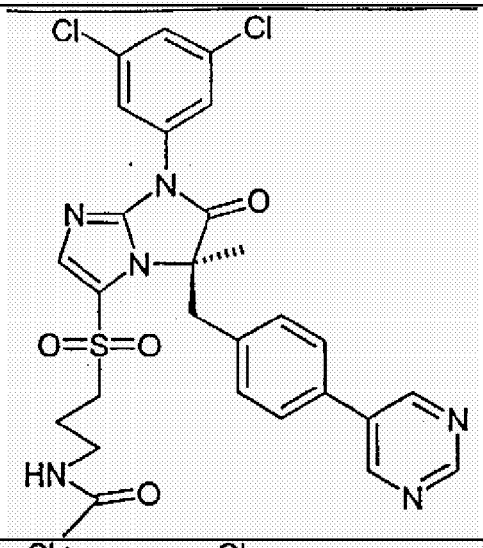
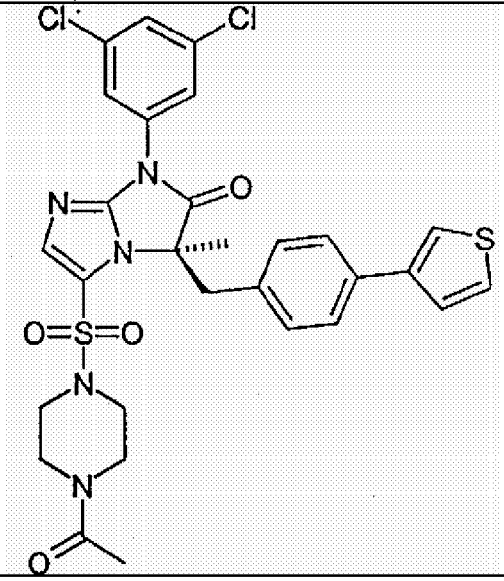
355		92-97
356		pjena
357		film

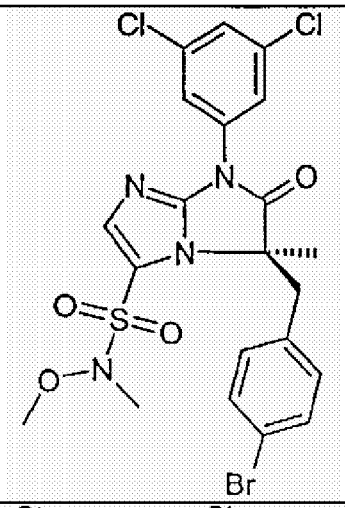
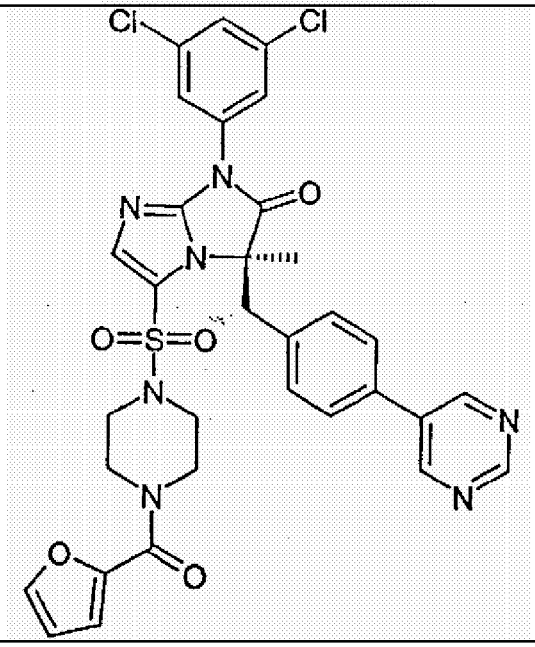
358		nije određeno
359		pjena
360		pjena

361		pjena
362		nije određeno
363		101-105

364		pjena
365		smola
366		114.9-116,3

367		pjena
368		88-92

369		nije određeno
370		nije određeno
371		nije određeno

372		125-126
373		109-114

Opis bioloških svojstava

Biološka svojstva tipičnih spojeva formule istražena su pomoću dolje opisanog protokola pokusa.

Pokus za određivanje inhibicije vezanja LFA-1 na ICAM-1 Svrha ispitivanja

Ovaj protokol ispitivanja sastavljen je za proučavanje izravnog antagonizma interakcije CAM, ICAM-1 s leukointegrinom CD18/CD11a (LFA-1) pomoću ispitnog spoja.

Opis protokola ispitivanja

LFA-1 je imunosno očišćen upotrebom TS2/4 antitijela iz 20 g taloga humanih stanica JY ili SKW3 primjenom ranije opisanog protokola (Dustin, M. J.; et al., *J. Iimunol. 1992,* 148, 2654-2660). LFA-1 je očišćen iz SKW3 lizata imuno-afinitetnom kromatografijom na TS2/4 LFA-1 mAb Sepharosi i ispran je pri pH 11,5 u prisutnosti 2 mM $MgCl_2$ i 1% oktil-glukozida. Nakon skupljanja i neutralizacije frakcija sa stupca TS2/4, uzorci su skupljeni i prethodno očišćeni s Protein G agarozom.

Konstruiran je topivi oblik ICAM-1, ekspresioniran je, očišćen i karakeriziran kako je ranije opisanp (Marlin, S., et al; *Nature,* 1990, 344, 70-72 i vidi Arruda, A., et al., *Antimicrob. Agents Chemoter.* 1992, 36, 1186-1192). Ukratko, izoleucin 454 koji se nalazi na pretpostavljnoj granici između domene 5 ektodomene i transmembranske domene, zamijenjen je sa zaustavnim kodonom standardnom mutagenezom usmjerenom na oligonukleotid. Tom konstrukcijom dobivena je molekula identična s prvih 453 amino kiselina membranom vezene ICAM-1. Vektor ekspresije je stvoren s genom dihidrofolat reduktaze hrčka, markerom neomicinske rezistencije i kodnim područjem gore opisanog sICAM-1, samo s promotorom, signalima spajanja i signalom poliadenilacije ranog područja SV40. Rekombinantni plazsmid je transfektiran u stanice CHO DUX standardnim postukom s kaićijevim fosfatom. Stanice su propuštene u selektivni

medij (G418) i izlučivanje kolonija sICAM-1 je pojačano upotrebom metotreksata. sICAM-1 je očišćen iz medija bez seruma postupkom uobičajene ne-afinitetne kromatografije, koji je uključio ionsku izmjenu i kromatografiju isključenja po veličini.

Vezanje LFA-1 na ICAM-1 praćeno je najprije inkubacijom s ICAM-1 pri 40 (ig/ml u Dulbecco fosfatno puferiranoj otopini soli s kalcijem i magnezijem, s dodatkom 2 mM $MgCl_2$ i 0,1 mM PMSF (pufer za razredivanje) u pločici s 96 jamica 30 minuta pri sobnoj temperaturi. Pločice su zatim blokirane dodatkom 2% (masa/volumen) albumina goveđeg seruma u puferu za razredivanje 1 h pri 37 °C. Otopina za blokiranje je odstranjena iz jamica i ispitni spojevi su razrijeđeni i zatim su dodani nakon dodatka približno 25 ng imunoafinitetno očišćenog LFA-1. LFA-1 je inkubiran 1 h pri 37 °C u prisutnosti ispitnog spoja i ICAM-1. Jamice su isprane 3 puta s puferom za razredivanje. Vezani LFA-1 je detektiran dodatkom poliklonskog antitijela usmjerenog prema peptidu koji odgovara CD18 citoplazmičkom repu u razređenju 1:100 s puferom za razredi vanj e i 1% BSA i inkubiran je 45 minuta pri 37 °C. Jamice su isprane 3 puta s puferom za razređivanje i povezano poliklonsko antitijelo je detektirane dodatkom razređenja 1:4000 konjske crvenkaste peroksidaze konjugirane na kozji imunoglobulin usmjeren protiv zečjeg imunoglobulina. Taj reagent je inkubiran 20 minuta pri 37°C, jamice su isprane kao gore i supstrat za konjsku crvenkastu peroksidazu je dodan u svaku jamicu da se razvije kvantitativan kolorimetrijski signal proporcionalan količini LFA-1 povezanog na sICAM-1. Topivi ICAM-1 (60 μg/mL) je upotrijebljen kao pozitivna kontrola za inhibiciju interakcije LFA-1/ICAM-1. Izostanak dodatka LFA-1 pri ispitivanju vezanja upotrijebljen je kao usporedbena kontrola za sve uzorke. Krivulje reakcije na dozu dobivene su za sve ispitane spojeve.

Svi spojevi proizvedeni u gornjim primjerima ispitani su ovim pokusom i za svaki je nađeno da ima $K_d < 10$ μM.

Opis terapeutske upotrebe

Nove male molekule formule I date izumom inhibiraju o ICAM-1/LFA-1 ovisnu homotipičnu agregaciju humanih limfočita i ljepljenje humanih limfočita na ICAM-1. Ovi spojevi se mogu upotrijebiti terapeutski za modulaciju aktivacije/proliferacije imunosnih stanica, npr. kao kompetitivni inhibitori međustaničnih reakcija vezanja ligand/receptora u koje su uključeni CAMs i leukointegrini. Pobliže, spojevi izuma mogu se upotrijebiti za liječenje određenih upalnih stanja koja uključuju stanja koja su posljedica reakcije ne-specifičnog imunosnog sistema kod sisavaca (npr. sindrom respiratornog distresa odraslih, šok, toksičnost kisika, sindrom višestrukog oštećenja organa kao posljedica septicemije, sindrom višestrukog oštećenja organa kao posljedica traume, reperfuzijsko oštećenje tkiva zbog kardiopulmonalnog premošćivanja, miokardijalni infarkt ili upotreba sa sredstvima za trombolizu, akutni glomerulonefritis, vaskulitis, reaktivni artritis, dermatoze s akutnim upalnim komponentama, udar, toplinska ozljeda, hemodijaliza, leukafereza, ulcerativni kolitis, nekrotizirajući enterokolitis i sindrom povezan s transfuzijom granulocita) i stanja koja su posljedica reakcije specifičnog imunosnog sistema sisavaca (npr. psorijaza, odbacivanje presađenog organa/tkiva, reakcije primaoca prema graftu i autoimunosne bolesti koje obuhvaćaju Rainaudov sindrom, autoimunosni tiroiditis, dermatitis, multiplu sklerozu, reumatoidni artritis, dijabetes melitus ovisan o inzulinu, uveitis, upalnu trbušnu bolest, uključiv Crohnovu bolest i ulcerativni kolitis; i sistemski eritematozni lupus). Spojevi izuma mogu se također upotrijebiti za liječenje astme ili kao dodatak za smanjenje toksičnosti kod liječenja raka terapijom sa citokinima. Općenito ovi spojevi se mogu upotrijebiti za liječenje onih bolesti koje se sada liječe terapijom sa steroidima.

Stoga, dakle, drugi aspekt izuma je metoda za liječenje ili profilaksu gore opisanih stanja davanjem terapeutske ili profilaktičke količine jednog ili više spojeva formule I.

U skladu s metodom datom ovim izumom, novi spojevi formule I mogu se dati u profilaktičku ili terapeutsku svrhu sami ili s drugim imunosupresivnim ili antiupalnim sredstvima. Kad se daju profilaktički, imunosupresivni spojevi se daju prije bilo koje upalne reakcije ili simptoma (na primjer, prije, tijekom ili kratko nakon presađivanja organa ili tkiva ali prije bilo kakovog simptoma odbacivanja organa). Profilaktičko davanje spoja formule I služi za sprečavanje ili ublažavanje bilo koje kasnije upalne reakcije (kao što je, na primjer, odbacivanje presađenog organa ili tkiva, itd.). Terapeutsko davanje spoja formule I služi za ublažavanje bilo koje akutne upale (kao što je, na primjer, odbacivanje presađenog organa ili tkiva). Tako, u skladu s izumom, spoj formule I može se dati prije pojave upale (tako da se spriječi očekivanu upalu) ili nakon početka upale.

Novi spojevi formule I mogu se u skladu s izumom dati kao jednostruka ili podijeljena doza oralno, parenteralno ili površinskim putem. Prikladno oralno doziranje za spoj formule I bit će u rasponu od pribl. 0,1 mg do 10 g dnevno. U parenteralnim formulacijama, prikladna jedinica doziranje može sadržavati od 0,1 do 250 mg spomenutog spoja, dok za površinsko davanje povoljne mogu biti formulacije koje sadrže 0,01 do 1% aktivnog sastojka. Međutim, podrazumijeva se da će se doza koju se daje mijenjati od pacijenta do pacijenta i doziranje za svakog pojedinog pacijenta ovisi o procjeni liječnika koji kao kriterij za utvrđivanje pravilnog doziranja uzima u obzir veličinu i stanje pacijenta kao i reakciju pacijenta na lijek.

Kad se spojevi predloženog izuma daju oralnim putem, oni se mogu dati kao lijekovi u obliku farmaceutskih pripravaka

koji ih sadrže zajedno s kompatibilnim farmaceutskim nosećim materijalom. Takav noseći materijal može biti inertan organski ili anorganski noseći materijal prikladan za oralno davanje. Primjeri takovih nosećih materijala jesu voda, želatina, talk, škrob, magnezijev stearat, guma arabika, bilja ulja, polialkilen-glikoli, petrolej gel i slično.

Farmaceutski pripravci se mogu proizvesti na uobičajen način i gotovi oblici doziranja mogu biti kruti oblici doziranja, na primjer, tablete, dražeje, kapsule, i slično, ili tekući oblici doziranja, na primjer otopine, suspenzije, emulzije i slično. Farmaceutski pripravci se mogu podvrgnuti uobičajenim farmaceutskim postupcima kao što je sterilizacija. Nadalje, farmaceutski pripravci mogu sadržavati uobičajene dodatke kao što su konzervansi, stabilizatori, emulgatori, sredstva za poboljšanje okusa, sredstva za kvašenje, puferi, soli za mijenjanje osmotskog tlaka i slično. Kruti noseći materijal koji se može upotrijebiti uključuje, na primjer, škrob, laktozu, manitol, metil celulozu, mikrokristaliničnu celulozu, talk, silicijev oksid, dvobazičan kalcijev fosfat, i polimere visoke molekulske mase (kao što je polietilen glikol).

Za parenteralnu upotrebu, spoj formule I može se dati u vodenoj ili ne-vodenoj otopini, suspenziji ili emulziji u farmaceutski prihvatljivom ulju ili u mješavini tekućina, koje mogu sadržavati bakteriostatike, antioksidante, konzervanse, pufere ili druge topive tvari za dobivanje otopine koja je izotonična s krvi, sredstva za zgušnjavanje, sredstva za suspendiranje ili druge farmaceutski prihvatljive dodatke. Dodaci ovog tipa uključuju, na primjer, tartaratne, citratne i acetatne pufere, etanol, propilen glikol, polietilen glikol, sredstva za stvaranje kompleksa (kao što je EDTA), antioksidante (kao što je natrijev bisulfit natrijev metabisulfit, i askorbinska kiselina), polimere visoke molekulske mase (kao što su tekući polietilen oksidi) za, regulaciju viskoznosti i polietilenski derivati sorbitol anhidrida. Ako je potrebno, također se mogu dodati konzervansi kao što je benzojeva kiselina, metil ili propil paraben, benzalkonijev klorid i drugi kvaterni amonijevi spojevi.

Spojevi ovog izuma mogu se također dati kao otopine za nazalnu aplikaciju i osim spojeva ovog izuma mogu sadržavati prikladne pufere, sredstva za podešavanje toničnosti, mikrobiološke konzervanse, antioksidante i sredstva za povišenje viskoznosti u vodenom vehiklu. Primjeri sredstava koja se upotrebljavaju za povišenje viskoznosti su polivinil alkohol, celulozni derivati, polivinilpirolidon, polisorbati ili glicerin. Dodani mikrobiološki konzervansi mogu uključiti benzalkonij klorid, timerosal, klorbutanol ili feniletil alkohol.

K tome, spojevi dati ovim izumom mogu se dati površinski ili kao čepići.

FORMULACIJE

Spojevi formule I mogu se formulirati za terapeutsko davanje na brojne načine. Dolje su dati opisi nekoliko primjera formulacija.

Primjer A
Kapsule ili tablete

Primjer A-1		Primjer A-2	
Sastojci	Količina	Sastojci	Količina
spoj formule I	250 mg	spoj formule I	50 mg
škrob	160 mg	dikalcijev fosfat	160 mg
mikrokrist. celuloza	90 mg	mikrokrist. celuloza	90 mg
natrijev škrob glikolat	10 mg	stearinska kiselina	5 mg
magnezijev stearat	2 mg	natrijev škrob glikolat	10 mg
suhi koloidni silicijev oksid	1 mg	suhi koloidni silicijev oksid	1 mg

Spoj formule I se pomiješa u praškastu smjesu s prethodno pomiješanim pomoćnim materijalima, kao što su gore navedeni, uz dodatak lubrikanta. Zatim se pomiješa lubrikant i dobivenu smjesu se preša u tablete ili se puni u tvrde želatinske kapsule.

Primjer B
Parenteralne otopine

Sastojci	Količina
spoj formule I	500 mg
PEG 400	40 vol. %
etil alkohol	5 vol. %
otopina soli	55 vol. %

Pomoćni materijali se pomiješaju i zatim se dodaju k jednom od spojeva formule I volumenom koji je potreban za

otapanje. Miješanje se nastavi dok se dobije bistru otopinu. Zatim se otopinu profiltrira u odgovarajuće vijale ili ampule i sterilizira u autoklavu.

Primjer C
Suspension

Sastojci	Količina
spoj formule I	100 mg
limunska kiselina	1,92 g
benzalkonij klorid	0, 025 mas. %
EDTA	0, 1 mas. %
polivinil alkohol	10 mas. %
voda	q.s. do 100 ml

Pomoćni materijali se pomiješaju s vodom i zatim se doda jedan od spojeva formule I i miješanje se nastavi dok se dobije homogenu suspenziju. Suspenziju se zatim prenese u odgovarajuće vijale ili ampule.

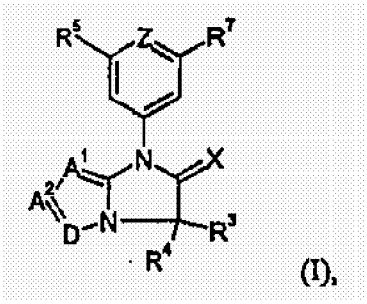
Primjer D
Površinska formulacija

Sastojci	Količina
spoj formule I	5 mas. %
Tefose 63	13 mas. %
Labrafil M 1944 CS	3 mas. %
parafinsko ulje	8 mas. %
metil paraben (MP)	0,15 mas. %
propil paraben (PP)	0, 05 mas. %
deionizirana voda	q. s. do 100

Odgovarajuće količine Tefose 63, Labrafila M 1944 CS, parafinskog ulja i vode se pomiješaju i griju pri 75°C dok se sve komponente rastale. Smjesu je zatim ohladi na 50°C i nastavi se miješati. Uz miješanje se dodaju metilparaben i propilparaben i smjesu se ohladi na sobnu temperaturu. Spoj formule I se doda u smjesu i dobro se promiješa.

PATENTNI ZAHTJEVI

1. A spoj formule I



(I),

naznačen time, da
A^1 je =N- ili =C(H)-;
A^2 je =N-, =C(H)-, ili =C(R')-, gdje *R'* je halogen, -CN, -O-alkil, $-CO_2$-alkil ili $-SO_2$-alkil, pri čemu prethodne alkilne skupine imaju od 1 do 3 ugljikova atoma; D je =N-, $=C(R^1)$-, =C(H)-, $-C(SO_2R^1)$-, $=C(S(O)R^1)$-, $=C(C(O(R^1)$-, =C(C(O)H)-, $=C(SR^{la})$-, $=C(OR^{la})$- ili $=C(NHR^{la})$-, gdje je R^{la} odabran iz razreda kojeg čine:
(A) $-R^{100}$, koji je:
razgranati ili nerazgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma, alkenil od 2 do 6 ugljikovih atoma ili cikloalkil ili cikloalkenil od 3 do 6 ugljikovih atoma, u kojoj alkilnoj, alkenilnoj, cikloalkilnoj ili cikloalkenilnoj skupini je jedan ili je više vodikovih atoma prema potrebi i neovisno zamijenjeno s:
(i) halogenim,
(ii) okso,
(iii) arilom ili heteroarilom koji je odabran iz razreda kojeg čine fenil, naftil, indolil, tiofenil, piridil, pirimidinil, furil, pirolil, oksazolil, tiazolil, pirazolil, izoksazolil, imidazolil, izotiazolil, oksa-diazolil, triazolil, tiadiazolil, piridazinil, pirazinil, triazinil, indolizinil, izoindolil, benzo[b]furanil, benzo[b]tituofenil, indazolil, benztiazolil,

benzimidazolil, kinolinil, izokinolinil, purinil, kinolizinil, cinolinil, ftalaninil, kinoksalinil, naftiridinil, pteridinil i kinazolinil, pri čemu je jedan ili je više vodikovih atoma spomenute arilne ili heteroarilne skupine prema potrebi i neovisno zamijenjeno s:

(a) alkilom od 1 do 3 ugljikova atoma,

(b) -COOH,

(c) $-SO_2OH$,

(d) $-PO(OH)_2$,

(e) skupinom formule $-COOR^8$, u kojoj R^8 je ravan ili razgranati alkil od 1 do 5 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 5 ugljikovih atoma,

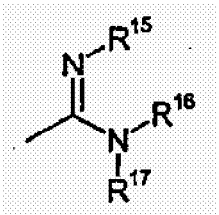
(f) skupinom formule $-NR^9R^{10}$, u kojoj svaki od R^9 i R^{10} je neovisno vodikov atom, alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma, cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma ili acil od 1 do 7 ugljikovih atoma, ili gdje R^9 i R^{10} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atom između njih tvore heterociklički prsten, (g) skupinom formule $-CONR^{1:L}R^{12}$ u kojoj svaki od R^{11} i R^{12} je neovisno vodikov atom, alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma, ili u kojoj R^{11} i R^{12} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten, i gdje jedan ugljikov atom u spomenutom ugljikovodičnom mostu je prema potrebi zamijenjen s -O-, -S-, S(O)-, SO_2-, -NH- ili -NMe-,

(h) skupinom formule $-OR^{13}$, u kojoj R^{13} je vodikov atom, ili alkilna ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma,

(i) skupinom formule $-SR^{14}$, u kojoj R^{14} je vodikov atom, ili alkilna ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma,

j) -CN, ili

(k) amidino skupinom formulc



u kojoj je svaki od R^{15}, R^{16} i R^{17} neovisno vodikov atom ili alkil od 1 do 3 ugljikova atoma i u kojoj dva od R^{15}, R^{16} i R^{17} mogu dodatno tvoriti zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom(ima) između njih tvore heterociklički prsten,

(l) halogenim,

(m) skupinom formule -NHCONH-alkil, u kojoj alkilna skupina sadrži 1 to 3 ugljikova atoma,

(n) skupinom formule -NHCOO-alkil, u kojoj alkilna skupina sadrži 1 do 3 ugljikova atoma,

(iv) skupinom formule $-COOR^{18}$, u kojoj R^{18} je ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma,

(v) -CN,

(vi) skupinom formule $-CONR^{19}R^{20}$, u kojoj svaki od R^{19} i R^{20} je neovisno vodikov atom, alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma, ili u kojoj R^{19} i R^{20} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten, i u kojoj je jedan ugljikov atom u spomenutom ugljikovodičnom mostu prema potrebi zamijenjen s -O-, -S-, S(O)-, SO_2-, -NH-, ili -NMe-,

(vii) skupinom formula $-OR^{21}$, u kojoj R^{21} je vodikov atom, ili ravna ili razgranata alkilna ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma, pri čemu je jedan ili je više vodikovih atoma u spomenutoj alkilnoj ili acilnoj skupini prema potrebi zamijenjeno sa skupinom neovisno odabranom iz razreda kojeg čine -OH, -O-alkil (gdje alkilna skupina sadrži 1 do 6 ugljikovih atoma), $-NH_2$, -NHMe i $-NMe_2$,

(viii) skupinom formule $-SR^{22}$, gdje R^{22} je vodikov atom, ili alkilna ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma, pri čemu je jedan ili je više vodikovih atoma u spomenutoj alkilnoj ili acilnoj skupini prema potrebi zamijenjeno sa skupinom neovisno odabranom iz razreda kojeg čine -OH, -O-alkil (gdje alkilna skupina ima 1 do 6 ugljikovih atoma), $-NH_2$, -NHMe i $-NMe_2$,

(ix) skupinom formule $-NR^{23}R^{24}$, u kojoj svaki od R^{23} i R^{24} je neovisno:

(a) vodikov atom,

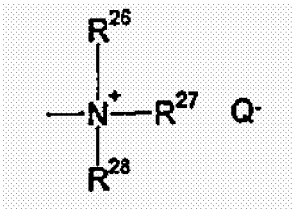
(b) ravan ili razgranati alkil ili acil od 1 do 7 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 7 ugljikovih atoma, gdje je jedan ili je više vodikovih atoma u spomenutoj alkilnoj ili acilnoj skupini prema potrebi zamijenjeno sa skupinom neovisno odabranom iz razreda kojeg čine -OH, -O-alkil (gdje alkilna skupina ima 1 do 6 ugljikovih atoma), $-MH_2$, -NHMe i $-NMe_2$,

(c) skupina formule - $(CH_2)_m$-COOH, u kojoj m je 0, 1 ili 2,

(d) skupina formule - $(CH_2)_n$-$COOR^{25}$, u kojoj n je 0, 1 ili 2, i u kojoj R^{25} je ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma, ili

(e) skupina formule - $(CH_2)_n$-$CONHR^{25}$, u kojoj n je 0, 1 ili 2, i u kojoj R^{25} je ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma,

(x) kvaternom skupinom formule



u kojoj svaki od R^{26}, R^{27} i R^{28} je neovisno, razgranata ili nerazgranata alkilna skupina koja ima 1 do 7 ugljikovih atoma i Q^- je farmaceutski prihvatljiv ion suprotnog naboja,

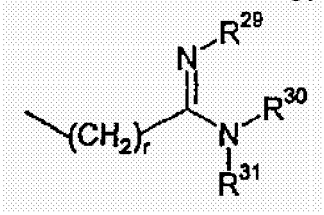
(xi) zasićenom, ili djelomično nezasićenom heterocikličkom skupinom koja ima 3 do 7 atoma u prstenu odabranih između N, O, C i S, uključiv ali ne ograničavajući se samo na imidazolinil, imidazolidinil, pirolinil, pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, tiomorfolinil, tiazolidinil, azepinil, tetrahidropiranil, tetrahidrofuranil, benzodioksolil, tetrahidrotiofenil i sulfolanil, gdfe je spomenuta heterociklička skupina prema potrebi mono- ili polisupstituirana s okso, i

(xii) cikloalkilnom skupinom koja ima od 3 do 7 ugljikovih atoma,

(B) razgranate ili nerazgranate skupine karboksilnih kiselina od 3 do 6 ugljikovih atoma,

(C) razgranate ili nerazgranate skupine fosfonskih kiselina od 2 do 6 ugljikovih atoma,

(D) razgranate ili nerazgranate skupine sulfonskih kiselina od 2 do 6 ugljikovih atoma, (E) amidino skupine formule

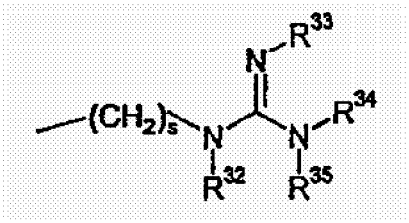


u kojoj

r je 2, 3, 4, 5 ili 6, i

svaki od R^{29}, R^{30} i R^{31} je neovisno vodikov atom ili alkil koji ima od 1 do 3 ugljikova atoma, i gdje dva od R^{29}, R^{30} i R^{31} mogu dodatno tvoriti zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom(ima) između njih tvore heterociklički prsten,

(F) gvanidino skupine formule



u kojoj

s je 2, 3, 4, 5 ili 6, i

svaki od R^{32}, R^{33}, R^{34} i R^{35} je neovisno vodikov atom ili alkil koji ima od 1 do 3 ugljikova atoma, i gdje dva od R^{32}, R^{33}, R^{34} i R^{35} mogu dodatno tvoriti zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom(ima) između njih tvore heterociklički prsten,

(G) aril ili heteroaril koji je odabran iz razreda kojeg čine fenil, naftil, indolil, tiofenil, piridil, pirimidinil, furil, pirolil, oksazolil, tiazolil, pirazolil, izoksazolil, imidazolil, izotiazolil, oksadiazolil, triazolil, tiadiazolil, piridazinil, pirazinil, triazinil, indolizinil, izoindolil, benzo[b]-furanil, benzo[b]tiofenil, indazolil, benztiazolil, benz-imidazolil, kinolinil, izokinolinil, purinil, kinolizinil, cinolinil, ftalaninil, kinoksalinil, naftiridinil, pteridinil i kinazolinil, pri čemu je jedan ili je više vodikovih atoma spomenute arilne ili heteroarilne skupine prema potrebi i neovisno zamijenjeno s:

(i) alkilom koji ima od 1 do 3 ugljikova atoma,

(ii) -COOH,

(iii) $-SO_2OH$,

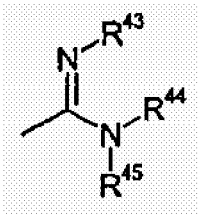
(iv) $-PO(OH)_2$,

(v) skupinom formule $-COOR^{36}$, u kojoj R^{36} je ravan ili razgranati alkil od 1 do 5 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 5 ugljikovih atoma,

(vi) skupinom formule $-NR^{37}R^{38}$, u kojoj svaki od R^{37} i R^{38} je neovisno vodikov atom, alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma, cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma ili acil od 1 do 7 ugljikovih atoma, ili gdje R^{37} i R^{38} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten,

(vii) skupinom formule $-CONR^{39}R^{40}$, u kojoj svaki od R^{39} i R^{40} je neovisno vodikov atom, alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma, ili gdje R^{39} i R^{40} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten, i gdje jedan ugljikov

atom u spomentom ugljikovodičnom most je prema potrebi zamijenjen s -O-, -S-, S(O)-, SO_2-, -NH- ili -NMe-,
(viii) skupinom formule $-OR^{41}$, u kojoj R^{41} je vodikov atomov, ili alkilna ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma,
(ix) skupinom formule $-SR^{42}$, u kojoj R^{42} je vodikov atom, ili alkilna ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma,
(x) -CN, ili
(xi) amidino skupinom formule



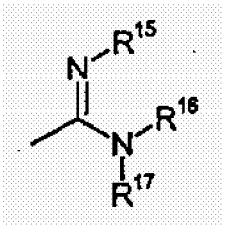
u kojoj svaki od R^{43}, R^{45} i R^{46} je neovisno vodikov atom ili alkil od 1 do 3 ugljikova atoma, i gdje dva od R^{43}, R^{44} i R^{45} mogu dodatno tvoriti zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom(ima) između njih tvore heterociklički prsten,
(H) skupine formule $-NR^{46}R^{47}$, gdje svaki od R^{46} i R^{47} je neovisno je vodikov atom, fenil koji je prema potrebi mono- ili polisupstituiran s halogenim, ili R^{100}, gdje je R^{100} definiran kao ovdje gore,
(I) zasićene ili nezasićene heterocikličke skupine koje imaju od 3 do 7 atoma u prstenu odabranih između N, O, C i S, ili bicikličke heterocikličke skupine koje imaju 8 do 11 atoma odabranih između N, O, C i S, uključiv ali ne ograničavaj ci sc samo na imidazolinil, imidazolidinil, pirolinil, pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, tiomorfolinil, tiazolidinil, azepinil, tetrahidropiranil, tetrahidrofuranil, benzodioksolil, tetrahidrotiofenil i sulfolanil, gdje je spomenuta heterociklička skupina prema potrebi mono- ili polisupstituirana sa skupinom odabranom iz razreda kojeg čine:
(i) okso,
(ii) $-OR^{101}$, gdje R^{101} je:
(a) vodikov atom,
(b) alkil od 1 do 7 ugljikovih atoma, pri čemu je bilo koji vodikov atom u spomenutoj alkilnoj skupini prema potrebi zamijenjen s -OH, $-OR^{110}$ (gdje R^{110} je alkilna skupina od 1 do 6 ugljikovih atoma), $-NH_2$, -NHMe ili $-NMe_2$,
(c) acil od 1 do 7 ugljika, gdje bilo koji vodikov atom spomenute acilne skupine je prema potrebi zamijenjen s -OH, $-OR^{111}$ (gdje R^{111} je alkilna skupina od 1 do 6 ugljikovih atoma), $-NH_2$, -NHMe ili $-NMe_2$,
(d) $-CONR^{102}R^{103}$, gdje svaki od R^{102} i R^{103} je neovisno vodikov atom ili alkil od 1 do 7 atoma, ili gdje R^{102} i R^{103} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atom između njih tvore heterociklički prsten, i gdje jedan ugljikov atom u spomenutom ugljikovodičnom mostu je prema potrebi zamijenjen s -O-, -S-, S(O)-, SO_2-, -NH-, ili -NMe- ili
(e) $-COOR^{104}$, gdje R^{104} je alkil od 1 do 7 atoma,
(iii) $-CONR^{105}R^{106}$, gdje svaki od R^{105} i R^{106} je neovisno:
(a) vodikov atom,
(b) ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 atoma ili cikloalkil od 3 do 7 atoma,
(c) benzoil,
(d) benzil ili
(e) fenil, gdje spomenuti fenilni prsten je prema potrebi mono- ili polisupstituiran s $-OR^{112}$, gdje R^{112} je alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma,
ili gdje R^{105} i R^{106} tvore zasićen uglj ikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten, i gdje jedan ugljikov atom u spomenutom ugljikovodičnom mostu je prema potrebi zamijenjen s -O-, -S-, S (O)-, SO_2-, -NH- -NMe-,
(iv) $-COOR^{107}$, gdje R^{107} je vodikov atom, ili ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 ugljikovih atoma,
(v) ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 ugljikovih atoma, alkenil ili alkinil od 2 do 7 ugljikovih atoma, ili cikloalkil od 3 do 7 ugljika, pri čemu je jedan ili je više vodikovih atoma u spomenutoj alkilnoj, alkenilnoj, alkinilnoj ili cikloalkilnoj skupini prema potrebi zamijenjeno sa skupinom neovisno odabran iz razreda kojeg čine:
(a) okso,
(b) -OH,
(c) $-OR^{113}$, gdje R^{113} je alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma,
(d) $-OCOCH_3$,
(e) $-NH_2$,
(f) -NHMe,
(g) $-NMe_2$,
(h) $-CO_2H$, i
(i) $-CO_2R^{114}$, gdje R^{114} je alkil od 1 do 3 ugljikova atoma ili cikloalkil od 3 do 7 ugljika,
(vi) acil od 1 do 7 ugljikovih atoma, koji može biti ravan, razgranat ili ciklički, i pri čemu je jedan ili je više vodikovih atoma spomenute acilne skupine prema potrebi zamijenjeno sa skupinom neovisno odabran iz razreda

kojeg čine:
(a) -OH,
(b) -OR^{115}, gdje R^{115} je alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma,
(c) -NH_2,
(d) -NHMe,
(e) -NMe_2,
(f) -NHCOMe,
(g) okso,
(h) -CO_2R^{116}, gdje R^{116} je alkil od 1 do 3 ugljikova atoma,
(i) -CN,
(j) halogeni atomi,
(k) heterocikl odabran iz razreda kojeg čine imidazolinil, imidazolidinil, pirolinil, pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, tiomorfolinil, tiazolidinil, azepinil, tetrahidropiranil, tetrahidro-furanil, benzodioksolil, tetrahidrotiofenil i sulfolanil, i (1) aril ili heteroaril odabran iz razreda kojeg čine fenil, naftil, indolil, tiofenil, piridil, pirimidinil, furil, pirolil, oksazolil, tiazolil, pirazolil, izoksazolil, imidazolil, izotiazolil, oksadiazolil, triazolil, tiadiazolil, piridazinil, pirazinil, triazinil, indolizinil, izoindolil, benzo[b]furanil, benzo[b]tiofenil, indazolil, benztiazolil, benzimidazolil, kinolinil, izokinolinil, purinil, kinofizinil, cinolinil, ftalaninil, kinoksalinil, naftiridinil, pteridinil i kinazolinil,
(vii) -SO_2R^{108}, gdje R^{108} je:
(a) aril ili heteroaril koji je odabran iz skupine koju čine fenil, naftil, indolil, tiofenil, piridil, pirimidinil, furil, pirolil, oksazolil, tiazolil, pirazolil, izoksazolil, imidazolil, izotiazolil, oksadiazolil, triazolil, tiadiazolil, piridazmii, pirazinil, triazinil, indolizinil, izoindolil, benzo[b]furanil, benzo[b]tiofenil, indazolil, benztiazolil, benzimidazolil, kinolinil, izokinolinil, purinil, kinolizinil, cinolinil, ftalaninil", kinoksalinil, naftiridinil, pteridinil i kinazolinil, gdje spomenuta arilna ili heteroarilna skupina je prema potrebi supstituirana s jednom ili više skupina odabranih iz razreda kojeg čine halogeni atomi, ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljika, i -OR^{117} (gdje R^{117} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma),
(b) heterociklička skupina odabrana iz razreda kojeg čine imidazolinil, imidazolidinil, pirolinil, pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, tiomorfolinil, tiazolidinil, azepinil, tetrahidropiranil, tetrahidro-furanil, benzodioksolil, tetrahidrotiofenil i sulfolanil, gdje spomenuta heterociklička skupina je prema potrebi supstituirana s jednom ili više skupina odabranih iz razreda kojeg čine halogeni atomi, ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljika, i -OR^{118} (gdje R^{118} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma), ili
(c) ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 atoma, gdje spomenuta alkilna skupina je prema potrebi supstituirana s jednom ili više skupina odabranih iz razreda kojeg čine halogeni atomi, ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljika, i -OR^{119} (gdje R^{119} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma),
(viii) -COR^{109}, gdje R^{109} je:
(a) aril ili heteroaril koji je odabran iz razreda kojeg čine fenil, naftil, indolil, tiofenil, piridil, pirimidinil, furil, pirolil, oksazolil, tiazolil/ pirazolil, izoksazolil, imidazolil, izotiazolil, oksa-diazolil, triazolil, tiadiazolil, piridazinil, pirazinil, triazinil, indolizinil, izoindolil, benzo[b]furanil, benzo[b]tiofenil, indazolil, benztiazolil, benzimidazolil, kinolinil, izokinolinil, purinil, kinolizinil, cinolinil, ftalaninil, kinoksalinil, naftiridinil, pteridinil i kinazolinil, gdje spomenuta arilna ili heteroarilna skupina je prema potrebi supstituirana s jednom ili- više skupina odabranih iz razreda kojeg čine halogeni atomi, ravan ili razgranat alkil od 1 do 6 ugljika, i -OR^{120} (gdje R^{120} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma),
(b) heterociklička skupina odabrana iz razreda kojeg čine imidazolinil, imidazolidinil, pirolinil, pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, tiomorfolinil, tiazolidinil, azepinil, tetrahidropiranil, tetrahidro-furanil, benzodioksolil, tetrahidrotiofenil i sulfolanil, gdje spomenuti heterociklil je prema potrebi supstituiran s jednim ili više halogenih, ravnih ili razgranatih alkila od 1 do 6 ugljika, ili -OR^{121} (gdje R^{121} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma), ili
(c) ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 atoma, gdje spomenuta alkilna skupina je prema potrebi supstituirana s jednom ili više skupina odabranih iz razreda kojeg čine halogeni atomi, ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljika, i -OR^{122} (gdje R^{122} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma), (ix) -CHO,
(x) halogeni atomi, i
(xi) aril ili heteroaril koji je odabran iz razreda kojeg čine fenil, naftil, indolil, tiofenil, piridil, pirimidinil, furil, pirolil, oksazolil, tiazolil, pirazolil, izoksazolil, imidazolil, izotiazolil, oksa-diazolil, triazolil, tiadiazolil, piridazinil, pirazinil, triazinil, indolizinil, izoindolil, benzo[b]furanil, benzo[b]tiofenil, indazolil, benztiazolil, benzimidazolil, kinolinil, izokinolinil, purinil, kinolizinil, cinolinil, ftalaninil, kinoksalinil, naftiridinil, pteridinil i kinazolinil,
(J) halogeni atomi, i
(K) -CN i,
gdje
R^{1a} je R^{100};
X je atom kisika ili sumpora;
R^3 je:
(A) vodikov atom, ili

(B) razgranati ili nerazgranati alkil od 1 do 3 ugljikova atoma ili cikloalkil od 3 do 5 ugljikovih atoma, gdje spomenuta alkilna ili cikloalkilna skupina je prema potrebi supstituirana sa:
(i) skupinom formule -OR^{48}, u kojoj R^{48} je vodikov atom, ili alkilna ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma, ili
(ii) skupinom formule -$NR^{49}R^{50}$, u kojoj svaki od R^{49} i R^{50} je neovisno vodikov atom, alkil od 1 do 2 ugljikova atoma, ili acil od 1 do 2 ugljikova atoma;
R^4 je skupina formule - $(CR^{51}R^{52})_x(CR^{53}R^{54})_yR^{55}$, u kojoj
x je 0 ili 1,
y je 0 ili 1,
svaki od R^{51}, R^{52} i R^{53} je neovisno:
(A) vodikov atom,
(B) skupina formule -OR^{56}, u kojoj R^{56} je vodikov atom, ili alkilna ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma, ili
(C) razgranati ili nerazgranati alkil od 1 do 3 ugljikova atoma ili cikloalkil od 3 do 5 ugljikovih atoma, R^{54} je:
(A) skupina formule R^{57}, u kojoj R^{57} je neovisno odabran iz istog razreda kao R^1, ili
(B) skupina formule -OR^{58}, u kojoj R^{58} je neovisno odabran iz istog razreda kao R^1;
R^{55} je:
aril ili heteroaril koji je odabran iz razreda kojeg čine fenil, naftil, indolil, tiofenil, piridil, pi'rimidinil, furil, pirolil, oksazolil, tiazolil, pirazolil, izoksazolil, imidazolil, izotiazolil, oksa-diazolil, triazolil, miadiazolil, piridazinil, pirazinil, triazinil, indolizinil, izoindolil, benzo[b]furanil, benzo [b]miofenil, indazolil, benztiazolil, benzimidazolil, kinolinil, izokinolinil, purinil, kinolizinil, cinolinil, ftalaninil, kinoksalinil, naftiridinil, pteridinil i kinazolinil, pri čemu je jedan ili je više vodikovih atoma spomenute arilne ili heteroarilne skupine prema potrebi i neovisno zamijenjeno s:
(A) R^{59}, koji je aril ili heteroaril odabran iz razreda kojeg čine fenil, naftil, indolil, tiofenil, piridil, pirimidinil, furil, pirolil, oksazolil, tiazolil, pirazolil, izoksazolil, imidazolil, izotiazolil, oksa-diazolil, triazolil, tiadiazolil, piridazinil, pirazinil, triazinil, indolizinil, izoindolil, benzo[b]furanil, benzo[b]tiofenil, indazolil, benztiazolil, benzimidazolil, kinolinil, izokinolinil, purinil, kinolizinil, cinolinil, ftalaninil, kinoksalinil, naftiridinil, pteridinil i kinazolinil, pri čemu je jedan ili je više vodikovih atoma spomenute arilne ili heteroarilne skupine prema potrebi i neovisno zamijenjeno s:
(i) razgranatim ili nerazgranatim alkilom od 1 do 6 ugljikovih atoma ili cikloalkilom od 3 to 6 ugljikovih atoma, koja alkilna ili cikloakilna skupina je prema potrebi mono- ili polisupstituirana s halogenim ili okso,
(ii) skupinom formule -$COOR^{60}$, u kojoj R^{60} je ravan ili razgranati alkil od 1 do 5 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 5 ugljikovih atoma,
(iii) skupinom formule -$NR^{61}R^{62}$, u kojoj svaki od R^{61} i R^{62} je neovisno vodikov atom, alkil ili fluoralkil od 1 do 6 ugljikovih atoma, cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma ili acil od 1 do 7 ugljikovih atoma, ili u kojoj R^{61} i R^{62} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten,
(iv) skupinom formule -$CONR^{63}R^{64}$, u kojoj svaki od R^{63} i R^{64} je neovisno vodikov atom, alkil ili fluoralkil od 1 do 6 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma, ili u kojoj R^{63} i R^{64} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten,
(v) skupinom formule -OR^{65}, u kojoj R^{65} je vodikov atom, ili alkil, fluoralkil ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma,
(vi) skupinom formule -SR^{66}, u kojoj R^{66} je vodikov atom, ili alkil, fluoralkilna ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma,
(vii) -CN,
(viii) nitro, ili
(ix) halogenim,
(B) metil, koji je prema potrebi mono- ili polisupstituiran s atomima fluora i dodatno je prema potrebi monosupstituiran s R^{59},
(C) razgranati ili nerazgranati alkil od 2 do 6 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma, koja alkilna ili cikloalkilna skupina je prema potrebi mono- ili polisupstituirana s halogenim ili okso,
(D) skupina formule -$COOR^{67}$, u kojoj R^{67} je ravan ili razgranat alkil od 1 do 5 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 5 ugljikovih atoma,
(E) skupina formule -$NR^{67}R^{69}$, u kojoj svaki od R^{68} i R^{69} je neovisno vodikov atom, alkil ili fluoralkil od 1 do 6 ugljikovih atoma, cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma ili acil od 1 do 7 ugljikovih atoma, ili u kojoj R^{68} i R^{69} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten, i gdje jedan od R^{68} i R^{69} može dodatno biti skupina R^{59},
(F) skupina formule -$CONR^{70}R^{71}$, u kojoj svaki od R^{70} i R^{71} je neovisno vodikov atom, alkil ili fluoralkil od 1 do 6 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma, ili u kojoj R^{70} i R^{71} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten, i gdje jedan od R^{70} i R^{71} može dodatno biti skupina R^{59},
(G) skupina formule -COR^{72}, u kojoj R^{72} je vodikov atom, ravan ili razgranati alkil od 1 do 5 ugljikovih atoma, cikloalkil od 3 do 5 ugljikovih atoma ili R^{59},

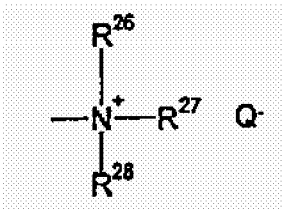
(H) skupina formule -OR^{73}, u kojoj R^{73} je vodikov atom, alkil, fluoralkil ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma, ili R^{59},
(I) skupina formule -SR^{74}, u kojoj R^{74} je vodikov atom, alkil, fluoralkil ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma, ili R^{59},
(J) -CN,
(K) nitro, ili
(L) halogen;
R^5 je Cl ili trifluormetil;
Z je =N- ili =C(R^6)-, gdje R^6 je vodik, fluor, klor, brom ili atom joda, metil ili trifluormetil; i
R^7 je vodik, fluor, klor, brom ili atom joda, metil,
-CN, nitro ili trifluormetil, pod uvjetom da ako Z je =N-ili =C(H)-, R^7 je klor, trifluormetil, -CN ili nitro; ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

2. Spoj formule I prema zahtjevu l, **naznačen time,** da
A^1 je =N- ili =C(H)-;
A^2 je =N-, =C(H)-, ili =C(R')-, gdje R' je halogen, -CN, -O-alkil, -CO_2-alkil ili -SO_2-alkil, gdje prethodne alkilne skupine imaju od 1 do 3 ugljikova atoma;
D je =N-, =C(R^1)-, =C(H)-, =C(SO_2R^1)-, =C(S(O)R^1) -, =C(C(O)R^1)-, =C(C(O)H)-, =C(SR^{1a})-, =C(OR^{1a})- ili =C(NHR^{1a})-, gdje
R^1 je odabran iz razreda kojeg čine:
(A) -R^{100a}, koji je:
razgranati ili nerazgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma, alkenil od 2 do 6 ugljikovih atoma ili cikloalkil ili cikloalkenil od 3 do 6 ugljikovih atoma, u kojoj alkilnoj, alkeniloj, cikloalkilnoj ili cikloalkenilnoj skupini je jedan ili je više vodikovih atoma prema potrebi i neovisno zamijenjeno s:
(i) halogenim,
(ii) okso,
(iii) arilom ili heteroarilom koji je odabran iz razreda kojeg čine fenil, naftil, indolil, tiofenil, piridil, pirimidinil, furil, pirolil, oksazolil, tiazolil,
pirazolil, izoksazolil, imidazolil, izotiazolil, oksa-diazolil, triazolil, tiadiazolil, piridazinil, pirazinil, triazinil, indolizinil, izoindolil, benzo[b]furanil, benzo[b]tiofenil, indazolil, benztiazolil, benz-imidazolil, kinolinil, izokinolinil, purinil, kinolizinil, cinolinil, ftalaninil, kinoksalinil, naftiridinil, pteridinil i kinazolinil, pri čemu je jedan ili je više vodikovih atoma spomenute arilne ili heteroarilne skupine prema potrebi i neovisno zamijenjeno s:
(a) alkilom od 1 do 3 ugljikova atoma,
(b) -COOH,
(c) -SO_2H,
(d) -$PO(OH)_2$,
(e) skupinom formule -$COOR^8$, u kojoj R^8 je ravan ili razgranati alkil od 1 do 5 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 5 ugljikovih atoma,
(f) skupinom formule -NR^9R^{10}, u kojoj je svaki R^9 i R^{10} neovisno vodikov atom, alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma, cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma ili acil od 1 do 7 ugljikovih atoma, ili u kojoj R^9 i R^{10} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atom između njih tvore heterociklički prsten,
(g) skupinom formule -$CONR^{11}R^{12}$, u kojoj svaki od R^{11} i R^{12} je neovisno vodikov atom, alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma, ili u kojoj R^{11} i R^{12} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atom između njih tvore heterociklički prsten, i u kojoj jedan ugljikov atom u spomenutom ugljikovodičnom mostu je prema potrebi zamijenjen s -O-, -S-, S(O)-, SO_2-, -NH- ili -NMe-,
(h) skupinom formule -OR^{13} u kojoj R^{13} je vodikov atom, ili alkil ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma,
(i) skupinom formule -SR^{14}, u kojoj R^{14} je vodikov
atom, ili alkil ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma,
(j) -CN, ili
(k) amidino skupinom formule

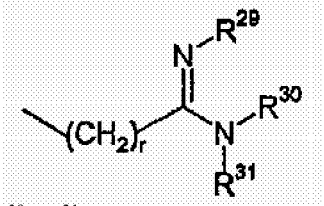


u kojoj
svaki od R^{15}, R^{16} i R^{17} je neovisno vodikov atom ili alkil od 1 do 3 ugljikova atoma i u kojoj dva od R^{15}, R^{16} i R^{17} mogu dodatno tvoriti zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom(ima) između njih tvori heterociklički prsten,

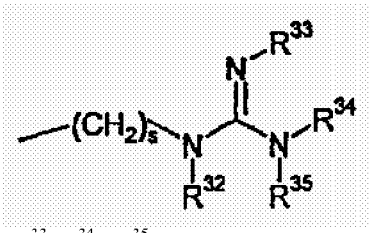
(l) halogenim,
(m) skupinom formule -NHCONH-alkil, u kojoj alkilna skupina sadrži 1 do 3 ugljikova atoma,
(n) skupinom formule -NHCOO-alkil, u kojoj alkilna skupina sadrži 1 do 3 ugljikova atoma,
(iv) skupinom formule -$COOR^{18}$, u kojoj R^{18} je ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma,
(v) -CN,
(vi) skupinom formule -$CONR^{19}R^{20}$, u kojoj svaki od R^{19} i R^{20} je neovisno vodikov atom, alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma, ili u kojoj R^{19} i R^{20} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten, i u kojoj je jedan ugljikov atom u spomenutom ugljikovodičnom mostu prema potrebi zamijenjen s -O-, -S-, S(O)-, SO_2-, -NH- ili -NMe-,
(vii) skupinom formule -OR^{21}, u kojoj R^{21} je vodikov atom, ili ravan ili razgranati alkil ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma, u kojoj je jedan ili je više vodikovih atoma spomenute alkilne ili acilne skupine prema potrebi zamijenjeno sa skupinom neovisno odabranom iz razreda kojeg čine -OH, -O-alkil (gdje alkilna skupina sadrži 1 to 6 ugljikovih atoma), $-NH_2$, -NHMe i $-NMe_2$,
(viii) skupinom formule -SR^{22}, u kojoj R^{22} je vodikov atom, ili alkil ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma, u kojoj je jedan ili je više vodikovih atoma spomenute alkilne ili acilne skupine prema potrebi zamijenjeno sa skupina neovisno odabranom iz razreda koji čine -OH, -O-alkil (gdje alkilna skupina ima 1 do 6 ugljikovih atoma), $-NH_2$, -NHMe i $-NMe_2$,
(ix) skupinom formule -$NR^{23}R^{24}$, u kojoj je svaki od R^{23} i R^{24} neovisno
(a) vodikov atom,
(b) ravan ili razgranati alkil ili acil od 1 do 7 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 7 ugljikovih atoma, gdje je jedan ili je više vodikovih atoma spomenute alkilne ili acilne skupine prema potrebi zamijenjeno sa skupinom neovisno odabranom iz razreda kojeg čine -OH, -O-alkil (gdje alkilna skupina ima 1 do 6 ugljikovih atoma), $-NH_2$, -NHMe i $-NMe_2$,
(c) skupina formule -$(CH_2)_mCOOH$, u kojoj m je 0, 1 ili 2,
(d) skupina formule - $(CH_2)_nCOOR^{25}$, u kojoj n je 0, 1 ili 2, i u kojoj R^{25} je ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma, ili
(e) skupina formule -$(CH_2)_nCONHR^{25}$, u kojoj n je 0, 1 ili 2, i u kojoj R^{25} je ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma,
(x) kvaternom skupinom formule



u kojoj svaki od R^{26}, R^{27} i R^{28} je neovisno razgranata ili nerazgranata alkilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma i Q^- je farmaceutski prihvatljiv ion suprotnog naboja,
(xi) zasićenom ili djelomično nezasićenom heterocikličkom skupinom koja sadrži od 3 do 7 atoma u prstenu odabranih između N, O, C i S, uključiv ali ne ograničavajući se samo na imidazolinil, imidazolidinil, pirolinil, pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, tiomorfolinil, tiazolidrnil, azepinil, tetrahidropiranil, tetrahidrofuranil, benzodioksolil, tetrahidrotiofenil i sulfolanil, pri čemu je spomenuta heterociklička skupina prema potrebi mono- ili ' polisupstituirana s okso, i
(xii) cikloalkilnom skupinom od 3 do 7 ugljikovih atoma,
(B) razgranate ili nerazgranate skupine karboksilnih kiselina od 3 do 6 ugljikovih atoma,
(C) razgranate ili nerazgranate skupine fosfonskih kiselina od 2 to 6 ugljikovih atoma,
(D) razgranate ili nerazgranate skupine sulfonskih kiselina od 2 do 6 ugljikovih atoma, (E) amidino skupine formule



u kojoj r je 2, 3, 4, 5 ili 6, a svaki od R^{29}, R^{30} i R^{31} je neovisno vodikov atom ili alkil od 1 do 3 ugljikovih atoma, pri čemu dva od R^{29}, R^{30} i R^{31} mogu dodatno tvoriti zasićen ugljikovodični mosta od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom(ima) između njih tvore heterociklički prsten,
(F) gvanidino skupine formule



u kojoj s je 2, 3, 4, 5 ili 6, a svaki od R^{32}, R^{33}, R^{34} i R^{35} je neovisno vodikov atom ili alkil od 1 do 3 ugljikova atoma, i u kojoj dva od R^{32}, R^{33}, R^{34} i R^{35} mogu dodatno tvoriti zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom (ima) između njih tvore neterociklički prsten,

(G) aril ili heteroaril koji je odabran iz razreda kojeg čine fenil, naftil, indolil, tiofenil, piridil, pirimidinil, furil, pirolil, oksazolil, tiazolil, pirazolil, izoksazolil, imidazolil, izotiazolil, oksa-diazolil, triazolil, tiadiazolil, piridazinil, pirazinil, triazinil, mdolizinil, izoindolil, benzo[b]furanil, benzo[b]miofenil, indazolil, benztiazolil, benzimidazolil, kinolinil, izokinolinil, purinil, kinolizinil, cinolinil, ftalaninil, kinoksalinil, naftiridinil, pteridinil i kinazolinil, gdje je jedan ili je više vodikovih atoma spomenute arilne ili heteroarilne skupine prema potrebi i neovisno zamijenjeno s:

(i) alkilom od 1 do 3 ugljikova atoma,

(ii) -COOH,

(iii) $-SO_2OH$,

(iv) $-PO(OH)_2$,

(v) skupinom formule $-COOR^{36}$, u kojoj R^{36} je ravan ili razgranati alkil od 1 do 5 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 5 ugljikova atoma,

(vi) skupinom formule $-NR^{37}R^{38}$, u kojoj svaki od R^{37} i R^{38} je neovisno vodikov atom, alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma, cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma ili acil od 1 do 7 ugljikovih atoma, ili u kojoj R^{37} i R^{38} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten,

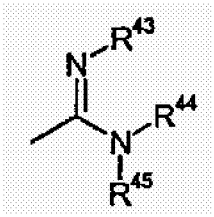
(vii) skupinom formule $-CONR^{39}R^{40}$, u kojoj svaki od R^{39} i R^{40} je neovisno vodikov atom, alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma, ili u kojoj R^{39} i R^{40} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atom između njih tvore heterociklički prsten, i pri čemu jedan ugljikov atom u spomenutom ugljikovodičnom mostu je prema potrebi zamijenjen, s -O-, -S-, S(O)-, SO_2-, -NH-, ili –NMe-,

(viii) skupinom formule $-OR^{41}$, u kojoj R^{41} je vodikov atom, ili alkil ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma,

(ix) skupinom formule $-SR^{42}$, u kojoj R^{42} je vodikov atom, ili alkil ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma,

(x) -CN, ili

(xi) amidino skupinom formule



u kojoj svaki od R^{43}, R^{44} i R^{45} je neovisno vodikov atom ili alkil od 1 do 3 ugljikova atoma, i u kojoj dva od R^{43}, R^{44} i R^{45} mogu dodatno tvoriti zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom(ima) između njih tvore heterociklički prsten,

(H) skupine formule $-NR^{46}R^{47}$, u kojoj svaki od R^{46} i R^{47} je neovisno vodikov atom, fenil koji je prema potrebi mono-ili polisupstituiran s halogenim, ili R^{100a}, gdje je R^{100a} definiran kao gore,

(I) zasićene ili nezasićene heterocikličke skupine s 3 do 7 atoma u prstenu odabranih između N, O, C i S, ili bicikličke heterocikličke skupine s 8 do 11 atoma odabranih između N, O, C i S, uključiv ali ne ograničavajući se samo na imidazolinil, imidazolidinil, pirolinil, pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, tiomorfolinil, tiazolidinil, azepinil, tetrahidropiranil, tetrahidro-furanil, benzodioksolil, tetrahidrotiofenil i sulfolanil, gdje je spomenuta heterociklička skupina prema potrebi mono- ili polisupstituirana sa skupinom neovisno odabranom iz razreda kojeg čine:

(i) okso,

(ii) $-OR^{101}$, u kojoj R^{101} je

(a) vodikov atom,

(b) alkil od 1 do 7 ugljika, pri čemu je bilo koji vodikov atom spomenute alkilne skupine prema potrebi zamijenjen s -OH, $-OR^{110}$ (gdje R^{110} je alkilna skupina od 1 do 6 ugljikovih atoma), $-NH_2$, -NHMe ili $-NMe_2$,

(c) acil od 1 do 7 ugljika, gdje je bilo koji vodikov atom u spomenutoj acilnoj skupini prema potrebi zamijenjen s -OH, $-OR^{111}$ (gdje R^{111} je alkilna skupina od 1 do 6 ugljikovih atoma), -NHa, -NHMe ili $-NMe_2$,

(d) $-CONR^{102}R^{103}$, gdje je svaki od R^{102} i R^{103} neovisno vodikov atom ili alkil od 1 do 7 atoma, ili gdje R^{102} i R^{103} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma, koji zajedno s dušikovim atom između njih tvore

heterociklički prsten, i gdje je jedan ugljikov atom u spomenutom ugljikovodičnom mostu prema potrebi zamijenjen s -O-, -S-, S(O)-, SO_2-, -NH-, ili -NMe-, ili
(e) $-COOR^{104}$, gdje R^{104} je alkil od 1 do 7 atoma,
(iii) $-CONR^{105}R^{106}$, gdje svaki od R^{105} i R^{106} je neovisno:
(a) vodikov atom,
(b) ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 atoma ili cikloalkil od 3 do 7 atoma,
(c) benzoil,
(d) benzil ili
(e) fenil, pri čemu spomenuti fenilni prsten je prema potrebi mono- ili polisupstituiran s $-OR^{112}$, gdje R^{112} je alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma,
ili, gdje R^{105} i R^{106} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten, i gdje jedan ugljikov atom spomenutog ugljikovodičnog mosta je prema potrebi zamijenjen s -O-, -S-, S(O)-, SO_2-,>-NH- ili -NMe-,
(iv) $-COOR^{107}$, gdje R^{107} je vodikov atom, ili ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 ugljikovih atoma,
(v) ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 ugljikovih atoma, alkenil ili alkinil od 2 do 7 ugljikovih atoma, ili cikloalkil od 3 do 7 ugljika, gdje je jedan ili je više vodikovih atoma spomenute alkilne, alkenilne, alkinilne ili cikloalkilne skupine prema potrebi zamijenjeno sa skupinom neovisno odabranom iz razreda kojeg čine:
(a) okso,
(b) -OH,
(c) $-OR^{113}$, gdje R^{113} je alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma,
(d) $-OCOCH_3$,
(e) $-NH_2$,
(f) -NHMe,
(g) $-NMe_2$, (h) $-CO_2H$, i
(i) $-CO_2R^{114}$, gdje R^{114} je alkil od 1 do 3 ugljikova atoma, ili cikloalkil od 3 do 7 ugljika,
(vi) acil od 1 do 7 ugljikovih atoma, koji može biti ravan, razgranat ili ciklički, i pri čemu je jedan ili je više vodikovih atoma u spomenutoj acilnoj skupini prema potrebi zamijenjeno sa skupinom neovisno odabranom iz razreda kojeg čine:
(a) -OH,
(b) $-OR^{115}$, gdje R^{115} je alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma,
(c) $-NH_2$,
(d) -NHMe,
(e) $-NMe_2$,
(f) -NHCOMe,
(g) okso,
(h) $-CO_2R^{116}$, gdje R^{116} je alkil>od 1 do 3 ugljikova atoma,
(i) -CN,
(j) halogeni atomi,
(k) heterocikli odabrani iz razreda kojeg čine imidazolinil, imidazolidinil, pirolinil, pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, tiomorfolinil, tiazolidinil, azepinil, tetrahidropiranil, tetrahidro-furanil, benzodioksolil, tetrahidrotiofenil i sulfolanil, i
(l) aril ili heteroaril odabran iz razreda kojeg čine fenil, naftil, indolil, tiofenil, piridil, pirimidinil, furil, pirolil, oksazolil, tiazolil, pirazolil, izoksazolil, imidazolil, izotiazolil, oksadiazolil, triazolil, tiadiazolil, piridazinil, pirazinil, triazinil, indolizinil, izoindolil, benzo[b]furanil, benzo[b]tiofenil, indazolil, benztiazolil, benzimidazolil, kinolinil, izokinolinil, purinil, kinolizinil, cinolinil, ftalaninil, kinoksalinil, naftiridinil, pteridinil i kinazolinil,
(vii) $-SO_2R^{108}$, gdje R^{108} je:
(a) aril ili heteroaril koji je odabran iz skupine koju čine fenil, naftil, indolil, tiofenil, piridil, pirimidinil, furil, pirolil, oksazolil/ tiazolil, pirazolil, izoksazolil, imidazolil, izotiazolil/ oksa-diazolil, triazolil, tiadiazolil, piridazinil, pirazinil, triazinil, indolizinil, izoindolil, benzo[b]furanil, benzo [b]tiofenil, indazolil, benztiazolil, benzimidazolil, kinolinil, izokinolinil, purinil, kinolizinil, cinolinil, ftalaninil, kinoksalinil, naftiridinil, pteridinil i kinazolinil, pri čemu je spomenuta arilna ili heteroarilna skupina prema potrebi supstituirana s jednom ili više skupina odabranih iz razreda kojeg čine halogeni atomi, ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljika, i $-OR^{117}$ (gdje R^{117} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma),
(b) heterociklička skupina odabrana iz razreda kojeg čine imidazolinil, imidazolidinil, pirolinil, pirolidinil, piperidinii, piperazinil, morfolinil, tiomorfolinil, tiazolidinil, azepinil, tetrahidropiranil, tetrahidro-furanil, benzodioksolil, tetrahidrotiofenil i sulfolanil, koja spomenuta heterociklička skupina je prema potrebi supstituirana s jednom ili više skupina odabranih iz razreda kojeg čine halogeni atomi, ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljika, i $-OR^{118}$ (gdje R^{118} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma), ili
(c) ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 atoma, gdje je spomenuta alkilna skupina prema potrebi supstituirana s jednom ili više skupina odabranih iz razreda kojeg čine halogeni atomi, ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljika, i $-OR^{119}$ (gdje R^{119} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma),
(viii) $-COR^{109}$, gdje R^{109} je:

(a) aril ili heteroaril koji je odabran iz razreda kojeg čine fenil, naftil, indolil, tiofenil, piridil, pirimidinil, furil, pirolil, oksazolil, tiazolil, pirazolil, izoksazolil, imidazolil, izotiazolil, oksa-diazolil, triazolil, tiadiazolil, piridazinil, pirazinil, triazinil, indolizinil, izoindolil, benzo[b]furanil, benzo-[b]tiofenil, indazolil, benztiazolil, benzimidazolil, kinolinil, izokinolinil, purinil, kinolizinil, cinolinil, ftalaninil, kinoksalinil, naftiridinil, pteridinil i kinazolinil, gdje je spomenuta arilna ili heteroarilna skupina prema potrebi supstituirana s jednom ili više skupina odabranih iz razreda kojeg čine halogeni atomi, ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljika, i -OR^{120} (gdje R^{120} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma),

(b) heterociklička skupina odabrana iz razreda koji čine imidazolinil, imidazolidinil, pirolinil, pirolidinil, piperidinil, piperazinil-, morfolinil, tiomorfolinil, tiazolidinil, azepinil, tetrahidropiranil, tetrahidro-furanil, benzodioksolil, tetrahidrotiofenil i sulfolanil, pri čemu je spomenuti heterociklil prema potrebi supstituiran s jednim ili više halogenih, ravnih ii razgranatih alkila od 1 do 6 ugljika, ili -OR^{121} (gdje R^{121} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma), ili

(c) ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 atoma, pri čemu je spomenuta alkilna skupina prema potrebi supstituirana s jednom ili više skupina odabranih iz razreda kojeg čine halogeni atomi, ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljika, i -OR^{122} (gdje R^{122} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma),

(ix) -CHO,

(x) halogeni atomi, i

(xi) aril ili heteroaril koji je odabran iz razreda kojeg čine fenil, naftil, indolil, tiofenil, piridil, pirimidinil, furil, pirolil, oksazolil, tiazolil, pirazolil, izoksazolil, imidazolil, izotiazolil, oksa-diazolil, triazolil, tiadiazolil, piridazinil, pirazinil, triazinil, indolizinil, izoindolill, benzo[b]furanil, benzo-[b]tiofenil, indazolil, benztiazolil, benzimidazolil, kinolinil, izokinolinil, purinil, kinolizinil, cinolinil, ftalaninil, kinoksalinil, naftiridinil, pteridinil i kinazolinil,

(J) halogeni atomi, i

(K) -CN i,

gdje

$_{R}$ia $_{je\ R}$ioo$_{a/}$

X je kisik ili atom sumpora; R^3 je:

(A) vodikov atom, ili

(B) razgranati ili nerazgranati alkil od 1 do 3 ugljikova atoma ili cikloalkil od 3 do 5 ugljikovih atoma, pri čemu je spomenuta alkilna ili cikloalkilna skupina prema potrebi supstituirana sa:

(i) skupinom formule -OR^{48}, u kojoj R^{48} je vodikov atom, ili alkilna ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma, ili

(ii) skupinom formule -$NR^{49}R^{50}$ u kojoj R^{49} i R^{50} neovisno predstavljaju vodikov atom, alkil od 1 do 2 ugljikova atoma, ili acil od 1 do 2 ugljikova atoma;

R^4 je skupina formule -CH_2R^{55} u kojoj

R^{55} je aril ili heteroaril koji je odabran iz razreda kojeg čine fenil, naftil, indolil, tiofenil, piridil, pirimidinil, furil, pirolil, oksazolil, tiazolil, pirazolil, izoksazolil, imidazolil, izotiazolil, oksa-diazolil, triazolil, tiadiazolil, piridazinil, pirazinil, triazinil, indolizinil, izoindolil, benzo[b]furanil, benzo-[b]tiofenil, indazolil, benztiazolil, benzimidazolil, kinolinil, izokinolinil, purinil, kinolizinil, cinolinil, ftalaninil, kinoksalinil, naftiridinil, pteridinil i kinazolinil, pri čemu je jedan ili je više vodikovih atoma spomenute arilne ili heteroarilne skupine prema potrebi i neovisno zamijenjeno s:

(A) R^{59a}, koji je aril ili heteroaril odabran iz razreda kojeg čine fenil, naftil, indolil, tiofenil, piridil, pirimidinil, furil, pirolil, oksazolil, tiazolil, pirazolil, izoksazolil, imidazolil, izotiazolil, oksa-diazolil, triazolil, tiadiazolil, piridazinil, pirazinil, triazinil, indolizinil, izoindolil, benzo[b]furanil, benzo-[b]tiofenil, indazolil, benztiazolil, benzimidazolil, kinolinil, izokinolinil, purinil, kinolizinil, cinolinil, ftalaninil, kinoksalinil, naftiridinil, pteridinil i kinazolinil, pri čemu je jedan ili je više vodikovih atoma spomenute arilne ili heteroarilne skupine prema potrebi i neovisno zamijenjeno s:

(i) razgranatim ili nerazgranatim alkilom od 1 do 6 ugljikovih atoma ili cikloalkilom od 3 do 6 ugljikovih atoma, koja alkilna ili cikloakilna skupina je prema potrebi mono- ili polisupstituirana s halogenim ili okso,

(ii) skupinom formule -$COOR^{60}$, u kojoj R^{60} je ravan ili razgranat alkil od 1 do 5 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 5 ugljikovih atoma,

(iii) skupinom formule -$NR^{61}R^{62}$, u kojoj svaki od R^{61} i R^{62} je neovisno vodikov atom, alkil ili fluoralkil od 1 do 6 ugljikovih atoma, cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma ili acil od 1 do 7 ugljikovih atoma, ili u kojoj R^{61} i R^{62} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten,

(iv) skupinom formule -$CONR^{63}R^{64}$, gdje svaki od R^{63} i R^{64} je neovisno vodikov atom, alkil ili fluoralkil od 1 do 6 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma, ili u kojoj R^{63} i R^{64} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten,

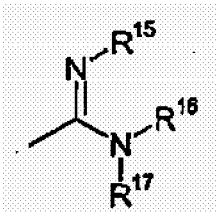
(v) skupinom formule -OR^{65}, u kojoj R^{65} je vodikov atom, ili alkil, fluoralkil ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma,

(vi) skupinom formule -SR^{66}, u kojoj R^{66} je vodikov atom, ili alkil, fluoralkil ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma,

(vii) -CN,

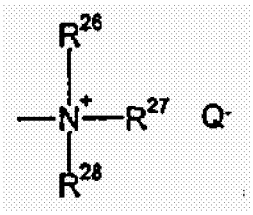
(viii) nitro, ili
(ix) halogenim,
(B) metilom, koji je prema potrebi mono- ili polisupstituiran s atomom fluora i dodatno je prema potrebi monosupstituiran s R^{59a},
(C) razgranatim ili nerazgranatim alkilom od 2 to 6 ugljikovih atoma ili cikloalkilom od 3 to 6 ugljikovih atoma, koja alkilna ili cikloakilna skupina je prema potrebi mono- ili polisupstituirana s halogenim ili okso,
(D) skupinom formule -$COOR^{67}$, u kojoj R^{67} je ravan ili razgranati alkil od 1 do 5 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 5 ugljikovih atoma,
(E) skupinom formule -$NR^{68}R^{69}$, u kojoj svaki od R^{68} i R^{69} je neovisno vodikov atom, alkil ili fluoralkil od 1 do 6 ugljikovih atoma, cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma ili acil od 1 do 7 ugljikovih atoma, ili u kojoj R^{68} i R^{69} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atom između njih tvore heterociklički prsten, i u kojoj jedan od R^{68} i R^{68} može dodatno biti skupina R^{59a},
(F) skupinom formule-$CONR^{70}R^{71}$, u kojoj svaki od R^{70} i R^{71} je neovisno vodikov atom, alkil ili fluoralkil od 1 do 6 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma, ili u kojoj R^{70} i R^{71} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten, i u kojoj jedan od R^{70} i R^{71} može dodatno biti skupina R^{59a},
(G) skupinom formule -COR^{72}, u kojoj R^{72} je vodikov atom, ravan ili razgranati alkil od 1 do 5 ugljikovih atoma, cikloalkil od 3 do 5 ugljikovih atoma ili R^{59a},
(H) skupinom formule -OR^{73}, u kojoj R^{73} je vodikov atom, alkil, fluoralkil ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma, ili R^{59a},
(I) skupinom formule -SR^{74} u kojoj R^{74} je vodikov atom, alkil, fluoralkil ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma, ili R^{59a}, (J) -CN, (K) nitro, ili (L) halogenim; R^5 je Cl ili trifluormetil;
Z je =N- ili =C(R^6)-, gdje R^6 je vodik, fluor, klor, brom ili atom joda, metil ili trifluormetil, i
R^7 je vodik, fluor, klor, brom ili atom joda, metil, -CN, nitro ili trifluormetil, pod uvjetom da ako Z predstavlja =N- ili =C(H)-, R^7 je klor, trifluormetil, -CN ili nitro; ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

3. Spoj formule I prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da
A^1 je =N- ili =C(H)-;
A^2 je =N- ili =C(H)-;
D je =N-, -C(R^1)-, =C(H)-, =C(SO_2R^1)-, =C(C(O)H)- ili =C(C(O)R^1)-, gdje je R^1 odabran iz razreda kojeg čine:
(A) -R^{110b}, koji je razgranati ili nerazgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma, alkenil od 2 to 6 ugljikovih atoma ili cikloalkil ili cikloalkenil od 3 do 6 ugljikovih atoma, u kojoj alkilnoj, alkenilnoj, cikloalkilnoj ili cikloalkenilnoj skupini je jedan ili je više vodikovih atoma prema potrebi i neovisno zamijenjeno s:
(i) okso,
(ii) fenilom, pri čemu je jedan vodikov atom spomenute fenilne skupine prema potrebi zamijenjen s:
(a) alkilom od 1 do 3 ugljikova atoma,
(b) -COOH,
(c) -SO_2OH,
(d) -$PO(OH)_2$,
(e) skupinom formule -$COOR^8$, u kojoj R^8 je ravan ili razgranati alkil od 1 do 5 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 5 ugljikovih atoma,
(f) skupinom formule -NR^9R^{10}, u kojoj je svaki od R^9 i R^{10} neovisno vodikov atom, alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma, cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma ili acil od 1 do 7 ugljikovih atoma, ili u kojoj R^9 i R^{10} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten,
(g) skupinom formule -$CONR^{11}R^{12}$, u kojoj svaki od R^{11} i R^{12} je neovisno vodikov atom, alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma, ili u kojoj R^{11} i R^{12} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten, i pri čemu je jedan ugljikov atom spomenutog ugljikovodičnog mosta prema potrebi zamijenjen s -O-, -NH-, ili -NMe-,
(h) skupinom formule -OR^{13}, u kojoj R^{13} je vodikov atom, ili alkil ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma,
(i) skupinom formule -SR^{14}, u kojoj R^{14} je vodikov atom, ili alkil ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma,
(j) -CN, ili (k) amidino skupinom formule

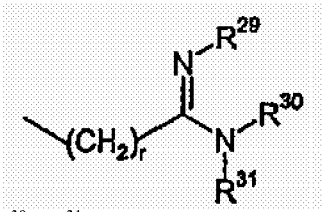


u kojoj svaki od R^{15}, R^{16} i R^{17} je neovisno vodikov atom ili alkil od 1 do 3 ugljikova atoma i u kojoj dva od R^{15}, R^{16} i R^{17} mogu dodatno tvoriti zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom(ima) između njih tvore heterociklički prsten,
(l) skupinom formule -NHCONH-alkil, u kojoj alkilna skupina sadrži 1 do 3 ugljikova atoma,

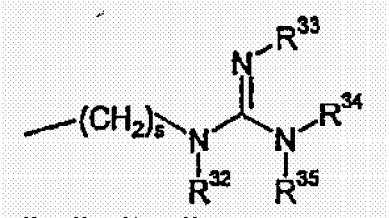
(m) skupinom formule -NHCOO-alkil, u kojoj alkilna - skupina sadrži 1 do 3 ugljikova atoma,
(iii) skupinom formule -$COOR^{18}$, u kojoj R^{18} je ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma,
(iv) skupinom formule -$CONR^{19}R^{20}$, u kojoj svaki od R^{19} i R^{20} je neovisno, vodikov atom, alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma, ili u kojoj R^{19} i R^{20} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten, i u kojoj je jedan ugljikov atom spomenutog ugljikovodičnog mosta prema potrebi zamijenjen s -O-, -NH-, ili -NMe-,
(v) skupinom formule -OR^{21}, u kojoj R^{21} je vodikov atom, ili ravan ili razgranati alkil ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma, u kojoj je jedan ili je više vodikovih atoma spomenute alkilne ili acilne skupine prema potrebi zamijenjeno sa skupinom neovisno odabranom iz razreda kojeg čine -OH, -O-alkil (u kojoj alkilna skupina sadrži 1 to 6 ugljikovih atoma), $-NH_2$, -NHMe i $-NMe_2$,
(vi) skupinom formule -$NR^{23}R^{24}$, u kojoj je svaki od R^{23} i R^{24} neovisno
(a) vodikov atom,
(b) ravan ili razgranati alkil ili acil od 1 do 7 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 7 ugljikovih atoma, u kojoj je spomenuti jedan ili je više vodikovih atoma u spomenutoj alkilnoj ili acilnoj skupini prema potrebi zamijenjeno sa skupinom neovisno odabranom iz razreda kojeg čine -OH, -O-alkil (gdje alkilna skupina ima 1 do 6 ugljikovih atoma), $-NH_2$, -NHMe i $-NMe_2$,
(c) skupina formule - $(CH_2)_m$-COOH, u kojoj m je 0, 1 ili 2,
(d) skupina formule - $(CH_2)_n$-$COOR^{25}$, u kojoj n je 0, 1 ili 2, i u kojoj R^{25} je ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma, ili
(c) skupina formule - $(CH_2)_n$-$COMHR^{25}$, u kojoj n je 0, 1 ili 2, i u kojoj R^{25} je ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma,
(vii) kvaternom skupinom formule



u kojoj svaki od R^{26}, R^{27} i R^{28} je neovisno razgranata ili nerazgranata alkilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma i Q" farmaceutski prihvatljiv ion suprotnog naboja, ili
(viii) cikloalkilnom skupinom od 3 do 7 ugljikovih atoma,
(B) razgranate ili nerazgranate skupine karboksilnih kiselina od 3 do 6 ugljikovih atoma,
(C) razgranate ili nerazgranate skupine fosfonskih kiselina od 2 do 6 ugljikovih atoma,
(D) razgranate ili nerazgranate skupina sulfonskih kiselina od 2 do 6 ugljikovih atoma,
(E) amidino skupine formule

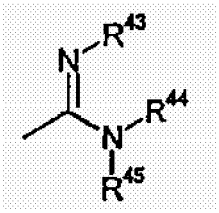


u kojoj r je 2, 3, 4, 5 ili 6, i svaki od R^{29}, R^{30} i R^{31} je neovisno vodikov atom ili alkil od 1 do 3 ugljikova atoma, pri čemu dva od R^{29}, R^{30} i R^{31} mogu dodatno tvoriti zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom(ima) između njih tvore heterociklički prsten,
(F) gvanidino skupine formule



u kojoj s je 2, 3, 4, 5 ili 6, i svaki od R^{32}, R^{33}, R^{34} i R^{35} je neovisno vodikov atom ili alkil od 1 do 3 ugljikovih atoma, i gdje dva od R^{32}, R^{33}, R^{34} i R^{35} mogu dodatno tvoriti zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom(ima) između njih tvore heterociklički prsten,
(G) fenil, pri čemu je jedan ili je više vodikovih atoma spomenute fenilne skupine prema potrebi i neovisno zamijenjeno s:
(i) alkilom od 1 do 3 ugljikova atoma,
(ii) -COOH,

(iii) $-SO_2OH$,
(iv) $-PO(OH)_2$,
(v) skupinom formule $-COOR^{36}$, u kojoj R^{36} je ravan ili razgranati alkil od 1 do 5 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 5 ugljikova atoma,
(vi) skupinom formule $-NR^{37}R^{38}$, u kojoj svaki od R^{37} i R^{38} je neovisno vodikov atom, alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma, cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma ili acil od 1 do 7 ugljikovih atoma, ili u kojoj R^{37} i R^{38} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten,
(vii) skupinom formule $-CONR^{39}R^{40}$ u kojoj svaki od R^{39} i R^{40} je neovisno, vodikov atom, alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma, ili u kojoj R^{39} i R^{40} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atom između njih tvore heterociklički prsten, i u kojoj jedan ugljikov atom u spomenutom" ugljikovodičnom mostu je prema -potrebi zamijenjen s -O-, -NH- ili -NMe-,
(viii) skupinom formule $-OR^{41}$, u kojoj R^{41} je vodikov atom, ili alkil ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma,
(ix) skupinom formule $-SR^{42}$, u kojoj R^{42} je vodikov atom, ili alkilna ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma,
(x) -CN, ili
(xi) amidino skupinom formule

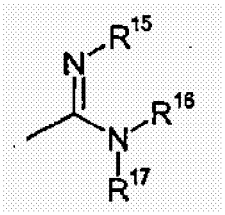


u kojoj je svaki od R^{43}, R^{44} i R^{45} neovisno vodikov atom ili alkil od 1 do 3 ugljikova atoma, i u kojoj dva od R^{43}, R^{44} i R^{45} mogu dodatno tvoriti zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom(ima) između njih tvore heterociklički prsten,
(H) skupine formule $-NR^{46}R^{47}$, u kojoj svaki od R^{46} i R^{47} je neovisno vodikov atom, fenil koji je prema potrebi mono-ili polisupstituiran s halogenim, ili R^{110b}, gdje je R^{100b} definiran kao ranije,
(I) zasićena ili nezasićena heterociklička skupina odabrana iz razreda kojeg čine imidazolinil, imidazolidinil, pirolinil, pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, tiomorfolinil, tiazolidinil, azepinil, tetrahidropiranii, tetrahidrofuranil, benzo-dioksolil, tetrahidrotiofenil i sulfolanil, pri čemu je spomenuta heterociklička skupina prema potrebi mono- ili polisupstituirana sa skupinama neovisno odabranim iz razreda kojeg čine:
(i) okso,
(ii) $-OR^{101}$, gdje R^{101} je:
(a) vodikov atom,
(b) alkil od 1 do 7 ugljika, pri čemu bilo koji vodikov atom spomenute alkilne skupine je prema potrebi zamijenjen s -OH, $-OR^{110}$, (gdje R^{110} je alkilna skupina od 1 do 6 ugljikovih atoma), $-NH_2$, -NHMe ili $-NMe_2$,
(c) acil od 1 do 7 ugljika, gdje je bilo koji vodikov atom spomenute acilne skupine prema potrebi zamijenjen s -OH, $-OR^{111}$ (gdje R^{111} je alkilna skupina od 1 do 6 ugljikovih atoma), $-NH_2$, -NHMe ili $-NMe_2$,
(d) $-CONR^{102}R^{103}$, gdje svaki od R^{102} i R^{103} je neovisno vodikov atom ili alkil od 1 do 7 atoma, ili gdje R^{102} i R^{103} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten, i gdje je jedan ugljikov atom u spomenutom ugljikovodičnom mostu prema potrebi zamijenjen s -O-, -NH-, ili -NMe-, ili
(e) $-COOR^{104}$, gdje R^{104} je alkil od 1 do 7 atoma,
(iii) $-CONR^{105}R^{106}$, gdje svaki od R^{105} i R^{106} je neovisno:
(a) vodikov atom,
(b) ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 atoma ili cikloalkil od 3 do 7 atoma,
(c) benzoil,
(d) benzil ili
(e) fenil, pri čemu spomenuti fenilni prsten je prema potrebi mono- ili polisupstituiran s $-OR^{112}$, gdje R^{112} je alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma,
ili, gdje R^{105} i R^{106} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten, i pri čemu je jedan ugljikov atom spomenutog ugljikovodičnog mosta prema potrebi zamijenjen s -O-, -NH-, ili -NMe-,
(iv) $-COOR^{107}$, gdje R^{107} je vodikov atom, ili ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 ugljikovih atoma,
(v) ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 ugljikovih atoma, alkenil ili alkinil od 2 to 7 ugljikovih atoma, ili cikloalkil od 3 do 7 ugljika, pri čemu je jedan ili je više vodikovih atoma spomenute alkilne, alkenilne, alkinilne ili cikloalkilne skupina prema potrebi zamijenjeno sa skupinom neovisno odabranom iz razreda kojeg čine:
(a) okso,
(b) -OH,
(c) $-OR^{113}$, u kojoj skupini R^{113} je alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma,
(d) $-OCOCH_3$,

(e) -NH_2,
(f) -NHMe,
(g) -NMe_2,
(h) -CO_2H, i
(i) -CO_2R^{114}, gdje R^{114} je alkil od 1 do 3 ugljikova atoma, ili cikloalkil od 3 do 7 ugljika,
(vi) acil od 1 do 7 ugljikovih atoma, koji može biti ravan, razgranat ili ciklički, i pri čemu je jedan ili je više vodikovih atoma spomenute acilne skupine prema potrebi zamijenjeno sa skupinom neovisno odabranom iz razreda kojeg čine:
(a) -OH,
(b) -OR^{115}, gdje R^{115} je alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma,
(c) -NH_2,
(d) -NHMe,
(e) -NMe_2,
(f) -NHCOMe,
(g) okso,
(h) -CO_2R^{116}, gdje R^{116} je alkil od 1 do 3 ugljikova atoma,
(i) -CN,
(j) halogeni atomi,
(k) heterocikli odabrani iz razreda kojeg čine imidazolinil, imidazolidinil, pirolinil, pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, tiomorfolinil, tiazolidinil, azepinil, tetrahidropiranil, tetrahidro-furanil, benzodioksolil, tetrahidrotiofenil i sulfolanil, i
(l) aril ili heteroaril odabran iz razreda koji čine fenil, naftil, indolil, tiofenil, piridil, pirimidinil, furil, pirolil, oksazolil, tiazolil, pirazolil, izoksazolil, imidazolil, izotiazolil, oksadiazolil, triazolil, tiadiazolil, piridazinil, pirazinil, triazinil, indolizinil, izoindolil, benzo[b]furanil, benzo[b]tiofenil, indazolil, benztiazolil, benzimidazolil, kinolinil, izokinolinil, purinil, kinolizinil, cinolinil, ftalaninil, kinoksalinil, naftiridinil, pteridinil i kinazolinil,
(vii) -SO_2R^{108}, gdje R^{108} je:
(a) aril ili heteroaril koji je odabran iz skupine koju čine fenil, naftil, indolil, tiofenil, piridil, pirimidinil, furil, pirolil, oksazolil, tiazolil, pirazolil, izoksazolil, imidazolil, isotiazolil, oksa-diazolil, triazolil, tiadiazolil, piridazinil, pirazinil, triazinil, indolizinil, izoindolil, benzo[b]furanil, benzo[b]tiofenil, indazolil, benztiazolil, benzimidazolil, kinolinil, izokinolinil, purinil, kinolizinil, cinolinil, ftalaninil, kinoksalinil, naftiridinil, pteridinil i kinazolinil, pri čemu spomenuta arilna ili heteroarilna skupina je prema potrebi supstituirana s jednom ili više skupina odabranih iz razreda kojeg čine halogeni atomi, ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljika, i -OR^{117} (gdje R^{117} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma),
(b) heterociklička skupina odabrana iz razreda kojeg čine imidazolinil, imidazolidinil-, pirolinil, pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, tiomorfolinil, tiazolidinil, azepinil, tetrahidropiranil, tetrahidro-furanil, benzodioksolil, tetrahidrotiofenil i sulfolanil, pri čemu spomenuta heterociklička skupina je prema potrebi supstituirana s jednom ili više skupina odabranih iz razreda kojeg čine halogeni atomi, ravan ili razgranat alkil od 1 do 6 ugljika, i -OR^{118} (gdje R^{118} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma), ili
(c) ravan ili razgranat alkil od 1 do 7 atoma, pri čemu je spomenuta alkilna skupina prema potrebi supstituirana s jednom ili više skupina odabranih iz razreda kojeg čine halogeni atomi, ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljika, i -OR^{119} (gdje R^{119} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma),
(viii) -COR^{109}, gdje R^{109} je:
(a) aril ili heteroaril koji je odabran iz razreda kojeg čine fenil, naftil, indolil, tiofenil, piridil, pirimidinil, furil, pirolil, oksazolil, tiazolil, pirazolil, izoksazolil, imidazolil, izotiazolil, oksa-diazolil, triazolil, tiadiazolil, piridazinil, pirazinii, triazinil, indolizinil, izoindolil, benzo[b]furanil, benzo-[b]tiofenil, indazolil, benztiazolil, benzimidazolil, kinolinil, izokinolinil, purinil, kinolizinil, cinolinil, ftalaninil, kinoksalinil, naftiridinil, pteridinil i kinazolinil, pri čemu je spomenuta arilna ili heteroarilna skupina prema potrebi supstituirana s jednom ili više skupina odabranih iz razreda kojeg čine halogeni atomi, ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljika, i -OR^{120} (gdje R^{120} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma),
(b) heterociklička skupina odabrana iz razreda kojeg čine imidazolinil, imidazolidinil, pirolinil, pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, tiomorfolinil, tiazolidinil, azepinil, tetrahidropiranil, tetrahidro-furanil, benzodioksolil, tetrahidrotiofenil i sulfolanil, pri čemu je spomenuti heterociklil prema potrebi supstituiran s jednim ili više halogenih, s ravnim ili razgranatim alkilom od 1 do 6 ugljika, ili -OR^{121} (gdje R^{121} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma), ili
(c) ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 atoma, pri čemu je spomenuta alkilna skupina prema potrebi supstituirana s jednom ili više skupina odabranih iz razreda kojeg čine halogeni atomi, ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljika, i -OR^{122} (gdje R^{122} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma),
(ix) -CHO,
(x) halogeni atomi, i
(xi) aril ili heteroaril koji je odabran iz razreda kojeg čine fenil, naftil, indolil, tiofenil, piridil, pirimidinil, furil, pirolil, oksazolil, tiazolil, pirazolil, izoksazolil, imidazolil, izotiazolil, oksa-diazolil, triazolil, tiadiazolil, piridazinil, pirazinil, triazinil, indolizinil, izoindolil, benzo[b]furanil, benzo[b]tiofenil, indazolil, benztiazolil, benzimidazolil,

kinolinil, izokinolinil, purinil, kinolizinil, cinolinil, ftalaninil, kinoksalinil, naftiridinil, pteridinil i kinazolinil,
(J) halogeni atomi, i
(K) -CN;
X je atom kisika;
R^3 je razgranati ili nerazgranati alkil od 1 do 3 ugljikova atoma;
R^4 je skupina formule $-CH_2R^{55}$ u kojoj
R^{55} je:
aril ili heteroaril koji je odabran iz razreda kojeg čine fenil, piridil, i pirimidinil, pri čemu je jedan ili je više vodikovih atoma spomenute arilne ili heteroarilne skupine prema potrebi i neovisno zamijenjeno s:
(A) R^{59b}, koji je aril ili heteroaril odabran iz razreda kojeg čine fenil, tiofenil, piridil, pirimidinil, furil, pirolil, oksazolil, i tiazolil, pri čemu je jedan od vodikovih atoma spomenute arilne ili heteroarilne skupine prema potrebi zamijenjen s:
(i) razgranatim ili nerazgranatim alkilom od 1 do 6 ugljikovih atoma ili cikloalkilom od 3 do 6 ugljikovih atoma, koja alkilna ili cikloakilna skupina je prema potrebi mono- ili polisupstituirana s halogenim ili okso,
(ii) -CN,
(iii) nitro, ili
(iv) halogenim,
(B) metilom, koji je prema potrebi trisupstituiran s atomima fluora ili je prema potrebi monosupstituiran s R^{59b},
(C) razgranatim ili nerazgranatim alkilom od 2 do 6 ugljikovih atoma ili cikloalkilom od 3 do 6 ugljikovih atoma, koja alkilna ili cikloakilna skupina je prema potrebi monosupstituirana s halogenim ili okso,
(D) skupinom formule $-COOR^{67}$, u kojoj R^{67} je ravan ili razgranati alkil od 1 do 5 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 5 ugljikovih atoma,
(E) skupinom formule $-COR^{72}$ u kojoj R^{72} je vodikov atom, ravan ili razgranati alkil od 1 do 5 ugljikovih atoma, cikloalkil od 3 do 5 ugljikovih atoma ili R^{59b},
(F) skupinom formule $-OR^{73}$, u kojoj R^{73} je vodikov atom, alkil, fluoralkil ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma, ili R^{59b},
(G) -CN,
(H) nitro, ili
(I) halogen; R^5 je Cl;
Z je =C(H)-; i R^7 je Cl; ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

4. Spoj formule I prema zahtjevu 1, **naznačen time,** da
A^1 je =N-;
A^2 je =C(H)-;
D je $=C(R^1)-$, =C(H)-, $=C(SO_2R^1)-$, $=C(C(O)H)-$ ili $=C(COR^1)-$, gdje je R^1 je odabran iz razreda kojeg čine:
(A) $-R^{100c}$, koji je:
razgranati ili nerazgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma, alkenil od 2 do 6 ugljikovih atoma ili cikloalkil ili cikloalkenil od 3 do 6 ugljikovih atoma, u kojoj alkilnoj, alkenilnoj, cikloalkilnoj ili cikloalkenilnoj skupini je jedan ili je više vodikovih atoma prema potrebi i neovisno zamijenjeno s:
(i) okso,
(ii) fenilom, pri čemu jedan vodikov atom spomenute
fenilne skupine je prema potrebi zamijenjen s:
(a) alkilom od 1 do 3 ugljikova atoma,
(b) -COOH,
(c) $-SO_2OH$,
(d) $-PO(OH)_2$,
(e) skupinom formule $-COOR^8$, u kojoj R^8 je ravan ili razgranati alkil od 1 do 5 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 5 ugljikovih atoma,
(f) skupinom formule $-NR^9R^{10}$, u kojoj je svaki od R^9 i R^{10} neovisno vodikov atom, alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma, cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma ili acil od 1 do 7 ugljikovih atoma, ili u kojoj R^9 i R^{10} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten,
(g) skupinom formule $-CONR^{11}R^{12}$, u kojoj je svaki od R^{11} i R^{12} neovisno vodikov atom, alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma, ili u kojoj R^{11} i R^{12} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten, i u kojoj je jedan ugljikov atom u spomenutom ugljikovodičnom mostu prema potrebi zamijenjen s -O-, -NH-, ili -NMe-,
(h) skupinom formule $-OR^{13}$ u kojoj R^{13} je vodikov atom, ili alkil ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma,
(i) skupinom formule-SR^{14}, u kojoj R^{14} je vodikov atom, ili alkilna ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma,
j) -CN, ili
(k) amidino skupinom formule



u kojoj je svaki od R^{15}, R^{16} i R^{17} neovisno vodikov atom ili alkil od 1 do 3 ugljikova atoma i u kojoj dva od R^{15}, R^{16} i R^{17} mogu dodatno tvoriti zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom(ima) između njih tvore heterociklički prsten,

(l) skupinom formule -NHCONH-alkil, u kojoj alkilna skupina sadrži 1 do 3 ugljikova atoma,

(m) skupinom formule -NHCOO-alkil, u kojoj alkilna skupina sadrži 1 do 3 ugljikova atoma,

(iii) skupinom formule $-COOR^{18}$, u kojoj R^{18} je ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma,

(iv) skupinom formule $-CONR^{19}R^{20}$, u kojoj je svaki od R^{19} i R^{20} neovisno vodikov atom, alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma, ili u kojoj R^{19}- i R^{20} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten, i u kojoj je jedan od ugljikovih atoma u spomenutom ugljikovodičnom mostu prema potrebi zamijenjen s -O-, -NH- ili -NMe-,

(v) skupinom formule $-OR^{21}$, u kojoj R^{21} je vodikov atom, ili ravan ili razgranat alkil ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma, u kojoj je jedan ili je više vodikovih atoma spomenute alkilne ili acilne skupine prema potrebi zamijenjeno sa skupinom neovisno odabran iz razreda kojeg čine -OH, -O-alkil (gdje alkilna skupina sadrži 1 do 6 ugljikovih atoma), $-NH_2$, -NHMe i $-NMe_2$,

(vi) skupinom formule $-NR^{23}R^{24}$, u kojoj je svaki od R^{23} i R^{24} neovisno

(a) vodikov atom,

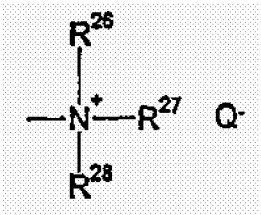
(b) ravan ili razgranati alkil ili acil od 1 do 7 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 7 ugljikovih atoma, pri čemu je jedan ili je više vodikovih atoma spomenute alkilne ili acilne skupine prema potrebi zamijenjeno sa skupinom neovisno odabranom iz razreda kojeg čine -OH, -O-alkil (gdje alkilna skupina ima 1 do 6 ugljikovih atoma), $-NH_2$, -NHMe i $-NMe_2$,

(c) skupina formule - $(CH_2)_mCOOH$, u kojoj m je 0, 1 ili 2,

(d) skupina formule - $(CH_2)_nCOOR^{25}$ u kojoj n je 0, 1 ili 2, i u kojoj R^{25} je ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma, ili

(e) skupina formule - $(CH_2)_nCONHR^{25}$, u kojoj n je 0, 1 ili 2, i u kojoj R^{25} je ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma,

(vii) kvaternom skupinom formule



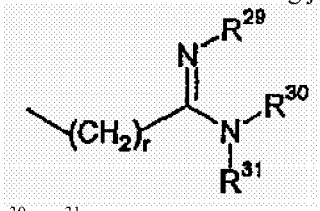
u kojoj svaki od R^{26}, R^{27} i R^{28} je neovisno razgranata ili nerazgranata alkilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma i Q- je farmaceutski prihvatljiv, ili

(viii) cikloalkilnom skupinom od 3 do 7 ugljikovih atoma,

(B) razgranate ili nerazgranate skupine karboksilnih kiselina od 3 do 6 ugljikovih atoma,

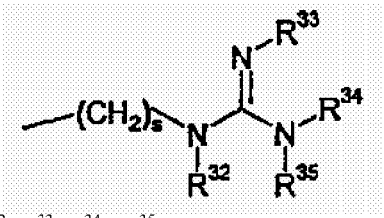
(C) razgranate ili nerazgranate skupine fosfonskih kiselina od 2 do 6 ugljikovih atoma,

(D) razgranate ili nerazgranate skupine sulfonskih kiselina od 2 do 6 ugljikovih atoma, (E) amidino skupine formule



u kojoj r je 2, 3, 4, 5 ili 6, i svaki od R^{29}, R^{30} i R^{31} je neovisno vodikov atom ili alkil od 1 do 3 ugljikova atoma, i u kojoj dva od R^{29}, R^{30} i R^{31} mogu dodatno tvoriti zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom(ima) između njih tvore heterociklički prsten,

(F) gvanidino skupine formule



u kojoj s je 2, 3, 4, 5 ili 6, i svaki od R^{32}, R^{33}, R^{34} i R^{35} je neovisno vodikov atom ili alkil od 1 do 3 ugljikova atoma, i u kojoj dva od R^{32}, R^{33}, R^{34} i R^{35} mogu dodatno tvoriti zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom(ims) između njih tvore heterociklički prsten,

(G) fenil, pri čemu je jedan ili je više vodikovih atoma spomenute fenilne skupine prema potrebi i neovisno zamijenjeno s:

(i) alkilom od 1 do 3 ugljikova atoma,

(ii) -COOH,

(iii) $-SO_2OH$,

(iv) $-PO(OH)_2$,

(v) skupinom formule $-COOR^{36}$, u kojoj R^{36} je ravan ili razgranati alkil od 1 do 5 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 5 ugljikovih atoma,

(vi) skupinom formule $-NR^{37}R^{38}$, u kojoj svaki od R^{37} i R^{38} je neovisno vodikov atom, alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma, cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma ili acil od 1 do 7 ugljikovih atoma, ili u kojoj R^{37} i R^{38} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten,

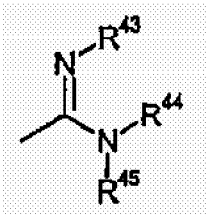
(vii) skupinom formule $-CONR^{39}R^{40}$, u kojoj svaki od R^{39} i R^{40} je neovisno vodikov atom, alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma, ili u kojoj R^{39} i R^{38} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten, i u kojoj jedan od ugljikovih atoma u spomenutom ugljikovodičnom mostu je prema potrebi zamijenjen s -O-, -NH- ili -NMe-,

(viii) skupinom formule $-OR^{41}$, u kojoj R^{41} je vodikov atom, ili alkilna ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma,

(ix) skupinom formule $-SR^{42}$, u kojoj R^{42} je vodikov atom, ili alkilna ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma,

(x) -CN, ili

(xi) amidino skupinom formule



u kojoj svaki od R^{43}, R^{44} i R^{45} je neovisno vodikov atom ili alkil od 1 do 3 ugljikova atoma, i u kojoj dva od R^{43}, R^{44} i R^{45} mogu dodatno tvoriti zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom(ima) između njih tvore heterociklički prsten,

(H) skupine formule $-NR^{46}R^{47}$, u kojoj svaki od R^{46} i R^{47} je neovisno vodikov atom, fenil koji je prema potrebi monosupstituiran s halogenim, ili R^{100c}, gdje je R^{100c} definiran kao ovdje ranije,

(I) zasićene ili nezasićene heterocikličke skupine odabrane iz razreda kojeg čine pirolinil, pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil i tiomorfolinil, pri čemu su spomenute heterocikličke skupine prema potrebi mono- ili polisupstituirane sa skupinama neovisno odabranim iz razreda kojeg čine:

(i) okso,

(ii) $-OR^{101}$, gdje R^{101} je:

(a) vodikov atom,

(b) alkil od 1 do 7 ugljikovih atoma, pri čemu bilo koji vodikov atom spomenute alkilne skupine je prema potrebi zamijenjen s -OH, $-OR^{110}$ (gdje R^{110} je alkilna skupina od 1 do 6 ugljikovih atoma), $-NH_2$, -NHMe ili $-NMe_2$,

(c) acil od 1 do 7 ugljikovih atoma, pri čemu bilo koji vodikov atom spomenute acilne skupine je prema potrebi zamijenjen s -OH,- OR^{111} (gdje R^{111} je alkilna skupina od 1 do 6 ugljikovih atoma), $-NH_2$, -NHMe ili $-NMe_2$,

(d) $-CONR^{102}R^{103}$, gdje svaki od R^{102} i R^{103} je neovisno vodikov atom ili alkil od 1 do 7 atoma, ili gdje R^{102} i R^{103} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten, i pri čemu je jedan ugljikov atom u spomenutom ugljikovodičnom mostu prema potrebi zamijenjen s -O-, -NH-, ili -NMe-, ili

(e) $-COOR^{104}$, gdje R^{104} je alkil od 1 do 7 atoma, (iii) $-CONR^{105}R^{106}$, gdje svaki od R^{105} i R^{106} je neovisno:

(a) vodikov atom,

(b) ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 atoma ili cikloalkil od 3 do 7 atoma,

(c) benzoil,

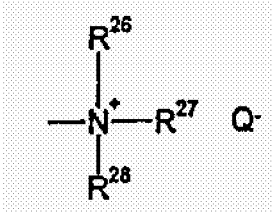
(d) benzil ili

(e) fenil, pri čemu je spomenuti fenilni prsten prema potrebi mono- ili polišupstituiran s $-OR^{112}$, gdje R^{112} je alkil od

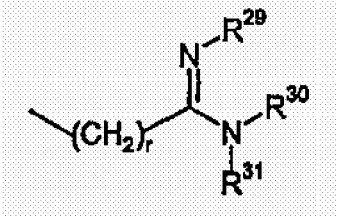
1 do 6 ugljikovih atoma,
ili, gdje R^{105} i R^{106} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten, i gdje jedan ugljikov atom u spomenutom ugljikovodičnom mostu je prema potrebi zamijenjen s -O-, -NH- ili -NMe-,
(iv) $-COOR^{107}$, gdje R^{107} je vodikov atom, ili ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 ugljikovih atoma,
(v) ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 ugljikovih atoma, alkenil ili alkinil od 2 do 7 ugljikovih atoma, ili cikloalkil od 3 do 7 ugljikovih atoma, gdje je jedan ili je više vodikovih atoma spomenute alkilne, alkenilne, alkinilne ili cikloalkilne skupine prema, potrebi zamijenjeno sa skupinom neovisno odabranom iz razreda kojeg čine:
(a) okso,
(b) -OH,
(c) $-OR^{113}$, gdje R^{113} je alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma,
(d) $-OCOCH_3$,
(e) $-NH_2$,
(f) -NHMe,
(g) $-NMe_2$,
(h) $-CO_2H$, i
(i) $-CO_2R^{114}$ gdje R^{114} je alkil od 1 do 3 ugljikova atoma, ili cikloalkil od 3 do 7 ugljikovih atoma,
(vi) acil od 1 do 7 ugljikovih atoma, koji može biti ravan, razgranat ili ciklički, i gdje je jedan ili je više vodikovih atoma spomenute acilne skupine prema potrebi zamijenjeno sa skupinom neovisno odabran iz razreda kojeg čine:
(a) -OH,
(b) $-OR^{115}$, gdje R^{115} je alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma,
(c) $-NH_2$,
(d) -NHMe,
(e) $-NMe_2$,;
(f) -NHCOMe,
(g) okso,
(h) $-CO_2R^{116}$, gdje R^{116} je alkil od 1 do 3 ugljikova atoma,
(i) -CN,
(j) halogeni atomi,
(k) heterocikl odabran iz razreda kojeg čine pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil i tiomorfolinil, i
(l) aril ili heteroaril odabran iz razreda kojeg čine fenil, tiofenil, piridil, pirimidinil, furil, pirolil i oksazolil,
(vii) $-SO_2R^{108}$, gdje R^{108} je:
(a) aril ili heteroaril koji je odabran iz skupine koju čine fenil, tiofenil, piridil, pirimidinil, furil, pirolil, oksazolil, tiazolil i pirazolil, pri čemu je spomenuta arilna ili heteroarilna skupina prema potrebi supstituirana s jednom ili više skupina odabranih iz razreda kojeg čine halogeni atomi, ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma, i $-OR^{117}$ (gdje R^{117} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma),
(b) heterociklička skupina odabrana iz razreda kojeg čine pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil i tiomorfolinil, pri čemu je spomenuta heterociklička skupina prema potrebi supstituirana s jednom ili više skupina odabranih iz razreda kojeg čine halogeni atomi, ravan ili razgranat alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma, i $-OR^{118}$ (gdje R^{118} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma), ili
(c) ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 atoma, pri čemu je spomenuta alkilna skupina prema potrebi supstituirana s jednom ili više skupina odabranih iz razreda kojeg čine halogeni atomi, ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma, i $-OR^{119}$ (gdje R^{119} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma),
(viii) $-COR^{109}$, gdje R^{109} je:
(a) aril ili heteroaril koji je odabran iz razreda kojeg čine fenil, tiofenil, piridil, pirimidinil, furil, pirolil, oksazolil, tiazolil i pirazolil, pri čemu je spomenuta arilna ili heteroarilna skupina prema potrebi supstituirana s jednom ili više skupina odabranih iz razreda kojeg čine halogeni atoma, ravan ili razgranati alkil -od 1 do 6 ugljikovih atoma, i $-OR^{1}?^{0}$ (gdje R^{120} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma),
(b) heterociklička skupina odabrana iz razreda kojeg čine pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil i tiomorfolinil, pri čemu spomenuti heterociklil je prema potrebi supstituiran s jednim ili više halogenih, ravnih ili razgranatih alkila od 1 do 6 ugljikovih atoma, ili $-OR^{121}$ (gdje R^{121} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma), ili
(c) ravan ili razgranat alkil od 1 do 7 atoma, pri čemu spomenuta alkilna skupina je prema potrebi supstituirana s jednom ili više skupina odabranih iz razreda kojeg čine halogeni atomi, ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma i $-OR^{122}$ (gdje R^{122} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma),
(ix) -CHO,
(x) halogeni atomi, i
(xi) aril ili heteroaril koji je odabran iz razreda kojeg čine fenil, tiofenil, piridil, pirimidinil, furil, pirolil, oksazolil, tiazolil, pirazolil, isoksazolil i imidazolil,
(J) halogeni atomi, i (K) -CN;
X je atom kisika;
R^3 je razgranati ili nerazgranati alkil od 1 do 3 ugljikova atoma;
R^4 je skupina formule $-CH_2R^{55}$, u kojoj,

R^{55} je:
fenil, koji je prema potrebi supstituiran u položaju 4 s:
(A) R^{59c}, koji je aril ili heteroaril odabran iz razreda kojeg čine fenil, tiofenil, piridil, pirimidinil i furil, pri čemu jedan od vodikovih atoma spomenute arilne ili heteroarilne skupine je prema potrebi zamijenjen s:
(i) razgranatim ili nerazgranatim alkilom od 1 do 6 ugljikovih atoma ili cikloalkilom od 3 do 6 ugljikovih atoma, koja alkilna ili cikloakilna skupina je prema potrebi mono- ili polisupstituirana s halogenim ili okso,
(ii) -CN,
(iii) nitro, ili
(iv) halogenim,
(B) metilom,
(C) razgranatim ili nerazgranatim alkilom od 2 do 6 ugljikovih atoma ili cikloalkilom od 3 do 6 ugljikovih atoma, koja alkilna ili cikloakilna skupina je prema potrebi monosupstituiran s halogenim ili okso,
(D) skupinom formule -$COOR^{67}$, u kojoj R^{67} je ravan ili razgranati alkil od 1 do 5 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 5 ugljikovih atoma,
(E) skupinom formule -COR^{72}, u kojoj R^{72} je vodikov atom, ravan ili razgranati alkil od 1 do 5 ugljikovih atoma, ili cikloalkil od 3 do 5 ugljikovih atoma,
(F) skupinom formule -OR^{73}, u kojoj R^{73} je vodikov atom, alkil, ili fluoralkil ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma,
(G) -CN,
(H) nitro, ili
(I) halogenim;
R^5 je Cl;
Z je =C(H)-; i,
R^7 je Cl; ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

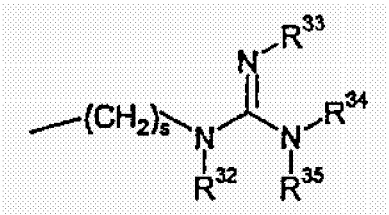
5. Spoj formule I prema zahtjevu l, **naznačen time,** da
A^1 je =N-;
A^2 je =C(H)-;
D je =C(H)-, =C(SO_2R^1)- Mi =C (C (O) R^1) -, gdje je R^1 odabran iz razreda kojeg čine:
(A) -R^{100d}, koji je:
razgranati ili nerazgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma, alkenil od 2 do 6 ugljikovih i atoma ili cikloalkil ili cikloalkenil od 3 do 6 ugljikovih atoma, u kojoj alkilnoj, alkenilnoj, cikloalkilnoj ili cikloalkenilnoj skupini je jedan ili je više vodikovih atoma prema potrebi i neovisno zamijenjeno s:
(i) okso,
(ii) skupinom formule -$COOR^{18}$, u kojoj R^{18} je ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma,
(iii) skupinom formule -$CONR^{19}R^{20}$, u kojoj svaki od R^{19} i R^{20} je neovisno vodikov atom, alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma, ili u kojoj R^{19} i R^{20} tvore zasićen ugl j ikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten, i u kojoj jedan ugljikov atom u spomenutom ugljikovodičnom mostu je prema potrebi zamijenjen s -O-, -NH-, ili -NMe-,
(iv) skupinom formule -OR^{21}, u kojoj R^{21} je vodikov atom, ili ravan ili razgranati alkil ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma, u kojoj je jedan ili je više vodikovih atoma spomenute alkilne ili acilne skupine prema potrebi zamijenjeno sa skupinom neovisno odabran iz razreda kojeg čine -OH, -O-alkil (gdje alkilna skupina sadrži 1 do 6 ugljikovih atoma), -NH_2, -NHMe i -NMe_2,
(v) skupinom formule -$NR^{23}R^{24}$, u kojoj svaki od R^{23} i R^{24} je neovisno,
(a) vodikov atom,
(b) ravan ili razgranati alkil ili acil od 1 do 7 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 7 ugljikovih atoma, pri čemu je jedan ili je više" vodikovih atoma spomenute alkilne ili acilne skupine prema potrebi zamijenjeno sa skupinom neovisno odabran iz razreda kojeg čine -OH, -O-alkil (gdje alkilna skupina ima 1 do 6 ugljikovih atoma), -NH_2, -NHMe i -NMe_2,
(c) skupina formule -$(CH_2)_m$COOH, u kojoj m je 0, 1 ili 2,
(d) skupina formule - $(CH_2)_n$$COOR^{25}$, u kojoj n je 0, 1 ili 2, i u kojoj R^{25} je ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma, ili
(e) skupina formule - $(CH_2)_n$$CONHR^{25}$, u kojoj n je 0, 1 ili 2, i u kojoj R^{25} je ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma,
(vi) kvaternom skupinom formule



u kojoj svaki od R^{26}, R^{27} i R^{28} je neovisno razgranata ili nerazgranata alkilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma i Q- je farmaceutski prihvatljiv ion suprotnog naboja, ili
(vii) cikloalkilnom skupinom od 3 do 7 ugljikovih atoma,
(B) razgranate ili nerazgranate skupine karboksilnih kiselina od 3 do 6 ugljikovih atoma,
(C) razgranate ili nerazgranate skupine fosfonskih kiselina od 2 do 6 ugljikovih atoma,
(D) razgranate ili nerazgranate skupine sulfonskih kiselina od 2 do 6 ugljikovih atoma, (E) amidino skupine formule



u kojoj r je 2, 3, 4, 5 ili 6, i svaki od R^{29}, R^{30} i R^{31} je neovisno vodikov atom ili alkil od 1 do 3 ugljikova atoma, i u kojoj dva od R^{29}, R^{30} i R^{31} mogu dodatno tvoriti zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom(ima) između njih tvore heterociklički prsten,
(F) gvanidino skupine formule



u kojoj s je 2, 3, 4, 5 ili 6, i svaki od R^{32}, R^{33}, R^{34} i R^{35} je neovisno vodikov atom ili alkil od 1 do 3 ugljikova atoma, i u kojoj dva od R^{32}, R^{33}, R^{34} i R^{35} mogu dodatno tvoriti zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom(ima) između njih tvore heterociklički prsten,
(G) skupine formule $-NR^{46}R^{47}$, u kojoj svaki od R^{46} i R^{47} je neovisno vodikov atom, fenil koji je prema potrebi monosupstituiran s halogenim, ili R^{100d}, gdje je R^{100d} definiran kao ovdje ranije,
(H) zasićene ili nezasićene heterocikličke skupine odabrane iz razreda kojeg čine pirolinil, pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil i tiomorfolinil, pri čemu spomenute heterocikličke skupine su prema potrebi mono- ili polisupstituirane sa skupinama neovisno odabranim iz razreda kojeg čine:
(i) okso,
(ii) $-OR^{101}$, gdje R^{101} je:
(a) vodikov atom,
(b) alkil od 1 do 7 ugljikovih atoma pri čemu bilo koji vodikov atom spomenute alkilne skupine je prema potrebi zamijenjen s -OH, $-OR^{110}$ (gdje R^{110} je alkilna skupina od 1 do 6 ugljikovih atoma), $-NH_2$, -NHMe ili $-NMe_2$,
(c) acil od 1 do 7 ugljikovih atoma pri čemu je bilo koji vodikov atom spomenute acilne skupine prema potrebi zamijenjen s -OH, $-OR^{111}$ (gdje R^{111} je alkilna skupina od 1 do 6 ugljikovih atoma), $-NH_2$, -NHMe ili $-NMe_2$,
(d) $-CONR^{102}R^{103}$, gdje dvaki od R^{102} i R^{103} je neovisno vodikov atom ili alkil od 1 do 7 atoma, ili u gdje R^{102} i R^{103} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten, i gdje je jedan od ugljikovih atoma u spomenutom ugljikovodičnom mostu prema potrebi zamijenjen s -O-, -NH-, ili -NMe-, ili
(e) $-COOR^{104}$, gdje R^{104} je alkil od 1 do 7 atoma,
(iii) $-CONR^{105}R^{106}$, gdje svaki od R^{105} i R^{106} je neovisno:
(a) vodikov atom,
(b) ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 atoma ili cikloalkil od 3 do 7 atoma,
(c) benzoil,
(d) benzil ili
(e) fenil, gdje je spomenuti fenilni prsten prema potrebi mono- ili polisupstituiran s $-OR^{112}$, gdje R^{112} je alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma,
ili gdje R^{105} i R^{106} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten, i gdje je jedan od ugljikovih atom u spomenutom ugljikovodičnom mostu prema potrebi zamijenjen s -O-, -NH-, ili -NMe-,
(iv) $-COOR^{107}$, gdje R^{107} je vodikov atom, ili ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 ugljikovih atoma,
(v) ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 ugljikovih atoma, alkenil ili alkinil od 2 do 7 ugljikovih atoma, ili cikloalkil od 3 do 7 ugljikovih atoma, pri čemu je jedan ili je više vodikovih atoma spomenute alkilne, alkenilne, alkinilne ili cikloalkilne skupine prema potrebi zamijenjeno sa skupinom neovisno odabranom iz razreda kojeg čine:
(a) okso,
(b) -OH,
(c) $-OR^{113}$, u kojoj R^{113} je alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma,

(d) -$OCOCH_3$,
(e) -NH_2,
(f) -NHMe,
(g) -NMe_2, (h) -CO_2H, i
(i) -CO_2R^{114}, gdje R^{114} je alkil od 1 do 3 ugljikova atoma, ili cikloalkil od 3 do 7 ugljikovih atoma,
(vi) acil od 1 do 7 ugljikovih atoma, koji može biti ravan, razgranat ili ciklički, i gdje je jedan ili je više vodikovih atoma spomenute acilne skupine prema potrebi zamijenjeno sa skupinom neovisno odabranom iz razreda kojeg čine:
(a) -OH,
(b) -OR^{115}, gdje R^{115} je alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma,
(c) -NH_2,
(d) -NHMe,
(e) -NMe_2,
(f) -NHCOMe,
(g) okso,
(h) -$Cf0_2R^{116}$, gdje R^{116} je alkil od 1 do 3- ugljikova atoma,
(i) -CN,
(j) halogeni atomi,
(k) heterocikl odabran iz razreda kojeg čine pirolidinl, piperidinil, piperazinil, morfolinil i tiomorfolinil, i
(l) aril ili heteroaril odabran iz razreda kojeg čine fenil, tiofenil, piridil, pirimidinil, furil, pirolil i oksazolil,
(vii) -SO_2R^{108}, gdje R^{108} je:
(a) aril ili heteroaril koji je odabran iz skupine koju čine fenil, tiofenil, piridil, pirimidinil, furil, pirolil, oksazolil, tiazolil i pirazolil, pri čemu je spomenuta arilna ili heteroarilna skupina prema potrebi supstituirana s jednom ili više skupina odabranih iz razreda kojeg čine halogeni atomi, ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma i -OR^{117} (gdje R^{117} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma),
(b) heterociklička skupina odabrana iz razreda kojeg čine pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil i tiomorfolinil, pri čemu spomenuta heterociklička skupina je prema potrebi supstituirana s jednom ili više skupina odabranih iz razreda kojeg čine halogeni atomi, ravan ili razgranat alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma i -OR^{118} (gdje R^{118} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma), ili
(c) ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 atoma, gdje je spomenuta' alkilna skupina prema potrebi supstituirana s jednom ili više skupina odabranih iz razreda kojeg čine halogeni atomi, ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma i -OR^{119} (gdje R^{119} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma),
(viii) -COR^{109}, gdje R^{109} je:
(a) aril ili heteroaril koji" je odabran iz razreda kojeg čine fenil, tiofenil, piridil, pirimidinil, furil, pirolil, oksazolil, tiazolil i pirazolil, gdje je spomenuta arilna ili heteroarilna skupina prema potrebi supstituirana s jednom ili više skupina odabranih iz razreda kojeg čine halogeni atomi, ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma i -OR^{120} (gdje R^{120} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma),
(b) heterociklička skupina odabrana iz razreda kojeg čine pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil i tiomorfolinil, pri čemu spomenuti heterociklil je prema potrebi supstituiran s jednim ili više halogenih, s ravnim ili razgranatim alkilom od 1 do 6 ugljikovih atoma ili -OR^{121} (gdje R^{121} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma), ili
(c) ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 atoma, gdje je spomenuta alkilna skupina prema potrebi supstituirana s jednom ili više skupina odabranih iz razreda kojeg čine halogeni atomi, ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma i -OR^{122} (gdje R^{122} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma),
(ix) -CHO,
(x) halogeni atomi, i
(xi) aril ili heteroaril koji je odabran iz razreda kojeg čine fenil, tiofenil, piridil, pirimidinil, furil, pirolil, oksazolil, tiazolil, pirazolil, izoksazolil i imidazolil, i
(I) halogeni atomi,
X je atom kisika;
R^3 je razgranati ili nerazgranati alkil od 1 do 3 ugljikova atoma;
R^4 je skupina formule -CH_2R^{55}/ u kojoj,
R^{55} je:
fenil, koji je prema potrebi supstituiran u položaju 4 s:
(A) R^{59d} koji je aril ili heteroaril odabran iz razreda kojeg čine fenil, tiofenil, piridil, pirimidinil i furil, pri čemu je jedan od vodikovih atoma spomenute arilne ili heteroarilne skupine prema potrebi zamijenjen s:
(i) razgranatim ili nerazgranatim alkilom od 1 do 6 ugljikovih atoma ili cikloalkilom od 3 do 6 ugljikovih atoma, koja alkilna ili cikloakilna skupina je prema potrebi mono- ili polisupstituirana s halogenim ili okso,
(ii) -CN,
(iii) nitro, ili
(iv) halogenim,
(B) metilom,

(C) razgranatim ili nerazgranatim alkilom od 2 do 6 ugljikovih atoma ili cikloalkilom od 3 do 6 ugljikovih atoma, koja alkilna ili cikloakilna skupina je prema potrebi monosupstituiran s halogenim ili okso,
(D) skupinom formule -$COOR^{67}$, u kojoj R^{67} je ravan ili razgranati alkil od 1 do 5 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 5 ugljikovih atoma,
(E) skupinom formule -COR^{72} u kojoj R^{72} je vodikov atom, ravan ili razgranati alkil od 1 do 5 ugljikovih atoma, ili cikloalkil od 3 do 5 ugljikovih atoma,
(F) skupinom formule -OR^{73} u kojoj R^{73} je vodikov atom, alkil, ili fluoralkil ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma,
(G) -CN,
(H) nitro, ili
(I) halogen; R^5 je Cl;
Z je =C(H)-; i, R^7 je Cl; ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

6. Spoj formule I prema zahtjevu 1, **naznačen time,** da
A^1 je =N-;
A^2 je =C(H)-;
D je =$C(SO_2R^1)$- ili =$C(C(O)R^1)$ -, gdje je R^1 odabran iz razreda kojeg čine:
(A) -R^{100e} koji je:
razgranati ili nerazgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma, alkenil od 2 do 6 ugljikovih atoma ili cikloalkil ili cikloalkenil od 3 do 6 ugljikovih atoma, pri čemu u alkilnoj, alkenilnoj, cikloalkilnoj ili cikloalkenilnoj skupini je jedan ili je više vodikovih atoma prema potrebi i neovisno zamijenjeno s:
(i) okso,
(ii) skupinom formule -$COOR^{18}$, u kojoj R^{18} je ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma,
(iii) skupinom formule -$CONR^{19}R^{20}$ u kojoj svaki od R^{19} i R^{20} je neovisno vodikov atom, alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma, ili u kojoj R^{19} i R^{20} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten, i pri čemu jedan od ugljikovih atoma u spomenutom ugljikovodičnom mostu je prema potrebi zamijenjen s -O-, -NH- ili -NMe-,
(iv) skupinom formule -OR^{21}, u kojoj R^{21} je vodikov atom, ili ravan ili razgranati alkil ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma, u kojoj je jedan ili je više vodikovih atoma spomenute alkilne ili acilne skupine prema potrebi zamijenjeno sa skupinom neovisno odabranom iz razreda kojeg čine -OH, -O-alkil (gdje alkilna skupina sadrži 1 to 6 ugljikovih atoma), -NH2/ -NHMe i -NMe_2, ili
(v) skupinom formule -$NR^{23}R^{24}$ u kojoj svaki od R^{23} i R^{24} je neovisno
(a) vodikov atom,
(b) ravan ili razgranati alkil ili acil od 1 do 7 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 7 ugljikovih atoma, u kojoj je jedan ili je više vodikovih atoma spomenute alkilne ili acilne skupine prema potrebi zamijenjeno sa skupinom neovisno odabranom iz razreda kojeg čine -OH, -O-alkil (gdje alkilna skupina ima 1 do 6 ugljikovih atoma), -NH_2, -NHMe i -NMe_2,
(c) skupina formule -$(CH_2)_mCOOH$, u kojoj m je 0, 1 ili 2,
(d) skupina formule - $(CH_2)_nCOOR^{25}$, u kojoj n je 0, 1 ili 2, i u kojoj R^{25} je ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma, ili
(e) skupina formule - $(CH_2)_nCONHR^{25}$, u kojoj n je 0, 1 ili 2, i u kojoj R^{25} je ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma,
(B) skupine formule -$NR^{46}R^{47}$, u kojoj svaki od R^{46} i R^{47} je neovisno vodikov atom, fenil koji je prema potrebi monosupstituiran s halogenim, ili R^{100e}, u kojoj R^{100e} j_e definiran kao ovdje ranije, i
(C) zasićene ili nezasićene heterocikličke skupine odabrane iz razreda kojeg čine pirolinil, pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil i tiomorfolinil, pri čemu je spomenuta heterociklička skupina prema potrebi mono- ili polisupstituirana sa skupinom neovisno odabranom iz razreda kojeg čine:
(i) okso,
(ii) -OR^{101}, gdje R^{101} je:
(a) vodikov atom,
(b) alkil od 1 do 7 ugljikovih atoma pri čemu je bilo koji vodikov atom spomenute alkilne skupina prema potrebi zamijenjen s -OH, -OR^{110} (gdje R^{110} je alkilna skupina od 1 do 6 ugljikovih atoma), -NH_2, -NHMe ili -NMe_2,
(c) acil od 1 do 7 ugljikovih atoma pri čemu bilo. koji vodikov atom spomenute acilne skupine je prema potrebi zamijenjen s -OH, -OR^{111} (gdje R^{111} je alkilna skupina od 1 do 6 ugljikovih atoma), -NH_2, -NHMe ili -NMe_2,
(d) -$CONR^{102}R^{103}$, gdje svaki od R^{102} i R^{103} je neovisno vodikov atom ili alkil od 1 do 7 atoma, ili gdje R^{102} i R^{103} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten, i gdje je jedan od ugljikovih atom u spomenutom ugljikovodičnom mostu prema potrebi zamijenjen s -O-, -NH-, ili -NMe-, ili
(e) -$COOR^{104}$, gdje R^{104} je alkil od 1 do 7 atoma, (iii) -$CONR^{105}R^{106}$, gdje svaki od R^{105} i R^{106} je neovisno:
(a) vodikov atom, ili
(b) ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 atoma ili cikloalkil od 3 do 7 atoma,
ili gdje R^{105} i R^{106} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom

između njih tvore heterociklički prsten, i gdje je jedan od ugljikovih atom u spomenutom ugljikovodičnom mostu prema potrebi zamijenjen s -O-, -NH- ili -NMe-,
(iv) -$COOR^{107}$, gdje R^{107} je vodikov atom, ili ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 ugljikovih atoma,
(v) ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 ugljikovih atoma, alkenil ili alkinil od 2 do 7 ugljikovih atoma, ili cikloalkil od 3 do 7 ugljikovih atoma, pri čemu je jedan ili je više vodikovih atoma spomenute alkilne, alkenilne, alkinilne ili cikloalkilne skupine prema potrebi zamijenjeno sa skupinom neovisno odabranom iz razreda kojeg čine:
(a) okso;
(b) -OH,
(c) -OR^{113}, gdje R^{113} je alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma,
(d) -$OCOCH_3$,
(e) -NH_2,
(f) -NHMe,
(g) -NMe_2,
(h) -CO_2H, i
(i) -CO_2R^{114}, gdje R^{114} je alkil od 1 do 3 ugljikova atoma, ili cikloalkil od 3 do 7 ugljikovih atoma,
(vi) acil od 1 do 7 ugljikovih atoma, koji može biti ravan, razgranat ili ciklički, i gdje je jedan ili je više vodikovih atoma spomenute acilne skupine prema potrebi zamijenjeno sa skupinom neovisno odabranom iz razreda kojeg čine:
(a) -OH,
(b) -OR^{115}, gdje R^{115} je alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma,
(c) -NH_2,
(d) -NHMe,
(e) -NMe_2,
(f) -NHCOMe,
(g) okso,
(h) -CO_2R^{116}, gdje R^{116} je alkil od 1 do 3 ugljikova atoma,
(i) -CN,
(j) halogeni atomi,
(k) heterocikl odabran iz razreda kojeg čine pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil i tiomorfolinil, i
(l) aril ili heteroaril odabran iz razreda kojeg čine feni'l, tiofenil, piridil, pirimidinil, furil, pirolil i oksazolil,
(vii) -SO_2R^{108}, gdje R^{108} je:
(a) fenil, pri čemu spomenuta fenilna skupina je prema potrebi supstituirana s jednom ili više skupina odabranih iz razreda kojeg čine halogeni atomi, ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma i -OR^{117} (gdje R^{117} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma),
(b) heterociklička skupina odabrana iz razreda kojeg čine pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil i tiomorfolinil, gdje je spomenuta heterociklička skupina prema potrebi supstituirana s jednom ili više skupina odabranih iz razreda kojeg čine halogeni atomi, ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma i -OR^{118} (gdje R^{118} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma), ili
(c) ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 atoma, gdje je spomenuta alkilna skupina prema potrebi supstituirana s jednom ili više skupina odabranih iz razreda kojeg čine halogeni atomi, ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma i -OR^{119} (gdje R^{119} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma),
(viii) -COR^{109}, gdje R^{109} je:
(a) fenil, pri čemu spomenuta fenilna skupina je prema potrebi supstituirana s jednom ili više skupina odabranih iz razreda kojeg čine halogeni atomi, ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma i -OR^{120} (gdje R^{120} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma),
(b) heterociklička skupina odabrana iz razreda kojeg čine pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil i tiomorfolinil, pri čemu spomenuti heterociklil je prema potrebi supstituiran s jednim ili više halogenih, s ravnim ili razgranatim alkilom od 1 do 6 ugljikovih atoma ili -OR^{121} (gdje R^{121} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma), ili
(c) ravan ili razgranati alkil "od 1 do 7 atoma, gdje je spomenuta alkilna skupina prema potrebi supstituirana s jednom ili više skupina odabranih iz razreda kojeg čine halogeni atomi, ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma i -OR^{122} (gdje R^{122} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma), i
(ix) -CHO;
X je atom kisika;
R^3 je razgranati ili nerazgranati alkil od 1 do 3 ugljikova atoma;
R^4 je skupina formule -CH_2R^{55}, u kojoj,
R^{55} je:
fenil, koji je prema potrebi supstituiran u položaju 4 s:
(A) R^{59e}, koji je aril ili heteroaril odabran iz razreda kojeg čine fenil, tiofenil, piridil, pirimidinil i furil, pri čemu je jedan od vodikovih atoma spomenute arilne ili heteroarilne skupine prema potrebi zamijenjen s:
(i) metilom,
(ii) -CN,

(iii) nitro, ili
(iv) halogenim,
(B) metilom,
(C) -CN,
(D) nitro, ili
(E) halogenim; R^5 je Cl; Z je =C(H)-; i, R^7 je Cl; ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

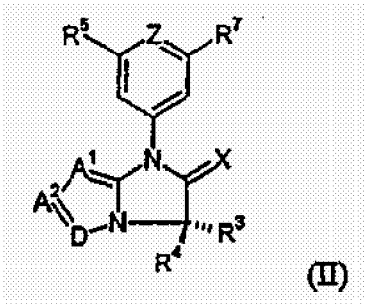
7. Spoj formule I prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da
A^1 je −N-;
A^2 je =C(H)-;
D je =C(SO_2R^1)- ili =C(C(O)R^1)-, gdje R^1 je odabran iz razreda kojeg čine:
(A) -R^{100e}, koji je:
razgranati ili nerazgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma, u kojoj alkilnoj ili cikloalkilnoj skupini je jedan do tri vodikova atoma prema potrebi i neovisno zamijenjeno s:
(i) okso,
(ii) skupinom formule -$COOR^{18}$, u kojoj R^{18} je ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma,
(iii) skupinom formule -$CONR^{19}R^{20}$, u kojoj svaki od R^{19} i R^{20} je neovisno vodikov atom, alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 6 ugljikovih atoma, ili u kojoj R^{19} i R^{20} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten, i gdje je jedan od ugljikovih atom spomenutog ugljikovodičnog mosta prema potrebi zamijenjen s -O-, -NH-, ili -NMe-,
(iv) skupinom formule -OR^{21}, gdje R^{21} je vodikov atom, ili ravan ili razgranati alkil ili acilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma, ili
(v) skupinom formule -$NR^{23}R^{24}$, gdje svaki od R^{23} i R^{24} je neovisno
(a) vodikov atom,
(b) ravan ili razgranati alkil ili acil od 1 do 7 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 7 ugljikovih atoma,
(c) skupina formule -$(CH_2)_mCOOH$, u kojoj m je 0, 1 ili 2,
(d) skupina formule - $(CH_2)_nCOOR^{25}$, u kojoj n je 0, 1 ili 2, i u kojoj R^{25} je ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma, ili
(e) skupina formule - $(CH_2)_nCONHR^{25}$, u kojoj n je 0, 1 ili 2, i u kojoj R^{25} je ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma, i
(B) zasićena heterociklička skupina odabrana iz razreda kojeg čine pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil i tiomorfolinil, gdje su spomenute heterocikličke skupine prema potrebi mono- ili di-supstituirane sa skupinom neovisno odabranom iz razreda kojeg čine:
(i) okso,
(ii) -OR^{101}, u kojoj R^{101} je:
(a) vodikov atom,
(b) alkil od 1 do 7 ugljikovih atoma gdje je jedan vodikov atom spomenute alkilne skupine prema potrebi zamijenjen s -OH, -OR^{110} (gdje R^{110} je alkilna skupina od 1 do 6 ugljikovih atoma), -NH_2, -NHMe ili -NMe_2,
(c) acil od 1 do 7 ugljikovih atoma gdje je jedan vodikov atom spomenute acilne skupine prema potrebi zamijenjen s -OH, -OR^{111} (gdje R^{111} je alkilna skupina od 1 do 6 ugljikovih atoma), -NH_3/ -NHMe ili -NMe_2,
(d) -$CONR^{102}R^{103}$, gdje svaki od R^{102} i R^{103} je neovisno vodikov atom ili alkil od 1 do 7 atoma, ili gdje R^{102} i R^{103} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten, i gdje jedan od ugljikovih atom u spomenutom ugljikovodičnom mostu je prema potrebi zamijenjen s -O-, -NH-, ili -NMe-, ili
(e) -$COOR^{104}$, gdje R^{104} je alkil od 1 do 7 atoma, (iii) -$CONR^{105}R^{106}$, gdje svaki od R^{105} i R^{106} je neovisno:
(a) vodikov atom, ili
(b) ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 atoma ili cikloalkil od 3 do 7 atoma, pri čemu je spomenuta alkilna ili cikloalkilna skupina prema potrebi monosupstituirana s -OH, -OR^{123} (gdje R^{123} je alkilna skupina od 1 do 6 ugljikovih atoma), -NH_2, -NHMe, -NMe_2, pirolidinil, piperidinil, piperazinil ili morfolinil,
ili gdje R^{105} i R^{106} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s dušikovim atomom između njih tvore heterociklički prsten, u kojem je jedan od ugljikovih atoma u spomenutom ugljikovodičnom mostu prema potrebi zamijenjen s -O-, -NH- ili -NMe-,
(iv) -$COOR^{107}$, gdje R^{107} je vodikov atom, ili ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 ugljikovih atoma,
(v) ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 ugljikovih atoma ili cikloalkil od 3 do 7 ugljikovih atoma, gdje je jedan do tri vodikova atoma spomenute alkilne ili cikloalkilne skupine prema potrebi zamijenjeno sa skupinom neovisno odabranom iz razreda kojeg čine:
(a) okso,
(b) -OH,
(c) -OR^{113}, gdje R je alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma,
(d) -$OCOCH_3$,
(e) -NH_2,
(f) -NHMe,

(g) -NMe_2,
(h) -CO_2H, i
(i) -CO_2R^{114} gdje R^{114} je alkil od 1 do 3 ugljikova atoma, ili cikloalkil od 3 do 7 ugljikovih atoma
(vi) acil od 1 do 7 ugljikovih atoma, koji može biti ravan, razgranat ili ciklički, i u kojem je jedan ili su dva vodikova atoma spomenute acilne skupine prema potrebi zamijenjena sa skupinom odabran iz razreda kojeg čine:
(a) -OH,
(b) -OR^{115}, gdje R^{115} je alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma,
(c) -NH_2,
(d) -NHMe,
(e) -NMe_2,
(f) -NHCOMe,
(g) okso,
(h) -CO_2R^{116}, gdje R^{116} je alkil od 1 do 3 ugljikova atoma,
(i) -CN,
(j) halogeni atomi,
(k) heterocikli odabrani iz razreda kojeg čine pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil i tiomorfolinil, i
(l) aril ili heteroaril odabran iz razreda kojeg čine fenil, tiofenil, piridil, pirimidinil, furil, pirolil i oksazolil,
(vii) -SO_2R^{108}, gdje R^{108} je:
(a) fenil, gdje je spomenuta fenilna skupina prema potrebi supstituirana s jednom skupinom odabranom iz razreda kojeg čine halogeni atomi, ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma i -OR^{117} (gdje R^{117} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma),
(b) heterociklička skupina odabrana iz razreda kojeg čine pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil i tiomorfolinil, koja spomenuta heterociklička skupina je prema potrebi supstituirana s jednom skupinom odabranom iz razreda kojeg čine halogeni atomi, ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma i -OR^{118} (gdje R^{118} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma), ili
(c) ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 atoma, gdje je spomenuta alkilna skupina prema potrebi supstituirana s jednom skupinom odabranom iz razreda kojeg čine halogeni atomi, ravan ili razgranat alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma i -OR^{119} (gdje R^{119} je vodik ili alkil od, 1 do 6 ugljikovih atoma),
(viii) -COR^{109}, gdje R^{109} je:
(a) fenil, gdje je spomenuta fenilna skupina prema potrebi supstituirana s jednom skupinom odabranom iz razreda kojeg čine halogeni atomi, ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma i -OR^{120} (gdje R^{120} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma),
(b) heterociklička skupina odabran iz razreda kojeg čine pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil i tiomorfolinil, pri čemu je spomenuti heterociklil prema potrebi supstituiran s jednim halogenim, ravnim ili razgranatim alkilom od 1 do 6 ugljikovih atoma ili -OR^{121} (gdje R^{121} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma), ili
(c) ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 atoma, gdje je spomenuta alkilna skupina prema potrebi supstituirana s jednom skupinom odabranom iz razreda kojeg čine halogeni atomi, ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma i -OR^{122} (gdje R^{122} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma), i
(ix) -CHO;
X je atom kisika;
R^3 je razgranati ili nerazgranati alkil od 1 do 3 ugljikova atoma;
R^4 je skupina formule -CH_2R^{55}, u kojoj
R^{55} je:
fenil, koji je prema potrebi supstituiran u položaju 4 s:
(A) R^{59e}, koji je aril ili heteroaril odabran iz razreda kojeg čine fenil, tiofenil, piridil, pirimidinil i furil, pri čemu je jedan od vodikovih atoma spomenute arilne ili heteroarilne skupine prema potrebi zamijenjen s:
(i) metilom,
(ii) -CN,
(iii) nitro, ili
(iv) halogenom,
(B) metilom,
(C) -CN,
(D) nitro, ili
(E) halogenim; R^5 je Cl; Z je =C(H)-; i, R^7 je Cl; ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

8. Spoj formule I, prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da
A^1 je =N-; A^2 je =C(H)-;
D je =C(SO_2R^1)-, gdje je R^1 je odabran iz razreda kojeg čine:
(A) metil, i
(B) zasićene heterocikličke skupine odabrane iz razreda kojeg čine pirolidinil, piperidinil, piperazinil i morfolinil, gdje spomenute heterocikličke skupine su prema potrebi mono- ili disupstituirane sa skupinama neovisno odabranim iz razreda kojeg čine:

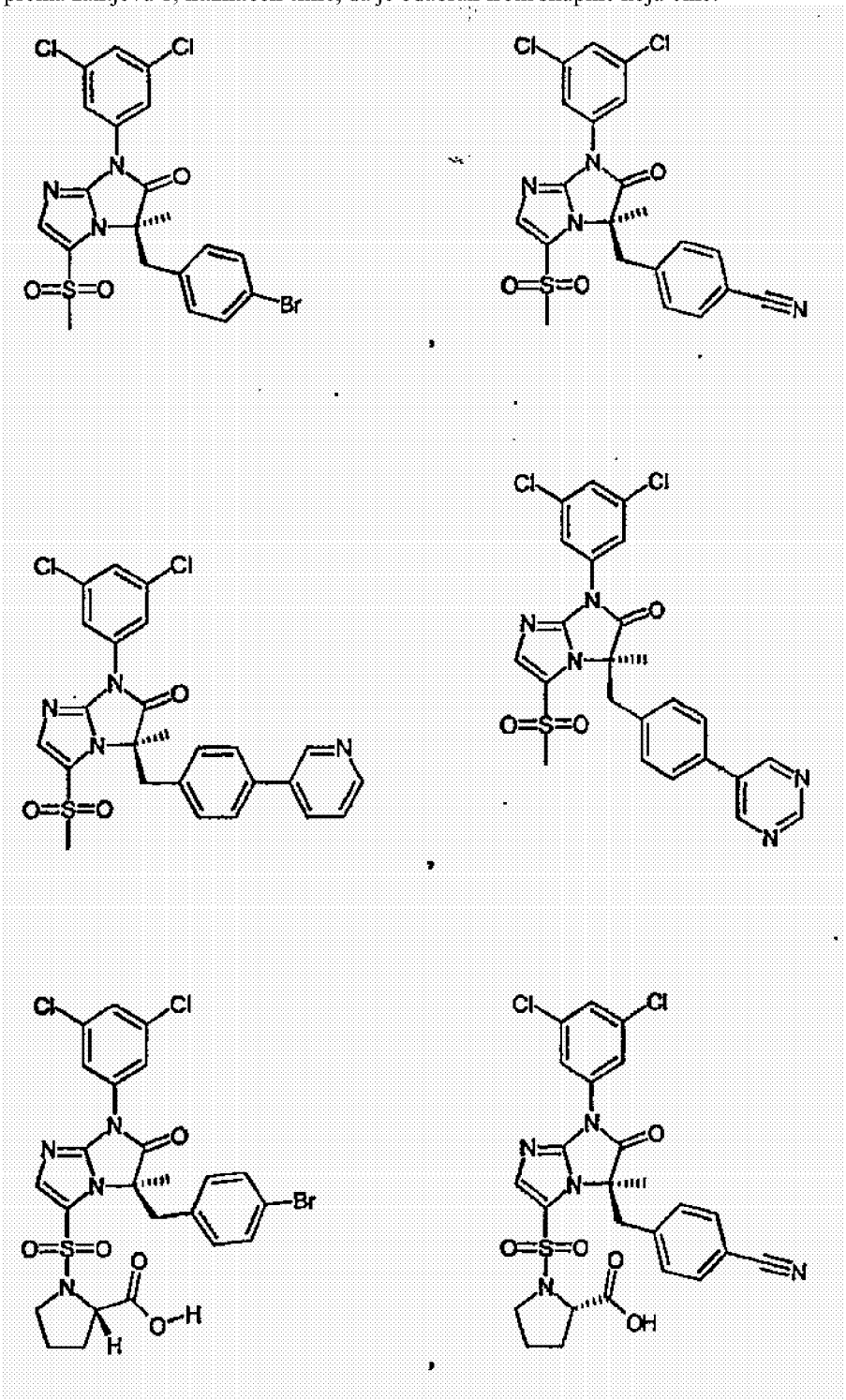
(i) okso,
(ii) -OR^{101}, gdje R^{101} je:
(a) vodikov atom,
(b) alkil od 1 do 7 ugljika, gdje jedan vodikov atom spomenute alkilne skupine je prema potrebi zamijenjen s -OH, -OR^{110} (gdje R^{110} je alkilna skupina od 1 do 7 ugljikovih atoma), -NH2, -NHMe ili -NMe_2, ili
(c) acil od 1 do 7 ugljikovih atoma, gdje jedan vodikov atom spomenute acilne skupina je prema potrebi zamijenjen s -OH, -OR^{111} (gdje R^{111} je alkilna skupina od 1 do 6 ugljikovih atoma), -NH_2, -NHMe ili -NMe_2,
(iii) -$CONR^{105}R^{106}$, gdje svaki od R^{105} i R^{106} je neovisno:
(a) vodikov atom, ili
(b) ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 atoma ili cikloalkil od 3 do 7 atoma, gdje spomenuta alkilna ili cikloalkilna skupina je prema potrebi monosupstituirana s -OH, -OR^{123} (gdje R^{123} je alkilna skupina od 1 do 6 ugljikovih atoma), -NH_2, -NHMe, -NMe_2, pirolidinil, piperidinil, piperazinil ili morfolinil, ili gdje R^{105} i R^{106} tvore zasićen ugljikovodični most od 3 do 5 ugljikovih atoma koji zajedno s duškovim atomom između njih tvore heterociklički prsten, i gdje jedan ugljikov atom u spomenutom ugljikovodičnom mostu je prema potrebi zamijenjen s -O-, -NH-, ili -NMe-,
(iv) -$COOR^{107}$, gdje R^{107} je vodikov atom, ili ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 ugljikovih atoma,
(v) ravan ili razgranati alkil od 1 do 7 ugljikovih atoma gdje je jedan ili su dva vodikova atoma spomenute alkilne skupine prema potrebi zamijenjena sa skupinama neovisno odabranim iz razreda kojeg čine:
(a) okso,
(b) -OH,
(c) -OR^{113}, gdje R^{113} je alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma,
(d) -$OCOCH_3$,
(e) -NH_2,
(f) -NHMe,
(g) -NMe_2,
(h) -CO_2H, i
(i) -CO_2R^{114} gdje R^{114} je alkil od 1 do 3 ugljikova atoma, ili cikloalkil od 3 do 7 ugljikovih atoma,
(vi) acil od 1 do 7 ugljikovih atoma, koji može biti ravan, razgranat ili ciklički, i gdje je jedan ili su dva vodikova atoma spomenute acilne skupine je prema potrebi zamijenjena sa skupinom odabran iz razreda kojeg čine:
(a) -OH,
(b) -OR^{115}, gdje R^{115} je alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma,
(c) -NH_2,
(d) -NHMe,
(e) -NMe_2,
(f) -NHCOMe,
(g) okso,
(h) -CO_2R^{116}, gdje R^{116} je alkil od 1 do 3 ugljikova atoma,
(i) -CN,
(j) halogeni atomi,
(k) heterocikli odabrani iz razreda kojeg čine pirolidinil, piperidinil, piperazinii, morfolinil i tiomorfolinil, i
(l) aril ili heteroaril odabran iz razreda kojeg čine fenil, tiofenil, piridil, pirimidinil, furil, pirolil i oksazolil,
(vii) -SO_2R^{108}, gdje R^{108} je:
(a) heterociklička skupina odabrana iz razreda kojeg čine pirolidinil, piperidinil, piperazinii i morfolinil gdje spomenuta heterociklička skupina je prema potrebi supstituirana s jednom skupinom odabranom iz razreda kojeg čine ravan ili razgranati alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma, i -OR^{118} (gdje R^{118} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma),
(viii) -COR^{109}, gtije R^{109} je:
(a) heterociklička skupina odabrana iz razreda kojeg čine pirolidinil, piperidinil, piperazinii i morfolinil gdje spomenuti heterociklil je prema potrebi supstituiran s jednim halogenim, ravnim ili razgranatim alkilom od 1 do 6 ugljikovih atoma, ili -OR^{121} (gdje R^{121} je vodik ili alkil od 1 do 6 ugljikovih atoma), i (ix) -CHO; X je atom kisika;
R^3 je metil;
R^4 je skupina formule -CH_2R^{55}, gdje R^{55} je:
fenil, koji je prema potrebi supstituiran u položaju 4 s:
(A) R^{59e}, koji je aril ili heteroaril odabran iz razreda kojeg čine fenil, piridil, i pirimidinil,
(B) -CN,
(B) nitro, ili
(C) halogenim; R^5 je Cl; Z je =C(H)-; i R^7 je Cl; ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

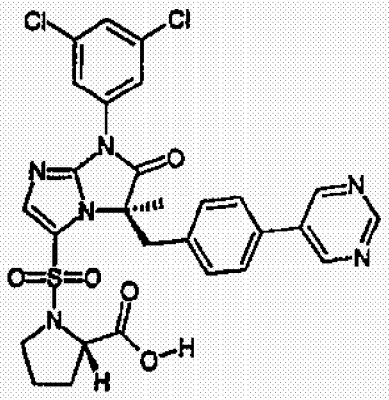
9. Spoj formule I prema zahtjevu l, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ili 8, **naznačen time,** da ima dolje u formuli II prikazanu apsolutnu stereokemiju



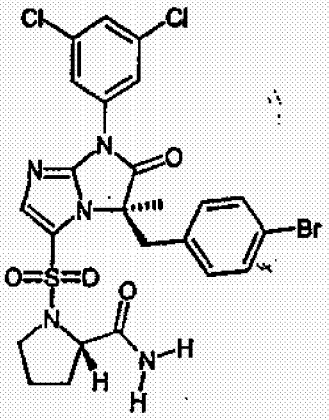
(II)

10. Spoj formule I prema zahtjevu 1, **naznačen time,** da je odabran from skupine koju čine:

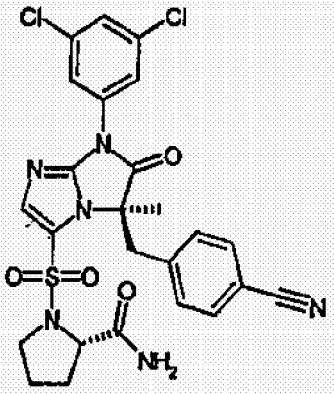




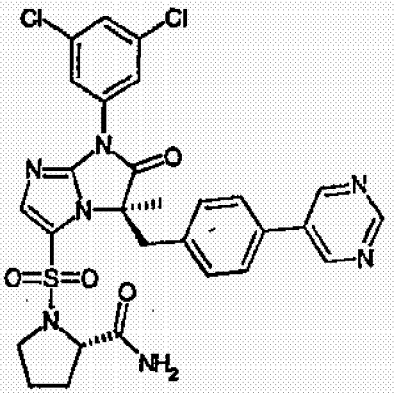
,



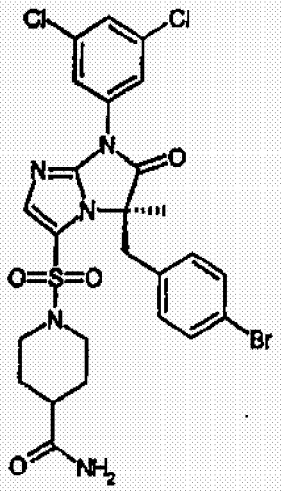
,



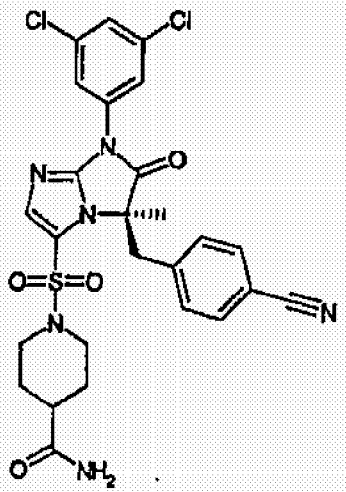
,



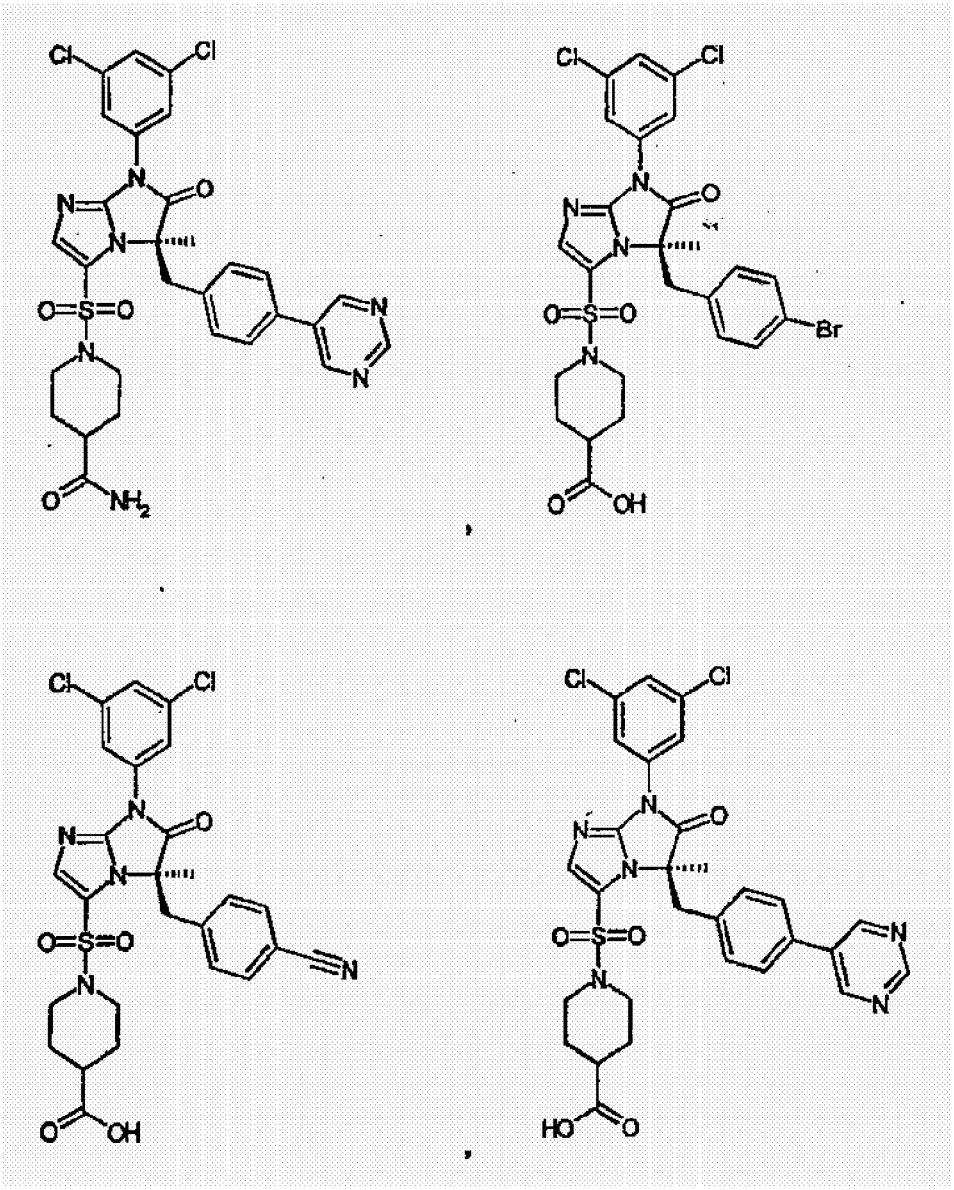
,

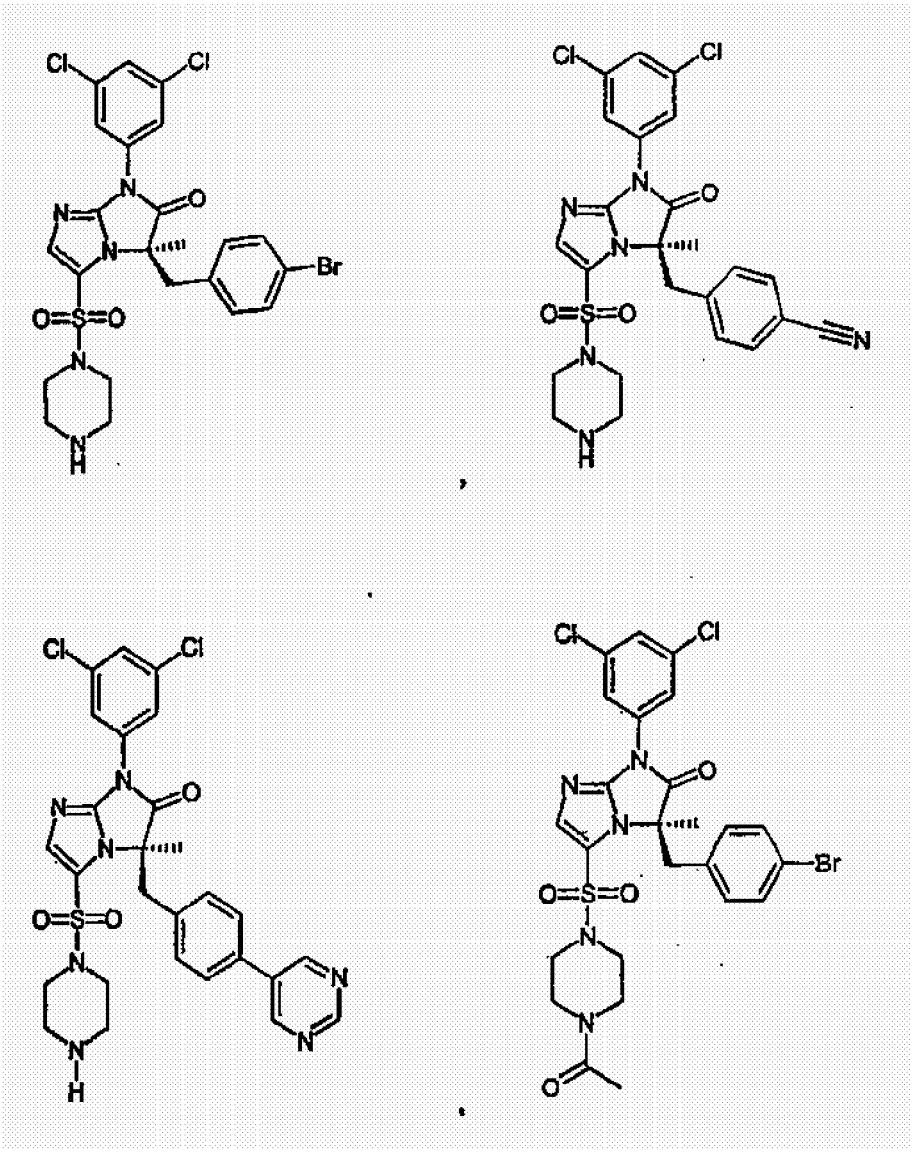


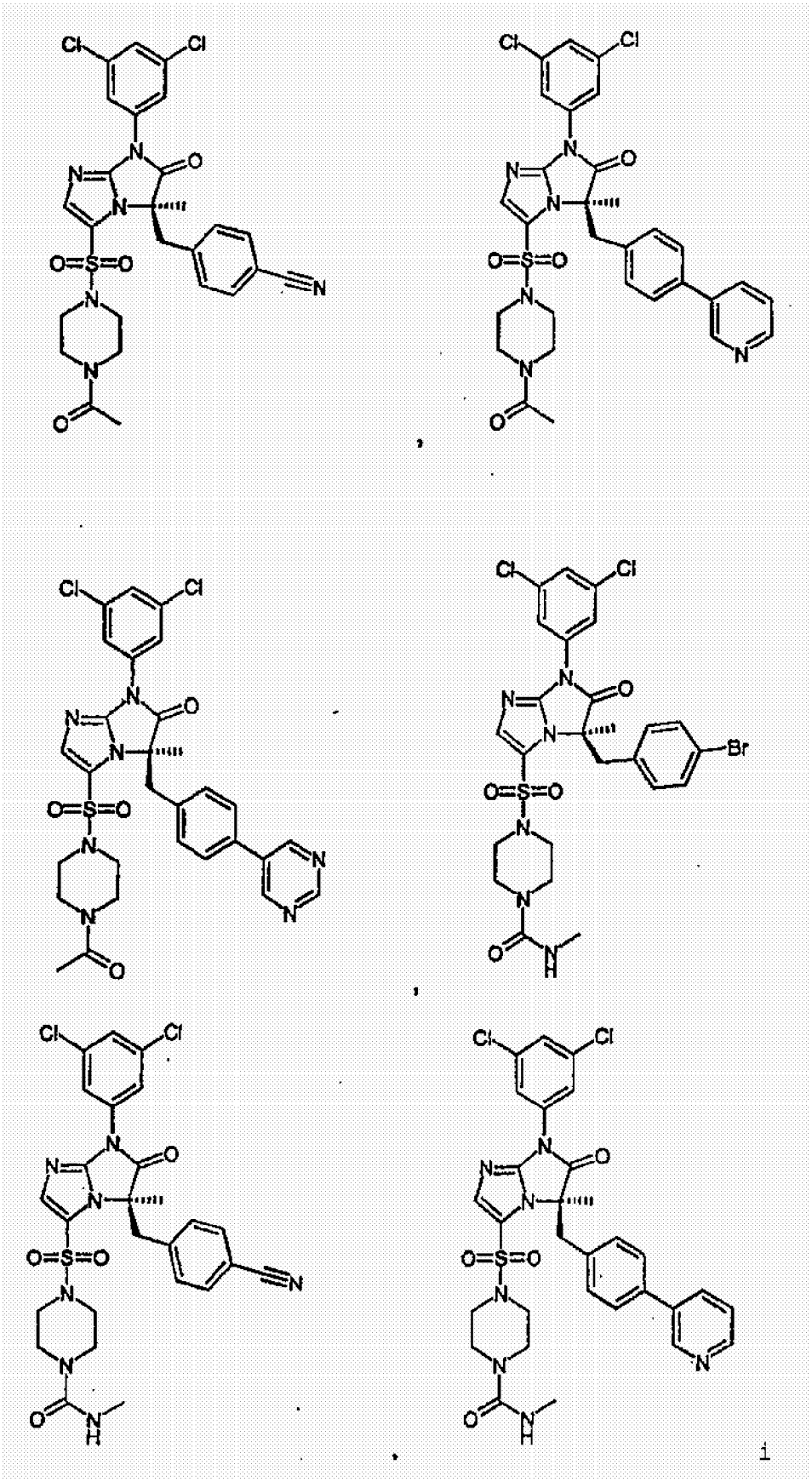
,

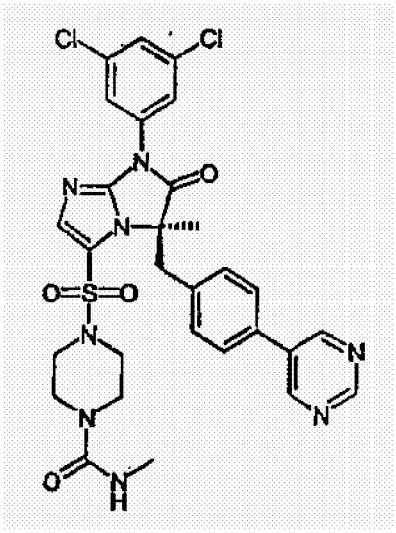


,



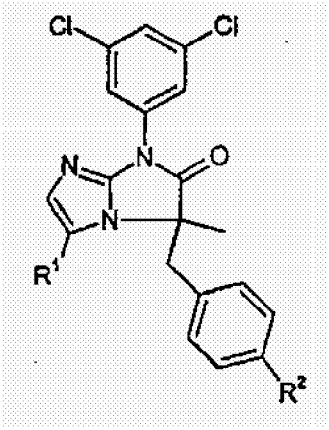






ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

11. Postupak za liječenje ili profilaksu upalnih ili bolesti posredovanih imunosnim stanicama, **naznačen time**, da se subjektu kojem je potrebno takovo liječenje ili profilaksa daje terapeutski ili profilaktički učinkovitu količinu spoja prema zahtjevu l, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ili 10.
12. Postupak prema zahtjevu 11, **naznačen time**, da je bolest ili stanje odabrano iz skupine koju čine sindrom respiratornog distresa odraslih, šok, toksičnost kisika, sindrom višestrukog oštećenja organa kao posljedica septicemije, sindrom višestrukog oštećenja organa kao posljedica traume, reperfuzijko oštećenje tkiva zbog kardiopulmonalnog premošćivanja, miokardijalni infarkt ili upotreba sa sredstvima za trombolizu, akutni glomerulonefritis, vaskulitis, reaktivni artritis, dermatoze s akutnim upalnim komponentama, udar, toplinska ozljeda, hemodijaliza, leukafereza, ulcerativni kolitis, nekrotizirajući enterokolitis i sindrom povezan s transfuzijom granulocita.
13. Postupak prema zahtjevu 11, **naznačen time**, da je bolesti ili stanje odabrano iz skupine koju čine psorijaza, odbacivanje presađenog organa/tkiva, reakcije primaoca prema graftu i autoimunosne bolesti uključiv Rainaudov sindrom, autoimunosni tiroiditis, dermatitis, multipla skleroza, reumatoidni artritis, dijabetes melitus ovisan o inzulinu, uveitis, upalna trbušna bolest uključiv Crohnovu bolest i ulcerativni kolitis; i sistemski eritematozni lupus.
14. Postupak prema zahtjevu 11, **naznačen time**, da je bolesti ili stanje astma.
15. Postupak prema zahtjevu 11, **naznačen time**, da je bolesti ili stanje toksičnost povezana s citokinskom terapijom.
16. Postupak prema zahtjevu 11, **naznačen time**, da je bolesti ili stanje psorijaza.
17. Farmaceutski pripravak, **naznačen time**, da sadrži spoj prema zahtjevu l, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ili 10.
18. Spoj formule



naznačen time, da

R^1 je odabran iz razreda kojeg čine:

(A) vodik,

(B) halogeni atomi, i

(C) SO_2-M^+„ gdje M" je (i) Li^+, (ii) Na+, (iii) K^+ ili

(iv) MgX^+, gdje X je halogen; i R^2 je odabran iz razreda kojeg čine:

(A) halogeni atomi,

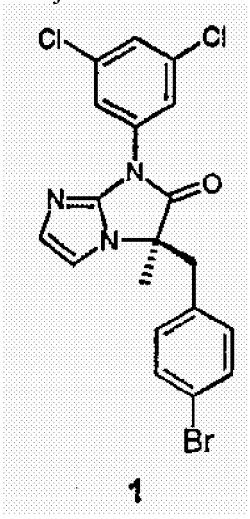
(B) aril, odabran iz razreda kojeg čine

(i) fenil,

(ii) piridil, i

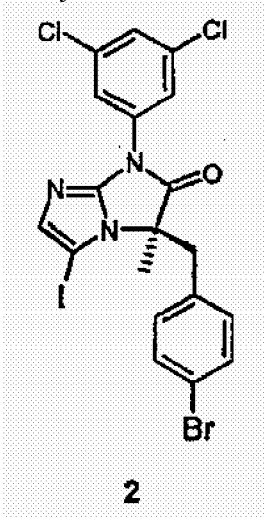
(iii) pirimidil, i
(C) CN.

19. Spoj prema zahtjevu 18, **naznačen time**, da ima slijedeću formulu



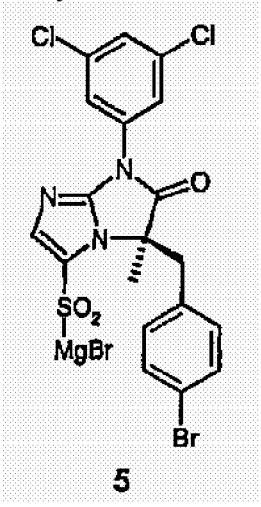
1

20. Spoj prema zahtjevu 18, **naznačen time**, da ima slijedeću formulu



2

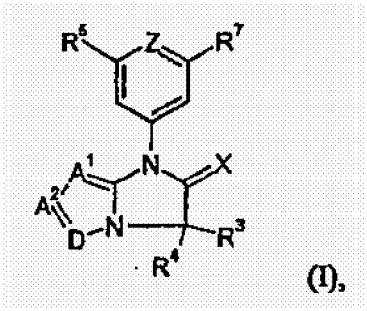
21. Spoj prema zahtjevu 18, **naznačen time**, da ima slijedeću formulu



5

SAŽETAK

Spojevi formule (I)



(I),

mogu upotrijebiti za liječenje ili prevenciju upalnih bolesti i bolesti posredovanih imunosnim stanicama.