



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20040138 B1

HR P20040138 B1

(12) PATENTNI SPIS

(51) MKP:

A61K 31/40 (2006.01)
C07D 207/325 (2006.01)
C07D 207/333 (2006.01)
C07D 407/04 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)

(45) Datum objavljivanja patenta:

02.12.2016.

(21) Broj prijave patenta: P20040138A

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 12.02.2004.

(43) Datum objavljivanja prijave patenta u HR: 28.02.2005.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/IN02/00155

Datum podnošenja međunarodne prijave 25.07.2002.

(87) Broj međunarodne objave: WO 03/009841

Datum međunarodne objave 06.02.2003.

(31) Broj prve prijave: 711/MUM/2001

(32) Datum podnošenja prve prijave: 26.07.2001.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: IN

(73) Nositelj patenta:

**Cadila Healthcare Limited, Zydus Tower, Satellite Cross Roads,
Ahmedabad 380 015 Gujarat, IN**

(72) Izumitelji:

**Braj, Bhushan Lohray, Zydus Tower, Satellite Cross Roads, Ahmedabad
380 015 Gujarat, IN**

**Vidya, Bhushan Lohray, Zydus Tower, Satellite Cross Roads,
Ahmedabad 380 015 Gujarat, IN**

**Vijay, Kumar Barot, Zydus Tower, Satellite Cross Roads, Ahmedabad
380 015 Gujarat, IN**

**Saurin, Khimshankar Raval, Zydus Tower, Satellite Cross Roads,
Ahmedabad 380 015 Gujarat, IN**

**Preeti, Saurin Raval, Zydus Tower, Satellite Cross Roads, Ahmedabad
380 015 Gujarat, IN**

**Sujay Basu, Zydus Tower, Satellite Cross Roads, Ahmedabad 380 015
Gujarat, IN**

(74) Zastupnik:

Odvjetničko društvo Korper i Partneri, 10000 Zagreb, HR

(56) Citirana literatura/dokumenti:

US 5089514 A
US 6130214 A
EP 0903343 A
WO 9604260 A
WO 0023451 A
WO 0153257 A
WO 9908501 A
WO 9920614 A

(54) Naziv izuma:

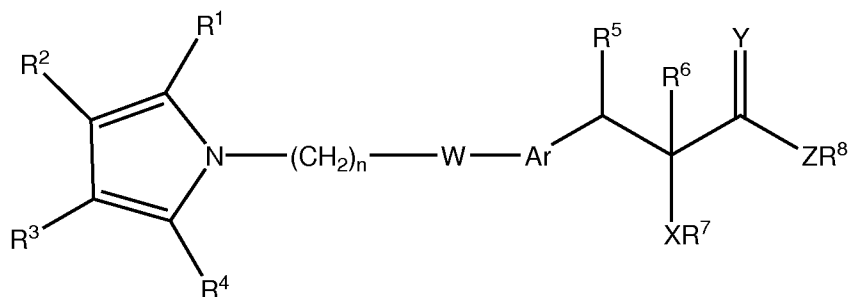
**NOVI PIROLI S HIPOLIPIDEMIČNOM HIPOKOLESTEREMIČNOM AKTIVNOŠĆU, POSTUPAK
ZA NJIHOVU PRIPRAVU I FARMACEUTSKI PRIPRAVCI KOJI IH SADRŽAVAJU I NJIHOVA
UPORABA U MEDICINI**

HR P20040138 B1

OPIS IZUMA

Polje izuma

- 5 Sadašnji izum se odnosi na nove supstituirane spojeve pirola, njihove derivate, njihove analoge, njihove tautomerne oblike, njihove stereoizomere, njihove polimorfe, njihove farmaceutski prihvatljive soli, njihove farmaceutski prihvatljive solvate i farmaceutski prihvatljive pripravke koji ih sadržavaju. Posebnije se sadašnji izum odnosi na nove β -aril- α -supstituirane propanske kiseline općenite formule (I), njihove derivate, njihove analoge, njihove tautomerne oblike, njihove stereoizomere, njihove polimorfe, njihove farmaceutski prihvatljive soli, njihove farmaceutski prihvatljive solvate, farmaceutski prihvatljive pripravke koji ih sadržavaju, uporabu tih spojeva u medicini i međuspojeve uključene u njihovu pripravu.



- 15 Sadašnji izum se također odnosi na postupak pripreme gore rečenih novih spojeva, njihovih derivata, njihovih analoga, njihovih tautomernih oblika, njihovih stereoizomera, njihovih polimorfa, njihovih farmaceutski prihvatljivih soli, njihovih farmaceutski prihvatljivih solvata i farmaceutskih pripravaka koji ih sadržavaju.

- 20 Spojevi općenite formule (I) snižavaju ili moduliraju razine triglicerida i/ili razine kolesterola i/ili lipoproteine niske gustoće (LDL) i povisuju razinu HDL (lipoproteine visoke gustoće) u plazmi i stoga su korisni u suzbijanju različitih medicinskih stanja, gdje je takvo snižavanje (i povećanje) dobrobitno. Stoga mogu biti korišteni u tretiranju i/ili profilaksi debljine, hiperlipidemije, hiperkolesteremije, visokog tlaka, aterosklerotičnih oboljenja, vaskularne restenoze, dijabetesa i mnogo drugih sličnih stanja. Spojevi općenite formule (I) su korisni u spriječavanju ili smanjenju rizika razvoja ateroskleroze, koja vodi do oboljenja i stanja kao što su aterosklerotična kardiovaskularna oboljenja, udar, koronarno srčano oboljenje, cerebrovaskularna oboljenja, periferna oboljenja krvnih sudova i slični poremećaji.

- Ovi spojevi općenite formule (I) su korisni za tretiranje i/ili profilaksu metaboličkih poremećaja labavo definiranih kao Sindrom X. Karakteristični oblici Sindroma X uključuju inicijalnu rezistenciju na inzulin nakon koje slijedi hiperinzulinemija, dislipidemija i oslabljena tolerancija glukoze. Netolerancija glukoze može voditi do o inzulinu neovisnog dijabetesa melitusa (NIDDM, Tip 2 dijabetesa), koji je karakteriziran hiperglikemijom, koja, ukoliko nije nadzirana, može voditi do komplikacija u dijabetesu ili metaboličkih poremećaja uzrokovanih rezistencijom na inzulin. Dijabetes se više ne razmatra da je povezan samo s metabolizmom glukoze, nego on djeluje na anatomske i fiziološke parametre, intenzitet kojih odstupa ovisno o stanjima/trajanju i žestini dijabetičkog stanja. Spojevi iz ovog izuma su također korisni u spriječavanju, zadržavanju ili usporavanju progresije ili smanjenja rizika gore spomenutih poremećaja skupa s rezultirajućim sekundarnim oboljenjima kao što su kardiovaskularna oboljenja, kao arterioskleroza, ateroskleroza; dijabetička retinopatija, dijabetička neuropatija i renalno oboljenje uključujući dijabetičku nefropatiju, glomerulonefritis, glomerularnu sklerozu, nefrotički sindrom, nefrosklerozu visokog tlaka i krajnje stanje renalnih oboljenja, kao što je mikroalbuminurija i albuminurija, koje mogu biti rezultat hiperglikemije ili hiperinzulinemije.

- 40 Spojevi iz sadašnjeg izuma mogu biti korisni kao inhibitori aldoza reduktaze; za poboljšanje kognitivnih funkcija kod demencije, i u tretiranju i/ili profilaksi poremećaja kao što su psorijaza, policistični sindrom jajnika (PCOS), rak, osteoporoza, rezistencija na peptin, upale i upalna, oboljenja crijeva, ksantoma, upala gušterače, miotonična distrofija, nefunkcija endotelijalne stanice i hiperlipidemija.

- 45 Spojevi iz sadašnjeg izuma su korisni u tretiranju ovdje spomenutih oboljenja, sami ili skupa s jednim ili više hipoglicemičnih, antihiperglicemičnih, hipolipidemičkih, hipolipoproteinemičkih sredstava, antioksidansa, antihipertenzitiva, kao što su HMG CoA inhibitor reduktaze, fibrat, statini, glitazoni, sulfonilne uree, inzulin, inhibitori α -glikozidaze, nikotinska kiselina, kolestiramin, kolestipol ili probukol, i sličnim.

- 50 **Pozadina izuma**

Hiperlipidemija je prepoznata kao glavni faktor rizika u uzrokovanju kardiovaskularnih oboljenja povezanih s aterosklerozom. Ateroskleroza i druga takva periferna vaskularna oboljenja djeluju na kvalitetu života velike populacija na svijetu. Terapija pomaže snižavanju povišenog plazmatskog LDL kolesterola, lipoproteina niske gustoće i plazmatskih triglicerida s ciljem spriječavanja ili smanjenja rizika pojavljivanja kardiovaskularnih oboljenja. Detaljnu etiologiju ateroskleroze i koronarnih arterijskih oboljenja su raspravljali Ross i Glomset [New Engl. J. Med., 295, 369-377 (1976)]. Plazmatski kolesterol je obično nađen esterificiran sa različitim lipoproteinima iz seruma i brojna proučavanja su navodila na obrnuti odnos između razine HDL-kolesterola iz seruma i rizika pojavljivanja kardiovaskularnih oboljenja. Mnoga proučavanja su sugerirala povećani rizik koronarnim arterijskih oboljenja (CAD) zbog povećanih razina LDL i VLDL-kolesterola [Stampfer i ostali, *N. Engl. J. Med.*, 325, 373-381 (1991)]. Ostala proučavanja pokazuju zaštitne učinke HDL protiv napredovanja ateroskleroze. Stoga je HDL postao bitan čimbenik kod tretiranja oboljenja s povećanim razinama kolesterola [Miller i ostali, *Br. Med. J.*, 282, 1741-1744 (1981); Picardo i ostali, *Arteriosclerosis*, 6, 434-441 (1986); Macikinnon i ostali, *J. Biol. Chem.*, 261, 2548-2552 (1986)].

Dijabetes je povezan s brojnim komplikacijama i također pogađa na veliku populaciju. Ovo oboljenje je obično povezano s ostalim oboljenjima kao što su debljina, hiperlipidemija, visoki tlak i angina. Dobro je utvrđeno da neodgovarajuće tretiranje može pogoršati oslabljenu toleranciju glukoze i otpornost na inzulin, tako vodeći do otvorenog dijabetesa. Dalje, pacijenti s otpornosti na inzulin i tipom 2 dijabetesa često imaju povećane trigliceride i niske koncentracije HDL-kolesterola i zato imaju veći rizik kardiovaskularnih oboljenja. Sadašnja terapija za ova oboljenja uključuje sulfoniluree i digvanide skupa s inzulinom. Ova vrsta terapije može dovesti od blage do jake hipoglikemije, koja može voditi u komu i u nekim slučajevima do smrti, kao rezultat nezadovoljavajućeg glikemičnog nadzora sa strane ovih lijekova. Tiazolidindioni su nedavno dodani lijekovima za tretiranje dijabetesa, kao lijekovi koji imaju senzitivno djelovanje na inzulin. Tiazolidindioni se prepisuju sami ili u kombinaciji s ostalim antidijabetičkim sredstvima kao što su troglitazoni, rosiglitazoni i pioglitazoni. Oni su korisni kod tretiranja dijabetesa i metabolizma lipida ali se sumnja na njih da uzrokuju nastajanje tumora i da uzrokuju nedjelovanje jetre, što može dovesti do zatajenja jetre. Dalje, pojavili su se ozbiljni neželjeni pokrajnji učinci kod proučavanja životinja i/ili ljudi koja uključuju srčanu hipertrofiju, razrjeđenje hema i otrovanja jetre u nekoliko glitazona u stadiju kliničkih ispitivanja. Nedostatak je idiosinkratičnost. Sada postoji potreba za sigurnim i učinkovitim lijekom, za tretiranje otpornosti na inzulin, dijabetes i hiperlipidemiju [*Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*: 109(4), S548-9 (2001)].

Debljina je drugi važan zdravstveni problem koji je povezan s povećanom bolešljivošću i smrtnošću. To je metabolički poremećaj u kojem se višak masti nakuplja u tijelu. Premda je njegova etiologija nejasna, općenita slika uključuje višak unešenih kalorija nad potrošenim. Različite terapije kao što su način prehrane, vježbanje, potiskivanje apetita, inhibicija apsorpcije masti itd, su se koristile radi suzbijanja debljine. Međutim su bitne djelotvornije terapije za tretiranje ove abnormalnosti, jer je debljina blisko povezana s nekoliko oboljenja, kao što su koronarno srčano oboljenje, udar, dijabetes, kostobolja, osteoartritis, hiperlipidemija i smanjena fertilitnost. Također dovodi do socioloških i psiholoških problema. [*Nature Reviews: Drug Discovery*: 1(4), 276-86 (2002)].

"Peroxisome Proliferator Activated Receptor" (PPAR) je član receptorske obitelji steroidnih/retinoidnih/tiroidnih hormona. PPAR α , PPAR γ i PPAR δ su identificirani kao podvrste PPARa. Prošireni prikazi koji se tiču PPARa, njihove uloge u različitim stanjima oboljenja su naširoko objavljene [*Endocrine Reviews*, 20(5), 649-688 (1999); *J. Medicinal Chemistry*, 43(4), 58-550 (2000); *Cell*, 55, 932-943 (1999); *Nature*, 405, 421-424 (2000); *Trends in Pharmacological Sci.*, 469-473 (2000)]. Za aktivaciju PPAR γ je nađeno da igra središnju ulogu u inicijaciji i reguliranju adipocitne diferencijacije [*Endocrinology*, 135, 798-800, (1994)] i homeostaze energije [*Cell*, 83, 803-812 (1995); *Cell*, 99, 239-242 (1999)]. Agonisti PPAR γ bi trebali stimulirati terminalnu diferencijaciju adipocitnih prekursora i uzrokovati morfološke i molekularne promjene karakteristične za više diferencirana, manje maligna stanja. Tijekom adipocitne diferencijacije, nekoliko visoko specijaliziranih proteina je inducirano, koji su uključeni u skladištenje i metabolizam masti. Prihvaćeno je da aktivacija PPAR γ vodi ekspresiji CAP gena [*Cell biology*, 95, 14751-14756, (1998)], međutim, prava veza od aktivacije PPAR γ do promjena u metabolizmu glukoze i smanjenju otpornosti prema inzulinu u mišićima nije razjašnjena. PPAR α je uključen u stimulaciju β -oksidacije masnih kiselina [*Trends Endocrine. Metabolism*, 4, 291-296 (1993)] rezultirajući u smanjenju cirkuliranja slobodnih masnih kiselina u plazmi [*Current Biol.*, 5, 618-621 (1995)]. Nedavno je uloga aktivacije PPAR γ u terminalnoj diferencijaciji adipocitnih prekursora implicirana u tretiranju raka. [*Cell*, 79, 1147-1156 (1994); *Cell*, 377-389 (1996); *Molecular Cell*, 465-470 (1998); *Carcinogenesis*, 1949-1953 (1998); *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 94, 237-241 (1997); *Cancer Research*, 58, 3344-3352 (1998)]. S obzirom da se PPAR γ ekspresira u određenim stanicama konzistentno, PPAR γ agonisti bi trebali voditi do neotrovne kemoterapije. Postoji rastuća evidencija da PPAR agonisti mogu također utjecati na kardiovaskularni sustav preko PPAR receptora kao i izravno mijenjajući funkciju stijenke krvnih žila [*Med. Res. Rev.*, 20(5), 350-366 (2000)].

Za agoniste PPAR α je nađeno da su korisni u tretiranju debljine (WO 97/36579). Dvojni PPAR α i γ agonisti su predloženi kao korisni za Sindrom X (WO 97/25042). PPAR γ agonisti i inhibitori HMG-CoA reduktaze su pokazali sinergizam i ukazali na korisnost kombiniranja kod terapije ateroskleroze i ksantome (EP 0753 298).

Leptin je protein koji je, kada je vezan na receptor leptina, uključen u slanje signala sitosti hipotalamusu. Otpornost na leptin bi stoga trebala voditi višku unošenja hrane, smanjenoj potrošnji energije, debljini, umanjenoj toleranciji prema glukozi i dijabetesu [*Science*, 269, 543-46 (1995)]. Izvješteno je da senzitivatori inzulina snižavaju koncentraciju leptina u plazmi [*Proc. Natl. Acad. Sci.*, 93, 5793-5796 (1996): WO 98/02159].

Za brojne spojeve koji pripadaju β -aril- α -hidroksipropanskim kiselinama i njihovim derivatima je izvješćeno da su korisni kod tretiranja hiperlipidemije, hiperkolesterolemije i hiperglikemije [US 5,306,726, US 5,985,884, US 6,054,453, US 6,130,214, EP 90 3343, PCT publikacije br. WO 91/19702, WO 94/01420, WO 94/13650, WO 95/03038, WO 95/17394, WO 96/04260, WO 96/04261, WO 96/33998, WO 97/25042, WO 97/36579, WO 98/28534, WO 99/08501, WO 99/16758, WO 99/19313, WO 99/20614, WO 00/23417, WO 00/23445, WO 00/23451, WO 01/53257].

Sažetak izuma

Cilj ovog izuma je razviti nove spojeve predstavljene općenitom formulom (I) koji će se koristiti kao sredstva protiv hipokolesterolemije, hipolipidemije, hipolipoproteinemije, debljine i hiperglikemije koja mogu imati dodatni učinak snižavanja tjelesne težine i korisne učinke u tretiranju i/ili profilaksi oboljenja uzrokovanih hiperlipidemijom, oboljenjima klasificiranim pod sindrom X i aterosklerozom.

Glavni cilj sadašnjeg izuma je osigurati nove β -aril- α -supstituirane propanske kiseline predstavljene općom formulom (I), njihove derivate, njihove analoge, njihove tautomerne oblike, njihove stereoizomere, njihove polimorfe, njihove farmaceutski prihvatljive soli, njihove farmaceutski prihvatljive solvate i farmaceutske pripravke koji sadržavaju njih ili njihove smjese.

Jedan drugi cilj sadašnjeg izuma je osigurati nove β -aril- α -supstituirane propanske kiseline predstavljene općom formulom (I), njihove derivate, njihove analoge, njihove tautomerne oblike, njihove stereoizomere, njihove polimorfe, njihove farmaceutski prihvatljive soli, njihove farmaceutski prihvatljive solvate i farmaceutske pripravke koji sadržavaju njih ili njihove smjese, a koje imaju povećane aktivnosti, bez toksičnih učinaka ili sa smanjenim toksičkim učinkom.

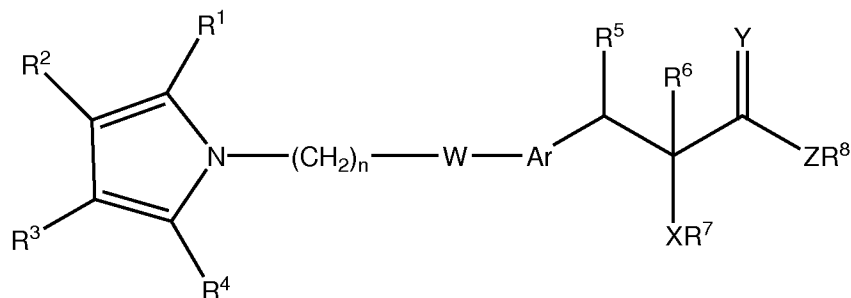
Još jedan cilj ovog izuma je osigurati postupak pripreme novih β -aril- α -supstituiranih propanskih kiselina predstavljenih općom formulom (I), njihove derivate, njihove analoge, njihove tautomerne oblike, njihove stereoizomere, njihove farmaceutski prihvatljive soli, njihove farmaceutski prihvatljive solvate.

Još jedan drugi cilj sadašnjeg izuma je osigurati farmaceutske pripravke koji sadržavaju spojeve općenite formule (I), njihove derivate, njihove analoge, njihove tautomerne oblike, njihove stereoizomere, njihove polimorfe, njihove farmaceutski prihvatljive soli, njihove farmaceutski prihvatljive solvate ili njihove smjese u kombinaciji s pogodnim nosačima, otapalima, razrjeđivačima i ostalim medijima koji se normalno primjenjuju u pripravi takvih pripravaka.

Daljnji cilj sadašnjeg izuma je osigurati postupak pripreme međuspojeva uključenih u postupak.

Detaljan opis izuma

Prema tome se sadašnji izum odnosi na spojeve općenite formule (I),



(I)

njihove derivate, njihove analoge, njihove tautomerne oblike, njihove stereoizomere, njihove polimorfe, njihove farmaceutski prihvatljive soli, njihove farmaceutski prihvatljive solvate, gdje R^2 i R^3 predstavljaju vodik, a R^1 , R^4 mogu biti isti ili različiti, i neovisno predstavljaju vodik, haloalkil, perhaloalkil, nitro, cijano, formil,

ili supstituirane ili nesupstituirane skupine odabrane od ravnog ili razgranatog (C_1 - C_6)alkila, ravnog ili razgranatog (C_2 - C_6)alkenila, ravnog ili razgranatog (C_2 - C_6)alkinila, (C_3 - C_7)cikloalkila, (C_3 - C_7)cikloalkenila, arila, aralkila, heterociklila, heteroarila, heterociklil(C_1 - C_6)alkila, heteroar(C_1 - C_6)alkila,

acila, aciloksi,

karboksilnu kiselinu i njene derivate kao što su esteri i amidi,

hidroksialkila, aminoalkila, monosupstituiranih ili disupstituiranih aminoalkila, alkoksialkila, ariloksialkila, aralkoksialkila,

(C_1 - C_6)alkiltio, tio(C_1 - C_6)alkila, ariltio,

derivate sulfenila i sulfonilnih skupina, sulfonske kiseline i njenih derivata;

n predstavlja cijeli broj 2,

W predstavlja O, S ili NR^9 , gdje R^9 predstavlja vodik, (C_1 - C_6)alkilne ili arilne skupine;

Ar predstavlja supstituiranu ili nesupstituiranu divalentnu samu ili spoenu aromatsku, heteroaromatsku skupinu;

R^5 i R^6 predstavljaju oba vodik ili skupa predstavljaju vezu;

X predstavlja O ili S;

R^7 predstavlja vodik, perfluor(C_1 - C_{12})alkil, supstituirane ili nesupstituirane skupine odabrane od ravnog ili razgranatog (C_1 - C_{12})alkila, ciklo(C_3 - C_6)alkila, arila, ar(C_1 - C_{12})alkila, heteroarila, heteroar(C_1 - C_{12})alkila, heterociklila, alkoksialkila, ariloksialkila, alkoksikarbonila, ariloksikarbonila, cikloalkiloksikarbonila, alkilaminokarbonila, arilaminokarbonila ili acilne skupine;

Y predstavlja O ili S;

Z predstavlja O, S ili NR^{10} gdje R^{10} predstavlja vodik ili supstituirane ili nesupstituirane skupine odabrane od (C_1 - C_6)alkilne, arilne, ar(C_1 - C_6)alkilne, hidroksi(C_1 - C_6)alkilne, amino(C_1 - C_6)alkilne, heteroarilne ili heteroar(C_1 - C_6)alkilne skupine;

R^8 predstavlja vodik ili supstituirane ili nesupstituirane skupine odabrane od ravne ili razgranate (C_1 - C_6)alkilne, arilne, ar(C_1 - C_6)alkilne, heteroarilne, heteroar(C_1 - C_6)alkilne, heterociklilne, heterociklilalkilne, hidroksialkilne, alkoksialkilne ili alkilaminoalkilne skupine;

R^{10} i R^8 skupa mogu činiti 5- ili 6-članu supstituiranu ili nesupstituiranu heterocikličku prstenastu strukturu koja sadržava jedan ili više heteroatoma odabranih od O, N ili S.

Različite skupine, radikali i supstituenti korišteni bilo gdje u specifikaciji su opisani u sljedećim paragrafima, osim ukoliko to nije specifično opisano negdje drugdje:

Izraz "alkil" korišten ovdje, bilo sam bilo u kombinaciji s ostalim radikalima, označava ravni ili razgranati radikal koji sadržava jedan do dvanaest ugljika, kao što su metil, etil, *n*-propil, *iso*-propil, *n*-butil, *sec*-butil, *tert*-butil, amil, *t*-amil, *n*-amil, *n*-pentil, *n*-heksil, *iso*-heksil, heptil, oktil i slični.

Izraz "alkenil" korišten ovdje, bilo sam bilo u kombinaciji s ostalim radikalima, označava ravni ili razgranati radikal koji sadržava jedan do dvanaest ugljika, kao što su vinil, alil, 2-butenil, 3-butenil, 2-pentenil, 3-pentenil, 4-pentenil, 2-heksenil, 3-heksenil, 4-heksenil, 5-heksenil, 2-heptenil, 3-heptenil, 4-heptenil, 5-heptenil, 6-heptenil i slični. Izraz "alkenil" uključuje diene i triene ravnih ili razgranatih lanaca.

Izraz "alkinil" korišten ovdje, bilo sam bilo skupa s ostalim radikalima, označava ravni ili razgranati radikal koji sadržava jedan do dvanaest ugljika, kao što su etinil, 1-propinil, 2-propinil, 1-butenil, 2-butenil, 3-butenil, 1-pentinil, 2-pentinil, 3-pentinil, 4-pentinil, 1-heksinil, 3-heksinil, 4-heksinil, 5-heksinil i slični. Izraz "alkinil" uključuje di- i tri-ine.

Izraz "ciklo(C_3 - C_7)alkil" korišten ovdje, bilo sam bilo skupa s ostalim radikalima sadržava radikal s tri do sedam ugljika, kao što su ciklopropil, ciklobutil, ciklopentil, cikloheksil, cikloheptil i slični.

Izraz "ciklo(C_3 - C_7)alkenil" korišten ovdje, bilo sam bilo skupa s ostalim radikalima sadržava radikal s tri do sedam ugljika, kao što su ciklopropenil, 1-ciklobutenil, 2-ciklobutenil, 1-ciklopentenil, 2-ciklopentenil, 3-ciklopentenil, 1-cikloheksenil, 2-cikloheksenil, 3-cikloheksenil, 1-cikloheptenil, cikloheptadienil, cikloheptatrienil i slični.

Izraz "alkoksi" korišten ovdje, bilo sam bilo skupa s ostalim radikalima, označava radikal alkil, kako je određen gore, prikvačen izravno na kisikov atom, kao što je metoksi, etoksi, *n*-propoksi, *iso*-propoksi, *n*-butoksi, *t*-butoksi, *iso*-butoksi, pentiloksi, heksiloksi i slični.

Izraz "alkenoksi" korišten ovdje, bilo sam bilo skupa s ostalim radikalima, označava radikal alkenil, kako je određen gore, prikvačen na atom kisika, kao što su viniloksi, aliloksi, butenoksi, pentenoksi, heksenoksi i slični.

Izraz "ciklo(C₃-C₇)alkoksi" korišten ovdje, bilo sam bilo skupa s ostalim radikalima sadržava radikal s tri do sedam ugljika, kao što su ciklopropiloksi, ciklobutiloksi, ciklopentiloksi, cikloheksiloksi, cikloheptiloksi i slični.

5 Izraz "halo" ili "halogen" korišten ovdje, bilo sam bilo skupa s ostalim radikalima, kao što su "haloalkil", "perhaloalkil" itd. se odnosi na fluor, klor, brom ili jod skupinu. Izraz "haloalkil" označava radikal alkil, kako je gore određen, supstituiran s jednim ili više halogena kao što su perhaloalkil, poželjnije, perfluor(C₁-C₆)alkil kao što je fluormetil, difluormetil, trifluormetil, fluoretil, difluoretil, trifluoretil, mono ili polihalo supstituirane metilne, etilne, propilne, butilne, pentilne ili heksilne skupine. Izraz "haloalkoksi" označava haloalkil, kako je određen gore, izravno prikvačen na atom kisika, kao što su fluormetoksi, klormetoksi, fluoretoksi, kloretoxi skupine i slične. Izraz "perhaloalkoksi" 10 označava perhaloalkilni radikal, kako je određen gore, izravno prikvačen na atom kisika, trifluormetoksi, trifluoretoksi i slični.

Izraz "aril" ili "aromatski" korišten ovdje, bilo sam bilo skupa s ostalim radikalima, odnosi se na neki po izboru supstituirani aromatski sustav koji sadržava jedan, dva ili tri prstena, gdje takvi prsteni mogu biti prikvačeni skupa kao privjesak ili mogu biti fuzirani, kao fenil, naftil, tetrahidronaftil, indan, bifenil i slični. Izraz "aralkil" označava neku alkilnu skupinu, kako je određena gore, prikvačenu na neki aril, kao što je benzil, fenetil, naftilmetil i slični. Izraz "ariloksi" označava neki arilni radikal, kako je određen gore, prikvačen na neku alkoksi skupinu, kao što je fenoksi, naftiloksi i slične, koje mogu biti supstituirane. Izraz "aralkoksi" označava neki arilalkil, kako je određen gore, kao što je 20 benziloksi, fenetiloksi, naftilmetiloksi, fenilpropiloksi i slične, koje mogu biti supstituirane. Izraz "heterociklil" ili "heterociklični" korišten ovdje, bilo sam bilo skupa s ostalim radikalima je namjeravan da uključuje zasićene, djelomično zasićene i nezasićene prstenaste radikale, heteroatomi su odabrani od dušika, sumpora i kisika. Primjeri zasićenih heterocikličkih radikala uključuju aziridinil, azetidil, benzotiazolil, pirolidinil, imidazolidinil, piperidinil, piperazinil, 2-oksopiperidinil, 4-oksopiperidinil, 2-oksopiperazinil, 3-oksopiperazinil, morfolinil, tiomorfolinil, 25 2-oksomorfolinil, azepinil, diazepinil, oksapinil, tiazepinil, oksazolidinil, tiazolidinil i slični; primjeri djelomično zasićenih heterocikličkih radikala uključuju dihidrotiofen, dihidropiran, dihidrofuran, dihidrotiazol i slični.

Izraz "heteroaril" ili "heteroaromatski" korišten ovdje, bilo sam bilo skupa s ostalim radikalima, predstavlja po izboru supstituirane nezasićene 5- do 6-člane heterocikličke radikale koji sadržavaju jedan ili više hetero atoma odabranih od 30 O, N ili S, prikvačene na neku arilnu skupinu, kao što je piridil, tienil, furil, pirolil, oksazolil, tiazolil, imidazolil, izoksazolil, oksadiazolil, tetrazolil, benzopiranil, benzofuranil, benzotienil, indolinil, indolil, kinolinil, pirimidinil, pirazolil, kinazolinil, pirimidonil, benzoksazinil, benzoksazonil, benzotiazinil, benzotiazinonil, benzoksazolil, benzotiazolil, benzimidazolil i slični.

35 Izraz "heterociklil(C₁-C₁₂)alkil" korišten ovdje, bilo sam bilo skupa s ostalim radikalima, predstavlja heterocikličnu skupinu, kako je određena gore, supstituiranu s nekom alkilnom skupinom od jedan do dvanaest ugljika, kao što su pirolidinalkil, piperidinalkil, morfolinalkil, tiomorfolinalkil, oksazolinalkil i slične, koje mogu biti supstituirane. Izraz "heteroaralkil" korišten ovdje, bilo sam bilo skupa s ostalim radikalima, označava heteroarilnu skupinu, kako je određena gore, prikvačena na ravan ili razgranat zasićeni ugljikov lanac koji sadržava 1 do 6 ugljika, kao što su 40 (2-furil)metil, (3-furil)metil, (2-tienil)metil, (3-tienil)metil, (2-piridil)metil, 1-metil-1-(2-pirimidil)etil i slični. Izrazi "heteroariloksi", "heteroaralkoksi", "heterocikloksi", "heterocililalkoksi" označava heteroarilne, heteroarilalkilne, heterociklilne, odnosno heterocililalkilne skupine, kako su određene gore, prikvačene na neki atom kisika.

Izraz "acil" korišten ovdje, bilo sam ili skupa s ostalim radikalima, odnosi se na radikal koji sadržava jedan do osam 45 ugljika kao što su formil, acetil, propanoil, butanoil, *iso*-butanoil, pentanoil, heksanoil, heptanoil, benzoil i slične, koje mogu biti supstituirane.

Izraz "aciloksi" korišten ovdje, bilo sam ili skupa s ostalim radikalima, odnosi se na radikal acil, kako je određen gore, izravno prikvačen na neki atom kisika, kao što je acetiloksi, propioniloksi, butanoiloksi, *iso*-butanoiloksi, benzoiloksi i 50 slični.

Izraz "acilamino" korišten ovdje, bilo sam ili skupa s ostalim radikalima, označava neku acilnu skupinu kako je određena ranije prikvačenu na neku amino-skupinu i može biti CH₃CONH, C₂H₅CONH, C₃H₇CONH, C₄H₉CONH, C₆H₅CONH i 55 slični, koji mogu biti supstituirani.

Izraz "monosupstituirani amino" korišten ovdje, bilo sam bilo skupa s ostalim radikalima, predstavlja neku amino-skupinu, supstituiranu s jednom skupinom odabranom od (C₁-C₆)alkilnih, supstituiranih alkilnih, arilnih, supstituiranih arilnih ili arilalkilnih skupina. Primjeri monoalkilamino skupine uključuju metilamin, etilamin, *n*-propilamin, *n*-butilamin, *n*-pentilamin i slične i mogu biti supstituirane. 60

Izraz "disupstituirani amino" korišten ovdje, bilo sam bilo skupa s ostalim radikalima, označava amino-skupinu, supstituiranu s dva radikala koji mogu biti isti ili različiti odabrani od (C₁-C₆)alkilnih, supstituiranih alkilnih, arilnih, supstituiranih arilnih ili arilalkilnih skupina, kao što su dimetilamino, metiletilamino, dietilamino, fenilmetil amino i slične i mogu biti supstituirane.

5

Izraz "arilamino" korišten ovdje, bilo sam bilo skupa s ostalim radikalima, odnosi se na neku arilnu skupinu, kako je određena gore, vezana preko amino koji ima slobodnu valenciju od atoma dušika, kao što su fenilamino, naftilamino, N-metil anilino i slične i mogu biti supstituirane.

10 Izraz "aralkilamino" korišten ovdje, bilo sam ili skupa s ostalim radikalima, označava arilalkilnu skupinu kako je određena gore vezanu preko amino koji ima slobodnu valenciju od atoma dušika, na primjer benzilamino, fenetilamino, 3-fenilpropilamino, 1-naftilmetilamino, 2-(1-naftil)etilamino i slične i mogu biti supstituirane.

15 Izraz "okso" ili "karbonil" korišteni ovdje, bilo sami (-C=O-) ili skupa s ostalim radikalima, kao što je "alkilkarbonil", predstavlja karbonilni radikal (-C=O-) supstituiran s nekim alkilnim radikalom kao što su acilni ili alkanoilni, kako je opisano gore.

20 Izraz "karboksilna kiselina" korišten ovdje, sam ili skupa s ostalim radikalima, označava -COOH skupinu, i uključuje derivate karboksilne kiseline, kao što su esteri i amidi. Izraz "ester" korišten ovdje, sam ili skupa s ostalim radikalima, označava -COO- skupinu, i uključuje derivate karboksilne kiseline, gdje su esterski dio alkoksikarbonil, kao što je metoksikarbonil, etoksikarbonil i slični, koji mogu biti supstituirani; ariloksikarbonilna skupina kao što su fenoksikarbonil, naftiloksikarbonil i slični, koji mogu biti supstituirani; aralkoksikarbonilna skupina kao što su benziloksikarbonil, fenetiloksikarbonil, naftilmetoksikarbonil i slične, koje mogu biti supstituirane; heteroariloksikarbonil, heteroaraloksikarbonil, gdje je heteroarilna skupina kako je određena gore, koja može biti supstituirana; heterocikliloksikarbonil, gdje je heterociklična skupina kako je određena ranije, koja može biti supstituirana.

30 Izraz "amid" korišten ovdje, sam ili skupa s ostalim radikalima, predstavlja neki aminokarbonilni radikal (H₂N-C=O-), gdje je amino-skupina mono- ili di-supstituirana ili nesupstituirana, kao što su metilamid, dimetilamid, etilamid, dietilamid i slični. Izraz "aminokarbonil" korišten ovdje, bilo sam ili skupa s ostalim radikalima, s ostalim izrazima kao što su "aminokarbonilalkil", "n-alkilaminokarbonil", "N-arilaminokarbonil", "N,N-dialkilaminokarbonil", "N-alkil-N-arilaminokarbonil", "N-alkil-N-hidroksiaminokarbonil" i "N-alkil-N-hidroksiaminokarbonilalkil", supstituiran ili nesustituiran. Izrazi "N-alkilaminokarbonil" i "N,N-dialkilaminokarbonil" označavaju aminokarbonilne radikale, kako su određeni gore, koji su supstituirani s jednim, odnosno s dva alkilna radikala. Poželjni su "niži alkilaminokarbonili" koji imaju (C₁-C₆) niže alkilne radikale, kako su opisani gore, prikvačene na aminokarbonilni radikal. Izrazi "N-arilaminokarbonil" i "N-alkil-N-arilaminokarbonil" označavaju aminokarbonilne radikale supstituirane ili s jednim arilnim radikalom, odnosno jednim alkilnim i jednim arilnim radikalom. Izraz "aminokarbonilalkil" uključuje alkilne radikale supstituirane s aminokarbonilnim radikalima.

40 Izraz "hidroksialkil" korišten ovdje, bilo sam ili skupa s ostalim radikalima, se odnosi na alkilnu skupinu, kako je određena gore, supstituiranu s jednim ili više hidroksilnih radikala, kao što su hidroksimetil, hidroksietil, hidroksipropil, hidroksibutil, hidroksipentil, hidroksiheksil i slični.

45 Izraz "aminoalkil" korišten ovdje, sam ili skupa s ostalim radikalima, označava amino (-NH₂) skupinu prikvačenu na neki alkilni radikal, kako je određeno gore, koji može biti supstituiran, kao što su mono- i di-supstituirani aminoalkil. Izraz "alkilamino" korišten ovdje, sam ili skupa s ostalim radikalima, označava neki alkilni radikal, kako je određeno gore, prikvačen na neku amino skupinu, koja može biti supstituirana, kao što su mono- i di-supstituirani alkilamino.

50 Izraz "alkoksialkil" korišten ovdje, sam ili skupa s ostalim radikalima je namjeravan da uključi neku alkoksilnu skupinu, kako je određeno gore, prikvačenu na neku alkilnu skupinu, kao što su metoksimetil, etoksimetil, metoksietil, etoksietil i slični. Izraz "ariloksialkil" korišten ovdje, sam ili skupa s ostalim radikalima, uključuje fenoksimetil, naftiloksimetil i slične. Izraz "aralkoksialkil" korišten ovdje, bilo sam bilo skupa s ostalim radikalima, uključuje C₆H₅CH₂OCH₂, C₆H₅CH₂OCH₂CH₂ i slične.

55 Izrazi "(C₁-C₁₂)alkiltio" ili "(C₁-C₆)alkiltio" korišteni ovdje, bilo sami ili skupa s ostalim radikalima, označavaju ravni ili razgranati ili ciklički monovalentni supstituent koji obuhvaća alkilnu skupinu od jednog do dvanaest ugljikovih atoma, kako je određeno gore, povezanih kroz dvovalentni atom sumpora koji ima slobodnu valenciju od atoma sumpora, kao što su metiltio, etiltio, propiltio, butiltio, pentiltio i slične. Primjeri cikličkih alkiltio su ciklopropiltio, ciklobutiltio, ciklopentiltio, cikloheksiltio i slični, koji mogu biti supstituirani.

60

Izrazi "tio(C₁-C₁₂)alkil" ili "tio(C₁-C₆)alkil" korišteni ovdje, bilo sami ili skupa s ostalim radikalima, predstavljaju neku alkilnu skupinu, kako je određena gore, prikvačenu na skupinu formule -SR', gdje R' predstavlja vodik, alkilnu ili arilnu skupinu, na primjer tiometil, metiltiometil, feniltiometil i slične, koje mogu biti supstituirane.

5 Izraz "ariltio" korišten ovdje, bilo sam ili skupa s ostalim radikalima, odnosi se na neku arilnu skupinu, kako je određena gore, povezanu preko dvovalentnog atoma sumpora, koja ima slobodnu valenciju od atoma sumpora kao što su feniltio, naftiltio i slične.

10 Izraz "(C₁-C₁₂)alkoksikarbonilamino" korišten ovdje, sam ili skupa s ostalim radikalima, označava neku alkoksikarbonilnu skupinu, kako je određena gore, prikvačenu na neku amino-skupinu, kao što su metoksikarbonilamino, etoksikarbonilamino i slične. Izraz "ariloksikarbonilamino" korišten ovdje, sam ili skupa s ostalim radikalima, označava neku ariloksikarbonilnu skupinu, kako je određena gore, prikvačenu na neku amino-skupinu, kao što su C₆H₅OCONH, C₆H₅OCONCH₃, C₆H₅OCONC₂H₅, C₆H₄(CH₃O)CONH, C₆H₄(OCH₃)OCONH i slične. Izraz "aralkoksikarbonilamino" korišten ovdje, sam ili skupa s ostalim radikalima, označava neku aralkoksikarbonilnu skupinu, kako je određena gore, prikvačenu na neku amino skupinu C₆H₅CH₂OCONH, C₆H₅CH₂CH₂CH₂OCONH, C₆H₅CH₂OCONCH₃, C₆H₅CH₂OCONC₂H₅, C₆H₄(CH₃)CH₂OCONH, C₆H₄(OCH₃)CH₂OCONH i slične.

20 Izrazi "aminokarbonilamino", "alkilaminokarbonilamino", "dialkilaminokarbonilamino" korišteni ovdje, sami ili skupa s ostalim radikalima, označavaju karbonilamino (-CONH₂) skupinu, prikvačenu na amino (NH₂), alkilamino skupinu ili dialkilamino skupinu, gdje je alkilna skupina kako je određena gore.

Izraz "alkoksiamino" korišten ovdje, sam ili skupa s ostalim radikalima, označava neku alkoksi skupinu, kako je određena gore, prikvačenu na neku amino-skupinu. Izraz "hidroksiamino" korišten ovdje, sam ili skupa s ostalim radikalima, označava -NHOH skupinu i može biti supstituirana.

25 Izrazi "sulfenil" ili "sulfenil i njegovi derivati" korišteni ovdje, sami ili skupa s ostalim radikalima, označavaju dvovalentnu skupinu, -SO- ili RSO, gdje je R supstituiran ili nesupstituiran alkil, aril, heteroaril, heterociklil i slični.

30 Izraz "sulfonil" ili "sulfoni i njegovi derivati" korišteni ovdje, bilo sami ili skupa s ostalim radikalima, s drugim izrazima kao što su alkilsulfonil, označavaju dvovalentni radikal -SO₂- ili RSO₂-, gdje je R supstituiran ili nesupstituiran alkil, aril, heteroaril, heterociklil i slični. "Alkilsulfonil" označava alkilne radikale, kako su određeni gore, prikvačene na sulfonilne radikale, kao što su metilsulfonil, etilsulfonil, propilsulfonil i slični. Izraz "arilsulfonil" korišten ovdje, bilo sam ili skupa s ostalim radikalima, označava arilne radikale, kako su određeni gore, prikvačene na sulfonilni radikal, kao što je fenilsulfonil i slični.

35 Izraz "sulfonska kiselina ili njezini derivati" korišten ovdje, bilo sam ili skupa s ostalim radikalima, predstavlja SO₃H skupinu i njezine derivate kao što su sulfonilamino (SO₂NH₂); N-alkilaminosulfonilni i N,N-dialkilaminosulfonilni radikali, gdje je sulfonilamino skupina supstituirana s jednom, odnosno dvije alkilne skupine, kao što su N-metilaminosulfonil, N-etilaminosulfonil, N,N-dimetilaminosulfonil, N-metil-N-etilaminosulfonil i slični; N-arilaminosulfonil i N-alkil-N-arilaminosulfonil skupine gdje je sulfonilamino skupina supstituirana s jednim arilnim radikalom, ili jednim alkilnim i jednim arilnim radikalom; -SO₃R, gdje "R" predstavlja alkilne, arilne, aralkilne skupine, kako su određene gore, koje mogu biti supstituirane.

45 Izraz "supstituiran" korišten skupa s ostalim radikalima, namjerava uključiti pogodne supstituente na takve radikale kao što su supstituirani alkil, supstituirani alkenil, supstituirani alkinil, supstituirani cikloalkil, supstituirani aril itd., spomenuti bilo gdje u specifikaciji. Pogodni supstituenti uključuju, ali nisu ograničeni na slijedeće radikale, same ili skupa s ostalim radikalima, kao što su hidroksil, okso, halo, tio, nitro, amino, cijano, formil, amidino, gvanidino, hidrazino, alkil, haloalkil, perhaloalkil, alkoksi, haloalkoksi, perhaloalkoksi, alkenil, alkinil, cikloalkil, cikloalkenil, bicikloalkil, bicikloalkenil, alkoksi, alkenoksi, cikloalkoksi, aril, ariloksi, aralkil, aralkoksi, heterociklil, heteroaril, heterociklilalkil, heteroaralkil, heteroariloksi, heteroaralkoksi, heterocikliloksi, heterociklilalkoksi, heterociklilalkoksiacil, acil, aciloksi, acilamino, monosupstituiran ili disupstituiran amino, arilamino, aralkilamino, karboksilna kiselina i njezini derivati kao što su esteri i amidi, karbonilamino, hidroksialkil, aminoalkil, alkoksialkil, ariloksialkil, aralkoksialkil, alkiltio, tioalkil, ariltio, alkoksikarbonilamino, ariloksikarbonilamino, aralkiloksikarbonilamino, aminokarbonilamino, alkilaminokarbonilamino, alkoksiamino, hidroksil amino, sulfenilni derivati, sulfonilni derivati, sulfonska kiselina i njeni derivati.

60 Skupine R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ i Ar mogu biti supstituirane, gdje izraz "supstituirane" uključuje radikale kako su određeni gore, ili bilo koju skupinu spomenutu u specifikaciji.

Neki od gore određenih izraza se mogu pojaviti više nego jedanput u gore određenoj formuli (I) i nakon takvih pojavljivanja, svaki takav izraz može biti određen neovisno od drugoga.

Ukoliko je poželjnije da R^8 predstavlja (C_1-C_6) alkil, aralkil ili vodik; Z predstavlja O ili NH ili $N(C_1-C_3)$ alkil; Y predstavlja atom O; X predstavlja O ili S atom; R^7 predstavlja po izboru supstituirane skupine odabrane od ravnih ili razgranatih (C_1-C_6) alkilnih, aralkilnih ili arilnih radikala; R^5 i R^6 svaki predstavljaju H atom ili R^5 i R^6 skupa mogu predstavljati vezu; Ar predstavlja divalentnu fenilnu skupinu ili naftilnu skupinu koja je po izboru supstituirana; W predstavlja O ili S atom; n predstavlja cijeli broj 2; R^2 , R^3 predstavljaju vodik, a R^1 , R^4 predstavljaju formil, perhaloalkil, supstituirane ili nesupstituirane skupine odabrane od (C_1-C_6) alkilne, aralkilne, (C_3-C_6) cikloalkilne, arilne, heterociklilne, heteroarilne, heterociklilalkilne, heteroaralkilne, alkiltio, ariltio, acilne, alkoksikarbonilne, ariloksikarbonilne, karboksilnu kiselinu i njene derivate.

Još je poželjnije da R^8 predstavlja (C_1-C_3) alkil, aralkil ili vodik; Z predstavlja O atom; Y predstavlja atom O; X predstavlja O atom; R^7 predstavlja ravan ili razgranat (C_1-C_6) alkil, po izboru supstituiran s jednim ili više atoma halogena; R^5 i R^6 svaki predstavljaju H atom; Ar predstavlja divalentnu fenilnu skupinu, po izboru supstituiranu s halogenom, ravnim ili razgranatim alkilom, ravnim ili razgranatim alkoksi skupinama; W predstavlja O atom; n predstavlja cijeli broj 2; R^2 , R^3 svaki predstavlja vodikov atom, a R^1 , R^4 mogu biti isti ili različiti i predstavljaju po izboru supstituirane skupine odabrane od (C_1-C_6) alkilne, osobito, (C_1-C_4) alkilne kao što su skupine metilna, etilna, propilna, butilna; aralkilne skupine kao što su benzilna, fenetilna; hidroksialkilna osobito hidroksimetilna; aminoalkilna osobito aminometilna; arilna, osobito, fenilna po izboru supstituirana s jednom ili više skupina kao što su halo, nitro, cijano, alkilna, alkenilna, fenilna, alkoksi, 1,2-metilendioksi, heterociklilalkilna, heteroaralkilna, ariloksi, aralkilna, alkiltio, tioalkilna, hidroksilna, alkilkarboniloksi, halogen, amino, acilamino, alkilamino, acilna, aciloksi, alkilsulfinilna, alkilsulfonylna, ariltio, alkiltio, arilsulfonylna, arilsulfonylna, karboksilna kiselina i njezini derivati; heterociklilna, (C_3-C_6) cikloalkilne skupine; po izboru supstituirane heteroarilne skupine osobito, furilna, tienilna, kinolilna, benzofurilna, benzotienilna, piridilne skupine; alternativno R^1 , R^2 , R^3 predstavljaju atom vodika i R^4 predstavlja po izboru supstituirane skupine odabrane od arilne, 1,2-metilendioksifenilne, heteroarilne, kao što su furilna, piridilna, tienilna, benzofuranilna, benzotiofenilna i slične; (C_1-C_4) alkilne, alkiltio, alkoksi i acilne skupine.

Farmaceutski prihvatljive soli čine dio ovog izuma i namjeravano je da se odrede, ali ne ograniče na soli karboksilne kiseline kao što su alkalne kovinske soli kao Li, Na i K soli; alkalne zemljokovinske soli kao Ca i Mg soli; soli organskih baza kao što su lizin, arginin, gvanidin i njihovi derivati, koji mogu po izboru biti supstituirani, dietanolamin, holin, trometamin i slične; amonijeve ili supstituirane amonijeve soli i aluminiijeve soli. Soli mogu biti adicijske kiselinske soli, koje su određene, ali nisu ograničene na sulfat, bisulfat, nitrat, fosfat, perklorat, borat, hidrohalid, acetat, tartarat, maleat, fumarat, maleat, citrat, sukcinat, palmoat, metansulfonat, benzoat, salicilat, hidroksinaftoat, benzensulfonat, askorbat, glicerofosfat, ketoglutarat i slične. Farmaceutski prihvatljivi solvati mogu biti hidrati ili obuhvaćati ostala otapala za kristalizaciju kakva su alkoholi.

Pojedinačno korisni spojevi prema sadašnjem izumu uključuju

[(2R)-N(1S)]-2-Etoksi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirol-1-il)etoksi]fenil}-N-(2-hidroksi-1-feniletil)propanamid

[(2S)-N(1S)]-2-Etoksi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirol-1-il)etoksi]fenil}-N-(2-hidroksi-1-feniletil)propanamid

(±) 3-{4-[2-(2,4-dimetilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;

(+) 3-{4-[2-(2,4-dimetilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;

(-) 3-{4-[2-(2,4-dimetilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;

(±) 3-{4-[2-(2-etilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;

(+) 3-{4-[2-(2-etilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;

(-) 3-{4-[2-(2-etilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;

(±) 3-{4-[2-(2-formilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;

5 (+) 3-{4-[2-(2-formilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;

(-) 3-{4-[2-(2-formilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;

10 (±) 3-{4-[2-(2-acetilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;

(+) 3-{4-[2-(2-acetilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;

15 (-) 3-{4-[2-(2-acetilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;

20 (±) 3-{4-[2-(2-etil-5-metilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;

(+) 3-{4-[2-(2-etil-5-metilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;

25 (-) 3-{4-[2-(2-etil-5-metilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;

(±) 3-{4-[2-(5-metil-2-propilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;

30 (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-propilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;

35 (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-propilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;

(±) 3-{4-[2-(5-metil-2-*n*-butilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;

40 (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-*n*-butilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;

(-) 3-{4-[2-(5-metil-2-*n*-butilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;

45 (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;

50 (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;

(-) 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;

55 (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-metoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;

(+) 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-metoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;

60

- (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-metoksipropanska kiselina i njezine farmaceutske prihvatljive soli i njezini esteri;
- 5 (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metilfenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-propoksipropanska kiselina i njezine farmaceutske prihvatljive soli i njezini esteri;
- (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metilfenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-propoksipropanska kiselina i njezine farmaceutske prihvatljive soli i njezini esteri;
- 10 (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metilfenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-propoksipropanska kiselina i njezine farmaceutske prihvatljive soli i njezini esteri;
- (±) 3-{4-[2-(5-metil-3-fenilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutske prihvatljive soli i njezini esteri;
- 15 (+) 3-{4-[2-(5-metil-3-fenilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutske prihvatljive soli i njezini esteri;
- (-) 3-{4-[2-(5-metil-3-fenilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutske prihvatljive soli i njezini esteri;
- 20 (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metilfenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutske prihvatljive soli i njezini esteri;
- (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metilfenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutske prihvatljive soli i njezini esteri;
- 25 (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metilfenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutske prihvatljive soli i njezini esteri;
- 30 (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-(3-metilfenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutske prihvatljive soli i njezini esteri;
- (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(3-metilfenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutske prihvatljive soli i njezini esteri;
- 35 (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(3-metilfenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutske prihvatljive soli i njezini esteri;
- (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-(2-metilfenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutske prihvatljive soli i njezini esteri;
- 40 (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(2-metilfenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutske prihvatljive soli i njezini esteri;
- (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(2-metilfenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutske prihvatljive soli i njezini esteri;
- 45 (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metoksifenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutske prihvatljive soli i njezini esteri;
- 50 (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metoksifenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutske prihvatljive soli i njezini esteri;
- (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metoksifenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutske prihvatljive soli i njezini esteri;
- 55 (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-bromfenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutske prihvatljive soli i njezini esteri;
- 60

- (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-bromfenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutske prihvatljive soli i njezini esteri;
- 5 (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-bromfenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutske prihvatljive soli i njezini esteri;
- (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fluorfenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutske prihvatljive soli i njezini esteri;
- 10 (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fluorfenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutske prihvatljive soli i njezini esteri;
- (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fluorfenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutske prihvatljive soli i njezini esteri;
- 15 (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-klorfenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutske prihvatljive soli i njezini esteri;
- (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-klorfenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutske prihvatljive soli i njezini esteri;
- 20 (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-klorfenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutske prihvatljive soli i njezini esteri;
- (±) 3-{4-[2-(4-metil-2-fenilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutske prihvatljive soli i njezini esteri;
- 25 (+) 3-{4-[2-(4-metil-2-fenilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutske prihvatljive soli i njezini esteri;
- 30 (-) 3-{4-[2-(4-metil-2-fenilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutske prihvatljive soli i njezini esteri;
- (±) 3-{4-[2-(5-metil-2,3-difenilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutske prihvatljive soli i njezini esteri;
- 35 (+) 3-{4-[2-(5-metil-2,3-difenilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutske prihvatljive soli i njezini esteri;
- (-) 3-{4-[2-(5-metil-2,3-difenilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutske prihvatljive soli i njezini esteri;
- 40 (±) 3-{4-[2-(2,5-diizopropilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutske prihvatljive soli i njezini esteri;
- 45 (+) 3-{4-[2-(2,5-diizopropilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutske prihvatljive soli i njezini esteri;
- (-) 3-{4-[2-(2,5-diizopropilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutske prihvatljive soli i njezini esteri;
- 50 (±) 3-{4-[2-(5-izopropil-2-fenilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutske prihvatljive soli i njezini esteri;
- (+) 3-{4-[2-(5-izopropil-2-fenilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutske prihvatljive soli i njezini esteri;
- 55 (-) 3-{4-[2-(5-izopropil-2-fenilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutske prihvatljive soli i njezini esteri;
- 60

(±) 3-(4-{2-[2-(4-fluorfenil)-5-izopropil-4-fenilkarbamoilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksi)propanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;

(+) 3-(4-{2-[2-(4-fluorfenil)-5-izopropil-4-fenilkarbamoilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksi)propanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;

(-) 3-(4-{2-[2-(4-fluorfenil)-5-izopropil-4-fenilkarbamoilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksi)propanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;

(±) 3-{4-[2-(2-metiltiropirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksi)propanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;

(+) 3-{4-[2-(2-metiltiropirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksi)propanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;

(-) 3-{4-[2-(2-metiltiropirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksi)propanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;

(±) 3-{4-[2-(2,5-dietilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksi)propanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;

(+) 3-{4-[2-(2,5-dietilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksi)propanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;

(-) 3-{4-[2-(2,5-dietilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksi)propanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;

(±) 3-{4-[2-(5-etil-2-fenilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksi)propanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;

(+) 3-{4-[2-(5-etil-2-fenilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksi)propanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;

(-) 3-{4-[2-(5-etil-2-fenilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksi)propanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;

(±) 3-{4-[2-(5-etil-2-(2-feniletil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksi)propanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;

(+) 3-{4-[2-(5-etil-2-(2-feniletil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksi)propanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;

(-) 3-{4-[2-(5-etil-2-(2-feniletil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksi)propanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;

(±) 3-{4-[2-(5-metil-2-(3-metoksifenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksi)propanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;

(+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(3-metoksifenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksi)propanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;

(-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(3-metoksifenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksi)propanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;

(±) 3-{4-[2-(5-metil-2-cikloheksilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksi)propanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;

(+) 3-{4-[2-(5-metil-2-cikloheksilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksi)propanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;

(-) 3-{4-[2-(5-metil-2-cikloheksilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutske prihvatljive soli i njezini esteri;

(±) 3-{4-[2-(5-metil-2-bifenilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutske prihvatljive soli i njezini esteri;

(+) 3-{4-[2-(5-metil-2-bifenilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutske prihvatljive soli i njezini esteri;

(-) 3-{4-[2-(5-metil-2-bifenilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutske prihvatljive soli i njezini esteri;

(±) 3-{4-[2-(5-metil-2-(furan-2-il)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutske prihvatljive soli i njezini esteri;

(+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(furan-2-il)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutske prihvatljive soli i njezini esteri;

(-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(furan-2-il)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutske prihvatljive soli i njezini esteri;

(±) 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-metilfuran-2-il)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutske prihvatljive soli i njezini esteri;

(+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-metilfuran-2-il)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutske prihvatljive soli i njezini esteri;

(-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-metilfuran-2-il)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutske prihvatljive soli i njezini esteri;

(±) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-tiometilfenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutske prihvatljive soli i njezini esteri;

(+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-tiometilfenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutske prihvatljive soli i njezini esteri;

(-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-tiometilfenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutske prihvatljive soli i njezini esteri;

(±) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-cijanofenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutske prihvatljive soli i njezini esteri;

(+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-cijanofenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutske prihvatljive soli i njezini esteri;

(-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-cijanofenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutske prihvatljive soli i njezini esteri;

(±) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fenoksifenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutske prihvatljive soli i njezini esteri;

(+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fenoksifenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutske prihvatljive soli i njezini esteri;

(-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fenoksifenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutske prihvatljive soli i njezini esteri;

(±) 3-{4-[2-(5-metil-1'-(toluen-4-sulfonil)-1'H-[2,2']biprol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutske prihvatljive soli i njezini esteri;

- (+) 3-{4-[2-(5-metil-1'-(toluen-4-sulfonil)-1'H-[2,2']bi pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- 5 (-) 3-{4-[2-(5-metil-1'-(toluen-4-sulfonil)-1'H-[2,2']bi pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-(3,4-dimetoksifenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- 10 (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(3,4-dimetoksifenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(3,4-dimetoksifenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- 15 (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metansulfinilfenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metansulfinilfenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- 20 (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metansulfinilfenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-acetilaminofenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- 25 (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-acetilaminofenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- 30 (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-acetilaminofenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-(2-piperidin-1-il-etoksi)fenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- 35 (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-(2-piperidin-1-il-etoksi)fenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-(2-piperidin-1-il-etoksi)fenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- 40 (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-viniloksifenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- 45 (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-viniloksifenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-viniloksifenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- 50 (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fenilsulfonilfenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- 55 (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fenilsulfonilfenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fenilsulfonilfenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- 60

- (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fenilsulfinilfenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- 5 (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fenilsulfinilfenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-fenilsulfinilfenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- 10 (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metansulfonylfenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metansulfonylfenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- 15 (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metansulfonylfenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-cikloheksilmetoksifenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- 20 (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-cikloheksilmetoksifenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-cikloheksilmetoksifenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- 25 (±) 3-{4-[2-(2-benzoilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- 30 (+) 3-{4-[2-(2-benzoilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- (-) 3-{4-[2-(2-benzoilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- 35 (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-ciklopropilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- 40 (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-ciklopropilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-ciklopropilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- 45 (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-(benzofuran-2-il)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(benzofuran-2-il)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- 50 (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(benzofuran-2-il)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- (±) 3-{4-[2-(3-karboksimetil-2-metil-5-fenilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- 55 (+) 3-{4-[2-(3-karboksimetil-2-metil-5-fenilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- 60

- (-) 3-{4-[2-(3-karboksimetil-2-metil-5-fenilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- 5 (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-(benzo[1,3]dioksol-5-il)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(benzo[1,3]dioksol-5-il)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- 10 (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(benzo[1,3]dioksol-5-il)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-(naftalen-1-il)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- 15 (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(naftalen-1-il)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(naftalen-1-il)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- 20 (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-(3-benziloksifenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(3-benziloksifenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- 25 (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(3-benziloksifenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- 30 (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-bromtiofen-2-il)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-bromtiofen-2-il)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- 35 (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-bromtiofen-2-il)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-izopropoksifenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- 40 (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-izopropoksifenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- 45 (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-izopropoksifenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- (±) 3-{4-[2-(3,5-dimetil-2-fenilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- 50 (+) 3-{4-[2-(3,5-dimetil-2-fenilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- (-) 3-{4-[2-(3,5-dimetil-2-fenilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- 55 (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-(tiofen-2-il)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- 60

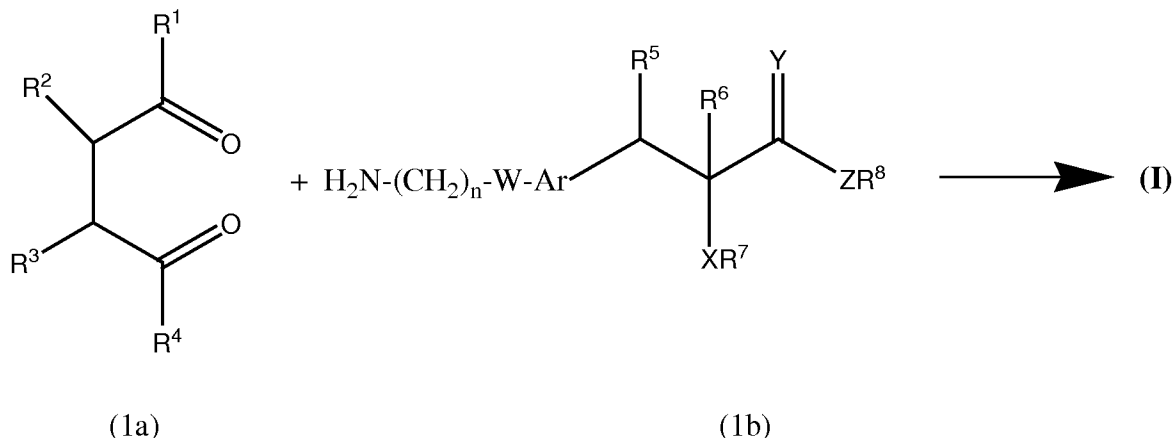
- (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(tiofen-2-il)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- 5 (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(tiofen-2-il)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-benziloksifenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- 10 (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-benziloksifenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-benziloksifenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- 15 (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-hidroksifenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-hidroksifenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- 20 (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-hidroksifenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- (±) 3-{4-[2-(2-fenilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- 25 (+) 3-{4-[2-(2-fenilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- 30 (-) 3-{4-[2-(2-fenilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-klortiofen-2-il)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- 35 (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-klortiofen-2-il)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- 40 (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-klortiofen-2-il)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-etoksifenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- 45 (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-etoksifenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-etoksifenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- 50 (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-metiltiofen-2-il)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- 55 (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-metiltiofen-2-il)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-metiltiofen-2-il)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- 60

- (±) 3-{4-[2-(2,3-dimetil-5-fenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- 5 (+) 3-{4-[2-(2,3-dimetil-5-fenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- (-) 3-{4-[2-(2,3-dimetil-5-fenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- 10 (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-(kinolin-2-il)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(kinolin-2-il)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- 15 (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(kinolin-2-il)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-(piridin-4-il)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- 20 (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(piridin-4-il)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- 25 (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(piridin-4-il)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-(piridin-2-il)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- 30 (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(piridin-2-il)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(piridin-2-il)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- 35 (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-(piridin-3-il)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- 40 (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(piridin-3-il)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(piridin-3-il)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- 45 (E/Z) 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksiprop-2-enska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- (E) 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksiprop-2-enska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- 50 (Z) 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksiprop-2-enska kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli i njezini esteri;
- 55 Znakovi (+) i (-) na početku imena ili broja spoja ima namjeru označiti desno ili lijevoskretajuće izomere spoja. Oni mogu sadržavati samo jedan optički izomer ili različite količine drugog optičkog izomera, zadržavajući čisti znak rotacije ravnine polariziranog svjetla (+) ili (-) kako može biti slučaj. Znak (±) na početku imena ili broja spoja ima namjeru ukazati na racemičnu smjesu dva enantiomera sa skoro nula čistom rotacijom ravnine polariziranog svjetla. Izraz "i njezini esteri" uključuje esterske derivate karboksilne kiseline, kako je određeno ranije, poželjno metilne ili

etilne estere. Sadašnji izum uključuje uporabu ne samo spojeva iz sadašnjeg izuma opisanih u formuli (I), nego također metaboličke produkte tih spojeva *in vivo* za tretiranje oboljenja spomenutih bilo gdje u specifikaciji.

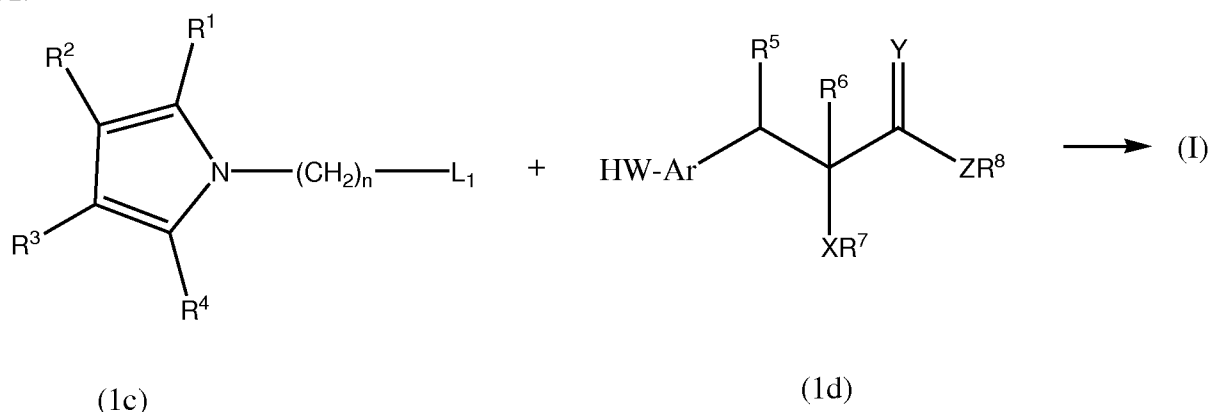
Sadašnji izum također osigurava načine pripreme novih spojeva opisanih u općenitoj formuli (I), njihove tautomerne oblike, njihove derivate, njihove analoge, njihove stereoizomere, njihove farmaceutski prihvatljive soli i njihove farmaceutski prihvatljive solvate, gdje R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , W, X, Y, Z, Ar i n su kako su određeni ranije. Ovi načini su opisani niže obuhvaćajući:

Put 1:



Reakcija spoja općenite formule (1a), gde su svi simboli kako su određeni ranije sa spojem formule (1b) koji može biti optički aktivan ili racemičan, gdje su svi simboli kako su određeni ranije da bi dobili spoj općenite formule (I) može se provesti korištenjem Paal-Knorr ciklizacije (Paal C. Ber., 1885, 18, 367; Knorr, L., Ber., 1885, 18, 299). Reakcija se može provesti na suhom ili u nazočnosti otapala ili njihove smjese kao što su tetrahidrofuran, heksan, cikloheksan, toluen, metanol, etanol, heptan, petrolej eter, ksilen, benzen, etilni acetat, *tert*-butilni acetat, 1,2-dikloretan, *iso*-propanol, dioksan, cikloheksan, acetonitril i slični. Temperatura reakcije može biti u rasponu od 0°C do temperature refluksa korištenog otapala. Nastala voda se može ukloniti korištenjem Dean Stark odijeljivača vode ili upijačima vode kao što su molekularna sita. Reakcija se može provesti u odsutnosti ili nazočnosti neke inertne atmosfere kao što je N_2 , He ili Ar. Reakcija se može provesti uz kisele uvjete koje osiguravaju kiseline kao što su octena kiselina, propanska kiselina, butirna kiselina, izobutirna kiselina, pivalna kiselina, *p*-toluensulfonska kiselina, kamforsumporna kiselina, benzensulfonska kiselina, trifluorocena kiselina, klorocena kiselina, klorpropanska kiselina, fenilocena kiselina, fenilpropanska kiselina, malonska kiselina, jantarna kiselina, benzojeva kiselina, halogenirana benzojeva kiselina, toluinska kiselina i slične. Mineralne kiseline kao što su HCl ili HBr se također mogu koristiti. Vrijeme reakcije može biti u rasponu od 5 minuta do 72 sata, poželjno od 1 do 48 sati.

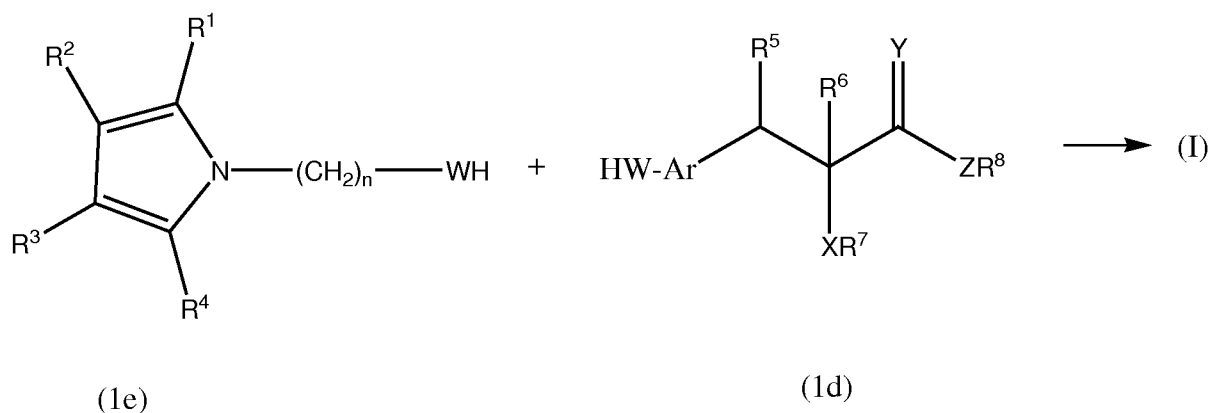
Put 2:



Reakcija spoja formule (1c), gdje su svi simboli kako su određeni ranije i L^1 predstavlja odlazeću skupinu kao što je atom halogena, *p*-toluensulfonat, metansulfonat, trifluormetansulfonat i slične sa spojem formule (1d) koji može biti optički aktivan ili racemičan, gdje je W bilo O ili S i svi ostali simboli su kako su određeni ranije, radi dobivanja spoja općenite formule (I). Ova reakcija se može provesti u nazočnosti otapala kao što su aceton, tetrahidrofuran, dimetilsulfoksid, dioksan, acetonitril, dimetilformamid, DME, benzen toluen, petrolej eter, heptan, heksan, 2-butanon, ksilen, alkoholi kao što su metanol, etanol, propanol, butanol, *isobutanol*, *tert*-butanol, pentanol i slični ili njihove smjese. Tijekom ove reakcije se mogu koristiti baze kao što su alkalni kovinski karbonati, kao što su K_2CO_3 , Na_2CO_3 , $CsCO_3$ i slične; ili alkalni kovinski hidroksidi kao što su NaOH, KOH i slični. Mogu se koristiti alkalni kovinski hidridi

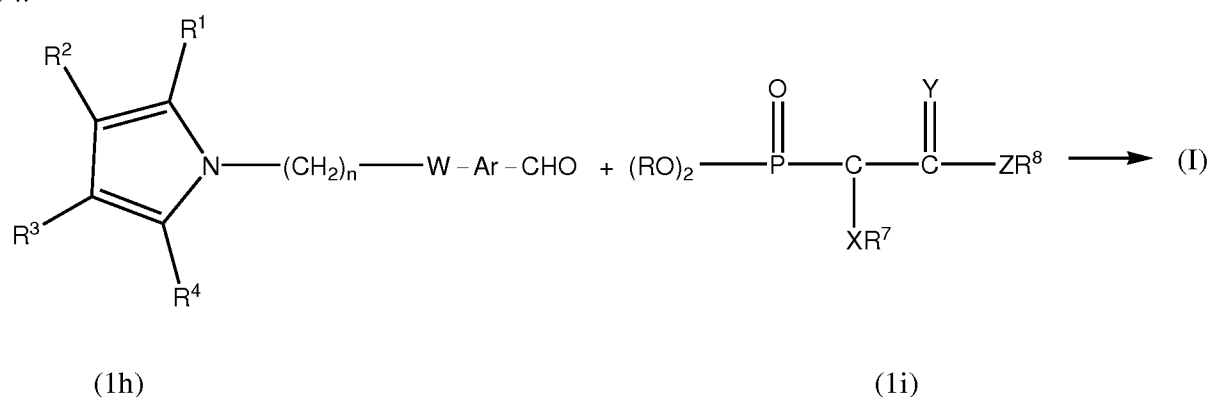
kao što su NaH, KH kada god se ne koristi protično otapalo ili ono koje sadržava karbonilnu skupinu. Reakcija se može provesti kod raspona temperature od 0°C do temperature refluksa otapala koje se koristi i vrijeme reakcije može biti u rasponu od 1 do 48 sati.

Put 3:



Reakcija spoja općenite formule (1e), gdje su svi simboli kako su određeni ranije i W predstavlja atom kisika, sa spojem općenite formule (1d) koji može biti optički aktivan ili racemičan, gdje je W O ili S i svi ostali simboli su kako su određeni ranije, može se provesti korištenjem sredstava za povezivanje kao što su DCC, EDC, triaril fosfin/dialkil azadikarboksilat kao što je PPh₃/DEAD ili PPh₃/DLAD i slični. Inertna atmosfera se može održavati korištenjem N₂, Ar ili He. Mogu se koristiti otapala kao što su tetrahidrofuran, dioksan, DME, toluen, diklormetan, kloroform, ugljik tetraklorid, acetonitril i slična. Mogu se koristiti spojevi kao što su 4-dimetilaminopiridin, hidroksibenzotriazol itd. U rasponu od 0,05 do 2 ekvivalenta. Može se koristiti temperatura reakcije u rasponu od 0°C do temperature refluksa otapala, poželjno 20°C do 80°C. Trajanje reakcije može biti u rasponu od 0,5 do 24 sata, poželjno 0,5 do 12 sati.

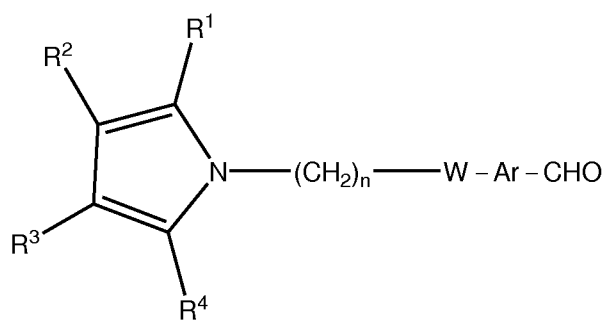
Put 4:



Reakcija spoja općenite formule (1h), gdje su svi simboli kako su određeni ranije, sa spojem formule (1i), gdje su svi simboli kako su određeni ranije i R predstavlja (C₁-C₈)alkil da bi se dobio spoj formule (I) gdje R⁵ i R⁶ predstavljaju vezu i svi ostali simboli su kako su ranije određeni, može se provesti u uvjetima Wittig-Horner-ove reakcije u nazočnosti baze kao što su alkalni kovinski hidridi, kao NaH ili KH, alkalni kovinski alkoksidi kao NaOMe, NaOEt, K⁺t-BuO⁻ ili njihove smjese, organolitiji kao CH₃Li, BuLi, *sec*-BuLi, LDA i slični. Mogu se koristiti aprotička otapala kao što su THF, dioksan, DMF, DMSO, DME i slični ili njihove smjese. HMPA poboljšava napredak reakcije ali nije bitan. Reakcija se može provoditi kod raspona temperature od -80° do 100°C, poželjno od 0°C do 30°C. Reakcija ide djelotvornije kod bezvodnih i inertnih uvjeta.

Spoj formule (I) gdje R⁵ i R⁶ predstavljaju vezu može se reducirati u spoj općenite formule (I) gdje R⁵ i R⁶ svaki predstavlja vodik reakcijom plinovitog vodika u nazočnosti katalizatora kao što je 5-10%-tni Pd/C, Rh/C, Pt/C, Raney Ni i slični, može se koristiti 5-100%-tni težinski katalizatora ili njihovih smjesa. Tlak plinovitog vodika može biti jedna atmosfera do 80 psi. Pogodna otapala su alkoholi kao što su etanol, metanol i slični, etilni acetat, THF, dioksan, octena kiselina i slično. Temperatura može biti u rasponu od 20°C do 80°C za ovaj proces redukcije. Kovina-otapalo kao što je magnezij u alkoholu ili natrijev amalgam se također mogu koristiti za taj proces redukcije.

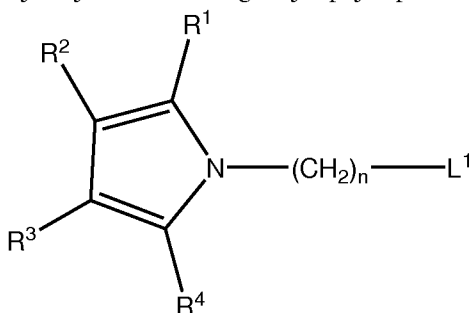
Prema izvedbi sadašnjeg izuma, osiguran je među spoj formule (1h),



(1h)

gdje R^2 i R^3 predstavljaju vodik i R^1 i R^4 mogu biti isti ili različiti, i predstavljaju vodik, haloalkil, perhaloalkil, nitro, cijano, formil, ili supstituirane ili ne supstituirane skupine odabrane od ravnog ili razgranatog (C_1-C_6)alkila, ravnog ili razgranatog (C_2-C_6)alkenila, ravnog ili razgranatog (C_2-C_6)alkinila, (C_3-C_7)cikloalkila, (C_3-C_7)cikloalkenila, arila, aralkila, heterociklila, heteroarila, heterocikl(C_1-C_6)alkila, acila aciloksi, karboksilne kiseline i njenih derivata kao što su esteri i amidi, hidroksialkila, aminoalkila, monosupstituiranih i disupstituiranih aminoalkila, alkoksialkila, ariloksialkila, aralkoksialkila, (C_1-C_6)alkiltio, tio(C_1-C_6)alkila, ariltio, derivate sulfenilnih i sulfonilnih skupina, sulfonske kiseline i njenih derivata; n predstavlja cijeli broj 2; W predstavlja O, S ili NR^9 , gdje R^9 predstavlja vodik, (C_1-C_6)alkilne ili arilne skupine; Ar predstavlja supstituirani ili nesupstituirani divalentni pojedinačnu ili fuziranižu aromatsku, heteroaromatsku skupinu.

Prema jednoj drugoj izvedbi sadašnjeg izuma, osiguran je postupak za pripremu međuspoja općenite formule (1h) kako je određen ranije koji obuhvaća reagiranje spoja općenite formule (1c),



(1h)

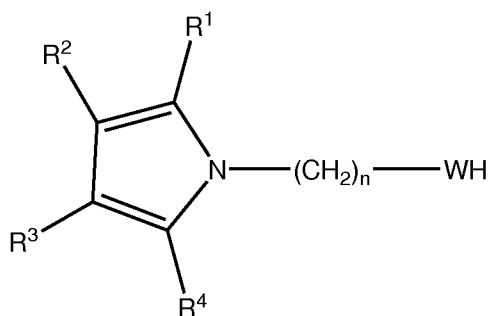


(1j)

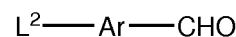
gdje su $R^1 - R^4$, n kako su određeni ranije i L^1 je atom halogena kao što je klor, brom ili jod skupina ili odlazeća skupina kao što je metansulfonat, trifluormetansulfonat, *p*-toluensulfonat i slične sa spojem formule (1j), gdje su Ar i W kako su određeni ranije.

Reakcija spoja formule (1c) sa spojem formule (1j) za dobivanje spoja formule (1h) može se provesti u nazočnosti otapala kao što su aceton, THF, DMSO, dioksan, 2-butanon, acetonitril, DMF, DME, benzen toluen, ksilen, alkohola kao što su metanol, etanol, propanol, butanol, *isi*-butanol, *tert*-butanol, pentanol i slični ili njihova smjesa. Mogu se koristiti baze kao što su K_2CO_3 , Na_2CO_3 , $CsCO_3$ i slične; alkalni kovinski hidroksidi kao NaOH, KOH i slični ili njihove smjese. Alkalni kovinski hidridi kao što su NaH, KH i slični se mogu koristiti u slučajevima kada korišteno otapalo nije protično i ne sadržava karbonilnu skupinu. Temperatura reakcije može biti u rasponu od 20°C do temperature refluksa otapala koje se koristi i vrijeme reakcije može biti u rasponu od 1 do 48 sati. Inertna atmosfera se može održavati korištenjem plinova kao što su N_2 , Ar ili He.

Na drugi način se međuspoj općenite formule (1h) također pripremiti reakcijom spoja općenite formule (1e),



(1e)

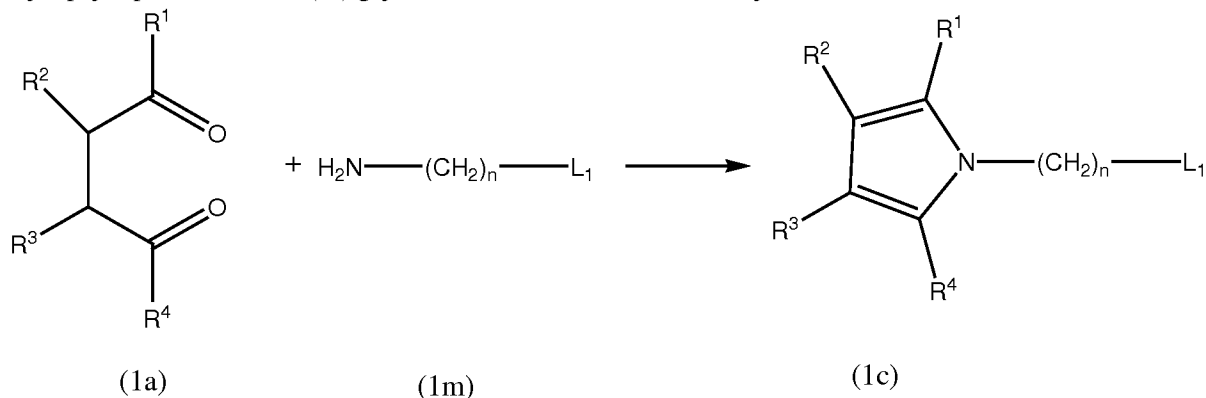


(1k)

gdje su $R^1 - R^4$, n kako su određeni ranije i sa spojem formule (1k), gdje je Ar kako je određen ranije i L^2 je atom halogena kao što je klor, brom ili jod. Reakcija spoja formule (1e) sa spojem formule (1k) za dobivanje spoja formule (1h) može se provesti u nazočnosti otapala kao što su THF, DMF, DMSO, DME i sličnih. Inertna atmosfera se može održavati korištenjem plinova kao što su N_2 , Ar ili He. Reakcija se može poboljšati u nazočnosti baza kao što su K_2CO_3 , Na_2CO_3 , NaH i njihovih smjesa. Temperatura reakcije može biti u rasponu od 20° do $150^\circ C$, poželjno kod temperature u rasponu od $30^\circ C$ do $100^\circ C$. Trajanje reakcije može biti u rasponu od 1 do 24 sata, poželjno od 2 do 6 sati.

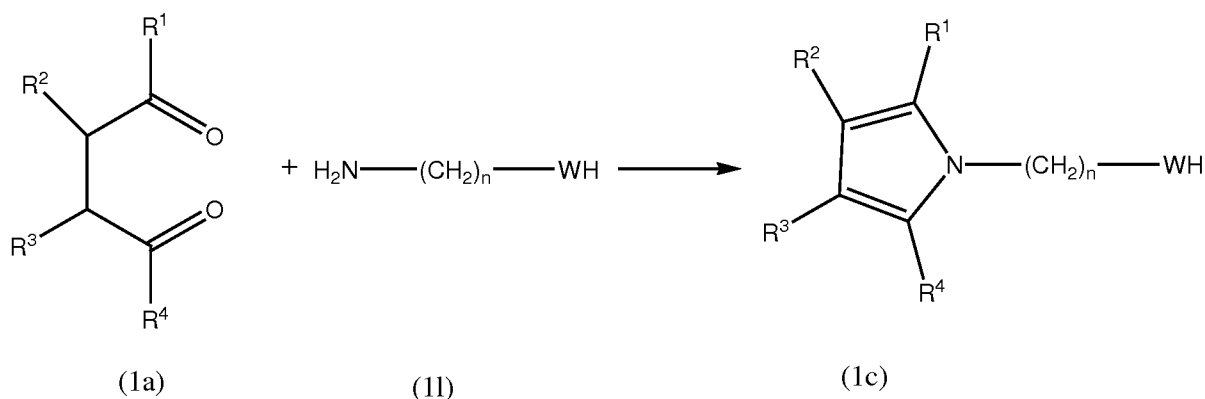
Reakcija spoja općenite formule (1e), gdje W predstavlja O i svi ostali simboli su kako su određeni ranije, sa spojem formule (1j) se može provesti korištenjem pogodnih sredstava za vezivanje kao što su dicikloheksilurea, triarilfosfin/dialkilazadikarboksilat kao što su $PPh_3/DEAD$ i slični. Reakcija se može provesti u nazočnosti otapala kao što su THF, DME, CH_2Cl_2 , $CHCl_3$, toluen, acetonitril, ugljik tetraklorid i slični. Reakcija se može poboljšati u nazočnosti DMAP, HOBT i oni se moraju koristiti u rasponu od 0,05 do 2 ekvivalenta, poželjno 0,25 do 1 ekvivalenta. Temperatura reakcije može biti u rasponu od $0^\circ C$ do $100^\circ C$, poželjno kod temperature u rasponu od $20^\circ C$ do $80^\circ C$. Trajanje reakcije može biti u rasponu od 0,5 do 24 sata, poželjno od 6 do 12 sati.

U jednoj drugoj izvedbi ovog izuma, osiguran je postupak za pripremu spoja općenite formule (1c), koji obuhvaća reakciju spoja općenite formule (1a) gdje su $R^1 - R^4$ kako su određeni ranije,



sa supstituiranim amino spojem (1m), gdje su svi simboli kako su određeni ranije, da bi dobili međuspoj općenite formule (1c).

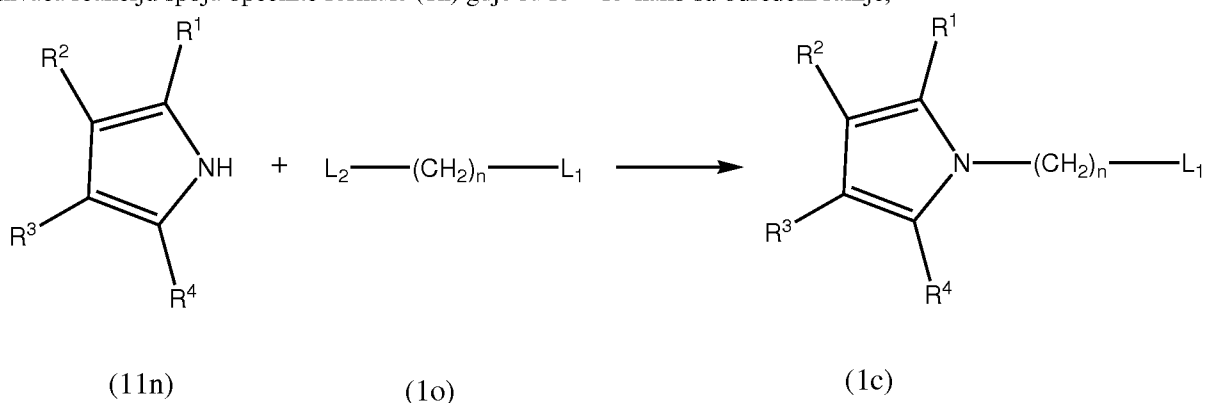
U još jednoj izvedbi ovog izuma, osiguran je postupak za pripremu spoja općenite formule (1e), koji obuhvaća reakciju spoja općenite formule (1a) gdje su $R^1 - R^4$ kako su određeni ranije,



sa supstituiranim amino spojem (11), gdje su svi simboli kako su određeni ranije, da bi dobili međuspoj općenite formule (1e).

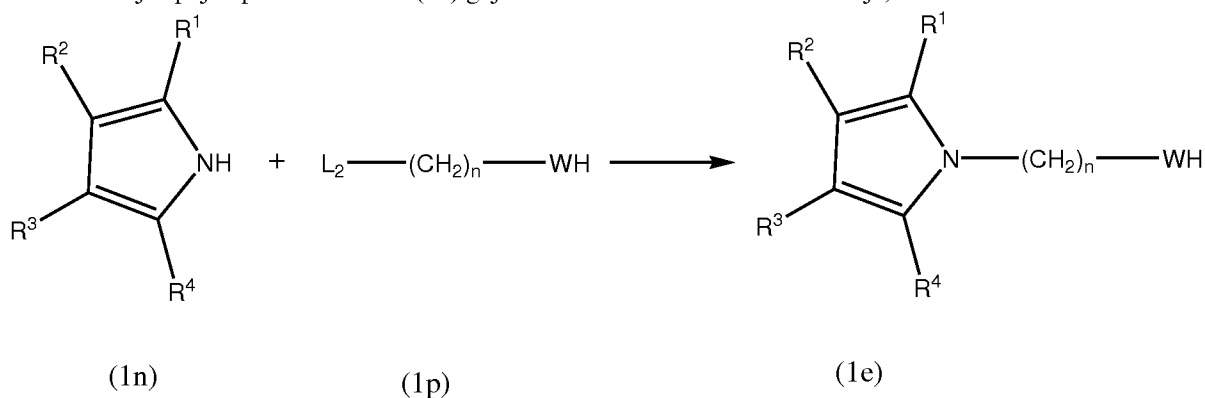
- 5 Reakcije spoja općenite formule (1a) sa spojem općenite formule (11) ili spojem općenite formule (1m) mogu se provesti na suho ili u nazočnosti otapala ili njihovih smjesa kakva su tetrahidrofuran, heksan, toluen, metanol, etanol, heptan, petrolej eter, ksilen, benzen, etilni acetat, *tert*-butilni acetat, 1,2-dikloretan, *iso*-propanol, *tert*-butanol, dioksan, cikloheksan, acetonitril i slični. Temperatura reakcije može biti u rasponu od 0°C do temperature refluksa otapala koje se koristi. Nastala voda se može ukloniti korištenjem Dean Stark odijeljivača vode ili hvatačima vode kao što su molekularna sita. Reakcija se može provesti u nazočnosti inertne atmosfere kao što je N₂, He ili Ar. Reakcija se može provesti u nazočnosti kiselina, kao što je octena kiselina, propanska kiselina, butirična kiselina, izobutirična, pivalna kiselina, *p*-toluensulfonska kiselina, kamforsulfonska kiselina, benzensulfonska kiselina, trifluoroctena kiselina, kloroctena kiselina, klorpropanska kiselina, fenilpropanska kiselina, malonska kiselina, jantarna kiselina, benzojeva kiselina, halogenirana benzojeva kiselina, toluična kiselina i slične.

15 U još jednoj izvedbi ovog izuma je osiguran alternativni postupak za pripremu spoja općenite formule (1c), koji obuhvaća reakciju spoja općenite formule (1n) gdje su R¹ – R⁴ kako su određeni ranije,



20 sa spojem formule (1o) gdje L₁ i L₂ mogu biti isti ili različiti i predstavljaju odlazeće skupine kao što su atom halogena Cl, Br ili I, metansulfonat, *p*-toluensulfonat i slične; i n je kako je određen ranije.

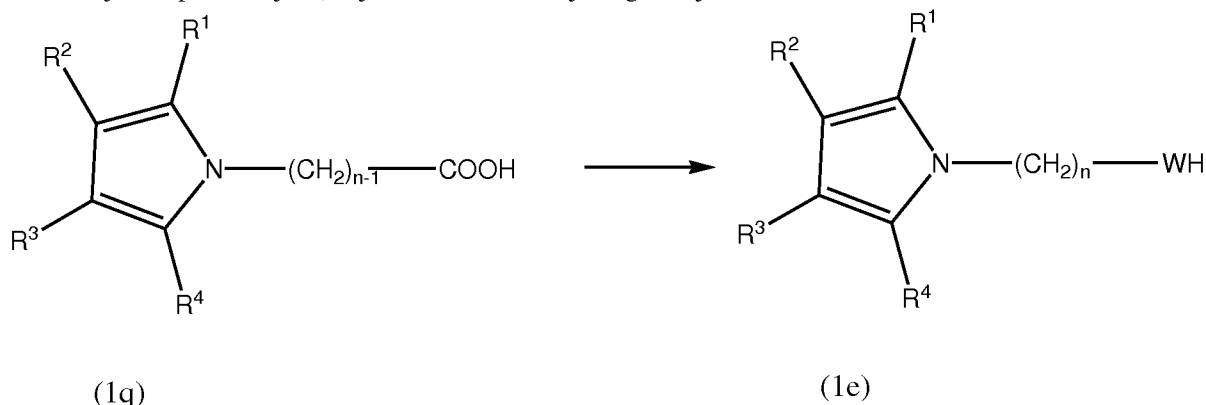
U još jednoj izvedbi ovog izuma je osiguran alternativni postupak za pripremu spoja općenite formule (1e), koji obuhvaća reakciju spoja općenite formule (1n) gdje su R¹ – R⁴ kako su određeni ranije,



sa spojem formule (1p)) gdje L_2 predstavlja odlazeće skupine kao što su atom halogena Cl, Br ili I, metansulfonat, *p*-toluensulfonat i slične; i n je kako je određen ranije.

Reakcija spoja općenite formule (1n), s bilo (1o) ili (1p) se može provesti u otapalima kakva su alkohol kao metanol, etanol, *iso*-propanol i slični; THF, dioksan, DMSO, DMF, acetonitril, heptan, benzen, toluen, ksilen i slična. Reakcija se može provesti u nazočnosti baza kao što su NaH, KH, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , NaOH, KOH, $LiNH_2$, $NaNH_2$ i slične. Može se koristiti katalizator faznog prijenosa kakvi su tetrabutil amonijev halid, tetrabutil amonijev hidroksid (TBAH) i slični. Temperatura reakcije može biti u rasponu od 0°C do temperature refluksa korištenog otapala. Reakcija se može provesti u inertoj atmosferi kao što je N_2 , He ili Ar.

U drugoj izvedbi ovog izuma je osiguran postupak za pripravu spoja općenite formule (1e), gdje su $R^1 - R^4$ i n kako su određeni ranije i W predstavlja O, koji obuhvaća redukciju odgovarajuće kiseline



Redukcija spoja općenite formule (1q) se može provesti u nazočnosti otapala ili njihovih smjesa, kao što su tetrahidrofuran, dioksan, eter i slični. Temperatura reakcije može biti u rasponu od 0°C do temperature refluksa otapala koje se koristi. Reakcija se može provesti u nazočnosti inertne atmosfere kao što je N_2 , He ili Ar. Mogu se koristiti pogodna sredstva za redukciju kao što su natrijev borhidrid/jod, diboran i njegovi derivati, $LiAlH_4$ i slični.

Spoj općenite formule (1q) se može pripremiti reakcijom spoja općenite formule (1n) sa spojem $L_1(CH_2)_{n-1}COOR$, gdje su L_1 i R kako su određeni ranije, nakon čega slijedi hidroliza esterske skupine korištenjem načina koji se uobičajeno koriste.

Spojivi iz sadašnjeg izuma imaju asimetrična središta i pojavljuju se bilo kao racemati ili racemične smjese, bilo kao pojedinačni diastereomeri bilo kojeg od mogućih izomera, uključujući optičke izomere uključene u sadašnji izum. Sretereoizomeri spojeva iz sadašnjeg izuma se mogu pripremiti na jedan ili više načina predstavljenih niže:

- i). Jedan ili više reagensa se može koristiti u njihovom jednom izomernom obliku, Na primjer, spoj (1b) ili (1d) mogu biti čisti stereoisomeri.
- ii). Optički čisti katalizatori ili kiralni ligandi skupa s kovinskim katalizatorima se mogu koristiti u postupku redukcije. Kovinski katalizatori mogu biti Rodij, Rutenij, Indij i slični. Kiralni ligandi mogu poželjno biti kiralni fosfini. ("Principles of Asymmetric Synthesis", J.E. Baldwin izdavač, Tetrahedron series, Vol. 14, str. 311-316).
- iii). Smjesa stereoisomera se može odijeliti uobičajenim načinima kao što su mikrobiološka odijeljivanja, odijeljivanje diastereomernih soli nastalih s kiralnim kiselinama ili kiralnim bazama. Kiralne kiseline mogu biti vinska kiselina, bademova kiselina, mliječna kiselina, kamforsulfonska kiselina, aminokiseline i slične. Kiralne baze mogu biti kinkona alkaloidi, (+) ili (-) brucin, α -metil benzilamin, (+) ili (-) fenil glicinol, efedrin, amino šećeri kao što su glukozamini ili bazične aminokiseline kao što su lizin, arginin i slične.
- iv). Na odijeljivanje smjese stereoisomera se također može utjecati kemijskim načinima derivatizacijom s kiralnim spojem kao što su kiralni amini, kiralne kiseline, kiralni aminoalkoholi, aminokiseline u 1:1 smjesi diastereoisomera i diastereoisomeri se mogu odijeliti uobičajenim načinima frakcijske kristalizacije, kromatografije i sličnim, nakon čega slijedi skidanje derivata (Jaques i ostali, u "Enantiomers, Racemates and Resolution", Wiley Interscience, 1981; R.A. Sheldon, u "Chirotechnology", Marcel Dekker, Inc. NY, Basel, 1993, 173-204 i reference koje se ondje nalaze; A.N. Collins, G.N. Sheldrack i J. Crosby, u "Chirality in Industry II", John Wiley & Sons, Inc., 1997, 81-98 i reference koje se ondje nalaze; E.L. Eliel i S.H. Wilen, u "Stereochemistry of Organic Compound", John Wiley & Sons, Inc., 1999, 297-464 i reference koje se ondje nalaze.

Cijenit će se što u bilo kojoj od gore spomenutih reakcija bilo koja reaktivna skupina u molekuli supstrata može biti zaštićena, prema uobičajenoj kemijskoj praksi. Pogodne zaštitne skupine u bilo kojoj od gore spomenutih reakcija su

one koje su uobičajene u području. Načini nastajanja i uklanjanja takvih zaštitnih skupina su oni uobičajeni načini koji odgovaraju molekuli koja se zaštićuje. T.W. Greene i P.G.M. Wuts, "Protective groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., 1999, 3. izdanje, 201-245 skupa s referancama koje se tamo nalaze.

5 Cijenit će se da gore spomenuta priprava spoja formule (I) ili njegove farmaceutske prihvatljive soli, i/ili njegovog farmaceutske prihvatljivog solvata je stereoselektivan postupak i da je spoj formule (I) jedan stereoizomer. Poželjno, spoj formule (I) je prisutan u smjesama s manje od 50% težinskih svoga racemičnog izomera, pogodno 80-100% i poželjno 90-100% čistog, kao što je 90-95%, najpoželjnije 95-100%, na primjer 95%, 96%, 97%, 98%, 99% i 99,99% optičke čistoće

10 Poželjno su spojevi formule (I) ili njegove farmaceutske prihvatljive soli i/ili njegovi farmaceutske prihvatljivi solvati u optički čistom obliku.

Apsolutna stereokemija spojeva se može odrediti korištenjem uobičajenih načina, kao što je kristalografija X-zrakama.

15 Farmaceutski prihvatljive soli koje čine dio ovog izuma mogu se pripremiti tretiranjem spoja formule (I) s 1-6 ekvivalenata baze kao što je natrijev hidrid, natrijev metoksid, natrijev etoksid, natrijev hidroksid, kalijev *tert*-butoksid, kalcijev hidroksid, kalcijev acetat, kalcijev klorid, magnezijev hidroksid, magnezijev klorid, magnezijev alkoksid i sličnih. Mogu se koristiti otapala kao što su voda, aceton, eter, THF, metanol, etanol, *t*-butanol, 2-butanon, dioksan, propanol, butanol, izopropanol, *diiso*-propilni eter, *tert*-butilni eter ili njihove smjese. Mogu se koristiti organske baze kao što su lizin, arginin, metil benzilamin, etanolamin, dietanolamin, trometamin, kolin, gvanidin i njihovi derivati. Kiselinske adicijske soli, kada god su primjenjive, mogu se pripremiti tretiranjem s kiselinama kao što su vinska kiselina, bademova kiselina, dimeća kiselina, malična kiselina, mliječna kiselina, maleinska kiselina, salicilna kiselina, limunska kiselina, askorbinska kiselina, benzen sulfonska kiselina, *p*-toluensulfonska kiselina, hidroksinaftolna kiselina, metansulfonska kiselina, octena kiselina, benzojeva kiselina, jantarna kiselina, palmitinska kiselina, kloridna kiselina, bromidna kiselina, sumporna kiselina, dušična kiselina i slične u otapalima kao što je voda, alkoholi, eteri, etilni acetat, dioksan, THF, acetonitril, DMF ili niži alkilni ketoni kao što je aceton, ili njihove smjese.

20 Jedan drugi aspekt sadašnjeg izuma obuhvaća farmaceutske pripravke, koji sadržava najmanje jedan od spojeva općenite formule (I), njihovih analoga, njihovih tautomernih oblika, njihovih stereoizomera, njihovih farmaceutske prihvatljivih soli, njihovih farmaceutske prihvatljivih solvata, kao aktivni sastojak, skupa s farmaceutske primjenjivim nosačima, razrjeđivačima i sličnim.

35 Farmaceutski pripravci koji sadržavaju spoj iz sadašnjeg izuma mogu se pripremiti uobičajenim tehnikama, na primjer kako je opisano u Remington: the Science and Practise of Pharmacy, 19. izdanje, 1995. Pripravci mogu biti u uobičajenim oblicima, kao što su kapsule, tablete, prašci, otopine, suspenzije, sirupi, aerosoli ili primjene na mjestu. Mogu sadržavati pogodne krute ili tekuće nosače ili biti u pogodnom sterilnom mediju za injektabilne otopine ili suspenzije. Pripravci mogu sadržavati 0,5 do 20%, poželjno 0,5 do 10% težinski aktivnog spoja, ostalo su farmaceutske prihvatljivi nosači, dodaci, razrjeđivači, otapala i slično.

40 Tipični pripravci koji sadržavaju spoj formule (I) ili njegovu farmaceutske prihvatljivu adicijsku sol, povezan s farmaceutske prihvatljivim dodacima koji mogu biti nosači ili razrjeđivači ili mogu biti razrjeđeni s nosačem, ili zatvoreni unutar nosača koji može biti u obliku kapsule, saketa (tuljca), papira ili drugog spremnika. Kada nosač služi kao razrjeđivač, on može biti krutina, polukrutina ili tekuća tvar, koja djeluje kao pomagalo, dodatak ili medij za aktivni spoj. Aktivni spoj može biti apsorbiran na zrnatom krutom spremniku, na primjer u tuljcu. Neki pogodni nosači su voda, otopine soli, alkoholi, polietilenski glikoli, polihidroksietoksilirano ricinusovo ulje, kikirikijevo ulje, maslinovo ulje, želatina, laktoza, albina zemlja, saharoza, ciklodekstrin, amiloza, magnezijev stearat, milovka, želatina, agar, pektin, akacija, stearinska kiselina ili niži alkilni eteri celuloze, silicijeve kiseline, masne kiseline, amini masne kiseline, monogliceridi i digliceridi masnih kiselina, pentaeritriolni esteri masnih kiselina, polioksietilen, hidroksimetilceluloza i polivinilpirolidon. Slično, nosač ili razrjeđivač mogu uključivati bilo koju tvar s postupnim otpuštanjem poznatu u području, kao što je gliceril monostearat ili gliceril distearat, sam ili pomiješan s voskom. Pripravci također mogu uključivati sredstva za vlaženje, emulzifikatore i sredstva za suspenzije, prezervative, zaslađivače ili aromate. Pripravci iz izuma se mogu pripremiti tako da osiguraju brzo, postepeno ili odgođeno otpuštanje aktivnog sastojka nakon davanja pacijentu, koristeći postupke dobro poznate u području.

55 Farmaceutski pripravci se mogu sterilizirati i pomiješati, ukoliko se želi, s pomoćnim sredstvima, emulgatorima, puferima i/ili tvarima za bojanje i sličnima, koje ne reagiraju uništavajuće na aktivne spojeve.

Put davanja može biti bilo koji put, koji djelotvorno prenosi aktivni lijek na odgovarajuće ili željeno mjesto djelovanja djelotvorno, kao što je oralno, nazalno, transdermalno, pulmoralno ili perentalno, na primjer rektalno, depot, potkožno, intravenozno, intrauretralno, intramuskularno, intranazalno, otopinom za oči ili oinment, poželjno na oralni način.

- 5 Ukoliko je kruti nosač korišten za oralno davanje, pripravak može biti tabletirani, smješten u tešku želatinoznu kapsulu u oblik praha ili peleta ili može biti u obliku troche ili lozenge. Ukoliko se koristi tekući nosač, pripravak može biti u obliku sirupa, emulzije, mekane želatinozne kapsule ili sterilne injekcijske otopine kao što je vodena ili ne-vodena tekuća suspenzija ili otopina.
- 10 Za nazalno davanje, pripravak može sadržavati spoj formule (I) otopljen ili suspendiran u tekućem nosaču, posebno nekom vodenom nosaču, za earosolnu primjenu. Nosač može sadržavati aditive kao što su sredstvo za otapljanje, na primjer propilen glikol, površinski aktivne tvari, poboljšivači apsorpcije kao što je lecitin (fosfatidilkolin) ili ciklodekstrin, ili preservativi kao što su parabeni.
- 15 Za parentalnu primjenu, osobito pogodne su injekтивne otopine ili suspenzije, poželjno vodene otopine s aktivnim spojem otopljenim u polihidroksiliranom ricinusovom uljem.

Tablete, dražeje ili kapsule koje imaju milovku i/ili karohidratni nosač ili vezivač ili slično su osobito pogodni za oralnu primjenu. Poželjno, nosači za tablete, dražeje ili kapsule, uključuju laktozu, kukuruzni škrob i/ili krumpirov škrob. Sirup ili eliksir se mogu koristiti u slučajevima gdje se pomoćno sladilo može primijeniti.

Tipična tableta koja se može pripremiti uobičajenim tehnikama tabletiranja može sadržavati:

Jezgra:

25	Aktivni spoj (kao slobodan spoj ili njegova sol)	5,0 mg
	Koloidni silicijev dioksid	1,5 mg
	Celuloza, mikrokristalinična	70,0 mg
	Modificirana celulozna guma	7,5 mg
	Magnezijev stearat	dodan

30

Prevlaka:

HPMC približno	9,0 mg
* Mywacett 9-40 približno	0,9 mg
* Acililirani monoglicerid je korišten kao plastifikator za prevlačenje filmom.	

35

Spoj općenite formule (I) ili njegovi pripravnici su korisni za tretiranje i/ili profilaksu oboljenja uzrokovanih metaboličkim poremećajem kao što su hiperlipidemija, otpornost na inzulin, otpornost na leptin, hiperglikemija, debljina ili upala.

40 Ovi spojevi su korisni za tretiranje hiperkolesteremije, obiteljske hiperkolesteremije, hipertrigliceridemije, dijabetesa tipa 2, dislipidemije, poremećaja povezanih sa sindromom X kao što su visoki tlak, debljina, otpornost na inzulin, koronarno srčano oboljenje, ateroskleroza, ksantoma, udar, periferna vaskularna oboljenja i povezani poremećaji, komplikacija kod dijabetesa, određena renalna oboljenja kao što su glomerulonefritis, glomeruloskleroza, nefrotički sindrom, nefroskleroza visokog tlaka, retinopatija, nefropatija, psorijaza, policistični sindrom jajnika, osteoporoza, upalno oboljenje trbuha, miotonična distrofija, arterioskleroza, ksantoma, upala gušterače i za tretiranje raka.

45

Spojevi iz izuma se mogu davati sisavcima, osobito, ljudima kojima treba takav tretman, preventivno, eliminacijski, alevijacijski ili amelioraciji oboljenja spomenutih gore

50 Spojevi sadašnjeg izuma su djelotvorni kroz široki raspon doziranja, međutim, pravo doziranje, način davanja i oblik pripravka ovisi o subjektu koji će se tretirati i određuje ga liječnik ili veterinar odgovoran za tretiranje subjekta. Općenito se može koristiti doziranje od oko 0,025 do oko 200 mg, poželjno od oko 0,1 do oko 100 mg, po danu. Općenito, jedinični oblik doze obuhvaća oko 0,01 do 100 mg spoja formule (I) kao aktivnog sastojka skupa s farmaceutski prihvatljivim nosačem. Obično pogodni oblici doze za nazalno, oralno, transdermalno ili pulmonarno davanje obuhvaća od oko 0,001 mg do oko 100 mg, poželjno od 0,01 mg do oko 50 mg aktivnog sastojka pomiješanog s farmaceutski prihvatljivim nosačem ili razrjeđivačem.

55

U jednom drugom vidu sadašnjeg izuma, osigurani su način tretiranja i/ili spriječavanja oboljenja spomenutih gore.

U daljnjem vidu sadašnjeg izuma je osigurana uporaba jednog ili više spojeva općenite formule (I) ili farmaceutski prihvatljivih soli, za pripravu njihovog medikamenta za tretiranje i/ili sprječavanje oboljenja spomenutih u ovom dokumentu.

- 5 U još daljem vidu sadašnjeg izuma korištenje spojeva iz sadašnjeg izuma samih ili skupa sa statinima, glitazonima, bigvadinima, inhibitorima angiotenzina II, aspirinom inzulin secretagogeu, inhibitorom β -sitosterola, sulfonilureama, inzulinom, derivatima fibrične kiseline, nikotinskom kiselinom, kolestiraminom, kolestipolom ili probukolom, inhibitorima α -glukozidaze ili antioksidantima, koji se mogu davati skupa ili unutar takvog perioda tako da djeluju skupa sinergetički.

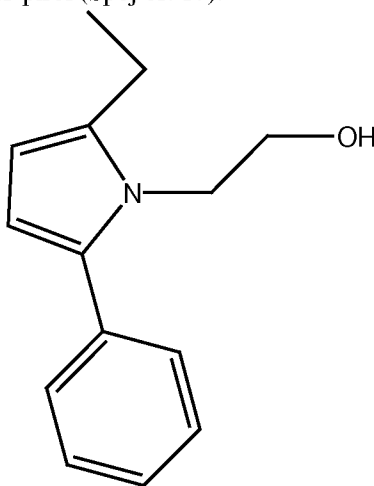
10

Izum je objašnjen detaljno s primjerima danim niže, koji su osigurani samo kao način ilustracije i stoga ne bi trebali biti konstruirani da ograničavaju raspon izuma.

- 15 *¹H NMR podaci koji su dani u tablicama (vide infra) su snimljeni korištenjem spektrometra od 300 MHz (Brucker AVANCE-300) i dani su u δ skali. Dok nije na drugi način spomenuto, korišteno otapalo za NMR je $CDCl_3$, koristeći tetrametil silan kao unutrašnji standard.*

Priprava 1

Priprava 1-(2-hidroksietil)-5-etil-2-fenil-1H-pirol (Spoj br. 17):



20

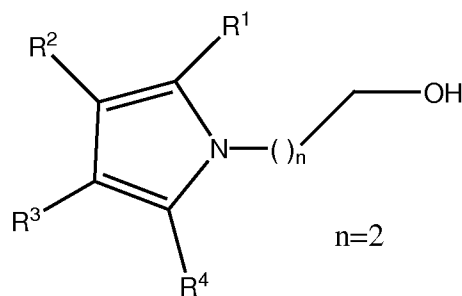
(Spoj br. 17)

- Smjesa 1-fenil-heksan-1,4-diona (5 g), etanol amina (1,6 g) i pivalne kiseline (2,15 g) u smjesi otapala koja je sadržavala n-heptan:tetrahidrofuran:toluen (4:1:1, 50 mL) je refluktirana uz miješanje kod 110-120°C. Voda nastala tijekom reakcije je uklonjena azeotropski tijekom 3 do 4 sata. Reakcijska smjesa je ohlađena i otapalo je uklonjeno. Dobiveni ostatak je otopljen u diklormetanu (50 mL), sušen (Na_2SO_4) i otapalo je upareno. Sirovi spoj je dobiven kao uljasta masa. Sirova tvar je korištena u slijedećem stupnju bez pročišćavanja.

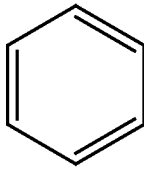
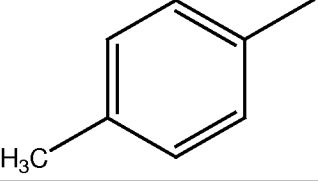
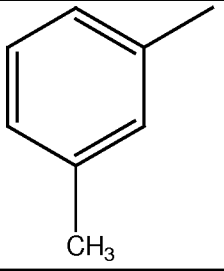
- Na sličan način onome opisanom u Pripravi 1, pripremljeni su slijedeći spojevi općenite formule (1e) od odgovarajuće supstituiranih diketona kako je spomenuto u tablici 1. Zanj može biti sintetiziran korištenjem različitih putova nađenih u literaturi.

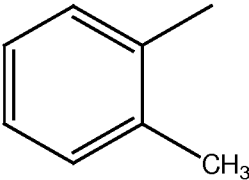
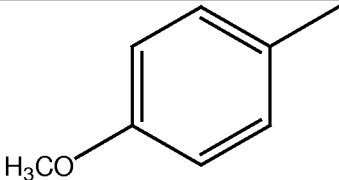
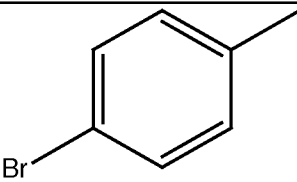
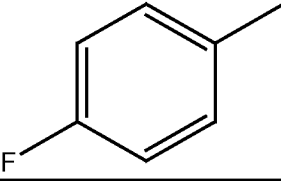
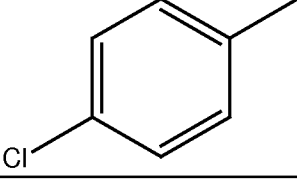
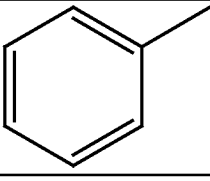
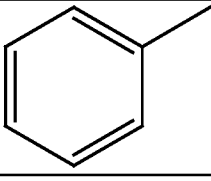
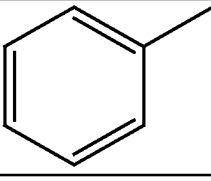
30

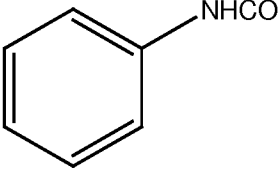
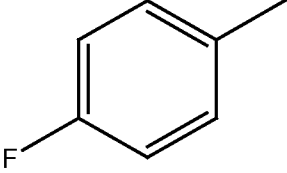
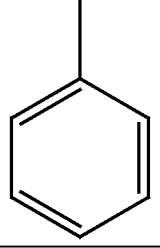
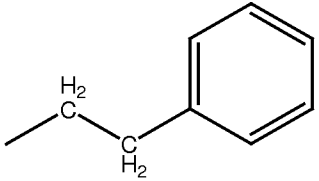
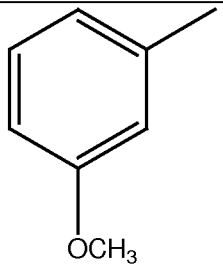
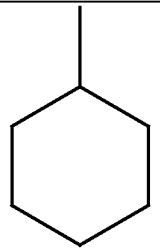
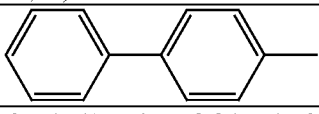
Tablica 1:

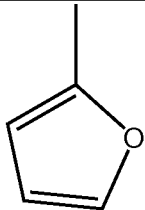
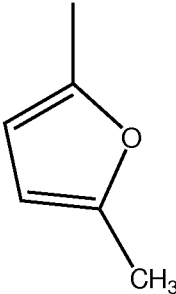
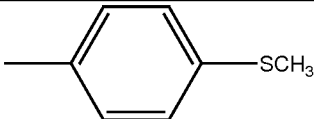
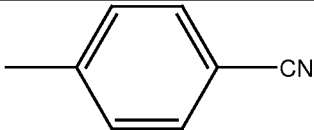
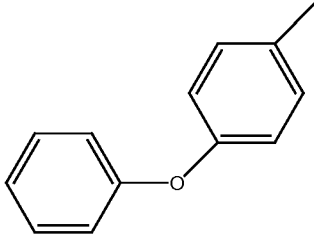
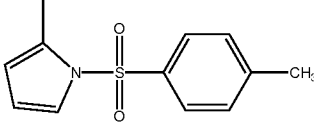
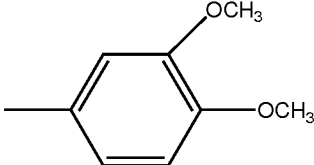


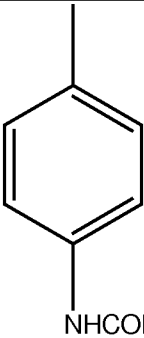
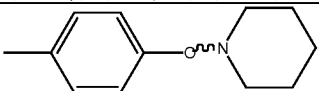
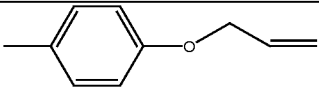
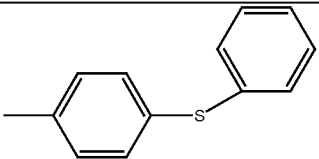
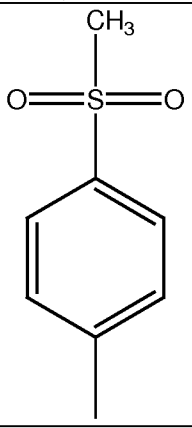
(1e)

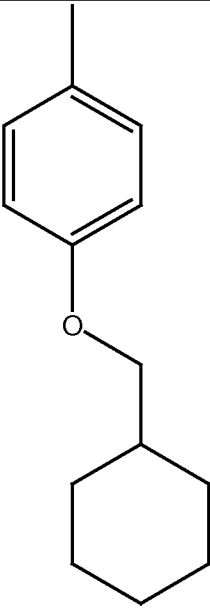
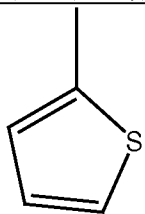
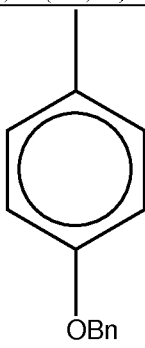
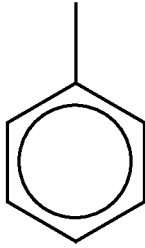
Spoj br.	Supstituenti na pirolskom prstenu u (1e)					
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
1.	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	Molekul. m. = 153	Iskorištenje = 53%
	¹ H: 1,26 (3H, t, J= 7,4 Hz); 2,22 (3H, s); 2,56 (2H, q, J= 7,4 Hz); 3,71 (2H, t, J= 5,68 Hz); 3,88 (2H, t, J= 5,89 Hz); 5,79 – 5,81 (2H, m).					
2.	CH ₃	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	Molekul. m. = 167	Iskorištenje = 36%
	¹ H: 1,02 (3H, t, J= 7 Hz); 1,65 (2H, m); 2,25 (3H, s); 2,5 (2H, t, J= 7,7 Hz); 4,1 (2H, t, J= 5,9 Hz); 4,35 (2H, t, J= 5,9 Hz); 5,79 – 5,81 (2H, m).					
3.	CH ₃	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	Molekul. m. = 181	Iskorištenje = 58%
	¹ H: 0,94 (3H, t, J= 7,2 Hz), 1,36 – 1,4 (2H, m); 1,58 – 1,67 (2H, m); 2,22 (3H, s); 2,53 (2H, t, J= 7,7 Hz); 3,7 (2H, t, J= 5,8 Hz); 3,89 (2H, t, J= 5,8 Hz); 5,7 – 5,8 (2H, m).					
4.	CH ₃	H	H		Molekul. m. = 201	Iskorištenje = 62%
	¹ H: 2,33 ((3H, s); 3,5 – 3,6 (2H, t, J= 5,9 Hz); 4,05 – 4,09 (2H, t, J= 6,0 Hz); 5,95 (1H, d, J= 3,3 Hz); 6,09 (1H, d, J= 3,3 Hz); 7,25 – 7,29 (1H, m); 7,30 – 7,38 (4H, m).					
5.	CH ₃	H	H		Molekul. m. = 215	Iskorištenje = 55%
	¹ H: 2,32 (3H, s); 2,37 (3H, s); 3,59 (2H, t, J= 6,9 Hz); 4,10 (2H, t, J= 6,9 Hz); 5,94 (1H, d, J= 3,36 Hz); 6,0 (1H, d, J= 3,36 Hz); 7,2 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,25 (2H, d, J= 8,5 Hz).					
6.	CH ₃	H	H		Molekul. m. = 215	Iskorištenje = 60%
	¹ H: 2,32 (3H, s); 2,36 (3H, s); 3,57 (2H, t, J= 6 Hz); 4,08 (2H, t, J= 6,06 Hz); 5,94 (1H, d, J= 2,28 Hz); 6,1 (1H, d, J= 3,39 Hz); 7,09 – 7,3 (4H, m).					

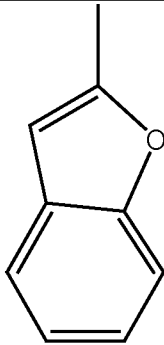
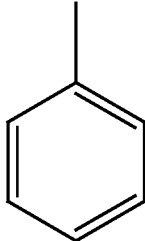
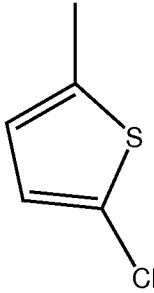
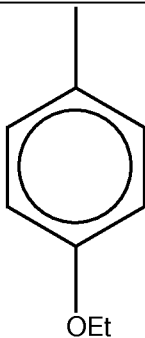
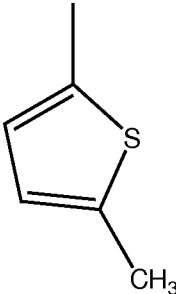
7.	CH ₃	H	H		Molekul. m. = 215	Iskorištenje = 60%
	¹ H: 2,32 (3H, s); 2,36 (3H, s); 3,58 (2H, t, J= 6 Hz); 4,07 (2H, t, J= 6,06 Hz); 5,94 (1H, d, J= 2,28 Hz); 6,07 (1H, d, J= 3,39 Hz); 7,09 - 7,25 (2H, m); 7,24 - 7,29 (2H, m).					
8.	CH ₃	H	H		Molekul. m. = 231	Iskorištenje = 45%
	¹ H: 2,3 (3H, s); 3,53 (2H, t, J= 6,9 Hz); 3,84 (3H, s); 4,0 (2H, t, J= 6,9 Hz); 5,9 (1H, d, J= 3,36 Hz); 6,0 (1H, d, J= 3,36 Hz); 6,95 (2H, d, J= 6,78 Hz); 7,2 (2H, d, J= 6,78 Hz).					
9.	CH ₃	H	H		Molekul. m. = 280	Iskorištenje = 55%
	¹ H: 2,32 (3H, s); 3,61 - 3,63 (2H, m); 4,05 (2H, t, J= 6,2 Hz); 5,95 (1H, dd); 6,1 (1H, d, J= 3,4 Hz); 7,25 - 7,3 (2H, m); 7,47 - 7,52 (2H, m).					
10.	CH ₃	H	H		Molekul. m. = 219	Iskorištenje = 32%
	¹ H: 2,3 (3H, s); 3,6 (2H, t, J= 6,0 Hz); 4,05 (2H, t, J= 6,0 Hz); 5,9 (1H, d, J= 2,8 Hz); 6,0 (1H, d, J= 3,3 Hz); 7,04 - 7,1 (2H, m); 7,26 - 7,37 (2H, m).					
11.	CH ₃	H	H		Molekul. m. = 235,5	Iskorištenje = 61%
	¹ H: 2,3 (3H, s); 3,6 (2H, t, J= 5,9 Hz); 4,12 (2H, t, J= 5,9 Hz); 5,97 (1H, d, J= 3,2 Hz); 6,10 (1H, d, J= 3,2 Hz); 7,09 - 7,37 (4H, m).					
12.	CH ₃	H			Molekul. m. = 277	Iskorištenje = 90%
	¹ H: 2,37 (3H, s); 3,5 (2H, t, J= 6 Hz); 3,95 (2H, t, J= 6,0 Hz); 6,2 (1H, d, J= 2,8 Hz); 7,1 - 7,4 (10H, m).					
13.	<i>i</i> -Pr	H	H	<i>i</i> -Pr	Molekul. m. = 195	Iskorištenje = 93%
	¹ H: 1,21 - 1,24 (12H, d, J= 6,7 Hz); 2,91 - 2,98 (2H, m); 3,77 (1H, t, J= 6,2 Hz); 4,01 (2H, t, J= 6,2 Hz); 5,8 (2H, s).					
14.	<i>i</i> -Pr	H	H		Molekul. m. = 229	Iskorištenje = 86%
	¹ H: 1,29 (6H, d, J= 6,78 Hz); 3,0 - 3,05 (1H, m); 3,51 (2H, t, J= 6,21 Hz); 4,12 (2H, t, J= 6,25 Hz); 6,0 (1H, d, J= 3,54); 6,125 (1H, d, J= 3,54 Hz); 7,27 - 7,31 (3H, m); 7,37 (2H, m).					

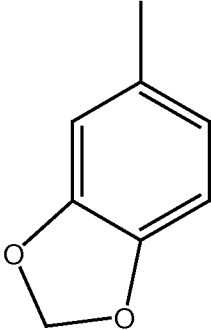
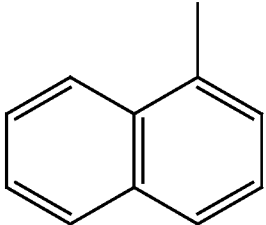
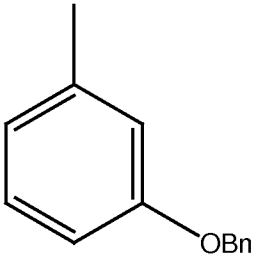
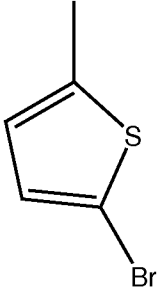
15.	<i>i</i> -Pr		H		Molekul. m. = 366	Iskorištenje = 45%
¹ H: 1,43 – 1,45 (6H, d, J= 7,2 Hz); 3,3 – 3,4 (1H, m); 4,09 – 4,1 (2H, m); 3,80 – 3,85 (2H, m); 6,85 (1H, s); 7,0 – 7,5 (9H, m).						
16.	-C ₂ H ₅	H	H	-C ₂ H ₅	Molekul. m. = 167	Iskorištenje = 82%
¹ H: 1,26 (6H, t, J= 7,4 Hz); 2,59 (4H, q, J= 7,4 Hz); 3,76 (2H, t, J= 5,8 Hz); 3,93 (2H, t, J= 5,9 Hz); 5,86 (2H, s).						
17.	-C ₂ H ₅	H	H		Molekul. m. = 215	Iskorištenje = 82%
¹ H: 1,32 (3H, t, J= 7,3 Hz); 2,68 (2H, q, J= 7,6 Hz); 3,57 (2H, t, J= 5,9 Hz); 4,09 (2H, t, J= 5,9 Hz); (1H, d, J= 3,4 Hz); 6,1 (1H, d, J= 3,4 Hz); 7,28 – 7,39 (5H, m).						
18.	-CH ₃	H	H		Molekul. m. = 229	Iskorištenje = 76%
¹ H: 2,23 (3H, s); 2,8 – 2,9 (2H, m); 2,91 – 2,99 (2H, m); 3,69 (2H, t, J= 5,8); 3,86 (2H, t, J= 5,8 Hz); 5,83 (1H, d, J= 3,3 Hz); 5,88 (1H, d, J= 3,6 Hz); 7,17 – 7,31 (5H, m).						
19.	-CH ₃	H	H		Molekul. m. = 231	Iskorištenje = 80%
¹ H: 2,33 (3H, s); 3,64 (2H, t, J= 6 Hz); 4,11 (2H, t, J= 6 Hz); 5,9 (1H, d, J= 3,3 Hz); 6,12 (1H, d, J= 3,3 Hz); 6,8 . 7,32 (4H, m).						
20.	-CH ₃	H	H		Molekul. m. = 207	Iskorištenje = 82%
¹ H: 1,24 – 1,81 (10H, m); 2,23 (3H, s); 2,47 -2,52 (1H, m); 3,76 – 3,78 (2H, m); 3,94 (2H, t, J= 6 Hz); 5,79 – 5,83 (2H, m).						
21.	-CH ₃	H	H		Molekul. m. = 277	Iskorištenje = 76%
¹ H: 2,32 (3H, s); 3,6 (2H, t, J= 6 Hz); 4,09 (2H, t, J= 6 Hz); (1H, d, J= 2,94 Hz); 6,15 (1H, d, J= 3,39 Hz); 7,2 – 7,6 (9H, m).						

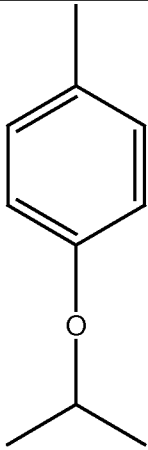
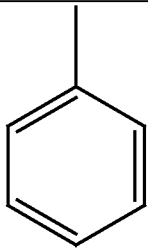
22.	-CH ₃	H	H		Molekul. m. = 191	Iskorištenje = 70%
¹ H: 2,3 (3H, s); 3,81 – 3,83 (2H, m); 4,17 (2H, t, J=5,8 Hz); 5,93 (1H, d, J= 3,5 Hz); 6,33 (2H, dd, J= 3,3 Hz, J ₂ = 3,4 Hz); 6,43 (1H, dd, J= 1,87 Hz, 1m88 Hz); 7,402 – 7,407 (1H, m).						
23.	-CH ₃	H	H		Molekul. m. = 205	Iskorištenje = 80%
¹ H: 2,30 (3H, s); 2,32 (3H, s); 3,85 (2H, t, J= 5,77); 4,15 (2H, t, J= 5,8 Hz); 5,9 (1H, d, J= 3,5 Hz); 6,0 (1H, d, J= 3,43 Hz); 6,22 (1H, d, J= 3,09 Hz); 6,27 (1H, d, J= 3,54 Hz).						
24.	-CH ₃	H	H		Molekul. m. = 247	Iskorištenje = 100%
¹ H: 2,3 (3H, s); 2,49 (3H, s); 3,58 (2H, t, J= 6,03 Hz); 4,0 (2H, t, J= 6,0 Hz); 5,93 – 5,94 (1H, dd, J= 0,738 Hz, J ₂ = 0,665 Hz); 6,0 (1H, d, J= 3,4 Hz); 7,22 – 7,32 (4H, m).						
25.	-CH ₃	H	H		Molekul. m. = 226	Iskorištenje = 70%
¹ H: 2,34 (3H, s); 3,67 (2H, t, J= 5,9 Hz); 4,14 (2H, t, J= 6 Hz); 6,011 (1H, d, J= 3,4 Hz); 6,23 (1H, d, J= 3,5 Hz); 7,5 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,65 (2H, d, J= 8,5 Hz).						
26.	-CH ₃	H	H		Molekul. m. = 293	Iskorištenje = 76%
¹ H: 2,33 (3H, s); 3,65 (2H, t, J= 6 Hz); 4,09 (2H, t, J= 6 Hz); 5,9 (1H, d, J= 3,31 Hz); 6,08 (1H, d, J= 3,38 Hz); 6,99 – 7,38 (9H, m).						
27.	-CH ₃	H	H		Molekul. m. = 344	Iskorištenje = 85%
¹ H: 2,28 (3H, s); 2,4 (3H, s); 3,59 (2H, t, J= 5,7 Hz); 3,74 (2H, t, J= 5,7 Hz); 5,63 (1H, d, J= 3,4 Hz); 5,86 (1H, d, J= 3,4 Hz); 6,25 – 6,26 (1H, m); 6,31 (1H, t, J= 3,3 Hz); 7,23 (2H, d, J= 8,3 Hz); 7,43 – 7,48 (3H, m).						
28.	-CH ₃	H	H		Molekul. m. = 261	Iskorištenje = 100%
¹ H: 2,3 (3H, s); 3,65 (2H, t, J= 5,9 Hz); 3,88 (3H, s); 3,9 (3H, s); 4,06 (2H, t, J= 6,0 Hz); 5,94 – 5,95 (1H, m); 6,0 (1H, d, J= 3,1 Hz); 6,87 – 7,26 (3H, m).						

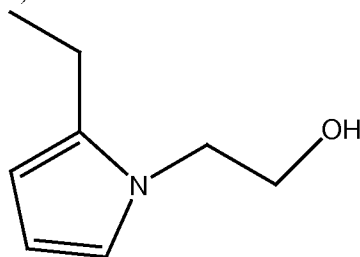
29.	-CH ₃	H	H	 NHCOME	Molekul. m. = 258	Iskorištenje = 78%
¹ H: 2,12 (3H, s); 2,3 (3H, s); 3,61 (2H, t, J= 6,03 Hz); 4,15 (2H, t, J= 6,0 Hz); 5,9 (1H, d, J= 2,7 Hz); 6,02 (1H, d, J= 3,3 Hz); 6,7 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,16 (2H, d, J= 8,5 Hz).						
30.	-CH ₃	H	H		Molekul. m. = 328	Iskorištenje = 92%
¹ H: 1,41 – 1,63 (6H, m); 2,3 (3H, s); 2,48 – 2,5 (4H, m); 2,75 (2H, t, J= 6,03 Hz); 3,5 (2H, t, J= 6,2 Hz); 4,0 (2H, t, J= 6,3 Hz); 4,1 (2H, t, J= 6,0 Hz); 5,91 – 5,92 (1H, m); 6,0 (1H, d, J= 3,3 Hz); 6,889 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,2 (2H, d, J= 8,5 Hz).						
31.	-CH ₃	H	H		Molekul. m. = 257	Iskorištenje = 83%
¹ H: 2,3 (3H, s); 3,6 (2H, t, J= 6 Hz); 4,03 (2H, t, J= 6,1 Hz); 4,55 (2H, d, J= 5,3 Hz); 5,28 – 5,32 (2H, dd, J= 1,35 Hz); J ₂ = 1,35 Hz); 5,40 – 5,46 (1H, dd, J= 1,56 Hz, J ₂ = 1,5 Hz); 5,93 (1H, d, J= 3,36 Hz); 6,04 (1H, d, J= 3,42 Hz); 6,93 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,28 (2H, d, J= 8,5 Hz).						
32.	-CH ₃	H	H		Molekul. m. = 309	Iskorištenje = 79%
¹ H: 2,3 (3H, s); 3,64 (2H, t, J= 6 Hz); 4,08 (2H, t, J= 6,09 Hz); 5,96 (1H, d, J= 3,36 Hz); 6,11 (1H, d, J= 3,45 Hz); 7,25 – 7,42 (9H, m).						
33.	-CH ₃	H	H		Molekul. m. = 279	Iskorištenje = 80%
¹ H: 2,35 (3H, s); 2,08 (3H, s); 3,68 (2H, t, J= 5,7 Hz); 4,17 (2H, t, J= 5,8 Hz); 6,02 (1H, d, J= 3,5 Hz); 5,7 (1H, d, J= 3,5 Hz); 7,6 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,94 (2H, d, J= 8,5 Hz).						

34.	-CH ₃	H	H		Molekul. m. = 313	Iskorištenje = 89%
¹ H: 1,03 – 1,69 (11H, m); 2,3 (3H, s); 3,6 (2H, t, J= 6,0 Hz); 3,7 (2H, d, J= 6,2 Hz); 4,04 (2H, t, J= 6 Hz); 5,9 (1H, d, J= 3,3 Hz); 6,0 (1H, d, J= 3,3 Hz); 6,88 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,29 (2H, d, J= 8,5 Hz).						
35.	-CH ₃	H	H		Molekul. m. = 207	Iskorištenje = 55%
¹ H: 2,3 (3H, s); 3,74 (2H, t, J= 3,4 Hz); 4,13 (2H, t, J= 6 Hz); 5,9 (1H, d, J= 3,4 Hz); 6,2 (1H, d, J= 3,4 Hz); 7,03 – 7,05 (2H, m); 7,25 – 7,27 (1H, m).						
36.	-CH ₃	H	H		Molekul. m. = 307	Iskorištenje = 98%
¹ H: 2,3 (3H, s); 3,58 (2H, t, J= 6,0 Hz); 4,0 (2H, t, J= 6,0 Hz); 5,0 (2H, s); 5,91 (1H, d, J= 3,3 Hz); 6,0 (1H, d, J= 3,3 Hz); 6,96 – 6,99 (2H, m); 7,27 – 7,45 (7H, m).						
37.	H	H	H		Molekul. m. = 187	Iskorištenje = 99%
¹ H: 3,7 (2H, t, J= 5,4 Hz); 4,1 (2H, t, J= 5,4 Hz); 6,23 (2H, m); 6,8 (1H, m); 7,4 – 7,8 (5H, m);						
38.	-CH ₃	H	H		Molekul. m. = 165	Iskorištenje = 61%
¹ H: 0,58 – 0,61 (2H, m); 0,79 – 0,85 (2H, m); 1,66 – 1,7 (1H, m); 2,24 (3H, s); 3,87 (2H, t, J= 5,87 Hz); 4,11 (2H, t, J= 5,89 Hz); 5,69 (1H, d, J= 3,26 Hz); 5,76 (1H, d, J= 3,2 Hz).						

39.	-CH ₃	H	H		Molekul. m. = 241	Iskorištenje = 74%
¹ H: 3,26 (3H, s); 3,93 (2H, t, J= 5,77 Hz); 4,32 (2H, t, J= 5,76 Hz); 6,0 (1H, d, J= 3,63 Hz); 6,57 (1H, d, J= 3,63 Hz); 6,69 (1H, s); 7,54 – 7,2 (4H, m).						
40.	-CH ₃	COOCH ₃	H		Molekul. m. = 259	Iskorištenje = 92%
¹ H: 2,63 (3H, s); 3,61 – 3,63 (2H, m); 3,79 (3H, s); 4,07 – 4,15 (2H, m); 6,54 (1H, s); 7,34 – 7,43 (5H, m).						
41.	-CH ₃	H	H		Molek. masa = 241	Iskoriš. = 58%
¹ H: 2,3 (3H, s); 3,74 (2H, t, J= 5,7 Hz); 4,13 (2H, t, J= 5,9 Hz); 5,9 (1H, d, J= 3,0 Hz); 6,1 (1H, d, J= 3,5 Hz); 6,8 (1H, d, J= 3,8 Hz); 6,84 (1H, d, J= 3,8 Hz).						
42.	-CH ₃	H	H		Molek. masa = 245	Iskoriš. = 99%
¹ H: 1,43 (3H, t, J= 6,97 Hz); 2,33 (3H, s); 3,6 (2H, t, J= 5,99 Hz); 4,02 (4H, m); 5,94 (1H, d, J= 3,8 Hz); 6,04 (1H, d, J= 3,35 Hz); 6,91 (2H, d, J= 8,69 Hz); 7,28 (2H, d, J= 8,69 Hz).						
43.	-CH ₃	H	H		Molek. masa = 221	Iskoriš. = 93%
¹ H: 2,3 (3H, s); 2,4 (3H, s); 3,74 (2H, t, J= 6,0 Hz); 4,13 (2H, t, J= 6 Hz); 5,9 (1H, d, J= 3,4 Hz); 6,17 (1H, d, J= 3,4 Hz); 6,8 (1H, d, J= 3,4 Hz).						

44.	-CH ₃	CH ₃	H	C ₆ H ₅	Molek. masa = 215	Iskoriš. = 50%
¹ H: 2,06 (3H, s); 2,2 (3H, s); 3,62 (2H, t, J= 6 Hz); 4,07 (2H, t, J= 6 Hz); 6,0 (1H, s); 7,25 (1H, m); 7,3 – 7,4 (4H, m).						
45.	-CH ₃	H	H		Molek. masa = 245	Iskoriš. = 100%
¹ H: 2,32 (3H, s); 3,62 (2H, t, J= 6,03 Hz); 4,05 (2H, t, J= 6,04 Hz); 5,92 (1H, d, J= 3,27 Hz); 5,98 (2H, s); 6,03 (1H, d, J= 3,36 Hz); 6,84 (2H, d, J= 8,46 Hz); 7,16 (1H, s).						
46.	-CH ₃	H	H		Molek. masa = 251	Iskoriš. = 36%
¹ H: 2,37 (3H, s); 3,42 (2H, d, J= 5,85 Hz); 3,5 – 3,8 (2H, m); 6,02 (1H, d, J= 3,27 Hz); 6,15 (1H, d, J= 3,36 Hz); 7,43 – 7,89 (7H, m).						
47.	-CH ₃	H	H		Molek. masa = 307	Iskoriš. = 100%
¹ H: 2,31 (3H, s); 3,56 (2H, t, J= 6,03 Hz); 4,03 (2H, t, J= 6,03 Hz); 5,08 (2H, s); 5,94 (1H, d, J= 3,36 Hz); 6,1 (1H, d, J= 3,39 Hz); 6,93 – 7,44 (9H, m).						
48.	-CH ₃	H	H		Molek. masa = 286	Iskoriš. = 30%
¹ H: 2,31 (3H, s); 3,76 (2H, t, J= 5,9 Hz); 4,1 (2H, t, J= 5,9 Hz); 5,9 (1H, d, J= 3,48 Hz); 6,95 (1H, d, J= 3,54 Hz); 6,7 (1H, d, J= 3,78 Hz); 6,9 (1H, d, J= 3,78 Hz).						

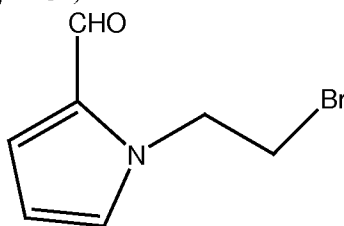
49.	-CH ₃	H	H		Molek. masa = 259	Iskoriš. = 100%
¹ H: 1,33 (6H, d, J= 5,13 Hz); 2,94 (3H, s); 3,60 (2H, t, J= 6,07 Hz); 4,03 (2H, t, J= 6,07 Hz); 4,52 – 4,60 (1H, m); 5,92 (1H, d, J= 2,82 Hz); 6,03 (1H, d, J= 3,36 Hz); 6,88 (2H, d, J= 8,7 Hz); 7,27 (2H, d, J= 8,67 Hz).						
50.	-CH ₃	H	CH ₃		Molek. masa = 215	Iskoriš. = 57%
¹ H: 1,97 (3H, s); 2,29 (3H, s); 3,51 (2H, t, J= 6 Hz); 3(2H, t, J= 6 Hz); 5,83 (1H, s); 7,25 – 7,43 (5H, m).						

Priprava 21-(2-hidroksietil)-2-etil-1*H*-pirol (spoj br. 51):

Smjesa koja je sadržavala 1-(2-brometil)-2-acetil-1*H*-pirol (8,2 g), etilen glikol (45 mL), pelete 85%-tnog kalijeveg hidroksida (8,91 g) i 80%-tni hidrazin hidrat je miješana kod 200°C kroz oko 1,5 sata skupa s istovremenom destilacijom hlativih tvari. Dobiveni produkt je ekstrahiran s etilnim acetatom (2 x 100 mL). Sloj etilnog acetata je ispran s vodom (100 mL), sušen nad natrijevim sulfatom, filtriran i uparen. Dobiveni sirovi produkt je pročišćen kromatografijom na stupcu (silikagel 100-200), korištenjem etilni acetat : petrolej eter (8:2) kao eluens da bi se dobilo 2,2 g naslovnog spoja.

Tablica 2:

Spoj br.	Supstituenti na pirolskom prstenu u (1e)					
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
51.	C ₂ H ₅	H	H		Molekul. m. = 139	Iskorištenje = 42%
	¹ H: 1,26 (3H, t, J= 6,0 Hz); 2,59 (2H, q, J= 7,62 Hz, J ₂ = 7,44 Hz); 3,84 (2H, t, J= 5,4 Hz); 3,98 (2H, t, J= 5,35 Hz); 5,92 – 5,93 (1H, m); 6,11 (1H, t, J= 3,12 Hz); 6,65 (1H, t, J= 2,22 Hz).					

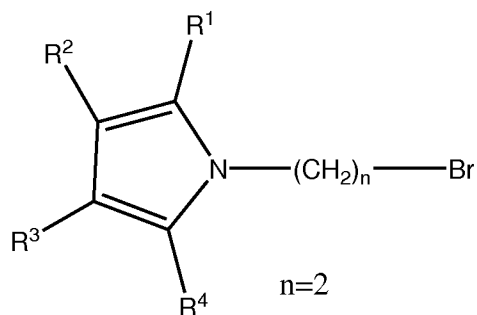
Priprava 31-(2-brometil)-1*H*-pirol-2-karbaldehid (spoj br. 52)

(Spoj br. 52)

Smjesa 2-formilpirola (1 g), kalijeveg hidroksida (2,3 g) i suhog DMSO (20 mL) je miješano u atmosferi dušika, dokapan je 1,2-dibrometan (7,9 g) kod 20-25°C i miješano je do okončanja reakcije. Dodana je voda (50 mL) i reakcijska smjesa je ekstrahirana s dietilnim eterom (3 x 50 mL). Skupljeni organski sloj je opran s vodom (30 mL), nakon toga sa zasićenom otopinom soli i sušen nad Na₂SO₄. Otapalo je upareno i dobiveni spoj je pročišćen kromatografijom na stupcu (silikagel 100-200) korištenjem etilni acetat: heksan (2:8) kao eluensom za dobivanje naslovnog spoja.

Na sličan način onom opisanom u Pripravi 3, slijedeći spojeve formule (1c) (dane u Tablici 3) su pripremljeni iz odgovarajuće supstituiranih pirolnih derivata. Posljednji se mogu sintetizirati korištenjem različitih putova nađenih u literaturi.

Tablica 3:

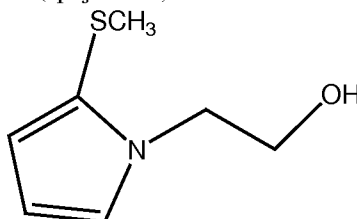


(1c)

Spoj br.	Supstituenti na pirolskom prstenu u (1e)					
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
52.	CHO	H	H	H	Molekul. m. = 153	Iskorištenje = 53%
	¹ H: 3,65 (2H, t, J= 6 Hz); 4,65 (2H, t, J= 6 Hz); 6,33 (1H, m); 6,95 – 7,05 (2H, m); 9,5 (1H, m).					
53.	COCH ₃	H	H		Molekul. m. = 153	Iskorištenje = 53%
	¹ H: 2,44 (3H, s); 3,67 (2H, t, J= 6 Hz); 4,65 (2H, t, J= 6 Hz); 6,16 – 6,18 (1H, m); 6,94 (1H, t, J= 6 Hz); 7,01 – 7,03 (1H, m).					
54.	-COPh	H	H		Molekul. m. = 153	Iskorištenje = 53%
	¹ H: 3,79 (2H, t, J= 6,08 Hz); 4,75 (2H, t, J= 6,12 Hz); 6,22 (1H, dd, J ₁ = 2,57 Hz, J ₂ = 2,53 Hz); 6,825 (1H, dd, J ₁ = 1,64 Hz, J ₂ = 1,67 Hz); 7,06 – 7,08 (1H, m); 7,45 – 7,80 (5H, 1m).					

Priprava 4

- 5 Priprava 1-(2-hidroksietil)-2-metiltio-1*H*-pirol (spoj br. 55)



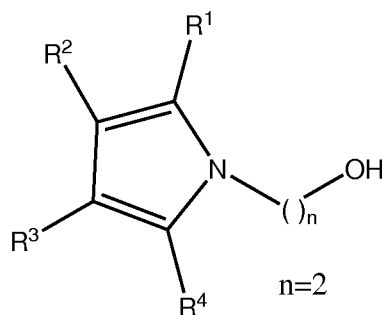
(Spoj br. 55)

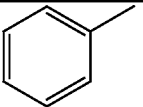
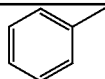
- Smjesi kalijevog hidroksida (7,9 g) i suhog DMSO (90 mL) je dokapan 2-tiometilpirol (4 g) kod 20-25°C, uz miješanje u atmosferi dušika. Miješanje je nastavljeno kroz 1 sat kod 20-25°C. Dokapan je etil bromacetat (11,85 g) kod 20-25°C i miješanje je nastavljeno kroz 2 sata. U reakcijsku smjesu (100 mL) je dodana DM voda i pH je zakiseljen (pH = 3) s 20%-tnom HCl (30 mL). Reakcijska smjesa je ekstrahirana s dietilnim eterom (2 x 50 mL). Skupljeni organski ekstrakti su isprani s DM vodom (50 mL), zasićenom otopinom soli (50 mL) i sušeni nad Na₂SO₄. Otapalo je upareno da se dobije 2-tiometilpirol-1-il-octena kiselina (4,5 g).

- Suspenciji natrijevog borhidrida (1,77 g) u tetrahidrofuranu (50 mL) je dokapana 2-tiometilpirol-1-il-octena kiselina (4 g) otopljena u THF (50 mL) kod 20-25°C unutar 10 – 15 minuta u atmosferi dušika. Kada je prestalo razvijanje plinovitog vodika, reakcijska smjesa je ohlađena na 5-10°C i dokapan je jod (5,94 g) otopljen u THF (20 mL) kod 5-10°C i miješana je još 2 sata kod 20-25°C. Reakcijska smjesa je izlivena u smjesu ledeno hladne otopine KOH (10 mL) i DM vode (50 mL). Otopina je ekstrahirana s etilnim acetatom (2 x 50 mL). Organski ekstrakt je opran s vodom (30 mL), zasićenom otopinom soli (30 mL) i sušen nad Na₂SO₄. Otapalo je upareno uz smanjeni tlak da bi se dobio naslovni spoj.

Na sličan način onom opisanom u Pripravi 4, slijedeći spojeve formule (1e) (dane u Tablici 3) su pripremljeni iz odgovarajuće supstituiranih pirolnih derivata. Posljednji se mogu sintetizirati korištenjem različitih putova nađenih u literaturi.

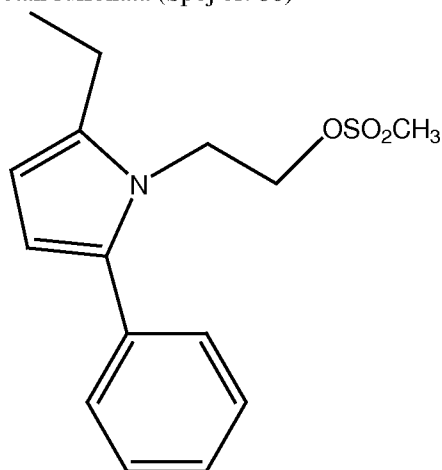
Tablica 4:



Spoj br.	Supstituenti na pirolskom prstenu u (1e)					
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
55.	SCH ₃	H	H	H	Molekul. m. = 157	Iskorištenje = 90%
	¹ H: 2,2 (3H, s); 3,85 (2H, t, J= 6,0 Hz); 4,1 (2H, t, J= 5,5 Hz); 6,14 (1H, dd); 6,38 (1H, dd); 6,85 (1H, dd).					
56.		H	CH ₃	H	Molekul. m. = 201	Iskorištenje = 13%
	¹ H: 2,05 (3H, s); 3,75 (2H, t, J= 6 Hz); 4,03 (2H, t, J= 5,5 Hz); 6,07 (1H, s); 6,62 (1H, s); 7,27 – 7,42 (5H, m).					
57.	CH ₃	H		H	Molekul. m. = 201	Iskorištenje = 57%
	¹ H: 2,24 (3H, s); 3,82 – 4,01 (4H, m); 6,19 (1H, s); 6,9 (1H, s); 7,1 – 7,4 (5H, m).					
58.	CH ₃	H	CH ₃	H	Molekul. m. = 139	Iskorištenje = 40,4%
	¹ H: 2,02 (3H, s); 2,19 (3H, s); 3,7 – 3,9 (4H, m); 5,73 (1H, s); 6,38 (1H, s).					

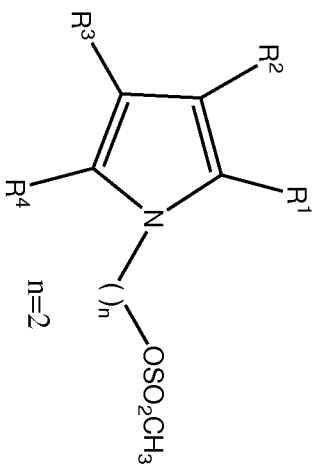
Priprava 5

- 5 Priprava metil 2-(5-etil-2-fenil-1*H*-1-il)etan sulfonata (Spoj br. 80)

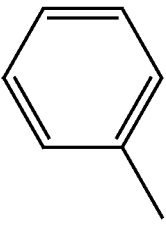
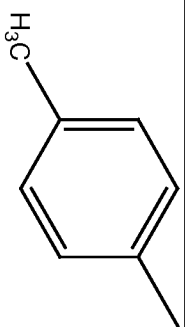
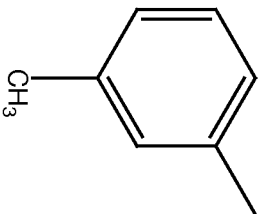
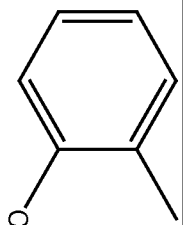
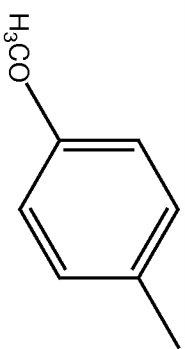


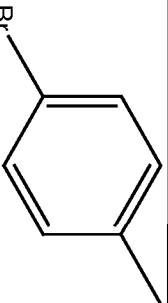
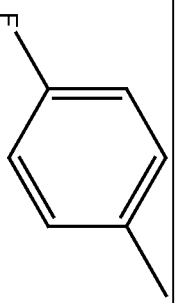
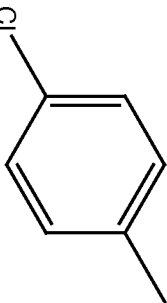
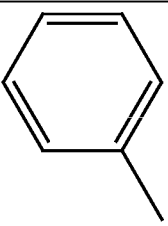
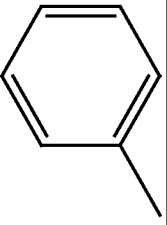
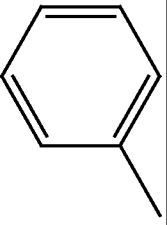
Otopini spoja 17 (4,0 g u 30 mL diklormetana) dobivenog u Pripravi 1, dodan je trietilamin (2,75 mL) i nakon njega metansulfonil klorid (2,1 g) kod 0°C. Reakcijska smjesa je miješana kod 0°C 1 h u atmosferi dušika. Smjesa je ugrijana na temperaturu od oko 20-25°C i miješana je kod te temperature kroz oko 2 h (t.s.k.). Nakon okončanja reakcije, dodana je voda (30 mL) i organski sloj je odijeljen. Smjesa je isprana sa zasićenom otopinom natrijevog bikarbonata (20 mL), vode (20 mL) i zatim sa zasićenom otopinom soli (20 mL) i sušena nad Na₂SO₄. Organski sloj je koncentriran uz smanjeni tlak. Siroma tvar je korištena u sljedećem stupnju bez pročišćavanja.

Na sličan način onom opisanom u Pripravi 5, sljedeći spojevi formule (1c)(dani u Tablici 5) su pripremljeni iz odgovarajuće supstituiranih pirolnih derivata (1e) opisanih ranije.

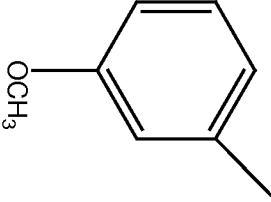
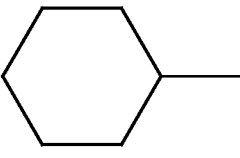
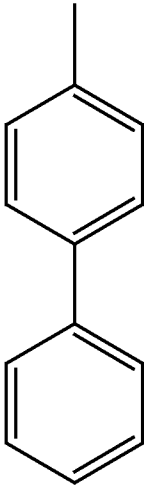
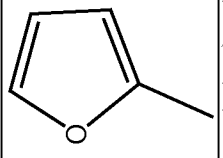


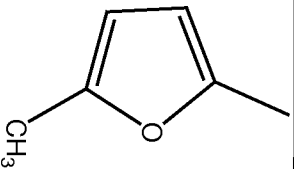
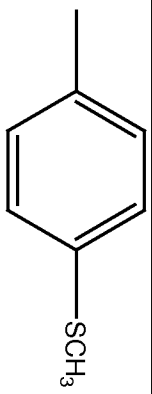
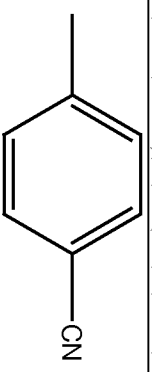
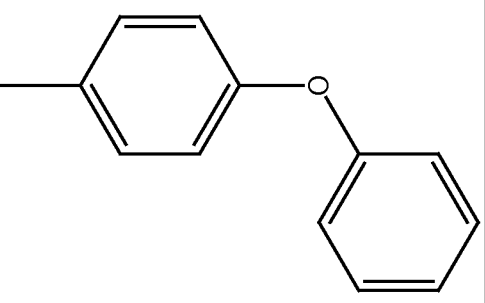
Spoj. j br.	Supstituenti na pirolskom prstenu (1c)					
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
59.	CH ₃	H	CH ₃	H	Molekul. masa = 217	Iskoriš. = 98%
60.	C ₂ H ₅	H	H	H	Molek. masa = 217	Iskoriš. = 90%
61.	¹ H: 1,29 (3H, t, J=2,64 Hz); 2,58 (2H, q, J=7,32 Hz); 2,71 (3H, s); 4,15 (2H, t, J=5,52 Hz); 4,41 (2H, t, J=5,5 Hz); 5,92 (1H, m); 6,11 (1H, t, J=3,16 Hz); 6,63 (1H, t, J=2,26 Hz).					
	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	Molek. masa = 231	Iskoriš. = 56%
62.	¹ H: 1,26 (3H, t, J=7,4 Hz); 2,25 (3H, m); 2,57 (2H, q, J=7,42 Hz); 2,69 (3H, s); 4,12 (2H, t, J=5,9 Hz); 4,34 (2H, t, J=5,9 Hz); 5,8 – 5,83 (2H, m).					
	CH ₃	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	Molek. masa = 246	Iskoriš. = 45%
63.	¹ H: 1,02 (3H, t, J=7 Hz); 1,65 (2H, m); 2,25 (3H, s); 2,5 (2H, t, J=7,7 Hz); 2,69 (3H, s); 4,1 (2H, t, J=5,9 Hz); 4,35 (2H, t, J=5,9 Hz); 5,8 – 5,83 (2H, m).					
	CH ₃	H	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	Molek. masa = 259	Iskoriš. = 72%
64.	¹ H: 0,95 (3H, t, J=7,2 Hz); 1,44 – 1,46 (2H, m); 1,58 – 1,62 (2H, m); 2,25 (3H, s); 2,5 (2H, t, J=5,9 Hz); 2,7 (3H, s); 4,1 (2H, t, J=5,9 Hz); 4,39 (2H, t, J=5,9 Hz); 5,8 (2H, s).					
	CH ₃	H	H		Molek. masa = 279	Iskoriš. = 98%
	¹ H: 2,34 (3H, s); 2,83 (3H, s); 4,11 (2H, t, J=5,7 Hz); 4,27 (2H, t, J=5,7 Hz); 5,96 (1H, d, J=3,4 Hz); 6,10 (1H, d, J=3,4 Hz); 7,27 – 7,43 (5H, m).					

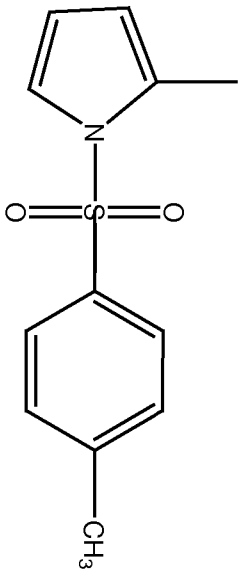
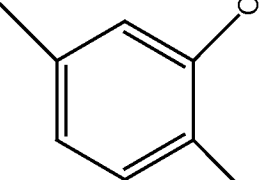
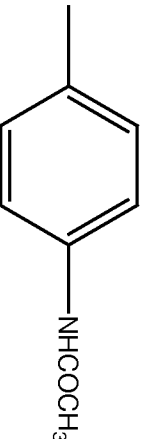
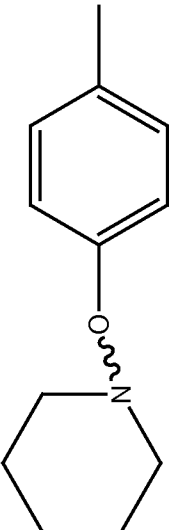
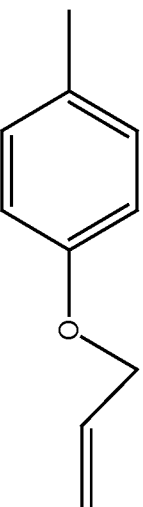
65.	CH ₃	H		H	Molek. masa = 279	Iskoriš. = 86%
¹ H: 2,28 (3H, s); 2,73 (3H, m); 4,16 (2H, d, J= 5,4 Hz); 4,4 (2H, d, J= 5,4 Hz); 6,2 (1H, s); 6,9 (1H, s), 7,17 (1H, d, J= 6,75 Hz); 7,3 (2H, d, J= 7,0 Hz); 7,46 (2H, d, J= 7,0 Hz)						
66.	CH ₃	H	H		Molek. masa = 293	Iskoriš. = 68%
¹ H: 2,33 (3H, s); 2,38 (3H, s); 2,65 (3H, s); 4,12 (2H, t, J= 6,3 Hz); 4,25 (2H, t, J= 6,3 Hz); 5,95 (1H, d, J= 3,4 Hz); 6,10 (1H, d, J= 3,4 Hz); 7,19 – 7,25 (4H, m).						
67.	CH ₃	H	H		Molek. masa = 293	Iskoriš. = 95%
¹ H: 2,33 (3H, s); 2,38 (3H, s); 2,66 (3H, s); 4,12 (2H, t, J= 5,8 Hz); 4,27 (2H, t, J= 5,7 Hz); 5,95 (1H, d, J= 3,37 Hz); 6,09 (1H, d, J= 3,42 Hz); 7,12 – 7,16 (2H, m); 7,25 – 7,31 (2H, m).						
68.	CH ₃	H	H		Molek. masa = 293	Iskoriš. = 55%
¹ H: 2,34 (3H, s); 2,38 (3H, s); 2,67 (3H, s); 4,13 (2H, t, J= 5,8 Hz); 4,27 (2H, t, J= 5,7 Hz); 5,96 (1H, d, J= 3,36 Hz); 6,1 (1H, d, J= 3,39 Hz); 7,13 – 7,29 (4H, m).						
69.	CH ₃	H	H		Molek. masa = 309	Iskoriš. = 62%
¹ H: 2,3 (3H, s); 2,67 (3H, s); 3,08 (3H, s); 4,12 (2H, t, J= 5,45 Hz); 4,24 (2H, t, J= 5,45 Hz); 5,9 (1H, d, J= 3,39 Hz); 6,1 (1H, d, J= 3,39 Hz); 6,95 (2H, d, J= 6,78 Hz); 7,26 (2H, d, J= 6,78 Hz).						

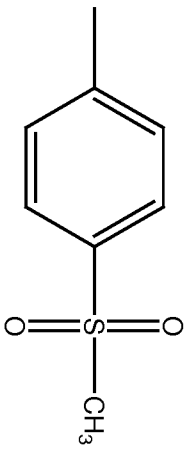
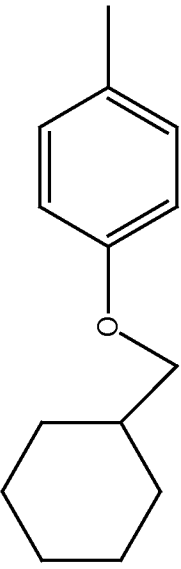
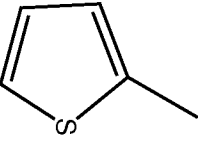
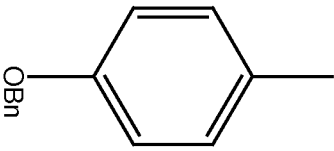
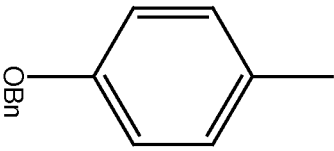
70.	<chem>CC</chem>	H	H		Molek. masa = 358	Iskoriš. = 70%
	¹ H: 2,3 (3H, s); 2,7 (3H, s); 4,13 – 4,15 (2H, m); 4,2 – 4,25 (2H, m); 5,97 (1H, d, J = 3,4 Hz); 6,12 (1H, d, J = 3,4 Hz); 7,21 – 7,26 (2H, m); 7,52 – 7,55 (2H, m).					
71.	<chem>CC</chem>	H	H		Molek. masa = 297	Iskoriš. = 90%
	¹ H: 2,3 (3H, s); 2,7 (3H, s); 3,6 (2H, t, J = 6,0 Hz); 4,1 (2H, t, J = 5,6 Hz); 4,22 (2H, t, J = 5,4 Hz); 5,9 (1H, d, J = 3,4 Hz); 6,0 (1H, d, J = 3,4 Hz); 7,04 – 7,1 (2H, m); 7,2 – 7,3 (2H, m).					
72.	<chem>CC</chem>	H	H		Molek. masa = 313,5	Iskoriš. = 82%
	¹ H: 2,3 (3H, s); 2,69 (3H, s); 4,15 (2H, t, J = 6,3 Hz); 4,25 (2H, t, J = 6,3 Hz); 5,96 – 5,97 (1H, dd); 6,1 (1H, d, J = 3,4 Hz); 7,27 – 7,4 (4H, m).					
73.		H	<chem>CC</chem>	H	Molek. masa = 279	Iskoriš. = 90%
	¹ H: 2,13 (3H, s); 2,73 (3H, m); 4,2 – 4,28 (4H, m); 6,05 (1H, s); 6,59 (1H, s); 7,29 – 7,43 (5H, m).					
74.	<chem>CC</chem>	H			Molek. masa = 355	Iskoriš. = 90%
	¹ H: 2,3 (3H, s); 2,73 (3H, s); 4,09 – 4,14 (4H, m); 6,2 (1H, s); 7,0 – 7,4 (10H, m).					
75.	<i>i</i> -Pr	H	H	<i>i</i> -Pr	Molek. masa = 272	Iskoriš. = 37%
	¹ H: 1,23 – 1,25 (12H, d, J = 6,7 Hz); 2,76 (3H, s); 2,82 – 2,99 (2H, m); 4,18 (2H, m); 4,33 (2H, m); 5,86 (2H, s).					

76.	<i>i</i> -Pr	H	H		Molek. masa = 307	Iskoriš. = 100%
	¹ H: 1,30 (6H, t, J= 6,78 Hz); 2,65 (3H, m); 2,96 – 3,00 (1H, m); 4,04 (2H, t, J= 6 Hz); 4,32 (2H, t, J= 6 Hz); 6,0 (1H, d, J= 3,54 Hz); 6,12 (1H, d, J= 3,54 Hz); 7,32 – 7,43 (5H, m).					
77.	<i>i</i> -Pr		H		Molek. masa = 444	Iskoriš. = 15%
	¹ H: 1,5 – 1,52 (6H, d, J= 7,1 Hz); 2,84 (3H, s); 3,44 – 3,52 (1H, m); 4,12 – 4,15 (2H, t, J= 6,4 Hz); 4,3 – 4,34 (2H, t, J= 6,4 Hz); 6,32 (1H, s); 7,12 – 7,18 (3H, t, J= 8,5 Hz); 7,3 – 7,4 (4H, m); 7,56 – 7,59 (2H, d, J= 7,6 Hz).					
78.	SCH ₃	H	H	H	Molek. masa = 235	Iskoriš. = 95%
	¹ H: 2,29 (3H, s); 2,77 (3H, s); 4,35 – 4,48 (4H, m); 6,17 (1H, dd); 6,4 (1H, dd); 6,85 (1H, dd).					
79.	C ₂ H ₅	H	H	C ₂ H ₅	Molek. masa = 245	Iskoriš. = 82%
	¹ H: 1,27 (6H, t, J= 7,3 Hz); 2,58 (4H, q, J= 7,4 Hz); 2,7 (3H, s); 4,11 (2H, t, J= 6,04 Hz); 4,34 (2H, t, J= 6,2 Hz); 5,8 (2H, s).					
80.	C ₂ H ₅	H	H		Molek. masa = 293	Iskoriš. = 92%
	¹ H: 1,33 (3H, t, J= 7,3 Hz); 2,6 – 2,7 (5H, m); 4,1 (2H, t, J= 5,9 Hz); 4,28 (2H, t, J= 5,9 Hz); 5,9 (1H, d, J= 3,59); 6,1 (1H, d, J= 3,48 Hz); 7,3 – 7,43 (5H, m).					
81.	CH ₃	H	H		Molek. masa = 307	Iskoriš. = 96%

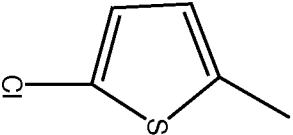
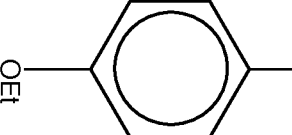
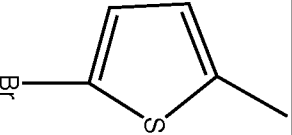
	¹ H: 2,24 (3H, s); 2,65 (3H, s); 2,8 – 2,85 (2H, m); 2,94 – 2,99 (2H, m); 4,03 (2H, t, J= 5,8 Hz); 4,28 (2H, t, J= 5,8 Hz); 5,84 (1H, d, J= 3,39 Hz); 5,9 (1H, d, J= 3,39 Hz); 7,18 – 7,23 (3H, m); 7,31 – 7,32 (2H, m).					
82.	CH ₃	H	H		Molek. masa = 309	Iskoriš. = 75%
	¹ H: 2,34 (3H, s); 2,68 (3H, s); 3,83 (3H, s); 4,16 (2H, t, J= 5,6 Hz); 4,29 (2H, t, J= 5,9 Hz); 5,96 (1H, d, J= 3,36 Hz); 6,12 (1H, d, J= 3,42 Hz); 6,94 – 7,34 (4H, m).					
83.	CH ₃	H	H		Molek. masa = 285	Iskoriš. = 84%
	¹ H: 1,21 – 1,88 (10 H, m); 2,24 (3H, s); 2,24 – 2,45 (1H, m); 2,7 (3H, s); 4,12 (2H, t, J= 5,94 Hz); 4,34 (2H, t, J= 6 Hz); 5,79 – 5,83 (2H, m).					
84.	CH ₃	H	H		Molek. masa = 355	Iskoriš. = 74%
	¹ H: 2,35 (3H, s); 2,68 (3H, s); 4,17 (2H, t, J= 5,59 Hz); 4,33 (2H, t, J= 5,55 Hz); 5,99 (1H, d, J= 2,49 Hz); 6,12 (1H, d, J= 3,18 Hz); 7,2 – 7,65 (9H, m).					
85.	CH ₃	H	H		Molek. masa = 269	Iskoriš. = 84%
	¹ H : 2,31 (3H, s); 2,69 (3H, s); 4,35 (2H, t, J= 5,2 Hz); 4,43 (2H, t, J= 4,9 Hz); 5,91 – 5,92 (1H, dd, J ₁ = 0,68 Hz, J ₂ = 0,73 Hz); 6,3 (2H, d, J= 3,5 Hz); 6,35 (1H, d, J= 2,8 Hz); 7,41 – 7,42 (1H, dd, J= 0,7 Hz, J ₂ = 0,65 Hz).					

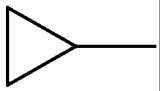
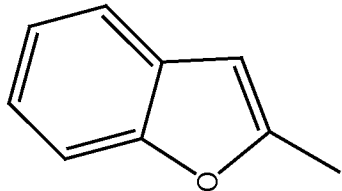
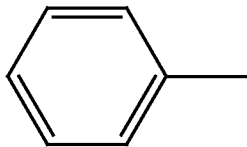
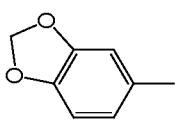
86.	CH ₃	H	H		Molek. masa = 283	Iskoriš. = 90%
¹ H: 2,30 (3H, s); 2,32 (3H, s); 2,68 (3H, s); 3,88 (2H, t, J = 5,2 Hz); 4,20 (2H, t, J = 4,9 Hz); 5,93 (1H, d, J = 3,5 Hz); 6,33 (1H, d, J = 3,5 Hz); 6,22 (1H, d, J = 3,09 Hz); 6,27 (1H, d, J = 3,54 Hz).						
87.	CH ₃	H	H		Molek. masa = 325	Iskoriš. = 80%
¹ H: 2,33 (3H, s); 2,5 (3H, s); 2,68 (3H, s); 4,14 (2H, t, J = 5,82 Hz); 4,25 (2H, t, J = 5,64 Hz); 5,96 (1H, d, J = 3,33 Hz); 6,0 (1H, d, J = 3,4 Hz); 7,25 – 7,27 (4H, m).						
88.	CH ₃	H	H		Molek. masa = 304	Iskoriš. = 90%
¹ H: 2,36 (3H, s); 2,73 (3H, s); 4,16 (2H, t, J = 5,6 Hz); 4,32 (2H, t, J = 5,8 Hz); 6,03 (1H, d, J = 3,5 Hz); 6,238 (1H, d, J = 3,54 Hz); 7,45 (2H, d, J = 8,5 Hz); 7,69 (2H, d, J = 8,5 Hz).						
89.	CH ₃	H	H		Molek. masa = 371	Iskoriš. = 85%

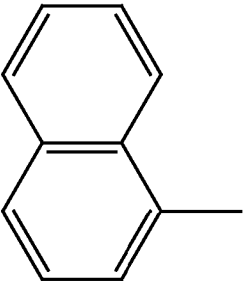
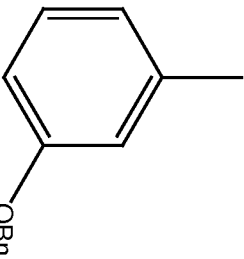
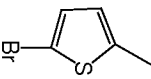
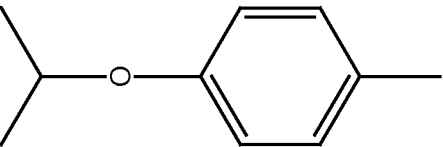
	¹ H: 2,33 (3H, s); 2,69 (3H, s); 4,15 (2H, t, J= 5,5 Hz); 4,26 (2H, t, J= 5,7 Hz); 5,96 (1H, d, J= 3,29 Hz); 6,09 (1H, d, J= 3,4 Hz); 7,0 – 7,39 (9H, m).			
90.	CH ₃	H	H	Molek. masa = 422 Iskoriš. = 93%
				
91.	¹ H: 2,3 (3H, s); 2,4 (3H, s); 2,75 (3H, s); 3,96 (2H, t, J= 5,8 Hz); 4,18 (2H, t, J= 5,98 Hz); 5,68 (1H, d, J= 3,47 Hz); 5,86 (1H, d, J= 3,38 Hz); 6,27 – 6,28 (1H, dd, J ₁ = 1,72 Hz, J ₂ = 1,75 Hz); 6,32 (1H, t, J= 3,3 Hz); 7,18 (2H, d, J= 8,3 Hz); 7,41 (2H, d, J= 8,3 Hz); 7,46 – 7,47 (1H, dd, J ₁ = 1,7 Hz, J ₂ = 1,72 Hz).			
	CH ₃	H	H	Molek. masa = 339 Iskoriš. = 78%
				
92.	¹ H: 2,26 (3H, s); 2,7 (3H, s); 3,89 (3H, s); 3,92 (3H, s); 4,15 – 4,25 (4H, m); 5,95 (1H, d, J= 3,0 Hz); 6,0 (1H, d, J= 3,1 Hz); 6,87 – 7,26 (3H, m).			
	CH ₃	H	H	Molek. masa = 336 Iskoriš. = 90%
				
93.	¹ H: 2,1 (3H, s); 2,29 (3H, s); 2,69 (3H, s); 4,11 (2H, t, J= 5,35 Hz); 4,27 (2H, t, J= 5,6 Hz); 7,29 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,58 (2H, d, J= 8,5 Hz) (nema pika py protona)			
	CH ₃	H	H	Molek. masa = 406 Iskoriš. = 93%
				
94.	¹ H: 1,45 – 1,65 (6H, m); 2,32 (3H, s); 2,51 – 2,52 (4H, m); 2,67 (3H, s); 2,8 (2H, t, J= 6 Hz); 4,1 – 4,15 (4H, m); 4,2 (2H, t, J= 5,5 Hz); 5,9 (1H, d, J= 3,33 Hz); 6,0 (1H, d, J= 3,4 Hz); 6,96 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,26 (2H, d, J= 8,5 Hz).			
	CH ₃	H	H	Molek. masa = 335 Iskoriš. = 73%
				

95.	¹ H: 2,32 (3H, s); 2,67 (3H, s); 4,14 (2H, t, J= 5,3 Hz); 4,23 (2H, t, J= 5,5 Hz); 4,57 (2H, d, J= 5,3 Hz); 5,32 – 5,47 (1H, dd, J ₁ = 1,35 Hz, J ₂ = 1,35 Hz); 5,4 – 5,48 (1H, dd, J= 1,5 Hz, 1,5 Hz); 5,9 (1H, d, J= 3,36 Hz); 6,05 (1H, d, J= 3,42 Hz); 6,08 – 6,14 (1H, m); 6,94 (2H, d, J= 8,5 Hz); 6,728 (2H, d, J= 8,5 Hz).					Molek. masa = 357	Iskoriš. = 93%
	CH ₃	H	H				
96.	¹ H: 2,36 (3H, s); 2,74 (3H, s); 3,1 (3H, s); 4,15 (2H, t, J= 5,86 Hz); 4,34 (2H, t, J= 5,83 Hz); 6,03 (1H, d, J= 3,5 Hz); 6,25 (1H, d, J= 3,54 Hz); 7,5 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,97 (2H, d, J= 8,5 Hz).					Molek. masa = 391	Iskoriš. = 90%
	CH ₃	H	H				
97.	¹ H: 1,03 – 1,69 (11H, m); 2,3 (3H, s); 2,67 (3H, s); 3,7 (3H, t, J= 6,24 Hz); 4,11 (2H, t, J= 3,3 Hz); 4,2 (2H, t, J= 3,3 Hz); 5,9 (1H, d, J= 3,39 Hz); 6,04 (1H, d, J= 3,39 Hz); 6,91 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,24 (2H, d, J= 8,5 Hz).					Molek. masa = 285	Iskoriš. = 94%
	CH ₃	H	H				
98.	¹ H: 2,3 (3H, s); 2,6 (3H, s); 4,29 (4H, m); 5,9 (1H, d, J= 3,4 Hz); 6,2 (1H, d, J= 3,4 Hz); 6,9 – 7,01 (1H, m); 7,05 – 7,06 (1H, m); 7,29 (1H, m).					Molek. masa = 385	
	CH ₃	H	H				
	¹ H: 2,3 (3H, s); 2,7 (3H, s); 4,13 (2H, t, J= 5,3 Hz); 4,2 (2H, t, J= 5,3 Hz); 5,09 (2H, s); 5,9 (1H, d, J= 3,3 Hz); 6,0 (1H, d, J= 3,3 Hz); 7,0 (2H, d, J= 8,7 Hz); 7,25 – 7,46 (7H, m).						

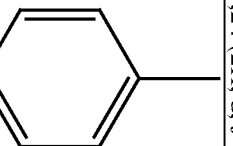
HR P20040138 B1

99.	H	H	H	C ₆ H ₅	Molek. masa = 265	Iskoriš. = 40%
	¹ H: 2,7 (3H, s); 4,12 (4H, m); 6,22 (2H, m); 6,8 (1H, m); 7,3 – 7,9 (5H, m).					
100.	CH ₃	H	H		Molek. masa = 320	Iskoriš. = 98%
	¹ H: 2,3 (3H, s); 2,75 (3H, s); 4,29 (4H, m); 5,9 (1H, d, J = 3,4 Hz); 6,2 (1H, d, J = 3,5); 6,78 (1H, d, J = 3,78 Hz); 6,88 (1H, d, J = 3,4 Hz).					
101.	CH ₃	H	H		Molek. masa = 323	Iskoriš. = 99%
	¹ H: 1,44 (3H, t, J = 6,98 Hz); 2,33 (3H, s); 2,67 (3H, s); 4,05 (2H, t, J = 6,98 Hz); 4,09 (2H, t, J = 5,0 Hz); 4,23 (2H, m); 5,94 (1H, d, J = 3,24 Hz); 6,04 (1H, d, J = 3,34 Hz); 6,93 (2H, d, J = 9,43 Hz); 7,26 (2H, d, J = 8,63 Hz).					
102.	CH ₃	H	H		Molek. masa = 299	Iskoriš. = 96%
	¹ H: 1,44 (3H, t, J = 6,98 Hz); 2,33 (3H, s); 2,67 (3H, s); 4,05 (2H, t, J = 6,98 Hz); 4,09 (2H, t, J = 5,0 Hz); 4,23 (2H, m); 5,94 (1H, d, J = 3,24 Hz); 6,04 (1H, d, J = 3,34 Hz); 6,93 (2H, d, J = 9,43 Hz); 7,26 (2H, d, J = 8,63 Hz).					
103.	CH ₃	CH ₃	H	C ₆ H ₅	Molek. masa = 293	Iskoriš. = 92%
	¹ H: 2,04 (3H, s); 2,24 (3H, s); 2,67 (3H, s); 4,12 (2H, t, J = 5,6 Hz); 4,24 (2H, t, J = 5,6 Hz); 6,01 (1H, s); 7,2 – 7,4 (5H, m).					

104.	CH ₃	H	H		Molek. masa = 243	Iskoriš. = 95%
¹ H: 0,59 – 0,62 (2H, m); 0,82 – 0,87 (2H, m); 1,5 – 1,6 (1H, m); 2,24 (3H, s); 2,69 (3H, s); 4,27 (2H, t, J = 5,9 Hz); 4,45 (2H, t, J = 5,8 Hz); 5,68 (1H, d, J = 3,3 Hz); 5,75 (1H, d, J = 3,34 Hz).						
105.	CH ₃	H	H		Molek. masa = 319	Iskoriš. = 81%
¹ H: 2,36 (3H, s); 2,73 (3H, s); 3,93 (2H, t, J = 5,77 Hz); 4,32 (2H, t, J = 5,76 Hz); 6,0 (1H, d, J = 3,63 Hz); 6,57 (1H, d, J = 3,63 Hz); 6,69 (1H, s); 7,54 – 7,72 (4H, m).						
106.	CH ₃	COOCH ₃	H		Molek. masa = 337	Iskoriš. = 84%
¹ H: 2,64 (3H, s); 2,73 (3H, s); 3,81 (3H, s); 4,11 (2H, t, J = 5,76 Hz); 4,29 (2H, t, J = 5,76 Hz); 6,56 (1H, s); 7,26 – 7,45 (5H, m).						
107.	CH ₃	H	H		Molek. masa = 323	Iskoriš. = 85%
¹ H: 2,32 (3H, s); 2,7 (3H, s); 4,14 (2H, t, J = 5,37 Hz); 4,23 (2H, t, J = 5,47 Hz); 5,92 (1H, d, J = 2,85 Hz); 6,0 (2H, s); 6,03 (1H, d, J = 3,39 Hz); 6,74 – 6,86 (3H, m).						

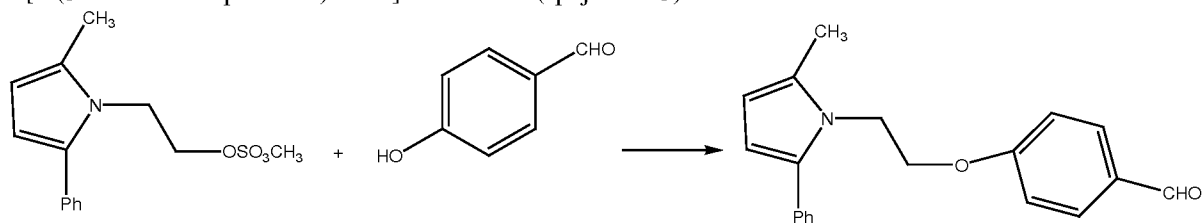
108.	CH ₃	H	H		Molek. masa = 329	Iskoriš. = 97%
¹ H: 2,39 (3H, s); 2,59 (3H, s); 3,91 – 3,98 (2H, m); 4,1 – 4,16 (2H, m); 6,07 (1H, d, J = 3,33 Hz); 6,17 (1H, d, J = 3,36 Hz); 7,43 – 7,90 (7H, m).						
109.	CH ₃	H	H		Molek. masa = 385	Iskoriš. = 100%
¹ H: 2,31 (3H, s); 2,62 (3H, s); 4,06 (2H, t, J = 5,56 Hz); 4,18 (2H, t, J = 5,65 Hz); 5,1 (2H, s); 5,94 (1H, d, J = 3,03 Hz); 6,1 (1H, d, J = 3,42 Hz); 6,92 – 7,44 (9H, m).						
110.	CH ₃	H	H		Molek. masa = 364	Iskoriš. = 96%
¹ H: 2,32 (3H, s); 2,73 (3H, s); 4,28 (4H, s); 5,9 (1H, d, J = 3,5 Hz); 6,2 (1H, d, J = 3,54 Hz); 6,7 (1H, d, J = 3,75 Hz); 7,02 (1H, d, J = 3,81 Hz).						
111.	CH ₃	H	H		Molek. masa = 337	Iskoriš. = 100%

HR P20040138 B1

	¹ H: 1,36 (6H, d, J= 6,03 Hz); 2,32 (3H, s); 2,66 (3H, s); 4,13 (2H, t, J= 5,29 Hz); 4,22 (2H, t, J= 5,53 Hz); 4,53 – 4,61 (1H, m); 5,92 (1H, d, J= 3,36 Hz); 6,03 (1H, d, J= 3,39 Hz); 6,90 (2H, d, J= 8,7 Hz); 7,24 (2H, d, J= 8,1 Hz).					
112.	CH ₃	H	CH ₃		Molek. masa = 293	Iskoriš. = 95%
	¹ H: 1,88 (3H, s); 2,29 (3H, s); 2,68 (3H, s); 4,03 (2H, t, J= 5,26 Hz); 4,13 (2H, t, J= 5,61 Hz); 5,83 (1H, s); 7,26 – 7,45 (5H, m).					

Priprava 6

4-[2-(5-Metil-2-fenilpirol-1-il)etoksi]benzaldehyd (spoj br. 113)



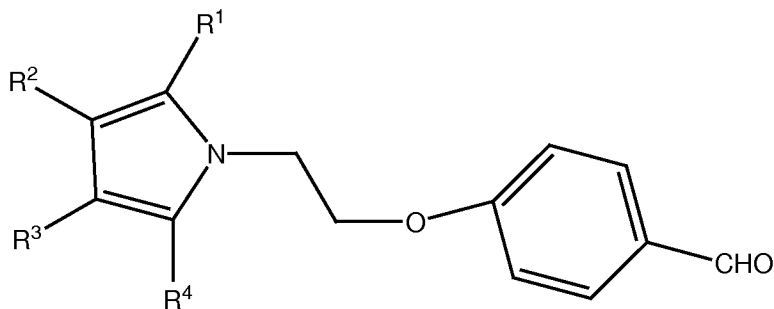
(1c)

(1j)

(1h)

Suspenciji kalijevog karbonata (16,43 g) u dimetilformamidu (50 mL), je dodan 4-hidroksibenzaldehid (4,37 g) i ugrijano je na 90 °C do 95 °C. Otopini, je dodan metil 1-[5-metil-2-fenil-1*H*-pirol-1-il]etan sulfonat (10 g) (spoj br. 64 otopljen u dimetilformamidu (50 mL) unutar 30 minuta i reakcija je nastavljena za daljna 4 sata. Reakcijska smjesa je razrijeđena s vodom (100 mL) i ekstrahirana s etilnim acetatom (3 x 100 mL), isprana s vodom (3 x 100 mL), zasićenom otopinom soli (200 mL) i sušena nad natrijevim sulfatom. Otapalo je upareno uz smanjeni tlak da bi dobili naslovni spoj.

Tablica 6:

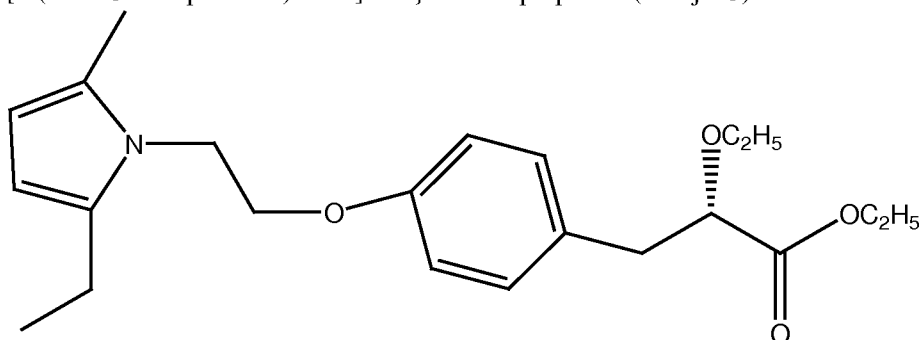


(1h)

Spoj br.	Supstituenti na pirolnom prstenu u (1p)					
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
113.	CH ₃	H	H	fenil	Molek. masa = 306	Iskoriš. = 99%
	¹ H: 2,39 (3H, s); 4,0 (2H, t, J= 6,3 Hz); 4,35 (2H, t, J= 6,3 Hz); 5,98 (1H, d, J= 3,4 Hz); 6,12 (1H, t, J= 3,4 Hz); 6,74 (2H, d, J= 8,7 Hz); 7,38 – 7,42 (5H, m); 7,73 – 7,75 (2H, d, J= 8,8 Hz); 9,85 (1H, s).					

Priprava 7

(S)-Etil-3-{4-[2-(2-etil-5-metilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanoat (Primjer 5)



(I)

Smjesa (S)-etil 3-(4-hidroksifenil)-2-etoksipropionata (2,24 g) i suhog kalijevog karbonata (3,7 g) u dimetilformamidu (30 mL) je miješana kod 80 °C kroz 30 minuta. Dodan je spoj br. 61 (2,27 g) kod 40 °C i miješanje je nastavljeno kod 80 °C kroz 24 sata. Reakcijska smjesa je ohlađena na 20 °C - 25 °C i dodano je 20 mL vode. Reakcijska smjesa je ekstrahirana s etilnim acetatom (2 x 40 mL), isprana s vodom (2 x 40 mL), zasićenom otopinom soli (40 mL) i sušena je nad natrijevim sulfatom. Organski sloj je uparen uz smanjeni tlak da bi se dobio uljasti produkt. Sirovi uljasti produkt je kromatografiran preko silikagela (100 - 200 mesha) korištenjem etilni acetat: petrolej eter (1:9) kao eluensom da bi dobili naslovni spoj kao žuto ulje (1,654 g, 45%).

Priprava 8

(S)-Etil-3-{4-[2-(2-formilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanoat (Primjer 3)

Smjesa (S)-etil 3-(4-hidroksifenil)-2-etoksipropanoata (1,12 g) i suhog kalijevog karbonata (2,37 g) u dimetilformamidu (20 mL) je miješana kod 80 °C kroz 30 min. Dodan je 1-(2-brometil)-2-karbaldehid pirol (1,0 g, Spoj br. 52) kod 40 °C i miješanje je nastavljeno kod 80 °C kroz 24 sata. Reakcijska smjesa je ohlađena na 20 °C - 25 °C i dodano je 20 mL vode. Reakcijska smjesa je ekstrahirana s etilnim acetatom (2 x 25 mL), isprana s vodom (2 x 20 mL), zasićenom otopinom soli (25 mL) i sušena je nad natrijevim sulfatom. Organski sloj je uparen uz smanjeni tlak da bi se dobio uljasti produkt. Sirovi uljasti produkt je kromatografiran preko silikagela (100 - 200 mesha) korištenjem etilni acetat: petrolej eter (1:9) kao eluensom da bi dobili naslovni spoj kao žuto ulje (0,4 g, 22%).

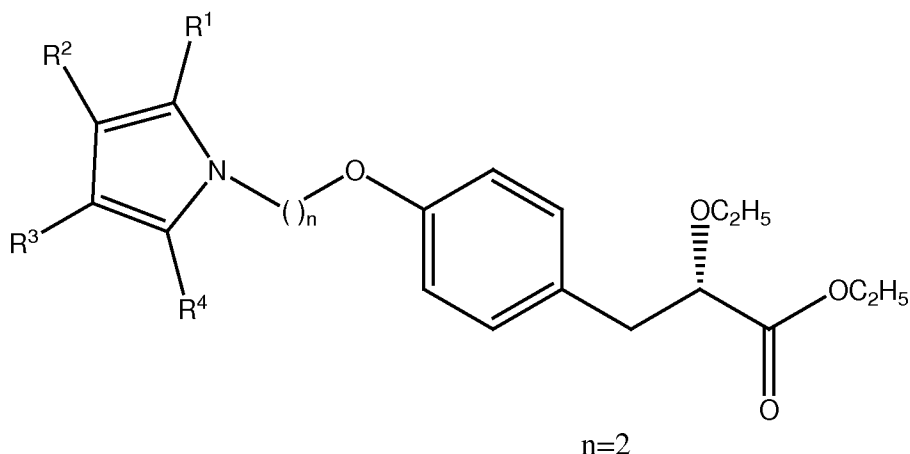
Priprava 9

(S)-Etil-3-{4-[2-(5-etil-2-fenilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanoat (Primjer 24)

Smjesa (S)-etil 3-(4-hidroksifenil)-2-etoksipropanoata (2,3 g) i suhog kalijevog karbonata (2,6 g) u toluenu (15 mL) je grijana do refluksa kroz 45 minuta sa stalnim uklanjanjem vode korištenjem Dean-Stark odijeljivača vode. Smjesa je ohlađena na 50 °C i dodan je mesilatni spoj br. 80 (2,9 g). Reakcijska smjesa je nastavljena refluksirati kroz 24 h. Nakon toga je ohlađena na 20 °C - 25 °C i toluen je destilirani uz smanjeni tlak. Ostatku je dodana DM voda (30 mL) i sirovi produkt je ekstrahiran s etilnim acetatom (2 x 25 mL), ispran s vodom (2 x 20 mL), zasićenom otopinom soli (25 mL) i sušen je nad natrijevim sulfatom. Otapalo je upareno uz smanjeni tlak da bi se dobio uljasti ostatak. Sirovi uljasti dodatak je kromatografiran preko silikagela korištenjem etilni acetat: petrolej eter (60-80) (1:9) kao eluensom da bi se dobio naslovni spoj kao žuto ulje (73 %).

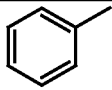
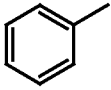
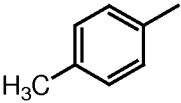
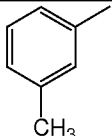
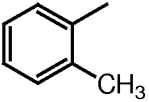
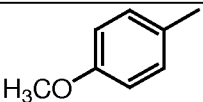
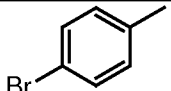
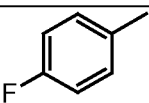
Na sličan način onome opisanom u pripravi 7-9, pripremljeni su sljedeći spojevi formule (I) (dani u Tablici 7) iz odgovarajuće supstituiranih derivata pirola opisanih bilo u Tablici 5 ili dobivenih drugim načinima opisanim ovdje.

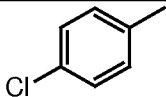
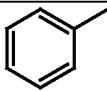
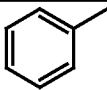
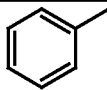
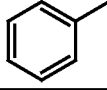
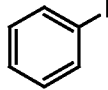
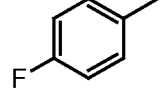
Tablica 7:

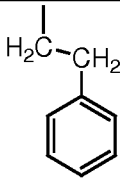
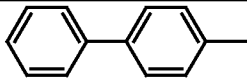
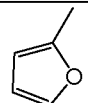
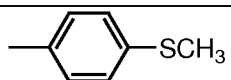
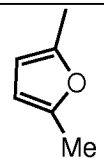
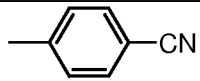
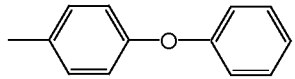
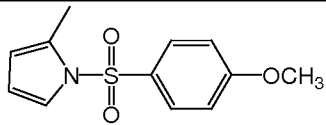


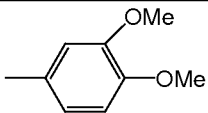
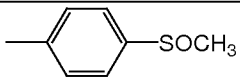
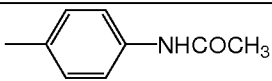
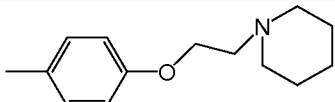
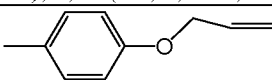
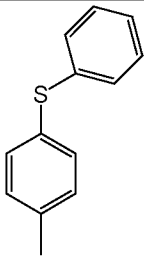
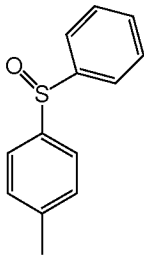
(I)

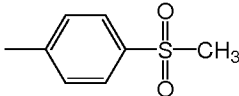
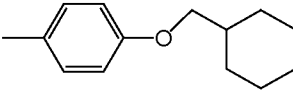
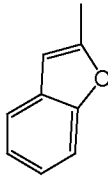
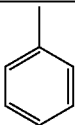
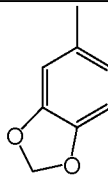
Pokus br.	Supstituenti na prstenu pirola u (I)					
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
1.	CH ₃	H	CH ₃	H	Molekulska masa = 359	Iskorištenje = 18%
	¹ H: 1,15 (3H, t, J= 7 Hz); 1,26 (3H, t, J= 7 Hz); 2,04 (3H, s); 2,23 (3H, s); 2,91 - 2,94 (2H, m); 3,3 - 3,39 (1H, m); 3,5 - 3,62 (1H, m); 3,92 (1H, dd, J= 6,0 Hz); 4,12 - 4,2 (6H, m); 5,7 (1H, s); 6,4 (1H, s); 6,77 (2H, d, J= 8,6 Hz); 7,15 (2H, d, J= 8,6 Hz).					
2.	C ₂ H ₅	H	H	H	Molekulska masa = 359	Iskorištenje = 18%
	¹ H: 1,15 (3H, t, J= 7,02 Hz); 1,22 (3H, t, J= 5,74 Hz); 1,26 (3H, t, J= 6,03 Hz); 2,62 (2H, q); 2,93 (2H, d, J= 5,7 Hz); 3,3 - 3,4 (1H, m); 3,5 - 3,6 (1H, m); 3,94 (2H, t, J= 6,0 Hz); 4,12 - 4,20 (5H, m); 5,91 (1H, m); 6,10 (1H, t, J= 3,12 Hz); 6,69 - 6,75 (1H, m); 6,76 (2H, d, J= 6,7 Hz); 7,13 (2H, d, J= 8,61 Hz).					
3.	CHO	H	H	H	Molekulska masa = 359	Iskorištenje = 22%
	¹ H: 1,1 (3H, t, J= 6,9 Hz); 1,26 (3H, t, J= 6,9 Hz); 2,94 - 4,08 (5H, m); 4,08 - 4,1 (2H, m); 4,22 (2H, t, J= 4,9 Hz); 4,7 (2H, t, J= 4,9 Hz); 6,23 (1H, d); 6,7 (2H, d, J= 8,5 Hz); 6,97 (1H, dd); 7,1 (1H, dd); 7,4 (2H, d, J= 8,5 Hz); 9,5 (1H, s).					
4.	COCH ₃	H	H	H	Molekulska masa = 137	Iskorištenje = 10%
	¹ H: 1,15 (3H, t, J= 3,48 Hz); 1,2 (3H, t, J= 5,1 Hz); 2,44 (3H, s); 2,93 (2H, dd, J= 5,55 Hz); 3,0 - 3,35 (2H, m); 3,94 (2H, t, J= 3,58 Hz); 4,16 (2H, q, J ₁ = 1,44 Hz, J ₂ = 1,41 Hz); 4,21 (1H, t, J= 5,04 Hz); 4,69 (2H, t, J= 4,99 Hz); 6,14 - 6,15 (1H, m); 6,75 (2H, d, J= 8,37 Hz); 6,99 - 7,01 (2H, m); 7,11 (2H, d, J= 8,64 Hz).					
5.	CH ₃	H	H	C ₂ H ₅	Molekulska masa = 373	Iskorištenje = 45%
	¹ H: 1,15 (3H, t, J= 7 Hz); 1,22 (3H, t, J= 7 Hz); 1,27 (3H, t, J= 7 Hz); 2,28 (3H, m); 2,63 (2H, q, J= 7,4 Hz); 2,9 - 2,96 (2H, m); 3,3 - 3,6 (2H, m); 3,92 - 4,19 (7H, m); 5,8 - 5,83 (2H, m); 6,75 (2H, d, J= 6,78 Hz); 7,14 (2H, d, J= 6,78 Hz).					
6.	CH ₃	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	Molekulska masa = 389	Iskorištenje = 41%
	¹ H: 1,02 (3H, t, J= 6,9 Hz); 1,15 (3H, t, J= 6,9 Hz); 1,23 (3H, t, J= 7,14 Hz); 1,65 - 1,7 (2H, m); 2,28 (3H, s); 2,5 (2H, t, J= 7,75 Hz); 2,9 - 2,92 (2H, m); 3,25 - 3,5 (2H, m); 3,94 (1H, t, J= 3,66 Hz); 4,0 - 4,2 (6H, m); 5,8 - 5,83 (2H, m); 6,75 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,15 (2H, d, J= 8,5 Hz).					
7.	CH ₃	H	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	Molekulska masa = 401	Iskorištenje = 46%
	¹ H: 0,95 (3H, t, J= 7,2 Hz); 1,15 (3H, t, J= 7 Hz); 1,23 (3H, t, J= 7 Hz); 1,4 - 1,47 (2H, m); 1,6 - 1,7 (2H, m); 2,28 (3H, s); 2,5 (2H, t, J= 7,7 Hz); 2,9 - 2,97 (2H, m); 3,3 - 3,39 (1H, m); 3,55 - 3,63 (1H, m); 4,04 - 4,22 (7H, m); 5,8 - 5,83 (2H, m); 6,7 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,15 (2H, d, J= 8,5 Hz).					

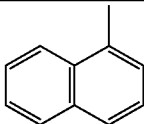
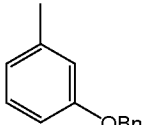
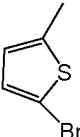
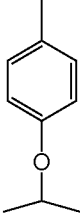
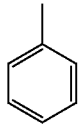
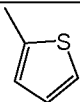
8.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 421	Iskorištenje = 85%
¹ H: 1,15 (3H, t, J= 6,9 Hz); 1,22 (3H, t, J= 7,1 Hz); 2,37 (3H, s); 2,9 – 2,92 (2H, dd); 3,32 – 3,35 (1H, m); 3,5 – 3,58 (1H, m); 3,9 – 3,92 (3H, m); 4,12 – 4,19 (2H, q); 4,28 (2H, t, J= 6,5 Hz); 5,96 – 5,97 (1H, d, J= 3,1 Hz); 6,1 – 6,11 (1H, d, J= 3,11 Hz); 6,6 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,06 – 7,09 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,3 – 7,4 (5H, m).						
9.	CH ₃	H		H	Molekulska masa = 421	Iskorištenje = 63%
¹ H: 1,15 (3H, t, J= 6,9 Hz); 1,22 (3H, t, J= 7,1 Hz); 2,37 (3H, s); 2,9 – 2,92 (2H, m); 3,3 – 3,4 (1H, m); 3,53 – 3,62 (1H, m); 3,9 (1H, t, J= 6,6 Hz); 4,1 – 4,22 (6H, m); 6,2 (1H, s); 6,8 (2H, d, J= 8,5 Hz); 6,98 (1H, s); 7,15 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,23 – 7,33 (3H, m); 7,4 (2H, t, J= 7,1 Hz).						
10.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 435	Iskorištenje = 34%
¹ H: 1,16 (3H, t, J= 6,9 Hz); 1,22 (3H, t, J= 6,9 Hz); 2,37 (3H, s); 2,39 (3H, s); 2,9 – 2,92 (2H, m); 3,3 – 3,37 (1H, m); 3,56 – 3,62 (1H, m); 3,91 – 4,2 (5H, m); 4,27 (2H, m); 5,95 (1H, d, J= 3,36 Hz); 6,10 (1H, d, J= 3,36 Hz); 6,6 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,0 (2H, d, J= 6,78 Hz); 7,19 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,28 (2H, d, J= 6,78 Hz).						
11.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 435	Iskorištenje = 37%
¹ H: 1,15 (3H, t, J= 6,9 Hz); 1,22 (3H, t, J= 7,13 Hz); 2,37 (6H, s); 2,91 (2H, d, J= 5,94 Hz); 3,89 – 3,95 (5H, m); 4,15 (2H, q, J ₁ = 7,11 Hz, J ₂ = 7,11 Hz); 4,28 (2H, t, J= 6,63 Hz); 5,95 (1H, d, J= 3,39 Hz); 6,07 (1H, d, J= 3,39 Hz); 6,59 (2H, d, J= 7,62 Hz); 7,07 (2H, d, J= 8,64 Hz); 7,15 – 7,28 (4H, m).						
12.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 435	Iskorištenje = 53%
¹ H: 1,15 (3H, t, J= 6,9 Hz); 1,22 (3H, t, J= 7,13 Hz); 2,37 (6H, s); 2,9 – 2,92 (2H, m); 3,3 – 3,58 (2H, m); 3,89 – 3,95 (3H, m); 4,15 (2H, t, J= 6 Hz); 4,28 (2H, t, J= 6 Hz); 5,95 (1H, d, J= 3,2 Hz); 6,0 (1H, d, J= 3,2 Hz); 6,6 (2H, d, J= 7,62 Hz); 7,0 (2H, d, J= 8,64 Hz); 7,12 – 7,28 (4H, m).						
13.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 451	Iskorištenje = 41%
¹ H: 1,1 (3H, t, J= 7 Hz); 1,22 (3H, t, J= 7 Hz); 2,36 (3H, s); 2,9 – 2,92 (2H, d); 3,3 – 3,32 (1H, m); 3,52 – 3,62 (1H, m); 3,84 (3H, m); 3,9 – 3,94 (3H, m); 4,14 (2H, t, J= 6,68 Hz); 4,22 (2H, t, J= 6,68 Hz); 5,9 (1H, d, J= 3,36 Hz); 6,0 (1H, d, J= 3,36 Hz); 6,64 (2H, d, J= 8,58 Hz); 6,95 (2H, d, J= 6,78 Hz); 7,10 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,31 (2H, d, J= 6,78 Hz).						
14.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 500	Iskorištenje = 40%
¹ H: 1,15 (3H, t, J= 7 Hz); 1,2 (3H, t, J= 7,Hz); 2,37 (3H, s); 2,92 (2H, dd); 3,29 – 3,38 (1H, m); 3,55 – 3,63 (1H, m); 3,9 – 3,95 (3H, m); 4,17 (2H, t, J= 6,3 Hz); 4,28 (2H, t, J= 6,3 Hz); 5,9 (1H, d, J= 3,42 Hz); 6,1 (1H, d, J= 3,42 Hz); 6,6 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,21 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,29 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,5 (2H, d, J= 8,5 Hz).						
15.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 439	Iskorištenje = 30%
¹ H: 1,15 (3H, t, J= 6,99 Hz); 1,23 (3H, t, J= 6,99 Hz); 1,58 (3H, s); 2,9 – 2,93 (2H, dd); 3,32 – 3,4 (1H, m); 3,55 – 3,65 (1H, m); 3,85 – 4,0 (3H, m); 4,1 – 4,2 (2H, m); 4,24 (2H, t, J= 6,4 Hz); 5,9 (1H, d, J= 3,3 Hz); 6,0 (1H, d, J= 3,4 Hz); 6,6 (2H, d, J= 8,6 Hz); 7,0 – 7,1 (4H, m); 7,26 – 7,38 (2H, m).						

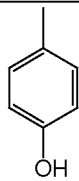
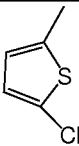
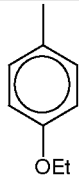
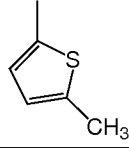
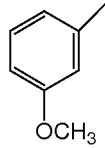
16.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 455,5	Iskorištenje = 62%
¹ H: 1,15 (3H, t, J= 7 Hz); 1,23 (3H, t, J= 7 Hz); 2,36 (3H, s); 2,9 - 2,95 (2H, dd); 3,33 - 3,4 (1H, m); 3,53 - 3,62 (1H, m); 3,9 - 4,13 (3H, m); 4,18 (2H, t, J= 6,3 Hz); 4,26 (2H, t, J= 6,3 Hz); 5,97 (1H, d, J= 3,27 Hz); 6,1 (1H, d, J= 3,4 Hz); 6,6 (2H, d, J= 8,4 Hz); 7,1 (2H, d, J= 8,4 Hz); 7,25 - 7,38 (2H, m); 7,4 (2H, d, J= 8,5 Hz).						
17.		H	CH ₃	H	Molekulska masa = 421	Iskorištenje = 13%
¹ H: 1,15 (3H, t, J= 6,9 Hz); 1,23 (3H, t, J= 7,2 Hz); 2,13 (3H, s); 2,92 (2H, d); 3,33 (1H, m); 3,59 (1H, m); 3,94 (3H, m); 4,07 - 4,26 (4H, m); 6,05 (1H, s); 6,67 - 6,72 (3H, m); 7,12 (2H, m); 7,3 - 7,43 (5H, m).						
18.	CH ₃	H			Molekulska masa = 497	Iskorištenje = 32%
¹ H: 1,153 (3H, t, J= 7,0 Hz); 1,24 (3H, t, J= 7 Hz); 2,4 (3H, s); 2,9 - 2,92 (2H, m); 3,33 - 3,36 (1H, m); 3,53 - 3,63 (1H, m); 3,85 - 3,95 (3H, m); 4,1 - 4,2 (4H, m); 6,2 (1H, s); 6,5 - 7,4 (14 H, m).						
19.	<i>i</i> -Pr	H	H	<i>i</i> -Pr	Molekulska masa = 415	Iskorištenje = 36%
¹ H: 1,15 (3H, t, J= 6,9 Hz); 1,23 (3H, t, J= 7,0 Hz); 1,24 - 1,26 (12 H, d, J= 6,7 Hz); 2,9 (4H, m); 3,35 (1H, m); 3,6 (1H, m); 3,95 (1H, m); 4,05 (2H, t); 4,1 - 4,2 (2H, q, J ₁ = 6,8 Hz, J ₂ = 7,1 Hz); 4,23 (2H, t, J= 6,6 Hz); 5,87 (2H, s); 6,75 - 6,76 (2H, d, J= 8,6 Hz); 7,12 - 7,15 (2H, d, J= 8,6 Hz).						
20.	<i>i</i> -Pr	H	H		Molekulska masa = 449	Iskorištenje = 31%
¹ H: 1,14 (3H, t, J= 6,99 Hz); 1,21 (3H, t, J= 5,55 Hz); 1,31 (6H, d, J= 6,15 Hz); 2,90 (2H, d, J= 6,15 Hz); 3,1 (1H, m); 3,32 - 3,57 (2H, m); 3,84 (2H, t, J= 6,75 Hz); 3,91 (1H, t, J= 3,55 Hz); 4,12 - 4,19 (2H, q, J ₁ = 7,14 Hz, J ₂ = 7,14 Hz); 4,33 (2H, t, J= 6,8 Hz); 6,0 (1H, d, J= 3,51 Hz); 6,12 (1H, d, J= 3,51 Hz); 6,53 (2H, d, J= 8,64 Hz); 6,93 (2H, d, J= 8,7 Hz); 7,05 (2H, d, J= 8,61 Hz); 7,31 - 7,4 (5H, m).						
21.	<i>i</i> -Pr		H		Molekulska masa = 586	Iskorištenje = 20%
¹ H: 1,15 (3H, t, J= 6,9 Hz); 1,23 (3H, t, J= 7,1 Hz); 1,51 - 1,53 (6H, d, J= 7,1 Hz); 2,92 (2H, dd, J= 7,11 Hz); 3,33 - 3,4 (1H, m); 3,5 - 3,6 (2H, kompleks); 3,9 - 4,0 (3H, m); 4,1 - 4,2 (2H, q, J= 7,11 Hz); 4,3 - 4,4 (2H, t, J= 6,3 Hz); 6,31 (1H, s); 6,58 - 6,61 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,0 - 7,2 (4H, m); 7,3 - 7,4 (4H, m); 7,5 (1H, s); 7,6 (2H, d, J= 7,6 Hz).						
22.	SCH ₃	H	H	H	Molekulska masa = 377	Iskorištenje = 20%
¹ H: 1,14 (3H, t, J= 7,0 Hz); 1,24 (3H, t, J= 7,0 Hz); 2,29 (3H, s); 2,90 - 2,94 (2H, m); 3,30 - 3,40 (1H, m); 3,54 - 3,62 (1H, m); 3,95 (1H, t, J= 3,6 Hz); 4,13 - 4,22 (4H, m); 4,40 (2H, t, J= 5,6 Hz); 6,15 (2H, d, J= 3,2 Hz); 6,37 (1H, dd); 6,80 (2H, d, J= 8,5 Hz); 6,94 (1H, m); 7,15 (2H, d, J= 8,5 Hz).						
23.	C ₂ H ₅	H	H	C ₂ H ₅	Molekulska masa = 387	Iskorištenje = 73%
¹ H: 1,15 (3H, t, J= 7 Hz); 1,25 (3H, t, J= 7 Hz); 1,28 (6H, t, J= 7,3 Hz); 2,64 (4H, t, J= 7,4 Hz); 2,92 - 2,94 (2H, m); 3,29 - 3,38 (1H, m); 3,53 - 3,61 (1H, m); 3,94 (1H, t, J= 1,38 Hz); 4,07 (2H, t, J= 5,97 Hz); 4,12 - 4,21 (4H, m); 5,8 (2H, s); 6,7 (2H, d, J= 8,6 Hz); 7,15 (2H, d, J= 8,6 Hz).						
24.	C ₂ H ₅	H	H	C ₆ H ₅	Molekulska masa = 435	Iskorištenje = 73%
¹ H: 1,15 (3H, t, J= 6,9 Hz); 1,22 (3H, t, J= 7,1 Hz); 1,24 (3H, t, J= 7,3 Hz); 2,73 (2H, q, J= 7,4 Hz); 2,9 - 3,1 (2H, m); 3,28 - 3,38 (1H, m); 3,53 - 3,61 (1H, m); 3,88 - 3,95 (3H, m); 4,19 (2H, t, J= 7,1 Hz); 4,29 (2H, t, J= 7,2 Hz); 6,0 (1H, d, J= 3,42 Hz); 6,15 (1H, d, J= 3,45 Hz); 6,59 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,0 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,3 - 7,4 (5H, m).						

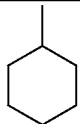
25.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 449	Iskorištenje = 72%
¹ H: 1,15 (3H, t, J= 6,9 Hz); 1,25 (3H, t, J= 7 Hz); 2,29 (3H, s); 2,9 - 2,97 (6H, m); 3,29 - 3,37 (1H, m); 3,53 - 3,62 (1H, m); 3,9 - 4,2 (7H, m); 5,85 (1H, d, J= 3,1 Hz); 5,9 (1H, d, J= 3,37 Hz); 6,73 (2H, d, J= 8,6 Hz); 7,13 (2H, d, J= 8,6 Hz); 7,21 - 7,3 (5H, m).						
26.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 497	Iskorištenje = 60%
¹ H: 1,14 (3H, t, J= 6,9 Hz); 1,23 (3H, t, J= 7 Hz); 2,39 (3H, s); 2,9 (2H, d, J= 6,1 Hz); 3,28 - 3,38 (1H, m); 3,53 - 3,61 (1H, m); 3,92 - 4,2 (5H, m); 4,34 (2H, t, J ₁ = 6,5 Hz); 5,9 (1H, d, J= 3,3 Hz); 6,17 (1H, d, J= 3,4 Hz); 6,6 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,0 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,43 - 7,5 (5H, m); 7,6 - 7,68 (4H, m).						
27.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 441	Iskorištenje = 60%
¹ H: 1,15 (3H, t, J= 6,9 Hz); 1,22 (3H, t, J= 7 Hz); 2,35 (3H, s); 2,91 - 2,94 (2H, m); 3,29 - 3,38 (1H, m); 3,53 - 3,63 (1H, m); 3,9 (1H, t, J= 6,0 Hz); 4,12 - 4,2 (4H, m); 4,4 (2H, t, J= 6,4 Hz); 5,91 - 5,92 (1H, m); 6,31 - 6,38 (2H, m); 6,42 - 6,45 (1H, m); 6,7 (2H, d, J= 8,6 Hz); 7,13 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,41 - 7,42 (1H, m).						
28.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 467	Iskorištenje = 80%
¹ H: 1,15 (3H, t, J= 6,9 Hz); 1,22 (3H, t, J= 7,1 Hz); 2,29 (3H, s); 2,3 (3H, s); 2,92 (2H, d, J= 7,26 Hz); 3,28 - 3,38 (1H, m); 3,53 - 3,61 (1H, m); 3,89 - 3,97 (3H, m); 4,19 (2H, t, J= 7 Hz); 4,29 (2H, t, J= 6,55 Hz); 5,96 (1H, d, J= 3,36 Hz); 6,0 (1H, d, J= 3,39 Hz); 6,6 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,0 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,22 - 7,33 (4H, m).						
29.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 425	Iskorištenje = 60%
¹ H: 1,15 (3H, t, J= 6,9 Hz); 1,22 (3H, t, J= 7,1 Hz); 2,29 (3H, s); 2,3 (3H, s); 2,94 (2H, d, J= 7,26 Hz); 3,33 - 3,38 (1H, m); 3,54 - 3,63 (1H, m); 3,94 (1H, t, J= 6,0 Hz); 4,12 - 4,19 (4H, m); 4,36 (2H, t, J= 6,4 Hz); 5,91 (1H, d, J= 3,4 Hz); 5,9 - 6,0 (1H, m); 6,22 (1H, d, J= 3,06 Hz); 6,26 (1H, d, J= 3,5 Hz); 6,7 (2H, d, J= 8,6 Hz); 7,13 (2H, d, J= 8,58 Hz).						
30.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 446	Iskorištenje = 70%
¹ H: 1,15 (3H, t, J= 6,69 Hz); 1,23 (3H, t, J= 7 Hz); 2,38 (3H, s); 2,91 - 2,95 (2H, m); 3,33 - 3,40 (1H, m); 3,54 - 3,64 (1H, m); 3,9 - 3,98 (3H, m); 4,16 (2H, q, J ₁ = 7,1 Hz); 4,34 (2H, t, J= 6,18 Hz); 6,0 (1H, d, J= 3,48 Hz); 6,2 (1H, d, J= 3,54 Hz); 6,62 (2H, d, J= 8,6 Hz); 6,75 (2H, d, J= 8,49 Hz); 7,5 (2H, d, J= 8,37 Hz); 7,67 (2H, d, J= 8,3 Hz).						
31.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 513	Iskorištenje = 60%
¹ H: 1,15 (3H, t, J= 7 Hz); 1,22 (3H, t, J= 6,9 Hz); 2,37 (3H, s); 2,93 (2H, d, J= 7 Hz); 3,29 - 3,38 (1H, m); 3,54 - 3,62 (1H, m); 3,94 (3H, t, J= 6,2 Hz); 4,17 (2H, q, J ₁ = 7 Hz); 4,28 (2H, t, J= 6,3 Hz); 5,96 (1H, d, J= 3,3 Hz); 6,08 (1H, d, J= 3,39 Hz); 6,64 (2H, d, J= 8,6 Hz); 7,0 - 7,4 (11H, m).						
32.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 564	Iskorištenje = 30%
¹ H: 1,15 (3H, t, J= 6,9 Hz); 1,22 (3H, t, J= 7,1 Hz); 2,28 (3H, s); 2,3 (3H, s); 2,95 (2H, d, J= 6,5 Hz); 3,3 - 3,38 (1H, m); 3,54 - 3,62 (1H, m); 3,86 - 4,2 (7H, m); 5,7 (1H, d, J= 3,48 Hz); 5,88 - 7,8 (12H, m).						

33.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 481	Iskorištenje = 64%
¹ H: 1,15 (3H, t, J= 6,9 Hz); 1,22 (3H, t, J= 9 Hz); 2,37 (3H, s); 2,9 - 2,92 (2H, m); 3,28 - 3,35 (1H, m); 3,55 - 3,62 (1H, m); 3,86 (3H, s); 3,91 (3H, s); 3,9 - 3,95 (3H, m); 4,17 (2H, q, J= 7,1 Hz); 4,27 (2H, t, J= 6,6 Hz); 5,96 (1H, d, J= 3,39 Hz); 6,0 (1H, d, J= 3,39 Hz); 6,64 (2H, d, J= 8,5 Hz); 6,91 - 6,94 (3H, m); 7,1 (2H, d, J= 8,5 Hz).						
34.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 483	Iskorištenje = 90%
¹ H: 1,15 (3H, t, J= 6,9 Hz); 1,22 (3H, t, J= 9 Hz); 2,38 (3H, s); 2,77 (s, 3H); 2,90 - 2,93 (2H, m); 3,28 - 3,38 (1H, m); 3,54 - 3,62 (1H, m); 3,9 - 3,99 (3H, m); 4,17 (2H, q, J= 7,1 Hz); 4,34 (2H, t, J= 6,3 Hz); 5,9 (1H, d, J= 3,48 Hz); 6,18 (1H, d, J= 3,48 Hz); 6,64 (2H, d, J= 8,6 Hz); 7,11 (2H, d, J= 8,6 Hz); 7,58 (2H, d, J= 8,4 Hz); 7,66 (2H, d, J= 8,4 Hz).						
35.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 464	Iskorištenje = 40%
¹ H: 1,15 (3H, t, J= 7,0 Hz); 1,22 (3H, t, J= 6,9 Hz); 2,32 (3H, s); 2,8 - 2,9 (2H, m); 3,23 - 3,4 (1H, m); 3,48 - 3,59 (1H, m); 3,64 (3H, s); 3,9 (2H, t, J= 6,0 Hz); 3,9 - 4,0 (3H, m); 4,28 (2H, t, J= 6,0 Hz); 5,85 (1H, d, J= 3,28 Hz); 5,96 (1H, d, J= 3,4 Hz); 6,58 (2H, d, J= 8,6 Hz); 7,02 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,32 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,57 (2H, d, J= 8,5 Hz).						
36.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 548	Iskorištenje = 60%
¹ H: 1,15 (3H, t, J= 6,9 Hz); 1,22 (3H, t, J= 6,9 Hz); 1,4 - 1,7 (6H, m); 2,36 (3H, s); 2,5 - 2,55 (4H, m); 2,79 (2H, t, J= 6,06 Hz); 2,9 - 2,95 (2H, m); 3,3 - 3,41 (1H, m); 3,53 - 3,62 (1H, m); 3,88 - 3,98 (3H, m); 4,1 - 4,2 (4H, m); 4,26 (2H, t, J= 6 Hz); 5,94 (1H, d, J= 3,1 Hz); 6,0 (1H, d, J= 3,1 Hz); 6,6 (2H, d, J= 8,5 Hz); 6,94 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,1 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,31 (2H, d, J= 8,5 Hz).						
37.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 477	Iskorištenje = 50%
¹ H: 1,15 (3H, t, J= 6,9 Hz); 1,22 (3H, t, J= 7,1 Hz); 2,36 (3H, s); 2,9 (2H, d, J= 7,1 Hz); 3,28 - 3,99 (1H, m); 3,53 - 3,63 (1H, m); 3,91 (3H, t, J= 6,6 Hz); 4,15 (2H, q, J= 7,1 Hz); 4,25 (2H, t, J= 6,6 Hz); 4,56 (2H, d, J= 3,9 Hz); 5,29 - 5,34 (1H, dd); 5,4 - 5,5 (1H, dd); 5,94 (1H, d, J= 2,9 Hz); 6,05 (1H, d, J= 3,48 Hz); 6,08 - 6,13 (1H, m); 6,63 (2H, d, J= 8,6 Hz); 6,95 (2H, d, J= 8,7 Hz); 7,09 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,3 (2H, d, J= 8,69 Hz).						
38.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 529	Iskorištenje = 50%
¹ H: 1,15 (3H, t, J= 7 Hz); 1,22 (3H, t, J= 7 Hz); 2,36 (3H, s); 2,90 - 2,91 (2H, m); 3,29 - 3,38 (1H, m); 3,53 - 3,61 (1H, m); 3,94 (3H, t, J= 6,25 Hz); 4,19 (2H, q, J= 7 Hz); 4,3 (2H, t, J= 6,3 Hz); 5,9 (1H, d, J= 3,3 Hz); 6,11 (1H, d, J= 3,4 Hz); 6,6 (2H, d, J= 8,67 Hz); 7,1 (2H, d, J= 8,6 Hz); 7,26 - 7,42 (9H, m).						
39.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 545	Iskorištenje = 80%

	¹ H: 1,15 (3H, t, J= 7 Hz); 1,22 (3H, t, J= 7 Hz); 2,36 (3H, s); 2,9 – 2,93 (2H, m); 3,3 – 3,39 (1H, m); 3,52 – 3,64 (1H, m); 3,91 – 3,94 (3H, m); 4,26 (2H, t, J= 6,0 Hz); 4,3 (2H, t, J= 6,0 Hz); 5,97 (1H, d, J= 3,6 Hz); 6,14 (1H, d, J= 3,48 Hz); 6,6 (2H, J= 8,6 Hz); 7,09 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,46 – 7,7 (9H, m).					
40.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 499	Iskorištenje = 75%
	¹ H: 1,15 (3H, t, J= 7 Hz); 1,22 (3H, t, J= 7 Hz); 2,39 (3H, s); 2,9 – 3,0 (2H, m); 3,09 (3H, s); 3,4 - 3,62 (2H, m); 3,91 – 3,94 (3H, m); 4,26 (2H, t, J= 6,0 Hz); 4,3 (2H, t, J= 6 Hz); 6,02 (1H, d, J= 3,3 Hz); 6,2 (1H, d, J= 3,5 Hz); 6,6 (2H, d, J= 8,58 Hz); 7,11 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,6 (2H, d, J= 8,4 Hz); 7,9 (2H, d, J= 8,4 Hz).					
41.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 588	Iskorištenje = 64%
	¹ H: 1,12 – 1,29 (6H, m); 1,15 (3H, t, J= 7 Hz); 1,22 (3H, t, J= 7 Hz); 1,56 – 1,86 (5H, m); 2,35 (3H, s); 2,9 (2H, d, J= 7,05 Hz); 3,3 - 3,38 (1H, m); 3,53 - 3,62 (1H, m); 3,78 (2H, d, J= 6,18 Hz); 3,89 – 3,97 (3H, m); 4,17 (2H, t, J= 7,1 Hz); 4,23 (2H, t, J= 7 Hz); 5,9 (1H, d, J= 3,3 Hz); 6,04 (1H, d, J= 3,36 Hz); 6,62 (2H, d, J= 8,6 Hz); 6,92 (2H, d, J= 8,7 Hz); 7,09 (2H, d, J= 8,58 Hz); 7,3 (2H, d, J= 8,7 Hz).					
42.	COPh	H	H	H	Molekulska masa = 435	Iskorištenje = 45%
	¹ H: 1,15 (3H, t, J= 6,9 Hz); 1,22 (3H, t, J= 7,1 Hz); 2,95 (2H, d, J= 6,6 Hz); 3,3 - 3,4 (1H, m); 3,51 - 3,62 (1H, m); 3,95 – 4,2 (7H, m); 5,66 - 6,15 (2H, m); 6,72 – 6,75 (1H, m); 6,74 (2H, d, J= 8,5 Hz); 6,8 – 7,96 (7H, m).					
43.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 385	Iskorištenje = 60%
	¹ H: 0,6 – 0,62 (2H, m); 0,81 – 0,84 (2H, m); 1,15 (3H, t, J= 6,99 Hz); 1,23 (3H, t, J= 7,1 Hz); 1,7 (1H, m); 2,27 (3H, s); 2,94 (2H, d, J= 5,64 Hz); 3,3 - 3,9 (2H, m); 3,95 – 3,96 (1H, m); 4,12 – 4,2 (4H, m); 4,32 (2H, t, J= 6,43 Hz); 5,7 (1H, d, J= 3,3 Hz); 5,76 (1H, d, J= 3,3 Hz); 6,76 (2H, d, J= 8,61 Hz); 7,14 (2H, d, J= 8,58 Hz).					
44.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 461	Iskorištenje = 41,5%
	¹ H: 1,14 (3H, t, J= 6,98 Hz); 1,21 (3H, t, J= 6,04 Hz); 2,39 (3H, s); 2,92 (2H, d, J= 6 Hz); 3,57 - 3,82 (2H, m); 3,92 (3H, 1H, t, J= 3,56 Hz); 4,15 (2H, q, J ₁ = 7,13 Hz, J ₂ = 7,12 Hz); 4,23 (2H, t, J= 6,06 Hz); 4,53 (2H, t, J= 6,05 Hz); 5,99 (1H, d, J= 3,5 Hz); 6,56 (1H, d, J= 3,6 Hz); 6,69 (1H, s); 6,73 (2H, d, J= 8,59 Hz); 7,1 (2H, d, J= 8,56 Hz); 7,54 – 8,2 (4H, m).					
45.	CH ₃	COOCH ₃	H		Molekulska masa = 479	Iskorištenje = 33%
	¹ H: 1,12 - 1,28 (6H, m); 2,69 (3H, s); 2,91 (2H, d, J= 5,8 Hz); 3,32 (2H, m); 3,8 (3H, s); 3,8 – 3,93 (3H, m); 4,11 – 4,19 (2H, m); 4,3 (2H, t, J= 6,18 Hz); 6,54 - 6,61 (3H, m); 7,07 (2H, d, J= 8,58 Hz); 7,36 – 7,44 (5H, m).					
46.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 465	Iskorištenje = 28%
	¹ H: 1,15 (3H, t, J= 6,99 Hz); 1,22 (3H, t, J= 7,12 Hz); 2,35 (3H, s); 2,92 (2H, d, J= 5,91 Hz); 3,0 - 3,8 (2H, m); 3,89 - 3,95 (3H, m); 4,12 - 4,17 (2H, q, J ₁ = 7,11 Hz, J ₂ = 7,11 Hz); 4,25 (2H, t, J= 6,72 Hz); 5,93 (1H, d, J= 3,33 Hz); 5,99 (2H, s); 6,03 (1H, d, J= 3,39 Hz); 6,62 (2H, d, J= 8,67 Hz); 6,84 – 6,88 (3H, m); 7 (2H, d, J= 8,64 Hz).					

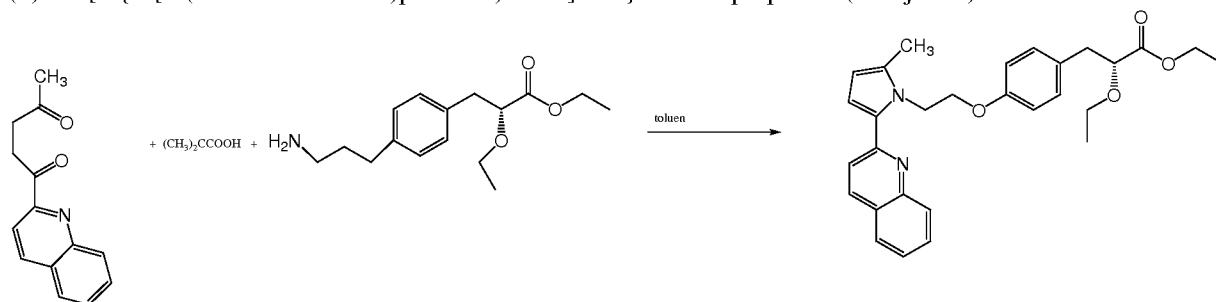
47.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 417	Iskorištenje = 56%
¹ H: 1,16 (3H, t, J= 6,16 Hz); 1,23 (3H, t, J= 7,81 Hz); 2,43 (3H, s); 2,87 (2H, d, J= 6,84 Hz); 2,9 – 3,3 (2H, m); 3,74 (2H, t, J= 6,48 Hz); 3,89 (2H, t, J= 6,64 Hz); 4,1 - 4,18 (3H, m); 6,06 (1H, d, J= 3,33 Hz); 6,15 (1H, d, J= 3,36 Hz); 6,38 (2H, d, J= 8,61); 6,98 (2H, d, J= 8,58 Hz); 7,41 – 7,9 (7H, m)..						
48.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 527	Iskorištenje = 42%
¹ H: 1,14 (3H, t, J= 6,99 Hz); 1,22 (3H, t, J= 7,14 Hz); 2,36 (3H, s); 2,89 - 2,92 (2H, m); 3,0 - 3,85 (2H, m); 3,86 - 3,92 (3H, m); 4,15 (2H, q, J ₁ = 7,14 Hz, J ₂ = 7,10 Hz); 4,23 (2H, t, J= 6,42 Hz); 5,08 (2H, s); 5,94 (1H, d, J= 3,27 Hz); 6,1 (1H, d, J= 3,39 Hz); 6,6 (2H, d, J= 8,61 Hz); 6,98 – 7,05 (3H, m); 7,08 (2H, d, J= 8,58 Hz); 7,3 – 7,4 (6H, m).						
49.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 506	Iskorištenje = 50%
¹ H: 1,15 (3H, t, J= 6,99 Hz); 1,123 (3H, t, J= 7,14 Hz); 2,35 (3H, s); 2,92 (2H, m); 3,33 - 3,59 (2H, m); 3,94 (1H, t, J= 6,7 Hz); 4,04 (2H, t, J= 6,22 Hz); 4,13 – 4,2 (2H, q, J ₁ = 7,11 Hz, J ₂ = 7,11 Hz); 4,31 (2H, t, J= 6,24 Hz); 5,92 (1H, d, J= 3,48 Hz); 6,2 (1H, d, J= 3,51 Hz); 6,7 (2H, d, J= 8,61 Hz); 6,78 (1H, d, J= 3,78 Hz); 6,99 (1H, d, J= 3,75 Hz); 7,12 (2H, d, J= 8,58 Hz).						
50.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 479	Iskorištenje = 60%
¹ H: 1,15 (3H, t, J= 6 Hz); 1,122 (3H, t, J= 6 Hz); 1,36 (6H, d, J= 6,06 Hz); 2,36 (3H, s); 2,91 (2H, d, J= 7,11 Hz); 3,33 - 3,58 (2H, m); 3,89 - 3,95 (3H, m); 4,12 – 4,26 (4H, m); 4,3 - 4,57 (1H, m); 5,93 (1H, d, J= 3,33 Hz); 6,04 (1H, d, J= 3,39 Hz); 6,62 (2H, d, J= 8,61 Hz); 6,90 (2H, d, J= 8,67 Hz); 7,07 (2H, d, J= 8,55 Hz); 7,26 (2H, d, J= 8,28 Hz).						
51.	CH ₃	H	CH ₃		Molekulska masa = 435	Iskorištenje = 49%
¹ H: 1,15 (3H, t, J= 6,9 Hz); 1,21 (3H, t, J= 7,1 Hz); 1,91 (3H, s); 2,33 (3H, s); 2,90 (2H, d, J= 7,02 Hz); 3,32 - 3,58 (2H, m); 3,83 (2H, t, J= 6,67 Hz); 3,90 - 3,95 (1H, m); 4,10 - 4,19 (4H, m); 5,84 (1H, s); 6,54 (2H, d, J= 8,64 Hz); 7,05 (2H, d, J= 8,61 Hz); 7,30 - 7,42 (5H, m).						
52.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 427	Iskorištenje = 42%
¹ H: 1,15 (3H, t, J= 6,9 Hz); 1,23 (3H, t, J= 7, Hz); 2,36 (3H, s); 2,9 (2H, m); 3,3 (1H, m); 3,6 (1H, m); 3,9 (1H, m); 4,05 (2H, t, J= 6,4 Hz); 4,12 – 4,2 (2H, q, J ₁ = J ₂ = 7 Hz); 4,3 (2H, t, J= 6,4 Hz); 5,9 (1H, d, J= 3,5 Hz); 6,2 (1H, d, J= 3,5 Hz); 6,6 (2H, d, J= 8,6 Hz); 7,0 - 7,1 (2H, m); 7,12 - 7,15 (2H, m); 7,25 - 7,27 (1H, m).						
53.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 527	Iskorištenje = 52%

	¹ H: 1,15 (3H, t, J= 6,9 Hz); 1,23 (3H, t, J= 6,9 Hz); 2,3 (3H, s); 2,90 - 2,93 (2H, m); 3,3 (1H, m); 3,55 (1H, m); 3,9 (2H, m); 4,1 – 4,15 (3H, m); 4,2 (2H, m); 5,1 (2H, s); 5,9 (1H, d, J= 3,3 Hz); 6,0 (1H, d, J= 3,3 Hz); 6,6 (2H, d, J= 8,5 Hz); 6,99 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,1 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,3 - 7,47 (7H, m).					
54.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 437	Iskorištenje = 50%
	¹ H: 1,17 (3H, t, J= 6,9 Hz); 1,23 (3H, t, J= 7 Hz); 2,3 (3H, s); 2,9 (2H, m); 3,3 (1H, m); 3,6 (1H, m); 3,9 - 4,0 (3H, m); 4,1 – 4,2 (4H, m); 5,9 (1H, d, J= 3,3 Hz); 6,0 (1H, d, J= 3,3 Hz); 6,5 (2H, d, J= 8,6 Hz); 6,8 (1H, d, J= 8,6 Hz); 7,0 (2H, d, J= 8,6 Hz); 7,2 (2H, d, J= 8,6 Hz).					
55.	H	H	H	C ₆ H ₅	Molekulska masa = 407	Iskorištenje = 99%
	¹ H: 1,1 (3H, t, J= 6,9 Hz); 1,22 (3H, t, J= 7,11 Hz); 2,9 (2H, m); 3,3 - 3,4 (1H, m); 3,55 - 3,6 (1H, m); 3,9 (1H, m); 4,08 (2H, t, J= 6,1 Hz); 4,12 - 4,17 (2H, q, J ₁ = J ₂ = 7,1 Hz); 4,3 (2H, t, J= 5 Hz); 6,0 (2H, m); 6,6 (2H, d, J= 8,6 Hz); 6,9 (1H, m); 7,0 (2H, d, J= 8,6 Hz); 7,1 - 7,4 (5H, m).					
56.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 461,5	Iskorištenje = 60%
	¹ H: 1,1 (3H, t, J= 6,9 Hz); 1,23 (3H, t, J= 7 Hz); 2,36 (3H, s); 2,9 (2H, m); 3,3 (1H, m); 3,6 (1H, m); 3,9 (1H, t, J= 5,9 Hz); 4,05 (2H, t, J= 6,1 Hz); 4,16 (2H, q, J= 7 Hz); 4,3 (2H, t, J= 6,3 Hz); 5,9 (1H, d, J= 3,5 Hz); 6,2 (1H, d, J= 3,5 Hz); 6,6 (2H, d, J= 8,6 Hz); 6,8 (1H, d, J= 3,8 Hz); 6,86 (1H, d, J= 3,8 Hz); 7,12 (2H, d, J= 8,58 Hz).					
57.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 465	Iskorištenje = 56%
	¹ H: 1,15 (3H, t, J= 7,14 Hz); 1,2 (3H, t, J= 7,14 Hz); 1,45 (3H, t, J= 6,99 Hz); 2,36 (3H, s); 2,9 (2H, d, J= 5,97 Hz); 3,35 (1H, m); 3,6 (1H, m); 3,91 (3H, m); 4,15 (4H, m); 4,23 (2H, m); 5,94 (1H, d, J= 3,30 Hz); 6,05 (1H, d, J= 3,3 Hz); 6,62 (2H, d, J= 8,64 Hz); 6,92 (2H, d, J= 6,78 Hz); 7,08 (2H, d, J= 8,64 Hz); 7,3 (2H, d, J= 6,69 Hz).					
58.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 441	Iskorištenje = 53%
	¹ H: 1,15 (3H, t, J= 6,99 Hz); 1,23 (3H, t, J= 7 Hz); 2,36 (3H, s); 2,48 (3H, s); 2,93 (2H, d, J= 6,17 Hz); 3,33 - 3,59 (2H, m); 3,9 (1H, t, J= 6,6 Hz); 4,05 (2H, t, J= 6,4 Hz); 4,15 (2H, t, J ₁ = 6,4 Hz, J ₂ = 7 Hz); 4,32 (2H, t, J= 6,4 Hz); 5,91 (1H, d, J= 3,38 Hz); 6,17 (1H, d, J= 3,4 Hz); 6,68 - 6,71 (3H, m); 6,8 (1H, d); 7,1 (2H, d, J= 8,2 Hz)).					
59.	CH ₃	CH ₃	H	C ₆ H ₅	Molekulska masa = 435	Iskorištenje = 51%
	¹ H: 1,15 (3H, t, J= 7 Hz); 1,22 (3H, t, J= 7 Hz); 2,05 (3H, s); 2,27 (3H, s); 2,9 (2H, m); 3,3 (1H, m); 3,5 (1H, m); 3,9 (3H, m); 4,1 (2H, m); 4,26 (2H, t, J= 6,6 Hz); 6,0 (1H, s); 6,6 (2H, d, J= 8,6 Hz); 7,05 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,26 (1H, m); 7,29 - 7,35 (4H, m).					
60.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 451	Iskorištenje = 70%
	¹ H: 1,15 (3H, t, J= 6,9 Hz); 1,22 (3H, t, J= 7 Hz); 2,37 (3H, s); 2,9 - 2,95 (2H, m); 3,29 - 3,38 (1H, m); 3,5 - 3,63 (1H, m); 3,8 (3H, s); 3,94 (3H, t, J= 6,24 Hz); 4,17 (2H, q, J= 7,1 Hz); 4,3 (2H, t, J= 6,6 Hz); 5,96 (1H, d, J= 2,8 Hz); 6,12 (1H, d, J= 3,39 Hz); 6,69 (2H, d, J= 8,6 Hz); 6,88 - 7,0 (2H, m); 7,09 (2H, d, J= 8,6 Hz); 7,26 - 7,31 (2H, m).					

61.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 427	Iskorištenje = 54%
¹ H: 1,16 (3H, t, J= 6,9 Hz); 1,23 (3H, t, J= 7 Hz); 1,3 - 1,88 (10 H, m); 2,27 (3H, s); 2,51 - 2,53 (1H, m); 2,92 - 2,95 (2H, m); 3,3 - 3,4 (1H, m); 3,53 - 3,63 (1H, m); 3,95 (1H, t, J= 5,9 Hz); 4,0 - 4,1 (2H, m); 4,1 - 4,22 (4H, m); 5,8 (1H, d, J= 3,4 Hz); 5,84 (1H, d, J= 3,3 Hz); 6,7 (2H, d, J= 8,6 Hz); 7,13 (2H, d, J= 8,5 Hz)).						

Priprava 10

(S)-Etil[3-{4-[2-(5-metil-2-kinolinil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanoat (Primjer 62)



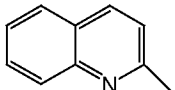
5

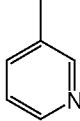
Smjesa diketo spoja (0,8 g), pivalinske kiseline (0,06 g), amino estera (0,4 g) u toluenu (20 ml) je grijana do refluksa kroz 3 sata sa stalnim uklanjanjem vode korištenjem Dean-Stark aparature. Kasnije je ohlađeno na 20 - 25 °C i toluen je destilirani kod smanjenog tlaka. Ostatku je dodana DM voda (20 ml) i sirovi produkt je ekstrahiran s etilnim acetatom (2 x 30 mL), ispran s vodom (20 mL) i zasićenom otopinom soli (30 mL). Organski sloj je sušen nad Na₂SO₄ da bi se dobilo gusto smeđe ulje (0,32 g). Sirovi produkt je pročišćen korištenjem silikagela (100 - 200) i etilni acetat:petrolej eter (1:9) kao eluens da bi dobili žućkasto gusto ulje (0,1 g).

Na način sličan onome opisanom u pripravi 10, pripremljeni su slijedeći spojevi općenite formule (I).

15

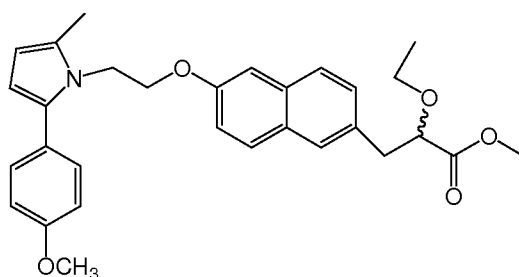
Tablica 8:

Spoj br.	Supstituenti na pirolnom prstenu u (I)					
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
62.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 472	Iskorištenje = 35%
¹ H: 1,14 (3H, t, J= 6,99 Hz); 1,23 (3H, t, J= 7,14 Hz); 2,4 (3H, s); 2,89 - 2,92 (2H, m); 3,28 - 3,38 (1H, m); 3,52 - 3,6 (1H, m); 3,9 - 3,95 (1H, m); 4,14 (2H, q, J ₁ = 7,08 Hz, J ₂ = 7,08 Hz); 4,45 (2H, t, J= 5,76 Hz); 5,02 (2H, t, J= 5,79 Hz); 6,02 (1H, d, J= 3,72 Hz); 6,75 - 6,78 (3H, m); 7,10 (2H, d, J= 8,6 Hz); 7,4 - 7,7 (4H, m); 7,89 (1H, d, J= 8,3 Hz); 8,0 (1H, d, J= 8,7 Hz).						
63.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 422	Iskorištenje = 23%
¹ H: 1,15 (3H, t, J= 6,99 Hz); 1,23 (3H, t, J= 7,14 Hz); 2,39 (3H, s); 2,91 (2H, d, J= 7,44 Hz); 3,58 - 3,80 (2H, m); 3,93 (1H, t, J= 6,63 Hz); 3,99 (2H, t, J= 6,12 Hz); 4,12 - 4,20 (2H, q, J ₁ = 7,11 Hz, J ₂ = 7,11 Hz); 4,38 (2H, t, J= 6,12 Hz); 6,01 (1H, d, J= 3,45 Hz); 6,30 (1H, d, J= 3,54 Hz); 6,63 (2H, d, J= 8,61 Hz); 7,10 (2H, d, J= 8,55 Hz); 7,33 (2H, d, J= 6 Hz); 8,58 (2H, d, J= 5,89 Hz).						
64.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 422	Iskorištenje = 21%

	¹ H: 1,15 (3H, t, J= 7 Hz); 1,22 (3H, t, J= 6,9 Hz); 2,39 (3H, s); 2,91 (2H, d, J= 7,02 Hz); 3,32 - 3,57 (2H, m); 3,94 (1H, t, J= 6,63 Hz); 4,15 (2H, q, J ₁ = 7,14 Hz, J ₂ = 7,11 Hz); 4,25 (2H, t, J= 6,06 Hz); 4,81 (2H, t, J= 6,07 Hz); 5,95 (1H, d, J= 3,21 Hz); 6,53 (1H, d, J= 3,63 Hz); 6,75 (2H, d, J= 8,49 Hz); 7,02 - 7,08 (1H, m); 7,10 (2H, d, J= 8,64 Hz); 7,51 (1H, d, J= 8,07 Hz); 7,5 - 7,6 (1H, m); 8,49 - 8,50 (1H, m).					
65.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 422	Iskorištenje = 24%
	¹ H: 1,15 (3H, t, J= 7 Hz); 1,23 (3H, t, J= 7,11 Hz); 2,38 (3H, s); 2,91 (2H, t, J= 3,78 Hz); 3,32 - 3,58 (2H, m); 3,9 - 3,97 (3H, m); 4,16 (2H, q, J ₁ = 7,11 Hz, J ₂ = 7,11 Hz); 4,29 (2H, t, J= 6,15 Hz); 6,0 (1H, d, J= 3,45 Hz); 6,17 (1H, d, J= 3,48 Hz); 6,62 (2H, d, J= 8,64 Hz); 7,09 (2H, d, J= 8,58 Hz); 7,32 - 7,34 (1H, m); 7,71 - 7,74 (1H, m); 8,53 - 8,55 (1H, m); 8,68 - 8,69 (1H, m).					

Priprava 11

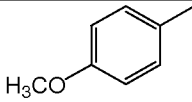
(R/S) Metil-2-etoksi-3-[6-[2-[2-(4-metoksifenil)-5-metilpirol-1-il]etoksi]naftalen-2-il]propanoat
(Primjer 66)



(I)

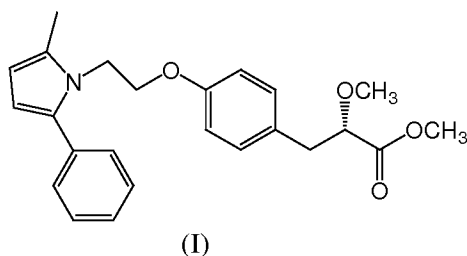
Smjesa (R/S)-etil 3-(4-hidroksinaftil)-2-etoksipropionata (1 g) i suhog kalijevog karbonata (0,7 g) u dimetilformamidu (20 mL) su miješani kod 80 °C kroz 30 min. Spoj br. 69 (1,2 g) je dodan kod 40 °C i miješanje je nastavljeno kod 80 °C kroz 24 sata. Reakcijska smjesa je ohlađena na 20 °C - 25 °C i dodano je 20 mL vode. Reakcijska smjesa je ekstrahirana s etilnim acetatom (2 x 30 mL), oprana s vodom (2 x 30 mL), zasićenom otopinom soli (30 mL) i sušena je nad natrijevim sulfatom. Organski sloj je uparen uz smanjeni tlak da bi se dobio uljasti produkt. Sirovi uljasti produkt je kromatografirao preko silikagela (100 - 200 mesha) koristeći etilni acetat : petrolej eter (1:9) kao eluens da bi se dobio naslovni spoj kao žuto ulje (0,6 g, 31 %).

Tablica 9:

Spoj br.	Supstituenti na pirolnom prstenu u (I)					
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
66.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 487	Iskorištenje = 31%
	¹ H: 1,14 (3H, t, J= 7 Hz); 2,4 (3H, s); 3,1 - 3,16 (2H, m); 3,3 - 3,8 (1H, m); 3,55 - 3,64 (1H, m); 3,68 (3H, s); 3,84 (3H, s); 4,03 - 4,41 (3H, m); 4,32 (2H, t, J= 6,6 Hz); 5,96 (1H, d, J= 3,36 Hz); 6,0 (1H, d, J= 3,39 Hz); 6,8 (1H, d, J= 2,37 Hz); 6,9 - 7,0 (3H, m); 7,33 - 7,38 (3H, m); 7,52 - 7,64 (3H, m).					

Priprava 12

(S)-Metil 3-{4-[2-(2-fenil-5-metilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-metoksipropanoat
(Primjer 67)

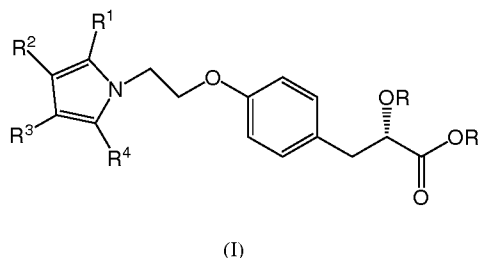


5

Korištenjem sličnog postupka onome opisanom u pripravi 7, (S)-metil 3-(4-hidroksifenil)-2-metoksipropanoat (3,3 g) i mesilat (Spoj broj 64 (Tablica 5), 4,38 g) su dali naslovni spoj (1,2 g, 20 %).

- 10 Na sličan način onome opisanom u gornjem primjeru, odgovarajući propoksi derivat (Primjer br. 68) je pripravljen korištenjem (S)-propil 3-(4-hidroksifenil)-2-propoksi propionata i mesilata (danog u Tablici 5).

Tablica 10:

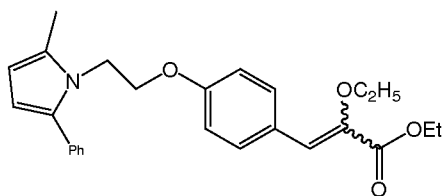


15

Spoj Br.	Supstituenti na pirolnom prstenu u (I)						
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴			
67.	CH ₃	H	H		R = CH ₃	Molekulska masa = 393	Iskorištenje = 20%
	¹ H: 2,37 (3H, s); 2,9 – 3 (2H, m); 3,33 (3H, s); 3,71 (3H, m); 3,92 (3H, t, J= 6,96 Hz); 4,29 (2H, t, J= 6,6 Hz); 5,97 (1H, d, J= 3,36 Hz); 6,11 (1H, d, J= 3,39 Hz); 6,6 (2H, d, J= 8,67 Hz); 7,05 (2H, d, J= 8,64 Hz); 7,30 – 7,40 (5H, m).						
68.	CH ₃	H	H		R = C ₃ H ₇	Molekulska masa = 449	Iskorištenje = 20%
	¹ H: 0,83 (3H, t, J= 7,4 Hz); 0,89 (3H, t, J= 7,4 Hz); 1,53 – 1,63 (4H, m); 2,37 (3H, s); 2,91 (2H, d, J= 5,54 Hz); 3,20 – 3,48 (2H, m); 3,92 (3H, t, J= 6,59 Hz); 4,06 (2H, t, J= 6,67 Hz); 4,28 (2H, t, J= 7,4 Hz); 5,97 (1H, d, J= 3,39 Hz); 6,11 (1H, d, J= 3,4 Hz); 6,59 (2H, d, J= 8,64 Hz); 7,07 (2H, d, J= 8,63 Hz); 7,25 – 7,40 (5H, m).						

Priprava 13

Etil (E/Z) 2-etoksi-3-[4-[2-(5-metil-2-fenilpirol-1-il)etoksi]fenil]prop-2-enoat
(Primjer 69.)



20

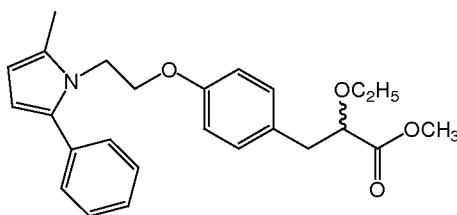
Otopini trietil 2-etoksifosfonoacetata (12,5 g) u suhom THF (60 mL) je dodan polako u dobro miješajuću u ledu ohlađenu suspenziju NaH (1,8 g, 60 %-tna disperzija u ulju) u suhom THF (60 mL) u N₂ atmosferi. Reakcijska smjesa se miješala kod 0 °C kroz 30 minuta i dodan je 4-[2-(5-metil-2-fenilpirol-1-il)etoksi]benzaldehyd (spoj br. 113 (10,8 g) u suhom THF (80 mL). Smjesa je ostavljena da se ugrije na 20 °C do 25 °C i miješana je kroz 3,5 sata. Otapalo je upareno i ostatak je razrijeđen s vodom (150 mL) i dalje je produkt ekstrahiran s etilnim acetatom (2 x 150 mL). Skupljeni ekstrakti su oprani s vodom (150 mL), zasićenom otopinom soli (50 mL) i sušeni nad natrijevim sulfatom. Otapalo je upareno uz smanjeni tlak da bi dobili sirovi produkt. Sirovi produkt je kromatografiran preko silikagela korištenjem petrolej eter : eter (9:1) kao eluensa za dobivanje E i Z izomera, koji su izolirani uklanjanjem otapala.

Tablica 11:

Spoj br.	Supstituenti na pirolskom prstenu					
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
69.	CH ₃	H	H	Fenil	Molekulska masa = 419	Iskorištenje = 40% E/Z izomer
70.	CH ₃	H	H	Fenil	Molekulska masa = 419	Iskorištenje = 15%
	E-izomer ¹ H: 1,13 (3H, t, J= 7,14 Hz); 1,4 (3H, t, J= 6,9 Hz); 2,3 (3H, s); 3,86 – 3,95 (4H, m); 4,13 (2H, q, J= 7,1 Hz); 4,27 – 4,31 (2H, t, J= 6,6 Hz); 5,96 (1H, d, J= 3,3 Hz); 6,03 (1H, s); 6,11 (1H, d, J= 3,3 Hz); 6,5 – 6,6 (2H, d, J= 8,7 Hz); 7,03 – 7,06 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,32 – 7,34 (1H, m); 7,35 – 7,41 (4H, m).					
71.	CH ₃	H	H	Fenil	Molekulska masa = 419	Iskorištenje = 15%
	Z-izomer ¹ H: 1,33 – 1,38 (6H, t, J= 7,0 Hz); 2,38 (3H, s); 3,92 – 3,99 (4H, m); 4,24 – 4,33 (4H, m); 5,98 (1H, d, J= 3,3 Hz); 6,11 (1H, d, J= 3,3 Hz); 6,63 – 6,6 (2H, d, J= 8,9 Hz); 6,92 (1H, s); 7,33 (1H, m); 7,36 – 7,41 (4H, m); 7,64 – 7,67 (2H, d, J= 8,8 Hz).					

Priprava 14

(R/S) Metil 2-etoksi-3-[4-[2-[2-metil-5-fenil-1*H*-pirol-1-il]etoksi]fenil]propanoat
(Primjer 72)



Smjesa E/Z spojeva (Primjeri br. 70. i 71.) dobivena u pripravi 13 (7,1 g, 0,016 mola) i magnezijevih listića (7,3 g, 0,3 mola) u suhom metanolu (70 mL) je miješana kod 25 °C kroz 3,5 sata. Dodan je H₂O (150 mL) i pH reakcijske smjese je podešen na 2-3 s 35 %-tnom klorovodičnom kiselinom. Produkt je ekstrahiran u etilni acetat (2 x 100 mL) i skupljeni ekstrakti su isprani s H₂O (2 x 100 mL), zasićenom otopinom soli (100 mL) i sušeni nad Na₂SO₄. Ekstrakt je koncentriran uz smanjeni tlak. Sirovi produkt je kromatografiran preko silikagela korištenjem petrolej eter : eter (9:1) kao eluensa. Dobiveni produkt je bio racemična smjesa, ali je etilni ester pretvoren u metilni ester.

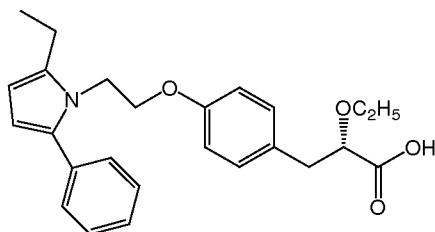
Alternativno, smjesa E i Z spoja je hidrogenirana u nazočnosti 10 %-tnog Pd/C katalizatora kod tlaka od 60 psi da bi se dobio naslovni spoj.

Tablica 12:

Spoj br.	Supstituenti na pirolnom prstenu					
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
72.	CH ₃	H	H	Fenil	Molekulska masa = 407	Iskorištenje = 50%
	¹ H: 1,15 (3H, t, J= 7,0 Hz); 2,37 (3H, s); 2,90 – 2,92 (2H, dd); 3,32 – 3,35 (1H, m); 3,55 – 3,57 (1H, m); 3,69 (3H, s); 3,90 – 3,97 (3H, m); 4,29 (2H, t, J= 6,9 Hz); 5,9 (1H, d, J= 3,4 Hz); 6,1 (1H, d, J= 3,4 Hz); 6,59 (2H, d, J= 8,6 Hz); 7,05 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,26 – 7,41 (5H, m);					

5 **Priprava 15**

(S)-3-{4-[2-(5-Etil-2-fenilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina
(Primjer 96)



10

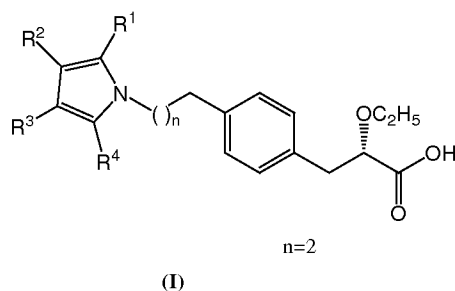
Smjesa supstituiranog estera (pripravljen u primjeru 24) (1,3 g), natrijevog hidroksida (0,24 g u 5 mL DM vode) u metanolu (10 mL) je miješana kod 20 °C do 25 °C kroz 10 sati. Metanol je uparen uz smanjeni tlak. Ostatak je razrijeđen s vodom (10 mL) i zakiseljen je s razrijeđenom kloridnom kiselinom. Produkt je ekstrahiran s etilnim acetatom (3 x 20 mL) i ispran s vodom (2 x 30 mL), zasićenom otopinom soli (30 mL) i sušen je nad natrijevim sulfatom da se dobije uljasti produkt (1,17 g, 96 %). Sirovi produkt (3 g) je korišten u slijedećem stupnju bez pročišćavanja.

15

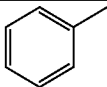
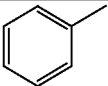
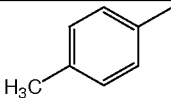
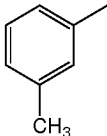
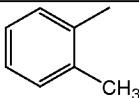
Na način sličan onome opisanom u Pripravi 15 gore, pripravljeni su slijedeći spojevi formule (I) (dani u Tablici 13) iz odgovarajuće supstituiranih derivata pirola opisanih negdje drugdje:

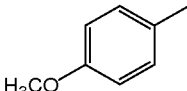
20

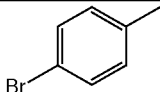
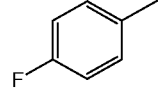
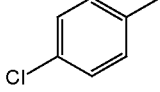
Tablica 13:

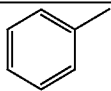


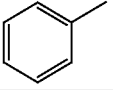
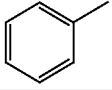
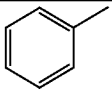
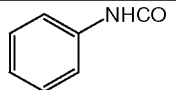
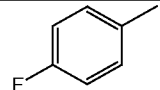
Spoj br.	Supstituenti na prstenu pirola u (I)					
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
73.	CH ₃	H	CH ₃	H	Molekulska masa = 331	Iskorištenje = 88%
	¹ H: 0,96 (3H, t, J= 6,76 Hz); 1,9 (3H, s); 2,13 (3H, s); 2,78 (2H, m); 3,3 – 3,6 (2H, m); 4,05 (5H, m); 5,53 (1H, s); 6,43 (1H, s); 6,75 (2H, d, J= 9,0 Hz); 7,07 (2H, d, J= 9,0 Hz).					
74.	C ₂ H ₅	H	H	H	Molekulska masa = 331	Iskorištenje = 10%
	¹ H: 1,16 (3H, t, J= 6,9 Hz); 1,27 (3H, t, J= 3,51 Hz); 2,62 (2H, q); 2,5 (2H, m); 3,44 – 3,46 (2H, m); 4,03 (1H, dd, J ₁ = 4,23 Hz, J ₂ = 4,5 Hz); 4,13 (2H, t, J= 5,2 Hz); 4,18 (2H, t, J= 3,76 Hz); 5,91 – 5,92 (1H, m); 6,10 (1H, t, J= 3,12 Hz); 6,70 (1H, d, J= 2,01 Hz); 6,77 (2H, d, J= 8,7 Hz); 7,135 (2H, d, J= 8,64 Hz).					

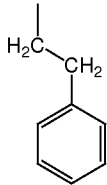
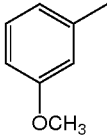
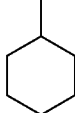
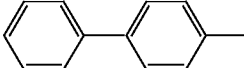
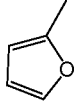
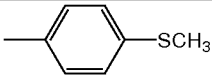
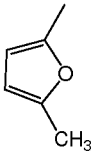
75.	CHO	H	H	H	Molekulska masa = 331	Iskorištenje = 75%
	¹ H: 1,10 (3H, t, J= 7 Hz); 2,8 – 4,0 (5H, m); 4,16 (2H, t, J= 4,9 Hz); 4,65 (2H, t, J= 4,9 Hz); 6,22 (1H, dd); 6,7 (2H, d, J= 8,5 Hz); 6,97 (1H, dd); 7,1 – 7,14 (1H, m); 7,14 (2H, d, J= 8,5 Hz); 9,49 (1H, s).					
76.	COCH ₃	H	H	H	Molekulska masa = 345	Iskorištenje = 10%
	¹ H: 0,87 (3H, t, J= 6,87 Hz); 2,39 (3H, s); 2,66 (2H, dd, J= 11,55 Hz); 2,95 – 3,06 (2H, m); 3,73 (1H, t, J= 4,5 Hz); 4,09 (2H, t, J= 4,74 Hz); 4,60 (2H, t, J= 4,89 Hz); 6,08 (1H, dd, J ₁ = 2,64 Hz, J ₂ = 2,64 Hz); 6,58 (2H, d, J= 8,37 Hz); 6,92 – 6,99 (2H, m); 7,00 (2H, d, J= 8,34 Hz).					
77.	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	Molekulska masa = 345	Iskorištenje = 54%
	¹ H: 1,16 (3H, t, J= 7 Hz); 1,28 (3H, t, J= 7 Hz); 2,28 (3H, m); 2,55 (2H, t, J= 7,4 Hz); 3,06 (2H, dd); 3,4 – 3,62 (2H, m); 4,0 – 4,16 (5H, m); 5,8 – 5,84 (2H, m); 6,75 (2H, d, J= 6,78 Hz); 7,14 (2H, d, J= 6,78 Hz).					
78.	CH ₃	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	Molekulska masa = 423	Iskorištenje = 66%
	¹ H: 1,02 (3H, t, J= 6,9 Hz); 1,17 (3H, t, J= 6,9 Hz); 1,7 (2H, sekstet); 2,28 (3H, s); 2,55 (2H, t, J= 7,7 Hz); 2,94 (1H, dd); 3,4 (1H, dd); 3,4 – 3,62 (2H, m); 4,0 – 4,2 (5H, m); 5,8 – 5,84 (2H, m); 6,75 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,14 (2H, d, J= 8,5 Hz).					
79.	CH ₃	H	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	Molekulska masa = 373	Iskorištenje = 76%
	¹ H: 0,95 (3H, t, J= 7,2 Hz); 1,17 (3H, t, J= 7,0 Hz); 1,4 – 1,5 (2H, m); 1,6 – 1,7 (2H, m); 2,28 (3H, s); 2,57 (2H, t, J= 7,7 Hz); 2,95 (1H, dd); 3,07 (1H, dd); 3,4 – 3,5 (1H, m); 3,53 – 3,62 (1H, m); 4,0 – 4,2 (5H, m); 5,8 – 5,83 (2H, m); 6,77 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,15 (2H, d, J= 8,5 Hz).					
80.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 393	Iskorištenje = 96%
	¹ H: 1,16 (3H, t, J= 6,9 Hz); 2,37 (3H, s); 2,92 – 3,02 (2H, dd, J ₁ = 7 Hz, J ₂ = 4,2 Hz); 3,41 – 3,58 (2H, m); 3,92 (2H, t); 3,98 – 4,01 (1H, m); 4,1 – 4,3 (2H, t, J= 6,5 Hz); 5,96 (1H, d, J= 3,3 Hz); 6,1 (1H, d, J= 3,3 Hz); 6,6 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,0 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,06 – 7,09 (2H, d, J= 8,6 Hz); 7,2 – 7,4 (5H, m).					
81.	CH ₃	H		H	Molekulska masa = 393	Iskorištenje = 96%
	¹ H: 1,12 (3H, t, J= 6,9 Hz); 2,37 (3H, s); 2,92 – 3,02 (2H, dd, J ₁ = 7 Hz, J ₂ = 4,2 Hz); 3,41 – 3,58 (2H, m); 3,92 (2H, t); 3,98 – 4,01 (1H, m); 4,1 – 4,3 (2H, t, J= 6,5 Hz); 5,96 (1H, d, J= 3,3 Hz); 6,1 (1H, d, J= 3,3 Hz); 6,6 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,0 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,2 – 7,4 (5H, m).					
82.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 407	Iskorištenje = 75%
	¹ H: 1,02 (3H, t, J= 6,9 Hz); 2,34 (3H, s); 2,36 (3H, s); 2,74 (1H, dd); 3,0 (1H, dd); 3,19 – 3,22 (1H, m); 3,4 – 3,45 (1H, m); 3,78 – 3,79 (1H, m); 3,8 (2H, t, J= 6,4 Hz); 4,25 (2H, t, J= 6,4 Hz); 5,96 (1H, d, J= 3,36 Hz); 6,07 (1H, d, J= 3,36 Hz); 6,6 (1H, d, J= 8,5 Hz); 7,09 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,19 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,28 (2H, d, J= 8,5 Hz).					
83.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 407	Iskorištenje = 100%
	¹ H: 1,08 (3H, t, J= 6,99 Hz); 2,33 (3H, s); 2,35 (3H, s); 2,62 (2H, m); 3,28 – 3,31 (2H, m); 3,71 (1H, m); 3,90 (2H, t, J= 6,0 Hz); 4,3 (2H, t, J= 6,05 Hz); 5,86 (1H, d, J= 3,33 Hz); 5,96 (1H, d, J= 3,4 Hz); 6,57 (2H, d, J= 8,6 Hz); 7,09 (2H, d, J= 8,6 Hz); 7,13 – 7,29 (4H, m).					
84.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 407	Iskorištenje = 85%

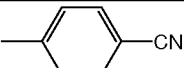
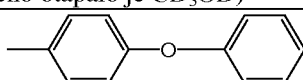
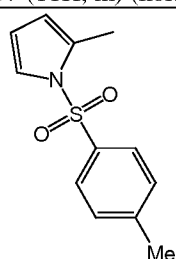
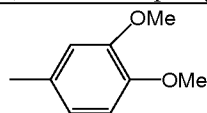
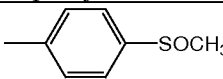
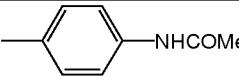
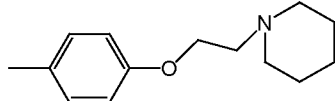
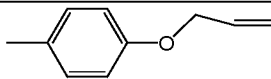
85.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 423	Iskorištenje = 62%

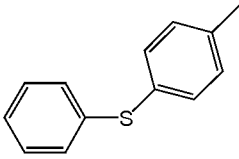
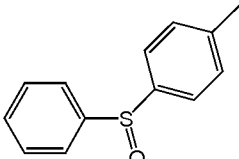
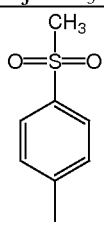
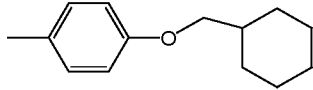
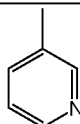
	¹ H: 1,077 (3H, t, J= 7 Hz); 2,368 (3H, s); 2,93 (3H, s); 2,94 (1H, m); 3,35 – 3,5 (2H, m); 3,78 (1H, t, J= 7,1 Hz); 3,8 (3H, m); 3,9 (2H, t, J= 7 Hz); 4,25 (2H, t, J= 7 Hz); 5,9 (1H, d, J= 3,36 Hz); 6,0 (1H, d, J= 3,36 Hz); 6,64 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,1 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,31 (2H, d, J= 6,78 Hz).				
86.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 472 Iskorištenje = 84%
	¹ H: 1,02 (3H, t, J= 6,9 Hz); 2,353 (3H, s); 2,74 (1H, dd); 2,95 (1H, dd); 3,19 – 3,28 (1H, m); 3,4 – 3,45 (1H, m); 3,8 (1H, dd); 3,9 (2H, t, J= 6,21 Hz); 4,26 (2H, t, J= 6,2 Hz); 5,9 (1H, d, J= 3 Hz); 6,1 (1H, d, J= 3,4 Hz); 6,6 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,1 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,29 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,5 (2H, d, J= 8,5 Hz).				
87.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 419 Iskorištenje = 77%
	¹ H: 1,02 (3H, t, J= 6,9 Hz); 2,3 (3H, s); 2,7 – 2,8 (1H, m); 2,96 (1H, m); 3,8 (1H, m); 3,1 – 3,2 (1H, m); 3,4 – 3,5 (1H, m); 3,86 – 3,91 (2H, t, J= 6,3 Hz); 4,2 – 4,24 (2H, t, J= 6,3 Hz); 5,9 (1H, d, J= 3,3 Hz); 6,05 (1H, d, J= 3,3 Hz); 6,56 – 6,59 (2H, d, J= 8,6 Hz); 7,05 – 7,09 (4H, m); 7,28 – 7,37 (2H, m).				
88.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 427,5 Iskorištenje = 37%

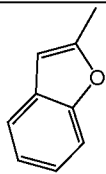
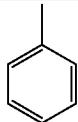
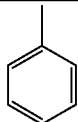
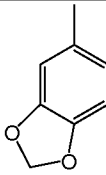
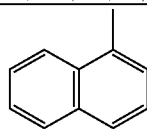
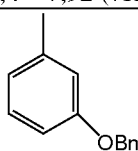
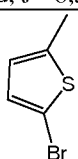
89.		H	CH ₃	H	Molekulska masa = 393 Iskorištenje = 41%

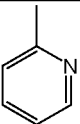
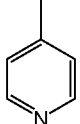
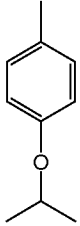
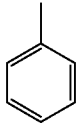
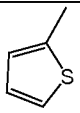
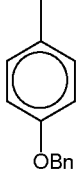
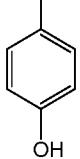
90.	CH ₃	H			Molekulska masa = 469 Iskorištenje = 83%
	¹ H: 1,16 (3H, t, J= 7 Hz); 2,41 (3H, s); 2,9 (1H, dd); 3,05 (1H, dd); 3,4 – 3,6 (2H, m); 3,9 (2H, t, J= 6,5 Hz); 4,03 (1H, dd); 4,16 (2H, t, J= 6,5 Hz); 6,2 (1H, s); 6,5 – 7,4 (14H, m).				
91.	<i>i</i> -Pr	H	H	<i>i</i> -Pr	Molekulska masa = 387 Iskorištenje = 50%
	¹ H: 1,19 (3H, t, J= 6,8 Hz); 1,24 – 1,26 (12H, d, J= 6,7 Hz); 2,92 – 2,99 (4H, kompleks); 3,40 (1H, m); 3,6 (1H, m); 4,03 (3H, kompleks); 4,24 (2H, t, J= Hz); 5,87 (2H, s); 6,75 – 6,76 (2H, d, J= 8,8 Hz); 7,13 – 7,15 (2H, d, J= 8,6 Hz).				
92.	<i>i</i> -Pr	H	H		Molekulska masa = 443 Iskorištenje = 87%
	¹ H: 0,94 (3H, t, J= 7,29 Hz); 1,22 (6H, d, J= 7,29 Hz); 2,49 – 2,51 (2H, dd, J= 6,75 Hz); 3,03 – 3,08 (2H, m); 3,45 – 3,55 (2H, m); 3,82 (2H, t, J= 5,91 Hz); 4,29 (2H, t, J= 5,92 Hz); 5,85 (1H, d, J= 3,51 Hz); 5,95 (1H, d, J= 3 Hz); 6,52 (2H, d, J= 8,58 Hz); 7,01 (2H, d, J= 8,52 Hz); 7,29 – 7,40 (5H, m).				
93.	<i>i</i> -Pr		H		Molekulska masa = 558 Iskorištenje = 50%
	¹ H: 1,18 (3H, t, J= 6,9 Hz); 1,51 – 1,53 (6H, d, J= 7 Hz); 2,9 – 3,1 (2H, m); 3,5 – 3,6 (3H, kompleks); 3,92 (2H, t, J= 6,2 Hz); 4,05 (1H, m); 4,3 (2H, t, J= 6,2 Hz); 6,31 (1H, s); 6,58 – 6,60 (2H, d, J= 6,7 Hz); 7,1 (4H, m); 7,30 – 7,38 (4H, m); 7,5 (1H, s); 7,58 – 7,59 (2H, d).				
94.	SCH ₃	H	H	H	Molekulska masa = 349 Iskorištenje = 93%
	¹ H: 1,18 (3H, t, J= 7 Hz); 2,29 (3H, s); 2,9 – 3,1 (2H, m); 3,4 – 3,6 (2H, m); 4,0 – 4,04 (1H, m); 4,2 (2H, t, J= 5,6 Hz); 4,42 (2H, t, J= 5,6 Hz); 6,1 (1H, t, J= 3,2 Hz); 6,38 (1H, dd); 6,8 (2H, d, J= 8,5 Hz); 6,95 (1H, dd); 7,15 (2H, d, J= 8,5 Hz).				
95.	C ₂ H ₅	H	H	C ₂ H ₅	Molekulska masa = 359 Iskorištenje = 99%
	¹ H: 1,16 (3H, t, J= 6,8 Hz); 1,29 (6H, t, J= 7,4 Hz); 2,65 (4H, q, J= 7,4 Hz); 2,94 – 3,05 (2H, m); 3,39 – 3,49 (1H, m); 3,51 – 3,6 (1H, m); 4,01 – 4,07 (3H, m); 4,15 (2H, t, J= 5,8 Hz); 5,86 (2H, s); 6,7 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,15 (2H, d, J= 8,5 Hz).				

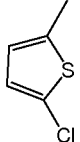
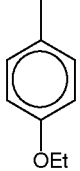
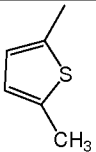
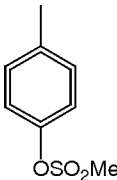
96.	C ₂ H ₅	H	H	C ₆ H ₅	Molekulska masa = 407	Iskorištenje = 90%
¹ H: 1,16 (3H, t, J= 6,99 Hz); 1,34 (3H, t, J= 7,4 Hz); 2,73 – 2,78 (2H, q, J= 7,5 Hz); 2,9 – 3,9 (2H, m); 3,4 – 3,48 (1H, m); 3,52 – 3,6 (1H, m); 3,9 (2H, t, J= 6,63 Hz); 4,0 – 4,05 (1H, m); 4,3 (2H, t, J= 6,75 Hz); 6,0 (1H, d, J= 3,48 Hz); 6,15 (1H, d, J= 3,5 Hz); 6,6 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,08 (2H, d, J= 8,6 Hz); 7,3 – 7,4 (5H, m).						
97.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 421	Iskorištenje = 98%
¹ H: 1,16 (3H, t, J= 6,9 Hz); 2,29 (3H, s); 2,88 – 3,04 (6H, m); 3,38 – 3,48 (1H, m); 3,53 – 3,62 (1H, m); 3,99 – 4,07 (3H, m); 4,15 (2H, t, J= 7 Hz); 5,85 (1H, d, J=3,3 Hz); 5,9 (1H, d, J= 3,3 Hz); 6,7 (2H, d, J= 8,6 Hz); 7,14 (2H, d, J= 8,6 Hz) 7,2 – 7,3 (5H, m).						
98.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 423	Iskorištenje = 90%
¹ H: 1,15 (3H, t, J= 6,9 Hz); 2,24 (3H, s); 2,89 – 2,95 (2H, m); 3,3 – 3,58 (2H, m); 3,67 (3H, s); 3,78 – 4,17 (3H, m); 4,28 (2H, t, J= 6 Hz); 5,89 (1H, d, J= 3,1 Hz); 6,06 (1H, d, J= 3 Hz); 6,49 – 7,21 (8H, m).						
99.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 399	Iskorištenje = 92%
¹ H: 1,17 (3H, t, J= 6,9 Hz); 1,3 – 1,4 (6H, m); 1,75 – 2,5 (5H, m); 2,27 (3H, s); 2,9 – 3,08 (2H, m); 3,38 – 3,45 (1H, m); 3,57 – 3,65 (1H, m); 3,98 – 4,15 (3H, m); 4,2 (2H, t, J= 7,2 Hz); 5,8 (1H, d, J= 3,4 Hz); 5,84 (1H, d, J= 3,3 Hz); 6,78 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,17 (2H, d, J= 8,5 Hz).						
100.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 469	Iskorištenje = 85%
¹ H: 1,16 (3H, t, J= 6,9 Hz); 2,33 (3H, s); 2,9 – 3,0 (2H, m); 3,38 – 3,48 (1H, m); 3,55 – 3,66 (1H, m); 3,88 – 3,94 (1H, m); 3,99 (2H, t, J= 5,8 Hz); 4,3 (2H, t, J= 6,3 Hz); 5,91 (1H, d, J= 3,3 Hz); 6,07 (1H, d, J= 3,4 Hz); 6,63 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,1 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,3 – 7,5 (5H, m); 7,68 (4H, d, J= 8,2 Hz).						
101.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 383	Iskorištenje = 92%
¹ H: 1,16 (3H, t, J= 6,99 Hz); 2,32 (3H, s); 2,9 – 3,0 (2H, m); 3,38 – 3,48 (1H, m); 3,55 – 3,64 (1H, m); 4,00 – 4,04 (1H, dd, J= 4,2 Hz); 4,15 (2H, t, J= 5,98 Hz); 4,38 (2H, t, J= 6,1 Hz); 5,9 (1H, d, J= 3,48 Hz); 6,32 (1H, d, J= 3,55 Hz); 6,35 (1H, d, J= 3,5 Hz); 6,42 – 6,43 (1H, m); 6,7 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,14 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,4 – 7,41 (1H, m).						
102.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 439	Iskorištenje = 99%
¹ H: 1,14 (3H, t, J= 6,9 Hz); 2,37 (3H, s); 2,48 (3H, s); 2,92 – 3,06 (2H, m); 3,32 – 3,42 (1H, m); 3,57 – 3,64 (1H, m); 3,9 (2H, t, J= 6,36 Hz); 4,0 (1H, dd); 4,28 (2H, t, J= 6 Hz); 5,9 (1H, d, J= 3,3 Hz); 6,08 (1H, d, 3,38 Hz); 6,6 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,1 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,26 (2H, d, J= 8,4 Hz); 7,3 (2H, d, J= 8,34 Hz).						
103.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 397	Iskorištenje = 95%
¹ H: 1,07 (3H, t, J= 6,97 Hz); 2,27 (3H, s); 2,3 (3H, s); 2,7 – 2,8 (1H, m); 2,89 – 2,96 (1H, m); 3,2 – 3,3 (1H, m); 3,5 – 3,6 (1H, m); 3,76 – 3,8 (1H, m); 4,12 (2H, t, J= 5,8 Hz); 4,35 (2H, t, J= 5,9 Hz); 5,79 – 5,81 (1H, dd, J= 0,69 Hz, J= 0,69 Hz); 6,01 – 6,02 (1H, dd, J= 1,1 Hz); 6,15 (1H, d, J= 3,5 Hz); 6,2 (1H, d, J= 3,1 Hz); 6,7 (2H, d, J=8,6 Hz); 7,14 (2H, d, J= 8,6 Hz) (korišteno otapalo je CD ₃ OD)						

104.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 418	Iskorištenje = 85%
¹ H: 1,069 (3H, t, J= 6,9 Hz); 2,34 (3H, s); 2,74 – 2,8 (2H, m); 3,2 – 3,25 (1H, m); 3,5 – 3,58 (1H, m); 3,76 – 3,8 (1H, dd); 3,93 (2H, t, J= 5,58 Hz); 4,37 (2H, t, J= 5,56 Hz); 5,9 (1H, d, J= 3,3 Hz); 6,16 (1H, d, J= 3,5 Hz); 6,57 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,1 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,56 (2H, d, J= 8,57 Hz); 7,68 (2H, d, J= 8,59 Hz) (korišteno otapalo je CD ₃ OD)						
105.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 485	Iskorištenje = 92%
¹ H: 1,07 (3H, t, J= 6,96 Hz); 2,33 (3H, s); 2,7 – 2,95 (2H, m); 3,2 – 3,35 (1H, m); 3,5 – 3,6 (1H, m); 3,76 – 3,8 (1H, m); 3,94 (2H, t, J= 5,9 Hz); 4,28 (2H, t, J= 5,9 Hz); 5,86 (1H, d, J= 3,1 Hz); 5,96 (1H, d, J= 3,4 Hz); 6,6 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,08 – 7,37 (11H, m) (korišteno otapalo je CD ₃ OD)						
106.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 535	Iskorištenje = 80%
¹ H: 1,07 (3H, t, J= 6,96 Hz); 2,26 (3H, s); 2,37 (3H, s); 2,7 – 2,95 (2H, m); 3,17 – 3,3 (1H, m); 3,5 – 3,6 (1H, m); 3,6 – 3,8 (5H, m); 5,7 (1H, d, J= 3,48 Hz); 5,8 (1H, d, J= 2,79 Hz); 6,25 – 6,27 (1H, m); 6,34 (1H, t, J= 3,36 Hz); 6,6 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,12 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,25 (2H, d, J= 8,1 Hz); 7,35 (2H, d, J= 8,4 Hz); 7,5 – 7,51 (1H, m) (korišteno otapalo je CD ₃ OD)						
107.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 453	Iskorištenje = 88%
¹ H: 1,07 (3H, t, J= 6,9 Hz); 2,32 (3H, s); 2,7 – 2,93 (2H, m); 3,2 – 3,3 (1H, m); 3,5 – 3,6 (1H, m); 3,78 (3H, s); 3,84 (3H, s); 3,93 – 3,95 (1H, m); 3,9 (2H, t, J= 6 Hz); 4,2 (2H, t, J= 6 Hz); 5,84 (1H, d, J= 3,1 Hz); 6,0 (1H, d, J= 3,1 Hz); 6,59 (2H, d, J= 8,5 Hz); 6,92 – 7,0 (3H, m); 7,07 (2H, d, J= 8,57 Hz) (korišteno otapalo je CD ₃ OD)						
108.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 455	Iskorištenje = 88%
¹ H: 1,19 (3H, t, J= 6,9 Hz); 2,38 (3H, s); 2,8 (3H, s); 2,9 – 3,06 (2H, m); 3,43 – 3,52 (1H, m); 3,62 – 3,72 (1H, m); 4,0 – 4,12 (3H, m); 4,23 (2H, t, J= 3,8 Hz); 6,0 (1H, d, J= 3,2 Hz); 6,18 (1H, d, J= 3,2 Hz); 6,52 – 6,55 (2H, dd, J= 6,4 Hz); 7,02 – 7,07 (2H, dd, J= 6,3 Hz); 7,49 – 7,5 (2H, dd, J= 3,2 Hz); 7,6 – 7,63 (2H, dd, J= 3,69 Hz)						
109.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 450	Iskorištenje = 99%
¹ H: 1,09 (3H, t, J= 6,99 Hz); 2,13 (3H, s); 2,32 (3H, s); 2,77 – 2,98 (2H, m); 3,25 – 3,36 (1H, m); 3,5 – 3,6 (1H, m); 3,90 (2H, t, J= 6,18 Hz); 3,92 – 3,94 (1H, m); 4,27 (2H, t, J= 6,0 Hz); 5,85 (1H, d, J= 3,0 Hz); 5,96 (1H, d, J= 3,3 Hz); 6,58 (2H, d, J= 8,6 Hz); 7,06 (2H, d, J= 8,6 Hz); 7,3 (2H, d, J= 8,6 Hz); 7,57 (2H, d, J= 8,6 Hz)						
110.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 520	Iskorištenje = 80%
¹ H: 1,15 (3H, t, J= 6,9 Hz); 1,25 – 2,1 (6H, m); 2,3 (3H, s); 2,9 – 3,03 (2H, m); 3,2 – 3,33 (1H, m); 3,22 – 3,6 (5H, m); 3,58 – 3,66 (1H, m); 3,9 (2H, t, J= 6,9 Hz); 3,98 (2H, t, J= 6,9 Hz); 4,15 (2H, t, J= 6 Hz); 4,57 (2H, t, J= 4,87 Hz); 5,9 (1H, d, J= 3,1 Hz); 6,0 (1H, d, J= 3,3 Hz); 6,45 (2H, d, J= 8,5 Hz); 6,96 (2H, d, J= 8,6 Hz); 7,0 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,3 (2H, d, J= 8,5 Hz)						
111.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 449	Iskorištenje = 97%

	¹ H: 1,07 (3H, t, J= 6,9 Hz); 2,3 (3H, s); 2,9 – 3,2 (2H, m); 3,2 – 3,8 (3H, m); 3,9 (2H, t, J= 6,03 Hz); 4,2 (2H, t, J= 6,2 Hz); 4,55 (2H, d, J= 1,5 Hz); 5,12 – 5,3 (1H, dd); 5,43 – 5,44 (1H, dd, J= 1,67 Hz); 5,83 (1H, d, J= 3,3 Hz); 5,9 (1H, d, J= 3,2 Hz); 6,0 – 6,12 (1H, m); 6,58 (2H, d, J= 8,5 Hz); 6,96 (2H, d, J= 8,6 Hz); 7,1 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,28 (2H, d, J= 8,7 Hz) (korišteno otapalo je CD ₃ OD)					
112.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 501	Iskorištenje = 94%
	¹ H: 1,07 (3H, t, J= 6,97 Hz); 2,3 (3H, s); 2,7 – 2,8 (1H, m); 2,88 – 2,95 (1H, m); 3,2 – 3,33 (1H, m); 3,5 – 3,6 (1H, m); 3,73 – 3,8 (1H, m); 3,92 (2H, t, J= 5,8 Hz); 4,3 (2H, t, J= 5,9 Hz); 5,87 (1H, d, J= 3,4 Hz); 6,0 (1H, d, J= 3,4 Hz); 6,57 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,1 (2H, d, J= 8,6 Hz); 7,26 – 7,35 (9H, m) (korišteno otapalo je CD ₃ OD)					
113.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 517	Iskorištenje = 90%
	¹ H: 1,07 (3H, t, J= 6,98 Hz); 2,3 (3H, s); 2,7 – 2,94 (2H, m); 3,2 – 3,34 (1H, m); 3,5 – 3,6 (1H, m); 3,74 – 3,8 (1H, m); 3,9 (2H, t, J= 5,87 Hz); 4,30 (2H, t, J= 5,87 Hz); 5,87 (1H, d, J= 3,45 Hz); 6,1 (1H, d, J= 3,45 Hz); 6,56 (2H, d, J= 8,56 Hz); 7,17 (2H, d, J= 8,54 Hz); 7,51 – 7,56 (5H, m); 7,65 – 7,77 (4H, m) (korišteno otapalo je CD ₃ OD)					
114.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 471	Iskorištenje = 80%
	¹ H: 1,26 (3H, t, J= 6,2 Hz); 2,39 (3H, s); 2,97 – 3,09 (2H, m); 3,09 (3H, s); 3,4 – 3,5 (1H, m); 3,55 – 3,64 (1H, m); 4,0 (2H, t, J= 6,0 Hz); 4,02 – 4,06 (1H, m); 4,33 (2H, t, J= 6,12 Hz); 6,02 (1H, d, J= 3,3 Hz); 6,24 (1H, d, J= 3,5 Hz); 6,6 (2H, d, J= 8,58 Hz); 7,11 (2H, d, J= 8,58 Hz); 7,6 (2H, d, J= 8,4 Hz); 7,93 (2H, d, J= 8,4 Hz)					
115.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 505	Iskorištenje = 94%
	¹ H: 0,88 – 1,86 (14H, m); 2,29 (3H, s); 2,52 – 3,4 (4H, m); 3,75 (2H, t, J= 3,39 Hz); 3,76 – 4,18 (5H, m); 5,9 (1H, d, J= 2,97 Hz); 6,01 (1H, d, J= 3,3 Hz); 6,5 (2H, d, J= 8,0 Hz); 6,8 (2H, d, J= 8,6 Hz); 7,0 (2H, d, J= 8,0 Hz); 7,26 (2H, d, J= 8,5 Hz)					
116.	COPh	H	H	H	Molekulska masa = 407,2	Iskorištenje = 76%
	¹ H: 1,15 (3H, t, J= 6,96 Hz); 2,84 – 2,95 (2H, m); 3,33 – 3,42 (1H, m); 3,48 – 3,58 (1H, m); 3,98 – 4,13 (5H, m); 5,64 – 5,66 (1H, dd, J ₁ = 1,5 Hz, J ₂ = 1,5 Hz); 6,17 (1H, d, J= 3,4 Hz); 6,64 – 6,72 (1H, dd, J ₁ = 1,65 Hz, J ₂ = 1,65 Hz); 6,7 – 7,9 (9H, m)					
117.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 394	Iskorištenje = 36%
	¹ H: 1,07 (3H, t, J= 6,99 Hz); 2,35 (3H, s); 2,75 – 2,89 (2H, m); 3,22 – 3,28 (1H, m); 3,57 – 3,76 (2H, m); 3,96 (2H, t, J= 5,5 Hz); 4,32 (2H, t, J= 5,5 Hz); 5,9 (1H, d, J= 3,45 Hz); 6,12 (1H, d, J= 3,49 Hz); 6,55 (2H, d, J= 8,6 Hz); 7,08 (2H, d, J= 8,6 Hz); 7,42 – 7,45 (1H, m); 7,85 – 7,88 (1H, m); 8,4 – 8,42 (1H, m); 8,55 (1H, s)					
118.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 357	Iskorištenje = 58%

	¹ H: 0,6 – 0,62 (2H, m); 0,81 – 0,84 (2H, m); 1,3 (3H, t, J= 6,99 Hz); 1,3 – 1,8 (1H, m); 2,28 (3H, s); 2,97 – 3,04 (2H, m); 3,4 – 3,6 (2H, m); 4,02 – 4,03 (1H, m); 4,15 (2H, t, J= 7,9 Hz); 4,33 (2H, t, J= 6,38 Hz); 5,7 (1H, d, J= 3,3 Hz); 5,76 (1H, d, J= 3,28 Hz); 6,78 (2H, d, J= 8,6 Hz); 7,15 (2H, d, J= 8,57 Hz)					
119.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 433	Iskorištenje = 29%
	¹ H: 1,06 (3H, t, J= 6,99 Hz); 2,37 (3H, s); 2,60 – 2,68 (2H, m); 3,2 – 3,6 (2H, m); 3,7 – 3,8 (1H, m); 4,22 (2H, t, J= 5,5 Hz); 4,55 (2H, t, J= 5,63 Hz); 5,93 (1H, d, J= 3,63 Hz); 6,52 (1H, d, J= 3,62 Hz); 6,69 (2H, d, J= 8,57 Hz); 6,76 (1H, s); 7,1 (2H, d, J= 8,55 Hz); 7,18 – 7,54 (4H, m)					
120.	CH ₃	COOCH ₃	H		Molekulska masa = 451	Iskorištenje = 46%
	¹ H: 1,08 (3H, t, J= 6,98 Hz); 2,66 (3H, s); 2,88 – 2,89 (2H, m); 3,22 – 3,31 (3H, m); 3,77 (3H, s); 3,93 (2H, t, J= 5,64 Hz); 4,37 (2H, t, J= 5,64 Hz); 6,45 (1H, s); 6,59 (2H, d, J= 8,6 Hz); 7,11 (2H, d, J= 8,58 Hz); 7,36 – 7,45 (5H, m)					
121.	CH ₃	COOH	H		Molekulska masa = 437	Iskorištenje = 58%
	¹ H: 1,2 (3H, t, J= 6,99 Hz); 2,68 (3H, s); 2,93 – 3,03 (2H, m); 3,43 – 3,49 (2H, m); 3,89 (2H, t, J= 5,74 Hz); 4,04 (1H, t, J= 5,88 Hz); 4,31 (2H, t, J= 5,75 Hz); 6,58 – 6,61 (3H, m); 7,09 (2H, d, J= 8,58 Hz); 7,37 – 7,45 (5H, m)					
122.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 437	Iskorištenje = 82%
	¹ H: 1,07 (3H, t, J= 6,99 Hz); 2,32 (3H, s); 2,6 – 2,63 (2H, m); 3,23 – 3,31 (2H, m); 3,32 – 3,8 (1H, m); 3,92 (2H, t, J= 5,98 Hz); 4,26 (2H, t, J= 5,97 Hz); 5,83 (1H, d, J= 3,36 Hz); 5,91 (1H, d, J= 3,39 Hz); 5,98 (2H, s); 6,6 (2H, d, J= 8,64 Hz); 6,84 – 6,88 (3H, m); 7,11 (2H, d, J= 8,58 Hz)					
123.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 443	Iskorištenje = 82%
	¹ H: 1,06 (3H, t, J= 6,97 Hz); 2,4 (3H, s); 2,6 – 2,62 (2H, m); 3,21 – 3,31 (2H, m); 3,71 (2H, t, J= 6,04 Hz); 3,8 – 4,0 (3H, m); 5,99 (1H, d, J= 3,35 Hz); 6,03 (1H, d, J= 3,36 Hz); 6,35 (2H, d, J= 8,64 Hz); 6,99 (2H, d, J= 8,61 Hz); 7,4 – 7,92 (7H, m)					
124.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 499	Iskorištenje = 93%
	¹ H: 1,07 (3H, t, J= 6,97 Hz); 2,33 (3H, s); 2,64 – 3,2 (2H, m); 3,28 – 3,33 (3H, m); 3,9 (2H, t, J= 5,88 Hz); 4,25 (2H, t, J= 5,88 Hz); 5,11 (2H, s); 5,86 (1H, d, J= 3,78 Hz); 6,01 (1H, d, J= 3,39 Hz); 6,58 (2H, d, J= 8,61 Hz); 6,69 – 7,01 (3H, m); 7,1 (2H, d, J= 8,58 Hz); 7,28 – 7,43 (6H, m)					
125.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 478	Iskorištenje = 79%
	¹ H: 1,08 (3H, t, J= 6,97 Hz); 2,33 (3H, s); 2,6 – 2,62 (2H, m); 3,26 – 4 (3H, m); 4,06 (2H, t, J= 5,73 Hz); 4,34 (2H, t, J= 5,7 Hz); 5,86 (1H, d, J= 3,51 Hz); 6,12 (1H, d, J= 3,54 Hz); 6,67 (2H, d, J= 8,64 Hz); 6,86 (1H, d, J= 3,81 Hz); 7,05 (1H, d, J= 3,87 Hz); 7,13 (2H, d, J= 8,58 Hz)					

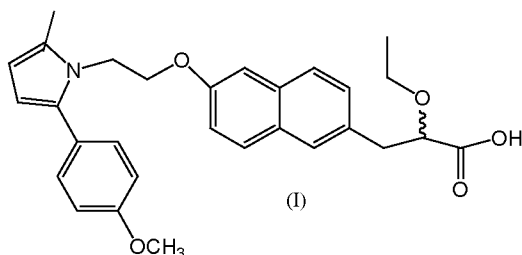
126.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 394	Iskorištenje = 20%
¹ H: 1,08 (3H, t, J= 6,91 Hz); 2,37 (3H, s); 2,7 – 3,1 (2H, m); 3,23 – 4,0 (3H, m); 4,17 (2H, t, J= 5,64 Hz); 4,71 – 4,78 (2H, m); 5,92 (1H, d, J= 3,66 Hz); 6,49 (1H, d, J= 3,69 Hz); 6,67 (2H, d, J= 8,52 Hz); 7,10 – 7,14 (3H, m); 7,58 (1H, d, J= 8,1 Hz); 7,69 – 7,72 (1H, m); 8,47 - 8,49 (1H, m)						
127.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 394	Iskorištenje = 20%
¹ H: 1,23 (3H, t, J= 6 Hz); 2,38 (3H, s); 3,01 (2H, m); 3,51 – 3,67 (2H, m); 4,02 – 4,13 (3H, m); 4,37 (2H, t, J= 6 Hz); 6,05 (1H, d, J= 3,45 Hz); 6,34 (1H, d, J= 3,57 Hz); 6,49 (2H, d, J= 8,55 Hz); 7,04 (2H, d, J= 8,55 Hz); 7,30 (2H, d, J= 6,27 Hz); 8,44 (2H, d, J= 6,12 Hz)						
128.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 451	Iskorištenje = 87%
¹ H: 1,07 (3H, t, J= 6,67 Hz); 1,32 (6H, d, J= 6 Hz); 2,32 (3H, s); 2,61 – 2,62 (2H, m); 3,28 – 3,32 (1H, m); 3,33 – 3,83 (2H, m); 3,91 (2H, t, J= 6,03 Hz); 4,25 (2H, t, J= 6,03 Hz); 4,62 (1H, t, J= 6,06 Hz); 5,83 (1H, d, J= 3,39 Hz); 5,91 (1H, d, J= 3,39 Hz); 6,59 (2H, d, J= 8,37 Hz); 6,92 (2H, d, J= 8,7 Hz); 7,10 (2H, d, J= 8,43 Hz); 7,27 (2H, d, J= 8,73 Hz)						
129.	CH ₃	H	CH ₃		Molekulska masa = 407	Iskorištenje = 87%
¹ H: 1,1 (3H, t, J= 6,29 Hz); 2,2 (3H, s); 2,61 (3H, s); 2,87 (2H, d, d, 2H); 3,22 – 3,28 (2H, m); 3,75 – 3,82 (1H, m); 3,8 (2H, t, J= 6,16 Hz); 4,14 (2H, t, J= 6,16 Hz); 5,73 (1H, s); 6,5 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,08 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,26 – 7,44 (5H, m)						
130.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 399	Iskorištenje = 55%
¹ H: 1,08 (3H, t, J= 6,9 Hz); 2,3 (3H, s); 2,88 (2H, m); 3,22 – 3,6 (2H, m); 3,8 (1H, m); 4,02 (2H, t, J= 6,0 Hz); 4,3 (2H, t, J= 6,0 Hz); 5,8 (1H, d, J= 3,5 Hz); 6,1 (1H, d, J= 3,5 Hz); 6,6 (2H, d, J= 8,6 Hz); 7,04 - 7,1 (2H, m); 7,13 – 7,15 (2H, m); 7,32 – 7,34 (1H, m) (korišteno otapalo je CD ₃ OD)						
131.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 499	Iskorištenje = 78%
¹ H: 1,07 (3H, t, J= 6,9 Hz); 2,3 (3H, s); 2,7 – 2,9 (2H, m); 3,4 – 3,5 (2H, m); 3,7 – 3,8 (1H, m); 3,9 (2H, m); 4,2 (2H, m); 5,0 (2H, s); 5,8 (1H, d, J= 3,4 Hz); 5,9 (1H, d, J= 3,3 Hz); 6,5 (2H, d, J= 8,7 Hz); 7,0 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,2 (2H, d, J= 8,8 Hz); 7,35 – 7,44 (7H, m) (korišteno otapalo je CD ₃ OD)						
132.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 409	Iskorištenje = 88%

	¹ H: 1,2 (3H, t, J= 7 Hz); 2,3 (3H, s); 3,0 (2H, m); 3,5 (2H, m); 3,9 (2H, m); 4,1 (1H, m); 4,2 (2H, m); 5,9 (1H, d, J= 3,3 Hz); 6,0 (1H, d, J= 3,3 Hz); 6,5 (2H, d, J= 8,6 Hz); 6,86 (2H, d, J= 8,6 Hz); 7,0 (2H, d, J= 8,7 Hz); 7,22 – 7,26 (2H, m)				
133.	H	H	H	Ph	Molekulska masa = 379 Iskorištenje = 73%
	¹ H: 1,08 (3H, t, J= 6,99 Hz); 2,7 – 2,9 (2H, m); 3,1 – 3,2 (1H, m); 3,4 – 3,5 (1H, m); 3,7 (1H, m); 4,06 (2H, t, J= 5,6 Hz); 4,29 (2H, t, J= 5,6 Hz); 6,08 (2H, m); 6,6 (2H, d, J= 8,6 Hz); 6,8 (1H, m); 7,1 (2H, d, J= 8,6 Hz); 7,38 – 7,39 (5H, m) (korišteno otapalo je CD ₃ OD)				
134.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 433 Iskorištenje = 90%
	¹ H: 1,08 (3H, t, J= 6,9 Hz); 2,3 (3H, s); 2,75 – 3 (2H, m); 3,2 – 3,3 (1H, m); 3,5 – 3,6 (1H, m); 3,8 (1H, m); 4,05 (2H, t, J= 5,6 Hz); 4,31 (2H, t, J= 5,6 Hz); 5,8 (1H, d, J= 3,4 Hz); 6,1 (1H, d, J= 3,5 Hz); 6,6 (2H, d, J= 8,6 Hz); 6,8 (1H, d, J= 3,8 Hz); 6,9 (1H, d, J= 3,8 Hz); 7,1 (2H, d, J= 8,6 Hz) (9H, m) (korišteno otapalo je CD ₃ OD)				
135.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 437 Iskorištenje = 77%
	¹ H: 1,07 (3H, t, J= 6,98 Hz); 1,39 (3H, t, J= 6,96 Hz); 2,31 (3H, s); 2,88 (2H, m); 3,29 (1H, m); 3,6 (1H, m); 3,78 (1H, m); 3,88 (2H, t, J= 6,03 Hz); 4,04 (2H, q, J= 6,97 Hz); 4,23 (2H, t, J= 6,12 Hz); 5,82 (1H, d, J= 3,36 Hz); 5,9 (1H, d, J= 3,37 Hz); 6,7 (2H, d, J= 8,61 Hz); 6,91 (2H, d, J= 6,93 Hz); 7,8 (2H, d, J= 8,58 Hz); 7,25 (2H, d, J= 6,67 Hz)				
136.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 399 Iskorištenje = 97%
	¹ H: 1,08 (3H, t, J= 6,9 Hz); 2,3 (3H, s); 2,45 (3H, s); 2,89 (2H, m); 3,23 – 3,57 (2H, m); 3,6 – 3,9 (1H, m); 4,0 (2H, t, J= 6 Hz); 4,3 (2H, t, J= 6 Hz); 5,8 (1H, d, J= 3,3 Hz); 6,0 (1H, d, J= 3,47 Hz); 6,65 (2H, d, J= 8,6 Hz); 6,69 - 6,79 (1H, m); 7,11 (2H, d, J= 8,6 Hz) (korišteno otapalo je CD ₃ OD)				
137.	CH ₃	CH ₃	H	C ₆ H ₅	Molekulska masa = 407 Iskorištenje = 50%
	¹ H: 1,0 (3H, t, J= 7 Hz); 2,1 (3H, s); 2,23 (3H, s); 2,7 – 2,9 (2H, m); 3,55 (1H, m); 3,56 (1H, m); 3,75 (1H, m); 3,9 (2H, t, J= 6,1 Hz); 4,2 (2H, t); 5,87 (1H, s); 6,5 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,0 (2H, d, J= 8,5 Hz); 7,2 – 7,3 (3H, m); 7,3 – 7,36 (2H, m) (korišteno otapalo je CD ₃ OD)				
138.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 487 Iskorištenje = 50%
	¹ H: 0,9 (3H, t, J= 6,9 Hz); 2,6 (3H, s); 2,7 – 2,8 (1H, m); 2,9 – 3,0 (1H, m); 3,0 – 3,1 (4H, m); 3,3 – 3,4 (1H, m); 3,7 – 3,8 (1H, m); 3,8 – 3,9 (2H, m); 4,1 - 4,2 (2H, m); 5,9 (1H, d, J= 3,3 Hz); 6,0 (1H, d, j= 3,4 hz); 6,4 (2H, d, J= 8,4 Hz); 6,9 (2H, d, J= 8,47 Hz); 7,2 – 7,3 (2H, m); 7,38 (2H, d, J= 8,6 Hz)				

Priprava 16

(R/S) 2-etoksi-3-[6-[2-[2-(4-metoksifenil)-5-metilpirol-1-il]etoksi]naftalen-2-il]propanska kiselina

- 5 Na način sličan postupku danom u Pripravi 15, esteri opisani u primjerima 66 se mogu prevesti u odgovarajuće kiseline.



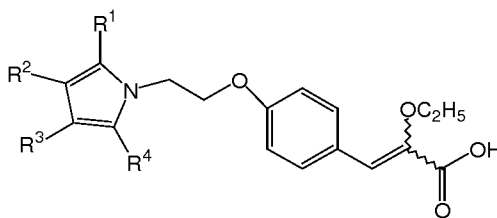
Tablica 14:

Spor. br.	Supstituenti na prstenu pirola u (I)					
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
139.	CH ₃	H	H		Molekulska masa = 473	Iskorištenje = 82%
¹ H: 1,15 (3H, t, J= 7 Hz); 2,4 (3H, s); 3,1 – 3,16 (2H, m); 3,4 – 3,62 (2H, m); 3,57 (3H, s); 4,07 (2H, t, J= 6,6 Hz); 4,13 – 4,18 (1H, dd, J= 3,48 Hz); 4,32 (2H, t, J= 6,6 Hz); 5,96 (1H, d, J= 3,36 Hz); 6,0 (1H, d, J= 3,39 Hz); 6,8 (1H, d, J= 2,37 Hz); 6,9 – 7,0 (3H, m); 7,33 – 7,38 (3H, m); 7,52 – 7,64 (3H, m)						

Priprava 17

5 (E/Z) 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropen-2-ska kiselina

Na način sličan postupku danom u Pripravi 15, esteri opisani u primjerima 69, 70 i 71 se mogu prevesti u odgovarajuće kiseline.



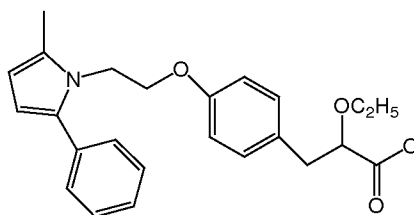
(Primjer 140)

10

Tablica 15:

Spor. br.	Supstituenti na prstenu pirola u (Ih)					
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
140.	CH ₃	H	H	fenil	Molekulska masa = 391	Iskorištenje = 59%
141.	CH ₃	H	H	fenil	Molekulska masa = 391	Iskorištenje = 25%
E-izomer						
¹ H: 1,35 (3H, t, J= 6,8 Hz); 2,36 (3H, s); 3,8 -3,9 (4H, m); 4,28 (2H, d, J= 6,4 Hz); 5,5 (1H, s); 5,9 (1H, d, J= 3,3 Hz); 6,0 (1H, d, J= 3,3 Hz); 6,5 (2H, d, J= 8,7 Hz); 7,1 (2H, d, J= 8,6 Hz); 7,3 – 7,4 (5H, m)						
142.	CH ₃	H	H	fenil	Molekulska masa = 391	Iskorištenje = 25%
Z-izomer						
¹ H: 1,37 (3H, t, J= 7,0 Hz); 2,3 (3H, s); 3,9 -4,02 (4H, m); 4,3 (2H, d, J= 6,4 Hz); 5,9 (1H, d, J= 3,2 Hz); 6,1 (1H, d, J= 3,2 Hz); 6,6 (2H, d, J= 8,8 Hz); 7,0 (1H, s); 7,26 – 7,42 (5H, m); 7,6 (2H, d, J= 8,8 Hz)						

Priprava 1815 (R/S) 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina
(Primjer 143)



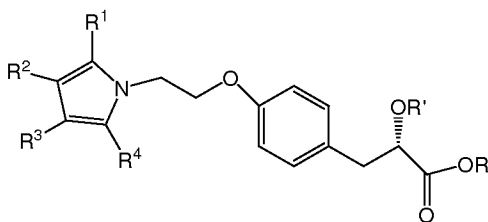
(I)

Korištenjem postupka sličnog onome opisanom u Pripravi 15, hidroliziran je racemični ester (Spoj 72) u svoju odgovarajuću kiselinu.

Tablica 16:

Spoj br.	Supstituenti na prstenu pirola u (I)					
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
143.	CH ₃	H	H	fenil	Molekulska masa = 393	Iskorištenje = 50%
	¹ H: 1,06 (3H, t, J = 6,0 Hz); 2,3 (3H, s); 2,75 – 2,84 (2H, m); 3,15 – 3,25 (1H, m); 3,5 – 3,6 (1H, m); 3,7 (1H, m); 3,88 (2H, t, J = 6,0 Hz); 4,29 (2H, t, J = 6,0 Hz); 5,8 (1H, d, J = 3,3 Hz); 5,91 (1H, d, J = 3,3 Hz); 6,53 - 6,56 (2H, d, J = 8,6 Hz); 7,1 (2H, d, J = 8,6 Hz); 7,28 – 7,38 (5H, m)					

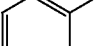
Priprava 19

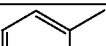


(I)

Koristeći postupak sličan onom opisanom u Pripravi 15, metoksi i propoksi esteri (Primjer 67 i 68) su hidrolizirani u svoje odgovarajuće kiseline.

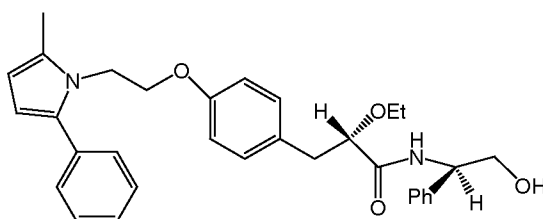
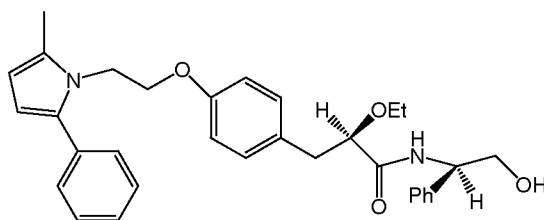
Tablica 17:

Sporazumno broj	Supstituenti na prstenu pirola u (I)				R'	Molekulska masa = 393	Iskorištenje = 50%
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴			
144.	CH ₃	H	H		CH ₃	Molekulska masa = 393	Iskorištenje = 50%

145.	CH ₃	H	H		C ₃ H ₇	Molekulska masa = 393	Iskorištenje = 50%

Priprava 20

[2R, N(1S)]/[2S, N(1S)] 2-Etoksi-N-(2-hidroksi-1-feniletil)-3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirol-1-il)etoksi]fenil}propanamid

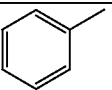


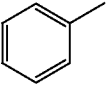
(Primjer br. 146)

(Primjer br. 147)

- U dobro miješanu otopinu ($\pm$) 2-etoksi 3-{4-fil-2-(4-metilfenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}propanske kiseline (1 g, 2 mmola) (pripravljene kao u Primjeru br. 143) u suhom diklormetanu (10 mL) dodan je trietilamin (0,674 mL, =,485 g, 4 mmola) kod 0 °C i nakon njega etilklorformat (0,311 g, 0,275 mL, 2 mmola) i miješano je kroz 3,5 sata kod iste temperature. Ovoj reakciji je dodana otopina koja je sadržavala (S)-fenil glicinol (0,329 g, 2 mmola) u dikormetanu (5 mL) i trietilamin =,674 mL, 0, 485 g, 4 mmola) kod 0 °C do 5 °C. Nakon miješanja kroz 3 sata kod 0 do 10 °C, reakcija je ugrijana na 20 - 25 °C i miješana kroz 16 sati. Reakcijska smjesa je razrijeđena s diklormetanom (20 mL) i isprana s H₂O (20 mL), zasićenom otopinom soli(20 mL), sušena nad bezvodnim Na₂SO₄ i uparena.

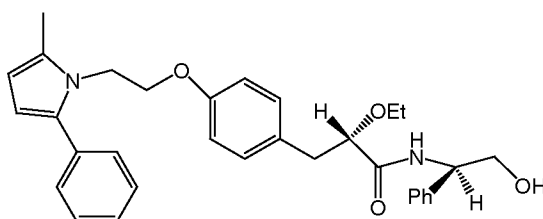
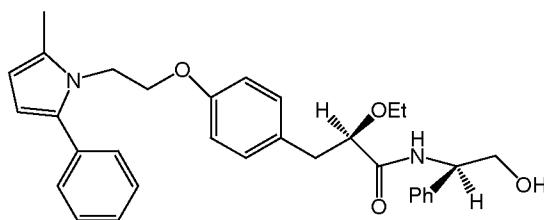
Tablica 17:

Spoj br.	Supstituenti na prstenu pirola u (I)				R'		
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴			
144.	CH ₃	H	H		CH ₃	Molekulska masa = 393	Iskorištenje = 50%

145.	CH ₃	H	H		C ₃ H ₇	Molekulska masa = 393	Iskorištenje = 50%

Priprava 20

[2R, N(1S)]/[2S, N(1S)] 2-Etoksi-N-(2-hidroksi-1-feniletil)-3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirol-1-il)etoksi]fenil}propanamid



(Primjer br. 146)

(Primjer br. 147)

U dobro miješanu otopinu ($\pm$) 2-etoksi 3-{4-[2-(5-metilfenil)pirol-1-il]etoksi]fenil}propanske kiseline (1 g, 2 mmola) (pripravljene kao u Primjeru br. 143) u suhom diklormetanu (10 mL) dodan je trietilamin (0,674 mL, 0,485 g, 4 mmola) kod 0 °C i nakon njega etilklorformat (0,311 g, 0,275 mL, 2 mmola) i miješano je kroz 3,5 sata kod iste temperature. Ovoj reakciji je dodana otopina koja je sadržavala (S)-fenil glicinol (0,329 g, 2 mmola) u diklormetanu (5 mL) i trietilamin 0,674 mL, 0,485 g, 4 mmola) kod 0 °C do 5 °C. Nakon miješanja kroz 3 sata kod 0 do 10 °C, reakcija je ugrijana na 20 - 25 °C i miješana kroz 16 sati. Reakcijska smjesa je razrjeđena s diklormetanom (20 mL) i isprana s H₂O (20 mL), zasićenom otopinom soli (20 mL), sušena nad bezvodnim Na₂SO₄ i uparena.

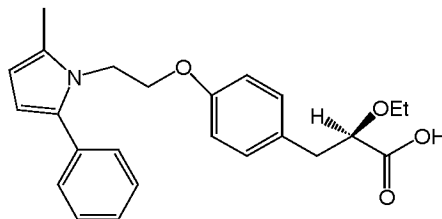
Ostatak je kromatografiran preko silikagela korištenjem gradijenta 10 - 50 % etilni acetat : petrolej eter za eluens da bi dobili prvi diastereomer označen kao [(2R)-N(1S)]-2-etoksi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirol-1-il)etoksi]fenil}-N-(2-hidroksi-1-feniletil)propanamid i [(2S)-N(1S)]-2-etoksi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirol-1-il)etoksi]fenil}-N-(2-hidroksi-1-feniletil)propanamid.

Tablica 18:

Spoj br.	Supstituenti na prstenu pirola u					
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
146.	CH ₃	H	H	fenil	Molekulska masa = 407	Iskorištenje = 50%
	(2R) diastereomer					
	¹ H: 1,12 (3H, t, J= 6,9 Hz); 2,30 (3H, s); 2,80 - 3,1 (2H, dd); 3,5 (2H, m); 3,91 - 3,95 (5H, m); 4,30 (2H, t, J= 6,5 Hz); 5,00 (1H, m); 5,90 (1H, d, J= 3,3 Hz); 6,10 (1H, d, J= 3,3 Hz); 6,60 (2H, d, J= 8,4 Hz); 6,9 - 7,1 (4H, m); 7,2 - 7,3 (3H, m); 7,32 - 7,4 (5H, m).					
147.	CH ₃	H	H	fenil	Molekulska masa = 407	Iskorištenje = 50%
	(2S) diastereomer					
	¹ H: 1,18 (3H, t, J= 7,0 Hz); 2,39 (3H, s); 2,80 - 3,1 (2H, dd); 3,5 - 3,55 (2H, m); 3,84 - 3,97 (5H, m); 4,30 (2H, t, J= 6,7 Hz); 5,00 (1H, m); 5,90 (1H, d, J= 3,3 Hz); 6,10 (1H, d, J= 3,3 Hz); 6,55 (2H, d, J= 8,6 Hz); 6,9 - 7,1 (4H, d, J= 8,5 Hz); 7,22 - 7,26 (3H, m); 7,41 (5H, m).					

Priprava 21

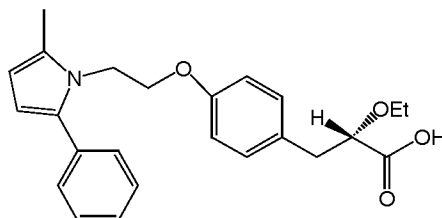
(*R*)-3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina iz odgovarajućeg stereoizomera (Primjer br. 148)



Otopina [(2*R*)-*N*(1*S*)]-2-etoksi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirol-1-il)etoksi]fenil}-*N*-(2-hidroksi-1-feniletil)propanamida (Primjer br. 146) (280 mg, 0,546 mmola) u smjesi 1M sumporne kiseline (7 mL) i dioksan : H₂O : HCl (1:1:1,56 mL) je grijana kod 100 °C kroz 24 sata. Reakcijska smjesa je ohlađena na 20 °C do 30 °C. Produkt je ekstrahiran u etilni acetat (2 x 30 mL). Skupljeni ekstrakti su isprani s H₂O (2 x 30 mL), zasićenom otopinom soli (30 mL) i sušeni preko bezvodnog Na₂SO₄. Etilni acetat je uparen uz smanjeni tlak da bi dobili produkt (252 mg).

Priprava 22

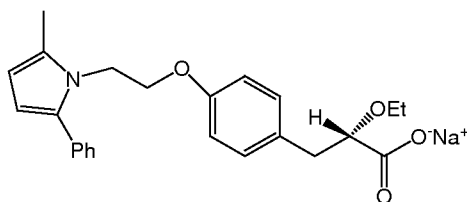
(*S*)-3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina iz odgovarajućeg stereoizomera (Primjer br. 149)



Otopina [(2*S*)-*N*(1*S*)]-2-etoksi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirol-1-il)etoksi]fenil}-*N*-(2-hidroksi-1-feniletil)propanamida (Primjer br. 147) je tretirana isto kao u pripravi 20 da bi se dobila odgovarajuća optički aktivna kiselina. Nađeno je da je to isto onom dobivenom u (Primjeru br. 80).

Priprava 23

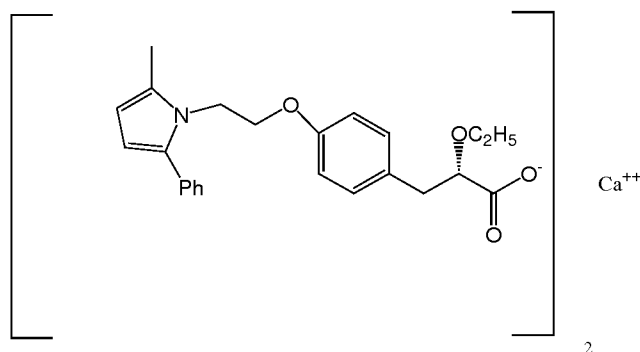
(*S*)-3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina natrijeva sol (Primjer 164)



Kiselina pripravljena u primjeru 80 (2,6 g) je otopljena u metanolu (30 mL), dodan je natrijev hidroksid (0,264 g) i miješano je kod 20 °C do 25 °C. Nakon toga je metanol destilirani kod smanjenog tlaka da bi se dobio uljasti produkt. On je miješan s diizopropilnim eterom (50 mL) kod 20 - 30 °C. Dobivena kruta natrijeva sol je pažljivo filtrirana (2,3 g).

Priprava 24

(S)-3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropanska kiselina kalcijeva sol
(Primjer 165)

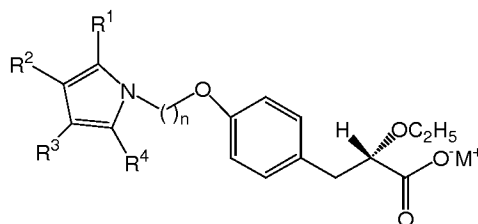


5

Natrijeva sol iz primjera 164 (0,200 g) je otopljena u metanolu (10 mL) i tretirana je s kalcijevim acetatom (0,090 g) kod 20 °C - 25 °C. Nadalje je dodano 50 mL vode kada se kalcijeva sol kiseline počela taložiti. Talog je filtriran, ispran s vodom i tada s diizopropilnim eterom (2 x 20 mL) da bi dao naslovni spoj.

- 10 Koristeći gornji postupak za Pririjer 164 i Primjer 165 pripravljene su slijedeće soli odgovarajućih kiselina/baza ili prema načinima poznatim iz literature.

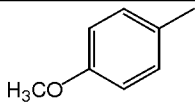
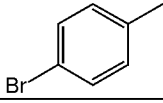
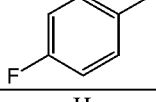
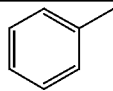
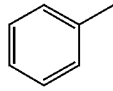
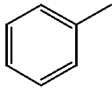
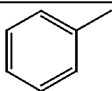
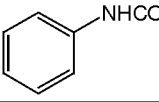
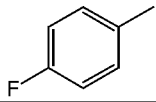
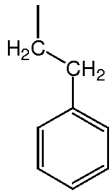
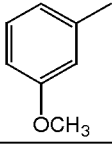
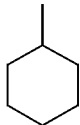
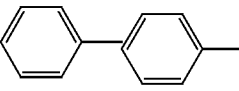
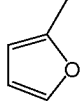
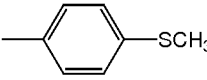
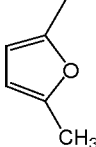
Tablica 19:

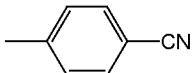
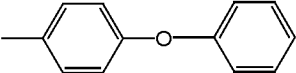
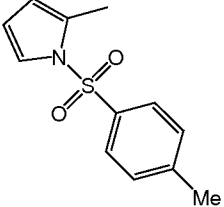
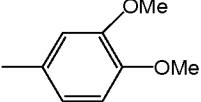
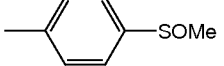
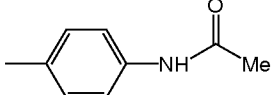
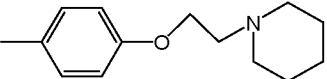
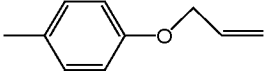
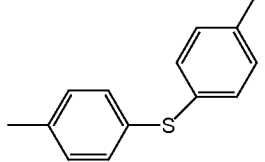
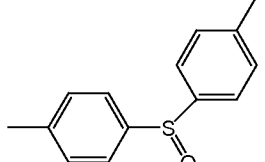
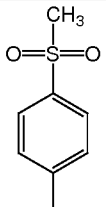
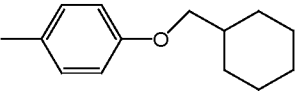
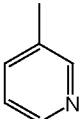


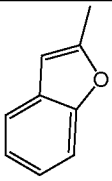
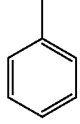
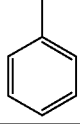
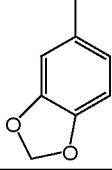
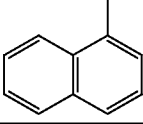
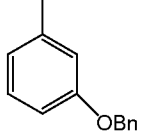
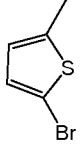
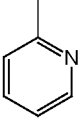
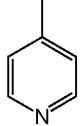
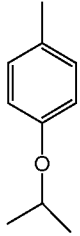
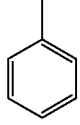
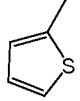
(I)

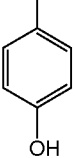
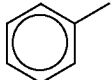
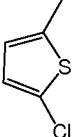
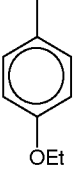
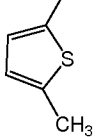
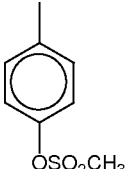
15

					M	
Supstituenti na prstenu pirola u (I)					Na ⁺ soli Primjer br.	Ca ⁺⁺ soli Primjer br.
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n		
CH ₃	H	CH ₃	H	2	150.	151.
C ₂ H ₅	H	H	H	2	152.	153.
CHO	H	H	H	2	154.	155.
COCH ₃	H	H	H	2	156.	157.
CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	2	158.	159.
CH ₃	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	2	160.	161.
CH ₃	H	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	2	162.	163.
CH ₃	H	H		2	164.	165.
CH ₃	H	H		2	166.	167.
CH ₃	H	H		2	168.	169.

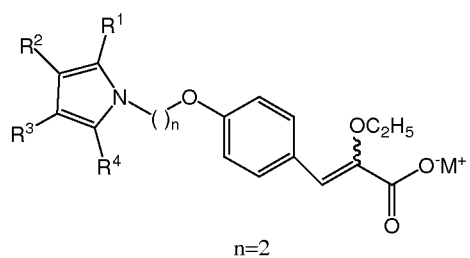
CH ₃	H	H		2	170.	171.
CH ₃	H	H		2	172.	173.
CH ₃	H	H		2	174.	175.
CH ₃	H		H	2	176.	177.
CH ₃	H			2	178.	179.
<i>i</i> -Pr	H	H	<i>i</i> -Pr	2	180.	181.
<i>i</i> -Pr	H	H		2	182.	183.
<i>i</i> -Pr		H		2	184.	185.
SCH ₃	H	H	H	2	186.	187.
C ₂ H ₅	H	H	C ₂ H ₅	2	188.	189.
C ₂ H ₅	H	H	C ₆ H ₅	2	190.	191.
CH ₃	H	H		2	192.	193.
CH ₃	H	H		2	194.	195.
CH ₃	H	H		2	196.	197.
CH ₃	H	H		2	198.	199.
CH ₃	H	H		2	200.	201.
CH ₃	H	H		2	202.	203.
CH ₃	H	H		2	204.	205.

CH ₃	H	H		2	206.	207.
CH ₃	H	H		2	208.	209.
CH ₃	H	H		2	210.	211.
CH ₃	H	H		2	212.	213.
CH ₃	H	H		2	214.	215.
CH ₃	H	H		2	216.	217.
CH ₃	H	H		2	218.	219.
CH ₃	H	H		2	220.	221.
CH ₃	H	H		2	222.	223.
CH ₃	H	H		2	224.	225.
CH ₃	H	H		2	226.	227.
CH ₃	H	H		2	228.	229.
COPh	H	H	H	2	230.	231.
CH ₃	H	H		2	232.	233.
CH ₃	H	H		2	234.	235.

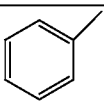
CH ₃	H	H		2	236.	237.
CH ₃	COOCH ₃	H		2	238.	239.
CH ₃	COOH	H		2	240.	241.
CH ₃	H	H		2	242.	243.
CH ₃	H	H		2	244.	245.
CH ₃	H	H		3	246.	247.
CH ₃	H	H		2	248.	249.
CH ₃	H	H		2	250.	251.
CH ₃	H	H		2	252.	253.
CH ₃	H	H		2	254.	255.
CH ₃	H	CH ₃			256.	257.
CH ₃	H	H		2	258.	259.

CH ₃	H	H		2	260.	261.
CH ₃	H	H		2	262.	263.
H	H	H		2	264.	265.
CH ₃	H	H		2	266.	267.
CH ₃	H	H		2	268.	269.
CH ₃	H	H		2	270.	271.
CH ₃	CH ₃	H	C ₆ H ₅	2	272.	273.
CH ₃	H	H		2	274.	275.

Tablica 20:

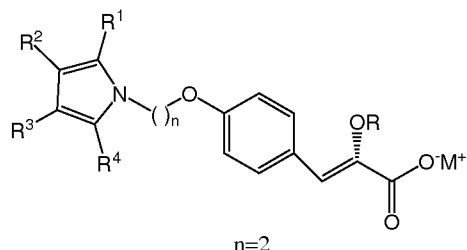


(I)

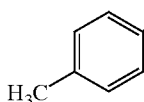
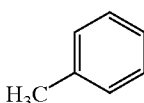
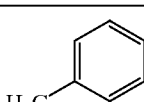
Supstituenti na prstenu pirola u (I)				n	M	
R ¹	R ²	R ³	R ⁴		Na ⁺ soli Primjer br.	Ca ⁺⁺ soli Primjer br.
CH ₃	H	H		2 E-izomer	276.	277.

CH ₃	H	H		2 Z-izomer	278.	279.
-----------------	---	---	---	---------------	------	------

Tablica 21:



(I)

Primj. br.	Supstituenti na prstenu pirola				R'	M		
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴				
280.	CH ₃	H	H		CH ₃	Na	Molekulska masa = 401	Iskorištenje = 100%
	¹ H: 2,37 (3H, s); 2,93 – 3,03 (2H, m); 3,37 (3H, s); 3,90 – 3,96 (3H, m); 4,28 (2H, t, J= 6,57 Hz); 5,96 (1H, d, J= 3,33 Hz); 6,10 (1H, d, J= 3,36 Hz); 6,61 (2H, d, J= 8,58 Hz); 7,08 (2H, d, J= 8,55 Hz); 7,26 – 7,41 (5H, m).							
281.	CH ₃	H	H		CH ₃	Ca	Molekulska masa = 796	Iskorištenje = 44%
	¹ H: 0,83 (3H, t, J= 7,4 Hz); 0,89 (3H, t, J= 7,4 Hz); 1,53 – 1,63 (4H, m); 2,37 (3H, s); 2,91(2H, d, J= 5,54 Hz); 3,20 – 3,48 (2H, m); 3,92 (6H, t, J= 6,59 Hz); 4,06 (2H, t, J= 6,67 Hz); 4,28 (2H, t, J= 6,61 Hz); 5,97 (1H, d, J= 3,33 Hz); 6,11 (1H, d, J= 3,40 Hz); 6,59 (2H, d, J= 8,64 Hz); 7,07 (2H, d, J= 8,63 Hz); 7,25 – 7,40 (5H, m).							
282.	CH ₃	H	H		C ₃ H ₇	Ca	Molekulska masa = 852	Iskorištenje = 42%
	¹ H: 0,77 (3H, t, J= 7,41 Hz); 1,47 – 1,49 (4H, m); 2,34 (3H, s); 2,60 – 2,63 (2H, s); 3,07 – 3,38 (2H, m); 3,90 (2H, t, J= 6,01 Hz); 4,31 (2H, t, J= 6,61 Hz); 5,87 (1H, d, J= 3,36 Hz); 5,99 (1H, d, J= 3,39 Hz); 6,58 (2H, d, J= 8,52 Hz); 7,10 (2H, d, J= 8,52 Hz); 7,29 – 7,40 (5H, m).							

5

Spojivi iz sadašnjeg izuma su snizili trigliceride, ukupni kolesterol, LDL, VLDL i povećali HDL i snizili razine glukoze u serumu. To je pokazano s *in vivo* pokusima na životinjama.

A) Pokazivanje *in vitro* djelotvornosti spojeva:

10

(i) Određivanje hPPAR α aktivnosti:

Konstrukcije kimeričnih ekspresijskih vektora koje su sadržavale translacijske sekvence PPAR α i aminokiselinke sekvence DNK vezujuće domene su spojeni i umetnuti u PGL3 temeljni vektor. Ekspresija i sekvencu su provjereni kroz imunobloting i analizu sekvence (ABI DNK analizator). Ovi kimerički vektori koji sadržavaju domenu za vezivanje liganda kao i DNK vezivajuću domenu i reporter plazmid koji sadržava gen luciferaze s kojim upravlja SV40 promotor su transfektirani u CV-1 stanicu korištenjem transfektina (Gibco, BRL, USA). Nadzorni reporter plazmid je također transfektiran radi praćenja transfekcijske učinkovitosti. Nakon 48 sati transfekcije, ispitivani spoj je dodan u različitim koncentracijama i inkubiran je preko noći. Aktivnost luciferaze je analizirana kao funkcija vezivanja spoja /kapacitetaktivacije PPAR α sa sustavom ispitivanja luciferazom (promega, USA).

15

20

(ii) Određivanje hPPAR γ aktivnosti:

Konstrukcije kimeričnih ekspresijskih vektora koje su sadržavale translacijske sekvence PPAR γ i aminokiselinske sekvence DNK vezujuće domene su spojeni i umetnuti u PGL3 temeljni vektor. Ekspresija i sekvencu su provjereni kroz imunobloting i analizu sekvence (ABI DNK analizator). Ovi kimerički vektori koji sadržavaju mjesto za vezivanje liganda kao i DNK vezivajuću domenu i reporter plazmid koji sadržava gen luciferaze s kojim upravlja SV40 promotor su transfektirani u CV-1 stanicu korištenjem transfektina (Gibco, BRL, USA). Nadzorni reporter plazmid je također transfektiran radi praćenja transfekcijske učinkovitosti. Nakon 48 sati transfekcije, Ispitivani spoj je dodan u različitim koncentracijama i inkubiran je preko noći. Aktivnost luciferaze je analizirana kao funkcija vezivanja spoja / kapacitet aktivacije PPAR γ sa sustavom ispitivanja luciferazom (promega, USA).

B) Pokazivanje *in vivo* učinkovitosti spojeva:

(i) Aktivnost snižavanja serumskih triglicerida i ukupnog kolesterola kod švicarskih albino miševa

Muški švicarski albino miševi (SAM) su uzgojeni u Zydus životinjskoj kući. Sve te životinje su održavane pod 12 sati svjetlo i mrak ciklusom kod 25 ± 1 °C. Životinjama je davana standardna laboratorijska hrana (NIN, Hyderabad, India) i voda ad libitum. Korišteni su SAM u rasponu tjelesne težine od 20 – 30 g.

Ispitivani spojevi su davani oralno švicarskim albino miševima od 0,001 do 50 mg / kg / dnevnoj dozi kroz 6 dana. Spoj je davan nakon suspendiranja u 0,25% CMC ili otapanjem u vodi, kada je spoj u vodi topiv. Nadzorni miševi su tretirani s nosačem (0,25% karboksimetilceluloza; doza 10 mL/kg).

Uzorci krvi su skupljani na dan 0 i nakon hranjenja 1 sat nakon davanja lijeka na 6. dan tretmana. Krv je skupljana u ne hepariniziranoj kapilari i serum je analiziran na trigliceride i ukupni kolesterol (Wieland, O: Methods of Enzymatic analysis. Bergermeyer, H., O., izdavač, 1963. 211-214; Trinder, P. Ann. Clin. Biochem. 1969. 6: 24-27). Mjerenje serumskih triglicerida i ukupnog kolesterola je načinjeno korištenjem trgovačkih kitova (Zydus-Cadila, Pathline, Ahmedabad, India).

Formula za izračun:

Postotak smanjenja trigliceridi/ukupni kolesterol je izračunat prema formuli:

Postotak smanjenja (%)=

$$1 - \left[\frac{TT/OT}{TC/OC} \right] \times 100$$

OC = vrijednost nadzorne skupine na dan nula OT = vrijednost tretirane skupine na dan nula

TC = nadzorna skupina na ispitivani dan TT = tretirana skupina na testirani dan

Tablica 1:

Snižavanje aktivnosti triglicerida kod švicarskih albino miševa:

Primjer br.	Doza (mg/kg/dan)	% snižavanja triglicerida
66	3	26
265	3	54
235	3	55
209	3	57

Aktivnost snižavanja kolesterola kod modela hiperkolesterolemičnog štakora

Muški Sprague Dawley štakori uzgojeni u Zydus životinjskoj kući su održavani pod 12 sati svjetlo i mrak ciklusu kod 25 ± 1 °C. Korišteni su štakori u rasponu tjelesne težine od 100 – 150 g za ovaj eksperiment. Životinje su načinjene hiperkolesterolemičnima hranjenjem s 1 %-tnim kolesterolom i 0,5 %-tnim natrijevim kolatom pomiješanim sa standardnom laboratorijskom hranom (NIN, Hyderabad, India) i vodom ad libitum kroz 5 dana.

Životinje su držane na istoj prehrani za vrijeme trajanja eksperimenta [Petit D., Bonnefis M.T., Rey C. i Infante R., Effects of ciprofibrate on liver lipids and lipoprotein synthesis in normal and hyperlipidemic rats, *Atherosclerosis*, 74, 215-225 (1988)].

- 5 Ispitivani spojevi su davani oralno kod doza od 0,03 do 50 mg/kg/danu kroz 4 dana, nakon suspenzije u 0,25 % CMC ili otapanjem u vodi kada je spoj u vodi topiv. Nadzorna skupina je tretirana samo s nosačem (0,25 %-tna karboksimetilceluloza; doza 10 mL/kg).

- 10 Uzorci krvi su skupljani u stupnju hranjenja na dan 0 i 1 sat nakon davanja lijeka 6. dan tretiranja. Krv je skupljena iz retro-orbitalnog sinusa kroz nehepariniziranu kapilaru i uzorci seruma su analizirani na trigliceride i ukupni kolesterol koristeći trgovačke kitove (Point Scientific, USA). LDL i VLDL kolesterol su izračunati iz podataka dobivenih za ukupni kolesterol, HDL i trigliceride.

VLDL kolesterol u mg/dL = ukupni kolesterol – HDL kolesterol – LDL kolesterol

15

Primjer br.	Doza (mg/kg/dan)	Smanjenje ukupnog kolesterola (%)
205	3	59
108	3	53
255	3	62

Aktivnost smanjivanja glukoze u serumu u modelima miševa db/db

- 20 Homozigna životinja, C₅₇BL/KsJ-db/db miševi su debeli, hiperglicemični, hiperinzulinemični i inzulin otporni (J. Clin. Invest. 85, 962-967, 1990), dok su heterozigni mršavi i normoglicemični. Homozigne životinje vrlo slično oponašaju humani tip dijabetesa II kada razine šećera u krvi nisu dovoljno nadzirane. S obzirom da ovaj tip modela slični humanom tipu dijabetes II melitusa, spojevi iz izuma su ispitani na njihovu antidijabetsku aktivnost u ovom modelu.

- 25 Spojevi iz sadašnjeg izuma su pokazali aktivnost snižavanja serumske glukoze i triglicerida.

U ovom eksperimentu su korišteni muški C₅₇BL/KsJ-db/db miševi, stari od 8 do 14 tjedana, tjelesne težine u rasponu od 40 do 60 grama, nabavljeni od Jackson Laboratory, USA.

- 30 Ispitivani spojevi su suspendirani u 0,25 %-tnoj karboksimetilcelulozi ili otopljeni u vodi kada je spoj topiv u vodi i davani su ispitivanoj skupini koja je sadržavala 6 životinja kod doze od 0,001 mg do 50 mg/kg oralnim davanjem dnevno kroz 6 dana. Nadzorna skupina je primila vehikl (doza 10 mL/kg). 6. dana, jedan sat nakon doziranja lijeka, skupljena je krv iz retro-orbitalnog sinusa i serum je analiziran na glukozu i trigliceride i izmjeren korištenjem trgovačkih kitova (Zydus-Cadila, Pathline, Ahmedabad, India). Aktivnost manjivanja plazma glukoze i triglicerida je izračunata prema formuli:

35

Postotak smanjenja (%):

$$1 - \left[\frac{TT/OT}{TC/OC} \right] \times 100$$

- 40 OC = vrijednost nadzorne skupine na dan nula OT = vrijednost tretirane skupine na dan nula
TC = nadzorna skupina na ispitivani dan TT = tretirana skupina na testirani dan

Primjer br.	Doza (mg/kg/dan)	Smanjenje glukoze u serumu (%)	Smanjenje TG u serumu (%)
237	1	62	11
261	1	67	27

Učinak sniženja triglicerid/kolesterol/tjelesna težina u serumu kod Zlatnih sirijskih hrčaka:

Muški Zlatni sirijski hrčci su hranjeni standardnom miješavinom hrane s 1 % kolesterola i 0,5 % natrijevog kolata kroz 5 dana. 6. dan ispitivani spojevi u rasponu doze od 1 mg do 10 mg/kg/danu je davano kao CMC suspenzija, i isti način prehrane je održavan kroz sljedećih 15 dana. 15. dan su skupljeni uzorci krvi nakon hranjenja, jedan sat nakon davanja lijeka iz retro-orbitalnog sinusa i serum je analiziran na trigliceride i kolesterol korištenjem trgovačkih kitova (Zydus-Cadila, Pathline, Ahmedabad, India). Tjelesna težina je mjerena s obzirom na netretiranu skupinu na hiperkolesteremičnoj prehrani. Spojevi iz sadašnjeg izuma su smanjili trigliceride, kolesterol i tjelesnu težinu kod ovog životinjskog modela.

Štetni učinci nisu opaženi za bilo koji od spomenutih spojeva iz izuma. Spojevi iz sadašnjeg izuma su pokazali dobro snižavanje seruma i aktivnost snižavanja lipida i kolesterola kod eksperimentalnih životinja koje su korištene. Ovi spojevi su korisni za ispitivanje/profilaksu oboljenja uzrokovanih hiperlipidemijom, hiperkolesterolemijom, hiperinzulinemijom, hiperglikemijom kao što je NIDDM, kardiovaskularnih oboljenja, udara, visokog tlaka, debljine jer su takva oboljenja povezana jedna s drugima.

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Spoj, **naznačen time** da je izabran između:

[(2R)-N(1S)]-2-etoksi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirol-1-il)etoksi]fenil}-N-(2-hidroksi-1-feniletil)propanamida;
 [(2S)-N(1S)]-2-etoksi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirol-1-il)etoksi]fenil}-N-(2-hidroksi-1-feniletil)propanamida;
 (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksi propionske kiseline i njezinih farmaceutski prihvatljivih soli i njezinih estera;
 (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksi propionske kiseline i njezinih farmaceutski prihvatljivih soli i njezinih estera;
 (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksi propionske kiseline i njezinih farmaceutski prihvatljivih soli i njezinih estera;
 (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-metoksi propionske kiseline i njezinih farmaceutski prihvatljivih soli i njezinih estera;
 (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-metoksi propionske kiseline i njezinih farmaceutski prihvatljivih soli i njezinih estera;
 (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-fenilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-metoksi propionske kiseline i njezinih farmaceutski prihvatljivih soli i njezinih estera;
 (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metilfenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-propoksi propionske kiseline i njezinih farmaceutski prihvatljivih soli i njezinih estera;
 (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metilfenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-propoksi propionske kiseline i njezinih farmaceutski prihvatljivih soli i njezinih estera;
 (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metilfenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-propoksi propionske kiseline i njezinih farmaceutski prihvatljivih soli i njezinih estera;
 (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metilfenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksi propionske kiseline i njezinih farmaceutski prihvatljivih soli i njezinih estera;
 (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metilfenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksi propionske kiseline i njezinih farmaceutski prihvatljivih soli i njezinih estera;
 (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(4-metilfenil)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksi propionske kiseline i njezinih farmaceutski prihvatljivih soli i njezinih estera;
 (±) 3-{4-[2-(5-etil-2-fenilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksi propionske kiseline i njezinih farmaceutski prihvatljivih soli i njezinih estera;
 (+) 3-{4-[2-(5-etil-2-fenilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksi propionske kiseline i njezinih farmaceutski prihvatljivih soli i njezinih estera;
 (-) 3-{4-[2-(5-etil-2-fenilpirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksi propionske kiseline i njezinih farmaceutski prihvatljivih soli i njezinih estera;
 (±) 3-{4-[2-(5-metil-2-(furan-2-il)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksi propionske kiseline i njezinih farmaceutski prihvatljivih soli i njezinih estera;
 (+) 3-{4-[2-(5-metil-2-(furan-2-il)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksi propionske kiseline i njezinih farmaceutski prihvatljivih soli i njezinih estera;
 (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(furan-2-il)pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksi propionske kiseline i njezinih farmaceutski prihvatljivih soli i njezinih estera;

- [illegible]

- 5
- (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(5-metil-tiofen-2-il)-pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropionske kiseline i njezinih farmaceutski prihvatljivih soli i njezinih estera;
 - (±) 3- {4-[2-(5-metil-2-(piridin-2-il)-pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropionske kiseline i njezinih farmaceutski prihvatljivih soli i njezinih estera;
 - (+) 3- {4-[2-(5-metil-2-(piridin-2-il)-pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropionske kiseline i njezinih farmaceutski prihvatljivih soli i njezinih estera;
 - (-) 3-{4-[2-(5-metil-2-(piridin-2-il)-pirol-1-il)etoksi]fenil}-2-etoksipropionske kiseline i njezinih farmaceutski prihvatljivih soli i njezinih estera.