



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(21) Broj prijave:

HR P20010716A A2

HR P20010716A A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.⁷: **A 61 K 31/505**

A 61 P 3/10
C 07 D 241/44
C 07 D 498/04
C 07 D 401/14
C 07 D 239/42
C 07 D 451/02
C 07 D 451/14
C 07 D 471/04
C 07 D 491/10
C 07 D 487/08
C 07 D 409/12
C 07 D 405/12
C 07 D 491/04
C 07 D 401/04
C 07 D 417/12
C 07 D 409/14
C 07 D 487/04
C 07 D 513/10
C 07 D 417/14

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 01.10.2001.

(43) Datum objave prijave patenta u HR: 31.12.2002.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/IB00/00296

Datum podnošenja međunarodne prijave 16.03.2000.

(87) Broj međunarodne objave: WO 00/59510

Datum međunarodne objave 12.10.2000.

(31) Broj prve prijave: 60/127,437

(32) Datum podnošenja prve prijave: 01.04.1999.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(71) Podnositelj prijave:

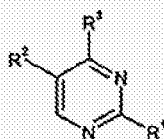
(72) Izumitelji:

Pfizer Products Inc., Eastern Point Road, Groton, 06340 CT, US
Margaret Yuhua Chu-Moyer, Eastern Point Road, Groton, 06340 CT, US
Jerry Anthony Murry, Eastern Point Road, Groton, 06340 CT, US
Banavara Lakshman Mylari, Eastern Point Road, Groton, 06340 CT, US
William James Zembrowski, Eastern Point Road, Groton, 06340 CT, US
Silvije HRASTE, Zagreb, HR

(74) Punomoćnik:

(54) Naziv izuma: **AMINOPIRIMIDINI KAO INHIBITORI SORBITOL-DEHIDROGENAZE**

(57) Sažetak: Ovaj izum odnosi se na spojeve formule (I) koji inhibiraju sorbitol-dehidrogenazu, gdje R^1 , R^2 i R^3 su definirani u specifikaciji. Ovaj izum također se odnosi na farmaceutske pripravke koji sadrže te spojeve, te na postupke liječenja ili sprječavanja dijabetičkih komplikacija, osobito dijabetičke neuropatije, dijabetičke nefropatije, dijabetičke mikroangiopatije, dijabetičke makroangiopatije i dijabetičke kardiomiopatije, primjenom takvih spojeva na sisavcu koji pati od dijabetesa, te je stoga u opasnosti od razvoja tih komplikacija. Ovaj izum također se odnosi na farmaceutske pripravke koji sadrže kombinaciju spoja formule (I) iz ovog izuma s inhibitorom NHE-1, te na postupke liječenja kardiomiopatije i drugih sa srcem povezanih problema. Ovaj izum također se odnosi na izvjesne međuprodukte koje se upotrebljava u sintezi spojeva formule (I), te na postupke dobivanja tih međuprodukata.



(I)

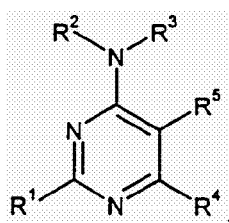
HR P20010716A A2

OPIS IZUMA

Ovaj izum odnosi se na nove derivate pirimidina, te na upotrebu takvih derivata i srodnih spojeva u inhibiciji sorbitol-dehidrogenaze (SDH), snižavanju razina fruktoze odnosno liječenju ili sprječavanju dijabetičkih komplikacija, poput dijabetičke neuropatije, dijabetičke retinopatije, dijabetičke nefropatije, dijabetičke kardiomiopatije, dijabetičke mikroangiopatije i dijabetičke makroangiopatije kod sisavaca. Ovaj izum se također odnosi na farmaceutske pripravke koji sadrže takve derivate pirimidina i srodne spojeve. Ovaj izum se također odnosi na farmaceutske pripravke koji sadrže kombinaciju inhibitora sorbitol-dehidrogenaze formule I s inhibitorom aldoza-reduktaze, te na upotrebu takvih pripravaka u liječenju ili sprječavanju dijabetičkih komplikacija kod sisavaca. Ovaj izum se također odnosi na farmaceutske pripravke koji sadrže kombinaciju inhibitora sorbitol-dehidrogenaze formule I s inhibitorom NHE-1, te na upotrebu takvih pripravaka u ublažavanju ozljede tkiva nastale zbog ishemije, osobito radi sprječavanja perioperativne ozljede miokarda nastale zbog ishemije.

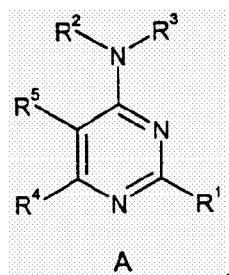
S. Ao i suradnici: "Metabolism", 40, 77-87, (1991.) navode da do signifikantnog poboljšanja živaca dijabetičkih štakora (temelji se na brzini živčane provodljivosti) dolazi nakon farmakološki izazvanog sniženja razine fruktoze u živcima, te da je takvo poboljšanje u većoj korelaciji sa sniženjem razine fruktoze u živcima, nego s odgovarajućim sniženjem razine sorbitola. Slične rezultate navodi se u N.E. Cameron i M. A. Cotter: "Diabetic Medicine", 8, Dodatak 1, 35A-36A, (1991.). U oba ova slučaja, snižavanje razine fruktoze u živcima postignuto je relativno visokim dozama inhibitora aldoza-reduktaze, čime se sprječava nastajanje sorbitola, prekursora fruktoze, iz glukoze, putem enzima aldoza-reduktaze.

US patenti br. 5,138,058 i 5,215,990, koji su ovdje uključeni kao reference, oba otkrivaju spojeve formule



gdje R¹, R², R³, R⁴ i R⁵ su kako je definirano u navedenom dokumentu. Za navedene spojeve navodi se da su korisni kao sredstva kod traženja inhibitora aldoza-reduktaze, stoga što ti spojevi uzrokuju nakupljanje sorbitola.

Zajednički naznačeni US patenti br. 5,728,704 i 5,866,578, koji su ovdje uključeni kao reference, oba otkrivaju spojeve formule A,

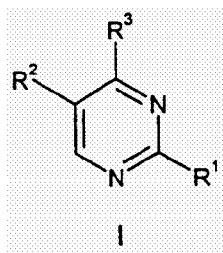


gdje R¹ do R⁵ su kako je definirano u navedenim dokumentima. US patent br. 5,728,704 otkriva da su spojevi sorbitol-dehidrogenaze korisni u liječenju dijabetičkih komplikacija.

Derivati pirimidina formule I, kako je definirano niže, i njihovi farmaceutski prihvatljive soli, snižavaju razinu fruktoze u tkivima sisavaca pogođenih dijabetesom (npr. živčano, bubrežno i tkivo mrežnice), te su korisni u liječenju i sprječavanju gore navedenih dijabetičkih komplikacija. Ovi spojevi, ili njihovi derivati su *in vivo* inhibitori enzima sorbitol-dehidrogenaze, koji katalizira oksidaciju sorbitola u fruktozu.

Bit izuma

Ovaj izum odnosi se na spoj formule I



5

njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljivu sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka,

gdje:

10

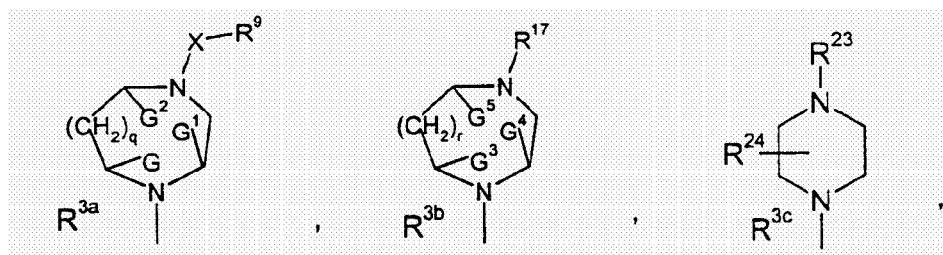
R^1 je formil, acetil, propionil, karbamoil ili $-C(OH)R^4R^5$;

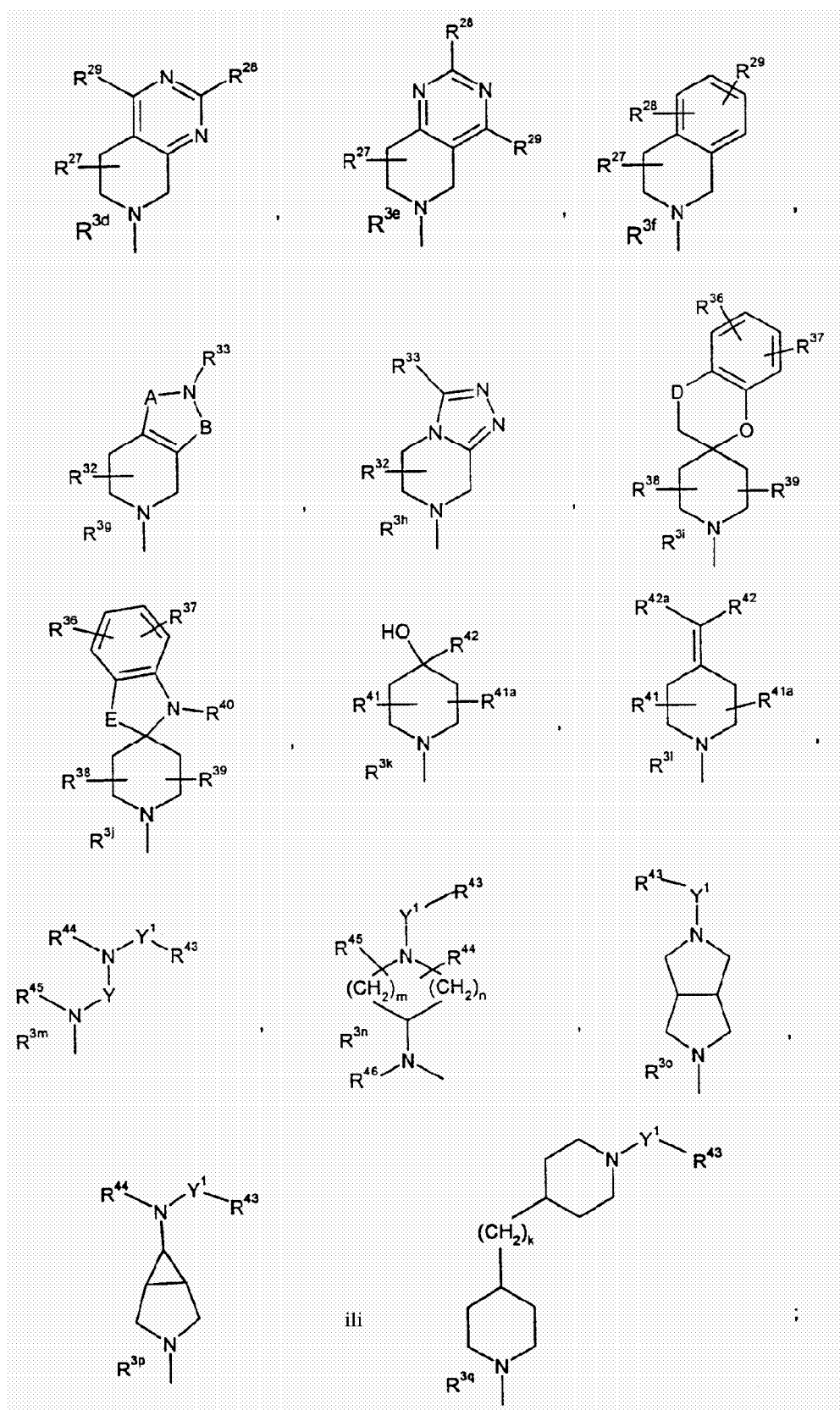
R^4 i R^5 svaki neovisno su vodik, metil, etil ili hidroksi- (C_1-C_3) alkil;

R^2 je vodik, (C_1-C_4) alkil ili (C_1-C_4) alkoksi;

15

R^3 je radikal formule





gdje navedeni radikal formule R^{3a} je dodatno supstituiran na prstenu s R⁶, R⁷ i R⁸;

5 navedeni radikal formule R^{3a} je dodatno supstituiran na prstenu s R⁸, R¹⁹ i R²⁰;

G, G¹ i G² se uzima odvojeno, a svaki je vodik, a R⁶ je vodik, (C₁-C₄)alkil, (C₁-C₄)alkoksikarbonil, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkil, hidroksi-(C₁-C₄)alkil ili fenil su izborno i neovisno supstituirani s do 3 hidroksi, halo, hiroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila ili (C₁-C₄)alkoksi, gdje navedeni (C₁-C₄)alkil u definiciji R⁶ i navedeni (C₁-C₄)alkoksi u definiciji R⁶ su izborno i neovisno supstituirani s najviše 5 fluora; R⁷ i R⁸ su svaki neovisno vodik ili (C₁-C₄)alkil; ili

G i G¹ se uzima zajedno i jesu (C₁-C₃)alkilen, a R⁶, R⁷, R⁸ i G² su vodik; ili

G¹ i G² se uzima zajedno i jesu (C₁-C₃)alkilen, a R⁶, R⁷, R⁸ i G je vodik;

q je 0 ili 1;

X je kovalentna veza, -(C=NR¹⁰)-, oksikarbonil, vinilenilkarbonil, oksi(C₁-C₄)alkilenilkarbonil, (C₁-C₄)alkilenilkarbonil, (C₃-C₄)alkenilkarbonil, tio(C₁-C₄)alkilenilkarbonil, vinilenilsulfonil, sulfinil-(C₁-C₄)alkilenilkarbonil, sulfonil-(C₁-C₄)alkilenilkarbonil ili karbonil(C₀-C₄)alkilenilkarbonil; gdje navedeni oksi(C₁-C₄)alkilenilkarbonil, (C₁-C₄)alkilenilkarbonil, (C₃-C₄)alkenilkarbonil i tio(C₁-C₄)alkilenilkarbonil u definiciji X su svaki izborno i neovisno supstituirani s do 2 (C₁-C₄)alkila, benzila ili Ar; gdje navedeni vinilenilsulfonil i navedeni vinilenilkarbonil u definiciji X su izborno i neovisno supstituirani na 1 ili 2 vinilenilna ugljika (C₁-C₄)alkilom, benzilom ili Ar; te navedeni karbonil(C₀-C₄)alkilenilkarbonil u definiciji X je izborno i neovisno supstituiran s do 3 (C₁-C₄)alkila, benzila ili Ar;

R¹⁰ je vodik ili (C₁-C₄)alkil;

R⁹ je (C₃-C₇)cikloalkil, Ar¹-(C₀-C₃)alkilenil ili (C₁-C₆)alkil, izborno supstituiran s do 5 fluorova; uz uvjet da kada q = 0, a X kovalentna veza, oksikarbonil ili (C₁-C₄)alkilenilkarbonil, R⁹ nije (C₁-C₆)alkil;

Ar i Ar¹ su neovisno potpuno zasićeni, djelomice zasićeni i potpuno nezasićeni 5-8-eročlani prsten, koji izborno sadrži do 4 heteroatoma, koje se neovisno bira između kisika, sumpora i dušika, ili biciklički prsten, koji se sastoji od 2 kondenzirana, neovisno potpuno zasićena, djelomice zasićena i potpuno nezasićena 5-7-eročlana prstena, uzetih neovisno, koji izborno sadrže do 4 heteroatoma, koje se neovisno bira između dušika, sumpora i kisika, ili triciklički prsten, koji se sastoji od 3 kondenzirana, neovisno potpuno zasićena, djelomice zasićena i potpuno nezasićena 5-7-eročlana prstena, uzetih neovisno, koji izborno sadrže do 4 heteroatoma, koje se neovisno bira između dušika, sumpora i kisika, gdje navedeni potpuno zasićeni, djelomice zasićeni i potpuno nezasićeni monociklički prsten, biciklički prsten ili triciklički prsten izborno sadrže jednu ili dvije grupe supstituirane na ugljiku, ili jednu ili dvije grupe supstituirane na sumporu.

Ar i Ar¹ su izborno i neovisno supstituirani na ugljiku ili dušiku, na jednom prstenu ako je ostatak monociklički, na jednom ili oba prstena ako ostatak je biciklički, ili na jednom, dva ili tri prstena ako je ostatak triciklički, s do ukupno 4 supstituenta, koje se neovisno bira između R¹¹, R¹², R¹³ i R¹⁴; gdje R¹¹, R¹², R¹³ i R¹⁴ se svakog uzima odvojeno, a svaki je neovisno halo formil, (C₁-C₆)alkoksikarbonil, (C₁-C₆)alkeniloksikarbonil, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkil, C(OH)R¹⁵R¹⁶, naftil, fenil, imidazolil, piridil, triazolil, morfolinil, (C₀-C₄)alkilsulfamoil, N-(C₁-C₄)alkilkarbamoil, N,N-di-(C₁-C₄)alkilkarbamoil, N-fenilkarbamoil, N-(C₁-C₄)alkil-N-fenilkarbamoil, N,N-difenilkarbamoil, (C₁-C₄)alkilkarbonilamido, (C₃-C₇)cikloalkilkarbonilamido, fenilkarbonilamido, piperidinil, pirolidinil, piperazinil, cijano, benzimidazolil, amino, anilino, pirimidil, oksazolil, izoksazolil, tetrazolil, tienil, tiazolil, benzotiazolil, pirolil, pirazolil, tetrahidrokinolil, tetrahidroizokinolil, benzoksazolil, piridazinil, piridiloksi, pridilsulfanil, furanil, 8-(C₁-C₄)alkil-3,8-aza[3.2.1]biciklooktil, 3,5-diokso-1,2,4-triazinil, fenoksi, tiofenoksi, (C₁-C₄)alkilsulfanil, (C₁-C₄)alkilsulfonil, (C₃-C₇)cikloalkil, (C₁-C₄)alkil, izborno supstituiran s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi, izborno supstituiran s do 5 fluorova; gdje navedeni naftil, fenil, piridil, piperidinil, benzimidazolil, pirimidil, tienil, benzotiazolil, pirolil, tetrahidrokinolil, tetrahidroizokinolil, benzoksazolil, piridazinil, piridiloksi, pridilsulfanil, furanil, tiofenoksi, anilino i fenoksi u definiciji R¹¹, R¹², R¹³ i R¹⁴ su izborno supstituirani s do 3 supstituenta, koje se neovisno bira između hidroksi, halo, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila izborno supstituiranog s do 5 fluorova i (C₁-C₄)alkoksi izborno supstituiranog s do 5 fluorova; gdje navedeni imidazolil, oksazolil, tiazolil i pirazolil u definiciji R¹¹, R¹², R¹³ i R¹⁴ su izborno supstituirani s do 2 supstituenta, koje se neovisno bira između hidroksi, halo, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila izborno supstituiranog s do 5 fluorova i (C₁-C₄)alkoksi izborno supstituiranog s do 5 fluorova; gdje navedeni morfolinil u definiciji R¹¹, R¹², R¹³ i R¹⁴ je izborno supstituiran s do 2 supstituenta, koje se neovisno bira između (C₁-C₄)alkila; gdje navedeni pirolidinil u definiciji R¹¹, R¹², R¹³ i R¹⁴ je izborno supstituiran s do 2 supstituenta, koje se neovisno bira između hidroksi, hidroksi-(C₁-C₃)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila izborno supstituiranog s do 5 fluorova i (C₁-C₄)alkoksi izborno supstituiranog s do 5 fluorova; gdje navedeni piperazinil u definiciji R¹¹, R¹², R¹³ i R¹⁴ je izborno supstituiran s do 3 supstituenta, koje se neovisno bira između (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, hidroksi-(C₁-C₃)alkila, fenila, piridila, (C₀-C₄)alkilsulfamoila, (C₁-C₄)alkila izborno supstituiranog s do 5 fluorova i

(C₁-C₄)alkoksi izbornu supstituiranog s do 5 fluorova; gdje navedeni triazolil u definiciji R¹¹, R¹², R¹³ i R¹⁴ je izbornu supstituiran s hidroksi, halo, hidroksi-(C₁-C₄)alkilom, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkilom, (C₁-C₄)alkilom izbornu supstituiranim s do 5 fluorova i (C₁-C₄)alkoksi izbornu supstituiranim s do 5 fluorova; gdje navedeni tetrazolil u definiciji R¹¹, R¹², R¹³ i R¹⁴ je izbornu supstituiran s hidroksi-(C₂-C₃)alkilom ili (C₁-C₄)alkilom izbornu supstituiranim s do 5 fluorova; te gdje navedeni fenil i piridil, koji su izbornu supstituirani na piperazinu u definiciji R¹¹, R¹², R¹³ i R¹⁴, su izbornu supstituirani s do 3 hidroksi, halo, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila izbornu supstituiranog s do 5 fluorova i (C₁-C₄)alkoksi izbornu supstituiranog s do 5 fluorova;

R¹¹ i R¹² se uzima zajedno na susjednim ugljikovim atomima i jesu -CH₂OC(CH₃)₂OCH₂- ili -O-(CH₂)_p-O-, a R¹³ i R¹⁴ se uzima odvojeno i svaki neovisno su vodik ili (C₁-C₄)alkil;

p je 1, 2 ili 3;

R¹⁵ i R¹⁶ se uzima odvojeno i svaki neovisno su vodik, (C₁-C₄)alkil izbornu supstituiran s do 5 fluora; ili R¹⁵ i a R¹⁶ se uzima neovisno, a R¹⁵ je vodik i R¹⁶ je (C₃-C₆)cikloalkil, hidroksi-(C₁-C₃)alkil, fenil, piridil, pirimidil, tienil, furanil, tiazolil, oksazolil, imidazolil, benzotiazolil ili benzoksazolil; ili R¹⁵ i R¹⁶ se uzima zajedno i jesu (C₃-C₆)alkilen;

G³, G⁴ i G⁵ se uzima odvojeno i svaki su vodik; *r* je 0; R¹⁸ je vodik, (C₁-C₄)alkil, (C₁-C₄)alkoksikarbonil, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkil, hidroksi-(C₁-C₄)alkil ili fenil izbornu i neovisno supstituiran s do 3 hidroksi, halo, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila ili (C₁-C₄)alkoksi, gdje navedeni (C₁-C₄)alkil u definiciji R⁶ i navedeni (C₁-C₄)alkoksi u definiciji R⁶ su izbornu i neovisno supstituirani s do 5 fluorova; gdje i R¹⁹ i R²⁰ su neovisno (C₁-C₄)alkil; ili

G³, G⁴ i G⁵ se uzima odvojeno i svaki su vodik; *r* je 1; R¹⁸ je vodik, (C₁-C₄)alkil, (C₁-C₄)alkoksikarbonil, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkil, hidroksi-(C₁-C₄)alkil ili fenil izbornu i neovisno supstituiran s do 3 hidroksi, halo, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila ili (C₁-C₄)alkoksi, gdje navedeni (C₁-C₄)alkil u definiciji R⁶ i navedeni (C₁-C₄)alkoksi u definiciji R⁶ su izbornu i neovisno supstituirani s do 5 fluorova; gdje i R¹⁹ i R²⁰ su neovisno (C₁-C₄)alkil; ili

G³ i G⁴ se uzima zajedno i jesu (C₁-C₃)alkilen; *r* je 0 ili 1; i R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ i G⁵ su vodik; ili

G⁴ i G⁵ se uzima zajedno i jesu (C₁-C₃)alkilen; *r* je 0 ili 1; i R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ i G⁵ su vodik;

R¹⁷ je SO₂NR²¹R²², (C₁-C₆)alkoksikarbonil, (C₁-C₆)alkilkarbonil, Ar²-karbonil, (C₁-C₆)alkilsulfonyl, (C₁-C₆)alkilsulfinil, Ar²-sulfonyl, Ar²-sulfinil i (C₁-C₆)alkil;

R²¹ i R²² se uzima odvojeno i svakog se neovisno bira između vodika, (C₁-C₆)alkila, (C₃-C₇)cikloalkila i Ar²-(C₀-C₄)alkilenila; ili

R²¹ i R²² se uzima zajedno s dušikovim atomom na koji su vezani, kako bi tvorili azetidil, pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, azepinil, azabicyklo[3.2.2]nonanil, azabicyklo[2.2.1]heptil, 6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepinil, 1,2,3,4-tetrahidro-izokinolil ili 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidil; gdje navedeni azetidil u definiciji R²¹ i R²² je izbornu i neovisno supstituiran s jednim supstituentom, kojeg se bira između hidroksi, amino, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila izbornu supstituiranog s do 5 fluorova i (C₁-C₄)alkoksi izbornu supstituiranog s do 5 fluorova; gdje navedeni pirolidinil, piperidinil, azepinil u definiciji R²¹ i R²² su izbornu i neovisno supstituirani s do 2 supstituenta, koje se neovisno bira između hidroksi, amino, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila izbornu supstituiranog s do 5 fluorova i (C₁-C₄)alkoksi izbornu supstituiranog s do 5 fluorova; gdje navedeni morfolinil u definiciji R²¹ i R²² je izbornu supstituiran s do 2 supstituenta, koje se neovisno bira između hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila izbornu supstituiranog s do 5 fluorova i (C₁-C₄)alkoksi izbornu supstituiranog s do 5 fluorova; gdje navedeni piperazinil u definiciji R²¹ i R²² je izbornu i neovisno supstituiran s do 3 supstituenta, koje se neovisno bira između fenila, piridila, pirimidila, (C₁-C₄)alkoksikarbonila i (C₁-C₄)alkila izbornu supstituiranog s do 5 fluorova; gdje navedeni 1,2,3,4-tetrahidro-izokinolil i navedeni 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidil u definiciji R²¹ i R²² su izbornu i neovisno supstituirani s do 3 supstituenta, koje se neovisno bira između hidroksi, amino, halo, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila izbornu supstituiranog s do 5 fluorova i (C₁-C₄)alkoksi izbornu supstituiranog s do 5 fluorova; te gdje navedeni 6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepinil u definiciji R²¹ i R²² je izbornu supstituiran s do 4 supstituenta, koje se neovisno bira između hidroksi, amino, halo, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila izbornu supstituiranog s do 5 fluorova i (C₁-C₄)alkoksi izbornu supstituiranog s do 5 fluorova; gdje navedeni pirimidil, piridil i fenil, koji su izbornu supstituirani na navedenom piperazinu u definiciji R²¹ i R²², je izbornu supstituiran s do 3 supstituenta, koje se bira između hidroksi, amino,

hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila izbornog supstituiranog s do 5 fluorova i (C₁-C₄)alkoksi izbornog supstituiranog s do 5 fluorova;

Ar² je neovisno definiran u definiciji Ar i Ar¹, gore;

navedeni Ar² je izbornog i neovisno supstituiran kao u definiciji Ar i Ar¹, gore;

R²³ je CONR²⁵R²⁶ ili SO₂R²⁵R²⁶, gdje je R²⁵ vodik (C₁-C₄)alkil ili Ar³-(C₀-C₄)alkenil, a R²⁶ je Ar³-(C₀-C₄)alkenil; uz uvjet da kada Ar³ je fenil, naftil ili bifenil, R²³ ne može biti CONR²⁵R²⁶, gdje R²⁵ je vodik ili Ar³, a R²⁶ je Ar³;

R²⁴ je vodik, (C₁-C₄)alkil, (C₁-C₄)alkoksikarbonil, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkil, hidroksi-(C₁-C₄)alkil ili fenil izbornog i neovisno supstituiranog s do 3 hidroksi, halo, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila ili (C₁-C₄)alkoksi, gdje navedeni (C₁-C₄)alkil u definiciji R⁶ i navedeni (C₁-C₄)alkoksi u definiciji R⁶ su izbornog i neovisno supstituirani s do 5 fluorova;

Ar³ je neovisno definiran u definiciji Ar i Ar¹, gore;

navedeni Ar³ je izbornog i neovisno supstituiran kao u definiciji Ar i Ar¹, gore;

R²⁷ je vodik ili (C₁-C₄)alkil;

R²⁸ i R²⁹ svaki neovisno su vodik, hidroksi, halo, hidroksi-(C₁-C₄)alkil, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkil, (C₁-C₄)alkil, izbornog supstituiranog s do 5 fluorova, (C₁-C₄)alkoksi, izbornog supstituiranog s do 5 fluorova, fenil, piridil, pirimidil, tienil, furanil, tiazolil, oksazolil, fenoksi, tiofenoksi, SO₂NR³⁰R³¹, CONR³⁰R³¹ ili NR³⁰R³¹; gdje navedeni tienil, pirimidil, furanil, tiazolil i oksazolil u definiciji R²⁸ i R²⁹ su izbornog supstituirani s do 2 hidroksi, halo, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila izbornog supstituiranog s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi izbornog supstituiranog s do 5 fluorova; gdje navedeni fenil, piridil, fenoksi i tiofenoksi u definiciji R²⁸ i R²⁹ su izbornog supstituirani s do 3 hidroksi, halo, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila izbornog supstituiranog s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi izbornog supstituiranog s do 5 fluorova;

R³⁰ i R³¹ svaki neovisno su vodik, (C₁-C₄)alkil, (C₃-C₇)cikloalkil ili fenil, gdje navedeni fenil je izbornog supstituiranog s do 3 hidroksi, halo, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila izbornog supstituiranih s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi izbornog supstituiranih s do 5 fluorova; ili

R³⁰ i R³¹ se uzima zajedno s dušikom na koji su vezani, kako bi tvorili indolinil, pirolidinil, piperidinil, piperazinil ili morfolinil; gdje navedeni pirolidinil i piperidinil u definiciji R³⁰ i R³¹ su izbornog supstituirani s do 2 hidroksi, amino, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila izbornog supstituiranih s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi izbornog supstituiranih s do 5 fluorova; gdje navedeni indolinil i piperazinil u definiciji R³⁰ i R³¹ su izbornog supstituirani s do 3 hidroksi, amino, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksikarbonila, (C₁-C₄)alkila izbornog supstituirana s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi izbornog supstituirana s do 5 fluorova; gdje navedeni morfolinil u definiciji R³⁰ i R³¹ je izbornog supstituiranog s do 2 supstituenta, koje se neovisno bira između hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila izbornog supstituiranog s do 5 fluorova i (C₁-C₄)alkoksi izbornog supstituiranog s do 5 fluorova;

A je N, izbornog supstituiran vodikom ili (C₁-C₄)alkil, a B je karbonil; ili

A je karbonil, a B je N, izbornog supstituiran vodikom ili (C₁-C₄)alkil;

R³² je vodik ili (C₁-C₄)alkil;

R³³ je fenil, piridil, pirimidil, tiazolil, oksazolil, benzil, kinolil, izokinolil, ftalizinil, kinoksanilil, benzotiazolil, benzofuranil ili benzotienil; gdje navedeni fenil, piridil, pirimidil, tiazolil, oksazolil, benzil, kinolil, izokinolil, ftalizinil, kinoksanilil, benzotiazolil, benzoksazolil, benzofuranil i benzotienil u definiciji R³³ su izbornog supstituirani s do 3 fenila, fenoksi, NR³⁴R³⁵, halo, hidroksi, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila izbornog supstituiranog s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi izbornog supstituiranog s do 5 fluorova;

R³⁴ i R³⁵ su svaki neovisno vodik, (C₁-C₄)alkil, fenil ili fenilsulfonil; gdje navedeni fenil i fenilsulfonil u definiciji R³⁴ i R³⁵ su izbornog supstituirani s do 3 halo, hidroksi, (C₁-C₄)alkila izbornog supstituirana s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi izbornog supstituirana s do 5 fluorova;

D je CO, CHOH ili CH₂;

E je O, NH ili S;

R^{36} i R^{37} se uzima odvojeno i svaki neovisno su vodik, halo, cijano, hidroksi, amino, (C₁-C₆)alkilamino, di-(C₁-C₆)alkilamino, pirolidino, piperidino, morfolino, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkil, hidroksi-(C₁-C₄)alkil, Ar⁴, (C₁-C₄)alkil, izbornu supstituiran s do 5 fluorova;

R^{38} , R^{39} i R^{40} su svaki neovisno vodik ili (C₁-C₄)-alikil;

Ar⁴ je fenil, furanil, tienil, piridil, pirimidil, pirazinil ili piridazinil; gdje navedeni Ar⁴ je izbornu supstituiran s do 3 hidroksi, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, halo, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila izbornu supstituirana s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi izbornu supstituirana s do 5 fluorova; ili

R^{36} i R^{37} se uzima zajedno na susjednim ugljikovim atomima i jesu -O-(CH₂)_t-O-;

t je 1, 2 ili 3;

Y je (C₂-C₆)alkilen;

R^{44} , R^{45} i R^{46} su svaki neovisno vodik ili (C₁-C₄)alkil;

m i *n* su svaki neovisno 1, 2 ili 3, uz uvjet da zbroj *m* i *n* je 2,3 ili 4;

k je 0, 1, 2, 3 ili 4;

Y¹ je kovalentna veza, karbonil, sulfonil ili oksikarbonil;

R^{43} je (C₃-C₇)cikloalkil, Ar⁵-(C₀-C₄)alkilenil, NR⁴⁷R⁴⁸ ili (C₁-C₆)alkil izbornu supstituiran s 1-5 fluora; uz uvjet da kada Y¹ je kovalentna veza ili oksikarbonil, R^{43} nije NR⁴⁷R⁴⁸;

R^{47} i R^{48} se uzima odvojeno i svakog neovisno se bira između vodika, Ar⁵, (C₁-C₆)alkila i Ar⁵-(C₀-C₄)alkilenila; ili

R^{47} i R^{48} se uzima zajedno s dušikovim atomom za koji su vezani, kako bi tvorili azetidil, pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, azepinil, azabicyklo[3.2.2]nonanil, azabicyklo[2.2.1]heptil, 1,2,3,4-tetrahidroizokinolil, 6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepinil ili 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidil; gdje navedeni azetidil u definiciji R^{47} i R^{48} su izbornu supstituirani s 1 hidroksi, amino, hidroksi-(C₁-C₄)alkilom, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkilom, (C₁-C₄)alkilom izbornu supstituiranim s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi izbornu supstituiranim s do 5 fluorova; gdje navedeni pirolidinil, piperidinil i azepinil u definiciji R^{47} i R^{48} su izbornu supstituirani s do 2 hidroksi, amino, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila izbornu supstituirana s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi izbornu supstituirana s do 5 fluorova; gdje navedeni piperazinil, 1,2,3,4-tetrahidroizokinolil i 5,6,7,8-tetrahidro[4,3-d]pirimidil u definiciji R^{47} i R^{48} su izbornu supstituirani s do 3 hidroksi, amino, halo, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila izbornu supstituirana s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi izbornu supstituirana s do 5 fluorova; te gdje navedeni 6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepinil u definiciji R^{47} i R^{48} su izbornu supstituirani s do 4 hidroksi, amino, halo, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila izbornu supstituirana s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi izbornu supstituirana s do 5 fluorova;

Ar⁵ je neovisno definiran u definiciji Ar i Ar¹;

Ar⁵ je izbornu supstituiran kao u definiciji Ar i Ar¹;

R^{42} i R^{42a} su neovisno vodik, (C₃-C₇)cikloalkil, Ar⁶-(C₀-C₃)alkilenil, Ar⁶-(C₂-C₄)alkenil, Ar⁶-karbonil ili (C₁-C₆)alkil, izbornu supstituiran s do 5 fluorova;

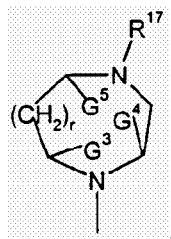
Ar⁶ je neovisno definiran u definiciji Ar i Ar¹, gore;

Ar⁶ je izbornu i neovisno supstituiran kao u definiciji Ar i Ar¹, gore; i

R^{41} i R^{41a} svaki neovisno su vodik ili (C₁-C₄)alkil.

Poželjna grupa spojeva formule I, označena kao Grupa A, jesu oni spojevi formule I, njihovi predlijekovi i farmaceutski prihvatljive soli navedenih spojeva ili navedenih predlijekova, gdje:

R^3 je



supstituiran s R^{18} , R^{19} ili R^{20} ;

G^3 , G^4 i G^5 se uzima odvojeno, a svaki neovisno su vodik, r je 0, a R^{18} je vodik, (C_1-C_4) alkil, (C_1-C_4) alkoksikarbonil ili fenil, izborno supstituiran s do 3 hidroksi, halo, hidroksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkila izborno supstituirana s do 5 fluorova ili (C_1-C_4) alkoksi izborno supstituirana s do 5 fluorova; R^{19} i R^{20} su svaki neovisno (C_1-C_4) alkil;

G^3 , G^4 i G^5 se uzima odvojeno, a svaki neovisno su vodik; r je 1; i R^{18} je vodik, (C_1-C_4) alkil, (C_1-C_4) alkoksikarbonil ili fenil, izborno supstituiran s do 3 hidroksi, halo, hidroksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkila izborno supstituirana s do 5 fluorova ili (C_1-C_4) alkoksi izborno supstituirana s do 5 fluorova; R^{19} i R^{20} su svaki neovisno vodik ili (C_1-C_4) alkil; ili

G^3 i G^4 se uzima odvojeno i jesu (C_1-C_3) alkilen; r je 0 ili 1; a R^{18} , R^{19} , R^{20} i G^5 su vodik; ili

G^4 i G^5 se uzima zajedno i jesu (C_1-C_3) alkilen; r je 0 ili 1; a R^{18} , R^{19} , R^{20} i G^3 su vodik;

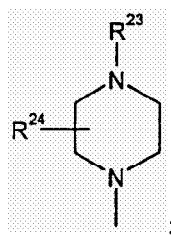
R^{17} je $SO_2NR^{21}R^{22}$, $CONR^{21}R^{22}$, (C_1-C_6) alkoksikarbonil, (C_1-C_6) alkilkarbonil, Ar^2 -karbonil, (C_1-C_6) alkilsulfonil, (C_1-C_6) alkilsulfinil, Ar^2 -sulfonil, Ar^2 -sulfinil i (C_1-C_6) alkil;

R^{21} i R^{22} se uzima odvojeno, a svakog se neovisno bira između vodika, (C_1-C_6) alkila, (C_3-C_7) cikloalkila i Ar^2 - (C_0-C_4) alkilenila; ili

R^{21} i R^{22} se uzima zajedno s dušikovim atomom na koji su vezani, kako bi tvorili azetidini, pirolidini, piperidini, piperazini, morfolini, azepini, azabiklo[3.2.2]nonani, azabiklo[2.2.1]heptili, 6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepini, 1,2,3,4-tetrahidro-izokinolili ili 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidili; gdje navedeni azetidini u definiciji R^{21} i R^{22} je izborno i neovisno supstituiran s jednim supstituentom, kojeg se bira između hidroksi, amino, hidroksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkila izborno supstituiranog s do 5 fluorova i (C_1-C_4) alkoksi izborno supstituiranog s do 5 fluorova; gdje navedeni pirolidini, piperidini, morfolini, azepini u definiciji R^{21} i R^{22} su izborno i neovisno supstituirani s do 2 supstituenta, koje se neovisno bira između hidroksi, amino, hidroksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkila izborno supstituiranog s do 5 fluorova i (C_1-C_4) alkoksi izborno supstituiranog s do 5 fluorova; gdje navedeni morfolini u definiciji R^{21} i R^{22} je izborno supstituiran s do 2 supstituenta, koje se neovisno bira između hidroksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkila izborno supstituiranog s do 5 fluorova; gdje navedeni 1,2,3,4-tetrahidro-izokinolili i navedeni 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidili u definiciji R^{21} i R^{22} su izborno i neovisno supstituirani s do 3 supstituenta, koje se neovisno bira između hidroksi, amino, halo, hidroksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkila izborno supstituiranog s do 5 fluorova i (C_1-C_4) alkoksi izborno supstituiranog s do 5 fluorova; gdje navedeni pirimidili, piridili i fenili, koji su izborno supstituirani na navedenom piperazinu u definiciji R^{21} i R^{22} , je izborno supstituiran s do 3 supstituenta, koje se bira između hidroksi, amino, hidroksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkila izborno supstituiranog s do 5 fluorova i (C_1-C_4) alkoksi izborno supstituiranog s do 5 fluorova; te gdje navedeni 6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepini u definiciji R^{21} i R^{22} je izborno supstituiran s do 4 supstituenta, koje se neovisno bira između hidroksi, amino, halo, hidroksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkila izborno supstituiranog s do 5 fluorova i (C_1-C_4) alkoksi izborno supstituiranog s do 5 fluorova.

Druga poželjna grupa spojeva formule I, označena kao Grupa B, jesu oni spojevi formule I, njihovi predlijekovi i farmaceutski prihvatljive soli navedenih spojeva i navedenih predlijekova, gdje:

R^3 je

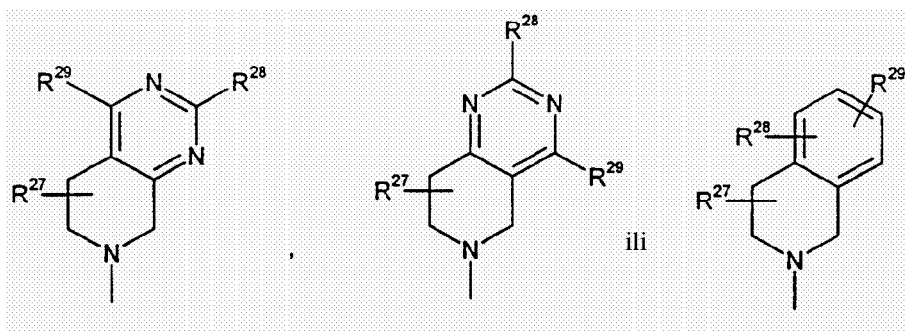


R²³ je CONR²⁵R²⁶, SO₂R²⁵R²⁶, gdje R²⁵ je vodik, (C₁-C₄)alkil ili Ar³-(C₀-C₄)alkilenil, a R²⁶ je Ar³-(C₀-C₄)alkilenil; uz uvjet da kada Ar³ je fenil, naftil ili bifenil, R²³ ne može biti CONR²⁵R²⁶, gdje R²⁵ je vodik ili Ar³, a R²⁶ je Ar³;

R²⁴ je vodik, (C₁-C₄)alkil, (C₁-C₄)alkoksikarbonil ili fenil izborna supstituiran s do 3 (C₁-C₄)alkila izborna supstituirana s do 5 fluorova, (C₁-C₄)alkoksi izborna supstituirana s do 5 fluorova, hidroksi, halo ili hidroksi-(C₁-C₃)alkila.

Slijedeća poželjna grupa spojeva formule I, označena kao Grupa C, jesu spojevi formule I, njihovi predlijekovi i farmaceutski prihvatljive soli navedenih spojeva ili navedenih predlijekova, gdje:

R³ je



R²⁷ je vodik ili (C₁-C₄)alkil;

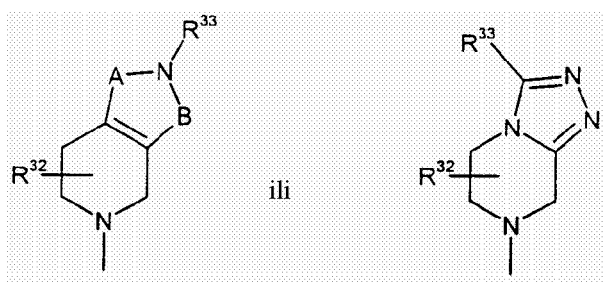
R²⁸ i R²⁹ su svaki neovisno vodik, hidroksi, halo, hidroksi-(C₁-C₄)alkil, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkil, (C₁-C₄)alkil, izborna supstituiran s do 5 fluorova, fenil, piridil, pirimidil, tienil, furanil, tiazolil, oksazolil, fenoksi, tiofenoksi, SO₂NR³⁰R³¹, CONR³⁰R³¹ ili NR³⁰R³¹; gdje navedeni tienil, pirimidil, furanil, tiazolil i oksazolil u definiciji R²⁸ i R²⁹ su izborna supstituirani s do 2 hidroksi, halo, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila izborna supstituirana s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi izborna supstituirana s do 5 fluorova; gdje navedeni fenil, piridil, fenoksi i tiofenoksi u definiciji R²⁸ i R²⁹ su izborna supstituirani s do 3 hidroksi, halo, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila izborna supstituirana s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi izborna supstituirana s do 5 fluorova;

R³⁰ i R³¹ su svaki neovisno vodik, (C₁-C₄)alkil, (C₃-C₇)cikloalkil ili fenil, gdje navedeni fenil je izborna supstituiran s do 3 hidroksi, halo, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila izborna supstituirana s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi izborna supstituirana s do 5 fluorova; ili

R³⁰ i R³¹ se uzima zajedno s dušikom na koji su vezani, kako bi tvorili indolinil, pirolidinil, piperidinil, piperazinil ili morfolinil; gdje navedeni pirolidinil i piperidinil u definiciji R³⁰ i R³¹ su izborna supstituirani s do 2 hidroksi, amino, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila izborna supstituirana s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi izborna supstituirana s do 5 fluorova; gdje navedeni indolinil i piperazinil u definiciji R³⁰ i R³¹ su izborna supstituirani s do 3 hidroksi, amino, ili hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksikarbonila, (C₁-C₄)alkila izborna supstituirana s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi izborna supstituirana s do 5 fluorova; gdje navedeni morfolinil u definiciji R³⁰ i R³¹ je izborna supstituiran s do 2 supstituenta, koje se neovisno bira između hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila izborna supstituirana s do 5 fluorova i (C₁-C₄)alkoksi izborna supstituirana s do 5 fluorova.

Još jedna poželjna grupa spojeva formule I, označena kao Grupa D, jesu spojevi formule I, njihovi predlijekovi i farmaceutski prihvatljive soli navedenih spojeva i navedenih predlijekova, gdje:

R³ je



A je N, izborno supstituiran vodikom ili (C₁-C₄)alkilom, a B je karbonil;

5 ili A je karbonil, a B je N, izborno supstituiran vodikom ili (C₁-C₄)alkilom;

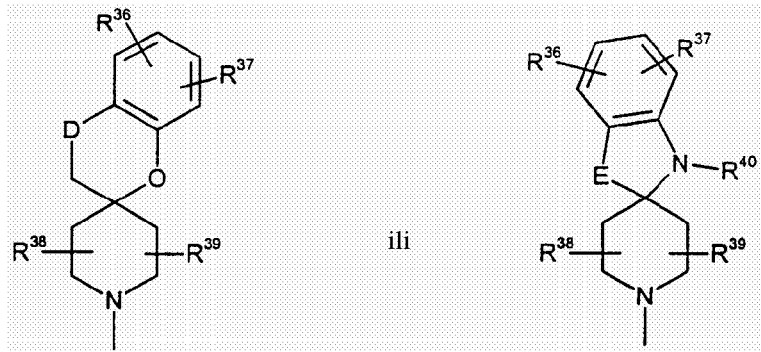
R³² je vodik ili (C₁-C₄)alkil;

10 R³³ je fenil, piridil, pirimidil, tiazolil, oksazolil, benzil, kinolil, izokinolil, ftalizinil, kinoksanilil, benzotiazolil, benzoksazolil, benzofuranil ili benzotienil; gdje navedeni fenil, piridil, pirimidil, tiazolil, oksazolil, benzil, kinolil, izokinolil, ftalizinil, kinoksanilil, benzotiazolil, benzoksazolil, benzofuranil i benzotienil u definiciji R³³ su izborno supstituirani s do 3 fenila, fenoksi, NR³⁴R³⁵, halo, hidroksi, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila izborno supstituirana s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi izborno supstituirana s do 5 fluorova;

15 R³⁴ i R³⁵ su svaki neovisno vodik, (C₁-C₄)alkil, fenil ili fenilsulfonil; gdje navedeni fenil i fenilsulfonil u definiciji R³⁴ i R³⁵ su izborno supstituirani s do 3 halo, hidroksi, (C₁-C₄)alkila izborno supstituirana s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi izborno supstituirana s do 5 fluorova.

20 Slijedeća poželjna grupa spojeva formule I, označena kao Grupa E, jesu spojevi formule I, njihovi predliječkovi i farmaceutski prihvatljive soli navedenih spojeva ili navedenih predliječkova, gdje:

R³ je



25 D je CO, CHOH ili CH₂;

30 E je O, NH ili S; R³⁶ i R³⁷ se uzima odvojeno, a svaki neovisno su vodik, halo, cijano, hidroksi, amino, (C₁-C₆)alkilamino, di-(C₁-C₆)alkilamino, pirolidino, piperidino, morfolino, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkil, hidroksi-(C₁-C₄)alkil, Ar⁴, (C₁-C₄)alkil, izborno supstituiran s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi, izborno supstituiran s do 5 fluorova;

R³⁸, R³⁹ i R⁴⁰ su svaki neovisno vodik ili (C₁-C₄)alkil;

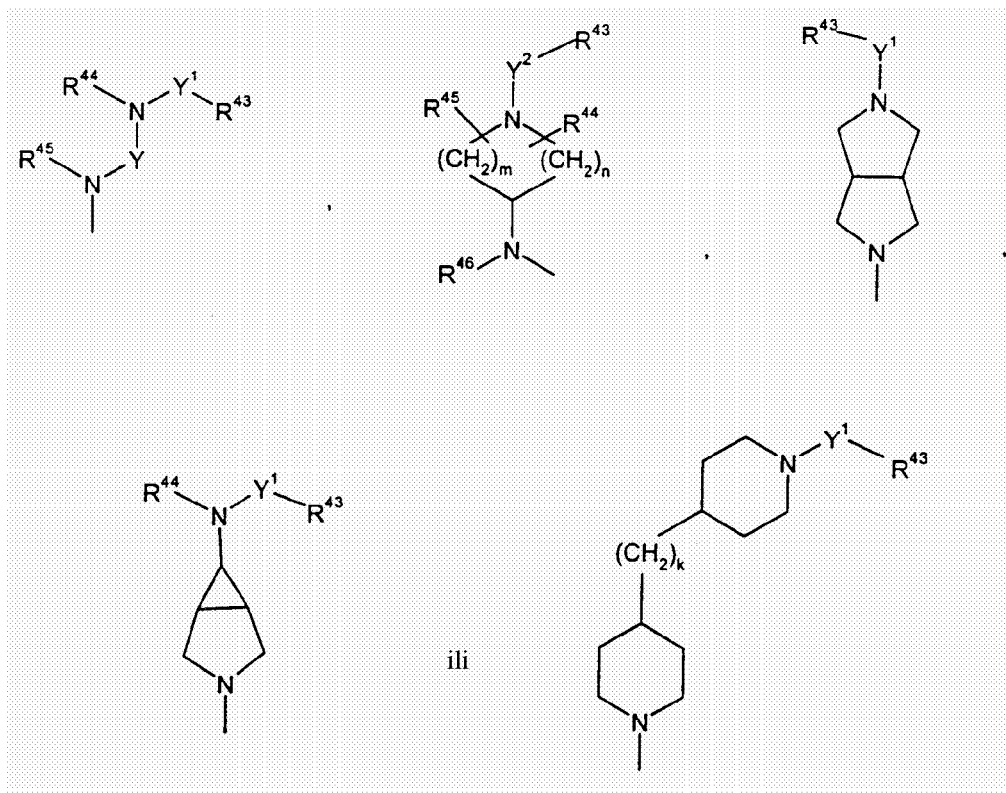
35 Ar⁴ je fenil, furanil, tienil, piridil, pirimidil, pirazinil ili piridazinil; gdje navedeni Ar⁴ je izborno supstituiran s do 3 hidroksi, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, halo, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila izborno supstituirana s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi izborno supstituirana s do 5 fluorova; ili

R³⁶ i R³⁷ se uzima zajedno na susjednim ugljikovim atomima i jesu -O-(CH₂)_t-O-;

40 t je 1, 2 ili 3.

Slijedeća poželjna grupa spojeva formule I, označena kao Grupa F, jesu spojevi formule I, njihovi predlijekovi i farmaceutski prihvatljive soli navedenih spojeva ili navedenih predlijekova; gdje:

R^3 je



Y je (C₂-C₆)alkilen;

R^{44} , R^{45} i R^{46} su svaki neovisno vodik ili (C₁-C₄)alkil;

m i n su svaki neovisno 1, 2 ili 3, uz uvjet da zbroj m i n je 2, 3 ili 4;

k je 0 do 4;

Y^1 je kovalentna veza, karbonil, sulfonil ili oksikarbonil;

R^{43} je (C₃-C₇)cikloalkil, Ar⁵-(C₀-C₄)alkilenil, NR⁴⁷R⁴⁸ ili (C₁-C₆)alkil izborno supstituiran s 1-5 fluora; uz uvjet da kada Y^1 je kovalentna veza ili oksikarbonil, R^{43} nije NR⁴⁷R⁴⁸;

R^{47} i R^{48} se uzima odvojeno, a svaki neovisno se bira između vodika, Ar⁵, (C₁-C₆)alkila i Ar⁵-(C₀-C₄)alkilenila; ili

R^{47} i R^{48} se uzima zajedno s dušikovim atomom na koji su vezani, kako bi tvorili azetidinil, pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, azepinil, azabicyklo[3.2.2]nonanil, azabicyklo[2.2.1]heptil, 1,2,3,4-tetrahidroizokinolil, 6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepinil ili 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidil; gdje navedeni azetidinil u definiciji R^{47} i R^{48} su izborno supstituirani s 1 hidroksi, amino, hidroksi-(C₁-C₄)alkilom, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkilom, (C₁-C₄)alkilom, izborno supstituiranim s do 5 fluoroa ili (C₁-C₄)alkoksi, izborno supstituiranim s do 5 fluoroa; gdje navedeni pirolidinil, piperidinil i azepinil u definiciji R^{47} i R^{48} su izborno supstituirani s do 2 hidroksi, amino, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila, izborno supstituirana s do 5 fluoroa ili (C₁-C₄)alkoksi, izborno supstituirana s do 5 fluoroa; gdje navedeni morfolinil u definiciji R^{47} i R^{48} je izborno supstituiran s do 2 supstituenta, koje se neovisno bira između hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila, izborno supstituiranog s do 5 fluoroa i (C₁-C₄)alkoksi, izborno supstituiranog s do 5 fluoroa; gdje navedeni piperazinil, 1,2,3,4-tetrahidroizokinolil i 5,6,7,8-tetrahidro[4,3-d]pirimidil u definiciji R^{47} i R^{48} su izborno supstituirani s do 3 hidroksi, amino, halo, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila, izborno supstituirana s do 5 fluoroa ili (C₁-C₄)alkoksi, izborno supstituirana s do 5 fluoroa; te gdje navedeni 6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepinil u definiciji R^{47} i R^{48} su izborno supstituirani s do 4 hidroksi, amino, halo,

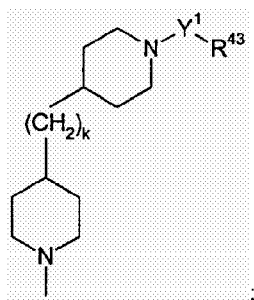
hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila, izborno supstituirana s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi, izborno supstituirana s do 5 fluorova.

Poželjna grupa spojeva unutar Grupe F, označena kao Grupa FA, jesu spojevi, njihovi predlijekovi i farmaceutski prihvatljive soli navedenih spojeva ili navedenih predlijekova gdje:

R¹ je (*R*)-1-hidroksi-etil;

R² je vodik;

R³ je



k je 0;

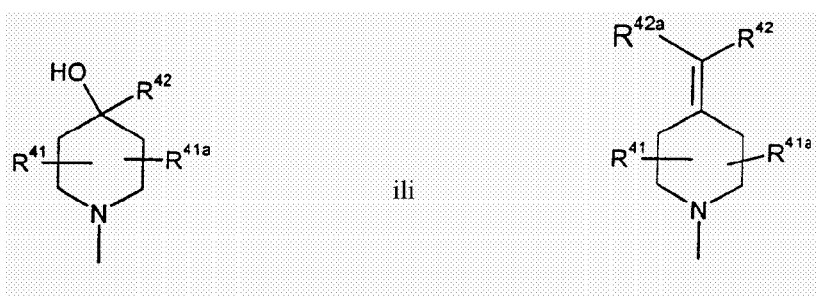
Y¹ je kovalentna veza; i

R⁴³ je 4-pirimidinil, supstituiran na položaju 2 1-hidroksimetilom.

Poželjna grupa spojeva unutar Grupe FA, označena kao Grupa FB, jesu spojevi, njihovi predlijekovi i farmaceutski prihvatljive soli navedenih spojeva i navedenih predlijekova, koji je 1*R*-(4-{1'-[2-(1*R*-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-[4,4']bipiperidinil-1-il}-pirimidin-2-il)-etanol.

Slijedeća poželjna grupa spojeva formule I, označena kao Grupa G, jesu spojevi formule I, njihovi predlijekovi i farmaceutski prihvatljive soli navedenih spojeva ili navedenih predlijekova, gdje:

R³ je



R⁴² i R^{42a} su neovisno vodik, (C₃-C₇)cikloalkil, Ar⁶-(C₀-C₃)alkilenil, Ar⁶-(C₂-C₄)alkenil, Ar⁶-karbonil ili (C₁-C₆)alkil, izborno supstituiran s do 5 fluorova; i

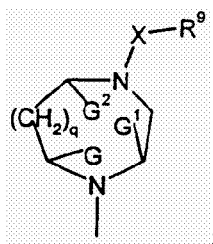
R⁴¹ i R^{42a} su neovisno vodik ili (C₁-C₄)alkil.

Slijedeća poželjna grupa spojeva formule I, označena kao Grupa H, jesu spojevi formule I, njihovi predlijekovi i farmaceutski prihvatljive soli navedenih spojeva ili navedenih predlijekova, gdje:

R¹ je C(OH)R⁴R⁵, gdje R⁴ i R⁵ su svaki neovisno vodik ili metil;

R² je vodik;

R³ je



gdje navedeni R^3 je supstituiran s R^6 , R^7 ili R^8 ;

G , G^1 i G^2 se uzima odvojeno i svaki su vodik, a R^6 je vodik ili (C_1-C_4) alkil; R^7 i R^8 su svaki neovisno vodik ili (C_1-C_4) alkil; ili

G i G^1 se uzima zajedno i jesu (C_1-C_3) alkilen, a R^6 , R^7 , R^8 i G^2 su vodik; ili

G^1 i G^2 se uzima zajedno i jesu (C_1-C_3) alkilen, a R^6 , R^7 , R^8 i G su vodik;

q je 0 ili 1;

X je kovalentna veza, oksikarbonil, vinilenilkarbonil, oks (C_1-C_4) alkilenilkarbonil, tio (C_1-C_4) alkilenilkarbonil ili vinilenilsulfonil; gdje navedeni vinilenilkarbonil i navedeni vinilenilsulfonil u definiciji X su izborno supstituirani na 1 ili 2 vinilenilna ugljika (C_1-C_4) alkilom, benzilom ili s Ar ; gdje navedeni oks (C_1-C_4) alkilenilkarbonil i navedeni tio (C_1-C_4) alkilenilkarbonil u definiciji X su izborno supstituirani s do 2 (C_1-C_4) alkila, benzila ili Ar ;

R^9 je (C_3-C_7) cikloalkil, $Ar^1-(C_0-C_4)$ alkilenil ili (C_1-C_6) alkil, izborno supstituiran s do 5 fluorova;

Ar^1 je fenil, naftil, piridil, pirimidil, pirazinil, piridazinil, triazinil, kinolil, izokinolil, kinazolil, kinoksalil, ftalazinil, cinolinil, naftiridinil, pteridinil, pirazinopirazinil, pirazinopiridazinil, pirimidopiridazinil, pirimidopirimidil, piridopirimidil, piridopirazinil, piridopiridazinil, pirolil, furanil, tienil, imidazolil, oksazolil, tiazolil, pirazolil, izoksazolil, izotiazolil, triazolil, oksadiazolil, tiadiazolil, tetrazolil, indolil, benzofuranil, benzotienil, benzimidazolil, benzoksazolil, benzotiazolil, indazolil, benzizotiazolil, pirolipiridil, furopiridil, tienopiridil, imidazolipiridil, oksazolopiridil, tiazolopiridil, pirazolopiridil, izoksazolopiridil, izotiazolopiridil, pirolipirimidil, furopirimidil, tienopirimidil, imidazolopirimidil, oksazolopirimidil, tiazolopirimidil, pirazolopirimidil, izoksazolopirimidil, izotiazolopirimidil, pirolpirazinil, furopirazinil, tienopirazinil, imidazolpirazinil, oksazolpirazinil, tiazolpirazinil, pirazolpirazinil, izoksazolpirazinil, izotiazolpirazinil, pirolpiridazinil, furopiridazinil, tienopiridazinil, imidazolpiridazinil, oksazolpiridazinil, tiazolpiridazinil, pirazolpiridazinil, izoksazolpiridazinil ili izotiazolpiridazinil; i

navedeni Ar^1 je izborno supstituiran kao što je navedeno gore.

Poželjna grupa spojeva unutar Grupe H, označena kao Grupa HA, jesu oni spojevi, njihovi predlijekovi i farmaceutski prihvatljive soli navedenih spojeva ili navedenih predlijekova, gdje:

X je kovalentna veza, oksikarbonil ili vinilenilkarbonil, izborno supstituiran na 1 ili 2 vinilenilna ugljika (C_1-C_4) alkilom, benzilom ili s Ar ;

R^9 je $Ar^1-(C_0-C_4)$ alkilenil;

Ar^1 je fenil, naftil, piridil, pirimidil, pirazinil, triazinil, kinolil, izokinolil, kinazolil, kinoksalil, furanil, tienil, indolil, benzofuranil, benzotienil, benzoksazolil, benzotiazolil, furopiridil, oksazolopiridil, tiazolopiridil, tienopiridil, furopirimidil, tienopirimidil, oksazolopirimidil ili tiazolopirimidil; i

navedeni Ar^1 je izborno supstituiran kao što je navedeno gore, u zahtjevu 1.

Poželjna grupa spojeva unutar Grupe HA, označene kao Grupa HB, jesu oni spojevi, njihovi predlijekovi i farmaceutski prihvatljive soli navedenih spojeva ili navedenih predlijekova, gdje:

R^2 je vodik;

R^4 je vodik ili metil;

R^5 je metil;

G , G^1 i G^2 su vodik;

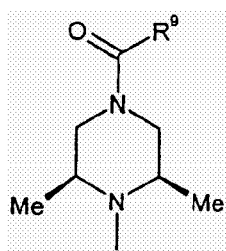
5 R^6 i R^7 su svaki neovisno vodik ili metil;

R^8 je vodik.

10 Poželjna grupa spojeva unutar Grupe HB, označena kao Grupa HC, jesu oni spojevi, njihovi predlijekovi i farmaceutski prihvatljive soli navedenih spojeva ili navedenih predlijekova gdje:

R^1 je (*R*)-1-hidroksi-etil; i

R^3 je



15

Poželjni spoj unutar Grupe HC je spoj, kod kojeg R^9 je 2-furo[3,2-c]piridil, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

20 Poželjni spoj unutar Grupe HC je spoj, kod kojeg R^9 je 2-(4-klor-furo[3,2-c]piridil), njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

Poželjni spoj unutar Grupe HC je spoj, kod kojeg R^9 je 2-(4-pirolidin-1-il-furo[3,2-c]piridil), njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

25

Poželjni spoj unutar Grupe HC je spoj, kod kojeg R^9 je 2-(4-morfolin-4-il-furo[3,2-c]piridil), njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

30 Poželjni spoj unutar Grupe HC je spoj, kod kojeg R^9 je 2-imidazo[1,2-a]piridil, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

Poželjni spojevi unutar grupe HC jesu:

35 furo[3,2-c]piridin-2-il-{4-[2-(1*R*-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il}-metanon;

(4-klor-furo[3,2-c]piridin-2-il)-{4-[2-(1*R*-hidroksi-etil)pirimidin-4-il]-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il}-metanon;

{4-[2-(1*R*-hidroksi-etil)pirimidin-4-il]-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il}-(4-pirolidin-1-il-furo[3,2-c]piridin-2-il)-metanon;

40 {4-[2-(1*R*-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il}-(4-morfolin-4-il-furo[3,2-c]piridin-2-il)-metanon;
i

{4-[2-(1*R*-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il}-imidazo[1,2-a]piridin-2-il-metanon.

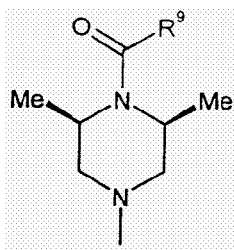
45

Slijedeća poželjna grupa spojeva unutar Grupe HB, označena kao Grupa HD, jesu oni spojevi, njihovi predlijekovi i farmaceutski prihvatljive soli navedenih spojeva ili navedenih predlijekova gdje:

R^1 je (*R*)-1-hidroksi-etil; i

50

R^3 je



Poželjni spoj unutar Grupe HD je spoj, kod kojeg je R^9 2-furo[3,2-c]piridil, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

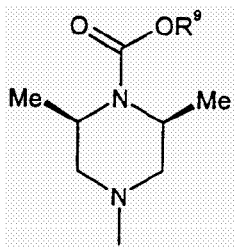
Osobito poželjni spoj unutar Grupe HD je:

furo[3,2-c]piridin-2-il-{4-[2-(1*R*-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il}-metanon.

Slijedeća poželjna grupa spojeva unutar Grupe HB, označena kao Grupa HE, jesu oni spojevi, njihovi predlijekovi i farmaceutski prihvatljive soli navedenih spojeva ili navedenih predlijekova gdje:

R^1 je (*R*)-1-hidroksi-etil; i

R^3 je



Poželjni spoj unutar Grupe HE je spoj, kod kojeg R^9 je 3-piridil, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

Slijedeći poželjni spoj unutar Grupe HE je spoj, kod kojeg R^9 je 3-(2-metilpiridil), njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

Slijedeći poželjni spoj unutar Grupe HE je spoj, kod kojeg je R^9 3-(5-klorpiridil), njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

Slijedeći poželjni spoj unutar Grupe HE je spoj, kod kojeg je R^9 3-(6-metilpiridil), njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

Poželjni spojevi unutar Grupe HE jesu:

piridin-3-ilni ester 4-[2-(1*R*-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-karboksilne kiseline;

2-metil-piridin-3-ilni ester 4-[2-(1*R*-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-karboksilne kiseline;

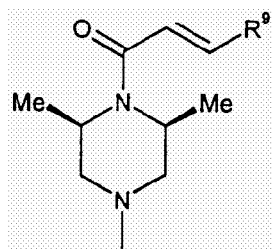
5-klor-piridin-3-ilni ester 4-[2-(1*R*-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-karboksilne kiseline; i

6-metil-piridin-3-ilni ester 4-[2-(1*R*-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-karboksilne kiseline.

Slijedeća poželjna grupa spojeva unutar Grupe HB, označena kao Grupa HF, jesu oni spojevi, njihovi predlijekovi i farmaceutski prihvatljive soli navedenih spojeva ili navedenih predlijekova gdje:

R^1 je (*R*)-1-hidroksi-etil; i

R^3 je



Poželjni spoj unutar Grupe HF je spoj, kod kojeg je R^9 2-tienil, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

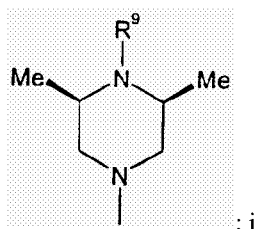
Osobito poželjni spoj unutar Grupe HF je:

(*E*)-1-{4-[2-(1*R*-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il}-3-tiofen-2-il-propenon.

Slijedeća poželjna grupa spojeva unutar Grupe HB, označena kao Grupa HG, jesu oni spojevi, njihovi predlijekovi i farmaceutski prihvatljive soli navedenih spojeva ili navedenih predlijekova gdje:

R^1 je (*R*)-1-hidroksi-etil;

R^3 je



R^9 je pirimidil ili triazinil; gdje navedeni pirimidil ili triazinil je izborno supstituiran s do 2 hidroksi, (C_1 - C_4)alkila, (C_3 - C_7)cikloalkila, (C_1 - C_4)alkoksi, hidroksi-(C_1 - C_4)alkila, (C_1 - C_4)alkoksi-(C_1 - C_4)alkilenila, fenila, piperazina izborno supstituiranog (C_1 - C_4)alkilom ili imidazolila izborno supstituiranog s do 2 (C_1 - C_4)alkila.

Poželjna grupa spojeva unutar Grupe HG, označene kao Grupa HH, jesu oni spojevi, njihovi predlijekovi i farmaceutski prihvatljive soli navedenih spojeva ili navedenih predlijekova gdje: R^9 je pirimid-2-il izborno supstituiran s do 2 (C_1 - C_4)alkila, hidroksi-(C_1 - C_4)alkila ili (C_1 - C_4)alkoksi-(C_1 - C_4)alkila.

Poželjni spoj unutar Grupe HH je spoj, kod kojeg R^9 je 4,6-dimetilpirimid-2-il, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

Slijedeći poželjni spoj unutar Grupe HH je spoj, kod kojeg R^9 je 4-metoksimetil-6-metilpirimid-2-il, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

Slijedeći poželjni spoj unutar Grupe HH je spoj, kod kojeg R^9 je 4-hidroksimetil-6-metilpirimid-2-il, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

Poželjna grupa spojeva unutar rupe HH jesu:

1*R*-{4-[4-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol;

1*R*-[4-{4-(4-metoksimetil-6-metil-pirimidin-2-il)-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol; i

1*R*-[4-{4-(4-hidroksimetil-6-metil-pirimidin-2-il)-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol.

Slijedeća poželjna grupa spojeva unutar Grupe HG, označena s HI, jesu oni spojevi, njihovi predlijekovi i farmaceutski prihvatljive soli navedenih spojeva ili navedenih predlijekova gdje: R^9 je pirimid-4-il izborno supstituiran s do 2 (C_1 - C_4)alkila.

Poželjni spoj unutar Grupe HI je spoj, kod kojeg R⁹ je 2-(4-metilpiperazin-1-il)-pirimid-4-il, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

Slijedeći poželjni spoj unutar Grupe HI je spoj, kod kojeg R⁹ je 2-(4-etilpiperazin-1-il)-pirimid-4-il, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

Slijedeći poželjni spoj unutar Grupe HI je spoj, kod kojeg R⁹ je 2-(4-metilimidazol-1-il)-pirimid-4-il, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

Slijedeći poželjni spoj unutar Grupe HI je spoj, kod kojeg R⁹ je 2-(2-metilimidazol-1-il)-pirimid-4-il, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

Slijedeći poželjni spoj unutar Grupe HI je spoj, kod kojeg R⁹ je 2-(2,4-dimetilimidazol-1-il)-pirimid-4-il, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

Slijedeći poželjni spoj unutar Grupe HI je spoj, kod kojeg R⁹ je 2-(4-izopropilpiperazin-1-il)-pirimid-4-il, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

Poželjni spojevi unutar Grupe HI jesu:

1R-(4-{3R,5S-dimetil-4[2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanol;

1R-(4-{4-[2-(4-etil-piperazin-1-il)-pirimidin-4-il]-3R,5S-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanol;

1R-(4-{3R,5S-dimetil-4-[2-(4-metil-imidazol-1-il)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanol;

1R-(4-{3R,5S-dimetil-4-[2-(2-metil-imidazol-1-il)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanol;

1R-(4-{4-[2-(2,4-dimetil-imidazol-1-il)-pirimidin-4-il]-3R,5S-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanol; i

1R-(4-{4-[2-(4-izopropil-piperazin-1-il)-pirimidin-4-il]-3R,5S-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanol.

Slijedeća poželjna grupa spojeva unutar Grupe HG, označena kao Grupa HJ, jesu oni spojevi, njihovi predlijekovi i farmaceutski prihvatljive soli navedenih spojeva ili navedenih predlijekova gdje: R⁹ je [1,3,5]-triazin-2-il izborno supstituiran s do 2 hidroksi, (C₁-C₄)alkil, (C₃-C₇)cikloalkil, (C₁-C₄)alkoksi, hidroksi-(C₁-C₄)alkil, (C₁-C₄)alkilpiperazin-1-il ili fenil.

Poželjni spoj unutar Grupe HJ je spoj gdje R⁹ je 4-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)-[1,3,5]-triazin-2-il, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

Slijedeći poželjni spoj unutar Grupe HJ je spoj gdje R⁹ je 4-metoksi-6-metil-[1,3,5]-triazin-2-il, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

Slijedeći poželjni spoj unutar Grupe HJ je spoj gdje R⁹ je 4,6-dimetoksi-[1,3,5]-triazin-2-il, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

Slijedeći poželjni spoj unutar Grupe HJ je spoj gdje R⁹ je 4-etoksi-6-metil-[1,3,5]-triazin-2-il, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

Slijedeći poželjni spoj unutar Grupe HJ je spoj gdje R⁹ je 4-izopropil-6-metil-[1,3,5]-triazin-2-il, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

Slijedeći poželjni spoj unutar Grupe HJ je spoj gdje R⁹ je 4-fenil-[1,3,5]-triazin-2-il, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

Slijedeći poželjni spoj unutar Grupe HJ je spoj gdje R⁹ je 4-hidroksimetil-6-metoksi-[1,3,5]-triazin-2-il, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

Slijedeći poželjni spoj unutar Grupe HJ je spoj gdje R⁹ je 4-izopropoksi-6-metoksi-[1,3,5]-triazin-2-il, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

Slijedeći poželjni spoj unutar Grupe HJ je spoj gdje R^9 je 4-izopropil-[1,3,5]-triazin-2-il, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

- 5 Slijedeći poželjni spoj unutar Grupe HJ je spoj gdje R^9 je 4-etil-6-metoksi-[1,3,5]-triazin-2-il, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

Slijedeći poželjni spoj unutar Grupe HJ je spoj gdje R^9 je 4-ciklopropil-[1,3,5]-triazin-2-il, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

10

Slijedeći poželjni spoj unutar Grupe HJ je spoj gdje R^9 je 4,6-dimetil-[1,3,5]-triazin-2-il, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

15

Slijedeći poželjni spoj unutar Grupe HJ je spoj gdje R^9 je 4-metil-6-fenil-[1,3,5]-triazin-2-il, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

Poželjni spojevi unutar Grupe HJ jesu:

20

$1R$ -(4-{3*R*,5*S*-dimetil-4-[4-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-[1,3,5]triazin-2-il-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol;

$1R$ -(4-[4-(4-metoksi-6-metil-[1,3,5]triazin-2-il)-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol;

$1R$ -(4-[4-(4,6-dimetoksi-[1,3,5]triazin-2-il)-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol;

25

$1R$ -(4-[4-(4-etoksi-6-metil-[1,3,5]triazin-2-il)-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol;

$1R$ -(4-[4-(4-izopropoksi-6-metil-[1,3,5]triazin-2-il)-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol;

$1R$ -(4-[3*R*,5*S*-dimetil-4-(4-fenil-[1,3,5]triazin-2-il)-pirimidin-2-il}-etanol;

30

$1R$ -(4-[4-(4-hidroksimetil-6-metoksi-[1,3,5]triazin-2-il)-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol;

$1R$ -(4-[4-(4-izopropoksi-6-metoksi-[1,3,5]triazin-2-il)-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol;

35

$1R$ -(4-[4-(4-izopropil-[1,3,5]triazin-2-il)-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol;

$1R$ -(4-[4-(4,6-dimetil-[1,3,5]triazin-2-il)-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol;

$1R$ -(4-[3*R*,5*S*-dimetil-4-(4-metil-6-fenil-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol;

40

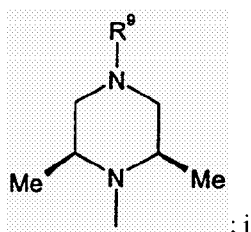
$1R$ -(4-[4-(4-ciklopropil-[1,3,5]triazin-2-il)-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol; i

$1R$ -(4-[4-(4-etil-6-metoksi-[1,3,5]triazin-2-il)-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol.

- 45 Slijedeća grupa poželjnih spojeva unutar Grupe HB, označena kao Grupa HK, jesu oni spojevi, njihovi predlijekovi i farmaceutski prihvatljive soli navedenih spojeva ili navedenih predlijekova gdje:

R^1 je (*R*)-1-hidroksi-etil;

- 50 R^3 je



R⁹ je pirimidil ili triazinil, gdje navedeni pirimidin i triazinil su izborno supstituirani s do 2 hidroksi, (C₁-C₄)alkila, (C₃-C₇)cikloalkila, (C₁-C₄)alkoksi, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, triazolila, acetila, morfolinila, (C₁-C₄)alkilpiperazinila, fenila ili imidazolila izborno supstituirani s do 2 (C₁-C₄)alkila.

5

Poželjna grupa spojeva unutar Grupe HK, označena kao HL, jesu oni spojevi, njihovi predlijekovi i farmaceutski prihvatljive soli navedenih spojeva ili navedenih predlijekova gdje: R⁹ je pirimidil-2-il izborno supstituiran s do 2 (C₁-C₄)alkila, hidroksi-(C₁-C₄)alkila ili triazolila.

10 Poželjni spoj unutar Grupe HL je spoj, kod kojeg R⁹ je 4,6-dimetil-pirimid-2-il, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

Slijedeći poželjni spoj unutar Grupe HL je spoj, kod kojeg R⁹ je 4-hidroksimetil-6-metilpirimid-2-il, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

15

Slijedeći poželjni spoj unutar Grupe HL je spoj, kod kojeg R⁹ je 4-[1,2,4]-triazol-1-il-pirimid-2-il, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

Poželjni spojevi unutar Grupe HL jesu:

20

1R-{4-[4-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol;

1R-{4-[4-(4-hidroksimetil-6-metil-pirimidin-2-il)-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol; i

25 1R-{4-[2R,6S-dimetil-4-(4-[1,2,4]triazol-1-il-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol.

Slijedeća poželjna grupa spojeva unutar Grupe HK, označena kao HM, jesu oni spojevi, njihovi predlijekovi i farmaceutski prihvatljive soli navedenih spojeva ili navedenih predlijekova gdje: R⁹ je pirimid-4-il izborno supstituiran s do 2 (C₁-C₄)alkila, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, acetila, morfolinila, (C₁-C₄)alkilpiperazinila, triazolila ili imidazolila izborno supstituiran s do 2 (C₁-C₄)alkila.

30

Poželjni spoj unutar Grupe HM je spoj, kod kojeg R⁹ je 2,6-dimetil-pirimid-4-il, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

35 Slijedeći poželjni spoj unutar Grupe HM je spoj, kod kojeg R⁹ je 2-hidroksimetil-6-metil-pirimid-4-il, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

Slijedeći poželjni spoj unutar Grupe HM je spoj, kod kojeg R⁹ je 2-acetil-pirimid-4-il, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

40

Slijedeći poželjni spoj unutar Grupe HM je spoj, kod kojeg R⁹ je 2-morfolin-4-il-pirimid-4-il, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

Slijedeći poželjni spoj unutar Grupe HM je spoj, kod kojeg R⁹ je 2-(4-metilpiperazin-1-il)-pirimid-4-il, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

45

Slijedeći poželjni spoj unutar Grupe HM je spoj, kod kojeg R⁹ je 2-[1,2,4]-triazol-1-il-pirimid-4-il, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

Slijedeći poželjni spoj unutar Grupe HM je spoj, kod kojeg R⁹ je 2-(1S-hidroksietil)-pirimid-4-il, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

50

Slijedeći poželjni spoj unutar Grupe HM je spoj, kod kojeg R⁹ je 2-(1R-hidroksietil)-pirimid-4-il, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

55

Slijedeći poželjni spoj unutar Grupe HM je spoj, kod kojeg R⁹ je 2-(4-etilpiperazin-1-il)-pirimid-4-il, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

Slijedeći poželjni spoj unutar Grupe HM je spoj, kod kojeg R⁹ je 2-(4-metilimidazol-1-il)-pirimid-4-il, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

60

Slijedeći poželjni spoj unutar Grupe HM je spoj, kod kojeg R^9 je 2-(2,4-dimetilimidazol-1-il)-pirimid-4-il, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

Poželjni spojevi unutar Grupe HB jesu:

1R-{4-[4-(2,6-dimetil-pirimidin-4-il)-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol;

1R-(-{4-[2-(1R-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanol;

1R-{4-[4-(2-hidroksimetil-6-metil-pirimidin-4-il)-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol;

1R-(4-{4-[2-(1S-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanol;

(4-{4-[2-(1R-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-3R,5S-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanol;

1R-(4-[2R,6S-dimetil-4-(2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il)-etanol;

1R-(4-{2R,6S-dimetil-4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanol;

1R-{4-[2R,6S-dimetil-4-(2-[1,2,4]triazol-1-il-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol;

1R-(4-{4-[2-(1R-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2R,6R-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanol;

1R-(4-{4-[2-(4-etil-piperazin-1-il)-pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanol;

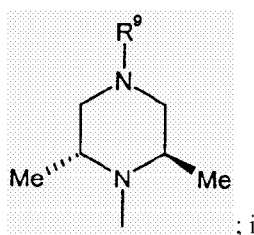
1R-(4-{2R,6S-dimetil-4-[2-(4-metil-imidazol-1-il)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanol; i

1R-(4-{4-[2-(2,4-dimetil-imidazol-1-il)-pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanol.

Slijedeći poželjni spoj unutar Grupe HB je spoj, kod kojeg

R^1 je (R)-1-hidroksietil;

R^3 je



R^9 je 2-(1R-hidroksietil-pirimid-4-il, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

Poželjna grupa spojeva unutar Grupe HK, označena kao Grupa HN, jesu oni spojevi, njihovi predlijekovi i farmaceutski prihvatljive soli navedenih spojeva ili navedenih predlijekova, kod kojih R^9 je [1,3,5]-triazin-2-il izborno supstituiran s do 2 hidroksi, (C_1 - C_4)alkila, (C_3 - C_7)cikloalkila, hidroksi-(C_1 - C_4)alkila, (C_1 - C_4)alkoksi-(C_1 - C_4)alkila, (C_1 - C_4)alkoksi, morfolinila ili fenila.

Poželjni spoj unutar Grupe HN je spoj, kod kojeg R^9 je 4-morfolin-4-il-[1,3,5]-triazin-2-il, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

Slijedeći poželjni spoj unutar Grupe HN je spoj, kod kojeg R^9 je 4-metoksi-6-metil-[1,3,5]-triazin-2-il, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

Slijedeći poželjni spoj unutar Grupe HN je spoj, kod kojeg R^9 je 4,6-dimetoksi-[1,3,5]-triazin-2-il, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

Slijedeći poželjni spoj unutar Grupe HN je spoj, kod kojeg R^9 je 4-fenil-[1,3,5]-triazin-2-il, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

- 5 Slijedeći poželjni spoj unutar Grupe HN je spoj, kod kojeg R^9 je 4-ciklopropil-[1,3,5]-triazin-2-il, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

Slijedeći poželjni spoj unutar Grupe HN je spoj, kod kojeg R^9 je 4-dimetil-[1,3,5]-triazin-2-il, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

10

Slijedeći poželjni spoj unutar Grupe HN je spoj, kod kojeg R^9 je 4-hidroksimetil-6-fenil-[1,3,5]-triazin-2-il, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

15

Slijedeći poželjni spoj unutar Grupe HN je spoj, kod kojeg R^9 je 4-metoksi-6-metoksimetil-[1,3,5]-triazin-2-il, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

Slijedeći poželjni spoj unutar Grupe HN je spoj, kod kojeg je R^9 4-metil-[1,3,5]-triazin-2-il, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

20

Slijedeći poželjni spoj unutar Grupe HN je spoj, kod kojeg R^9 je 4-metoksimetil-6-fenil-[1,3,5]-triazin-2-il, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

Poželjni spojevi unutar Grupe HN jesu:

25

$1R$ -{4-[2*R*,6*S*-dimetil-4-(4-morfolin-4-il-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol;

$1R$ -{4-[4-(4-metoksi-6-metil-[1,3,5]triazin-2-il)-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol;

$1R$ -{4-[4-(4,6-dimetoksi-[1,3,5]triazin-2-il)-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol;

30

$1R$ -{4-[4-(4-ciklopropil-[1,3,5]triazin-2-il)-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol;

$1R$ -{4-[4-(4,6-dimetil-[1,3,5]triazin-2-il)-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol;

35

$1R$ -{4-[4-(4-hidroksimetil-6-fenil-[1,3,5]triazin-2-il)-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol;

$1R$ -{4-[4-(4-metoksi-6-metoksimetil-[1,3,5]triazin-2-il)-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol;

$1R$ -{4-[2*R*,6*S*-dimetil-4-(4-metil-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol;

40

$1R$ -{4-[4-(4-metoksimetil-6-fenil-[1,3,5]triazin-2-il)-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol; i

$1R$ -{4-[2*R*,6*S*-dimetil-4-(4-fenil-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol.

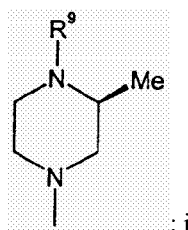
45

Slijedeća poželjna grupa spojeva unutar Grupe HB, označena kao HO, jesu oni spojevi, njihovi predlijekovi ili farmaceutski prihvatljive soli navedenih spojeva ili navedenih predlijekova gdje:

R^1 je (*R*)-1-hidroksi-etil;

50

R^3 je



; i

R^9 je pirimidil, kinoksalil ili oksazolopiridil izborno supstituiran s do 2 (C_1 - C_4)alkila, (C_1 - C_4)alkoksi ili hidroksi-(C_1 - C_4)alkila.

Poželjni spoj unutar Grupe HO je spoj, kod kojeg R^9 je 4-hidroksimetil-6-metil-pirimid-2-il, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili predlijeka.

Slijedeći poželjni spoj unutar Grupe HO je spoj, kod kojeg R^9 je 2-hidroksimetil-pirimid-4-il, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

Slijedeći poželjni spoj unutar Grupe HO je spoj, kod kojeg R^9 je 2-hidroksimetil-6-metil-pirimid-4-il, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

Slijedeći poželjni spoj unutar Grupe HO je spoj, kod kojeg R^9 je 2-(oksazolo[5,4-b]piridil), njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

Slijedeći poželjni spoj unutar Grupe HO je spoj, kod kojeg R^9 je 2-(oksazolo[4,5-b]piridil), njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

Slijedeći poželjni spoj unutar Grupe HO je spoj, kod kojeg R^9 je 2-kinoksalil, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

Poželjni spojevi unutar Grupe HO jesu:

1*R*-{4-[4-(4-hidroksimetil-6-metil-pirimidin-2-il)-3*S*-metil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol;

1*R*-{4-[4-(2-hidroksimetil-pirimidin-4-il)-3*S*-metil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol;

1*R*-{4-[4-(2-hidroksimetil-6-metil-pirimidin-4-il)-3*S*-metil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol;

1*R*-[4-(3*S*-metil-oksazolo[5,4-b]piridin-2-il-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etanol;

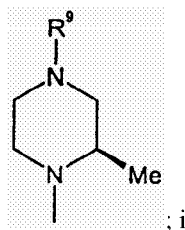
1*R*-[4-(3*S*-metil-oksazolo[5,4-b]piridin-2-il-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etanol; i

1*R*-[4-(3*S*-metil-4-kinoksalin-2-il-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etanol;

Slijedeća poželjna grupa spojeva unutar Grupe HB, označena kao Grupa HP, jesu oni spojevi i farmaceutski prihvatljive soli navedenih spojeva ili navedenih predlijekova gdje:

R^1 je (*R*)-1-hidroksi-etil;

R^3 je



R^9 je pirimidil izborno supstituiran s do 2 (C_1 - C_4)alkila, (C_1 - C_4)alkoksi, hidroksi-(C_1 - C_4)alkila.

Poželjni spoj unutar Grupe HP je spoj, kod kojeg R^9 je 2-(1*R*-hidroksietil)-pirimid-4-il, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljive soli navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

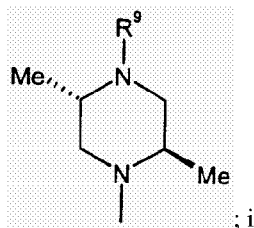
Poželjni spoj unutar Grupe HP je:

1*R*-(4-{4-[2-(1*R*-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2*R*-metil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanol.

Slijedeća poželjna grupa spojeva unutar Grupe HB, označena kao HQ, jesu oni spojevi, njihovi predlijekovi ili farmaceutski prihvatljive soli navedenih spojeva ili navedenih predlijekova gdje:

R^1 je (*R*)-1-hidroksi-etil;

R^3 je



R^9 je pirimidil izborna supstituiran s do 2 (C_1 - C_4)alkila, (C_1 - C_4)alkoksi, hidroksi-(C_1 - C_4)alkila.

Poželjni spoj unutar Grupe HQ je spoj, kod kojeg R^9 je 2-(1*R*-hidroksietil)-pirimid-4-il, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

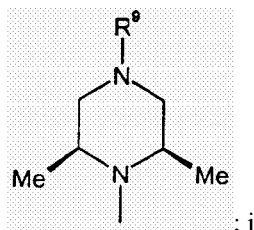
Osobito poželjni spoj unutar Grupe HQ je:

(4-{4-[2-(1*R*-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanol.

Slijedeća poželjna grupa spojeva unutar Grupe HB, označena kao Grupa HR, jesu oni spojevi, njihovi predlijekovi i farmaceutski prihvatljive soli navedenih spojeva ili navedenih predlijekova gdje:

R^1 je (*S*)-1-hidroksi-etil;

R^3 je



R^9 je pirimidil izborna supstituiran s do 2 (C_1 - C_4)alkila, (C_1 - C_4)alkoksi ili hidroksi-(C_1 - C_4)alkila.

Poželjni spoj unutar Grupe HR je spoj, kod kojeg R^9 je 2-(1*R*-hidroksi-etil)-pirimid-4-il, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

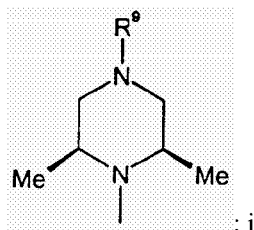
Osobito poželjni spoj unutar Grupe HR je:

1*S*-(4-{4-[2-(1*R*-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanol.

Još jedna poželjna grupa spojeva unutar Grupe HB, označena kao Grupa HS, jesu oni spojevi, njihovi predlijekovi i farmaceutski prihvatljive soli navedenih spojeva ili navedenih predlijekova gdje:

R^1 je acetil;

R^3 je



R^9 je pirimidil izborna supstituiran s do 2 (C_1 - C_4)alkila, (C_1 - C_4)alkoksi, acetila ili hidroksi-(C_1 - C_4)alkila.

Poželjni spoj unutar Grupe HS je spoj, kod kojeg R⁹ je 2-acetil-pirimid-4-il, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

- 5 Poželjni spoj unutar Grupe HS je spoj, kod kojeg R⁹ je 2-(1*R*-hidroksietil)-pirimid-4-il, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

Osobito poželjni spojevi unutar Grupe HS jesu:

- 10 1-{4-[4-(2-acetil-pirimidin-4-il)-2*R**,6*S**-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanon; ili
1-(4-{4-[2-(1*R*-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanon.

- 15 Farmaceutski pripravak, označen kao Pripravak A, sadrži spoj formule I, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljivu sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka i farmaceutski prihvatljivu podlogu ili razrjeđivač.

- 20 Postupak inhibiranja sorbitol-dehidrogenaze kod sisavca, sastoji se u primjeni na navedenom sisavcu, kojem je takav pripravak potreban, količine spoja formule I koja inhibira sorbitol-dehidrogenazu, njegovog predlijeka ili farmaceutski prihvatljive soli navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

- Postupak liječenja dijabetesa kod sisavca koji pati od dijabetesa, sastoji se u primjeni na navedenom sisavcu, djelotvorne količine spoja formule I, njegovog predlijeka ili farmaceutski prihvatljive soli navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

- 25 Postupak, označen kao Postupak A, liječenja ili sprječavanja dijabetičkih komplikacija kod sisavca sastoji se u primjeni na navedenom sisavcu djelotvorne količine spoja formule I, njegovog predlijeka ili farmaceutski prihvatljive soli navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

- Postupak A, gdje navedeni sisavac pati od dijabetesa.

- 30 Postupak A, gdje navedena dijabetička komplikacija je dijabetička neuropatija.

Postupak A, gdje navedena dijabetička komplikacija je dijabetička nefropatija.

- 35 Postupak A, gdje navedena dijabetička komplikacija je dijabetička retinopatija.

Postupak A, gdje navedena dijabetička komplikacija je čir stopala.

- Postupak A, gdje navedena dijabetička komplikacija je kardiovaskularno stanje.

- 40 Farmaceutski pripravak, označen kao Pripravak B, sadrži spoj formule I, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljivu sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka i inhibitor aldoza-reduktaze, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljivu sol navedenog inhibitora aldoza-reduktaze ili navedenog predlijeka.

- 45 Kompozicija B dodatno sadrži farmaceutski prihvatljivu podlogu ili razrjeđivač.

- Postupak liječenja dijabetesa kod sisavca koji pati od dijabetesa, naznačen time što se sastoji u primjeni na navedenom sisavcu djelotvorne količine spoja formule I, njegovog predlijeka ili farmaceutski prihvatljive soli navedenog spoja ili navedenog predlijeka i inhibitora aldoza-reduktaze, predlijeka navedenog inhibitora aldoza-reduktaze ili farmaceutski prihvatljive soli navedenog inhibitora aldoza-reduktaze ili navedenog predlijeka.

- Postupak, označen kao Postupak B, liječenja ili sprječavanja dijabetičkih komplikacija kod sisavca sastoji se u primjeni na navedenom sisavcu djelotvorne količine spoja formule I, njegovog predlijeka ili farmaceutski prihvatljive soli navedenog spoja ili navedenog predlijeka i inhibitora aldoza-reduktaze, predlijeka navedenog inhibitora aldoza-reduktaze ili farmaceutski prihvatljive soli navedenog inhibitora aldoza-reduktaze ili navedenog njegovog predlijeka.

- Postupak B, gdje navedeni sisavac pati od dijabetesa.

- 60 Postupak B, gdje navedena dijabetička komplikacija je dijabetička neuropatija.

Postupak B, gdje navedena dijabetička komplikacija je dijabetička nefropatija.

Postupak B, gdje navedena dijabetička komplikacija je dijabetička retinopatija.

Postupak B, gdje navedena dijabetička komplikacija je čir stopala.

Postupak B, gdje navedena dijabetička komplikacija je kardiovaskularno stanje.

Farmaceutski pripravak, označen kao Pripravak C, sadrži spoj formule I, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljivu sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka i inhibitora natrij-vodikove ionske izmjene (NHE-1), predlijek navedenog inhibitora NHE-1 ili farmaceutski prihvatljive soli navedenog inhibitora NHE-1 ili navedenog njegovog predlijeka.

Postupak, označen kao Postupak C, liječenja ishemije kod sisavca koji pati od ishemije, sastoji se u primjeni na navedenom sisavcu djelotvorne količine spoja iz patentnog zahtjeva 1, njegovog predlijeka ili farmaceutski prihvatljive soli navedenog spoja ili navedenog predlijeka i inhibitora natrij vodik izmjene (NHE-1), predlijek navedenog inhibitora NHE-1 ili farmaceutski prihvatljive soli navedenog inhibitora NHE-1 ili navedenog predlijeka.

Postupak C gdje navedena ishemija je perioperativna ishemija miokarda.

Postupak liječenja ili sprječavanja dijabetičkih komplikacija kod sisavca, označen kao Postupak D, sastoji se u primjeni na navedenom sisavcu djelotvorne količine spoja formule I, njegovog predlijeka ili farmaceutski prihvatljive soli navedenog spoja i inhibitora natrij-vodikove ionske izmjene (Na^+/H^+ -exchanger 1, NHE-1), predlijek navedenog inhibitora NHE-1 ili farmaceutski prihvatljive soli navedenog inhibitora NHE-1 ili navedenog predlijeka.

Postupak D, gdje navedeni sisavac pati od dijabetesa.

Postupak D, gdje navedena dijabetička komplikacija je dijabetička neuropatija.

Postupak D, gdje navedena dijabetička komplikacija je dijabetička nefropatija.

Postupak D, gdje navedena dijabetička komplikacija je dijabetička retinopatija.

Postupak D, gdje navedena dijabetička komplikacija je čir stopala.

Postupak D, gdje navedena dijabetička komplikacija je kardiovaskularno stanje.

Postupak liječenja dijabetesa kod sisavca koji pati od dijabetesa, naznačen time što se sastoji u primjeni na navedenom sisavcu djelotvorne količine spoja formule I, njegovog predlijeka ili farmaceutski prihvatljive soli navedenog spoja ili navedenog predlijeka, inhibitora natrij-vodikove ionske izmjene (NHE-1), predlijek navedenog inhibitora NHE-1 ili farmaceutski prihvatljive soli navedenog inhibitora NHE-1 ili navedenog predlijeka.

Komplet sadrži:

- a. spoj formule I, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljivu sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka, u obliku prve jedinične doze;
- b. inhibitor aldoza-reduktaze, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljivu sol navedenog predlijeka ili navedeni inhibitor aldoza-reduktaze, u obliku druge jedinične doze; i
- c. spremnik.

Komplet sadrži:

- a. spoj formule I, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljivu sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka, u obliku prve jedinične doze;
- b. inhibitor natrij-vodikove ionske izmjene (NHE-1), njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljivu sol navedenog predlijeka ili navedeni inhibitor NHE-1, u obliku druge jedinične doze; i
- c. spremnik.

Postupak, označen kao Postupak E, inhibiranja sorbitol-dehidrogenaze kod sisavca, sastoji se u primjeni na navedenom sisavcu Pripravka A.

Postupak E, gdje navedena ishemija je perioperativna ishemija miokarda.

Postupak liječenja ishemije kod sisavca koji pati od ishemije, sastoji se u primjeni Pripravka C na navedenom sisavcu.

Postupak, označen kao Postupak F, liječenja ili sprječavanja dijabetičkih komplikacija kod sisavca, sastoji se u primjeni Pripravka A na navedenom sisavcu.

Postupak F, gdje navedeni sisavac pati od dijabetesa.

Postupak, označen kao Postupak G, liječenja ili sprječavanja dijabetičkih komplikacija kod sisavca, sastoji se u primjeni Pripravka B na navedenom sisavcu.

Postupak G, gdje navedeni sisavac pati od dijabetesa.

Postupak, označen kao Postupak H, liječenja ili sprječavanja dijabetičkih komplikacija kod sisavca, sastoji se u primjeni Pripravka C na navedenom sisavcu.

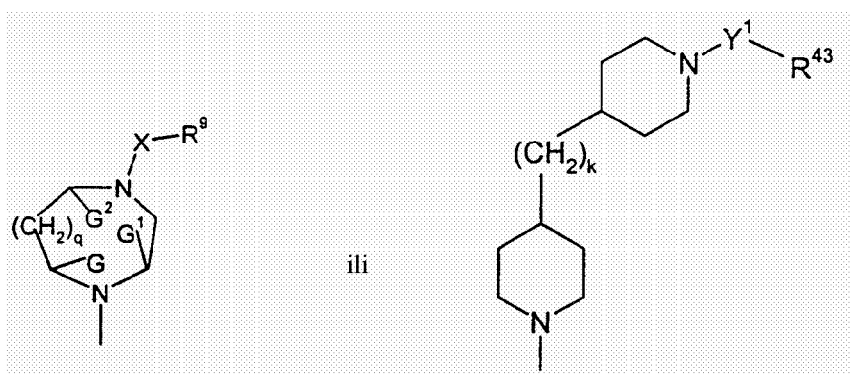
Postupak H, gdje navedeni sisavac pati od dijabetesa.

Spoj formule I, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka, u kojem:

R^1 je $C(OH)R^4$ i R^5 su svaki neovisno vodik ili metil;

R^2 je vodik;

R^3 je



gdje navedeni piperazinski R^3 je supstituiran s R^6 , R^7 ili R^8 ;

G , G^1 i G^2 se uzima odvojeno i svaki neovisno su vodik, a R^6 je vodik ili (C_1-C_4) alkil; R^7 i R^8 su svaki neovisno vodik ili (C_1-C_4) alkil; ili

G i G^1 se uzima zajedno i jesu (C_1-C_3) alkilen, a R^6 , R^7 , R^8 i G^2 su vodik; ili

G^1 i G^2 se uzima zajedno i jesu (C_1-C_3) alkilen, a R^6 , R^7 , R^8 i G su vodik;

q je 0 ili 1;

X je kovalentna veza, oksikarbonil, vinilenilkarbonil, oksil (C_1-C_4) alkilenilkarbonil, tio (C_1-C_4) alkilenilkarbonil ili vinilenilsulfonil; gdje navedeni vinilenilkarbonil i vinilenilsulfonil u definiciji X su izborno supstituirani na 1 ili 2 vinilenilna ugljika (C_1-C_4) alkilom, benzilom ili s Ar ; gdje navedeni oksil (C_1-C_4) alkilenilkarbonil i navedeni tio (C_1-C_4) alkilenilkarbonil u definiciji X su izborno supstituirani s do 2 (C_1-C_4) alkila, benzila ili Ar ;

R^9 je (C_3-C_7) cikloalkil, $Ar^1-(C_6-C_4)$ alkilenil ili (C_1-C_6) alkil, izborno supstituiran s do 5 fluorova;

Ar^1 je fenil, naftil, piridil, pirimidil, pirazinil, piridazinil, triazinil, kinolil, izokinolil, kinazolil, kinoksalil, ftalazinil, cinolinil, naftiridinil, pteridinil, pirazinopirazinil, pirazinopiridazinil, pirimidopiridazinil, pirimidopirimidil, piridopirimidil, piridopirazinil, piridopiridazinil, pirolil, furanil, tienil, imidazolil, oksazolil, tiazolil, pirazolil, izoksazolil, izotiazolil, triazolil, oksadiazolil, tiadiazolil, tetrazolil, indolil, benzofuranil, benzotienil, benzimidazolil, benzoksazolil, benzotiazolil, indazolil, benzizoksazolil, benzizotiazolil, pirolopiridil, furopiridil, tienopiridil,

imidazolopiridil, oksazolopiridil, tiazolopiridil, pirazolopiridil, izoksazolopiridil, izotiazolopiridil, pirolipirimidil, fuopirimidil, tienopirimidil, imidazolopirimidil, oksazolopirimidil, tiazolopirimidil, pirazolopirimidil, izoksazolopirimidil, izotiazolopirimidil, pirolipirazinil, fuopirazinil, tienopirazinil, imidazolopiridazinil, oksazolopirazinil, tiazolopirazinil, pirazolopirazinil, izoksazolopirazinil, izotiazolopirazinil, pirolipiridazinil, fuopiridazinil, tienopiridazinil, imidazolopiridazinil, oksazolopiridazinil, tiazolopiridazinil, pirazolopiridazinil, izoksazolopiridazinil ili izotiazolopiridazinil; i

navedeni Ar¹ je izorno supstituiran kao što je navedeno gore;

k je 0, 1, 2, 3 ili 4;

Y¹ je kovalentna veza, karbonil, sulfonil ili oksikarbonil;

R⁴³ je (C₃-C₇)cikloalkil, Ar⁵-(C₀-C₄)alkilenil, NR⁴⁷R⁴⁸ ili (C₁-C₆)alkil izorno supstituiran s 1-5 fluora; uz uvjet da kada Y¹ je kovalentna veza ili oksikarbonil, R⁴³ nije NR⁴⁷R⁴⁸;

R⁴⁷ i R⁴⁸ se uzima zajedno, a svaki neovisno se bira između vodika, Ar⁵, (C₁-C₆)alkila i Ar⁵-(C₀-C₄)alkilenila; ili

R⁴⁷ i R⁴⁸ se uzima zajedno s dušikovim atomom na koji su vezani, kako bi tvorili azetidil, pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, azepinil, azabicyklo[3.2.2]nonanil, azabicyklo[2.2.1]heptil, 1,2,3,4-tetrahidroizokinolil, 6,7-dihidro-5H'-dibenzo[c,e]azepinil ili 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidil; gdje navedeni azetidil u definiciji R⁴⁷ i R⁴⁸ su izorno supstituirani s 1 hidroksi, amino, hidroksi-(C₁-C₄)alkilom, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkilom, (C₁-C₄)alkilom izorno supstituiranim s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi izorno supstituiranim s do 5 fluorova; gdje navedeni pirolidinil, piperidinil i azepinil u definiciji R⁴⁷ i R⁴⁸ su izorno supstituirani s do 2 hidroksi, amino, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila izorno supstituirana s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi izorno supstituirana s do 5 fluorova; gdje navedeni morfolinil u definiciji R⁴⁷ i R⁴⁸ je izorno supstituiran s do 2 supstituenta, koje se neovisno bira između hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila izorno supstituirana s do 5 fluorova i (C₁-C₄)alkoksi izorno supstituirana s do 5 fluorova; gdje navedeni piperazinil, 1,2,3,4-tetrahidroizokinolil i 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidil u definiciji R⁴⁷ i R⁴⁸ su izorno supstituirani s do 3 hidroksi, amino, halo, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila izorno supstituirana s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi izorno supstituirana s do 5 fluorova; te gdje navedeni 6,7-dihidro-5H'-dibenzo[c,e]azepinil u definiciji R⁴⁷ i R⁴⁸ su izorno supstituirani s do 4 hidroksi, amino, halo, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila izorno supstituirana s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi izorno supstituirana s do 5 fluorova;

Ar⁵ je neovisno definiran gore, u definiciji Ar i Ar¹;

Ar⁵ je izorno supstituiran gore, u definiciji Ar i Ar¹.

Spoj, kojeg se bira između:

1*R*-(4-{1'-[2-(1*R*-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-[4,4']bipiperidinil-1-il}-pirimidin-2-il)-etanola;

furo[3,2-*c*]piridin-2-il-{4-[2-(1*R*-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il}-metanona;

(4-klor-furo[3,2-*c*]piridin-2-il)-{4-[2-(1*R*-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il}-metanona;

{4-[2-(1*R*-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il}-(4-pirolidin-1-il-furo[3,2-*c*]piridin-2-il)-metanona;

{4-[2-(1*R*-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il}-(4-morfolin-4-il-furo[3,2-*c*]piridin-2-il)-metanona;

{4-[2-(1*R*-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il}-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il-metanona;

furo[3,2-*c*]piridin-2-il-{4-[2-(1*R*-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il}-metanona;

piridin-3-ilnog estera 4-[2-(1*R*-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-karboksilne kiseline;

2-metil-piridin-3-ilnog estera 4-[2-(1*R*-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-karboksilne kiseline;

5-klor-piridin-3-ilnog estera 4-[2-(1*R*-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-karboksilne kiseline;
6-metil-piridin-3-ilnog estera 4-[2-(1*R*-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-karboksilne kiseline;
5 (*E*)-1{4-[2-(1*R*-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il}-3-tiofen-2-il-propenona;
1*R*-{4-[4-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;
10 1*R*-{4-[4-(4-metoksimetil-6-metil-pirimidin-2-il)-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;
1*R*-{4-[4-(4-hidroksimetil-6-metil-pirimidin-2-il)-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;
1*R*-(4-{3*R*,5*S*-dimetil-4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanola;
15 1*R*-(4-{4-[2-(4-etil-piperazin-1-il)-pirimidin-4-il]-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanola;
1*R*-(4-{3*R*,5*S*-dimetil-4-[2-(4-metil-imidazol-1-il)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanola;
20 1*R*-(4-{3*R*,5*S*-dimetil-4-[2-(2-metil-imidazol-1-il)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanola;
1*R*-(4-{4-[2-(2,4-dimetil-imidazol-1-il)-pirimidin-4-il]-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanola;
1*R*-(4-{4-[2-(4-izopropil-piperazin-1-il)-pirimidin-4-il]-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanola;
25 1*R*-(4-{3*R*,5*S*-dimetil-4-[4-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-[1,3,5]triazin-2-il]-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanola;
1*R*-{4-[4-(4-metoksi-6-metil-[1,3,5]triazin-2-il)-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;
30 1*R*-{4-[4-(4,6-dimetoksi-[1,3,5]triazin-2-il)-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;
1*R*-{4-[4-(4-etoksi-6-metil-[1,3,5]triazin-2-il)-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;
1*R*-{4-[4-(4-izopropoksi-6-metil-[1,3,5]triazin-2-il)-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;
35 1*R*-{4-[3*R*,5*S*-dimetil-4-(4-fenil-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;
1*R*-{4-[4-(4-hidroksimetil-6-metoksi-[1,3,5]triazin-2-il)-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;
40 1*R*-{4-[4-(4-izopropoksi-6-metoksi-[1,3,5]triazin-2-il)-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;
1*R*-{4-[4-(4-izopropil-[1,3,5]triazin-2-il)-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;
1*R*-{4-[4-(4-etil-6-metoksi-[1,3,5]triazin-2-il)-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;
45 1*R*-{4-[4-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;
1*R*-{4-[4-(4-hidroksimetil-6-metil-pirimidin-2-il)-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;
50 1*R*-{4-[2*R*,6*S*-dimetil-4-(4-[1,2,4]triazol-1-il-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;
1*R*-{4-[4-(2,6-dimetil-pirimidin-4-il)-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;
1*R*-(4-{4-[2-(1*R*-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanola;
55 1*R*-(4-[4-(2-hidroksimetil-6-metil-pirimidin-4-il)-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il)-etanola;
1*R*-(4-{4-[2-(1*S*-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanola;

- 1*S*-(4-{4-[2-(1*R*-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanola;
- 1-{4-[4-(2-acetil-pirimidin-4-il)-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanona;
- 5 1*RS*-(4-{4-[2-(1*RS*-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanola;
- (4-{4-[2-(1*R*-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanona;
- 1*R*-(4-[2*R*,6*S*-dimetil-4-(2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il)-etanola;
- 10 1*R*-(4-{2*R*,6*S*-dimetil-4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanola;
- 1*R*-(4-[2*R*,6*S*-dimetil-4-(2-[1,2,4]triazol-1-il-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il)-etanola;
- 15 1*R*-(4-{4-[2-(1*R*-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2*R*,6*R*-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanola;
- 1*R*-(4-{4-[2-(4-etil-piperazin-1-il)-pirimidin-4-il]-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanola;
- 1*R*-(4-{2*R*,6*S*-dimetil-4-[2-(4-metil-imidazol-1-il)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanola;
- 20 1*R*-(4-{4-[2-(2,4-dimetil-imidazol-1-il)-pirimidin-4-il]-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanola;
- 1*R*-(4-[2*R*,6*S*-dimetil-4-(4-morfolin-4-il-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il)-etanola;
- 25 1*R*-(4-[4-(4-metoksi-6-metil-[1,3,5]triazin-2-il)-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il)-etanola;
- 1*R*-(4-[4-(4,6-dimetoksi-[1,3,5]triazin-2-il)-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il)-etanola;
- 1*R*-(4-[2*R*,6*S*-dimetil-4-(4-fenil-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il)-etanola;
- 30 1*R*-(4-[4-(4-hidroksimetil-6-metil-pirimidin-2-il)-3*S*-metil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il)-etanola;
- 1*R*-(4-[4-(2-hidroksimetil-pirimidin-4-il)-3*S*-metil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il)-etanola;
- 35 1*R*-(4-[4-(2-hidroksimetil-6-metil-pirimidin-4-il)-3*S*-metil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il)-etanola;
- 1*R*-[3*S*-metil-4-oksazolo[5,4-*b*]piridin-2-il-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il)-etanola;
- 1*R*-[4-(3*S*-metil-4-oksazolo[4,5-*b*]piridin-2-il-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il)-etanola;
- 40 1*R*-[4-(3*S*-metil-4-kinoksalin-2-il-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il)-etanola;
- (4-{4-2-(1*R*-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin(II)-etanola;
- 45 1*R*-(4-[4-(4,6-dimetil-[1,3,5]triazin-2-il)-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il)-etanola;
- 1*R*-(4-[3*R*,5*S*-dimetil-4-(4-metil-6-fenil-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il)-etanola;
- 1*R*-(4-[4-(4-ciklopropil-[1,3,5]triazin-2-il)-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il)-etanola;
- 50 1*R*-(4-[4-(4-ciklopropil-[1,3,5]triazin-2-il)-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il)-etanola;
- 1*R*-(4-[4-(4,6-dimetil-[1,3,5]triazin-2-il)-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il)-etanola;
- 55 1*R*-(4-[4-(4-hidroksimetil-6-fenil-[1,3,5]triazin-2-il)-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il)-etanola;
- 1*R*-(4-[4-(4-metoksi-6-metoksimetil-[1,3,5]triazin-2-il)-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il)-etanola;
- 1*R*-(4-[2*R*,6*S*-dimetil-4-(4-metil-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il)-etanola;

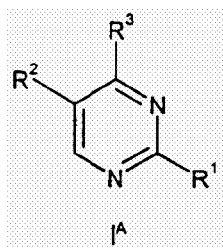
1-{4-[4-(2-acetil-pirimidin-4-il)-2*R**,6*S**-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanona;

1-(4-{4-[2-(1*R*-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanona;

1*R*-{4-[4-(4-metoksimetil-6-fenil-[1,3,5]-triazin-2-il)-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanona; i

1*S*-(4-{4-[2-(1*R*-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanola.

Spoj formule I^A



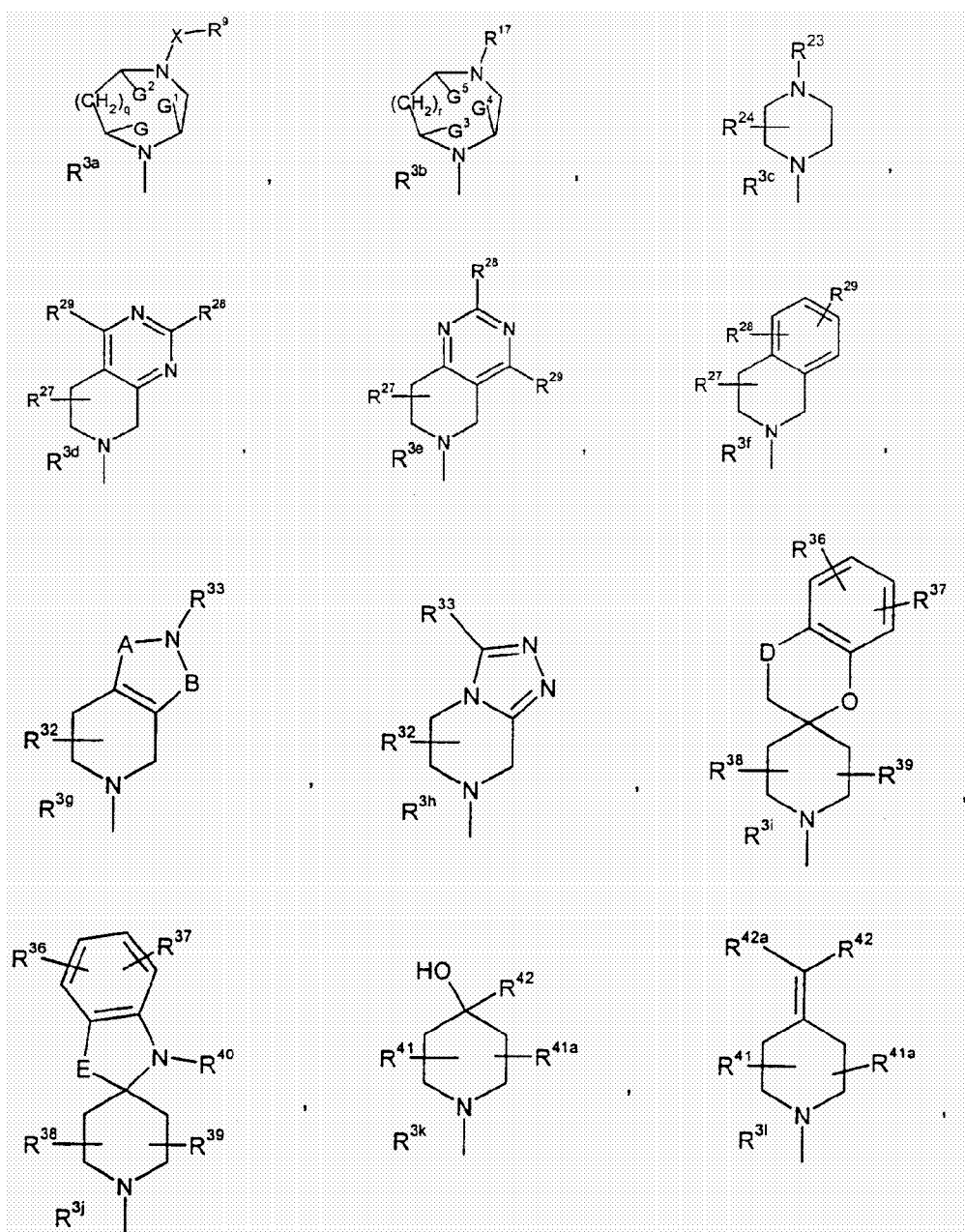
gdje:

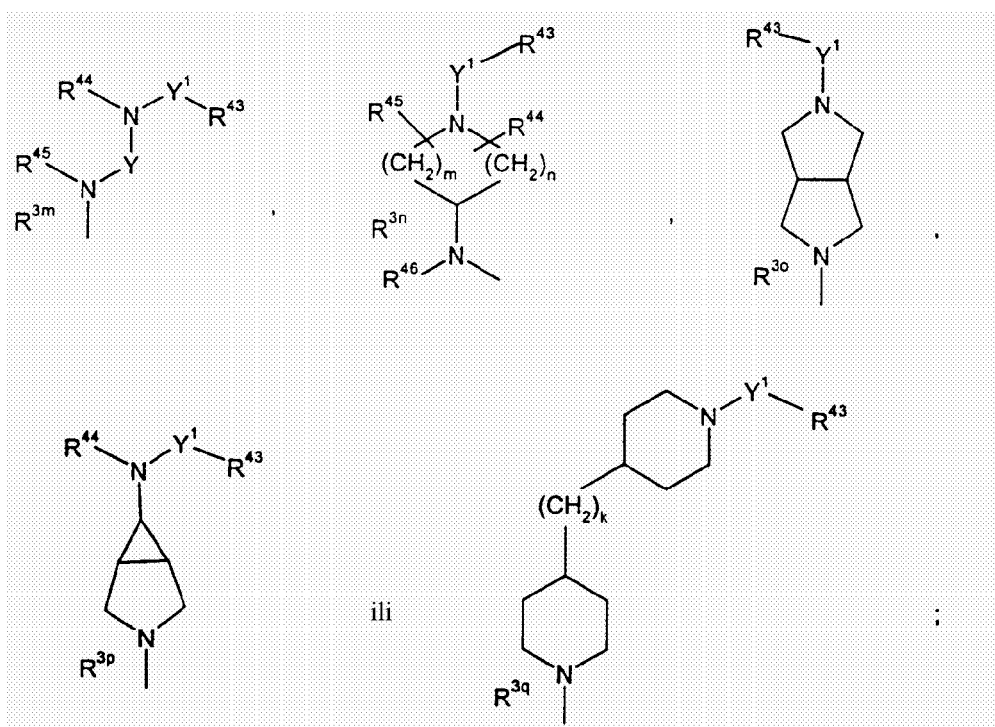
R^1 je $C-(OR^{50})R^4R^5$, gdje R^{50} je neovisno (C_1-C_4)alkil, benzil, (C_1-C_6)alkilkarbonil ili fenilkarbonil, gdje su navedeni benzil i navedeni fenil izborna supstituirani s do 3 (C_1-C_4)alkila, (C_1-C_4)alkoksi, halo ili nitro;

R^4 i R^5 su svaki neovisno vodik, metil, etil ili hidroksi-(C_1-C_3)alkila;

R^2 je vodik, (C_1-C_4)alkila ili (C_1-C_4)alkoksi;

R^3 je radikal formule





gdje navedeni radikal formule R^{3a} je supstituiran s R^6 , R^7 i R^8 ; navedeni radikal formule R^{3b} je supstituiran s R^{18} , R^{19} i R^{20} ;

G , G^1 i G^2 se uzima odvojeno i svaki neovisno su vodik, a R^6 je vodik, (C_1-C_4) alkil, (C_1-C_4) alkoksikarbonil, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkil, hidroksi- (C_1-C_4) alkil ili fenil izborno i neovisno supstituiran s do 3 hidroksi, halo, hidroksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkila ili (C_1-C_4) alkoksi, gdje navedeni (C_1-C_4) alkil u definiciji R^6 i navedeni (C_1-C_4) alkoksi u definiciji R^6 su izborno i neovisno supstituirani s do 5 fluorova; R^7 i R^8 su svaki neovisno vodik ili (C_1-C_4) alkil; ili

G i G^1 se uzima zajedno i jesu (C_1-C_3) alkilen, a R^6 , R^7 , R^8 i G^2 su vodik; ili

G^1 i G^2 se uzima zajedno i jesu (C_1-C_3) alkilen, a R^6 , R^7 , R^8 i G su vodik;

q je 0 ili 1;

X je kovalentna veza, $-(C=NR^{10})-$, oksikarbonil, vinilenilkarbonil, okso- (C_1-C_4) alkilenilkarbonil, (C_1-C_4) alkilenilkarbonil, (C_3-C_4) alkilenilkarbonil, tio- (C_1-C_4) alkilenilkarbonil, vinilenilsulfonil, sulfonil- (C_1-C_4) alkilenilkarbonil, sulfonil- (C_1-C_4) alkilenilkarbonil ili karbonil- (C_0-C_4) alkilenilkarbonil; gdje navedeni okso- (C_1-C_4) alkilenilkarbonil, (C_1-C_4) alkilenilkarbonil, (C_3-C_4) alkilenilkarbonil i tio- (C_1-C_4) alkilenilkarbonil u definiciji X su svaki izborno i neovisno supstituirani s do 2 (C_1-C_4) alkila, benzila ili Ar; gdje navedeni vinilenilsulfonil i navedeni vinilenilkarbonil u definiciji X su izborno i neovisno supstituirani na 1 ili 2 vinilenilna ugljika (C_1-C_4) alkilom, benzilom ili s Ar; te gdje navedeni karbonil- (C_0-C_4) alkilenilkarbonil u definiciji X je izborno i neovisno supstituiran s do 3 (C_1-C_4) alkila, benzila ili Ar;

R^{10} je vodik ili (C_1-C_4) alkil;

R^9 je (C_3-C_7) cikloalkil, $Ar^1-(C_0-C_3)$ alkilenil ili (C_1-C_6) alkil, izborno supstituiran s do 5 fluorova; uz uvjet da kada $q = 0$ i X je kovalentna veza, oksikarbonil ili (C_1-C_4) alkilenilkarbonil, R^9 nije (C_1-C_6) alkil;

Ar i Ar^1 su neovisno potpuno zasićeni, djelomice zasićeni ili potpuno nezasićeni 5-8-eročlani prsten, s izborno do 4 heteroatoma, koje se neovisno bira između kisika, sumpora i dušika, ili biciklički prsten, koji se sastoji od 2 kondenzirana, neovisno djelomice zasićena, potpuno zasićena ili potpuno nezasićena 5-7-eročlana prstena, koje se neovisno uzima, izborno imaju do 4 heteroatoma, koje se neovisno bira između dušika, sumpora i kisika, ili triciklički prsten, koji se sastoji od 3 kondenzirana, neovisno djelomice zasićena, potpuno zasićena ili potpuno nezasićena 5-7-eročlana prstena, koje se neovisno uzima, izborno imaju do 4 heteroatoma, koje se neovisno bira između dušika, sumpora i kisika, gdje navedeni djelomice zasićeni, potpuno zasićeni prsten ili potpuno nezasićeni monociklički prsten,

biciklički prsten ili triciklički prsten izorno imaju jednu ili dvije grupe supstituirane na ugljiku ili 1 ili 2 okso grupe, supstituirane na sumporu;

Ar i Ar¹ su izorno i neovisno supstituirani na ugljiku ili dušiku, na jednom prstenu ako je komponenta monociklička, ili na jednom ili oba prstena ako je komponenta biciklička, ili na jednom, dva ili tri prstena ako je komponenta triciklička, s do ukupno 4 supstituenta, koje se neovisno bira između R¹¹, R¹², R¹³ i R¹⁴; gdje R¹¹, R¹², R¹³ i R¹⁴ se svakog uzima odvojeno i svaki neovisno su halo, formil, (C₁-C₆)alkoksikarbonil, (C₁-C₆)alkileniloksikarbonil, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkil, C(OH)R¹⁵R¹⁶, naftil, fenil, imidazolil, piridil, triazolil, morfolinil, (C₀-C₄)alkilsulfamoil, N-(C₀-C₄)alkilkarbamoil, N,N-di-(C₁-C₄)alkilkarbamoil, N-fenilkarbamoil, N-(C₁-C₄)alkil-N-fenilkarbamoil, N,N-difenilkarbamoil, (C₁-C₄)alkilkarbonilamido, (C₃-C₇)cikloalkilkarbonilamido, fenilkarbonilamido, piperidinil, pirolidinil, piperazinil, cijano, benzimidazolil, amino, anilino, pirimidil, oksazolil, izoksazolil, tetrazolil, tienil, tiazolil, benzotiazolil, pirolil, pirazolil, tetrahidrokinolil, tetrahidroizokinolil, benzoksazolil, piridazinil, piridiloksi, piridilsulfanil, furanil, 8-(C₁-C₄)alkil-3,8-diaza[3.2.1]biciklooktil, 3,5-dioksa-1,2,4-triazinil, fenoksi, tiofenoksi, (C₁-C₄)alkilsulfanil, (C₁-C₄)alkilsulfonil, (C₁-C₄)cikloalkil, (C₁-C₄)alkil, izorno supstituiran s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi, izorno supstituiran s do 5 fluorova; gdje navedeni naftil, fenil, piridil, piperidinil, benzimidazolil, pirimidil, tienil, benzotiazolil, pirolil, tetrahidrokinolil, tetrahidroizokinolil, benzoksazolil, piridazinil, piridiloksi, piridilsulfanil, furanil, tiofenoksi, anilino i fenoksi u definiciji R¹¹, R¹², R¹³ i R¹⁴ su izorno supstituirani s do 3 supstituenta, koje se neovisno bira između hidroksi, halo, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila, izorno supstituiranog s do 5 fluorova i (C₁-C₄)alkoksi, izorno supstituiranog s do 5 fluorova; gdje navedeni imidazolil, oksazolil, izoksazolil, tiazolil i pirazolil u definiciji R¹¹, R¹², R¹³ i R¹⁴ su izorno supstituirani s do 2 supstituenta, koje se neovisno bira između hidroksi, halo, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila, izorno supstituiranog s do 5 fluorova i (C₁-C₄)alkoksi, izorno supstituiranog s do 5 fluorova; gdje navedeni morfolinil u definiciji R¹¹, R¹², R¹³ i R¹⁴ je izorno supstituiran s do 2 supstituenta, koje se neovisno bira između (C₁-C₄)alkila; gdje navedeni pirolidinil u definiciji R¹¹, R¹², R¹³ i R¹⁴ je izorno supstituiran s do 2 supstituenta, koje se neovisno bira između hidroksi, hidroksi-(C₁-C₃)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila, izorno supstituiranog s do 5 fluorova i (C₁-C₄)alkoksi, izorno supstituiranog s do 5 fluorova; gdje navedeni piperazinil u definiciji R¹¹, R¹², R¹³ i R¹⁴ je izorno supstituiran s do 3 supstituenta, koje se neovisno bira između (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, hidroksi (C₁-C₃)alkila, fenila, piridila, (C₀-C₄)alkilsulfamoila, (C₁-C₄)alkila, izorno supstituiranog s do 5 fluorova i (C₁-C₄)alkoksi, izorno supstituiranog s do 5 fluorova; gdje navedeni triazolil u definiciji R¹¹, R¹², R¹³ i R¹⁴ je izorno supstituiran s hidroksi, halo, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkilom, izorno supstituiranim s do 5 fluorova i (C₁-C₄)alkoksi izorno supstituiranim s do 5 fluorova; gdje navedeni tetrazolil u definiciji R¹¹, R¹², R¹³ i R¹⁴ je izorno supstituiran hidroksi-(C₂-C₃)alkilom ili (C₁-C₄)alkilom, izorno supstituiranim s do 5 fluorova; te gdje navedeni fenil i piridil, koji su izorno supstituirani na piperazinu u definiciji R¹¹, R¹², R¹³ i R¹⁴, su izorno supstituirani s do 3 hidroksi, halo, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila, izorno supstituiranog s do 5 fluorova i (C₁-C₄)alkoksi, izorno supstituiranog s do 5 fluorova; ili

R¹¹ i R¹² se uzima zajedno na susjednim ugljikovim atomima i jesu -CH₂OC(CH₃)₂OCH₂- ili -O-(CH₂)_p-O-, a R¹³ i R¹⁴ se uzima odvojeno i svaki neovisno su vodik ili (C₁-C₄)alkil;

p je 1, 2 ili 3;

R¹⁵ i R¹⁶ se uzima neovisno i svaki neovisno su vodik, (C₁-C₄)alkil, izorno supstituiran s do 5 fluorova; ili R¹⁵ i R¹⁶ se uzima odvojeno, a R¹⁵ je vodik i R¹⁶ je (C₃-C₆)cikloalkil, hidroksi-(C₁-C₄)alkil, fenil, piridil, pirimidil, tienil, furanil, tiazolil, oksazolil, imidazolil, benzotiazolil ili benzoksazolil; ili R¹⁵ i R¹⁶ se uzima zajedno i jesu (C₃-C₆)alkilen;

G³, G⁴ i G⁵ se uzima odvojeno i svaki je vodik; r je 0; R¹⁸ je vodik, (C₁-C₄)alkil, (C₁-C₄)alkoksikarbonil, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkil, hidroksi-(C₁-C₄)alkil ili fenil izorno i neovisno supstituiran s do 3 hidroksi, halo, hidroksi-(C₁-C₄)alkil, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkil, (C₁-C₄)alkil ili (C₁-C₄)alkoksi, gdje (C₁-C₄)alkil u definiciji R⁶ i navedeni (C₁-C₄)alkoksi u definiciji R⁶ su izorno i neovisno supstituirani s do 5 fluorova; i R¹⁹ i R²⁰ su svaki neovisno (C₁-C₄)alkil; ili

G³, G⁴ i G⁵ se uzima odvojeno i svaki je vodik; r je 1; R¹⁸ je vodik, (C₁-C₄)alkil, (C₁-C₄)alkoksikarbonil, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkil, hidroksi-(C₁-C₄)alkil ili fenil izorno i neovisno supstituiran s do 3 hidroksi, halo, hidroksi-(C₁-C₄)alkil, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkil, (C₁-C₄)alkil ili (C₁-C₄)alkoksi, gdje su navedeni (C₁-C₄)alkil u definiciji R⁶ i navedeni (C₁-C₄)alkoksi u definiciji R⁶ izorno i neovisno supstituiran s do 5 fluorova; i R¹⁹ i R²⁰ su svaki neovisno vodik ili (C₁-C₄)alkil; ili

G³ i G⁴ se uzima zajedno i jesu (C₁-C₃)alkilen; r je 0 ili 1; i R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ i G⁵ su vodik; ili

G⁴ i G⁵ se uzima zajedno i jesu (C₁-C₃)alkilen; r je 0 ili 1; i R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ i G³ su vodik;

R^{17} je $SO_2NR^{21}R^{22}$, $CONR^{21}R^{22}$, (C_1-C_6) alkoksikarbonil, (C_1-C_6) alkilkarbonil, Ar^2 -karbonil, (C_1-C_6) alkilsulfonyl, (C_1-C_6) alkilsulfinil, Ar^2 -sulfonyl, Ar^2 -sulfinil i (C_1-C_6) alkil;

- 5 R^{21} i R^{22} se uzima odvojeno, a svakog se neovisno bira između vodika, (C_1-C_6) alkila, (C_3-C_7) cikloalkila i Ar^2 -(C_0-C_4)alkilenila; ili

R^{21} i R^{22} se uzima zajedno s dušikovim atomom na koji su vezani, kako bi tvorili azetidini, piroolidini, piperidini, piperazini, morfolini, azepini, azabiklo[3.2.2]nonani, azabiklo[2.2.1]heptil, 6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepini, 1,2,3,4-tetrahidro-izokinolini ili 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidil; gdje navedeni azetidini u definiciji R^{21} i R^{22} je izorno supstituiran neovisno s jednim supstituentom kojeg se bira između hidroksi, amino, hidroksi-(C_1-C_4)alkila, (C_1-C_4)alkoksi-(C_1-C_4)alkila, (C_1-C_4)alkila, izorno supstituiranog s do 5 fluorova i (C_1-C_4)alkoksi, izorno supstituiranog s do 5 fluorova; gdje navedeni piroolidini, piperidini, azepini u definiciji R^{21} i R^{22} su izorno i neovisno supstituirani s do 2 supstituenta, koje se neovisno bira između hidroksi, amino, hidroksi-(C_1-C_4)alkila, (C_1-C_4)alkoksi-(C_1-C_4)alkila, (C_1-C_4)alkila, izorno supstituiranog s do 5 fluorova i (C_1-C_4)alkoksi, izorno supstituiranog s do 5 fluorova; gdje navedeni morfolini u definiciji R^{21} i R^{22} je izorno supstituiran s do 2 supstituenta, koje se neovisno bira između hidroksi-(C_1-C_4)alkila, (C_1-C_4)alkoksi-(C_1-C_4)alkila, (C_1-C_4)alkila, izorno supstituiranog s do 5 fluorova i (C_1-C_4)alkoksi, izorno supstituiranog s do 5 fluorova; gdje navedeni piperazini u definiciji R^{21} i R^{22} je izorno supstituiran neovisno s do 3 supstituenta, koje se neovisno bira između fenila, piridila, pirimidila, (C_1-C_4)alkoksikarbonila i (C_1-C_4)alkila, izorno supstituiranog s do 5 fluorova; gdje navedeni 1,2,3,4-tetrahidro-izokinolini i navedeni 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidil u definiciji R^{21} i R^{22} su izorno i neovisno supstituirani s do 3 supstituenta, koje se neovisno bira između hidroksi, amino, halo, hidroksi-(C_1-C_4)alkila, (C_1-C_4)alkoksi-(C_1-C_4)alkila, (C_1-C_4)alkila, izorno supstituiranog s do 5 fluorova i (C_1-C_4)alkoksi, izorno supstituiranog s do 5 fluorova; te gdje navedeni 6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepini u definiciji R^{21} i R^{22} je izorno supstituiran s do 4 supstituenta, koje se neovisno bira između hidroksi, amino, halo, hidroksi-(C_1-C_4)alkila, (C_1-C_4)alkoksi-(C_1-C_4)alkila, (C_1-C_4)alkila, izorno supstituiranog s do 5 fluorova i (C_1-C_4)alkoksi, izorno supstituiranog s do 5 fluorova; gdje navedeni pirimidil, piridil i fenil, koji su izorno supstituirani na navedenom piperazinu, u definiciji R^{21} i R^{22} je izorno supstituiran s do 3 supstituenta, koje se bira između hidroksi, amino, hidroksi-(C_1-C_4)alkila, (C_1-C_4)alkoksi-(C_1-C_4)alkila, (C_1-C_4)alkila, izorno supstituiranog s do 5 fluorova i (C_1-C_4)alkoksi, izorno supstituiranog s do 5 fluorova;

Ar^2 je neovisno definiran gore, u definiciji Ar i Ar^1 ;

navedeni Ar^2 je izorno i neovisno supstituiran, kao u definiciji Ar i Ar^1 , gore;

- 35 R^{23} je $CONR^{25}R^{26}$ ili $SO_2R^{25}R^{26}$, gdje je R^{25} vodik (C_1-C_4)alkil ili Ar^3 -(C_0-C_4)alkilenil, a R^{26} je Ar^3 -(C_0-C_4)alkilenil; uz uvjet da kada Ar^3 je fenil, naftil ili bifenil, onda R^{23} ne može biti $CONR^{25}R^{26}$, gdje R^{25} je vodik ili Ar^3 , a R^{26} je Ar^3 ;

- 40 R^{24} je vodik, (C_1-C_4)alkil, (C_1-C_4)alkoksikarbonil, (C_1-C_4)alkoksi-(C_1-C_4)alkil, hidroksi-(C_1-C_4)alkil ili fenil izorno i neovisno supstituiran s do 3 hidroksi, halo, hidroksi-(C_1-C_4)alkila, (C_1-C_4)alkoksi-(C_1-C_4)alkila, (C_1-C_4)alkila ili (C_1-C_4)alkoksi, gdje navedeni (C_1-C_4)alkil u definiciji R^6 i navedeni (C_1-C_4)alkoksi u definiciji R^8 su izorno i neovisno supstituirani s do 5 fluorova;

Ar^3 je neovisno definiran gore, u definiciji Ar i Ar^1 ;

- 45 navedeni Ar^3 je izorno i neovisno supstituiran, kao u definiciji Ar i Ar^1 , gore;

R^{27} je vodik ili (C_1-C_4)alkil;

- 50 R^{28} i R^{29} su svaki neovisno vodik, hidroksi, halo, hidroksi-(C_1-C_4)alkil, (C_1-C_4)alkoksi-(C_1-C_4)alkil, (C_1-C_4)alkil, izorno supstituiran s do 5 fluorova, (C_1-C_4)alkoksi, izorno supstituiran s do 5 fluorova, fenil, piridil, pirimidil, tienil, furanil, tiazolil, oksazolil, fenoksi, tiofenoksi, $SO_2NR^{30}R^{31}$, $CONR^{30}R^{31}$ ili $NR^{30}R^{31}$; gdje navedeni tienil, pirimidil, furanil, tiazolil i oksazolil u definiciji R^{28} i R^{29} su izorno supstituirani s do 2 hidroksi, halo, hidroksi-(C_1-C_4)alkila, (C_1-C_4)alkoksi-(C_1-C_4)alkila, (C_1-C_4)alkila, izorno supstituirana s do 5 fluorova ili (C_1-C_4)alkoksi, izorno supstituirana s do 5 fluorova; gdje navedeni fenil, piridil, fenoksi i tiofenoksi u definiciji R^{28} i R^{29} su izorno supstituirani s do 3 hidroksi, halo, hidroksi-(C_1-C_4)alkila, (C_1-C_4)alkoksi-(C_1-C_4)alkila, (C_1-C_4)alkila, izorno supstituirana s do 5 fluorova ili (C_1-C_4)alkoksi, izorno supstituirana s do 5 fluorova;

- 60 R^{30} i R^{31} su svaki neovisno vodik, (C_1-C_4)alkil, (C_3-C_7)cikloalkil ili fenil, gdje navedeni fenil je izorno supstituiran s do 3 hidroksi, halo, hidroksi-(C_1-C_4)alkila, (C_1-C_4)alkoksi-(C_1-C_4)alkila, (C_1-C_4)alkila izorno supstituirana s do 5 fluorova ili (C_1-C_4)alkoksi izorno supstituirana s do 5 fluorova; ili

R^{30} i R^{31} se uzima zajedno s dušikom na koji su vezani, kako bi tvorili indolinil, pirolidinil, piperidinil, piperazinil ili morfolinil; gdje navedeni pirolidinil i piperidinil u definiciji R^{30} i R^{31} su izorno supstituirani s do 2 hidroksi, amino, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila, izorno supstituirana s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi, izorno supstituirana s do 5 fluorova; gdje navedeni indolinil i piperazinil u definiciji R^{30} i R^{31} su izorno supstituirani s do 3 hidroksi, amino, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksikarbonila, (C₁-C₄)alkila, izorno supstituirana s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi, izorno supstituirana s do 5 fluorova; gdje navedeni morfolinil u definiciji R^{30} i R^{31} je izorno supstituiran s do 2 supstituenta, koje se neovisno bira između hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila, izorno supstituiranog s do 5 fluorova i (C₁-C₄)alkoksi, izorno supstituiranog s do 5 fluorova;

A je N, izorno supstituiran vodikom ili (C₁-C₄)alkilom, a B je karbonil; ili

A je karbonil, a B je N, izorno supstituiran vodikom ili (C₁-C₄)alkilom;

R^{32} je vodik ili (C₁-C₄)alkil;

R^{33} je fenil, piridil, pirimidil, tiazolil, oksazolil, benzil, kinolil, izokinolil, ftalizinil, kinoksanil, benzotiazolil, benzoksazolil, benzofuranil ili benzotienil; gdje navedeni fenil, piridil, pirimidil, tiazolil, oksazolil, benzil, kinolil, izokinolil, ftalizinil, kinoksanil, benzotiazolil, benzoksazolil, benzofuranil i benzotienil u definiciji R^{33} su izorno supstituirani s do 3 fenila, fenoksi, NR³⁴R³⁵, halo, hidroksi, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila izorno supstituirana s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi izorno supstituirana s do 5 fluorova;

R^{34} i R^{35} svaki su neovisno vodik, (C₁-C₄)alkil, fenil ili fenilsulfonil; gdje navedeni fenil i fenilsulfonil u definiciji R^{34} i R^{35} su izorno supstituirani s do 3 halo, hidroksi, (C₁-C₄)alkila izorno supstituirana s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi izorno supstituirana s do 5 fluorova;

D je CO, CHOH ili CH₂;

E je O, NH ili S;

R^{36} i R^{37} se uzima odvojeno i svaki neovisno su vodik, halo, cijano, hidroksi, amino, (C₁-C₆)alkilamino, di-(C₁-C₆)alkilamino, pirolidino, piperidino, morfolino, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkil, hidroksi-(C₁-C₄)alkil, Ar⁴, (C₁-C₄)alkil, izorno supstituiran s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi, izorno supstituiran s do 5 fluorova;

R^{38} , R^{39} i R^{40} su svaki neovisno vodik ili (C₁-C₄)alkil;

Ar⁴ je fenil, furanil, ticnil, piridil, pirimidil, pirazinil ili piridazinil; gdje navedeni Ar⁴ je izorno supstituiran s do 3 hidroksi, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, halo, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila izorno supstituirana s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi izorno supstituirana s do 5 fluorova;

R^{36} i R^{37} se uzima zajedno na susjednim ugljikovim atomima i jesu -O-(CH₂)_t-O-;

t je 1, 2 ili 3;

Y je (C₁-C₆)alkilen;

R^{44} , R^{45} i R^{46} su svaki neovisno vodik ili (C₁-C₄)alkil;

m i *n* su svaki neovisno 1, 2 ili 3, uz uvjet da je zbroj *m* i *n* 2, 3 ili 4;

k je 0, 1, 2, 3 ili 4;

Y¹ je kovalentna veza, karbonil, sulfonil ili oksikarbonil;

R^{43} je (C₃-C₇)cikloalkil, Ar⁵-(C₀-C₄)alkilenil, NR⁴⁷R⁴⁸ ili (C₁-C₆)alkil izorno supstituiran s 1-5 fluor; uz uvjet da kada Y¹ je kovalentna veza ili oksikarbonil, onda R^{43} nije NR⁴⁷R⁴⁸;

R^{47} i R^{46} se uzima odvojeno i svakog se neovisno bira između vodika, Ar⁵, (C₁-C₆)alkila i Ar⁵-(C₀-C₄)alkilenila; ili

R⁴⁷ i R⁴⁸ se uzima zajedno s atomom dušika na koji su vezani, kako bi tvorili azetidinil, pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, azepinil, azabicyklo[3.2.2]nonanil, azabicyklo[2.2.1]heptil, 1,2,3,4-tetrahidroizokinolil, 6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepinil ili 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidil; gdje navedeni azetidinil u definiciji R⁴⁷ i R⁴⁸ su izorno supstituirani s 1 hidroksi, amino, hidroksi-(C₁-C₄)alkilom, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkilom, (C₁-C₄)alkilom, izorno supstituiranim s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi, izorno supstituiranim s do 5 fluorova; gdje navedeni pirolidinil, piperidinil i azepinil u definiciji R⁴⁷ i R⁴⁸ su izorno supstituirani s do 2 hidroksi, amino, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila, izorno supstituirana s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi, izorno supstituirana s do 5 fluorova; gdje navedeni morfolinil u definiciji R⁴⁷ i R⁴⁸ je izorno supstituiran s do 2 supstituenta, koje se neovisno bira između hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila, izorno supstituiranog s do 5 fluorova i (C₁-C₄)alkoksi, izorno supstituiranog s do 5 fluorova; gdje navedeni piperazinil, 1,2,3,4-tetrahidroizokinolil i 5,6,7,8-tetrahidro[4,3-d]pirimidil u definiciji R⁴⁷ i R⁴⁸ su izorno supstituirani s do 3 hidroksi, amino, halo, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila, izorno supstituirana s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi, izorno supstituirana s do 5 fluorova; te gdje navedeni 6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepinil u definiciji R⁴⁷; R⁴⁸ su izorno supstituirani s do 4 hidroksi, amino, halo, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila, izorno supstituirana s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi, izorno supstituirana s do 5 fluorova;

Ar⁵ je neovisno definiran gore, u definiciji Ar i Ar¹;

Ar⁵ je izorno i neovisno supstituiran kao u definiciji Ar i Ar¹, gore;

R⁴² i R^{42a} su neovisno vodik, (C₃-C₇)cikloalkil, Ar⁶-(C₀-C₃)alkilenil, Ar⁶-(C₂-C₄)alkenil, Ar⁶-karbonil ili (C₁-C₆)alkil, izorno supstituiran s do 5 fluorova;

Ar⁶ je neovisno definiran gore, u definiciji Ar i Ar¹;

Ar⁶ je izorno i neovisno supstituiran, kao u definiciji Ar i Ar¹, gore; i

R⁴¹ i R^{41a} su svaki neovisno vodik ili (C₁-C₄)alkil.

Spoj formule 1^A bira se između:

1R-(4-{4-[2-(1R-butiriloksi-etil)-pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etil-butirata;

1R-(4-{4-[2-(1S-butiriloksi-etil)-pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etil-butirata;

1S-(4-{4-[2-(1R-butiriloksi-etil)-pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etil-butirata;

(E)-1R-{4-[4-(2-metil-32-fenil-akrilol)-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etil-acetata;

(R)-1-[4-(4-kinoksalin-2-il)-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il)-etil-acetata;

1R-(4-{4-[2-(1RS-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etil-butirata;

1RS-(4-{4-[2-(1R-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-3R,5S-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etil-butirata;

1R-[4-(3S-metil-4-oksazolo[5,4-b]piridin-2-il)-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il)-etil-butirata;

1R-{4-[3R,5S-dimetil-4-(4-metil-6-fenil-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etil-butirata;

1R-{4-[4-(4-ciklopropil-[1,3,5]triazin-2-il)-3R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etil-butirata;

1R-{4-[4-(4-ciklopropil-[1,3,5]triazin-2-il)-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etil-butirata;

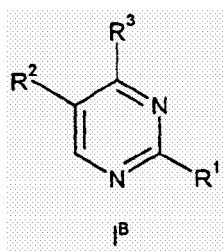
1R-{4-[4-(4,6-dimetil-[1,3,5]triazin-2-il)-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etil-butirata;

1R-{4-[4-(4-hidroksimetil-6-fenil-[1,3,5]triazin-2-il)-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etil-butirata;

1R-{4-[4-(4-metoksi-6-metoksimetil-[1,3,5]triazin-2-il)-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etil-butirata; i

1R-{4-[2R,6S-dimetil-4-(4-metil-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etil-butirata.

Ovaj izum se također odnosi na zajednički predlijek formule I^B



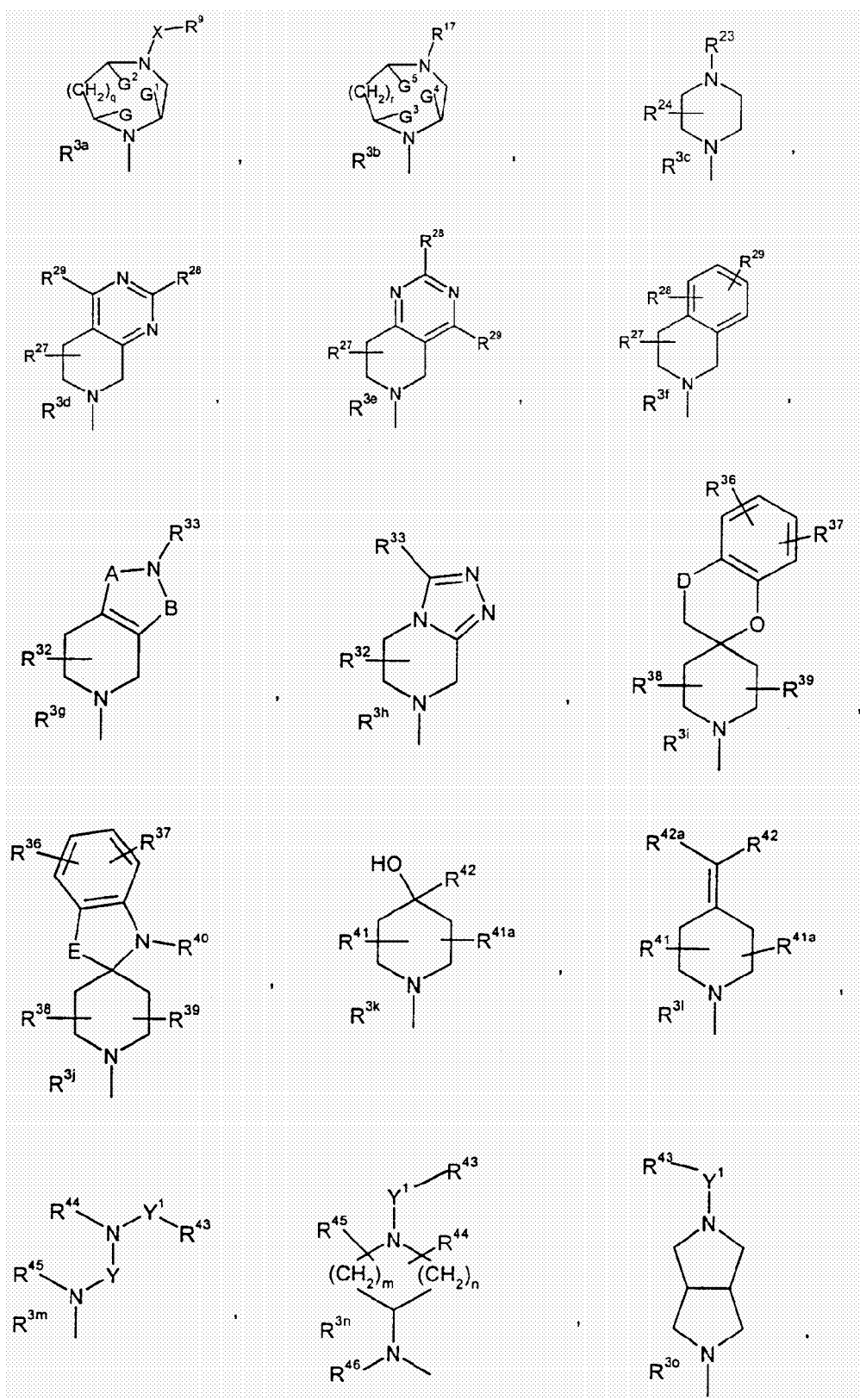
gdje:

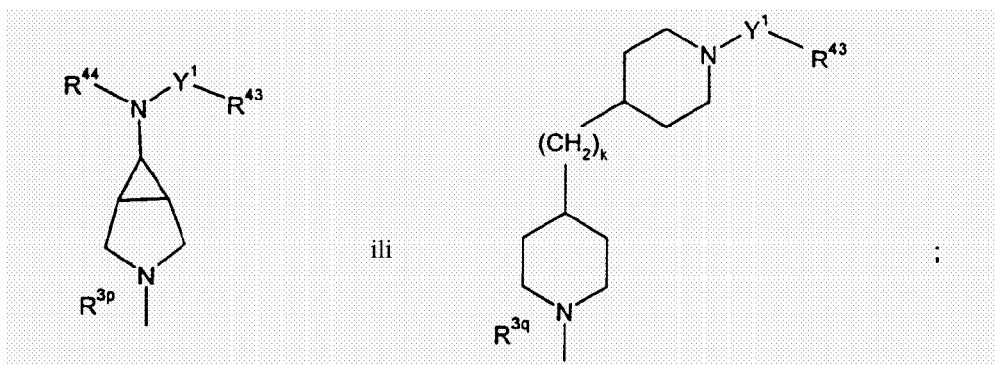
R¹ je C-(OR⁸¹)R⁴R⁵, gdje R⁸¹ je neovisno acilni radikal karboksilne kiseline inhibitora aldoza-reduktaze;

R⁴ i R⁵ su svaki neovisno vodik, metil, etil ili hidroksi-(C₁-C₃)alkil;

R² je vodik, (C₁-C₄)alkil ili (C₁-C₄)alkoksi;

R³ je radikal formule





gdje navedeni radikal formule R^{3a} je supstituiran s R^6 , R^7 i R^8 ;

navedeni radikal formule R^{3b} je supstituiran s R^{18} , R^{19} i R^{20} ;

G , G^1 i G^2 se uzima odvojeno i svaki je vodik, a R^6 je vodik, (C_1-C_4) alkil, (C_1-C_4) alkoksikarbonil, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkil, hidroksi- (C_1-C_4) alkil ili fenil, izborno i neovisno supstituiran s do 3 hidroksi, halo, hidroksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkila ili (C_1-C_4) alkoksi, gdje navedeni (C_1-C_4) alkil u definiciji R^6 i navedeni (C_1-C_4) alkoksi u definiciji R^6 su izborno i neovisno supstituirani s do 5 fluorova; R^7 i R^8 svaki su neovisno vodik ili (C_1-C_4) alkil; ili

G i G^1 se uzima zajedno i jesu (C_1-C_3) alkilen, a R^6 , R^7 , R^8 i G^2 su vodik; ili

G^1 i G^2 se uzima zajedno i jesu (C_1-C_3) alkilen, a R^6 , R^7 , R^8 i G su vodik;

q je 0 ili 1;

X je kovalentna veza, $-(C=NR^{10})-$, oksikarbonil, vinilenilkarbonil, okso- (C_1-C_4) alkilenilkarbonil, (C_1-C_4) alkilenilkarbonil, (C_3-C_4) alkenilkarbonil, tio- (C_1-C_4) alkilenilkarbonil, vinilenilsulfonil, sulfonil- (C_1-C_4) alkilenilkarbonil, sulfonil- (C_1-C_4) alkilenilkarbonil ili karbonil- (C_0-C_4) alkilenilkarbonil; gdje navedeni okso- (C_1-C_4) alkilenilkarbonil, (C_1-C_4) alkilenilkarbonil, (C_3-C_4) alkenilkarbonil i tio- (C_1-C_4) alkilenilkarbonil u definiciji X svaki su izborno i neovisno supstituirani s do 2 (C_1-C_4) alkila, benzila ili Ar ; gdje navedeni vinilenilsulfonil i navedeni vinilenilkarbonil u definiciji X su izborno i neovisno supstituirani ili na 1 ili 2 vinilenilna ugljika (C_1-C_4) alkilom, benzilom ili Ar ; te gdje navedeni karbonil- (C_0-C_4) alkilenilkarbonil u definiciji X je izborno i neovisno supstituiran s do 3 (C_1-C_4) alkila, benzila ili Ar ,

R^{10} je vodik ili (C_1-C_4) alkil;

R^9 je (C_3-C_7) cikloalkil, Ar^1 -(C_0-C_3)alkilenil ili (C_1-C_6) alkil, izborno supstituiran s do 5 fluorova; uz uvjet da kada $q = 0$, a X je kovalentna veza, oksikarbonil ili (C_1-C_4) alkilenilkarbonil, R^9 nije (C_1-C_6) alkil;

Ar i Ar^1 su neovisno potpuno zasićeni, djelomice zasićeni ili potpuno nezasićeni 5-8-eročlani prsten, izborno s do 4 heteroatoma, koje se neovisno bira između kisika, sumpora i dušika, ili biciklički prsten, koji se sastoji od 2 kondenzirana, neovisno djelomice zasićena, potpuno zasićena, ili potpuno nezasićena 5-7-eročlana prstena, koje se neovisno uzima, izborno s do 4 heteroatoma, koje se neovisno bira između dušika, sumpora i kisika, ili triciklički prsten, koji se sastoji od 3 kondenzirana, neovisno djelomice zasićena, potpuno zasićena ili potpuno nezasićena 5-7-eročlana prstena, koje se neovisno uzima, izborno s do 4 heteroatoma, koje se neovisno bira između dušika, sumpora i kisika, gdje navedeni djelomice zasićeni, potpuno zasićeni prsten ili potpuno zasićeni monociklički prsten, biciklički prsten ili triciklički prsten s izborno 1 ili 2 okso grupe, supstituirane na ugljiku, ili 1 ili 2 okso grupe, supstituirane na sumporu;

Ar i Ar^1 su izborno i neovisno supstituirani na ugljiku ili dušiku, na jednom prstenu ako je komponenta monociklička, na jednom ili oba prstena ako je komponenta biciklička, ili na jednom, dva ili tri prstena ako je komponenta triciklička, s do ukupno 4 supstituenta, koje se neovisno bira između R^{11} , R^{12} , R^{13} i R^{14} ; gdje R^{11} , R^{12} , R^{13} i R^{14} svaki se uzima odvojeno i svaki neovisno su halo, formil, (C_1-C_6) alkoksikarbonil, (C_1-C_6) alkileniloksikarbonil, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkil, $C(OH)R^{15}R^{16}$, naftil, fenil, imidazolil, piridil, triazolil, morfolinil, (C_0-C_4) alkilsulfamoil, N -(C_0-C_4)alkilkarbamoi, N,N -di- (C_1-C_4) alkilkarbamoi, N -fenilkarbamoi, N -(C_1-C_4)alkil- N -fenilkarbamoi, N,N -difenilkarbamoi, (C_1-C_4) alkilkarbonilamido, (C_3-C_7) cikloalkilkarbonilamido, fenilkarbonilamido, piperidinil,

pirolidinil, piperazinil, cijano, benzimidazolil, amino, anilino, pirimidil, oksazolil, izoksazolil, tetrazolil, tienil, tiazolil, benzotiazolil, pirolil, pirazolil, tetrahidrokinolil, tetrahidroizokinolil, benzoksazolil, piridazinil, piridiloksi, piridilsulfanil, furanil, 8-(C₁-C₄)alkil-3,8-diaza[3.2.1]biciklooktil, 3,5-diokso-1,2,4-triazinil, fenoksi, tiofenoksi, (C₁-C₄)alkilsulfanil, (C₁-C₄)alkilsulfonyl, (C₃-C₇)cikloalkil, (C₁-C₄)alkil, izorno supstituiran s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi izorno supstituiran do 5 fluora; gdje navedeni naftil, fenil, piridil, piperidinil, benzimidazolil, pirimidil, tienil, benzotiazolil, pirolil, tetrahidrokinolil, tetrahidroizokinolil, benzoksazolil, piridazinil, piridiloksi, piridilsulfanil, furanil, tiofenoksi, anilino i fenoksi u definiciji R¹¹, R¹², R¹³ i R¹⁴ su izorno supstituirani s do 3 supstituenta, koje se neovisno bira između hidroksi, halo, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila, izorno supstituiranog s do 5 fluorova i (C₁-C₄)alkoksi, izorno supstituiranog s do 5 fluorova; gdje navedeni imidazolil, oksazolil, izoksazolil, tiazolil i pirazolil u definiciji R¹¹, R¹², R¹³ i R¹⁴ su izorno supstituirani s do 2 supstituenta, koje se neovisno bira između hidroksi, halo, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila, izorno supstituiranog s do 5 fluorova i (C₁-C₄)alkoksi, izorno supstituiranog s do 5 fluorova; gdje navedeni morfolinil u definiciji R¹¹, R¹², R¹³ i R¹⁴ je izorno supstituiran s do 2 supstituenta, koje se neovisno bira između (C₁-C₄)alkila; gdje navedeni pirolidinil u definiciji R¹¹, R¹², R¹³ i R¹⁴ je izorno supstituiran s do 2 supstituenta, koje se neovisno bira između hidroksi, hidroksi-(C₁-C₃)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila, izorno supstituiranog s do 5 fluorova i (C₁-C₄)alkoksi, izorno supstituiranog s do 5 fluorova; gdje navedeni piperazinil u definiciji R¹¹, R¹², R¹³ i R¹⁴ je izorno supstituiran s do 3 supstituenta, koje se neovisno bira između (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, hidroksi-(C₁-C₃)alkila, fenila, piridila, (C₆-C₄)alkilsulfamoida, (C₁-C₄)alkila, izorno supstituiranog s do 5 fluorova i (C₁-C₄)alkoksi, izorno supstituiranog s do 5 fluorova; gdje navedeni triazolil u definiciji R¹¹, R¹², R¹³ i R¹⁴ je izorno supstituiran s hidroksi, halo, hidroksi-(C₁-C₄)alkilom, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkilom, (C₁-C₄)alkilom, izorno supstituiranim s do 5 fluorova i (C₁-C₄)alkoksi, izorno supstituiranim s do 5 fluorova; gdje navedeni tetrazolil u definiciji R¹¹, R¹², R¹³ i R¹⁴ je izorno supstituiran s hidroksi-(C₂-C₃)alkilom ili (C₁-C₄)alkilom, izorno supstituiranim s do 5 fluorova; te gdje navedeni fenil i piridil, koji su izorno supstituirani na piperazinu, u definiciji R¹¹, R¹², R¹³ i R¹⁴ su izorno supstituirani s do 3 hidroksi, halo, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila, izorno supstituirana s do 5 fluorova i (C₁-C₄)alkoksi, izorno supstituirana s do 5 fluorova; ili

R¹¹ i R¹² se uzima zajedno na susjednim ugljikovim atomima i jesu -CH₂OC(CH₃)₂OCH₂- ili -O-(CH₂)_p-O-, a R¹³ i R¹⁴ se uzima odvojeno i svaki neovisno su vodik ili (C₁-C₄)alkil;

p je 1, 2 ili 3;

R¹⁵ i R¹⁶ se uzima odvojeno i svaki neovisno su vodik, (C₁-C₄)alkil, izorno supstituiran s do 5 fluorova; ili R¹⁵ i R¹⁶ se uzima odvojeno i R¹⁵ je vodik, a R¹⁶ je (C₃-C₆)cikloalkil, hidroksi-(C₁-C₃)alkil, fenil, piridil, pirimidil, tienil, furanil, tiazolil, oksazolil, imidazolil, benzotiazolil ili benzoksazolil; ili R¹⁵ i R¹⁶ se uzima zajedno i jesu (C₁-C₆)alkilen;

G³, G⁴ i G⁵ se uzima odvojeno i svaki je vodik; *r* je 0; R¹⁸ je vodik (C₁-C₄)alkil, (C₁-C₄)alkoksikarbonil, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkil, hidroksi-(C₁-C₄)alkil ili fenil izorno i neovisno supstituiran s do 3 hidroksi, halo, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila ili (C₁-C₄)alkoksi, gdje navedeni (C₁-C₄)alkil u definiciji R⁶ i navedeni (C₁-C₄)alkoksi u definiciji R⁶ su izorno i neovisno supstituirani s do 5 fluorova; i R¹⁹ i R²⁰ svaki neovisno su (C₁-C₄)alkil; ili

G³, G⁴ i G⁵ se uzima odvojeno i svaki je vodik; *r* je 1; R¹⁸ je vodik, (C₁-C₄)alkil, (C₁-C₄)alkoksikarbonil, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkil, hidroksi-(C₁-C₄)alkil ili fenil izorno i neovisno supstituiran s do 3 hidroksi, halo, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkil ili (C₁-C₄)alkoksi, gdje navedeni (C₁-C₄)alkil u definiciji R⁶ i navedeni (C₁-C₄)alkoksi u definiciji R⁶ su izorno i neovisno supstituirani s do 5 fluorova; i R¹⁹ i R²⁰ svaki neovisno su vodik ili (C₁-C₄)alkil; ili

G³ i G⁴ se uzima zajedno i jesu (C₁-C₃)alkilen; *r* je 0 ili 1; i R¹⁶, R¹⁹, R²⁰ i G⁵ su vodik; ili

G⁴ i G⁵ se uzima zajedno i jesu (C₁-C₃)alkilen; *r* je 0 ili 1; i R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ i G³ su vodik;

R¹⁷ je SO₂NR²¹R²², CONR²¹R²², (C₁-C₆)alkoksikarbonil, (C₁-C₆)alkilkarbonil, Ar²-karbonil, (C₁-C₆)alkilsulfonyl, (C₁-C₆)alkilsulfonil, Ar²-sulfonil, Ar²-sulfinil i (C₁-C₆)alkil;

R²¹ i R²² se uzima odvojeno i svakog se neovisno bira između vodika, (C₁-C₆)alkila, (C₃-C₇)cikloalkila i Ar²-(C₀-C₄)alkilenila; ili

R²¹ i R²² se uzima zajedno s atomom dušika na koji su vezani, kako bi tvorili azetidil, pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, azepinil, azabiklo[3.2.2]nonanil, azabiklo[2.2.1]heptil, 6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepinil, 1,2,3,4-tetrahidro-izokinolil ili 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidil; gdje navedeni azetidil u definiciji R²¹ i R²² je izorno supstituiran neovisno 1 supstituentom, kojeg se bira između hidroksi, amino, hidroksi-(C₁-C₄)alkila,

(C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila, izborno supstituiranog s do 5 fluorova i (C₁-C₄)alkoksi, izborno supstituiranog s do 5 fluorova; gdje navedeni pirolidinil, piperidinil, azepinil u definiciji R²¹ i R²² su izborni i neovisno supstituirani s do 2 supstituenta, koje se neovisno bira između hidroksi amino, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila, izborno supstituiranog s do 5 fluorova i (C₁-C₄)alkoksi, izborno supstituiranog s do 5 fluorova; gdje navedeni morfolinil u definiciji R²¹ i R²² je izborni supstituiran s do 2 supstituenta, koje se neovisno bira između hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila, izborni supstituiranog s do 5 fluorova i (C₁-C₄)alkoksi, izborni supstituiranog s do 5 fluorova; gdje navedeni piperazinil definiciji R²¹ i R²² je izborni supstituiran neovisno s do 3 supstituenta, koje se neovisno bira između fenila, piridila, pirimidila, (C₁-C₄)alkoksikarbonila i (C₁-C₄)alkila, izborni supstituiranog s do 5 fluorova; gdje navedeni 1,2,3,4-tetrahidro-izokinolil i navedeni 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidil u definiciji R²¹ i R²² su izborni i neovisno supstituirani s do 3 supstituenta, koje se neovisno bira između hidroksi, amino, halo, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila, izborni supstituiranog s do 5 fluorova i (C₁-C₄)alkoksi, izborni supstituiranog s do 5 fluorova; te gdje navedeni 6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepinil u definiciji R²¹ i R²² je izborni supstituiran s do 4 supstituenta, koje se neovisno bira između hidroksi, amino, halo, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila, izborni supstituiranog s do 5 fluorova i (C₁-C₄)alkoksi, izborni supstituiranog s do 5 fluorova; gdje navedeni pirimidil, piridil i fenil, koji su izborni supstituirani na navedenom piperazinu u definiciji R²¹ i R²², je izborni supstituiran s do 3 supstituenta, koje se bira između hidroksi, amino, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila izborni supstituiranog s do 5 fluorova i (C₁-C₄)alkoksi izborni supstituiranog s do 5 fluorova;

Ar² je neovisno definiran gore, u definiciji Ar i Ar¹;

navedeni Ar² je izborni i neovisno supstituiran, kao u definiciji Ar i Ar¹, gore;

R²³ je CONR²⁵R²⁶ ili SO₂R²⁵R²⁶, gdje R²⁵ je vodik, (C₁-C₄)alkil ili Ar³(C₀-C₄)alkilenil, a R²⁶ je Ar³(C₀-C₄)alkilenil; uz uvjet da kada Ar³ je fenil, naftil, ili bifenil, R²³ ne može biti CONR²⁵R²⁶, gdje R²⁵ je vodik ili Ar³, a R²⁶ je Ar³;

R²⁴ je vodik, (C₁-C₄)alkil, (C₁-C₄)alkoksikarbonil, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkil, hidroksi-(C₁-C₄)alkil ili fenil, izborni i neovisno supstituiran s do 3 hidroksi, halo, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila ili (C₁-C₄)alkoksi, gdje navedeni (C₁-C₄)alkil u definiciji R⁶ i navedeni (C₁-C₄)alkoksi u definiciji R⁶ su izborni i neovisno supstituirani s do 5 fluorova;

Ar³ je neovisno definiran gore, u definiciji Ar i Ar¹;

navedeni Ar³ je izborni i neovisno supstituiran, kao u definiciji Ar i Ar¹, gore;

R²⁷ je vodik ili (C₁-C₄)alkil;

R²⁸ i R²⁹ su svaki neovisno vodik, hidroksi, halo, hidroksi-(C₁-C₄)alkil, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkil, (C₁-C₄)alkil, izborni supstituiran s do 5 fluorova, (C₁-C₄)alkoksi, izborni supstituiran s do 5 fluorova, fenil, piridil, pirimidil, tienil, furanil, tiazolil, oksazolil, fenoksi, tiofenoksi, SO₂NR³⁰R³¹, CONR³⁰R³¹ ili NR³⁰R³¹; gdje navedeni tienil, pirimidil, furanil, tiazolil i oksazolil u definiciji R²⁸ i R²⁹ su izborni supstituirani s do 2 hidroksi, halo, hidroksi-(C₁-C₄)alkil, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila izborni supstituirana s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi izborni supstituirana s do 5 fluorova; gdje navedeni fenil, piridil, fenoksi i tiofenoksi u definiciji R²⁸ i R²⁹ su izborni supstituirani s do 3 hidroksi, halo, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila izborni supstituirana s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi izborni supstituirana s do 5 fluorova;

R³⁰ i R³¹ svaki neovisno su vodik, (C₁-C₄)alkil, (C₃-C₇)cikloalkil ili fenil, gdje navedeni fenil je izborni supstituiran s do 3 hidroksi, halo, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila, izborni supstituirana s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi, izborni supstituirana s do 5 fluorova, ili

R³⁰ i R³¹ se uzima zajedno s dušikom na koji su vezani, kako bi tvorili indolinil, pirolidinil, piperidinil, piperazinil ili morfolinil; gdje navedeni pirolidinil i piperidinil u definiciji R³⁰ i R³¹ su izborni supstituirani s do 2 hidroksi, amino, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila, izborni supstituirana s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi, izborni supstituirana s do 5 fluorova; gdje navedeni indolinil i piperazinil u definiciji R³⁰ i R³¹ su izborni supstituirani s do 3 hidroksi, amino, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksikarbonila, (C₁-C₄)alkila, izborni supstituirana s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi, izborni supstituirana s do 5 fluorova; gdje navedeni morfolinil u definiciji R³⁰ i R³¹ je izborni supstituiran s do 2 supstituenta, koje se neovisno bira između hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila, izborni supstituiranog s do 5 fluorova i (C₁-C₄)alkoksi, izborni supstituiranog s do 5 fluorova;

A je N, izborna supstituiran vodikom ili (C₁-C₄)alkilom, a B je karbonil; ili

A je karbonil, a B je N, izborna supstituiran vodikom ili (C₁-C₄)alkilom;

5 R³² je vodik ili (C₁-C₄)alkil;

R³³ je fenil, piridil, pirimidil, tiazolil, oksazolil, benzil, kinolil, izokinolil, ftalizinil, kinoksanil, benzotiazolil, benzoksazolil, benzofuranil ili benzotienil; gdje navedeni fenil, piridil, pirimidil, tiazolil, oksazolil, benzil, kinolil, izokinolil, ftalizinil, kinoksanil, benzotiazolil, benzoksazolil, benzofuranil i benzotienil u definiciji R³³ su izborna
10 supstituirani s do 3 fenila, fenoksi, NR³⁴R³⁵, halo, hidroksi, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila, izborna supstituirana s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi, izborna supstituirana s do 5 fluorova;

R³⁴ i R³⁵ su svaki neovisno vodik, (C₁-C₄)alkil, fenil ili fenilsulfonil; gdje navedeni fenil i fenilsulfonil u definiciji R³⁴ i R³⁵ su izborna supstituirani s do 3 halo, hidroksi, (C₁-C₄)alkila, izborna supstituirana s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi,
15 izborna supstituirana s do 5 fluorova;

D je CO, CHOH ili CH₂;

E je O, NH ili S;

20 R³⁶ i R³⁷ se uzima odvojeno i svaki neovisno su vodik, halo, cijano, hidroksi, amino, (C₁-C₆)alkilamino, di-(C₁-C₆)alkilamino, piroolidino, piperidino, morfolino, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkil, hidroksi-(C₁-C₄)alkil, Ar⁴, (C₁-C₄)alkil, izborna supstituiran s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi, izborna supstituiran s do 5 fluorova;

25 R³⁸, R³⁹ i R⁴⁰ su svaki neovisno vodik ili (C₁-C₄)alkil;

Ar⁴ je fenil, furanil, tienil, piridil, pirimidil, pirazinil ili piridazinil; gdje navedeni Ar⁴ je izborna supstituiran s do 3 hidroksi, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, halo, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila, izborna supstituirana s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi, izborna supstituirana s do 5 fluorova; ili

30 R³⁶ i R³⁷ se uzima zajedno na susjednim ugljikovim atomima i jesu -O(CH₂)-O-;

t je 1, 2 ili 3;

35 Y je (C₂-C₆)alkilen;

R⁴⁴, R⁴⁵ i R⁴⁶ su svaki neovisno vodik ili (C₁-C₄)alkil;

m i *n* su svaki neovisno 1, 2 ili 3, uz uvjet da je zbroj *m* i *n* 2, 3 ili 4;

40 *k* je 0, 1, 2, 3 ili 4;

Y¹ je kovalentna veza, karbonil, sulfonil ili oksikarbonil;

45 R⁴³ je (C₃-C₇)cikloalkil, Ar⁵-(C₀-C₄)alkilenil, NR⁴⁷R⁴⁸ ili (C₁-C₆)alkil izborna supstituiran s 1-5 fluora; uz uvjet da kada Y¹ je kovalentna veza ili oksikarbonil, R⁴³ nije NR⁴⁷R⁴⁸;

R⁴⁷ i R⁴⁸ se uzima odvojeno i svakog se neovisno bira između vodika, Ar⁵, (C₁-C₆)alkila i Ar⁵-(C₀-C₄)alkilenila; ili

50 R⁴⁷ i R⁴⁸ se uzima zajedno s dušikovim atomom na koji su vezani, kako bi tvorili azetidil, pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, azepinil, azabicyklo[3.2.2]nonanil, azabicyklo[2.2.1]heptil, 1,2,3,4-tetrahidroizokinolil, 6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepinil ili 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidil; gdje navedeni azetidil u definiciji R⁴⁷ i R⁴⁸ su izborna supstituirani s 1 hidroksi, amino, hidroksi-(C₁-C₄)alkilom, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkilom, (C₁-C₄)alkilom, izborna supstituiranim s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi, izborna supstituiranim s do 5 fluorova; gdje
55 navedeni pirolidinil, piperidinil i azepinil u definiciji R⁴⁷ i R⁴⁸ su izborna supstituirani s do 2 hidroksi, amino, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila, izborna supstituirana s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi, izborna supstituirana s do 5 fluorova; gdje navedeni morfolinil u definiciji R⁴⁷ i R⁴⁸ je izborna supstituiran s do 2 supstituenta, koje se neovisno bira između hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila, izborna supstituiranog s do 5 fluorova i (C₁-C₄)alkoksi, izborna supstituiranog s do 5 fluorova; gdje
60 navedeni piperazinil, 1,2,3,4-tetrahidroizokinolil i 5,6,7,8-tetrahidro[4,3-d]pirimidil u definiciji R⁴⁷ i R⁴⁸ su izborna supstituirani s do 3 hidroksi, amino, halo, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila, izborna

supstituirana s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi, izborno supstituirana s do 5 fluorova; te gdje navedeni 6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepinil u definiciji R⁴⁷ i R⁴⁸ su izborno supstituirani s do 4 hidroksi, amino, halo, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila, izborno supstituirana s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi, izborno supstituirana s do 5 fluorova;

5

Ar⁵ je neovisno definiran gore, u definiciji Ar i Ar¹;

Ar⁵ je izborno i neovisno supstituiran, kao u definiciji Ar i Ar¹, gore;

10 R⁴² i R^{42a} su neovisno vodik, (C₃-C₇)cikloalkil, Ar⁶-(C₀-C₃)alkilenil, Ar⁶-(C₂-C₄)alkenil, Ar⁶-karbonil ili (C₁-C₆)alkil, izborno supstituiran s do 5 fluorova;

Ar⁶ je neovisno definiran gore, u definiciji Ar i Ar¹;

15 Ar⁶ je izborno i neovisno supstituiran, kao u definiciji Ar i Ar¹, gore; i

R⁴¹ i R^{41a} su svaki neovisno vodik ili (C₁-C₄)alkil.

20 Poželjna grupa spojeva unutar spoja formule I^B su oni gdje R⁸¹ je acilni radikal ponalrestata, tolrestata, zenarastata, zopolrestata, epalrestata, ZD5522 ili sorbinila.

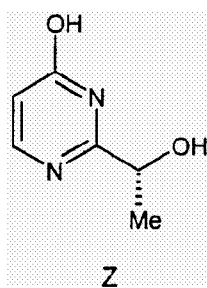
Osobito poželjne zajedničke predlijekove iz ovog izuma bira se između:

25 1*R*-[4-(4-kinoksalin-2-il-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etilnog estera (*E*)-[4-okso-3-(5-trifluorometil-benzotiazol-2-ilmetil)-3,4-dihidro-ftalazin-1-il]-octene kiseline i

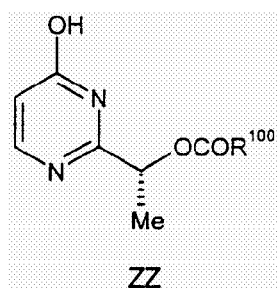
1*R*-{4-[4-(3-tiofen-2-il-akrilolil)-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etilnog estera (*E*)-[4-okso-3-(5-trifluorometil-benzotiazol-2-ilmetil)-3,4-dihidro-ftalazin-1-il]-octene kiseline.

30

Ovaj izum se također odnosi na spojeve međuprodukte formule Z



35 Dalje je ovaj izum odnosi se na spojeve međuprodukte, određene grupe AA, formule ZZ



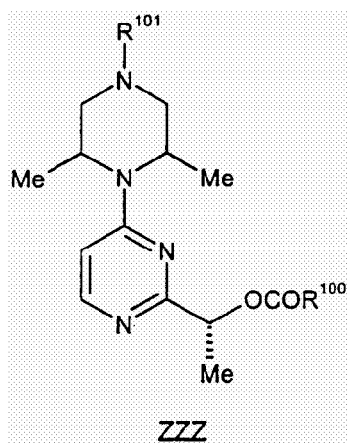
gdje R¹⁰⁰ je (C₁-C₆)alkil, benzil ili fenil, gdje su navedeni benzil i fenil izborno supstituirani s do 3 halo ili (C₁-C₄)alkila.

40

Poželjna grupa spojeva unutar Grupe AA, označena Grupa AB, su oni spojevi gdje R¹⁰⁰ je (C₁-C₄)alkil.

Još poželjniji spojevi unutar Grupe AB su oni spojevi gdje R¹⁰⁰ je *n*-butil ili etil.

Ovaj izum još dalje odnosi se na spoj formule ZZZ



gdje:

- 5 R^{100} je (C₁-C₈)alkil, benzil ili fenil, gdje navedeni benzil i fenil su izborno supstituirani s do 3 halo ili (C₁-C₄)alkila; i

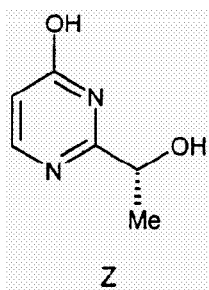
R^{101} je vodik ili pogodna zaštitna grupa za amino.

- 10 Poželjna grupa spojeva formule ZZZ, označena Grupa AC, su oni spojevi gdje R^{100} je (C₁-C₄)alkil, a R^{101} je benzil ili *tert*-butiloksikarbonil.

Poželjna grupa spojeva unutar Grupe AC su oni spojevi gdje R^{100} je *n*-butil etil i R^{101} je benzil.

- 15 Još jedna poželjna grupa spojeva unutar Grupe AC su oni spojevi gdje R^{100} je *n*-butil ili etil, a R^{101} je *tert*-butiloksikarbonil.

Ovaj izum se također odnosi na postupak dobivanja spoja formule Z.



- 20 koji se sastoji u:

- a) reakciji *R*-(+)-2-hidroksi-propionamida s trietiloksonij-tetrafluorboratom u reakcijski inertnom otapalu, u trajanju od 10 minuta do 24 sata, na 0 °C do temperature okoliša, kako bi se dobilo odgovarajući imidat;
- b) reakciji navedenog odgovarajućeg imidata s bezvodnim amonijakom u reakcijski inertnom otapalu, u trajanju od 2-24 sata na 0 -temperature okoliša, kako bi se dobilo *R*-(+)-2-hidroksi-propionamidin-hidroklorid; i
- 25 c) reakciji navedenog *R*-(+)-2-hidroksi-propionamidin-hidroklorida s natrijevom soli etil-3-hidroksi-akrilata i s pogodnom bazom u reakcijski inertnom otapalu, kako bi se dobio spoj formule Z.

- 30 Ovaj izum se također odnosi na farmaceutski pripravak, označen kao Pripravak AA, koji sadrži spoj prema patentnom zahtjevu 1, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljivu sol navedenog predlijeka ili navedenog spoja i inhibitor glikogen-fosforilaze (*glycogen phosphorilase inhibitor*, GPI), predlijek navedenog GPI ili farmaceutski prihvatljivu sol navedenog GPI ili navedenog predlijeka.

Ovaj izum se također odnosi na komplet koji sadrži:

- 35 a. spoj prema patentnom zahtjevu 1, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljivu sol navedenog predlijeka ili navedenog spoja, u obliku prve jedinične doze;
- b. inhibitor glikogen-fosforilaze (GPI), njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog predlijeka ili navedenog GPI, u obliku druge jedinične doze; i
- c. spremnik.

Ovaj izum se također odnosi na postupak liječenja ili sprječavanja dijabetičkih komplikacija kod sisavca, koji se sastoji u primjeni na navedenom sisavcu farmaceutskog pripravka iz Pripravka AA.

Ovaj izum se također odnosi na postupak liječenja hiperglikemije kod sisavca, koji se sastoji u primjeni na navedenom sisavcu farmaceutskog pripravka iz Pripravka AA.

Ovaj izum se također odnosi na postupak liječenja ishemije kod sisavca koji pati od ishemije, koji se sastoji u primjeni na navedenom sisavcu farmaceutskog pripravka iz Pripravka AA.

Ovaj izum se također odnosi na postupak liječenja dijabetesa kod sisavca, koji se sastoji u primjeni na navedenom sisavcu farmaceutskog pripravka iz Pripravka AA.

Ovaj izum se također odnosi na postupak liječenja dijabetičkih komplikacija kod sisavca, koji se sastoji u primjeni na navedenom sisavcu spoja formule I, njegovog predlijeka ili farmaceutski prihvatljive soli navedenog spoja ili navedenog predlijeka i inhibitora glikogen-fosforilaze (GPI), predlijeka navedenog GPI ili farmaceutski prihvatljive soli navedenog GPI ili navedenog predlijeka.

Ovaj izum se također odnosi na postupak liječenja hiperglikemije kod sisavca, koji se sastoji u primjeni na navedenom sisavcu spoja formule I, njegovog predlijeka ili farmaceutski prihvatljive soli navedenog spoja ili navedenog predlijeka i inhibitora glikogen-fosforilaze (GPI), predlijeka navedenog GPI ili farmaceutski prihvatljive soli navedenog GPI ili navedenog predlijeka.

Ovaj izum se također odnosi na postupak liječenja ishemije kod sisavca, koji se sastoji u primjeni na navedenom sisavcu spoja formule I, njegovog predlijeka ili farmaceutski prihvatljive soli navedenog spoja ili navedenog predlijeka i inhibitora glikogen-fosforilaze (GPI), predlijeka navedenog GPI ili farmaceutski prihvatljive soli navedenog GPI ili navedenog predlijeka.

Ovaj izum se također odnosi na postupak liječenja dijabetesa kod sisavca sastoji se u primjeni na navedenom sisavcu spoja formule I, njegovog predlijeka ili farmaceutski prihvatljive soli navedenog spoja ili navedenog predlijeka i inhibitora glikogen-fosforilaze (GPI), predlijeka navedenog GPI ili farmaceutski prihvatljive soli navedenog GPI ili navedenog predlijeka.

Ovaj izum također uključuje izotopski obilježene spojeve, istovjetne onima prikazanim u Formuli I, ali kod kojih su jedan ili više atoma zamijenjeni atomom atomske mase ili masenog broja različitog od atomske mase ili masenog broja koje se obično sreće u prirodi. Primjeri izotopa koje se može ugraditi u spojeve iz ovog izuma uključuju izotope vodika, ugljika, dušika, kisika, fosfora, sumpora, fluora i klora, poput ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F odnosno ^{36}Cl . Spojevi iz ovog izuma, njihovi predlijekovi i farmaceutski prihvatljive soli navedenih spojeva ili navedenih predlijekova koji sadrže gore navedene izotope i/ili druge izotope drugih atoma ulaze u opseg ovog izuma. Izvjesni izotopski obilježeni spojevi iz ovog izuma, primjerice oni u koje su ugrađeni radioaktivni izotopi, poput ^3H i ^{14}C , korisni su u analizama raspodjele lijeka i/ili tkiva. 3cij, tj. ^3H i ugljik-14, tj. ^{14}C , izotopi osobito su poželjni zbog svojeg lakog dobivanja i detektabilnosti. Zamjena težim izotopima, poput deuterija, tj. ^2H , može omogućiti izvjesne terapijske prednosti koje su posljedica veće metaboličke stabilnosti, primjerice duljeg pluvijeka *in vivo* ili smanjenje tražene doze te zbog toga mogu biti poželjni u nekim situacijama. Izotopski obilježene spojeve formule I iz ovog izuma i njihove predlijekove može se, općenito, dobiti postupcima navedenim u Shemama i/ili u Primjerima i Pripravama niže, supstituiranjem izotopski neobilježenog reagensa lako dostupnim izotopski obilježenim.

Izraz "ublažavanje" uključuje djelomično sprječavanje ili sprječavanje, koje, iako jače od onog koje bi se postiglo kao rezultat ne uzimanja nikakvog spoja ili uzimanja placeba, je < 100 % u odnosu na stvarno potpuno sprječavanje.

Izraz "oštećenje nastalo od ishemije", kao što se ovdje upotrebljava, odnosi se na stanja izravno povezana sa smanjenim dotokom krvi u tkivo, što može biti posljedica, primjerice, ugruška ili začepjenja krvnih žila, koje opskrbljuju krvlju određeno tkivo što, dalje, ima za posljedicu između ostalog, smanjeni prijenos kisika do tog tkiva, slabljenje performansi tkiva, disfunkciju tkiva i/ili nekrozu. Alternativno, protok krvi ili perfuzija organa mogu biti kvantitativno odgovarajući, no može biti smanjen kapacitet krvi ili perfuzijskog medija organa za prenošenje kisika ili, npr. u hipoksičnom životnom okolišu, kao što je slučaj kod smanjene opskrbe tkiva kisikom, što rezultira smanjenjem performansi tkiva, disfunkcijom tkiva i/ili nekrozom tkiva.

Izrazi "tretiranje", "tretirati" ili "tretman", kao što se ovdje upotrebljavaju, uključuju preventivni (profilaktični) i palijativni tretman.

Pod "farmaceutski prihvatljivim" misli se da podloga, razrjeđivač, ekscipijensi i/ili sol moraju biti kompatibilni s ostalim sastojcima pripravka, te da nisu štetni za svojeg primatelja.

Izraz "predlijek" odnosi se na spojeve koji su prekursori lijeka, koji nakon primjene otpuštaju lijek *in vivo* nekim kemijskim ili fiziološkim procesima (npr. predlijek se, doveden na fiziološki pH ili djelovanjem enzima, prevodi u traženi oblik lijeka).

Ovaj izum dalje odnosi se na spojeve koji su zajednički predlijekovi inhibitora aldoza-reduktaze i inhibitora sorbitol-dehidrogenaze. Pod zajedničkim predlijekom misli se na spoj koji sadrži dvije aktivne komponente, u ovom slučaju, inhibitor aldoza-reduktaze i inhibitor sorbitol-dehidrogenaze, koji se nakon primjene rascjepi, pri čemu svaki od njih otpušta svoju aktivnu komponentu. Takve zajedničke predlijekove inhibitora aldoza-reduktaze i inhibitora sorbitol-dehidrogenaze dobije se pod standardnim uvjetima esterifikacije, dobro poznatim stručnjacima u ovom području tehnike.

Izraz alkilen odnosi se na zasićeni ugljikovodik (ravnolančani ili razgranati) kod kojeg je vodikov atom maknut sa svih krajnjih ugljika. Primjeri ovakvih grupa (pod pretpostavkom da određena duljina uključuje poseban primjer) jesu metilen, etilen, propilen, butilen, pentilen, heksilen, heptilen.

Izraz halo odnosi se na klor, brom, jod, ili fluor.

Izraz alkil odnosi se na ravnolančani zasićeni ugljikovodik ili razgranati zasićeni ugljikovodik. Primjer ovakvih alkilnih grupa (pod pretpostavkom da određena duljina uključuje poseban primjer) jesu metil, etil, propil, izopropil, butil, *sec*-butil, tercijarni butil, pentil, izopentil, neopentil, tercijarni pentil, 1-metilbutil, 2-metilbutil, 3-metilbutil, heksil, izohexil, heptil i oktil.

Alkoksi odnosi se na ravnolančani zasićeni alkilni ili razgranati zasićeni alkilni lanac vezan preko kisika. Primjeri ovakvih alkoksi grupa (pod pretpostavkom da određena duljina uključuje poseban primjer) jesu metoksi, etoksi, propoksi, izopropoksi, butoksi, izobutoksi, tercijarni butoksi, pentoksi, izopentoksi, neopentoksi, tercijarni pentoksi, heksoksi, izohexoksi, heptoksi i oktoksi.

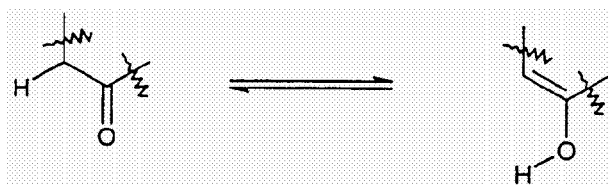
Trebalo bi razumjeti da ako karboksilna ili heterociklička grupa mogu biti vezane ili na drugi način spojene na određeni supstrat preko različitih atoma prstena bez obilježavanja specifične točke vezanja, sve su moguće točke zauzete bilo preko ugljikovog atoma ili, primjerice, trovalentnog dušikovog atoma. Primjerice, izraz "piridil" označuje 2-, 3-, ili 4-piridil, izraz "tienil" označuje 2-, ili 3-tienil itd.

Izraz "farmaceutski prihvatljiva sol" odnosi se na neotrovne anionske soli koje sadrže anione poput (ali nisu ograničeni samo na njih) klorida, bromida, jodida, sulfata, bisulfata, fosfata, acetata, maleata, fumarata, oksalata, laktata, tartarata, citrata, glukonata, metansulfonata i 4-toluen-sulfonata. Tamo gdje postoji više od jedne bazne grupe, izraz uključuje višestruke soli (npr. di-soli). Izraz se također odnosi na neotrovne kationske soli, poput (ali nije ograničeno samo na njih) natrijevih, kalijevih, kalcijevih, magnezijevih, amonijevih ili protoniranog benzatina (*N,N*-dibenziletildiamin), kolinskih, etanolaminskih, dietanolaminskih, etilendiaminskih, meglaminskih (*N*-metil-glukamin), benetaminskih (*N*-benzilfenetilamin), piperazinskih ili trometaminskih (2-amino-2-hidroksimetil-1,3-propandiol).

Kao što se ovdje upotrebljava, izraz "reakcijski inertno otapalo" odnosi se na otapalo ili smjesu otapala koja ne međudjeluju s polaznim materijalima, reagensima, međuproduktima ili produktima na način koji nepovoljno utječe na dobivanje traženog produkta.

Prosječno stručnom kemičaru jasno je da će određeni spojevi formule I iz ovog izuma sadržavati jedan ili više atoma koji mogu imati osobitu stereokemijsku ili geometrijsku konfiguraciju, dajući stereoizomere i konfiguracijske izomere. Svi takvi izomeri i njihove smjese ulaze u ovaj izum. Spojevi formule I mogu biti kiralni. U takvim slučajevima, poželjan je izomer kod kojeg R¹ ima konfiguraciju R. Hidrati spojeva formule I iz ovog izuma također su uključeni.

Prosječno stručan kemičar također će prepoznati da izvjesni spojevi formule I iz ovog izuma mogu postojati u tautomernom obliku, tj. da postoji ravnoteža između 2 izomera koji ubrzo međusobno uspostavljaju ravnotežu. Čest primjer tautomerizma je keto-enolna tautomerija, tj.

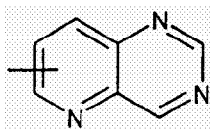


Primjeri spojeva koji mogu biti, u obliku tautomera uključuju hidroksipiridine, hidroksipirimidin i hidroksikinoline. Ostale primjere prepoznat će stručnjaci u ovom području tehnike. Svi takvi tautomeri i njihove smjese ulaze u ovaj izum.

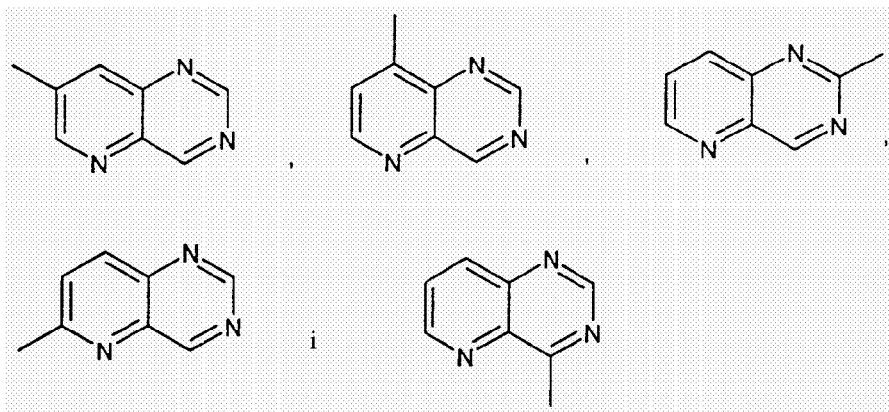
DMF je *N,N*-dimetilformamid. DMSO je dimetil-sulfoksid. THF je tetrahidrofuran.

Kad god se daje struktura cikličkog radikala s vezom koja je prikazanom od vanjštine prstena do nutrine prstena, prosječni stručnjaci u ovom području tehnike će shvatiti da ta veza može biti vezana na bilo koji atom na prstenu s dostupnim veznim mjestom. Ako je ciklički radikal biciklički ili triciklički radikal, veza može biti vezana na bilo koji atom na bilo kom od prstenova s dostupnim veznim mjestom.

Primjerice,



predstavlja bilo koji ili sve slijedeće radikale:

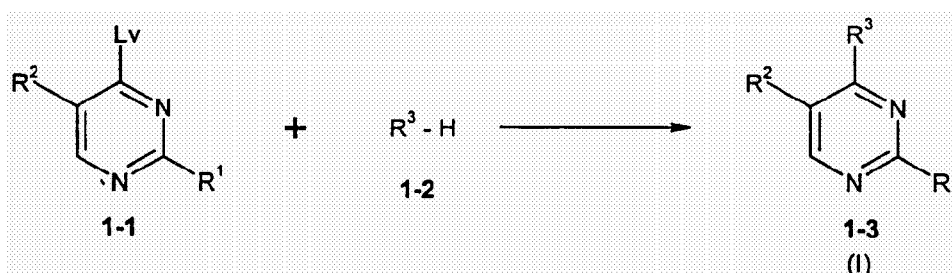


Ostale osobine i prednosti biti će jasne i očite iz specifikacije i patentnih zahtjeva koji opisuju izum.

Detaljni opis izuma

Općenito, spojeve formule I iz ovog izuma može se dobiti postupcima, koji uključuju postupke poznate u kemijskoj tehnici, osobito u svijetlu ovdje navedenog opisa. Izvjesne postupke u industrijskoj proizvodnji spojeva formule I iz ovog izuma navodi se kao daljnje osobine ovog izuma i prikazuje ih se slijedećim reakcijskim Shemama. Ostali postupci opisani su u eksperimentalnom dijelu.

Shema 1



Spojeve formule 1-3 (tj. formule I) dobije se prema Shemi 1, gore, osobito kao što je opisano niže.

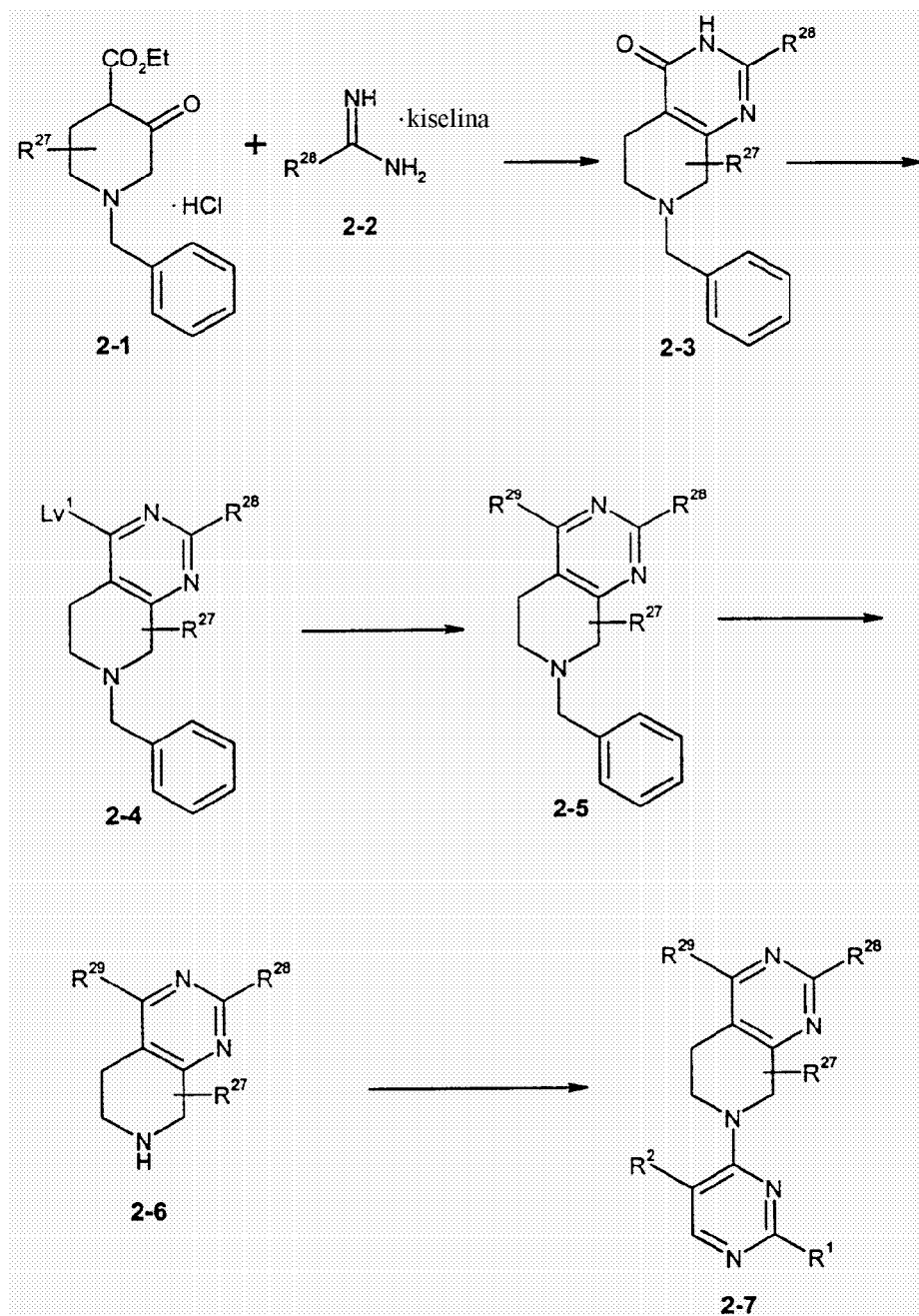
Spojeve formule 1-3 dobije se reakcijom supstitucije pirimidina formule 1-1, gdje su definirani R^1 i R^2 . lv je izlazna grupa, koju se, po mogućnosti, bira između fluora, klora, broma, joda, tiometila, metilsulfona ili osO_2-J , gdje J je (C_1-C_6) -niži alkil, trifluormetil, pentafluoretil, fenil izborno supstituiran s do 3 (C_1-C_4) alkila, nitro ili halo. Izlazna grupa lv supstituirana je aminom formule 1-2, gdje R^3 je definiran gore. Reakciju se vodi u prisustvu nevodene baze, prije svega organskog amina ili anorganske baze. Poželjni organski amini uključuju trietilamin, piridin, dimetilaminopiridin i N,N -dizopropiletilamin (*Hunig*-ova baza). Poželjne anorganske baze uključuju karbonate i bikarbonate alkalnih metala poput natrij- ili kalij- karbonata i natrij- ili kalij- bikarbonata. Osobito poželjna anorganska baza je kalij-karbonat. Osobito poželjan organski amin je trietilamin. Alternativno se može upotrijebiti višak reagirajućeg amina 1-2 kao baze u ovoj reakciji. Reakciju se može provesti u odsustvu otapala ili inertnog otapala. Kada se ovdje upotrebljava, "reakcijski inertno otapalo" odnosi se na otapalo koje ne međudjeluje s polaznim materijalima, reagensima, međuproduktima ili produktima na način koji nepovoljno utječe na dobivanje traženog produkta. Poželjna inertna otapala uključuju vodeni medij, piridin, (C_1-C_4) alkohol, (C_2-C_6) glikol, halogenirani ugljikovodik, alifatski/aromatski ugljikovodik, etersko otapalo, polarno neprotosko otapalo, ketonsko otapalo, ili njihovu kombinaciju. Trajanje reakcije je u rasponu od 15 minuta do 3 dana, a temperatura reakcije je u rasponu od 0-180 °C. Reakciju se može provesti na temperaturi refluksa otapala koje se upotrebljava. Poželjno je da se reakciju provodi pod tlakom okoliša. Izraz tlak okoliša, kada se ovdje upotrebljava, odnosi se na tlak u prostoriji u kojoj se provodi reakciju. Izraz temperatura okoliša, kada se ovdje upotrebljava, odnosi se na temperaturu prostorije u kojoj se provodi reakciju.

Kada R^1 sadrži hidroksi grupu, hidroksilna grupa može i ne mora biti zaštićena. Kada je hidroksilna grupa zaštićena, zaštitna grupa može biti bilo koja odgovarajuća zaštitna grupa za hidroksil. Uvjeti koje se upotrebljava kod uklanjanja takve izborne zaštitne grupe za hidroksil, koja dolazi u R^1 u spojevima formule 1-3, su slijedeći. Kada zaštitna grupa je ester, uklanjanje takvih esterskih zaštitnih grupa provodi se pod lužnatim uvjetima, uz upotrebu anorganskih hidroksida ili karbonata, po mogućnosti litij-hidroksida, natrij-hidroksida, kalij-hidroksida ili kalij-karbonata. Reakciju se provede u reakcijski inertnom otapalu, po mogućnosti alkoholnom otapalu. Osobito poželjan je metanol ili metanol u kombinaciji sa suotapalima, poput vode, tetrahidrofurana ili dioksana. Trajanje reakcije je u rasponu od 15 minuta do 24 sata, a temperatura reakcije je u rasponu od 0-100 °C ili do temperature refluksa otapala koje se upotrebljava. Alternativno, cijepanje estera može se postići pod kiselim uvjetima. Poželjno je upotrebljavati vodenu otopinu klorovodične kiseline, uglavnom 2N do koncentrirane, sa ili bez suotapala. Kada se upotrebljava suotapalo, poželjni su dioksan ili metanol. Trajanje reakcije je u rasponu od 4-3 dana, a temperatura reakcije je u rasponu od 0-60 °C.

Kada zaštitna grupa je alkil-eter, uklanjanje takvih alkil-eterskih zaštitnih grupa provodi se uz dobro poznate dezalkilirajuće uvjete. Primjerice, alkil-eter može se rascijepiti reakcijom s bor-tribromidom ili dietilbor-bromidom u reakcijski inertnom otapalu, po mogućnosti halogenougljičnom otapalu. Stručnjaci u ovom području tehnike prepoznat će da pufer poput trietilamina može olakšati reakciju. Trajanje reakcije je u rasponu od 15 minuta do 24 sata, a temperatura reakcije je u rasponu od 0-60 °C. Benzil-etersku zaštitnu grupu može se ukloniti standardnom ili prijenosnom hidrogenolizom, uz upotrebu paladijskog katalizatora, poput paladija na ugljiku. Reakciju hidrogenolize provodi se pod atmosferom vodika, pod tlakom okoliša do 344,7 kPa (50 psi) u reakcijski inertnom otapalu, po mogućnosti metanolu. Izvor vodika mogu biti plinoviti ugljik, amonij-formijat ili trialkilamonij-formijat ili cikloheksen. Temperatura reakcije je u rasponu od sobne temperature do temperature refluksa otapala koje se upotrebljava. Trajanje reakcije je u rasponu od 15 minuta do 24 sata.

Kada se upotrebljava silil-eterska zaštitna grupa, uklanjanje takvih silil-eterskih zaštitnih grupa provodi se pod kiselim uvjetima, po mogućnosti s vodenom otopinom klorovodične kiseline, primjerice 1N do 6N klorovodičnom kiselinom. Uklanjanje zaštite može se provesti u prisustvu suotapala, poput metanola ili tetrahidrofurana. Trajanje reakcije je u rasponu od 2-48 sati, a temperatura reakcije je u rasponu od 0-100 °C. Alternativno, silil-etersku zaštitnu grupu može se ukloniti uklanjanjem zaštite posredovane fluoridima. U ovom slučaju, uklanjanje zaštite provodi se tetrabutilamonij-fluoridom ili jednim od velikog broja izvora fluorovodične kiseline u reakcijski inertnom otapalu. Poželjno je upotrebljavati eterska otapala, poput dietil-etera, dioksana ili tetrahidrofurana, pri čemu je osobito poželjan terahidrofur. Trajanje reakcije je u rasponu od 2-48 sati, a temperatura reakcije je u rasponu od 0 °C do temperature refluksa otapala koje se upotrebljava. Ostali postupci uklanjanja gore navedenih zaštitnih grupa dobro su poznati stručnjacima u ovom području tehnike ili ih se može pronaći u T.W. Greene i P.G.M. Wuts: "*Protective Groups in Organic Synthesis*", 2. Izdanje, John Wiley & Sons Inc., New York, (1991.). Ovdje se također može naći i ostale pogodne zaštitne grupe za hidroksil i postupke njihovog uklanjanja. Postupak iz Sheme I je poželjan kada R^3 je $R^{3k, l, m, n, o, p, i, q}$. Prema tome, spojevi formule 1-2, gdje R^3 je $R^{3k, l, m, n, o, p, i, q}$ dostupni su na tržištu, ili ih se može dobiti postupcima dobro poznatim stručnjacima u ovom području tehnike.

Shema 2



Spojeve formule 2-7 dobije se prema Shemi 2, gore, osobito kao što je opisano niže.

5

Gdje R^{27} je H, etil-1-benzil-3-okso-4-piperidin-karboksilat-hidroklorid, spoj formule 2-1, dostupan od strane firme Aldrich, kondenzira sa spojevima formule 2-2, kako bi se dobilo spojeve formule 2-3. Spojeve formule 2-1 gdje R^{27} nije H, može se dobiti postupcima dobro poznatim stručnjacima u ovom području tehnike. Reakciju se provodi u prisustvu viška baze uključujući nevodene baze, organske amine i anorganske baze. Poželjni organski amini uključuju trietilamin i piridin. Poželjne nevodene baze uključuju (C_1-C_4) alkoksidi alkalnih metala. Poželjne anorganske baze uključuju kalij-karbonat. Reakciju se provodi u reakcijski inernom otapalu. Poželjna takva otapala uključuju (C_1-C_4) alkohole, aromatske ili alifatske ugljikovodike, polarna neprotionska otapala, halogenougljikovodike i eterska otapala. (C_1-C_4) alkoholi osobito su poželjni. Trajanje reakcije je u rasponu od 2 sata do 3 dana. Temperatura reakcije je u rasponu od temperature okoliša do temperature refluksa otapala koje se upotrebljava. Reakciju je poželjno provoditi pod tlakom okoliša, ali je se može provoditi pod tlakom sve do 1723,7 kPa (250 psi).

15

Spojeve formule 2-4 dobije se iz spoja formule 2-3, prevodenjem spoja formule 2-3 u aktivni spoj formule 2-4, gdje Lv^1 se bira između fluora, klora, broma, joda, trifluormetansulfonata, (C_1-C_6) alkilsulfonata ili fenilsulfonata, gdje navedeni fenil je izborno supstituiran s do 3 (C_1-C_4) alkila, halo ili nitro. Reakciju se provodi reagiranjem spoja formule 2-3 s

klorirajućim sredstvom, poput fosfor-oksiklorida i/ili fosfor-pentaklorid, kako bi se dobio spoj formule 2-4, gdje Lv^1 je klor. Ovu reakciju provodi se pod tlakom okoliša, u odsustvu otapala ili u reakcijski inertnom otapalu, po mogućnosti halogenougljičnom otapalu, na temperaturama raspona od temperature okoliša do 180 °C. Reakcija tako dobivenog klornog spoja s potrebnom mineralnom kiselinom daje spoj formule 2-4, gdje Lv^1 je brom ili jod. Sulfonat formule 2-4 dobije se reakcijom spoja formule 2-3 s kloridom ili anhidridom sulfonske kiseline, u prisustvu organske amino baze, poželjno trietilamina ili piridina. U izvjesim slučajevima, koje prepoznaju stručnjaci u ovom području tehnike, u reakciju može biti nužno dodati katalizator. U takvim slučajevima, poželjan katalizator je 4-dimetilaminopiridin. Reakciju se provodi pod tlakom okoliša u reakcijski inertnom otapalu, po mogućnosti piridinu, halogenougljikovodiku poput kloroforma, diklormetana ili ugljik-tetraklorida, aromatskom ili alifatskom ugljikovodiku, eterskom otapalu, ili njihovoj kombinaciji. Temperatura reakcije je u rasponu od -20 °C do 100 °C, a trajanje reakcije je u rasponu od 15 minuta do 1 dan.

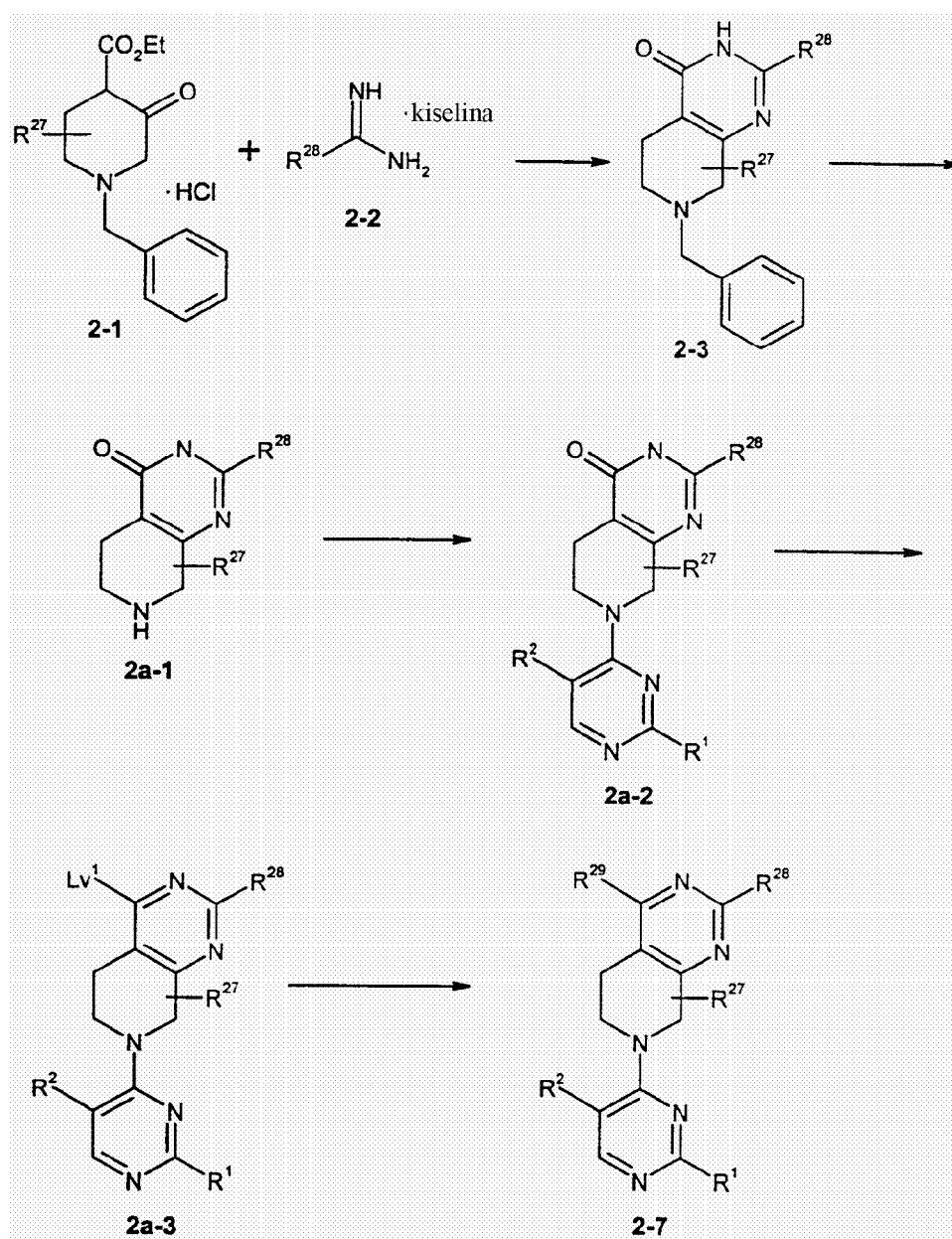
Spojeve formule 2-5, gdje R^{29} je definiran gore, dobije se iz spoja formule 2-4 reakcijom redukcije ili supstitucijom Lv^1 nukleofilom. Reakciju se provodi redukcijom, po mogućnosti amonij-formijatom ili plinovitim vodikom, u reakcijski inertnom otapalu. Redukciju se provodi u prisustvu paladijskog katalizatora, pod tlakom okoliša ili pod tlakom vodika do 344,7 kPa (50 psi). Poželjna otapala uključuju (C_1 - C_4)alkohole, poput metanola i etanola, kao i eterska otapala, poput dietil-etera, dioksana i tetrahidrofurana. Reakciju nukleofilne supstitucije može se provesti dodavanjem nukleofila izravno ili prethodnim dobivanjem nukleofila neovisno ili *in situ*, od prekursora nukleofila. Poželjni nukleofili sadrže organoaluminij, organobor, organobakar, organokositar, organocink ili *Grignard*-ov reagens; R^{29} -H; ili, gdje R^{29} sadrži hidroksilnu ili tiolnu grupu, anion R^{29} . Izraz "organo" u izrazima organoaluminij, organobor, organobakar, organokositar i organocink odnosi se na organski radikal, kojeg se bira između R^{29} . Stručnjaci u ovom području tehnike prepoznat će da će katalizatori prijelaznih metala biti potrebni radi utjecanja na reakciju u izvjesnim reakcijama supstitucije. Kada je potrebno, takvi katalizatori prelazi metali mogu ubrajati paladij(0), paladij(II), nikel(0) i nikel(II) komplekse. Paladij(II) bis(difenilfosfinobutan)-diklorid poželjan je takav katalizator. Vodene ili nevodene baze mogu biti potrebne u reakciji supstitucije. Poželjne takve baze uključuju natrij-karbonat, natrij-hidrid, trietilamin i natrij *tert*-butoxid. Reakciju se provodi pod tlakom okoliša u reakcijski inertnom otapalu, poput halogenougljikovodika, aromatskog ili alifatskog halogenougljikovodika, etera ili polarnog neprotorskog otapala, ili njihove kombinacije. U izvjesnim slučajevima, (C_1 - C_4)alkohol upotrebljava se kao otapalo ili suotapalo. Temperatura reakcije je u rasponu od -20 °C do temperature refluksa upotrijebljenog otapala. Trajanje reakcije je u rasponu od 1 sata do 3 dana.

Spojeve formule 2-6 dobije se uklanjanjem benzilne zaštitne grupe sa spoja formule 2-3 ili 2-5. Ovu pretvorbu postiže se upotrebom pročišćenog, ili po mogućnosti prethodno dobivenog hidroklorida ili slične soli, pod standardnim ili prijelaznim uvjetima hidrogenolize. Katalizatori koje se može upotrijebiti u reakciji hidrogenolize uključuju, ali nisu ograničeni samo na njih, paladija na ugljiku, paladij-hidroksid na ugljiku i platina(IV)-oksid. Reakciju se provodi u reakcijski inertnom otapalu, po mogućnosti metanolu ili etanolu, a temperatura reakcije je u rasponu od sobne temperature do temperature refluksa otapala koje se upotrebljava. Izvor vodika je plinoviti vodik, amonij-formijat, trietilamonij-formijat, ili cikloheksen. Trajanje reakcije je u rasponu od 15 minuta do 3 dana. Općenito, reakciju se provodi pod tlakom okoliša, ali se može upotrebljavati i tlak do 344,7 kPa (50 psi) vodika. Alternativno, ako je pogodno, benzilnu zaštitnu grupu uklanja se u 2 koraka, preko klorformijatom izazvane acilativne dealkilacije. Ovo uključuje reakciju s klorformijatnim derivatom, kako bi se dobilo karbamat, nakon čega slijedi cijepanje karbamata. Dok se ovu reakciju po mogućnosti provodi uz 1-kloretil-klorformijatnu i natrij-jodidnu katalizu, stručnjaci u ovom području tehnike prepoznat će da kataliza nije potrebna u nekim slučajevima. Reakciju se provodi na temperaturi okoliša, u reakcijski inertnom otapalu, poput halogenougljikovodika, aromatskog ili alifatskog ugljikovodika, ketona, etera ili polarnog neprotorskog otapala. Temperatura reakcije kreće se u rasponu od -78 °C do temperature refluksa otapala koje se upotrebljava, a trajanje reakcije je u rasponu od 15 minuta do 1 dan. Cijepanje karbamata dobivenog u reakciji s 1-kloretil-klorformijatnom postiže se reakcijom s metanolom ili etanolom, pod tlakom okoliša, kako bi se dobilo spojeve formule 2-6, u obliku hidrokloridne soli. Reakciju se nastavlja na temperaturama od sobne temperature do temperature refluksa otapala koje se upotrebljava, a trajanje reakcije je u rasponu od 15 minuta do 1 dan. Uvjete uklanjanja zaštite za druge karbamate može se naći u T.W. Greene i P.G.M. Wuts: "*Protective Groups in Organic Synthesis*", 2. Izdanje, , str. 315-348, John Wiley & Sons Inc., New York, (1991.).

Spojeve formule 2-7 dobije se reakcijom supstitucije amina 2-6, kao što je prikazano u Shemi 1, gdje amin 2-6 je ekvivalentan onom R^3 -NH.

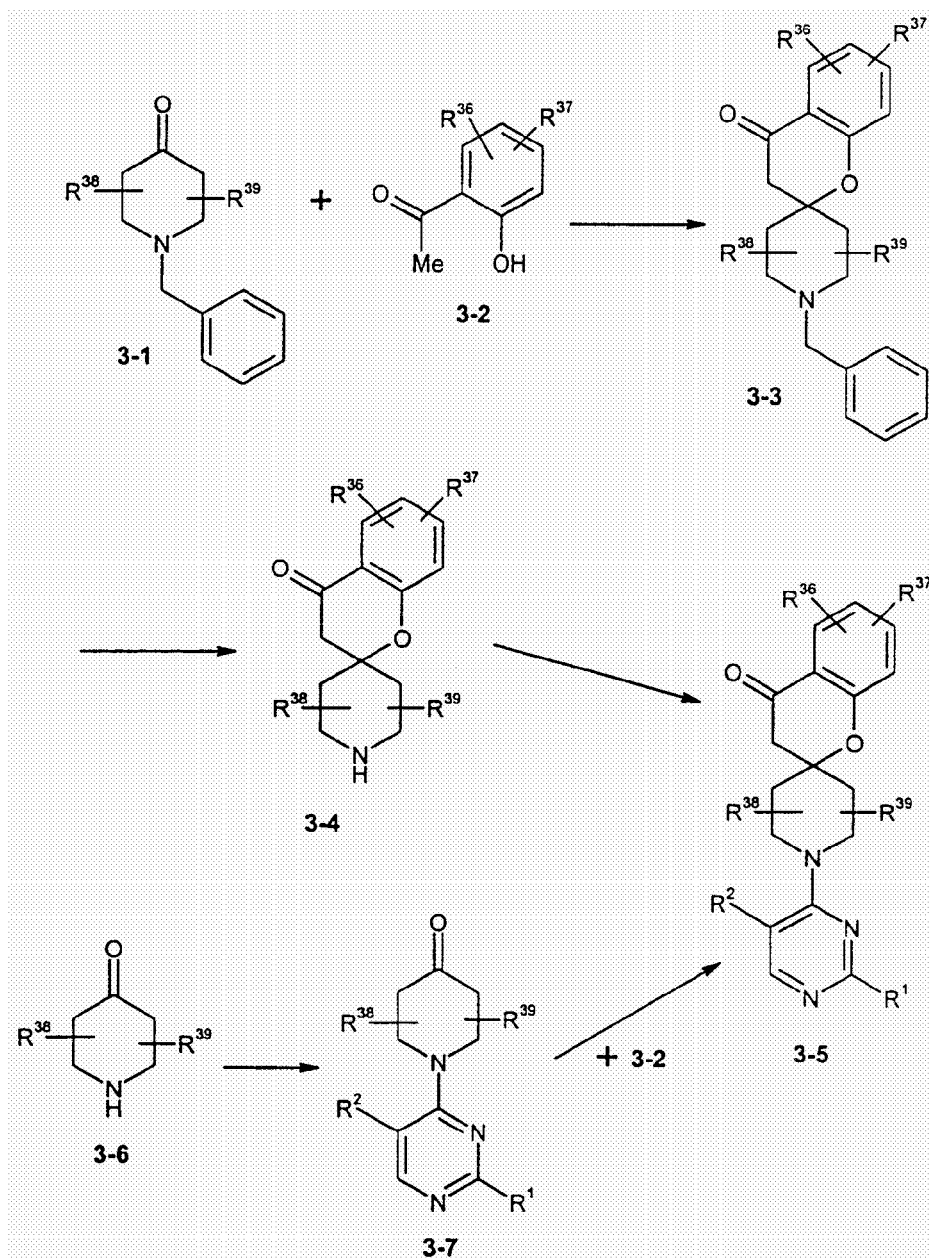
Alternativno, spojeve formule 2-7, gdje R^{29} je definiran gore, dobije se iz spojeva formule 2-3, gdje R^{29} je OH, postupkom prikazanim na Shemi 2a, niže, gdje su uvjeti isti kao u Shemi 2, gore.

Shema 2a



Spojevi formule 2-2, upotrijebljeni u Shemama 2 i 2a, gore, dostupni su na tržištu, ili ih se dobiva postupcima dobro poznatim stručnjacima u ovom području tehnike, kao što je opisano u J. March: "Advanced Organic Chemistry", 3. Izdanje, str. 359, 374, John Wiley & Sons Inc., New York, (1985.).

Shema 3



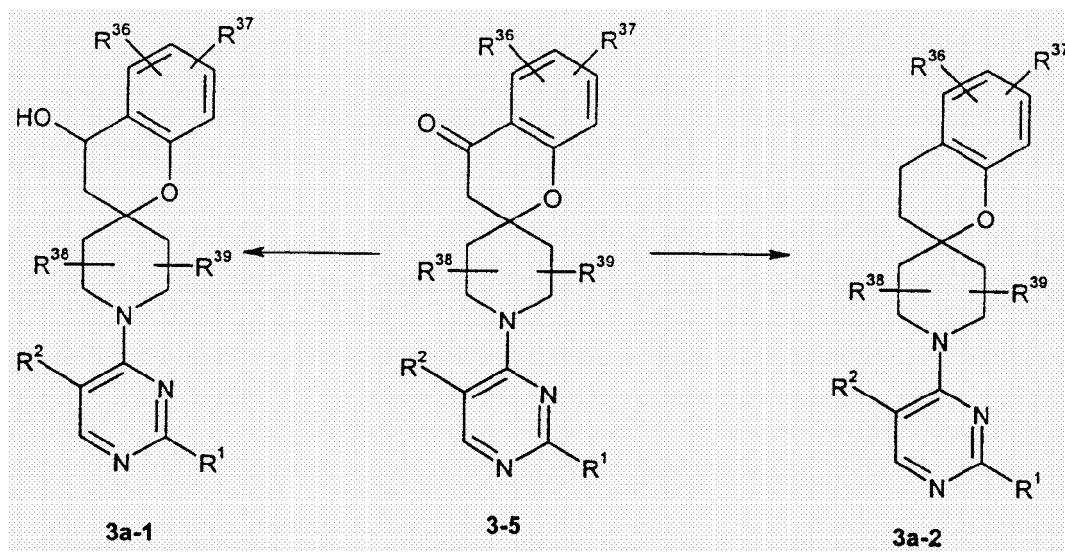
Spojeve formule 3-5 dobije se kao što je prikazano gore, u Shemi 3, osobito kao što je opisano niže.

Spojeve formule 3-3 dobije se kondenziranjem spoja formule 3-1, sa spojem formule 3-2, gdje R^{38} i R^{39} su svaki H, spoj formule 3-1 je 1-benzil-4-piperidon, dostupan na tržištu od strane firme Aldrich. Spojevi formule 3-2 su ili dostupni na tržištu ili ih se može dobiti postupcima dobro poznatim stručnjacima u ovom području tehnike, osobito postupcima navedenim u J. March: "Advanced Organic Chemistry", 3. Izdanje, str. 499-500, John Wiley & Sons Inc., New York, (1985.). Reakciju se provodi pod tlakom okoliša u prisustvu sekundarnog amina. Općenito, upotrebljava se višak sekundarnog amina, po mogućnosti pirolidina, piperidina, morfolina ili dietilamina. Osobito poželjan sekundarni amin je pirolidin. Reakciju se provodi u reakcijski inernom otapalu, po mogućnosti (C_1-C_4) alkoholu, aromatskom ili alifatskom ugljikovodiku, polarnom neprotionskom otapalu, halogenougljikovodiku ili eteru. Osobito poželjno otapalo je etanol. Trajanje reakcije je u rasponu od 2-3 dana, a temperatura reakcije je u rasponu od temperature okoliša do temperature refluksa otapala koje se upotrebljava.

Spojeve formule 3-4 dobije se uklanjanjem benzilne zaštitne grupe iz spoja formule 3-3. Ovu pretvorbu provodi se analogno postupku navedenom gore, kod dobivanja spojeva formule 2-6.

Spojeve formule 3-5 dobije se reakcijom supstitucije amina 3-4, kao što je prikazano na Shemi 1, gdje amin 3-4 je ekvivalentan s R^3-NH .

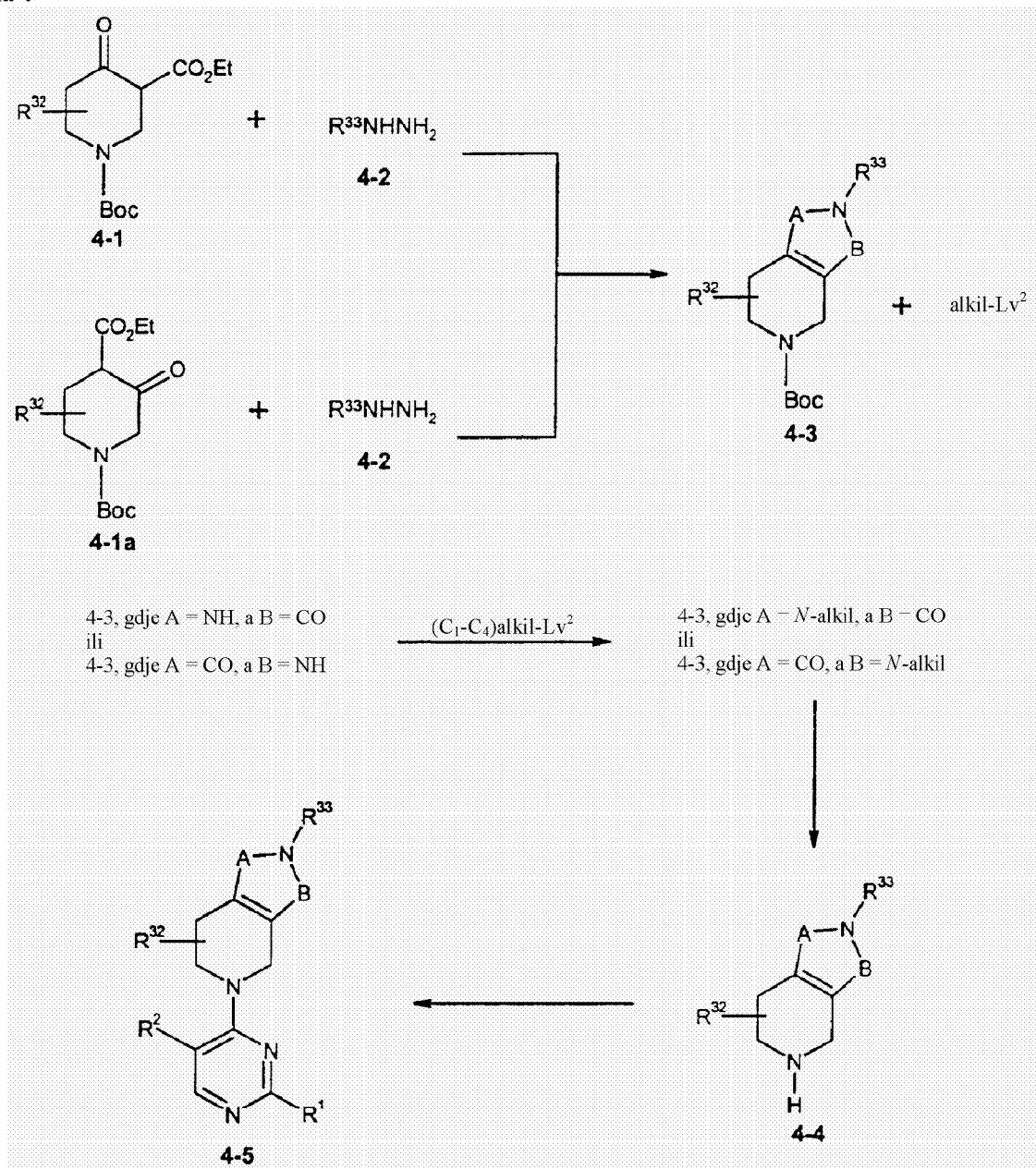
Shema 3a



Spojeve formula 3a-1 i 3a-2 dobije se, kao što je prikazano u Shemi 3a, iz spojeva formule 3-5. Prema tome, kako bi se dobio spoj iz 3a-1, spoj formule 3-5 reducira se uobičajenim reducensom, poput, primjerice, natrij-borhidrida, litij-aluminij-hidrida ili diizobutilaluminij-hidrida. Ostali reducensi, koji mogu utjecati na redukciju ketona do alkohola dobro su poznati stručnjacima u ovom području tehnike (npr. D. Larock: "*Comprehensive Organic Transformations*", str. 527-547, VHC Publishers, Inc., New York, (1989.)). Isto tako, spojeve formule 3a-2 dobije se iz spojeva formule 3-5 redukcijom reducensom koji može reducirati keton potpuno do metilenske grupe. Takav poželjan reducens je aluminij-triklorid/bor-*tert*-butilaminski kompleks. Ostali takvi reducensi su dobro poznati stručnjacima u ovom području tehnike (npr. "*J. Org. Chem.*", 54, 4350, (1989.); R.D. Larock: "*Comprehensive Organic Transformations*", str. 35-37, VHC Publishers Inc., New York, (1989.)). Stručnjaci u ovom području tehnike prepoznat će da se pretvorbu 3-5 u 3a-1 ili 3a-2 može provesti na različitim točkama u Shemi 3, ovisno o dinamici svakog osobitog sustava.

Alternativno, spojeve formule 3-5, gdje R^{38} i R^{39} su vodik, može se dobiti iz 4-piperidon monohidrat monoklorida, analogno postupku opisanom u Shemi 1, gdje amin 3-6 je ekvivalentan s R^3 -NH, kako bi se dobilo spojeve formule 3-7. Spojevi formule 3-7 mogu reagirati sa spojevima formule 3-2 analogno postupku navedenom gore, u sintezi spojeva formule 3-3, kako bi se dobilo spojeve formule 3-5.

Shema 4



Spojeve formule 4-5 dobije se prema Shemi 4, osobito kao što je opisano niže.

5

10 Spojeve formule 4-3 dobije se reakcijom spoja formule 4-2 sa spojem formule 4-1 ili 4-1a. Spojeve formule 4-1 i 4-1a dobije se postupcima dobro poznatim stručnjacima u ovom području tehnike. Tamo gdje R^{32} je vodik, 1-*tert*-butilni ester 3-etilni ester 4-okso-piperidin-1,3-dikarboksilne kiseline kondenzira se sa spojem formule 4-2, kako bi se dobio spoj formule 4-3. Navedeni spojevi formule 4-2 su lako dostupni na tržištu, preko dobavljača poznatih u literaturi, ili ih se sintetizira pod standardnim uvjetima dobro poznatim stručnjacima u ovom području tehnike. Poželjni uvjeti dobivanja spojeva formule 4-3 iz spoja formule 4-1, gdje A je CO, a B je NH ili od spoja formule 4-a gdje A je NH, a B je CO, može se naći u J. March: "Advanced Organic Chemistry", 3. Izdanje, str. 1163, John Wiley & Sons Inc., New York, (1985.). Reakciju se provodi pod tlakom okoliša u reakcijski inernom otapalu. Takva poželjna otapala uključuju vodeni medij, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkohol, ledenu octenu kiselinu, aromatski ili alifatski ugljikovodik, polarno neprotonsko otapalo,

15 halogenougljikovodik i etere ili njihovu kombinaciju. Trajanje reakcije je u rasponu od 2-3 dana, a temperatura reakcije je u rasponu od temperature okoliša do temperature refluksa otapala koje se upotrebljava. Izborni drugi korak upotrebe vodene ili nevodene baze se može upotrebljavati u izvjesnim slučajevima, koje prepoznat će stručnjaci u ovom području tehnike. Ovaj drugi korak provodi se, pod tlakom okoliša u reakcijski inernom otapalu. Takva poželjna otapala uključuju vodeni medij, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkohol, ledenu octenu kiselinu, aromatski ili alifatski ugljikovodik, polarno

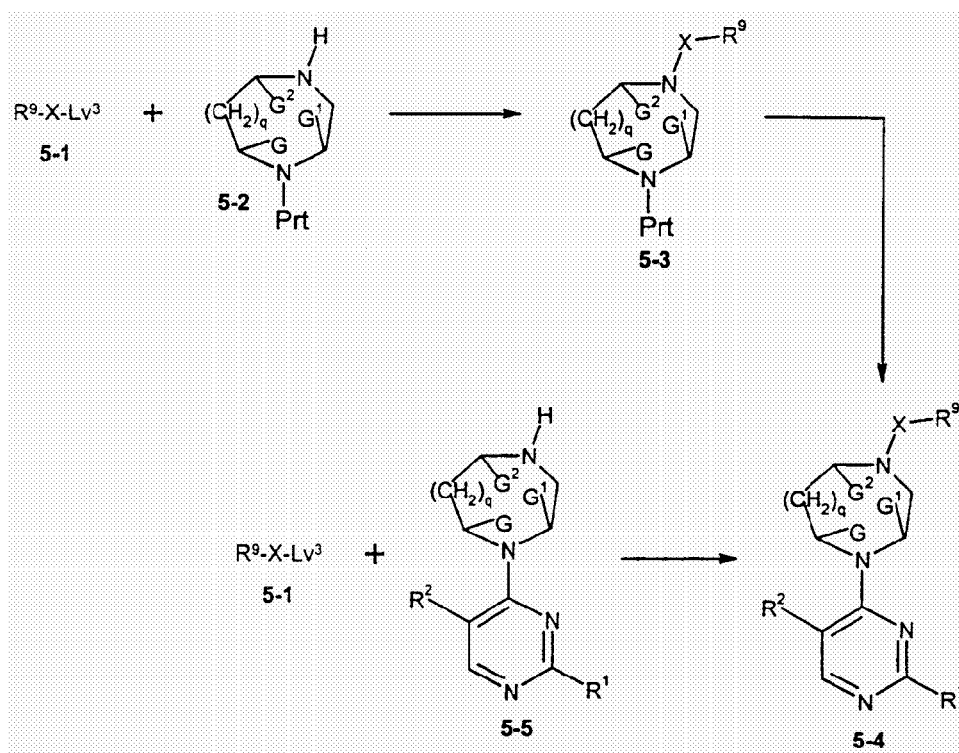
neprotonsko otapalo, halogenougljikovodik i etere ili njihovu kombinaciju. Trajanje reakcije je u rasponu od temperature okoliša do temperature refluksa otapala koje se upotrebljava.

Spojeve formule 4-3 gdje B je CO, a A je *N*-alkil, ili gdje B je *N*-alkil, a A je CO, dobiva se alkilacijom spojeva formule 4-3, gdje B je CO i A je NH, odnosno gdje B je NH i A je CO. Anion ovih spojeva formule 4-3 dobiva se reakcijom s pogodnom bazom. Takve poželjne baze uključuju natrij-hidrid i natrij-heksametilidisilazid, iako se može upotrebljavati i druge baze, ako su uvjeti opravdani, kao u slučaju kada to odredi stručnjak u ovom području tehnike. Reakciju se provodi u reakcijski inernom otapalu, po mogućnosti eteru, poput tetrahidrofurana, dietil-etera, dioksana ili diglima, ili polarnom neprotonskom otapalu, poput dimetilformamida. Reakciju se nastavlja pod tlakom okoliša i temperaturama koje se kreću u rasponu od $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ do temperature okoliša. Trajanje reakcije je u rasponu od 10 minuta do 2 sata. Adicija $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkil-halogenida ili $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkilsulfonata, poput mesilata, tosilata ili nozilata anionu 4-3 nastavlja se na temperaturi okoliša te na temperaturama koje se kreću u rasponu od $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Trajanje reakcija kreće se u rasponu od 10 minuta do 1 dan.

Spojeve formule 4-4 dobije se iz spoja formule 4-3, gdje A je *N*-alkil i B je CO, ili A je CO i B je *N*-alkil, kiselinski kataliziranog uklanjanja zaštite Boc-karbamata pod standardnim uvjetima, primjerice, klorovodična kiselina ili trifluoroctena kiselina u reakcijski inernom otapalu ili bez otapala. Takvi uvjeti poznati su stručnjacima u ovom području tehnike. Primjeri uvjeta navode se u T.W. Greene i P.G.M. Wuts: "Protective Groups in Organic Synthesis", 2. Izdanje, str. 327-330, John Wiley & Sons Inc., New York, (1991.).

Spojeve formule 4-5 dobije se reakcijom supstitucije amina 4-4, kao što je opisano u Shemi 1, gdje amin 4-4 je ekvivalentan s $\text{R}^3\text{-H}$.

Shema 5



Spojeve formule 5-4, gdje X je kovalentna veza, a G, G^1 , G^2 , q , R^1 , R^2 , R^6 , R^7 i R^8 definirani gore, dobije se prema Shemi 5, gore, osobito kao što je opisano niže.

Spojeve formule 5-3 dobije se reakcijom spoja formule 5-1 sa spojem formule 5-2, gdje Prt je izborna zaštitna grupa za amino, koju se bira između benzila i CO_2R^{90} , gdje R^{90} se bira između $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkila, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alila, trikloretila i benzila supstituiranog s do 2 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkoksi. Spojeve formule 5-1, gdje je Ar^1 , a Lv^3 je halo, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkilsulfid, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkilsulfon, trifluormetansulfonat, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkilsulfonat ili fenilsulfonat, gdje navedeni fenil je izborno supstituiran s do 3 halo, nitro ili $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkila, dostupnih na tržištu, ili ih se lako može dobiti postupcima dobro poznatim stručnjacima u ovom području tehnike. Primjerice, kako bi se dobilo spojeve formule 5-1, gdje Lv^3 je klor, spoj formule $\text{Ar}^1\text{-OH}$, ili $\text{Ar}^1\text{-(=O)}$ njegov tautomer, reagira s klorirajućim sredstvom, poput fosfor-oksiklorida i/ili fosfor-pentaklorida. Ovu reakciju kloriranja provodi se pod tlakom okoliša u odsustvu otapala, ili u reakcijski inernom

otapalu, po mogućnosti ugljikovodičnom otapalu, na temperaturama od temperature okoliša do 180 °C. Reakcija klornog spoja s traženom mineralnom kiselinom daje spojeve formule 5-1, gdje Lv^3 je brom ili jod. Spojeve formule 5-1, gdje Lv^3 je trifluormetansulfonat, (C_1-C_6) alkilsulfonat ili fenilsulfonat, dobije se iz spoja formule Ar^1-OH , ili $Ar^1-(=O)$, njegovog tautomera, reakcijom s kloridom ili anhidridom sulfonske kiseline, u prisustvu baze, po mogućnosti organskog amina, poput trietilamina, N,N' -dizopropiletilamina, dimetilaminopiridina ili piridina. U izvjesnim slučajevima stručnjaci u ovom području tehnike prepoznat će da će biti potrebni katalizatori kako bi se utjecalo na reakciju. U ovim slučajevima, poželjni katalizator je 4-dimetilaminopiridin. Ovu reakciju provodi se pod tlakom okoliša, u reakcijski inertnom otapalu, poput piridina, halogenougljikovodika, aromatskog ili alifatskog ugljikovodika, etera ili njihove kombinacije. Temperatura reakcije je u rasponu od -20 °C do 100 °C, a trajanje reakcije je u rasponu od 15 minuta do 1 dan. Spojeve formule 5-1, gdje Lv^3 je tiometil, dobije se reakcijom spoja formule Ar^1-SH , ili $Ar^1-(=S)$, njegovog tautomera, s metil-jodidom ili dimetilsulfatom u prisustvu anorganske baze, po mogućnosti kalij-karbonata. Ove reakcije provodi se pod tlakom okoliša, u reakcijski inertnom otapalu, po mogućnosti eteru ili polarnom neprotoskom otapalu. Osobito poželjno polarno neprotosko otapalo je dimetilformamid na temperaturi od 0-100 °C. Spojeve formule 5-1, gdje Lv^3 je metilsulfon, dobije se iz spoja formule 5-1 gdje Lv^3 je tiometil i to njegovom oksidacijom postupcima dobro poznatim stručnjacima u ovom području tehnike, osobito u J. March: "Advanced Organic Chemistry", 3. Izdanje, str. 1089-1090., John Wiley & Sons Inc., New York, (1985.).

Reprezentativna grupa spojeva formule 5-1, dostupnih na tržištu ili ih se može dobiti postupcima analognim postupku iz literature, uključuje 4-klorpiridin (Aldrich, P.O. Box 355, Milwaukee, Wisconsin 53201, SAD); 3-klor-6-metil-piridazin (Maybridge, c/o Ryan Scientific 443 Long POINT Road, Suite D, Mount Pleasant, South Carolina 29464, SAD); 2-klor-pirazin (Aldrich); 2,6-diklor-pirazin (Aldrich); 3-klor-2,5-dimetilpirazin (Aldrich); 2,4-diklor-pirimidin (Aldrich); 4,6-diklor-pirimidin (Aldrich); 4-klor-2-metil-pirimidin ("Chem. Ber.", 37, 3641, (1904.)); 4-klor-6-etil-pirimidin ("Chem. Ber.", 32, 2931, (1899.)); 4-klor-2,6-dimetil-pirimidin ("J. Am. Chem. Soc.", 68, 1299, (1946.)); 4-klor-2,6-bis(trifluormetil)-pirimidin ("J. Org. Chem.", 26, 4504, (1961.)); 4-klor-2-metilsulfanil-pirimidin (Aldrich); 4-klor-2-metoksometil-pirimidin (US patent br. 5,215,990); 1-klor-izokinolin ("J. Am. Chem. Soc.", 68, 1299, (1946.)); 2-klor-kinolin (Aldrich); 4-klor-kinazolin ("J. Am. Chem. Soc.", 31, 509, (1909.)); 2-klor-kinoksalin (US patent br. 2,537,870); 2-klor-3-metil-kinoksalin (Aldrich); 2,6,7-triklor-kinoksalin ("J. Chem. Soc., Chem. Commun.", 4731, (1956.)); 4-klor-pteridin ("J. Chem. Soc., Chem. Commun.", 3832, (1954.)), 7-klor-pteridin ("J. Chem. Soc., Chem. Commun.", 3832, (1954.)); i 6-klor-9H-purin (Aldrich). Ostale spojeve formule 5-1 može se dobiti postupcima dobro poznatim stručnjacima ili postupcima analognim onima opisanim u gore navedenim referencama.

Spojeve formule 5-3 dobije se reakcijom supstitucije spoja formule 5-1 s aminom formule 5-2. Reakciju se provodi u prisustvu nevodene baze, po mogućnosti organskog amina, poput piridina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina ili N,N' -dizopropiletilamina; anorganske baze, poput kalij- ili natrij-karbonata ili bikarbonata; ili alkoksida alkalnog metala, poput kalij-*t*-butoksida. Alternativno, višak reagirajućeg amina 5-2 može se upotrijebiti umjesto dodane baze. U slučajevima kada izlazna grupa Lv^3 je neaktivirana, ili u posebnim slučajevima koje prepoznaju stručnjaci u ovom području tehnike, može biti potrebna upotreba katalizatora prijelaznog metala, npr. paladij(0), paladij(II), nikal(0) ili nikal(II), zajedno s ligandima na bazi fosfina, poput 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila (BINP), kako bi se utjecalo na reakciju. Specifični detalji koji se tiču ove reakcije dostupni su u slijedećim referencama: "J. Org. Chem.", 62, 1264, (1997.); "J. Org. Chem.", 62, 1568, (1997.); i "SynLett", 329, (1997.). Reakciju se može provesti u odsustvu otapala ili u reakcijski inertnom otapalu. Poželjna reakcijski inertna otapala uključuju vodu, (C_1-C_4) alkohol, (C_2-C_6) glikol, halogenougljikovodik, alifatski i aromatski ugljikovodik, eter, polarno neprotosko otapalo, keton, ili njihove kombinacije. Trajanje reakcije je u rasponu od 15 minuta do 3 dana, a temperatura reakcije je u rasponu od 0-180 °C ili do temperature refluksa otapala koje se upotrebljava. Poželjno je reakcije provoditi pod tlakom okoliša.

U izvjesnim slučajevima koje će prepoznati stručnjaci u ovom području tehnike, promjene postojeće funkcionalnosti u Ar^1 spoja 5-3, mogu biti nužne u dobivanju spojeva formule 5-4. Ovo se osobito odnosi na one slučajeve gdje, primjerice, R^9 u 5-3 sadrži aromatski ili heteroaromatski halid, (C_1-C_4) alkilsulfonat ili triflat. Navedeni spojevi formule 5-3, gdje Ar^1 sadrži do 2 supstituenta, koje se bira između halida, (C_1-C_4) alkilsulfonata ili triflata, može se prevesti u spoj formule Ar^1 , gdje se navedeni halid, (C_1-C_4) alkilsulfonat ili triflat prevodi u drugu funkcionalnu grupu, reakcijom redukcije ili reakcijom supstitucije navedenog halida, (C_1-C_4) alkilsulfonata ili triflata s nukleofilom. Reakciju redukcije provodi se reducensom, po mogućnosti amonij-formijatom ili plinovitim vodikom, u reakcijski inertnom otapalu. Redukciju se provodi u prisustvu paladijskog katalizatora, pod tlakom okoliša ili pod tlakom vodika do 344,7 kPa (50 psi). Poželjna otapala uključuju (C_1-C_4) alkohole, poput etanola i metanola, kao i eterska otapala, poput dietil-etera, dioksana i tetrahidrofurana. Reakciju nukleofilne supstitucije može se provesti dodavanjem nukleofila izravno ili prethodno dobivanjem nukleofila, odvojeno ili *in situ*, iz nukleofilnog prekursora. Poželjni nukleofili uključuju organoaluminij, organobor, organobakar, organokositar, organocink ili Grignard-ov reagens; R^{11} -oksid ili R^{11} -tioksid; ili anilino gdje anilino ulazi u opseg R^{11} . Stručnjaci u ovom području tehnike prepoznat će da radi utjecanja na reakciju u izvjesnim reakcijama supstitucije mogu biti potrebni katalizatori prijelaznih metala. Kada je potrebno, takvi prijelazni metali kao katalizatori mogu uključivati paladij(0), paladij(II), nikal(0) i nikal(II) komplekse.

Paladij(II)-bis(difenilfosfinobutan)-diklorid je poželjan takav katalizator. Vodena ili nevodena baza može biti potrebna u reakciji supstitucije. Takve poželjne baze uključuju natrij-karbonat, natrij-hidrid, trietilamin i natrij *tert*-butoksid. Reakciju se provodi pod tlakom okoliša u reakcijski inertnom otapalu, poput halogenouglikovodika, aromatskog ili alifatskog ugljikovodika, etera ili polarnog neprotorskog otapala ili njihove kombinacije. U izvjesnim slučajevima, (C₁-C₄)alkohol upotrebljava se kao otapalo ili suotapalo. Temperatura reakcije je u rasponu od -20 °C do temperature refluksa otapala koje se upotrebljava. Trajanje reakcije je u rasponu od 1 sat do 3 dana.

Izborne zaštitne grupe, koje mogu biti prisutne kod spojeva formule 5-3 uklanja se gore navedenim postupcima, ili postupcima dobro poznatim stručnjacima u ovom području tehnike, osobito prema T.W. Greene i P.G.M. Wuts: "Protective Groups in Organic Systems", 2. Izdanje, John Wiley & Sons Inc., New York, (1991.).

Spojeve formule 5-4 dobije se iz reakcije supstitucije amina 5-3, kao što je prikazano u Shemi 1, gdje amin 5-3 je ekvivalentan s R³-NH. Reprezentativna grupa amina formule 5-3 dostupnih na tržištu ili koje se može dobiti postupcima iz literature uključuje: 1-fenil-piperazin (Aldrich); 1-piridin-2-il-piperazin (Aldrich); 3-piperazin-1-il-benzo[d]izoksazol ("J. Med. Chem.", 29, 359, (1986.)); 3-piperazin-1-il-benzo[d]izotiazol ("J. Med. Chem.", 29, 359, (1986.)); 2-piperazin-1-il-kinoksalin ("J. Med. Chem.", 24, 93, (1981.)); 1-naftalen-2-il-piperazin (usp. "Tetrahedron Lett.", 35, 7331, (1994.)); i 1-(3,5-dimetilfenil)-piperazin (usp. "Tetrahedron Lett.", 35, 7331, (1994.)). Ostale spojeve formule 5-3 može se dobiti postupcima dobro poznatim stručnjacima u ovom području tehnike ili postupcima analognim onima koji su opisani u gore navedenim referencama.

Alternativno, spojeve formule 5-4 može se dobiti reakcijom spojeva formule 5-1 sa spojevima formule 5-5, uz gore navedene uvjete, kako bi se dobilo 5-3. Spojeve formule 5-5 može se dobiti analognom postupku kojeg se upotrebljava u dobivanju spojeva formule 1-3.

Spojeve formule 5-4, gdje X je oksikarbonil, vinilenilkarbonil, oksi(C₁-C₄)alkilenilkarbonil, (C₁-C₄)alkilenilkarbonil, (C₃-C₄)alkenilkarbonil, tio(C₁-C₄)alkilenilkarbonil, vinilenilsulfonil ili karbonil(C₀-C₄)alkilenilkarbonil; gdje navedeni oksi(C₁-C₄)alkilenilkarbonil, (C₁-C₄)alkilenilkarbonil, (C₃-C₄)alkilenilkarbonil i tio(C₃-C₄)alkilenilkarbonil u definiciji X su svaki izborni i neovisno supstituirani s do 3 (C₁-C₄)alkila, benzila ili Ar, također ih se dobiva prema Shemi 5, gore, osobito kao što je opisano niže.

Spojeve formule 5-4 gdje X je definirano u prethodnom paragrafu, dobije se reakcijom spoja formule 5-5 sa spojem formule 5-1, gdje R⁹ je opisan gore, X je definiran u prethodnom paragrafu, a Lv³ je klor. Reakciju se provodi pod bezvodnim uvjetima, u prisustvu nevodene baze, što uključuje organske amine, poput trietilamina, *N,N*-dizopropiletilamina i piridina te njihove derivate. Reakciju se, općenito, provodi u reakcijski inertnom otapalu. Poželjna otapala uključuju halogenouglikovodik, aromatski ili alifatski ugljikovodik, etere, etil-acetat, piridin i njihove kombinacije. Trajanje reakcije je u rasponu od 0-80 °C ili do temperature refluksa otapala koje se upotrebljava. Reakcije se, po mogućnosti, provodi na temperaturi od 0 °C do temperature okoliša, pod tlakom okoliša. Uklanjanje izbornih zaštitnih grupa provodi se, kao što je opisano u Shemi I.

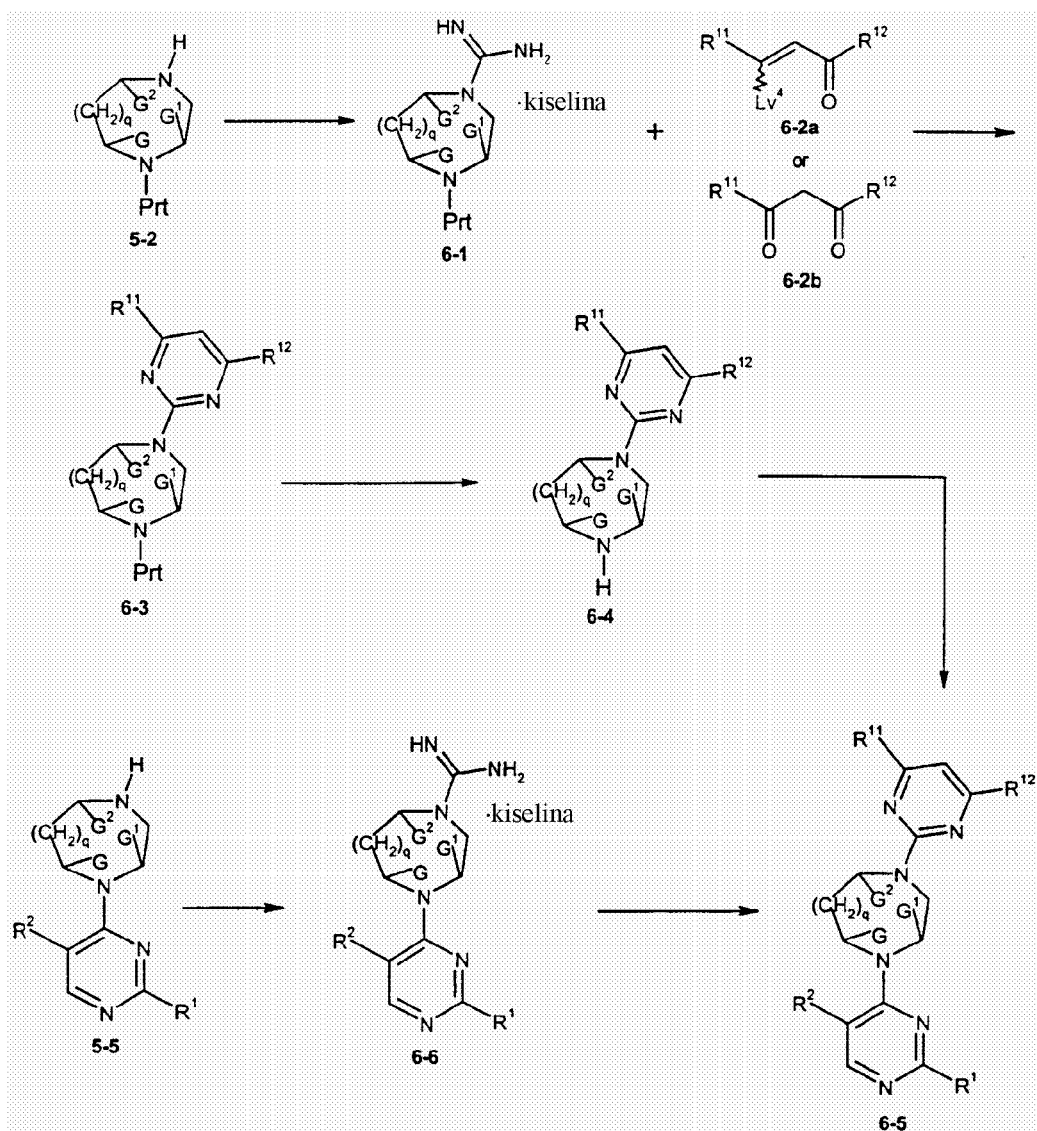
Spojeve formule 5-4, gdje X je vinilenilkarbonil, oksi(C₁-C₄)alkilenilkarbonil, (C₁-C₄)alkilenilkarbonil, (C₃-C₄)alkenilkarbonil, tio(C₂-C₄)alkenilkarbonil, ili karbonil(C₀-C₄)alkilenilkarbonil, gdje navedeni oksi(C₁-C₄)alkilenilkarbonil, (C₁-C₄)alkilenilkarbonil, (C₃-C₄)alkenilkarbonil i tio(C₂-C₄)alkenilkarbonil u definiciji X su svaki izborni i neovisno supstituirani s do 2 (C₁-C₄)alkila, benzila ili Ar; te gdje navedeni vinilenilkarbonil u definiciji X se svaki izborni i neovisno supstituirani s do 3 (C₁-C₄)alkila, benzila ili Ar, također se dobiva prema Shemi 5 gore, a osobito kao što je niže opisano.

Spojeve formule 5-4 dobije se reakcijom spoja formule 5-5 sa spojem formule R⁹-X-Lv³, gdje R⁹ je opisan gore, X je definiran u prethodnom paragrafu, a Lv³ je OH. Reakciju se provodi u prisustvu kopulirajućih sredstava, po mogućnosti cikloheksilkarbodiimida ili 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimid-hidroklorida, kao što je opisano u "J. Amer. Chem. Soc.", 118, 4952, (1996.). Reakciju se provodi u reakcijski inertnom otapalu. Poželjna otapala uključuju halogenouglikovodik, alifatski ili aromatski ugljikovodik i etere. Osobito poželjna otapala uključuju diklormetan i kloroform. Ostala kopulirajuća sredstva koje se može upotrebljavati su dobro poznata stručnjacima u ovom području tehnike i uključuju, ali nisu ograničeni samo na njih, različite fosfinske reagense, etil-klorformijat i *N*-hidroksisukcinimid. Ovi reagensi i postupci opisani su u I.T. Harrison i S. Harrison: "Compendium of Organic Synthetic Methods", izdanje John Wiley & Sons Inc.). Posebne reference uključuju slijedeće: "J. Org. Chem.", 36, 1305, (1971.); "Bull. Soc. Chim. Fr.", 3034, (1971.); "Bull. Chem. Soc. Japan", 44, 1373, (1971.); "Tetrahedron Lett.", 28, 1595, (1973.); "Tetrahedron Lett.", 2, 2967, (1971.); i "J. Med. Chem.", 11, 534, (1968.). Uklanjanje izbornih zaštitnih grupa provodi se, kao što je opisano u Shemi I.

Spojeve formule 5-4, gdje X je kovalentna veza, a R^9 je (C_3-C_7) cikloalkil ili $Ar^1-(C_1-C_3)$ alkilenil, također se dobiva prema Shemi 5 gore, a osobito kao što je opisano niže.

- 5 Spojeve formule 5-4, gdje X je kovalentna veza, a R^9 je (C_3-C_7) cikloalkil ili $Ar^1-(C_1-C_3)$ alkilenil, dobije se reakcijom spoja formule 5-1, gdje X je kovalentna veza, R^9 je (C_3-C_7) cikloalkil ili $R^1-(C_1-C_3)$ alkilenil, a Lv^3 je halo, metansulfonat, *p*-toluensulfonat ili trifluormetansulfonat. Reakciju se provodi pod bezvodnim uvjetima, u prisustvu nevodene baze, što uključuje organske amine, poput trietilamina, *N,N*-dizopropiletilamina i piridina te njihove
- 10 derivate. Reakciju se provodi u reakcijski inernom otapalu. Poželjna otapala za reakciju uključuju halogenouglikovodike, alifatske ili aromatske ugljikovodike, etere, etil-acetat, piridin i njihove kombinacije. Trajanje reakcije je u rasponu od 15 minuta do 24 sata, a temperatura reakcije je u rasponu od $-20^\circ C$ do $80^\circ C$ ili do temperature refluksa otapala koji se upotrebljava. Reakcije se, po mogućnosti, provodi na temperaturi okoliša otapala koje se upotrebljava te pod tlakom okoliša. Uklanjanje izbornih zaštitnih grupa provodi se prema Shemi I.

Shema 6



Spojeve formule 6-5 gdje G, G^1 , G^2 , q , R^1 , R^2 , R^6 , R^7 i R^8 su definirani gore, dobiva se prema Shemi 6, osobito kao što je opisano niže.

- 20 Spojeve formule 6-1, dobije se iz amina formule 5-2, gdje Prt je izborna zaštitna grupa za amino, koju se bira između benzila i CO_2R^{90} , gdje R^{90} se bira između (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alila, trikloretila i benzila supstituiranog s do 2 (C_1-C_4) alkoksi. Poželjan postupak dobivanja spojeva formule 6-1, može se naći u "Tetrahedron Lett.", 48, 7767, (1993.); ili "J. Org. Chem.", 62, 1540, (1997.).

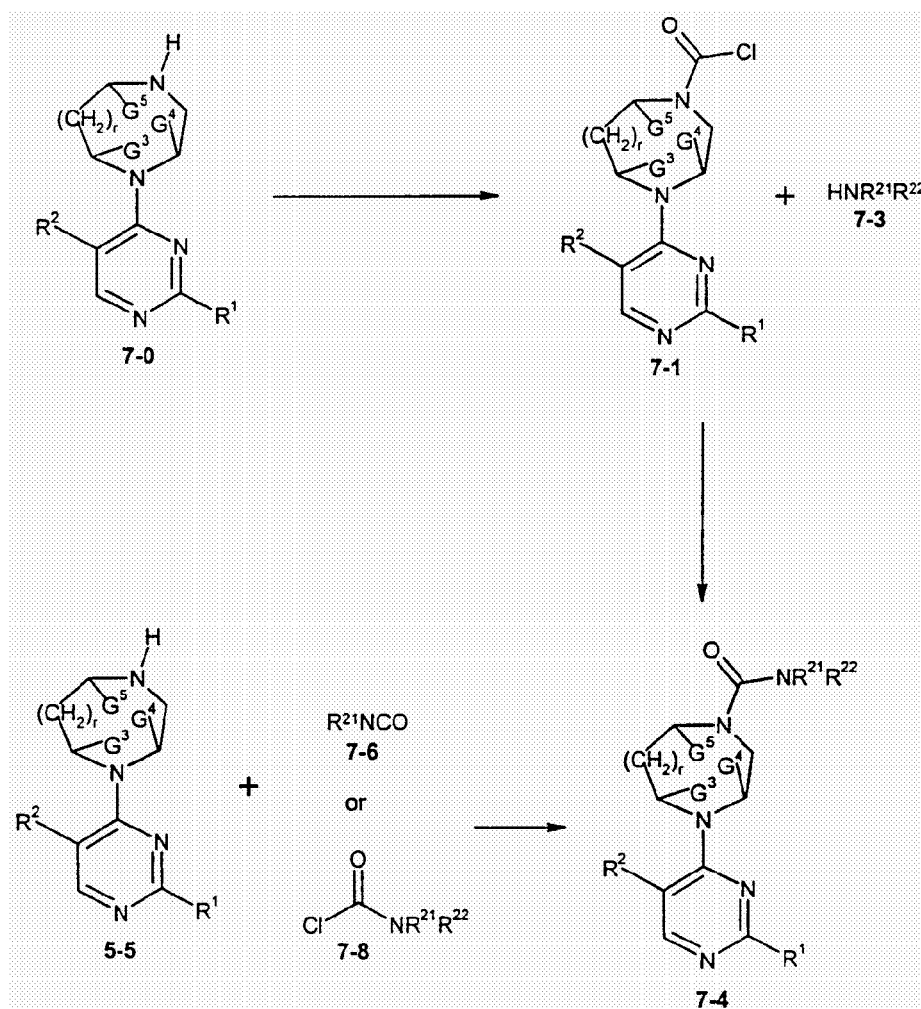
Spojeve formule 6-3 dobije se kondenzacijom β -diketona ili β -ketoestera formule 6-2b, gdje R^{11} i R^{12} su neovisno supstituirani kao što je opisano gore, ili spojeva formule 6-2a, gdje Lv^4 je, primjerice, hidroksi, klor ili dimetilamino, s gvanidinima formule 6-1. Reakciju se provodi u prisustvu vodene ili nevodne baze, poželjno kalij- ili natrij-hidroksida, kalij- ili natrij- (C_1 - C_4)-alkoksida, trietilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, kalij- ili natrij- karbonata, odnosno kalij- ili natrij- bikarbonata. Reakciju se provodi u reakcijski inernom otapalu, po mogućnosti vodenim mediju, (C_1 - C_4)-alkoholu, (C_2 - C_6)-dialkoholu, aromatskom ugljikovodiku, polarnom neprotonskom otapalu, ili njihovoj kombinaciji. Trajanje reakcije je u rasponu od 2 sata do 3 dana, a temperatura reakcije je u rasponu od sobne temperature do refluksa otapala koje se upotrebljava. Poželjno je reakciju provoditi pod tlakom okoliša, ali može se provesti i pod tlakom sve do 1723,7 kPa (250 psi).

Uklanjanje izbornih zaštitnih grupa u spojevima formule 6-3, kako bi se dobilo spojeve formule 6-4 postiže se kao što je objašnjeno gore.

Spojeve formule 6-5 dobije se reakcijom supstitucije amina 6-4, kao što je opisano u Shemi 1, gdje amin 6-4 je ekvivalentan R^3 -NH.

Alternativno, spojeve formule 6-5 dobije se iz spoja formule 5-5, tvorbom spojeva formule 6-6, ili reakcijom sa spojevima formule 6-2a ili 6-2b, pod uvjetima prikazanim gore, u Shemi 6. Uklanjanje izbornih zaštitnih grupa provodi se, kao što je opisano u Shemi 1. Spojeve formule 5-5 dobije se kao što je opisano gore.

Shema 7



Spojeve formule 7-4, gdje G^3 , G^4 , G^5 , R , R^1 , R^2 , R^{18} , R^{19} i R^{20} su definirani gore, dobije se prema Shemi 7, gore, a osobito kao što je opisano niže.

Spojeve formule 7-1 dobije se reakcijom amina formule 7-0 s fosgenom ili ekvivalentom fosgena, poput trifosgena. Spojevi iz 7-1, gdje klorna grupa je zamijenjena imidazolnom grupom također su korisni u ovoj reakciji. Takve spojeve dobije se reakcijom amina formule 7-0 s karbonil-diimidazolom. Reakciju se provodi pod bezvodnim uvjetima, u

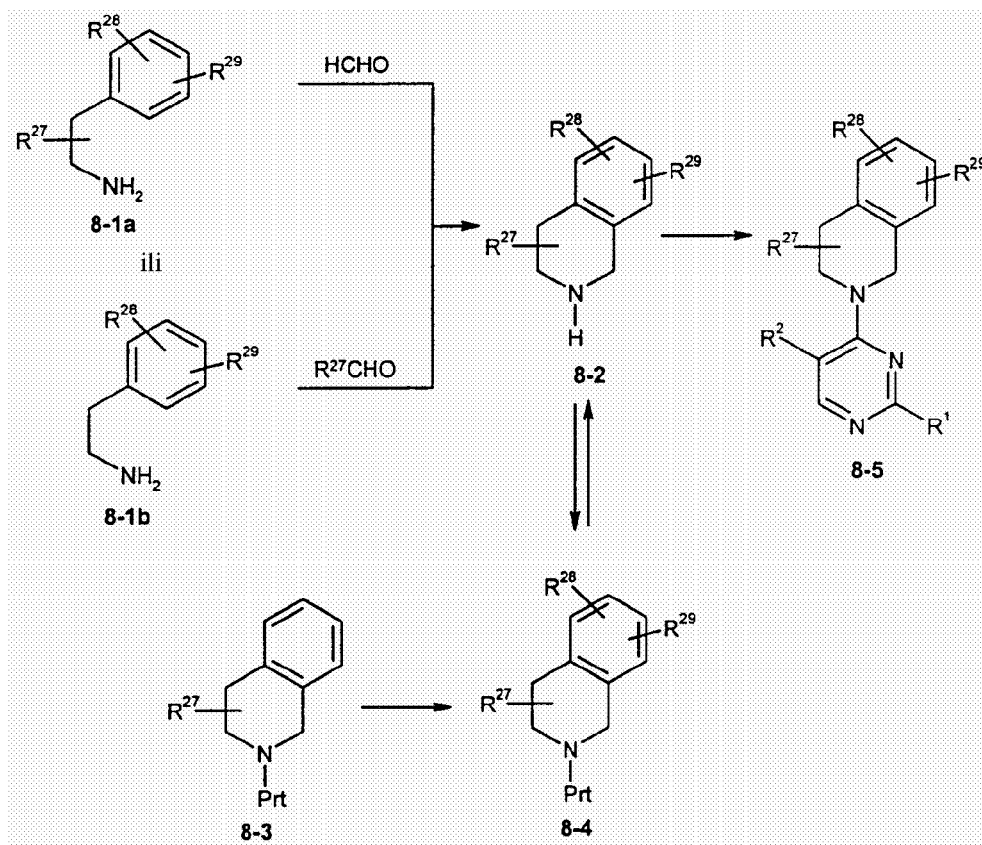
prisustvu nevodene baze. Takve poželjne baze uključuju trietilamin i ostale tercijarne amine i piridin i njihove derivate. Reakciju se provodi u reakcijski inernom otapalu na $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ ili na temperaturi refluksa otapala koje se upotrebljava, u trajanju od 15 minuta do 24 sata. Poželjna otapala za ovu reakciju uključuju halogenougljikovodik, alifatski ili aromatski ugljikovodik, eter, etil-acetat, piridin i njihove kombinacije. Reakcije se po mogućnosti provodi na od $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ do temperature okoliša, pod tlakom okoliša.

Spojeve formule 7-4 dobije se reakcijom karbamoil-klorida formule 7-1, s aminima formule 7-3, gdje R^{21} i R^{22} su definirani gore. Reakciju se može provesti u odsustvu otapala, ili u reakcijski inernom otapalu. Takva poželjna otapala uključuju vodu, (C_1-C_4) alkohol, (C_2-C_6) dialkohol, aromatski ili alifatski ugljikovodik, halogenougljikovodik, eter, polarno neprotonsko otapalo, keton, piridin ili njihove kombinacije. Trajanje reakcije je u rasponu od 15 minuta do 3 dana, a temperature reakcije su u rasponu od $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ do temperature refluksa otapala koje se upotrebljava. Reakciju je poželjno provoditi, pod tlakom okoliša. Stručnjaci u ovom području tehnike prepoznat će da je potrebno dodati bazu, kako bi se utjecalo na reakciju. U ovim slučajevima, poželjne baze uključuju kalij- ili natrij-hidroksid, trietilamin i ostale tercijarne amine, piridin i njegove derivate i anorganske baze, poput natrij- ili kalij-karbonata i natrij- ili kalij-bikarbonata. Uklanjanje izbornih zaštitnih grupa za hidroksil, koje sadrže R^1 , provodi se postupcima navedenim u Shemi 1.

Alternativno, spojeve formule 7-4 dobije se iz spoja formule 7-0, reakcijom s izocijanatima formule 7-6, ili s karbamoil-kloridima formule 7-8. Navedeni izocijanati dostupni su na tržištu, poznati u literaturi, ili sintetizirani pod standardnim uvjetima poznatim stručnjacima u ovom području tehnike, što je osobito opisano u J. March: "*Advanced Organic Chemistry*", 3. Izdanje, str. 1166, John Wiley & Sons Inc., New York, (1985.). Poželjan postupak dobivanja takvih izocijanata je *Curtius*-ova pregradnja pogodnog acil-azida. Navedeni karbamoil-kloridi sintetizira se postupcima analognim onima opisanim kod dobivanja spojeva formule 7-1 u Shemi 7. Uklanjanje izbornih zaštitnih grupa za hidroksil, sadržanih u R^1 , provodi se postupcima navedenim u Shemi 1.

Spojeve formule I koji sadrže radikal R^{3c} dobije se postupcima prikazanim u Shemi 7, upotrebom odgovarajućih polaznih materijala i reagensa.

Shema 8



Spojeve formule 8-5 dobije se prema Shemi 8, osobito kao što je opisano niže.

Spojeve formule 8-2 lako se dobiva od fenetilamina formule 8-1a i formaldehida ili aldehida formule R^{27} -CHO dostupnih na tržištu, pod *Picket-Spengler*-ovim uvjetima. *Picket-Spengler*-ovu reakciju navodi se u "Chem. Rev.", 95, 1797, (1995.). Može se upotrijebiti i sličan put do 1,2,3,4-tetrahidroizokinolina reakcijom koju su opisali *Bischler-Napieralski*, kao što se navodi u J. March: "Advanced Organic Chemistry", 3. Izdanje, str. 495, John Wiley & Sons Inc., New York, (1985.), nakon koje slijedi standardna redukcija dobivenog imina.

Spojeve formule 8-4 dobije se iz spoja formule 8-3 aromatskom elektrofilnom supstitucijom upotrebom pogodnog elektrofila. Glavna referenca za ovaj tip reakcije može se naći u J. March: "Advanced Organic Chemistry", 3. Izdanje, str. 447-511, John Wiley & Sons Inc., New York, (1985.).

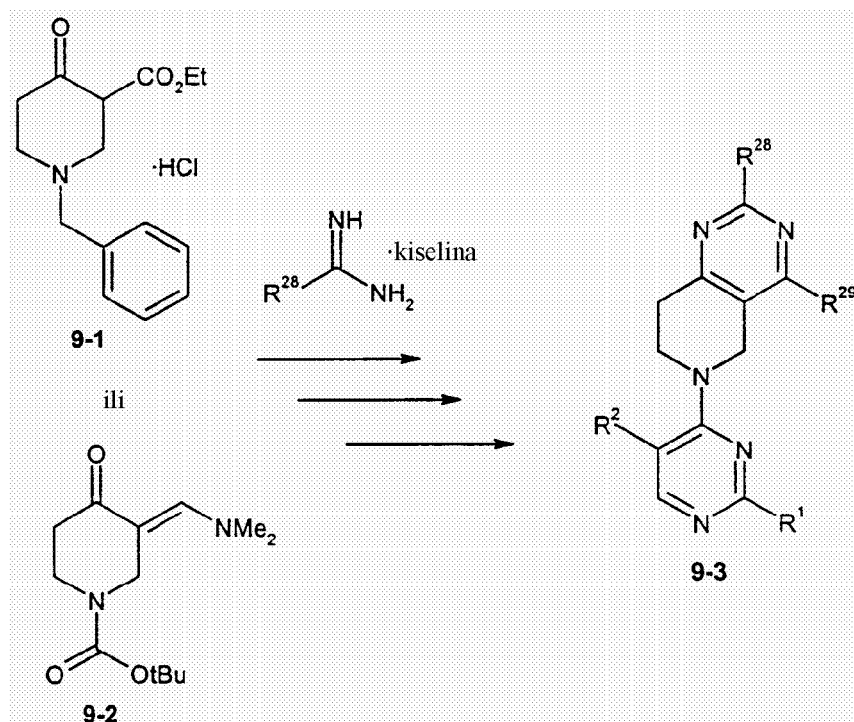
Spojeve formule 8-2, također se dobiva uklanjanjem zaštitne grupe iz spoja formule 8-4. Po mogućnosti, zaštitna grupa je trifluoracetamid, kojeg se može ukloniti pod lužnatim uvjetima, upotrebom anorganskih hidroksida ili karbonata u reakcijski inernom otapalu. Takva pogodna otapala uključuju (C_1-C_4) alkohole, po mogućnosti metanol. Izborno, upotrebljava se jedno ili više suotapala, a po mogućnosti ih se bira između vode, tetrahidrofurana i dioksana. Trajanje reakcije je u rasponu od 15 minuta do 24 sata, a temperatura reakcije je u rasponu od 0-100 °C ili do temperature refluksa otapala ili sustava otapala koje se koristi. Reakciju se po mogućnost provodi na temperaturi okoliša. Ostali uvjeti uklanjanja zaštite s trifluoracetamida i uvjeti uklanjanja zaštite za ostale pogodne zaštitne grupe može se naći u T.W. Greene i P.G.M. Wuts: "Protective Groups in Organic Synthesis", 2. Izdanje, John Wiley & Sons Inc., New York, (1991.).

Spojeve formule 8-4 dobije se dodavanjem zaštitne grupe spojevima formule 8-2. Po mogućnosti, zaštitna grupa je trifluoracetamid ili *tert*-butoksikarbonil (BOC). Zaštitna grupa veže se reakcijom spoja formule 8-2 s trifluoracetil-kloridom ili di-*tert*-butil-dikarbonatom ili njihovim ekvivalentom u prisustvu baze, poželjno trietilamina ili piridina. Reakciju se provodi u reakcijski inernom otapalu. Takva poželjna otapala uključuju etere, poput tetrahidrofurana, dietil-etera, dioksana ili dimetoksietana; halogenougljikovodik, poput diklormetana, kloroforma ili ugljik-tetraklorida te aromatski ili alifatski ugljikovodike, poput benzena, toluena ili heksana. Trajanje reakcije je u rasponu od 15 minuta do 3 dana, a temperatura reakcije je u rasponu od 0 °C do temperature refluksa otapala koje se upotrebljava. Reakciju se po mogućnosti provoditi pod tlakom okoliša. Ostale uvjete zaštićivanja amina trifluoracetamidima ili *tert*-butoksikarbonilnim grupama, kao i ostalim pogodnim zaštitnim grupama može se naći u

T.W. Greene i P.G.M. Wuts: "Protective Groups in Organic Synthesis", 2. Izdanje, John Wiley & Sons Inc., New York, (1991.).

- 5 Manipulacija supstituentima R^{28} i R^{29} provodi radi dobivanja izokinolina s promijenjenom supstitucijom. Po mogućnosti, upotrebljava se prijelaznim metalom katalizirano ukriženo kopuliranje spoja formule 8-4, gdje R^{28} ili R^{29} je bromid ili triflat, kako bi se dobilo spojeve formule 8-4, gdje R^{28} ili R^{29} su navedeni gore. Ovu reakciju provodi se postupcima dobro poznatim stručnjacima u ovom području tehnike, osobito u "Tetrahedron", 54, 263, (1998.), za reakcije po Stille-u i Suzuki-ju, te u "Acc. Chem. Res.", 31, 805, (1998.), za reakcije Buchwald-ove aminacije.
- 10 Spojeve formule 8-5 dobije se u reakciji supstitucije amina 8-2, kao što je opisano u Shemi 1, gdje amin 8-2 je ekvivalentan s R^3 -NH.

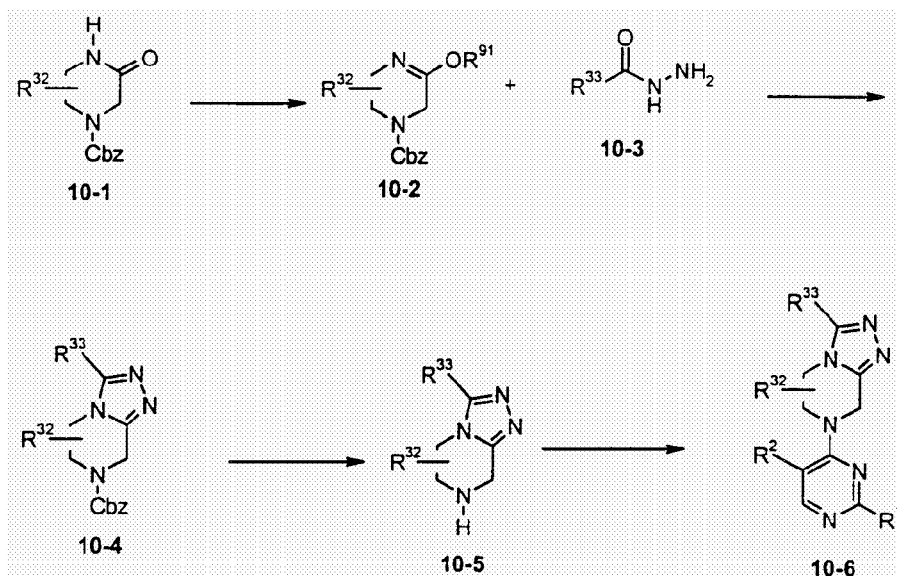
Shema 9



15 Spojeve formule 9-3 dobije se na osnovu općih postupaka, prikazanih u Shemi 2, počevši od etil-1-benzil-4-okso-3-piperidin-karboksilat-hidroklorida (9-1). U izvjesnim slučajevima, gdje R^{29} je H, *N*-tert-butoksikarbonil-3-(dimetilaminometilen)-4-piperidon (9-2, *Chemical Abstracts* 121:157661) upotrebljava se kao polazni materijal.

20

Shema 10



Spojeve formule 10-6 gdje R^1 , R^2 , R^{32} i R^{33} su definirani gore, dobiva se prema u Shemi 10, a osobito kao što je opisano niže.

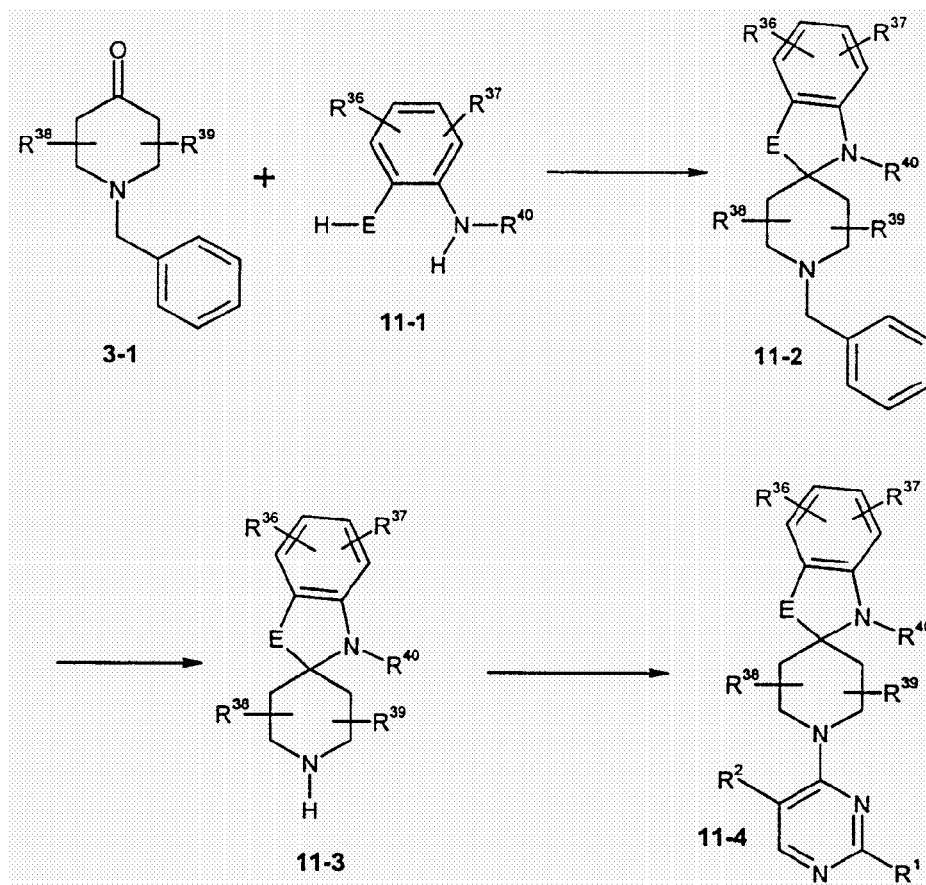
Spojeve formule 10-2, gdje R^{91} je (C_1 - C_4)alkil, dobiva se reakcijom spoja formule 10-1, gdje Cbz je benziloksikarbonil, s *O*-alkilirajućim sredstvom. Poželjni spoj formule 10-1 je benzilni ester 3-okso-piperazin-1-karboksilne kiseline. Poželjno *O*-alkilirajuće sredstvo je trietiloksonij-tetrafluorborat. Reakciju se provodi pod tlakom okoliša u reakcijski inertnom otapalu. Poželjna otapala uključuju aromatske ili alifatske ugljikovodike, halogenougljikovodike i etere. Osobito je poželjan diklormetan. Trajanje reakcije je u rasponu od 2 sata do 3 dana, a temperatura reakcije je u rasponu od $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ do temperature okoliša.

Spojeve formule 10-4 dobije se kondenzacijom spoja formule 10-2 sa spojem formule 10-3. Navedeni spojevi formule 10-3 dostupni su na tržištu, poznati u literaturi, ili ih se lako može dobiti standardnom amidacijom hidrazina i aktivirane karboksilne kiseline, poput klorida karboksilne kiseline. Takve reakcije dobro su poznate stručnjacima u ovom području tehnike. Reakciju kondenzacije po mogućnosti se provodi pod tlakom okoliša, a ako je nužno može se upotrebljavati i viši tlak sve do $1723,7\text{ kPa}$ (250 psi). Reakciju se provodi u reakcijski inertnom otapalu, kojeg se, po mogućnosti, bira između (C_1 - C_4)alkohola, aromatskih ili alifatskih ugljikovodika, polarnih neprotionskih medija, halogenougljikovodika i etera, ili njihove kombinacije. Reakciju se provodi na temperaturi od temperature okoliša do 180°C . Trajanje reakcije je u rasponu od 2 sata do 3 dana.

Spojeve formule 10-5 dobije se iz spoja formule 10-4, *Lewis*-ovim kiselinski kataliziranim cijepanjem, ili hidrogenolizom Cbz karbamata, pod standardnim uvjetima dobro poznatim stručnjacima u ovom području tehnike, osobito prema u T.W. Greene i P.G.M. Wuts: "*Protective Groups in Organic Synthesis*," 2. Izdanje, str. 335-338, John Wiley & Sons Inc., New York, (1991.).

Spojeve formule 10-6 dobije se u reakciji supstitucije amina formule 10-5, kao što je opisano u Shemi 1, gdje je amin 10-5 ekvivalentan s $R^3\text{-NH}$.

Shema 11



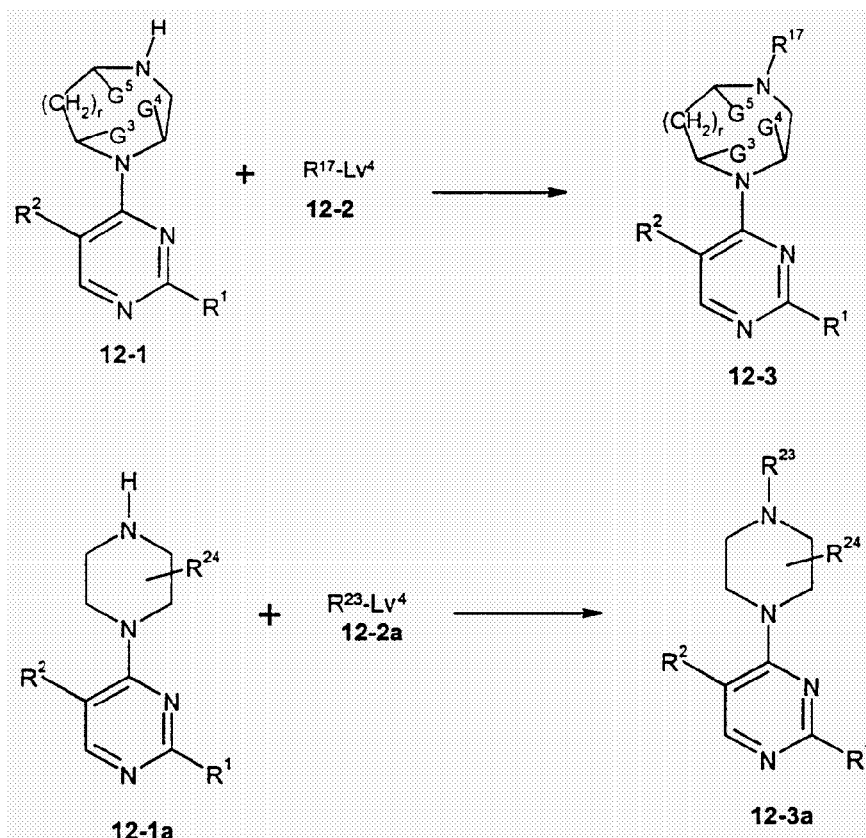
Spojeve formule 11-4, gdje R^1 , R^2 , R^{36} , R^{37} , R^{38} , R^{39} i R^{40} su definirani gore, dobije se prema Shemi 11, a osobito kao što je opisano niže.

Gdje R^{38} i R^{39} su vodik, 1-benzil-4-piperidon (3-1), dostupan od strane firme Aldrich, kondenzira sa spojem formule 11-1, dostupnim na tržištu ili dobro poznatim stručnjacima u ovom području tehnike, kako bi se dobilo spojeve formule 11-2. Gdje R^{38} i R^{39} nisu vodik, spojeve formule 3-1 može se dobiti postupcima dobro poznatim stručnjacima u ovom području tehnike. Reakciju se provodi pod tlakom okoliša u odsustvu otapala ili u reakcijski inertnom otapalu. Poželjna otapala uključuju (C_1 - C_4)alkohole, aromatske ili alifatske ugljikovodike, polarna neprotionska otapala, halogenougljikovodike i etere. Trajanje reakcije je u rasponu od 2 sata do 3 dana, a temperatura reakcije je u rasponu od temperature okoliša do temperature refluksa otapala koje se upotrebljava. Specifične uvjete se može se naći u "Indian J. Chem.", 4B, 984, (1976.); i "J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1", 2465, (1984.).

Spojeve formule 11-3 dobije se uklanjanjem benzilne zaštitne grupe iz spoja formule 11-2, analogno postupku upotrijebljenom u dobivanju spojeva 2-6, opisanih niže.

Spojeve formule 11-4 dobije se reakcijom supstitucije amina formule 11-3, kao što je opisano u Shemi 1, gdje je amin 11-3 ekvivalentan s R^3 -H.

Shema 12



Spojeve formule 12-3 i 12-3a, gdje R^{17} i R^{23} su (C_1-C_6) alkoksikarbonil, (C_1-C_6) alkilkarbonil, Ar^1 -karbonil, (C_1-C_6) alkilsulfonil, Ar^2 -sulfonil, ili Ar^2 -sulfinil, dobije se prema Shemi 12, gore, a osobito kao što je opisano niže.

Spojeve formule 12-3 i 12-3a, gdje R^{17} i R^{23} su definirani u prethodnom paragrafu, dobiva se kondenzacijom sa spojem formule 12-2 odnosno 12-2a, gdje Lv^4 je klor. Primjeri spojeva formule 12-2 i 12-2a uključuju (C_1-C_6) alkoksiCOCl, (C_1-C_6) alkilCOCl, Ar^2 -COCl, (C_1-C_6) alkilSO₂Cl, Ar^2 -SO₂Cl, ili Ar^2 -SOCl. Reakciju se provodi pod bezvodnim uvjetima, u prisustvu nevodene baze, koja uključuje organske amine, poput trietilamina, *N,N*-dizopropiletilamina i piridina te njihove derivate. Reakciju se provodi u reakcijski inertnom otapalu. Poželjna otapala za reakciju uključuju halogenougljikovodik, alifatski ili aromatski ugljikovodik, etere, etil-acetat, piridin i njihove kombinacije. Trajanje reakcije je u rasponu od 15 minuta do 24 sata, a temperatura reakcije je u rasponu od 0-80°C ili do temperature refluksa otapala koje se upotrebljava. Reakcije se, po mogućnosti, provodi na od 0 °C do temperature okoliša i pod tlakom okoliša. Uklanjanje izbornih zaštitnih grupa provodi se kao što je opisano u Shemi I.

Spojeve formule 12-3 i 12-3a, gdje R^{17} i R^{23} su (C_1-C_6) alkilkarbonil ili Ar^2 -karbonil, također se dobiva prema Shemi 12 gore, a osobito kao što je opisano niže.

Spojeve formule 12-3 i 12-3a, gdje R^{17} i R^{23} su (C_1-C_6) alkilkarbonil ili Ar^2 -karbonil, dobije se reakcijom kondenzacije sa spojem formule 12-2 odnosno 12-2a, gdje Lv^4 je hidroksi, u prisustvu kopulirajućih sredstava, poput dicikloheksilkarbodiimida ili 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimid-hidroklorida. Reakciju se provodi u reakcijski inertnom otapalu. Poželjna otapala uključuju halogenougljikovodik, alifatske/aromatske ugljikovodike i etere. Osobito poželjna otapala uključuju diklormetan i kloroform. Ostala kopulirajuća sredstva koje se može upotrebljavati dobro su poznata stručnjacima u ovom području tehnike i uključuju, ali nisu ograničena samo na njih, različite fosfinske reagense, etil-klorformijat i *N*-hidroksisukcinimid. Uklanjanje izbornih zaštitnih grupa provodi se kao što je opisano u Shemi I.

Spojeve formule 12-3, gdje R^{17} je (C_1-C_6) alkil, također se dobiva prema Shemi 12, a osobito kao što je opisano niže.

Spojeve formule 12-3, gdje R^{17} je (C_1-C_6) alkil, dobije se reakcijom spoja formule 12-1 sa spojem formule 12-2, gdje R^{17} je (C_1-C_6) alkil, a Lv^4 je Cl, Br, I, metansulfoniloksi, *p*-toluensulfoniloksi ili trifluormetansulfoniloksi. Reakciju se provodi pod bezvodnim uvjetima, u prisustvu nevodene baze, koja uključuje organske amine, poput trietilamina, *Hunig*-ove baze i piridina te njihove derivate. Reakciju se provodi u reakcijski inertnom otapalu. Poželjna otapala za

reakciju uključuju halogenougljikovodike, alifatske ili aromatske ugljikovodike, etere, etil-acetat, piridin i njihove kombinacije. Trajanje reakcije je u rasponu od 15 minuta do 24 sata, a temperatura reakcije je u rasponu od temperature okoliša do 80 °C ili do temperature refluksa otapala koje se upotrebljava. Reakcije se, po mogućnosti, provodi na temperaturi i tlaku okoliša.

Polazni materijali i reagensi za gore navedene spojeve lako su dostupni ili ih mogu lako sintetizirati stručnjaci u ovom području tehnike konvencionalnim postupcima organske sinteze. Primjerice, mnogi spojevi, koje se ovdje upotrebljava, srodni su, ili su derivati spojeva nađenih u prirodi, za koje postoji velik znanstveni interes i velika potražnja na tržištu, prema tome, mnogi takvi spojevi su dostupni na tržištu, ili se može naći u literaturi, ili ih se lako može dobiti od drugih, uglavnom dostupnih tvari i to postupcima navedenim u literaturi.

Spojevi iz ovog izuma inhibiraju sintezu sorbitol-dehidrogenaze i kao takve ih se može upotrebljavati u liječenju dijabetičkih komplikacija, uključujući, ali ne ograničavajući se samo na te komplikacije, primjerice dijabetičku nefropatiju, dijabetičku neuropatiju, dijabetičku retinopatiju, dijabetičku mikroangiopatiju, dijabetičku makroangiopatiju i dijabetičku kardiomiopatiju. Korisnost spojeva iz ovog izuma kao medicinskih sredstava u liječenju bolesti, kao što je ovdje detaljno iznijeto za sisavce (npr. ljudska bića) primjerice dijabetičkih komplikacija, poput dijabetičke kardiomiopatije, dijabetičke neuropatije, dijabetičke nefropatije, dijabetičke retinopatije, dijabetičke mikroangiopatije i dijabetičke makroangiopatije, demonstrirana je aktivnošću spojeva formule I iz ovog izuma u konvencionalnim testovima. Takvi testovi također ukazuju na način na koji se može vršiti usporedbu između spojeva formule I iz ovog izuma i aktivnosti ostalih poznatih spojeva. Rezultati ovih usporedbi korisni su prilikom određivanja doze kod sisavca, uključujući i ljudska bića, u liječenju takvih bolesti.

Mjerenje aktivnosti SDH

U ovim eksperimentima upotrebljava se mužjake Sprague-Dawley štakora (350-400 g). Kod nekih štakora izazvan je diabetes injekcijom 85 mg/kg streptozocina u repnu venu. 24 sata kasnije, 4 grupe štakora s diabetesom dobilo je oralno jednu dozu ispitivanog spoja formule I iz ovog izuma (0,001-100 mg/kg). Životinje se žrtvuje 4-6 sati nakon doziranja, a uzima se krv i bedreni živac. Tkiva i stanice ekstrahiraju se 6 % perklornom kiselinom.

Sorbitol u eritrocitima i žilcima mjeri se modifikacijom postupka R.S. Clements i suradnici: ("Science", 166: 1007-8, (1969.)). Alikvote tkivnih ekstrakata doda se u sustav za testiranje, gdje su krajnje koncentracije reagensa 0,033 M glicina, pH 9,4, 800 mM β -nikotin-adenin-dinukleotida i 4 jedinice/ml sorbitol-dehidrogenaze. Nakon inkubacije od 30 minuta na sobnoj temperaturi, fluorescentni uzorak odredi se na fluorescentnom spektrofotometru, uz pobudu na 366 nm i emisiju na 452 nm. Nakon oduzimanja slijepih proba, količinu sorbitola u svakom uzorku odredi se iz linearne regresije sorbitolnih standarda, s kojima se postupa na isti način kao kod tkivnih ekstrakata.

Fruktozu se odredi modifikacijom postupaka opisanih u M. Ameyama: "Methods in Enzymology", 89: 20-25, (1982.). Fericijanid je supstituiran rezazurinom. Alikvote tkivnih ekstrakata stavi se u sustav za testiranje, gdje su krajnje koncentracije reagensa 1,2 M limunske kiseline, pH 4,5, 13 mM rezazurina, 3,3 jedinice/ml fruktoza-dehidrogenaze i 0,068 % Tritona X-100. Nakon inkubacije od 60 minuta na sobnoj temperaturi, fluorescentni uzorak odredi se na fluorescentnom spektrofotometru, uz pobudu na 560 nm i emisiju na 580 nm. Nakon oduzimanja slijepih proba, količinu fruktoze u svakom uzorku odredi se iz linearne regresije fruktoznih standarda, s kojima se postupa na isti način kao kod tkivnih ekstrakata.

Aktivnost SDH mjeri se modifikacijom postupka opisanog u U. Gerlach: "Methodology of Enzymatic Analyses", izdanje H.U. Bergmeyer, 3, 112-117, (1983.). Alikvot seruma ili urina doda se u sustav za testiranje, gdje su krajnje koncentracije reagensa od 0,1 M kalij-fosfatnog pufera, pH 7,4, 5 mM NAD, 20 mM sorbitola i 0,7 jedinica/ml sorbitol-dehidrogenaze. Nakon inkubacije od 10 minuta na sobnoj temperaturi, prosječna promjena apsorbancije uzorka odredi se na 340 nm. Aktivnost SDH navodi se kao miliOD₃₄₀ jedinica u minuti (OD₃₄₀ = optička gustoća (optical density) na 340 nm).

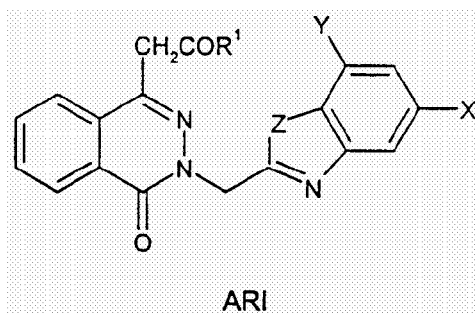
Bilo koji inhibitor aldoza-reduktaze može se upotrijebiti kao drugi spoj (aktivno sredstvo) iz ovog izuma u kombiniranim terapijama. Izraz inhibitor aldoza-reduktaze odnosi se na spojeve koji inhibiraju biološku transformaciju glukoze u sorbitol kataliziranu enzimom aldoza-reduktazom. Takvu inhibiciju lako odrede stručnjaci u ovom području tehnike na osnovu standardnih testova (J. Malone: "Diabetes", 29: 861-864, (1980), "Red Cell Sorbitol, an indicator of Diabetic Control"). Opisan je veliki broj inhibitora aldoza-reduktaze, a reference se navodi niže, no ostali inhibitori aldoza-reduktaze će biti poznati stručnjacima u ovom području tehnike. Otkrića iz US patenata navedena niže obuhvaćena su referencama. Također, česta USAN kemijska imena ili ostali načini označavanja su u zagradama, gdje je primjenjivo, zajedno s referencom na odgovarajuću patentnu literaturu u kojoj se opisuje spoj.

Aktivnost inhibitora aldoza-reduktaze u tkivu može se odrediti ispitivanjem količine inhibitora aldoza-reduktaze nužne za snižavanje razine sorbitola u tkivu (npr. inhibicija daljnjeg stvaranja sorbitola kao posljedica blokiranja aldoza-reduktaze) ili snižavanje razine fruktoze (inhibicija daljnjeg stvaranja sorbitola kao posljedica blokiranja aldoza-reduktaze i time sinteza fruktoze). Želeći izbjeći ograničavanje na određenu teoriju ili mehanizam, smatra se da inhibitor aldoza-reduktaze, inhibirajući aldoza-reduktazu, priječi ili smanjuje oštećenja izazvana ishemijom, kao što je ovdje opisano niže.

U skladu s tim, primjeri inhibitora aldoza-reduktaze korisni u smjesama i postupcima ovog izuma uključuju:

1. 3-(4-brom-2-fluorbenzil)-3,4-dihidro-4-okso-1-ftalazinocenu kiselinu (ponalrestat, US patent br. 4,251,528);
2. N [(5-trifluormetil)-6-metoksi-1-naftalenil]tioksometil]- N -metilglicin (tolrestat, US patent br. 4,600,724);
3. 5-[(Z,E)- β -metilcinamiliden]-4-okso-2-tiokso-3-tiazolidenocenu kiselinu (epalrestat, US patent br. 4,464,382, US patent br. 4,791,126, US patent br. 4,831,045);
4. 3-(4-brom-2-fluorbenzil)-7-klor-3,4-dihidro-2,4-diokso-1(2H)-kinazolinocenu kiselinu (zenarestat, US patenti br. 4,734,419 i 4,883,800);
5. 2*R*,4*R*-6,7-diklor-4-hidroksi-2-metilkroman-4-octena kiselina (US patent br. 4,883,410);
6. 2*R*,4*R*-6,7-diklor-6-fluor-4-hidroksi-2-metilkroman-4-octena kiselina (US patent br. 4,883,410);
7. 3,4-dihidro-2,8-dilzopropil-3-okso-2H-1,4-benzoksazin-4-octena kiselina (US patent br. 4,771,050);
8. 3,4-dihidro-3-okso-4-[(4,5,7-trifluor-2-benzotiazolil)metil]-2H-1,4-benzotiazin-2-octena kiselina (SPR-210, US patent br. 5,252,572);
9. N -[3,5-dimetil-4-[(nitrometil)sulfonyl]fenil]-2-metil-benzenacetamid (ZD5522, US patent br. 5,270,342 i US patent br. 5,430,060);
10. (S)-6-fluorspiro[kroman-4-4'-imidazolidin]-2,5'-dion (sorbini, US patent br. 4,130,714);
11. d-2-metil-6-fluor-spiro(kroman-4',4'-imidazolidin)-2',5'-dion (US patent br. 4,540,704);
12. 2-fluor-spiro(9H-fluoren-9,4'-imidazolidin)-2',5'-dion (US patent br. 4,438,272);
13. 2,7-di-fluor-spiro(9H-fluoren-9,4'-imidazolidin)-2',5'-dion (US patent br. 4,436,745, US patent br. 4,438,272);
14. 2,7-di-fluor-5-metoksi-spiro(9H-fluoren-9,4'-imidazolidin)-2',5'-dion (US patent br. 4,436,745, US patent br. 4,438,272);
15. 7-fluor-spiro(5H-indenol[1,2-bipiridin-5,3'-pirolidin]-2,5'-dion (US patent br. 4,436,745, US patent br. 4,438,272);
16. d-*cis*-6'-klor-2',3'-dihidro-2'-metil-spiro(imidazolidin-4,4'-4'H-pirano(2,3-b)piridin)-2,5-dion (US patent br. 4,980,357);
17. spiro[imidazolidin-4,5'(6H)-kinolin]-2,5-dion-3'-klor-7,8'-dihidro-7'-metil-(5'-*cis*) (US patent br. 5,066,659);
18. (2*S*,4*S*)-6-fluor-2',5'-dioksospiro(kroman-4,4'-imidazolidin)-2-karboksamid (US patent br. 5,447,946); i
19. 2-[(4-brom-2-fluorfenil)metil]-6-fluorspiro[izokinolin-4(1H),3'-pirolidin]-1,2',3,5'(2H)-tetron (ARI-509, US patent br. 5,037,831).

Drugi inhibitori aldoza-reduktaze uključuju spojeve formule ARI



ili njihovi farmaceutski prihvatljive soli, gdje

Z u spoju formule ARI je O ili S;

R^1 u spoju formule ARI je hidroksi ili grupa koju se može ukloniti *in vivo*, kako bi se dobio spoj formule ARI, gdje R^1 je OH; i

X i Y u spoju formule ARI su isti ili različiti i bira ih se između vodika, trifluormetila, fluora i klora.

Poželjna podgrupa unutar gore navedene grupe inhibitora aldoza-reduktaze uključuje spojeve pod brojem 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 10 i 17, te slijedeće spojeve formule ARI:

20. 3,4-dihidro-3-(5-fluorbenzotiazol-2-ilmetil)-4-oksoftalazin-1-il-octenu kiselinu [R^1 = hidroksi; X = F; Y = H];
21. 3-(5,7-difluorbenzotiazol-2-ilmetil)-3,4-dihidro-4-oksoftalazin-1-il-octenu kiselinu [R^1 = hidroksi; X = Y = F];

22. 3-(5-klorbenzotiazol-2-ilmetil)-3,4-dihidro-4-oksoftalazin-1-il-octenu kiselinu [R^1 = hidroksi; X = Cl; Y = H];
 23. 3-(5,7-diklorbenzotiazol-2-ilmetil)-3,4-dihidro-4-oksoftalazin-1-il-octenu kiselinu [R^1 = hidroksi; X = Y = Cl];
 24. 3,4-dihidro-4-okso-3-(5-trifluorometilbenzoksazol-2-ilmetil)ftalazin-1-il-octenu kiselinu [R^1 = hidroksi; X = CF₃; Y = H];
 25. 3,4-dihidro-3-(5-fluorbenzoksazol-2-ilmetil)-4-oksoftalazin-1-il-octenu kiselinu [R^1 = hidroksi; X = F; Y = H];
 26. 3-(5,7-difluorbenzoksazol-2-ilmetil)-3,4-dihidro-4-oksoftalazin-1-il-octenu kiselinu [R^1 = hidroksi; X = Y = F];
 27. 3-(5-klorbenzoksazol-2-ilmetil)-3,4-dihidro-4-oksoftalazin-1-il-octenu kiselinu [R^1 = hidroksi; X = Cl; Y = H];
 28. 3-(5,7-diklorbenzoksazol-2-ilmetil)-3,4-dihidro-4-oksoftalazin-1-il-octenu kiselinu [R^1 = hidroksi; X = Y = Cl]; i
 29. zopolrestat; 3,4-dihidro-4-okso-3-[[5-(trifluorometil)-2-benzotiazolil]metil]-1-ftalazinoctenu kiselinu [R^1 = hidroksi;
 X = trifluorometil; Y = H].

U spojevima 20-23 i 29 Z je S. U spojevima 24-28 Z je O.

Iz gore navedene podgrupe, spojevi 20-29 više odgovaraju, s tim da je 29 osobito poželjan.

Osobito poželjan inhibitor aldoza-reduktaze je:

3,4-dihidro-4-okso-3-[[5-trifluorometil)-2-benzotiazolil]metil]-1-ftalazinoctena kiselina.

Izraz "acilni radikal karboksilne kiseline inhibitora aldoza-reduktaze" odnosi se na bilo koji od gore navedenih inhibitora aldoza-reduktaze koji sadrži karboksilnokiselinsku grupu, u kojoj je karboksilnokiselinska grupa zamijenjena karbonilnim radikalom.

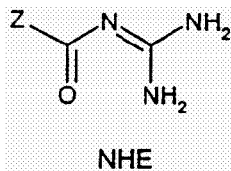
Spojevi inhibitori aldoza-reduktaze iz ovog izuma lako su dostupni, ili se lako može sintetizirati stručnjak u ovom području tehnike, konvencionalnim postupcima organske sinteze, osobito u pogledu relevantnih opisa patentne specifikacije.

Može se upotrebljavati količina inhibitora aldoza-reduktaze iz ovog izuma, djelotvorna za aktivnosti ovog izuma. Tipično, djelotvorna doza inhibitora aldoza-reduktaze ovog izuma je u rasponu od oko 0,1-100 mg/kg/dan, u jednoj ili više doza, po mogućnosti 0,1-20 mg/kg/dan, u jednoj ili više doza.

Bilo koji inhibitor natrij-vodikove ionske izmjene (NHE-1) može se upotrebljavati kao drugi spoj (aktivno sredstvo) iz ovog izuma u kombiniranim terapijama. Izraz "inhibitor NHE-1" odnosi se na spojeve koji inhibiraju natrij/protonski (Na^+/H^+) transportni sustav izmjene, te su tako korisni kao terapijski ili profilaktični sredstva protiv bolesti izazvanih ili pogoršanih ubrzanjem natrij/protonskog (Na^+/H^+) transportnog sustava izmjene, primjerice, kardiovaskularnih bolesti, [npr. arterioskleroza, hipertenzija, aritmija, (npr. ishemična aritmija, aritmija uzrokovana infarktom miokarda, aritmija miokarda, disfunkcija miokarda, aritmija nakon PCTA ili nakon trombolize itd.), angina pectoris, hipertrofija srca, infarkt miokarda, zatajivanje srca (npr. kongestivno zatajivanje srca, akutna zatajivanje srca, hipertrofija srca itd.), restenoza nakon PCTA, PTCL, šoka (npr. hemoragijski šok, endotoksični šok itd.)], bolesti bubrega (npr. dijabetes melitus, dijabetička nefropatija, ishemično akutno zatajivanje bubrega itd.), poremećaji organa vezani za ishemiju ili reperfuziju nakon ishemije [npr. bolesti vezane za reperfuziju nakon ishemije srčanog mišića, akutnog zatajivanja bubrega ili poremećaji uzrokovani kirurškim zahvatom, poput kirurških operacija presađivanja prenosnice koronarnih arterija (*coronary artery bypass grafting*, CABG), kirurških operacija na žilama, transplantacije organa, kirurških operacija koje nisu na srcu, ili perkutane transluminalne koronarna angioplastika (*percutaneous transluminal coronary angioplasty*, PTCA)], cerebrovaskularnih bolesti (primjerice, ishemični udar, hemoragijski udar), cerebroishemični poremećaji (npr. Poremećaji povezani s infarktom mozga, poremećaji nakon moždane kapi kao sekvele, moždani edem). Inhibitore NHE-1 također se može se upotrebljavati i kao sredstva za zaštitu miokarda tijekom kirurških operacija presađivanja prenosnice koronarnih arterija (CABG), kirurških operacija na žilama, perkutane transluminalne koronarne angioplastike (PTCA), PTCL, transplantacije organa ili drugih operacija. Upotreba inhibitora NHE-1 kao medicinskih sredstava u liječenju poremećaja, poput ovdje opisanih, kod sisavaca (npr. ljudskih bića), primjerice zaštita miokarda tijekom kirurške operacije, ili zaštita miokarda kod pacijenata s opetovanim srčanim ili moždanim epizodama ili kronična zaštita srca kod pacijenata s dijagnosticiranom koronarnom bolešću srca, ili s rizikom od ovih bolesti, srčane disfunkcije ili aritmijom miokarda, demonstrirano je aktivnošću spojeva formule I iz ovog izuma u konvencionalnim pretkliničkim ispitivanjima kardioprotekcije [vidjeti *in vivo* test u H. Klein i suradnici: "Circulation", 92: 912-917, (1995.); test na izoliranom srcu u W. Scholz i suradnici: "Cardiovascular Research", 29: 260-268, (1995.); antiaritmijski test u M. Yasutake i suradnici: "Am. J. Physiol.", 36: H2430-H2440, (1994.); NMR test u Kolke i suradnici: "J. Thorac. Cardiovasc. Surg.", 112: 765-775, (1996.)] i dodatnim *in vitro* i *in vivo* testovima opisanim niže. Takvi testovi također pružaju sredstva kojima se aktivnost spojeva formule I može usporediti s aktivnošću drugih poznatih spojeva. Rezultati ovih usporedbi korisni su u određivanju doze kod sisavaca, uključujući i ljudska bića, u liječenju takvih bolesti.

Inhibitore NHE-1 otkriva se u US patentu br. 5,698,581, Evropskoj patentnoj prijavi objavljenoj pod br. EP 803 501 A1, Međunarodnim patentnim prijavama objavljenim pod br. WO 94/26709 i PCT/JP97/04650, koji su svi ovdje uključeni kao reference. Te inhibitore NHE-1 upotrebljava se u kombiniranim pripravcima iz ovog izuma. Navedene inhibitore NHE-1 može se dobiti na tamo navedene načine.

Poželjni inhibitori NHE-1 uključuju spojeve formule NHE



njihov predlijek ili farmaceutski prihvatljivu sol navedenih spojeva ili navedenog predlijeka, gdje

Z, u spoju formule NHE, vezan je na ugljik, 5-eročlani, diaza, dinezasićeni prsten s 2 susjedna dušika, navedeni prsten je izborno mono-, di-, ili tri-supstituiran s do 3 supstituenta, koje se neovisno bira između R^1 , R^2 i R^3 ; ili

Z, u spoju formule NHE, vezan je na ugljik, 5-eročlani, triaza, dinezasićeni prsten, gdje navedeni prsten je izborno mono- ili di-supstituiran s 2 supstituenta, koje se neovisno bira između R^4 i R^5 ;

gdje R^1 , R^2 , R^3 , R^4 i R^5 , u spoju formule NHE, svaki neovisno su vodik, hidroksi-(C_1 - C_4)alkil, (C_1 - C_4)alkil, (C_1 - C_4)alkiltio, (C_3 - C_4)cikloalkil, (C_3 - C_7)cikloalkil(C_1 - C_4)alkil, (C_1 - C_4)alkoksi, (C_1 - C_4)alkoksi(C_1 - C_4)alkil, mono-*N*- ili di-*N,N*-(C_1 - C_4)alkilkarbamoil, M ili M(C_1 - C_4)alkil, gdje svaki od gore navedenih (C_1 - C_4)alkilnih ostataka izborno sadrži od 1-9 fluora; gdje navedeni (C_1 - C_4)alkil ili (C_3 - C_4)cikloalkil su izborno neovisno mono- ili di-supstituirani s hidroksi, (C_1 - C_4)alkoksi, (C_1 - C_4)alkiltio, (C_1 - C_4)alkilsulfinilom, (C_1 - C_4)alkilsulfonylom, (C_1 - C_4)alkilom, mono-*N*- ili di-*N,N*-(C_1 - C_4)alkilkarbamoilom ili mono-*N*- ili di-*N,N*-(C_1 - C_4)alkilaminosulfonylom; te gdje navedeni (C_3 - C_4)cikloalkil izborno sadrži od 1-7 fluora;

gdje M, u spoju formule NHE, je djelomice zasićeni, potpuno zasićeni ili potpuno nezasićeni 5-8-eročlani prsten, izborno sadrži 1-3 heteroatoma, koje se neovisno bira između kisika, sumpora i dušika, ili biciklički prsten, koji se sastoji od 2 kondenzirana, djelomice zasićena, potpuno zasićena ili potpuno nezasićena 3-6-eročlana prstena, koje se neovisno uzima i izborno sadrže 1-4 heteroatoma, koje se neovisno bira između dušika, sumpora i kisika;

gdje navedeni M, u spoju formule NHE, je izborno supstituiran, na jednom prstenu ako je komponenta monociklička, na jednom ili oba prstena ako je komponenta biciklička, na ugljiku ili dušiku s do 3 supstituenta, koje se neovisno bira između R^6 , R^7 i R^8 , gdje jedan od R^6 , R^7 i R^8 je izborno djelomice zasićeni, potpuno zasićeni ili potpuno nezasićeni 3-7-eročlani prsten, koji izborno sadrži 1 do 3 heteroatoma, koje se neovisno bira između kisika, sumpora i dušika, izborno supstituiranog (C_1 - C_4)alkilom, a osim toga, R^6 , R^7 i R^8 su izborno hidroksi, nitro, halo, (C_1 - C_4)alkoksi, (C_1 - C_4)alkoksikarbonil, (C_1 - C_4)alkil, formil, (C_1 - C_4)alkanoil, (C_1 - C_4)alkanoiloksi, (C_1 - C_4)alkanoilamino, (C_1 - C_4)alkoksikarbonilamino, sulfonamido, (C_1 - C_4)alkilsulfonamido, amino, mono-*N*- ili di-*N,N*-(C_1 - C_4)alkilamino, karbamoil, mono-*N*- ili di-*N,N*-(C_1 - C_4)alkilkarbamoil, cijano, tiol, (C_1 - C_4)alkiltio, (C_1 - C_4)alkilsulfinil, (C_1 - C_4)alkilsulfonyl, mono-*N*- ili di-*N,N*-(C_1 - C_4)alkilaminosulfonyl, (C_2 - C_4)alkenil, (C_2 - C_4)alkinil ili (C_5 - C_7)cikloalkenil, gdje navedeni (C_1 - C_4)alkoksi, (C_1 - C_4)alkil, (C_1 - C_7)alkanoil, (C_1 - C_4)alkiltio, mono-*N*- ili di-*N,N*-(C_1 - C_4)alkilamino ili (C_3 - C_7)cikloalkil supstituenti R^6 , R^7 i R^8 su izborno neovisno mono-supstituirani s hidroksi, (C_1 - C_4)alkoksikarbonilom, (C_3 - C_7)cikloalkilom, (C_1 - C_4)alkanoilom, (C_1 - C_4)alkanoilamino, (C_1 - C_4)alkanoiloksi, (C_1 - C_4)alkoksikarbonilamino, sulfonamido, (C_1 - C_4)alkilsulfonamido, amino, mono-*N*- ili di-*N,N*-(C_1 - C_4)alkilamino, karbamoilom, mono-*N*- ili di-*N,N*-(C_1 - C_4)alkilkarbamoilom, cijano, tiolom, nitro, (C_1 - C_4)alkiltio, (C_1 - C_4)alkilsulfinilom, (C_1 - C_4)alkilsulfonylom ili mono-*N*- ili di-*N,N*-(C_1 - C_4)alkilaminosulfonylom, ili izborno supstituirani s 1-9 fluora.

Osobito poželjni inhibitori NHE-1 uključuju:

[1-(8-bromkinolin-5-il)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil]gvanidin;

[1-(6-klorkinolin-5-il)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil]gvanidin;

[1-(indazol-7-il)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil]gvanidin;

[1-(benzimidazol-5-il)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil]gvanidin;

[1-(1-izokinolil)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil]gvanidin;

- [5-ciklopropil-1-(4-kinolinil)-1H-pirazol-4-karbonil]gvanidin;
- [5-ciklopropil-1-(kinolin-5-il)-1H-pirazol-4-karbonil]gvanidin;
- 5 [5-ciklopropil-1-(kinolin-8-il)-1H-pirazol-4-karbonil]gvanidin;
- [1-(indazol-6-il)-5-etil-1H-pirazol-4-karbonil]gvanidin;
- 10 [1-(indazol-5-il)-5-etil-1H-pirazol-4-karbonil]gvanidin;
- [1-(benzimidazol-5-il)-5-etil-1H-pirazol-4-karbonil]gvanidin;
- [1-(1-metilbenzimidazol-6-il)-5-etil-1H-pirazol-4-karbonil]gvanidin;
- 15 1-(5-kinolinil)-5-*n*-propil-1H-pirazol-4-karbonil]gvanidin;
- [1-(5-kinolinil)-5-izopropil-1H-pirazol-4-karbonil]gvanidin;
- 20 [5-etil-1-(6-kinolinil-1H-pirazol-4-karbonil]gvanidin;
- [1-(2-metilbenzimidazol-5-il)-5-etil-1H-pirazol-4-karbonil]gvanidin;
- [1-(1,4-benzodioksan-6-il)-5-etil-1H-pirazol-4-karbonil]gvanidin;
- 25 [1-(benzotriazol-5-il)-5-etil-1H-pirazol-4-karbonil]gvanidin;
- [1-(3-klorindazol-5-il)-5-etil-1H-pirazol-4-karbonil]gvanidin;
- 30 [1-(5-kinolinil)-5-butil-1H-pirazol-4-karbonil]gvanidin;
- [5-propil-1-(6-kinolinil)-1H-pirazol-4-karbonil]gvanidin;
- [5-izopropil-(6-kinolinil)-1H-pirazol-4-karbonil]gvanidin;
- 35 [1-(2-klor-4-metilsulfonilfenil)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil]gvanidin;
- [1-(2-klorfenil)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil]gvanidin;
- 40 [1-(2-trifluormetil-4-fluorfenil)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil]gvanidin;
- [1-(2-bromfenil)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil]gvanidin;
- [1-(2-fluorfenil)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil]gvanidin;
- 45 [1-(2-klor-5-metoksifenil)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil]gvanidin;
- [1-(2-klor-4-metilaminosulfonilfenil)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil]gvanidin;
- 50 [1-(2,5-diklorfenil)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil]gvanidin;
- [1-(2,3-diklorfenil)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil]gvanidin;
- [1-(2-diklor-5-aminokarbonilfenil)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil]gvanidin;
- 55 [1-(2-klor-5-aminosulfonilfenil)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil]gvanidin;
- [1-(2-fluor-6-trifluormetilfenil)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil]gvanidin;
- 60 [1-(2-klor-5-metilsulfonilfenil)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil]gvanidin;

[1-(2-klor-5-dimetilaminosulfonilfenil)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil]gvanidin;

[1-(2-trifluometil-4-klorfenil)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil]gvanidin;

5 [1-(2-klorfenil)-5-metil-1H-pirazol-4-karbonil]gvanidin;

[5-metil-1-(2-trifluometilfenil)-1H-pirazol-4-karbonil]gvanidin;

[5-etil-1-fenil-1H-pirazol-4-karbonil]gvanidin;

10

[5-ciklopropil-1-(2-trifluometilfenil)-1H-pirazol-4-karbonil]gvanidin;

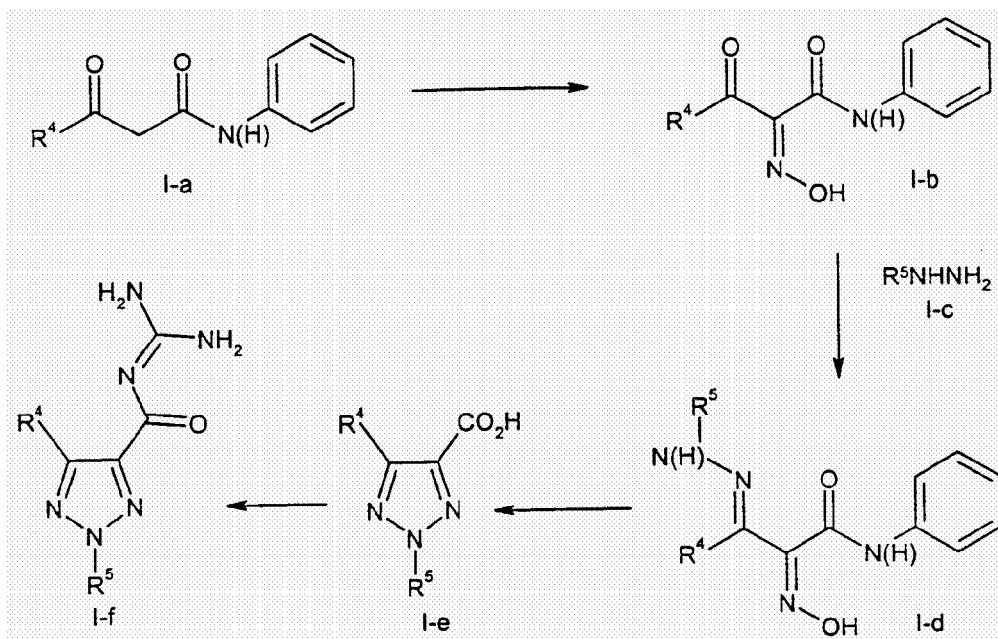
[5-ciklopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-karbonil]gvanidin;

15 [5-ciklopropil-1-(2,6-diklorfenil)-1H-pirazol-4-karbonil]gvanidin ili njihovu farmaceutski prihvatljiva sol.

Poželjne i osobito poželjne inhibitori NHE-1, navedene u 2 gornja paragrafa, može se dobiti postupcima navedenim u Međunarodnoj patentnoj prijavi br. PCT/1B99/00206, ili kao što je navedeno niže, gdje se varijable u slijedećim Shemama i opisima odnose samo na spojeve NHE-1.

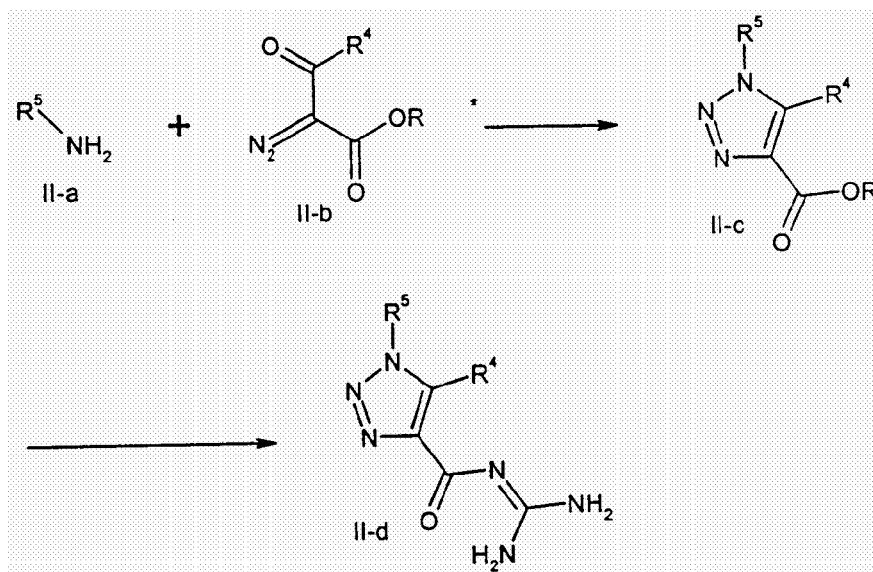
20

SHEMA I



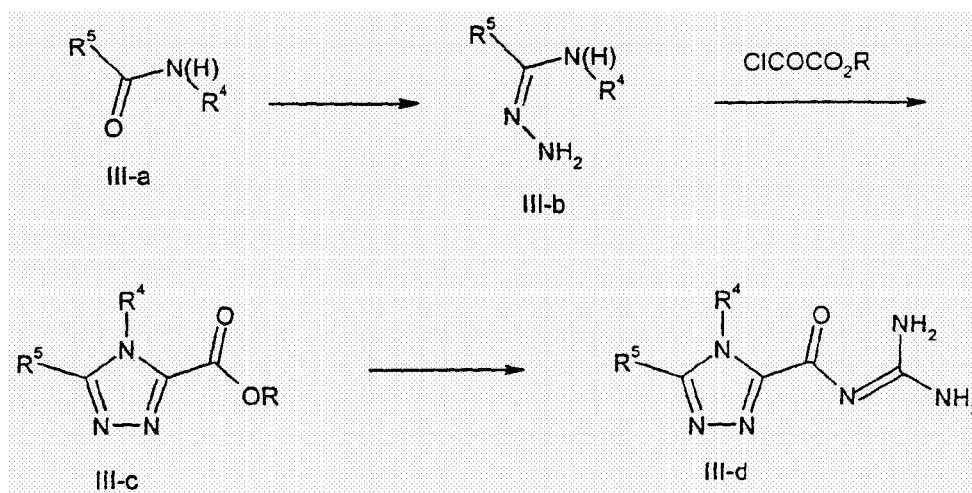
25

HEMA II

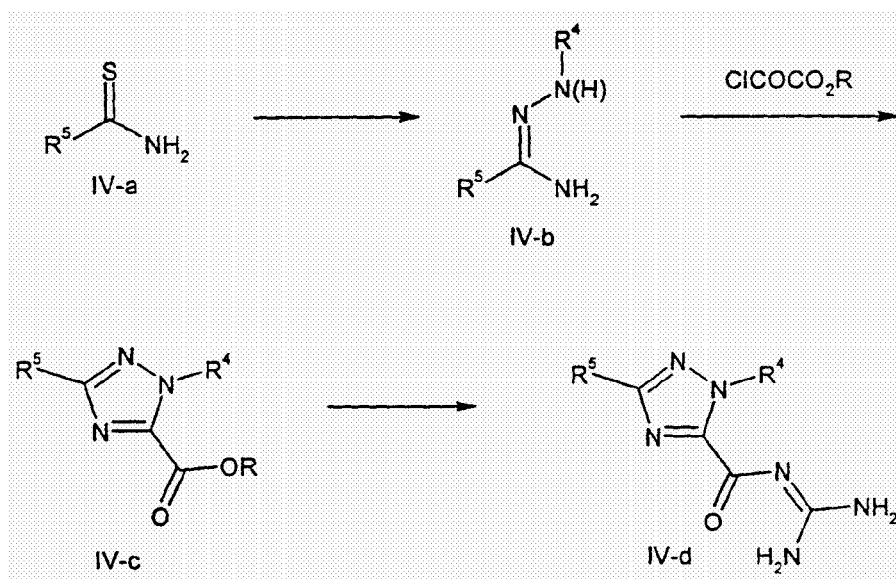


HEMA III

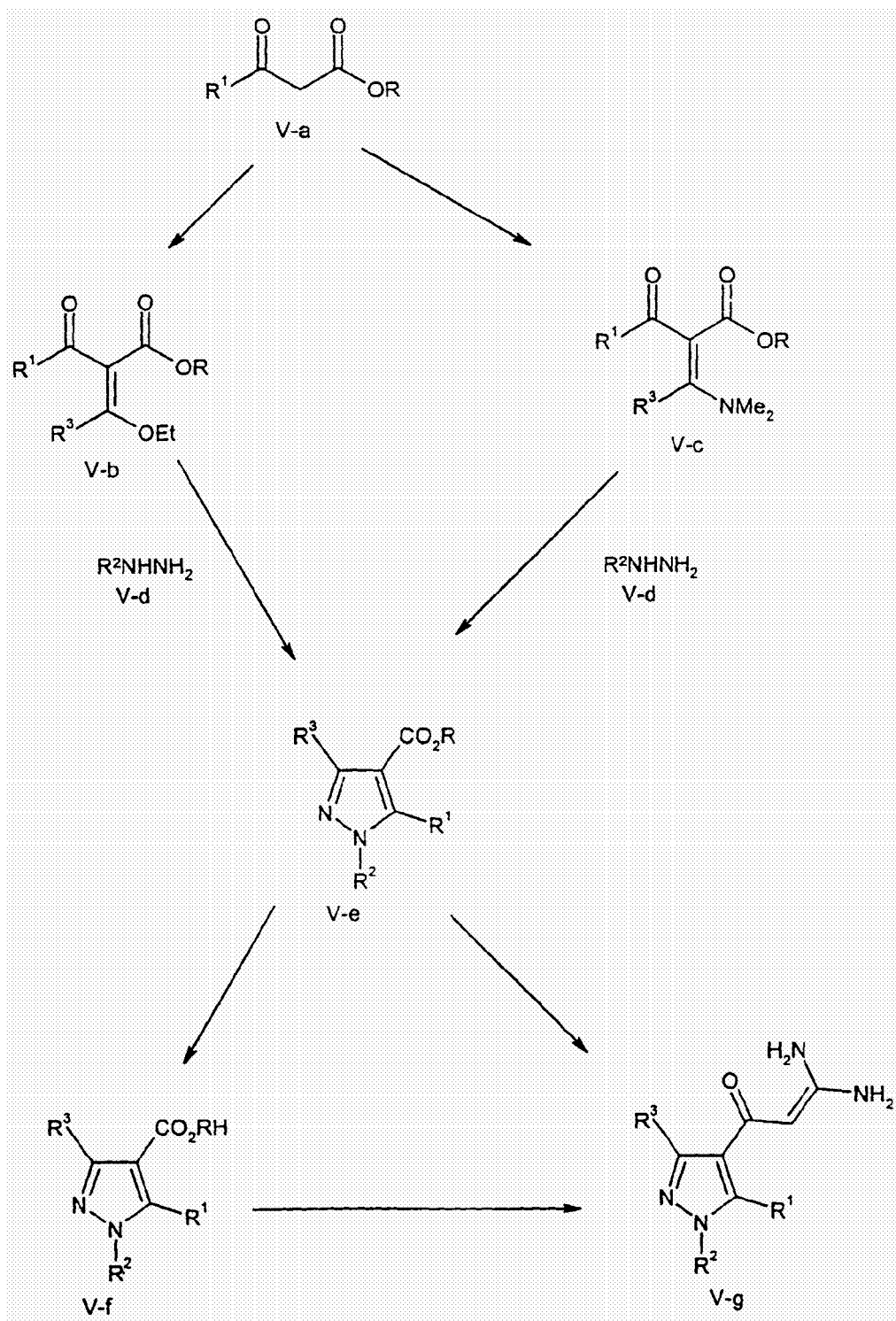
5



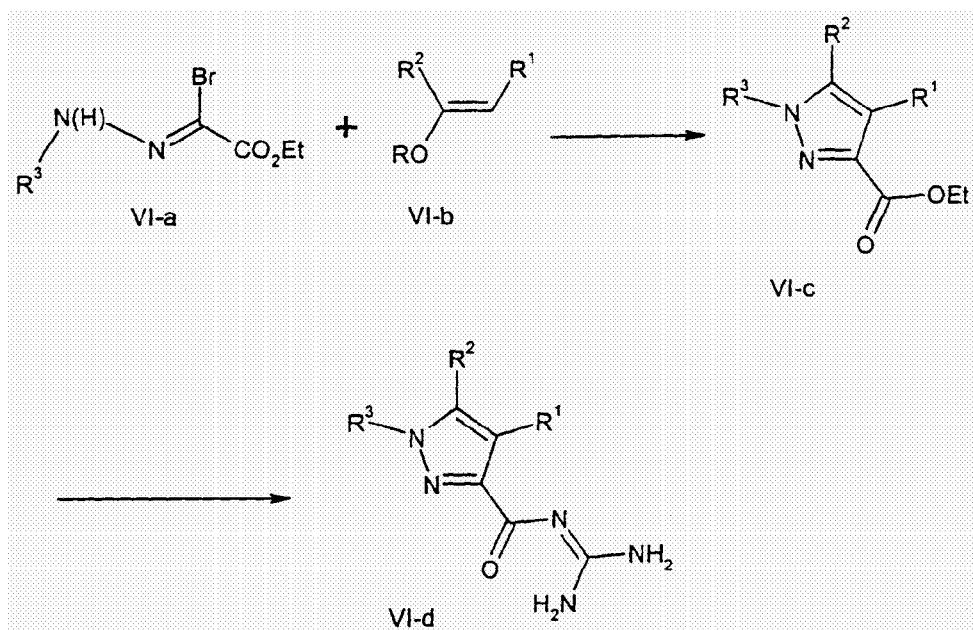
HEMA IV



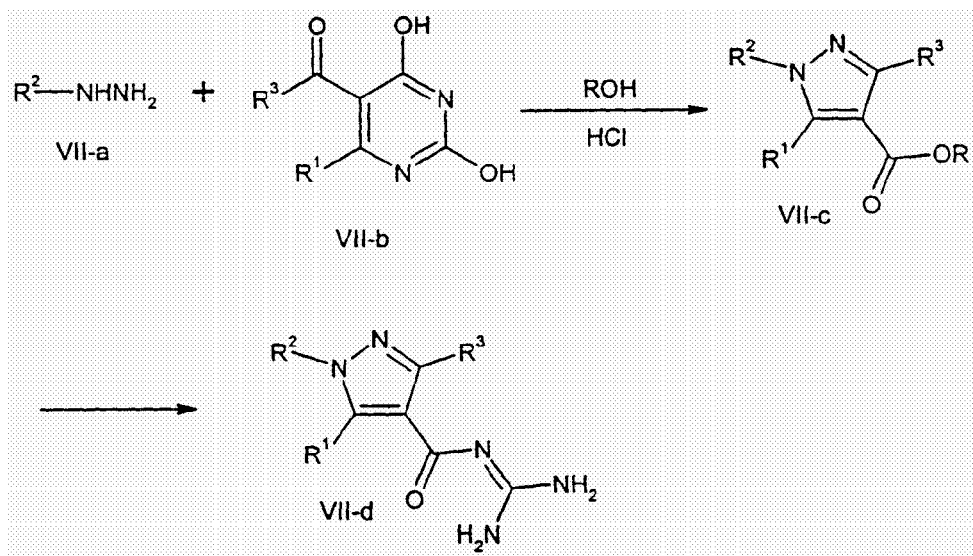
SHEMA V



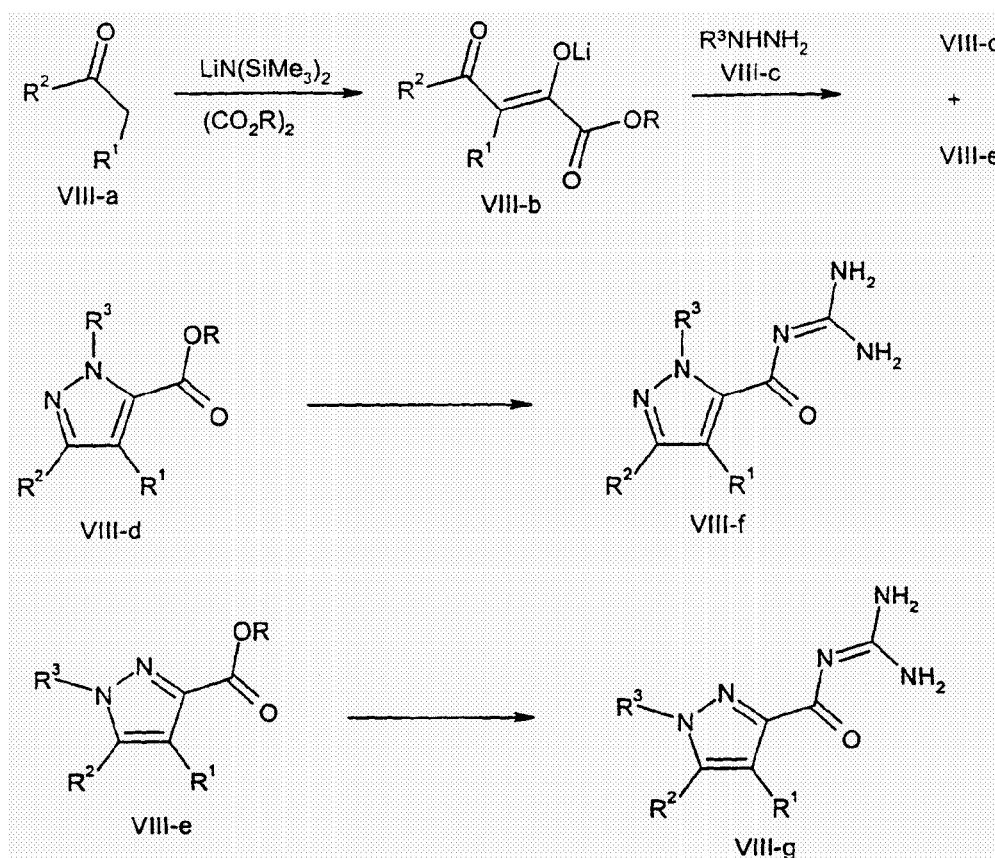
SHEMA VI



5 SHEMA VII



SHEMA VIII



- 5 Prema Shemi I, spoj formule I-a, gdje R^4 je opisan gore za spojeve formule NHE, otopi se ili suspendira u vodenoj otopini hidroksida alkalnog metala (npr. 1N natrij-hidroksid), zajedno s natrij-nitritom, a smjesu se doda u kiselu otopinu (npr. 10 % sumporna kiselina, volumno) na pH oko 0, na temperaturi oko 0-5 °C, oko 30 minuta do 1 sata. Dobivenu smjesu se filtrira, kako bi se dobilo oksim formule I-b. Alternativno, spoj formule I-a otopi se u 1:1 octena kiselina/propionskoj kiselini, a kruti natrij-nitrit doda se na oko 0 °C. Reakcijsku smjesu miješa se oko 2 sata na oko 0 °C, zatim prelije u ledenu vodu, a oksim formule I-b dobije se filtracijom.

Spoj formule I-b reagira sa spojem formule I-c, gdje R^5 je naveden gore za spojeve formule NHE, u protonskom otapalu, poput etanola, na temperaturi od oko 50-100 °C, oko 10 minuta do 1 sat, kako bi se dobilo hidrazon formule I-d.

Hidrazon formule I-d se ciklizira i hidrolizira do triazola formule I-e u alkoholnom otapalu poput 2-etoksietanola, pod lužnatim uvjetima (npr. kalij-hidroksid), na temperaturi od oko 100-175 °C, oko 30 minuta do oko 2 sata, nakon čega se vrši zakiseljavanje, kako bi se dobilo triazolnu kiselinu formule I-e.

Kiselina formule I-e kopulira s gvanidinom u prisustvu odgovarajućeg kopulirajućeg sredstva. Pogodno kopulirajuće sredstvo je ono koje prevodi karboksilnu kiselinu u reaktivnu vrstu koja tvori amidnu vezu u reakciji s aminom.

Kopulirajuće sredstvo može biti reagens koji omogućuje ovu kondenzaciju u postupku s jednom posudom, kada ga se pomiješa s karboksilnom kiselinom i gvanidinom. Primjeri kopulirajućih sredstava su 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimid-hidroklorid/hidroksibenzotriazol (EDC/HBT), 25 dicikloheksilkarbodiimid/hidroksibenzotriazol (HBT), 2-etoksi-1-etoksikarbonil-1,2-dihidrokinolin (EEDQ) i dietilfosforil-cijanid. Kopuliranje se provodi u reakcijski inernom otapalu, po mogućnosti neprotonskom otapalu na, temperaturi oko -20 °C do 50 °C, oko 1-48 sati, u prisustvu viška gvanidina u svojstvu baze. Primjeri otapala uključuju acetonitril, diklormetan, dimetilformamid i kloroform ili njihove smjese.

Kopulirajuće sredstvo može također biti sredstvo koje prevodi karboksilnu kiselinu u aktivirani međuprodukt, kojeg se izdvoji i/ili dobije u prvom koraku i koji reagira s gvanidinom u drugom koraku. Primjeri takvih kopulirajućih sredstava i aktiviranih međuprodukata su tionil-klorid ili oksalil-klorid kako bi se dobilo kiselinski klorid, cijanuril-fluorid kako bi se dobilo kiselinski fluorid, ili alkil-klorformijat, poput izobutil- ili izopropenil- klorformijata, ili

propanfosfonanhidrida (*propanephosphonic acid anhydride*, PPA) (s tercijarnom amskom bazom), kako bi se dobilo mješoviti anhidrid karboksilne kiseline, ili karbonildiimidazol kako bi se dobilo acilimidazol. Ako je kopulirajuće sredstvo oksalil-klorid, prednost je upotrijebiti malu količinu dimetilformamida kao suotapala s još jednim otapalom (kao što je diklormetan), kako bi se kataliziralo dobivanje kiselinskog klorida. Ovaj aktivirani kiselinski derivat može se kopulirati miješanjem s gvanidinom u suvišku u odgovarajućem otapalu, zajedno s odgovarajućom bazom. Odgovarajuće kombinacije otapalo/baza su, primjerice, diklormetan, dimetilformamid ili acetonitril ili njihove smjese u prisustvu viška gvanidina u svojstvu baze. Druge pogodne kombinacije otapalo/baza uključuju vodu ili (C₁-C₅)alkohol ili njihovu smjesu zajedno sa suotapalom, poput diklormetana, tetrahidrofurana ili dioksana i baza, poput natrij-, kalij- ili litij- hidroksida u dovoljnoj količini za neutraliziranje kiseline nastale u reakciji. Upotreba ovih kopulirajućih sredstava i odgovarajući odabir otapala i temperatura dobro su poznati stručnjacima u ovom području tehnike ili ih se lako može odrediti iz literature. Ovi i drugi primjeri uvjeta korisni u kopuliranju karboksilnih kiselina opisani su u E. Wunsch: "*Houben-Weil*", Svezak XV, Dio IL, izdanje G. Theime, Verlag, Stuttgart, (1974.); M. Bodansky: "*Principles of Peptide Synthesis*", Springer-Verlag, Berlin, (1984.); i "*The Peptides, Analysis, Synthesis, and Biology*", Svezak 1-5, izdanje E. Gross i J. Meienhofer, Academic Press, NY, (1979.-1983.).

Prema Shemi II, primarni amin formule II-a, gdje R⁵ je opisan gore, za spojeve formule NHE, reagira s α-diazo-β-keto-esterom formule II-b, pri čemu R⁴ je opisan kod spojeva formule NHE, a R je niži alkil, u prisustvu titan-tetraklorida, analogno postupku opisanom u S. Eguchi i suradnici: "*Synthesis*", 793, (1993.), kako bi se dobilo ester triazolkarboksilne kiseline formule II-c. Ester iz II-c formule izravno se prevodi u acilgvanidin II-d reakcijom s gvanidinom u alkoholnom otapalu na temperaturi od oko 60-110 °C, po mogućnosti refluksiranim metanolom, u trajanju od 8-20 sati.

Prema Shemi III, spoj formule II-a, gdje R⁴ i R⁵ su opisani gore, za spojeve formule NHE, reagira s Lawesson-ovim reagensom (tj. 2,4-bis(4-metoksifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetan-2,4-disulfid), u neprotonskom otapalu poput dimetoksietana, na temperaturi od oko 20-120 °C, oko 1-8 sati. Dobiveni tioamid reagira s alkilirajućim sredstvom poput metil-jodida, u polarnom, reakcijski inernom otapalu poput acetona, po mogućnosti na temperaturi okoliša, oko 8-48 sati. Dobiveni spoj u reakciji s bezvodnim hidrazinom u alkoholnom otapalu na temperaturi od oko 0-25 °C, u trajanju od oko 8 sati, daje spoj formule III-b (analogno opisu u Doile i Kurzer: "*Synthesis*", 583, (1974.)).

Spoj formule III-b reagira s monoalkiloksalil-kloridom u neprotonskom otapalu, na temperaturi od oko 25-50 °C, u trajanju od oko 1-8 sati, kako bi se dobilo karboksilni ester spoja formule III-c, gdje R je niži alkil. Ester formule III-c izravno kopulira s gvanidinom u alkoholnom otapalu na temperaturi od oko 60-110 °C, po mogućnosti refluksiranim metanolu, u trajanju od 8-20 sati, kako bi se dobilo triazol-karbonil-gvanidine formule III-d.

Prema Shemi IV, spoj formule IV-a, gdje R⁵ je opisan gore, za spojeve formule NHE, reagira s metil-jodidom u reakcijski inernom otapalu, po mogućnosti na temperaturi okoliša, u trajanju od oko 4-24 sata. Dobiveni spoj u reakciji s bezvodnim R⁴-hidrazinom (gdje R⁴ je opisan gore, za spojeve formule NHE) u alkoholnom otapalu, na temperaturi od oko 0-25 °C, u trajanju od oko 8 sati, daje amidrazonski spoj formule IV-b (analogno opisu u Doile i Kurzer: "*Synthesis*", 583, (1974.)).

Spoj formule IV-b reagira s monoalkiloksalil-kloridom u neprotonskom otapalu, na temperaturi od oko 25-50 °C, u trajanju od oko 1-8 sati, kako bi se dobilo karboksilno esterski spoj formule IV-c, gdje R je niži alkil. Ester formule IV-c izravno kopulira s gvanidinom u alkoholnom otapalu na temperaturi od oko 60-110 °C, po mogućnosti refluksiranim metanolu, u trajanju od 8-20 sati, kako bi se dobilo triazol-karbonil-gvanidine formule IV-d.

Prema Shemi V, spoj formule V-a gdje R¹ je opisan gore, za spojeve formule NHE, miješa se s viškom (CH₃O)₂C(R³)N(CH₃)₂ (N,N-dimetilamid-dimetilacetal) gdje R³ je opisan gore, za spojeve formule NHE, izborno u prisustvu kiselinskog katalizatora, poput je p-toluensulfonske kiseline, na temperaturi od oko 90-110 °C, u trajanju od oko 1-2 sata, kako bi se dobio spoj formule V-c.

Spoj formule V-c ciklizira sa spojem formule V-d, gdje R² je opisan gore, za spojeve formule NHE, u reakcijski inernom otapalu poput etanola, na temperaturi od oko 20-30 °C, u trajanju od oko 5 minuta do 1 sata, nakon čega slijedi grijanje na temperaturi od oko 70-110 °C, u trajanju od oko 2-4 sata, kako bi se dobilo pirazol formule V-f.

Alternativno, prema Shemi V, spoj formule V-a, gdje R¹ je opisan gore, za spojeve formule NHE, miješa se s trietilortoesterom (tj. R³C(OEt)₃ gdje R³ je opisan gore, za spojeve formule NHE, i acetanhidridom na temperaturi od oko 120-150 °C, u trajanju od oko 2-5 sati, kako bi se dobio spoj formule V-b.

Spoj formule V-b ciklizira sa spojem formule V-d, gdje R² je opisan gore, za spojeve formule NHE, kako bi se dobilo pirazol formule V-c.

Pirazol formule V-c hidrolizira se bazom poput natrij-hidroksida ili litij-hidroksida u otapalu poput vode i/ili metanola i/ili THF, po mogućnosti na temperaturi okoliša ili na povišenoj temperaturi (npr. refluks) oko 1-5 sati, kako bi se dobilo kiselina formule V-f.

Kiselina formule V-f kopulira s gvanidinom u prisustvu pogodnog kopulirajućeg sredstva, kao što je opisano za kopuliranje kiseline i gvanidina formule I-e. Općenito, kiselinu formule V-f aktiviran se tionil-kloridom na temperaturi od oko 60-90 °C, u trajanju od oko 15 minuta do oko 2 sata. Dobiveni aktivirani kiselinski klorid miješa se s gvanidin-hidrokloridom i anorganskom bazom (npr. natrij-hidroksidom) u bezvodnom tetrahidrofuranu, izborno metanolu i/ili vodi. Otopinu se zagrije, po mogućnosti na refluksu, u trajanju od oko 1-8 sati, kako bi se dobio spoj formule V-g.

Alternativno, prema Shemi V, spoj formule V-e može se izravno prevesti u spoj formule V-g pomoću nekoliko postupaka. Primjerice, spoj formule V-e može se grijati u prisustvu viška gvanidina, u polarnom protonskom otapalu, primjerice, metanolu ili izopropanolu, na pogodnoj temperaturi, po mogućnosti na refluksu, oko 7-72 sata. Ovo se prevođenje također može provesti opetovanim uklanjanjem otapala, primjerice, uklanjajući etanol ili toluen oko 4 puta iz smjese spoja formule V-c i viška gvanidina pod tlakom od oko 133,3 Pa do 133,3 hPa (1-100 mmHg), na temperaturi od oko 25-95 °C. Ovu reakciju također se može provesti i u odsustvu otapala, grijanjem smjese spoja formule V-e s gvanidinom u suvišku, na temperaturi od oko 100-180 °C, izborno pod tlakom od oko 133,3 Pa do 133,3 hPa (1-100 mmHg), u trajanju od oko 5 minuta do oko 8 sati.

Prema Shemi VI, spoj formule VI-a, gdje R³ je opisan gore, za spojeve formule NHE, u reakciji sa spojem formule VI-b, gdje R¹ i R² su opisani gore, za spojeve formule NHE, u neprotonskom otapalu na temperaturi od oko 0-25 °C, u trajanju od oko 2-24 sata, u prisustvu odgovarajuće aminske baze, poput trietilamina, daje spoj formule VI-c.

Dobiveni spoj formule VI-c hidrolizira se i kopulira s gvanidinom pomoću jednog od postupaka opisanog u prethodnim Shemama, poput postupka gdje se upotrebljava karbonildiimidazol, kako bi se dobio spoj formule VI-d.

Prema Shemi VII, hidrazin formule VII-a, gdje R² je opisan gore, za spojeve formule NHE, u reakciji s odgovarajućim spojem formule VII-b, kako bi se dobilo ester pirazola formule VII-c, gdje R je niži alkil, prema postupku A. Bajnati i M. Hubert-Habart: "*Bull. Soc. Chim. France*", 540, (1988.). Dobiveni ester pirazola prevede se u acil-gvanidin formule VII-d hidrolizom i postupcima kopuliranja opisanim gore.

Prema Shemi VIII, spoj formule VIII-a, gdje R² i R¹ su opisani gore, za spojeve formule NHE, prevodi se u litijevu sol formule VIII-b, gdje R je niži alkil, postupkom opisanim u "*J. Het. Chem.*", 26, 1389, (1989.). Litijeva sol formule VIII-b pomiješa se s hidrazinom formule VIII-c, gdje R³ je opisan gore, za spojeve formule NHE, u reakcijski inernom otapalu poput etanola, u prisustvu anorganske kiseline, na temperaturi od oko 20-30 °C, u trajanju od oko 5 minuta do 1 sata, nakon čega slijedi grijanje do temperature od oko 70-110 °C, u trajanju od oko 2-4 sata, kako bi se dobilo pirazole formula VIII-d i VIII-c. Pirazole formula VIII-d i VIII-c prevodi se u acil-gvanidine formula VIII-f odnosno VIII-g, hidrolizom i postupcima kopuliranja opisanim gore. Neki od postupaka korisni u dobivanju ovdje opisanih spojeva mogu zahtijevati zaštitu udaljene funkcionalnosti (npr. Primarni amin, sekundarni amin, karboksil u prekursorima formule I). Potreba za takvom zaštitom je različita, što ovisi o prirodi udaljene funkcionalnosti i uvjeta postupaka dobivanja. Potrebu za takvom zaštitom lako odredi stručnjak u ovom području tehnike. Upotreba takvih postupaka postavljanja i uklanjanja zaštite također ulazi u opseg stanja tehnike. Opći opis zaštitnih grupa i njihovu upotrebu, vidjeti T.W. Greene i P.G.M. Wuts: "*Protective Groups in Organic Synthesis*", John Wiley & Sons Inc., New York, (1991.).

Spojeve formule I iz ovog izuma, kada se koriste u kombinaciji s inhibitorima NHE-1, blokiraju natrij/protonski (Na⁺/H⁺) transportni sustav izmjene, te su tako korisni kao terapijska i profilaktička sredstva kod bolesti izazvane ili pogoršane ubrzanjem natrij/protonskog (Na⁺/H⁺) transportnog sustava izmjene, primjerice, kardiovaskularnih bolesti, [npr. arterioskleroza, hipertenzija, aritmija, (npr. ishemična aritmija, aritmija uzrokovana infarktom miokarda, zastoj miokarda, disfunkcija miokarda, aritmija nakon PCTA ili nakon trombolize itd.), angina pectoris, hipertrofija srca, infarkt miokarda, srčana insuficijencija (npr. srčani zastoj, akutna srčana insuficijencija, hipertrofija srca itd.), restenoza nakon PCTA, PTCL, šoka (npr. hemoragijski šok, endotoksinski šok itd.)], bolesti bubrega (npr. dijabetes melitus, dijabetička nefropatija, ishemična akutna bubrežna insuficijencija itd.), poremećaji organa povezani s ishemijom ili ishemičnom reperfuzijom [npr. bolesti povezane s ishemičnom reperfuzijom srčanog mišića, akutna renalna insuficijencija, ili poremećaji izazvani kirurškim zahvatom, poput kirurških operacija presađivanja prenosnice koronarnih arterija (CABG), kirurške operacije na žilama, transplantacije organa, kirurške operacije koje nisu u vezi sa srcem, ili perkutana transluminalna koronarna angioplastika (PTCA)] cerebrovaskularne bolesti (primjerice, ishemični udar, hemoragijski udar), cerebroishemični poremećaji (npr. Poremećaji vezani s cerebralnim infarktom, poremećaji nakon moždanog udara kao sekvela, cerebralni edem.

Po mogućnosti, spojeve formule I iz ovog izuma može se upotrebljavati u kombinaciji s inhibitorima NHE-1 i kao sredstva za zaštitu miokarda tijekom ili nakon kirurške operacije presađivanja prenosnice koronarnih arterija (CABG), kirurških operacija na žilama, perkutane transluminalne koronarne angioplastike (PTCA), PTCT, transplantacije organa ili drugih operacija.

Po mogućnosti, spojeve formule I iz ovog izuma može se upotrebljavati u kombinaciji s inhibitorima NHE-1 kao sredstva za zaštitu miokarda kod pacijenata s opetovanim epizodama ishemije srca (akutni koronarni sindromi, npr. infarkt miokarda ili nestabilna angina) ili mozga (npr. moždani udar).

Po mogućnosti, spojeve formule I iz ovog izuma može se upotrebljavati u kombinaciji s inhibitorima NHE-1 kao sredstva za kroničnu zaštitu miokarda kod pacijenata s dijagnosticiranom koronarnom bolešću (npr. infarkt miokarda ili nestabilna angina) ili kod pacijenata koji imaju visok rizik od infarkta miokarda (stariji od 65 godina i s 2 ili više činitelja rizika za koronarnu srčanu bolest).

Osim toga, kombinacija spojeva formule I iz ovog izuma s inhibitorima NHE-1 ima snažno inhibirajuće djelovanje na proliferaciju stanica, primjerice, proliferaciju fibroblasta i proliferaciju glatkih mišićnih stanica krvnih žila. Iz ovog razloga, kombinacija spojeva formule I iz ovog izuma s inhibitorima NHE-1 iz ovog izuma je vrijedno terapijsko sredstvo namijenjeno upotrebi kod bolesti kod kojih je stanična proliferacija primarni ili sekundarni uzrok te ih se zato može upotrebljavati kao antiaterosklerotska sredstva, kao sredstva protiv kasnih komplikacija kod dijabetesa, bolesti raka, fibroznih bolesti, poput plućne fibroze, dijabetičkih komplikacija ili opetovanih strikcija nakon PTCA, ili bolesti uzrokovanih oštećenjima stanica endotela.

Korisnost kombinacije spojeva iz ovog izuma s inhibitorima NHE-1 kao medicinskih sredstava u liječenju poremećaja, poput ovdje opisanih, kod sisavaca (npr. ljudsko biće), zaštitu miokarda tijekom kirurške operacije, ili zaštite miokarda kod pacijenata s opetovanim kardijalnim ili cerebralnim epizodama ili kroničnoj zaštiti srca kod pacijenata s dijagnosticiranim koronarnom srčanom bolešću, ili s rizikom od ovih bolesti, srčane disfunkcije, ili zastoja miokarda, demonstrirana je aktivnošću navedenih kombinacija u konvencionalnim pretkliničkim testovima kardioprotekcije [vidjeti *in vivo* test u H. Klein i suradnici: "*Circulation*", 92: 912-917, (1995.); test na izoliranom srcu u W. Scholz i suradnici: "*Cardiovascular Research*", 29: 260-268, (1995.); antiaritmijski test u M. Yasutake i suradnici: "*Am. J. Physiol.*", 36: H2430-H2440, (1994.); NMR test u Kolke i suradnici: "*J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*", 112: 765-775, (1996.)] i dodatnim *in vitro* i *in vivo* testovima opisanim niže. Takvi testovi također pružaju sredstva kojima se aktivnosti spojeva formule I može usporediti s aktivnostima drugih poznatih spojeva. Rezultati ovih usporedbi korisni su u određivanju doze kod sisavaca, uključujući i ljudska bića, u liječenju takvih bolesti.

Mjerenje inhibitorne aktivnosti na ljudskom NHE-1

Postupci mjerenja aktivnosti i inhibitorne potentnosti ljudskog NHE-1 temelje se na onima objavljenim u Watson i suradnici: "*Am. J. Physiol.*", 24: G229-G238, (1991.), gdje se obnavljanje normalnog intracelularnog pH, posredovano s NHE, mjeri nakon unutarstaničnog zakiseljavanja. Stoga se fibroblaste koji stabilno ekspimiraju ljudski NHE-1 (L. Counillon i suradnici: "*Mol. Pharmacol.*", 44: 1041-1045, (1993.)) nasadi na ploče s 96 jažica (50.000/jažici) i uzgaja do konfluentnosti u hranjivom mediju (DMEM glukoza, 10 % fetalni goveđi serum, 50 µ/ml penicilina i streptomcina). Konfluentne ploče inkubira se 30 minuta na 37 °C, s pH senzitivnom fluorescentnim indikatorom BCECF (5 µM; Molecular Probes, Eugene, OR). Stanice s BCECF inkubira se 30 minuta na 37 °C u kiselom mediju (70 mM kolin-klorid, 50 mM NH₄Cl, 5 mM KCl, 1 mM MgCl₂, 1,8 mM CaCl₂, 5 mM glukoza, 10 mM HEPES, pH 7,5), nakon čega ih se prebaci u Fluorescent Imaging Plate Reader (čitač ploča s fluorescencijom) (Molecular Devices, CA). Fluorescenciju BCECF prati se pomoću valne dužine pobude i emisije od 485 nm, odnosno 525 nm. Unutarstanično zakiseljavanje započne brzo zamjenom kiselog medija medijem za obnavljanje (120 mM NaCl, 5 mM KCl, 1 mM MgCl₂, 1,8 mM CaCl₂, 5 mM glukoza, 10 mM HEPES, pH 7,5) ± ispitna kombinacija, a NHE posredovano obnavljanje unutarstaničnog pH prati se kao naknadni, vremenski ovisan porast fluorescencije BCECF. Potentnost kombinacija spoja formule I iz ovog izuma s inhibitorima NHE-1 izračunava se kao koncentracija koja smanjuje obnavljanje međustaničnog pH za 50 % (IC₅₀). Pod ovim uvjetima referentni inhibitori NHE amilorid i HOE-642 imali su vrijednosti IC₅₀ za ljudski NHE-1 od 50 µM, odnosno 0,5 µM.

Kao pozadinska informacija, opaženo je da kratki periodi ishemije miokarda, praćeni reperfuzijom koronarne arterije zaštićuje srce od naknadnih teških ishemija miokarda (Murry i suradnici: "*Circulation*", 74: 1124-1136, (1986.)).

Terapijsko djelovanje kombinacije spojeva formule I iz ovog izuma s inhibitorima NHE-1 u sprječavanju oštećenja srčanog tkiva koje je rezultat ishemičnog infarkta, može se prikazati *in vitro*, u skladu s podacima iznijetim u Liu i suradnici: "*Cardiovasc. Res.*", 28: 1057-1061, (1994.), kao što je ovdje osobito opisano. Kardioprotekciju se, na što ukazuje smanjenje površine miokarda zahvaćenog infarktom, može inducirati farmakološki, agonistima adenozijskih receptora u izoliranim naknadno perfundiranim srcima kunića, kao u *in vitro* modelu uz uvjete za ishemiju miokarda

(Liu i suradnici: "Cardiovasc. Res.", 28: 1057-1061, (1994.)). *In vitro* test opisan niže pokazuje da test-spoj ili u ovom slučaju ispitna kombinacija (npr. Kombinacija spoja formule I s antagonistom NHE-1) također može farmakološki inducirati kardioprotekciju, primjerice, smanjen opseg infarkta miokarda, kada se primjeni na izolirano kuniće srce. Učinci ispitne kombinacije usporede se s ishemičnim preduvjetima i A1/A3 adenozijskim agonistom, APNEA (N^6 -[2-(4-aminofenil)etil]adenozin), za koji je pokazano da farmakološki induciraju kardioprotekciju u izoliranom kunićem srcu (Liu i suradnici: "Cardiovasc. Res.", 28: 1057-1061, (1994.)). Točan postupak opisan je niže.

Protokol upotrijebljen u ovim eksperimentima sličan je onom opisanom u Liu i suradnici: "Cardiovasc. Res.", 28: 1057-1061, (1994.). Mužjaci novozelandskog bijelog kunića (3-4 kg) anestezirani su pentobarbiton-natrijem (30 mg/kg, i.v.). Nakon što se postigne duboka anestezija (određena odsustvom refleksa treptanja oka) životinje se inkubira i ventilira sa 100 % O₂, upotrebljavajući respirator za stvaranje pozitivnog tlaka. Izvede se lijeva torakotomija, otkrije srce, te se labavo načini omča (2-0 svila) oko istaknute grane lijeve koronarne arterije, približno na 2/3 udaljenosti od vrha srca. Srce se ukloni iz prsa i brzo (< 30 sekundi) stavi na Langendorff-ov uređaj. Srce se retrogradno perfundira na nercirkulirajući način, modificiranim Krebs-ovom otopinom (NaCl 118,5 mM, KCl 4,7 mM, MgSO₄ 1,2 mM, KH₂PO₄ 1,2 mM, NaHCO₃ 24,8 mM, CaCl₂ 2,5 mM i glukoza 10 mM), na konstantnom tlaku od 106,7 hPa (80 mmHg) i temperaturi od 37 °C. pH perfuzije održava se na 7,4-7,5 barbotiranjem s 95 % O₂/5 % CO₂. Temperaturu srca se strogo kontrolira pomoću zagrijanih rezervoara za fiziološku otopinu i vodu koje cirkuliraju i kroz perfuzijske cijevi i kroz izolirano srce. Puls i lijevi ventrikularni tlak određuje se gumenim balonom ubačenim u lijevu klijetku i povezanim sustavom cijevi od nehrđajućeg čelika s pretvaračem tlaka. Intraventrikularni balon napuše se radi osiguranja sistoličkog tlaka od 106,7-133,3 hPa (80-100 mmHg), a dijastolički tlak $\square$ 13,3 hPa ($\square$ 10 mmHg). Ukupan koronarni protok također se stalno prati "in-line flow" sandom, a normaliziran je za težinu srca.

Dopušta se da srce uspostavlja ravnotežu 30 minuta, tijekom kog vremena srce mora pokazati stabilan tlak u lijevoj klijetki, unutar gore navedenih parametara. Ako puls padne niže od 180 otkucaja u minuti u bilo koje vrijeme prije isteka 30 minutnog perioda regionalne ishemije, srce se podiže na ritam od 200 otkucaja u minuti do kraja eksperimenta. Ishemične preduvjete izazove se potpunim prekidom srčane perfuzije (opća ishemija) na 5 minuta, a zatim se 10 minuta vrši reperfuzija. Regionalnu ishemiju stvoriti se stezanjem omče oko ogranka koronarne arterije. Nakon 30 minuta regionalne ishemije, omču se otpusti, a srce se reperfundira još 120 minuta.

Farmakološku kardioprotekciju postiže se infuzijom ispitne kombinacije, npr. Kombinacijom spoja formule I s nekim od inhibitora NHE-1, s prethodno određenim koncentracijama, počevši 30 minuta prije 30 minutnog perioda regionalne ishemije, nastavljajući do kraja 120 minutnog perioda reperfuzije. Srca koja primaju ispitnu kombinaciju ne podvrgava se periodu ishemičnih preduvjeta. Referentni spoj, APNEA (500 nM) perfundira se kroz srca (koja ne primaju ispitivani spoj) u 5 minutnom periodu, koji se završava 10 minuta prije 30 minutnog perioda regionalne ishemije.

Na kraju 120 minutnog reperfuzijskog perioda, stegne se omča oko koronarne arterije te se 0,5 % otopina fluorescentnih čestica (1-10 μ M) Duke Scientific Corp. (Palo Alto, CA) cink-kadmij-sulfata perfundira kroz srce; ovo oboji cijeli miokard, osim "rizičnih područja", gdje je moguć razvoj infarkta. Srce se skine s Langendorff-ovog uređaja, osuši, zamota u aluminijsku foliju i ostavi preko noći na -20 °C. Slijedećeg dana srce je izreže na 2 mm velike transversalne rezove od vrha srca do vrha klijetki. Rezove se 20 minuta boji 1 % trifenil-tetrazolij-kloridom (TTC) u fosfatnoj fiziološkoj otopini, na 37 °C. Kako TTC reagira sa živim tkivom (sadrži NAD-ovisne dehidrogenaze) bojanjem nastaju razlike između živog (crveno obojeno) i mrtvog (neobojeno tkivo zahvaćeno infarkt) tkiva. Područje infarkta (bez boje) i rizična mjesta (bez fluorescentnih čestica) izračuna se za svaki rez lijeve klijetke, upotrebljavajući pretkalibrirani analizator slika. Kako bi se normaliziralo ishemičnu povredu u pogledu razlike u rizičnim područjima između srca, podatke su izražava kao odnos područja infarkta nasuprot rizičnih područja (% IA/AAR (*infarct area/area-at-risk*)). Sve podatke su izražava se srednjom vrijednosti $\pm$ SE i statistički uspoređi Mann-Whitney-jevom neparameterskim testom s Bonferroni-jevom korekcijom za višestruke usporedbe. Statističku signifikantnost gleda se kako kao $p < 0,05$.

Rezultati navedenog testa *in vitro* pokazuju da kombinacija spoja iz ovog izuma i nekog inhibitora NHE-1 dovode do značajne kardioprotekcije u odnosu na kontrolnu grupu.

Terapijska djelovanja kombinacije spoja formule I iz ovog izuma s inhibitorom NHE-1 u sprječavanju oštećenja srčanog tkiva, koje je inače rezultat ishemičnog infarkta, može se također prikazati i *in vivo*, u skladu s principima predstavljenim u Liu i suradnici: "Circulation", Svezak 84: 350-356, (1991.)) koji su ovdje specifično opisani. *In vivo* test ispituje kardioprotekciju ispitne kombinacije, npr. spoj formule I s inhibitorom NHE-1, u odnosu na kontrolnu grupu, koja dobiva fiziološku otopinu, kao vehikulum. Kardioprotekcija, kao što je ukazano smanjenjem infarkta miokarda, može biti rezultat farmakološke intravenske primjene agonista adenozijskog receptora na intaktnim, anesteziranim kunićima, koje se proučava kao *in situ* modele miokardijalnog ishemičnog priprema (Liu i suradnici: "Circulation", 84: 350-356, (1991.)). *In vivo* test ispituje može li trenutno upotrijebljena kombinacija spoja formule I s nekim inhibitorom NHE-1 farmakološki dovesti do kardioprotekcije, npr. Smanjen opseg infarkta miokarda, kada se parenteralno primjenjuje na intaktnim anesteziranim kunićima. Djelovanje kombinacije spoja formule I iz ovog izuma s

nekim od inhibitora NHE-1 može se usporediti s ishemičnim preduvjetima upotrebom A1 agonista N^6 -1-(fenil-2*R*-izopropil)adenozina (PIA) za koji se pokazalo da farmakološki dovodi do kardioprotekcije kod intaktnih anesteziranih kunića promatranih *in situ* (Liu i suradnici: "Circulation", 84: 350-356, (1991.)). Postupak je prikazan niže.

Operacija: Mužjake novozelandskog bijelog kunića (3-4 kg) anestezira se pentobarbiton-natrijem (30 mg/kg, i.v.). Traheotomiju se vrši ventralnom središnjom cervikalnom incizijom, a kuniće se ventilira sa 100 % kisikom, upotrebljavajući respirator za stvaranje pozitivnog tlaka. Katetere se postavi u lijevu jugularnu venu, radi primjene lijekova, a u lijevu karotidnu arteriju radi mjerenja krvnog tlaka. Srca se otkrije lijevom torakotomijom, a omču (00 svila) se postavi oko prominentne grane lijeve koronarne arterije. Ishemiju se izazove stezanjem omče i postavljanjem stezaljke. Opuštanje omče omogućuje reperfuziju zahvaćenog područja. Ishemiju miokarda dokazuje se regionalnom cijanozom; reperfuziju se dokazuje reaktivnom hiperemijom.

Protokol: Kada se arterijski tlak i puls stabilizira kroz najmanje 30 minuta, ispitivanje se započne. Ishemičnu pripremu provede se stezanjem koronarne arterije u trajanju od 5 minuta nakon čega slijedila reperfuzija u trajanju od 10 minuta. Farmakološku pripremu provede se infuzijom ispitne kombinacije, npr. Kombinacije spoja formule I iz ovog izuma s inhibitorom NHE-1, tijekom, primjerice, 5 minuta, uz pauze od 10 minuta prije daljnjeg zahvata ili infuzijom adenozienskog agonista PIA (0,25 mg/kg). Nakon ishemične pripreme, farmakološke pripreme ili bez ikakve pripreme (nekondicionirani, vehikulumska kontrola), arteriju se stegne tijekom 30 minuta, a zatim reperfundira tijekom 2 sata, kako bi se dovelo do infarkta miokarda. Ispitnu kombinaciju i PIA otopi se u fiziološkoj otopini ili drugom pogodnom inertnom mediju i daje u dozama od 1-5 mg/kg.

Bojanje (Liu i suradnici: "Circulation", 84: 350-356, (1991.)): Na kraju 2 sata perioda reperfuzije, srca su brzo ukloni i objesi za Langendorff-ov uređaj, 1 minutu ispire običnom fiziološkom otopinom zagrijanu do tjelesne temperature (38 °C). Svileni konac upotrijebljen kao omča kruto se stegne kako bi se arteriju ponovno zatvorilo, a infuzijom se unese 0,5 % suspenzija fluorescentnih čestica (1-10 μ M) Duke Scientific Corp. (Palo Alto, CA) cink-kadmij-sulfata, zajedno s perfundatom, kako bi se obojilo cijeli miokard, izuzev "rizičnih područja" (nefluorescentna klijetka). Srca su zatim brzo smrznute i ostavi preko noći na -20 °C. Slijedećeg dana srca se razreže na rezove veličine 2 mm, koje su oboji 1 % trifenil-tetrazolij-klorida (TTC). Kako TTC reagira sa živim tkivom, bojanjem se stvaraju razlike između živog (crveno obojeno) i mrtvog (neobojeno tkivo zahvaćeno infarktom) tkiva. Područje infarkta (bez boje) i rizična mjesta (bez fluorescentnih čestica) izračuna se za svaki rez lijeve klijetke, prethodno kalibriranim analizatorom slika. Kako bi se normaliziralo ishemična oštećenja za razlike u rizičnim područjima između srca, podatke se izražava kao odnos između područja infarkta nasuprot rizičnih mjesta (% IA/AAR). Sve podatke izražava se kao srednju vrijednost $\pm$ SEM i uspoređuje statistički, jednofaktorskom ANOVA analizom ili Mann-Whitney-jevim neparametarskim testom. Statističku signifikantnost promatra se kao $p < 0,05$.

Kombinaciju spoja formule I iz ovog izuma s inhibitorom NHE-1 može se ispitati u pogledu njihove korisnosti u smanjenju ili sprječavanju ishemičnih oštećenja u drugim tkivima osim srca, primjerice mozgu, ili jetri, postupcima opisanim u znanstvenoj literaturi. Kombinaciju spoja formule I iz ovog izuma i inhibitora NHE-1 u takvim testovima, može se primijeniti poželjnim načinom i sredstvom primjene, te u poželjno vrijeme primjene, prije ishemične epizode, tijekom ishemične epizode, nakon ishemične epizode (reperfuzijski period) ili tijekom bilo kog niže navedenog eksperimentalnog koraka.

Korisnost kombinacije inhibitora NHE-1 i spoja formule I iz ovog izuma u smanjenju ishemičnih oštećenja mozga može se pokazati, primjerice, kod sisavaca upotrebljavajući postupak Park i suradnici: "Ann. Neurol.", 24: 543-551, (1988.). Prema postupku koji su opisali Park i suradnici, odrasle mužjake Sprague Dawley štakora najprije se anestezira s 2 % halotanom, a zatim s mehaničkom respiracijom sa smjesom dušik-suboksid/kisik (70 %:30 %) s 0,5-1 % halotana. Zatim se izvrši traheotomija. Broj okretaja respiratora podesi se tako da se tlak ugljik dioksida održi na oko 46,7 hPa (oko 35 mmHg), kao i odgovarajuća arterijska oksigenacija ($PaO_2 > 120$ hPa (90 mmHg)). Tjelesnu temperaturu može se pratiti rektalnim termometrom, a normotermiju životinja može se, po potrebi, održavati i vanjskim grijanjem. Zatim se vrši suptemporalna kraniektomija, kako bi se otkrilo glavno stablo lijeve središnje cerebralne arterije (*middle cerebral artery*, MCA) pod mikroskopom za operacije, a otkrivenu arteriju zatvori se mikrobipolarnom koagulacijom, kako bi se dobilo velike ishemične lezije u cerebralnom korteksu i bazalnim ganglijima. Nakon 3 sata okluzije MCA, štakore se duboko anestezira 2 % halotanom, te se izvrši torakotomija, kako bi se ubrizgalo hepariniziranu fiziološku otopinu u lijevu klijetku. Ispirak se prikupi preko incizije na desnoj pretklijetki. Nakon ispirka fiziološke otopine daje se oko 200 ml 40 % formaldehida, ledene octene kiseline i otopine apsolutnog metanola (FAM; 1:1:8, volumno), nakon čega se životinja dekapitira, a glave se na 24 sata smjesti fiksativ. Mozak se zatim izvadi, disecira, ukalupa u parafinu i reže (oko 100 rezova veličine 0,2 mm po mozgu). Rezove se boji hematoksilin/eozinom ili kombinacijom krezil-ljubičastog i luksol-plavog, nakon čega ih se pregleda na svjetlosnom mikroskopu, kako bi se uočilo i kvantificiralo oštećenja uzrokovana ishemijom, prethodno kalibriranim analizatorom slika. Volumen i površina ishemije izražava se u apsolutnim jedinicama (mm^3 i mm^2) i kao postotak cjelokupne pregledanog područja. Djelovanje spojeva i

postupaka ovog izuma na smanjenje ishemičnih oštećenja mozga izazvanih okluzijom MCA su bilježi se na osnovu smanjenja površine ili volumena relativnog ili apsolutnog oštećenja izazvanog ishemijom u rezovima mozga štakora iz tretirane grupe, u usporedbi s rezovima mozga štakora tretiranih placebom u kontrolnoj grupi.

- 5 Drugi postupci koje se može alternativno upotrebljavati, kako bi se pokazalo korisnost ovog izuma u smanjenju oštećenja izazvanih ishemijom mozga uključuju postupke koje su opisali Nakayama i suradnici: "*Neurology*", 38: 1667-1673, (1988.); Memezawa i suradnici: "*Stroke*", 23: 552-559, (1992.); Folbergrova i suradnici: "*Proc. Natl. Acad. Sci.*", 92: 5057-5059, (1995.); te Gotti i suradnici: "*Braun. Res.*", 522: 290-307, (1990.).
- 10 Korisnost od spojeva i postupaka iz ovog izuma u smanjenju oštećenja izazvanih ishemijom jetre može se prikazati, primjerice, kod sisavaca upotrebljavajući postupak koji su opisali Yokoyama i suradnici "*Am. J. Physiol.*", 258: G564-G570, (1990.). Postupkom koji su opisali Yokoyama i suradnici, izglednije odrasle mužjake Sprague Dawley štakora anestezira se pentobarbital-natrijem (40 mg/kg i.p.), nakon čega se životinje traheotomizira i mehanički ventilirane zrakom prostorije. Jetru se izvadi i stavi u komoru s konstantnom temperaturom (37 °C), nakon čega se
- 15 izvršena perfuzija kroz portalnu venu na konstantnom tlaku od 14,7 hPa (15 cm H₂O) s modificiranim *Krebs-Henseleit*-ovim puferom, bez hemoglobina (u mM: 118 NaCl, 4,7 KCl, 27 NaHCO₃, 2,5 CaCl₂, 1,2 MgSO₄, 1,2 KH₂PO₄, 0,05 EDTA i 11 mM glukoze, plus 300 i.j. heparina). pH perfundata održava se na 7,4 propuhivanjem pufera s 95 % O₂/5 % CO₂. Svaku jetru perfundira se uz protok od 20 ml/minutu u jednom prolazu za 30 minuta ispiranja i perioda uspostavljanja ravnoteže (preishemični period), a nakon toga uz period od 2 sata opće ishemije, a zatim uz period od 2
- 20 sata reperfuzije pod uvjetima istovjetnim preishemičnom periodu. Alikvote (20 ml) perfundata prikupi se tijekom preishemičnog perioda, odmah nakon okluzivnog ishemičnog perioda i svakih 30 minuta u tijekom perioda od 2 sata reperfuzije. Uzorke perfuzije testira se na prisustvo, primjerice, hepatocelularnih enzima, aspartat-amino-transferaze (AST), alanin-amino-transferaze (ALT) i laktat-dehidrogenaze (LDH), koje su uzima radi bi se kvantifikacije dobio odražavanja stupnja oštećenja tkiva jetre uzrokovanog ishemijom, tijekom postupka. Aktivnosti AST, ALT i LDH u
- 25 perfundatu može se odrediti putem nekoliko postupaka, primjerice, reflektometrijskim postupkom, automatskim *Kodak Ektachem* analizatorom opisanim u strane Nakano i suradnici: "*Hepatology*", 22: 539-545, (1995.). Djelovanje pripravaka i postupaka iz ovog izuma na smanjenje ishemičnih oštećenja jetre izazvanih okluzijom opaža se na osnovu smanjenja otpuštanja hepatocelularnih enzima odmah nakon okluzivnog perioda i/ili tijekom postishemičnog reperfuzijskog perioda u perfundiranim jetrama kod štakora iz tretirane grupe, u odnosu na perfundirane jetre kod
- 30 štakora tretiranih placebom iz kontrolne grupe.

Druge postupke i parametre koje bi se alternativno moglo upotrebljavati kako bi se pokazao korisnost spojeva i postupaka iz ovog izuma u smanjenju ishemičnih oštećenja jetre uključuju postupke opisane u Nakano i suradnici: "*Hepatology*", 22: 539-545, (1995.).

- 35 Bilo koji inhibitor glikogen-fosforilaze može se upotrijebiti kao drugi spoj iz ovog izuma. Izraz inhibitor glikogen-fosforilaze odnosi se na tvar ili sredstvo ili bilo koju kombinaciju tvari i/ili sredstava koja ublažava, usporava ili uklanja enzimsku aktivnost glikogen-fosforilaze. Trenutno poznata enzimaska aktivnost glikogen-fosforilaze je razlaganje glikogena katalizom reverzibilne reakcije makromolekule glikogena i anorganskog fosfata do
- 40 glukoza-1-fosfata i makromolekule glikogena kraće za jedan glikozilni ostatak od izvorne makromolekule glikogena (u smjeru glikogenolize). Takve postupke može lako odrediti stručnjak u ovom području tehnike, u skladu sa standardnim testovima (npr. kao što je opisano niže). Različiti ovakvi spojevi uključeni su u slijedećim patentnim prijavama: PCT patentne prijave objavljene kao WO 96/39384 i WO96/39385. Ipak, drugi inhibitori glikogen-fosforilaze biti će poznati stručnjacima u ovom području tehnike.

- 45 Spojeve formule I, njihove predlijeke, zajedničke predlijeke spojeva formule I s inhibitorima aldoza-reduktaze, farmaceutski prihvatljive soli bilo kojeg od gore navedenog, te farmaceutski pripravci koji sadrže spoj formule I, njegov predlijeke ili farmaceutski prihvatljivu sol navedenog spoja ili navedenog predlijeke i/ili (a) inhibitor aldoza-reduktaze, njegov predlijeke ili farmaceutski prihvatljivu sol navedenog inhibitora aldoza-reduktaze ili navedenog predlijeke, (b)
- 50 inhibitor NHE-1, njegov predlijeke ili farmaceutski prihvatljivu sol navedenog inhibitora NHE-1 ili navedenog predlijeke, ili inhibitora glikogen-fosforilaze, njegov predlijeke ili farmaceutski prihvatljivu sol navedenog inhibitora glikogen-fosforilaze ili navedenog predlijeke, koji su niže, grupno, označeni kao "aktivni spojevi i pripravci iz ovog izuma.

- 55 Aktivne spojeve i pripravci iz ovog izuma može se primijeniti na subjektu kome je potreban tretman različitim konvencionalnim načinima primjene, uključujući oralnu, parenteralnu i lokalnu primjenu. Općenito, spojeve formule I i njihovi farmaceutski prihvatljive soli primijenit će se oralno ili parenteralno u dozama između oko 0,001-100 mg/kg tjelesne težine subjekta kojeg se tretira dnevno, po mogućnosti od oko 0,01 do 10 mg/kg, u jednoj ili više doza. Zajednički predlijeke spojeva formule I i inhibitori aldoza-reduktaze općenito će se primjenjivati oralno ili
- 60 parenteralno u dozama između oko 0,001-100 mg/kg tjelesne težine subjekta kojeg se tretira dnevno, po mogućnosti od oko 0,01-10 mg/kg, u jednoj ili više doza. Smjese koje sadrže i spoj formule I i neki od inhibitora aldoza-reduktaze

općenito će se primijeniti oralno ili parenteralno u dozama između oko 0,001-100 mg svake aktivne komponente (npr. spoj formule I i inhibitor aldoza-reduktaze) po kg tjelesne težine subjekta kojeg se tretira dnevno, po mogućnosti od oko 0,01-10 mg/kg. Smjese koje sadrže i spoj formule I i inhibitor NHE-1 općenito će se primijeniti oralno ili parenteralno dozama između oko 0,001-100 mg navedenog spoja formule I po kg tjelesne težine subjekta kojeg se tretira dnevno, te oko 0,001-100 mg/kg/dan inhibitora NHE-1. Osobito poželjna doza sadrži između oko 0,01-10 mg/kg/dan navedenog spoja formule I je između oko 0,01 i 50 mg/kg/dan navedenog inhibitora NHE-1. Smjese koje sadrže spoj formule I i inhibitor glikogen-fosforilaze općenito će se primijeniti oralno ili parenteralno u dozama između oko 0,001 i 100 mg navedenog spoja formule I po kg tjelesne težine subjekta kojeg se tretira dnevno, te oko 0,005-50 mg/kg/dan navedenog inhibitora glikogen-fosforilaze, po mogućnosti 0,01-10 mg/kg/dan navedenog spoja formule i između oko 0,01-25 mg/kg/dan navedenog inhibitora glikogen-fosforilaze, a najpoželjnije 0,01-10 mg/kg/dan navedenog spoja formule i 0,1 i 15 mg/kg/dan navedenog inhibitora glikogen-fosforilaze. Međutim, biti će nužne neke varijacije doza, ovisno o stanja tretiranog subjekta. Osoba odgovorna za primjenu morati će, u svakom pojedinačnom slučaju, odrediti odgovarajuću dozu za pojedinog subjekta.

Aktivne spojeve i pripravke iz ovog izuma može se primijeniti same ili u kombinaciji s farmaceutski prihvatljivim podlogama, u pojedinačnim ili višestrukim dozama. Pogodne farmaceutske podloge uključuju inertne krute razrjeđivače ili punila, sterilne vodene otopine i različita organska otapala. Farmaceutske pripravke načinjene kombinacijom aktivnih spojeva formule I iz ovog izuma i farmaceutski prihvatljivih podloga se lako primjenjuje u različitim oblicima poput tablete, prašaka, pilula, sirupa, otopina koje se može injicirati, i slično. Ovi farmaceutski preparati mogu, po želji, sadržavati dodatne sastojke kao što su arome, veziva, inertna punila i slično. Stoga, prilikom oralne primjene, tablete koje sadrže različite inertna punila, poput natrij-citrata, kalcij-karbonata ili kalcij-fosfata može se upotrijebiti zajedno s različitim dezintegransima poput škroba, alginske kiseline i određenih kompleksnih silikata, zajedno s vezivima, poput polivinilpirolidona, saharoze, želatine i arapske gume. Osim toga, maziva poput magenezij-stearata, natrij-lauril-sulfata ili talka često se upotrebljava u tabletiranju. Krute pripravke sličnog tipa može se također upotrebljavati kao inertna punila u meko i tvrdo punjenim želatinskim kapsulama. Poželjni materijali za ovo uključuju laktozu ili mliječni šećer i visokomolekulske polietilen-glikole. Kada su prilikom oralne primjene želi upotrijebiti vodene suspenzije ili lijekovite napitke, nužni aktivni sastojak koji sadrže može se kombinirati s različitim sladilima ili aromama, bojama ili bojilima, te po želji, emulgatorima ili suspendirajućim sredstvima, zajedno s razrjeđivačima poput vode, etanola, propilen-glikola, glicerina i njihovim kombinacijama.

Prilikom parenteralne primjene, otopine aktivnih spojeva i smjesa iz ovoga izuma može se primijeniti u sezamovom ili kikirikijevom ulju, vodenoj otopini propilen-glikola, ili u sterilnoj vodenoj otopini. Takve vodene otopine treba po potrebi odgovarajuće puferirati, a tekući razrjeđivač treba najprije izotonizirati dovoljnom količinom fiziološke otopine ili glukoze. Upravo ove vodene otopine su osobito pogodne za intravensku, intramuskularnu, supkutanu ili intraperitonealnu primjenu. S tim u vezi, ovi sterilni vodeni mediji lako su dostupni standardnim tehnikama poznatim stručnjacima u ovom području tehnike.

Primjenu spojeva formule I iz ovog izuma može se lako izvršiti bilo kojim načinom koji dostavlja spoj iz ovog izuma prije svega do traženog tkiva (npr. živca, bubrega, retine i/ili srčanog tkiva). Ovi postupci uključuju oralne, parenteralne, intraduodenalne puteve itd. Općenito, spojeve iz ovog izuma primjenjuje se u pojedinačnim (npr. 1 dnevno), višestrukim dozama ili kontinuiranom infuzijom.

Preparati iz ovog izuma koji sadrže spoj formule I u kombinaciji s inhibitorom NHE-1 korisni su, primjerice, u ublažavanju ili minimaliziranju oštećenja na bilo kom tkivu podložnom ishemičnoj/reperfuzijskoj povredi (npr. srce, mozak, pluća, bubreg, jetra, crijeva, skeletni mišić, retina) kao rezultatu ishemičnog događaja (npr. infarkt miokarda). Smjesa je, prema tome korisna u sprječavanju, npr. (prospektivno ili profilaktički), ublaživanju ili sprječavanju oštećenja tkiva (npr. tkiva miokarda) kod pacijenata koji imaju rizik od ishemije (ishemija miokarda).

Općenito, spoj formule I iz ovog izuma primjenjuje se oralno ili parenteralno (npr. intravenski, intramuskularno, supkutano ili intramedularno). Mogu postojati i indikacije za lokalnu primjenu, primjerice, kada pacijent pati od gastrointestinalnih poremećaja ili uvijek kada je lijek najbolje primijeniti na površinu tkiva ili organa, kako to odredi nadležni liječnik.

Količina i vrijeme primjene spoja, će naravno ovisiti o tretiranom subjektu, ozbiljnosti bolesti, načinu primjene i procjene odgovornog liječnika. Stoga, zbog razlika između pacijenata, niže navedene doze su samo referentne vrijednosti, a liječnik može u malim koracima mijenjati doze lijeka, kako bi postiglo traženo terapijsko djelovanje prilagođeno pacijentu. U pogledu traženog stupnja liječenja, liječnik mora uravnotežiti različite činitelje, poput starost pacijenta, prisustvo ranijih bolesti, kao i prisustvo drugih bolesti.

Tako, primjerice, u jednom modu primjene spojeva formule I iz ovog izuma, on se može primijeniti neposredno prije operacije (npr. 24 sata prije operacije, primjerice, operacije srca), tijekom ili nakon operacije (npr. unutar 24 sata nakon

operacije), tamo gdje postoji rizik od ishemije miokarda. Spojeve formule I iz ovog izuma također se može primijeniti i na kronični dnevni mod.

Spojeve iz ovog izuma općenito se primjenjuje, u obliku farmaceutskih pripravaka koji sadrže najmanje jedan spoj formule I iz ovog izuma, zajedno s farmaceutski prihvatljivim inertnim vehikulumima ili razrjeđivačima. Stoga, spojeve formule I iz ovog izuma može se primijeniti odvojeno ili zajedno, u bilo kojem konvencionalnom oralnom, parenteralnom, rektalnom ili transdermalnom obliku doziranja.

Za potrebe transdermalne (npr. lokalne) primjene priprema se razrijeđene, sterilne, vodene ili djelomice vodene otopine (obično je koncentracija oko 0,1-5 %).

Stručnjacima u ovom području tehnike poznati su postupci dobivanja različitih farmaceutskih pripravaka s određenom količinom aktivnog sastojka, ili će im postati jasni u svijetlu ovog otkrića. Kod primjere postupaka dobivanja farmaceutskih pripravaka, vidjeti "*Remington's Pharmaceutical Sciences*", Mack Publishing Company, Easton, Pa., 19. Izdanje, (1995.).

Farmaceutski pripravci prema izumu mogu sadržavati npr. 0,0001-95 % spoja iz ovog izuma. U svakom slučaju, pripravak ili formulacija, koje bi se trebalo biti primijeniti, sadržavat će količinu spoja u skladu s ovim izumom u količini djelotvornoj za liječenje bolesti/stanja subjekta kojeg se tretira.

Dva različita spoja koja čine kombinaciju iz ovog izuma može se suprimirati istodobno ili uzastopce, bilo kojim redoslijedom, ili kao pojedinačni farmaceutski pripravak koji sadrži spoj formule I i inhibitor aldoza-reduktaze naveden gore, ili inhibitor glikogen-fosforilaze naveden gore, ili kardiovaskularno sredstvo.

Kako se ovaj izum u pojedinim aspektima odnosi na liječenje ovdje opisanih bolesti/stanja kombinacijom aktivnih sastojaka, koje se može primijeniti neovisno, izum se također odnosi na kombiniranje zasebnih farmaceutskih pripravaka, u obliku kompleta. Komplet sadrži dva zasebna farmaceutska pripravka: spoj formule I njegov predlijek ili sol takvog spoja ili predlijeka, te drugi spoj, opisan gore. Komplet sadrži sredstva za odvojeno držanje komponenti, primjerice posudu, podijeljenu bočicu ili pakiranje podijeljenu folijom. Komplet tipično sadrži upute za primjenu svake komponente. Oblik kompleta je osobito pogodan kada je poželjno da se zasebne komponente primjeni u različitim doznim intervalima, ili kada "titriranje" zasebnih komponenata kombinacija propisuje nadležni liječnik.

Primjer takvog kompleta je tzv. *blister*-pakiranje. *Blister*-pakiranje dobro je poznato u industriji, a u širokoj je upotrebi za pakiranje farmaceutskih jedinica (tableta, kapsula, i slično). Ova pakiranja se u općem slučaju sastoje od listića relativno krutog materijala prekrivenog folijom od, po mogućnosti, prozirnog plastičnog materijala. Tijekom procesa pakiranja u plastičnoj foliji se načine udubljenja. Udubljenja su veličine i oblika tableta ili kapsula koje se pakira. Zatim se tablete ili kapsule postavlja u udubljenja, a listić relativno krutog materijala se zalijepi za plastičnu foliju i to za stranu folije koja je suprotna onoj na kojoj su napravljena udubljenja. Rezultat je da su tablete ili kapsule zatvorene unutar udubljenja između plastične folije i listića. Poželjno je da čvrstoća listića bude takva da se tablete ili kapsule može ručno ukloniti iz *blister*-pakiranja pritiskom na udubljenja, čime se načini otvor na listiću u razini udubljenja. Tabletu ili kapsulu se tada može ukloniti kroz navedeni otvor.

Uz kompletu može biti poželjno dometnuti podsjetnik, npr., u obliku brojeva kod tableta ili kapsula, gdje bi brojevi odgovarali danima režima uzimanja tableta ili kapsula. Još jedan primjer podsjetnika je kalendar otisnut na kartici, npr. kao "Prvi tjedan, ponedjeljak, utorak, srijeda, ..., itd., Drugi tjedan, ponedjeljak, utorak, ..., itd. Druge varijante podsjetnika postat će lako shvatljive. "Dnevna doza" može biti pojedinačna tableta ili kapsula, ili nekoliko pilula ili kapsula koje se uzima danog dana. Također, dnevna doza spojeva formule I može se sastojati od jedne tablete ili kapsule, dok dnevna doza drugog spoja može biti nekoliko tableta ili kapsula, i obrnuto. Podsjetnik treba ukazati na ovo.

U još jednom specifičnom obliku iz ovog izuma, pridodan je raspršivač, namijenjen primjeni određenih dnevnih doza. Poželjno je da raspršivač bude opremljen podsjetnikom, čime bi se dalje olakšalo postupanje s propisanom terapijom. Primjer takvog podsjetnika je mehaničko brojilo, koje pokazuje koliko je dnevnih doza utrošeno. Još jedan primjer takvog podsjetnika je *microchip*-memorija spojena s ekranom od tekućeg kristala s baterijskim napajanjem, ili zvučni signal koji, primjerice, očitava datum uzimanja posljednje doze i/ili podsjeća kada treba uzeti slijedeću dozu.

Općenito, spojeve formule I iz ovog izuma primijenit će se u pogodnoj formulaciji. Slijedeći primjeri formulacije su isključivo ilustrativni i nije namjera da ograniče opseg ovog izuma.

U slijedećim formulacijama, "aktivni sastojak" označava spoj iz ovog izuma.

Krute želatinske kapsule pripremljene su upotrebom sljedećeg:

Formulacija 1: Želatinske kapsule

Sastojak	Količina (mg/kapsula)
Aktivni sastojak	0,25-100
Škrob, NF	0-650
Škrobni tekući prašak	0-50
Silikonska tekućina 350 centistokes	0-15

Formulacija tablete pripremljena je upotrebljavajući sastojke navedene niže:

Formulacija 2: Tablete

Sastojak	Količina (mg/tableta)
Aktivni sastojak	0,25-100
Celuloza, mikrokristalna	200-650
Silicij-dioksid, tamni	10-650
Stearinska kiselina	5-15

Komponente se pomiješa i komprimira kako bi se dobilo tablete.

Alternativno, svaka tableta koja sadrži 0,25-100 mg aktivnih sastojaka načini se na sljedeći način:

Formulacija 3: Tablete

Sastojak	Količina (mg/tableta)
Aktivni sastojak	0,25-100
Škrob	45
Celuloza, mikrokristalna	35
Polivinilpirolidon (10 % vodena otopina)	4
Natrij-karboksimetilceluloza	4,5
Magnezij-stearat	0,5
Talk	1

Aktivni sastojak, škrob i celuloza prosije se kroz US sito aperture 45 i temeljito izmiješa. Otopinu polivinilpirolidona miješa se s dobivenim praškom, te ih se zatim prosije kroz US sito aperture 14. Natrij-karboksimetil-škrob, magnezij-stearat i talk, koje se prethodno prosije kroz US sito aperture 60, doda se granulama, od kojih se kompresijom na strojevima za tabletiranje načini tablete.

Suspenzije od kojih svaka sadrži 0,25-100 mg aktivnog sastojka po 5 ml doze, načini se na sljedeći način:

Formulacija 4: Suspenzije

Sastojak	Količina (mg/5 ml)
Aktivni sastojak	0,25-100
Natrij-karboksimetil-celuloza	50 mg
Sirup	1,25 mg
Otopina benzojeve kiseline	0,10 ml
Aroma	q.v.
Boja	q.v.
Pročisti voda	5 ml

Aktivni sastojak prosije se kroz US sito aperture 45 i pomiješa s natrij-karboksimetil-celulozom i sirupom kako bi se dobilo ujednačenu pastu. Otopinu benzojeve kiseline, arome i boja razrijedi se s nešto vode te doda uz miješanje. Zatim se doda dovoljno vode, kako bi se dobilo traženi volumen.

Otopinu aerosola načini se od sljedećih sastojaka:

Formulacija 5: Aerosol

Sastojak	Količina (% težinski)
Aktivni sastojak	0,25
Etanol	25,75
Propelant 22 (klordifluormetan)	74,00

Aktivni sastojak miješa se s etanolom i smjesu se doda dijelu propelanta 22, ohladi do 30 °C i prelije u uređaj za punjenje. Potrebnu količinu se zatim stavi u posudu od nehrđajućeg čelika i razrijedi s ostatkom propelanta. Zatim se na posude stave zatvarači.

Supozitorije se načini na slijedeći način:

Formulacija 6: Supozitoriji

Sastojak	Količina (mg/supozitorija)
Aktivni sastojak	250
Gliceridi zasićene masne kiseline	2,000

Aktivni sastojak prosije se kroz US sito aperture 60 i suspendira u gliceridima zasićene masne kiseline, prethodno istaljenim minimalnom nužnom toplinom. Smjesu se zatim prelije u kalup za supozitorije kapaciteta nominalno 2 g, nakon čega je se ohladi.

Intravensku formulaciju načini se na slijedeći način:

Formulacija 7: Intravenska otopina

Sastojak	Količina (% težinski)
Aktivni sastojak	25-10,000 mg
Izotonična fiziološka otopina	1.000 ml

Otopinu gore navedenih sastojaka intravenski se primijeni na pacijentu.

Gore navedeni aktivni sastojak može također biti kombinacija sredstava.

OPĆI EKSPERIMENTALNI POSTUPCI

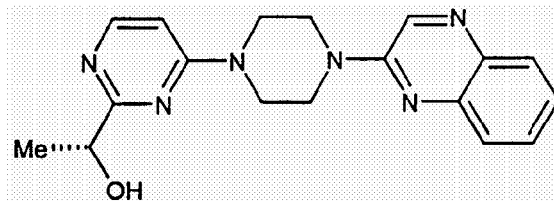
Tališta se odredi na *Thomas-Hoover*-ovom kapilarnom uređaju za mjerenje tališta i nisu ispravljena. ¹H NMR spektar dobije se na uređajima *Bruker AM-250* (Bruker Co., Billerica, Massachusetts), *Bruker AM-300*, *Varian XL-300* (Varian Co., Palo Alto, California) ili *Varian Unity 400* pri oko 23 °C na 250, 300, ili 400 MHz za proton. Kemijski pomaci dani su u dijelovima na milijun (*parts per milion*) (δ) u odnosu na zaostali kloroform (7,26 ppm), dimetilsulfoksid (2,49 ppm), ili metanol (3,30 ppm) kao u internoj referenci. Oblike istaknutih vrijednosti i njihove opise označuje se na slijedeći način: *s* - singlet, *d* - dublet, *t* - triplet, *q* - kvartet (*quartet*), *m* - multiplct, *c* - kompleksna (*complex*); *br* - širok (*broad*); *app* - očita (*apparent*). Maseni spektri niske rezolucije dobiveni su pod termosprej (TS) uvjetima na uređaju *Fisons* (sada Micromass) *Trio 1000* maseni spektrometar (Micromass Inc., Beverly, Massachusetts), pod uvjetima kemijske ionizacije (*chemical ionization*, CI) na uređaju *Hewlett Packard 5989A* maseni spektrometar s čestičnim zračenjem (Hewlett Packard Co., Palo Alto, California), ili pod atmosferskim tlakom kemijskom ionizacijom (*atmospheric pressure chemical ionization*, APCI) na *Fisons* (sada Micromass) *Platforma IL* spektrometru. Optičke rotacije su dobivene na *Perkin-Elmer 241 MC* polarimetru (Perkin-Elmer, Norwalk, Connecticut) upotrebom standardne dužine puta od 1 dm na oko 23 °C u naznačenoj koncentraciji u naznačenom otapalu.

Tekućinsku kromatografiju na stupcu provodi se upotrebom ubrzanog protoka (*flash*-kromatografije) naznačenog otapala na ili *Baker*-ovom silikagelu (40 μm, J.T. Baker, Philipsburg, New Jersey) ili silikagelu 60 (EM Sciences, Gibbstown, New Jersey) u staklenim stupcima ili pod niskim tlakom dušika ili zraka u *Flash 40TM* ili *Flash 12TM* (Biotage, Charlottesville, Virginia) punjenja. Radijalnu kromatografiju provodi se uređajem *Chromatron* (Harrison Research, Palo Alto, California). Izrazi "koncentriran" i "otparen" odnose se na uklanjanje otapala rotacijskog otparivača pod tlakom vodene vakuumske pumpe ili pod sličnim tlakovima postignutim uređajima *Büchi B-171 Vacobox* (Brinkmann instruments, Inc., Westbury, New York) ili *Büchi B-177 Vacobox*, na temperaturi kupelji □ 50 °C. Reakcije u kojima je potreban plinoviti vodik pod tlakom znatno većem od 101,3 kPa (1 atmosfera) provodi se u uređaju *Parr hydrogen* (Parr Instrument Co., Moline, Illinois). Ako nije drugačije navedeno, reagensi su nabavljeni na tržištu.

PRIMJERI

Primjer 1

(R)-1-[4-(4-kinoksalin-2-il-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etanol



Korak A:

(R)-1-[4-(4-kinoksalin-2-il-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etil-acetat

U otopinu (R)-1-(4-klor-pirimidin-2-il)-etil-acetata (dobiven postupkom iz Priprave 5, 7,3 g, 36,2 mmol) u izopropanolu (240 ml) doda se trietilamin (10,1 ml, 72,4 mmol), a zatim i 2-(1-piperazinil)kinoksalin (10,1 g, 47,1 mmol; "*J. Med. Chem.*", 24, 93, (1981.)). Ovu smjesu miješa se na sobnoj temperaturi preko noći, a zatim koncentrira. Ostatak se razrijedi zasićenom vodenom otopinom natrij-bikarbonata i ekstrahira kloroformom (5 ×). Prikupljene organske ekstrakte suši se natrij-sulfatom, filtrira, otpari i pročisti *flash*-kromatografijom na stupcu (2 % metanol/kloroform), kako bi se dobilo 12,4 g (91 %) naslovnog spoja iz Primjera 1, Koraka A, u obliku žute pjene.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ 8,61 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,61 (td, 1H), 7,44 (td, 1H), 6,43 (d, 1H), 5,70 (q, 1H), 3,96-3,84 (c, 8H), 2,18 (s, 3H), 1,61 (d, 3H).
MS (Cl/NH₃) 379 (MH⁺).

Korak B:(R)-1-[4-(4-kinoksalin-2-il-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etanol

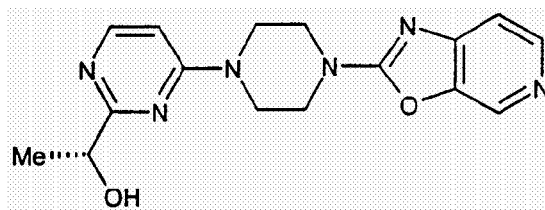
U otopinu (R)-1-[4-(4-kinoksalin-2-il-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etil-acetata (dobivenog postupkom iz Primjera 1, Koraka A, 14,1 g, 37,2 mmol) u 3:1:1 smjesi tetrahidrofuran/voda/metanola (375 ml) doda se litij-hidroksid hidrat (4,7 g, 112 mmol). Smjesu se 105 minuta miješa na sobnoj temperaturi, koncentrira i ekstrahira kloroformom (6 ×). Prikupljene organske ekstrakte suši se natrij-sulfatom, filtrira, otpari i pročisti *flash*-kromatografijom na stupcu (2 ×; 2 % metanol/kloroform), kako bi se dobilo 11,3 g (90 %) naslovnog spoja, u obliku blijedožute krutine, nakon tritracije s heksanima.

Talište: 106,5-108 °C.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ 8,62 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,61 (td, 1H), 7,44 (td, 1H), 6,45 (d, 1H), 4,75 (m, 1H), 3,95-3,85 (c, 8H), 1,54 (d, 3H).

MS (Cl/NH₃) 337 (MH⁺).

[α]_D + 15,3 (c 2,3, MeOH).

Primjer 2(R)-1-[4-(4-Oksazolo[5,4-c]piridin-2-il-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etanol**Korak A:**(R)-1-[4-(4-Oksazolo[5,4-c]piridin-2-il-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etil-butirat

U otopinu 2-(1-piperazinil)oksazolo[5,4-c]piridina (775 mg, 3,8 mmol; "J. Org. Chem.", 60, 5721, (1995.)) u izopropanolu (38 ml) doda se (R)-1-(4-klor-pirimidin-2-il)-etil-butirat (dobiven postupkom iz Priprave 7, 868 mg, 3,8 mmol), a zatim trietilamin (1,6 ml, 11,4 mmol). Ovu smjesu miješa se na refluksu preko noći, ohladi do sobne temperature i otpari. Ostatak se razrijedi zasićenom vodenom otopinom natrij-bikarbonata i ekstrahira kloroformom (3 ×). Prikupljene organske ekstrakte suši se natrij-sulfatom, filtrira, otpari i pročisti *flash*-kromatografijom na stupcu (2 ×; 3 % metanol/kloroform zatim 6→8 % metanol/etil-acetat, gdje simbol strelice, →, označuje gradijent), kako bi se dobilo 1,2 g (79 %) naslovnog spoja iz Primjera 2, Koraka A, u obliku blijedožutog ulja koje se skrućuje stajanjem.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ 8,67 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,44 (d, 1H), 5,70 (q, 1H), 3,85 (s, 8H), 2,42 (t, 2H), 1,78-1,61 (c, 2H), 1,60 (d, 3H), 0,98 (t, 3H).

MS (APCI) 397 (MH⁺).

Korak B:(R)-1-[4-(4-Oksazolo[5,4-c]piridin-2-il-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etanol

U otopinu (R)-1-[4-(4-oksazolo[5,4-c]piridin-2-il-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etil-butirata (dobivenog postupkom iz Primjera 2, Koraka A, 1,2 g, 3,0 mmol) u metanolu (30 ml) doda se kalij-karbonat (823 mg, 6,0 mmol). Ovu smjesu miješa se 5 sati na sobnoj temperaturi, razrijedi zasićenom vodenom otopinom amonij-klorida, koncentrira i ekstrahira kloroformom (3 ×). Prikupljene organske ekstrakte suši se natrij-sulfatom, filtrira, otpari i pročisti *flash*-kromatografijom na stupcu (6 % metanol/kloroform), kako bi se dobilo 915 mg (94 %) naslovnog spoja, u obliku bijele krutine, nakon tritracije s heksanima.

Talište: 181-183 °C.

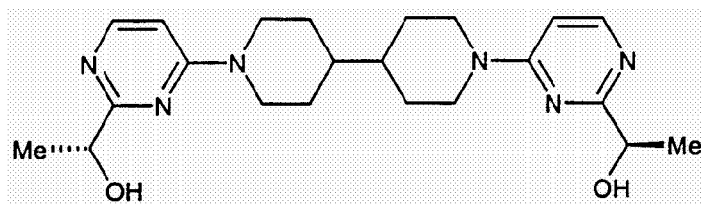
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,54 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 6,44 (d, 1H), 4,71 (q, 1H), 4,25 (br s, 1H), 3,86-3,83 (c, 8H), 1,50 (d, 3H).

MS (APCI) 327 (MH⁺).

[α]_D + 15,3 (c 0,5, MeOH).

Primjer 3

1*R*-(4-{1'-[2-(1*R*-Hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-[4,4']bipiperidinil-1-il}-pirimidin-2-il)-etanol



Smjesu (*R*)-1-(4-klor-pirimidin-2-il)-etanol (dobivenog postupkom iz Priprave 10, 100 mg, 0,63 mmol), 4,4'-bipiperidin-dihidroklorida (76 mg, 0,32 mmol) i trietilamina (0,44 ml, 3,2 mmol) u izopropanolu (3 ml) refluksira se preko noći i ohladi do sobne temperature. Reakcijsku smjesu razrijedi se zasićenom vodenom otopinom natrij-bikarbonata i ekstrahira kloroformom (4 ×). Prikupljene organske ekstrakte osuši se natrij-sulfatom, filtrira, otpari i pročisti *flash*-kromatografijom na stupcu (Biotage *Flash* 40S™, 5 % metanol/kloroform), kako bi se dobilo 110 mg (85 %) naslovnog spoja, u obliku bijele krutine.

Talište: 144-153 °C.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,14 (d, 2H), 6,36 (d, 2H), 4,67 (q, 2H), 4,53-4,28 (c, 4H), 2,84 (t, 4H), 1,82 (d, 4H), 1,49 (d, 6H), 1,43-1,40 (c, 2H), 1,30-1,18 (c, 4H).

MS (APCI) 413 (MH⁺).

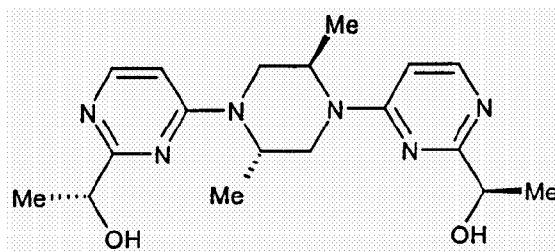
[α]_D +22,6 (c 1,0, MeOH).

Primjeri 4-8

Primjeri 4-8 dobiveni su iz odgovarajućih polaznih materijala analogno postupku iz Primjera 3.

Primjer 4

1*R*-(4-{4-[2-(1*R*-Hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanol

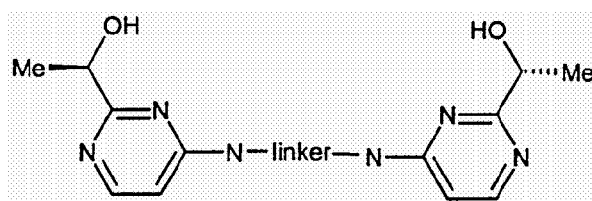


Talište: 153-155 °C.

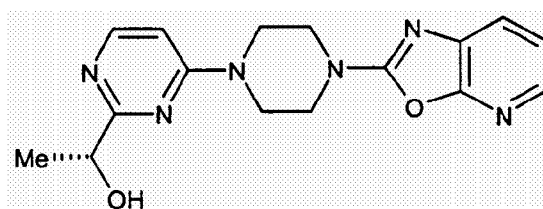
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,23 (d, 2H), 6,40 (d, 2H), 4,71 (m, 2H), 4,28 (dd, 2H), 3,51-3,45 (c, 4H), 1,51 (d, 6H), 1,23 (d, 6H).

MS (APCI) 359 (MH⁺).

[α]_D +18,6 (c 1,2, CHCl₃).



Primjer	N-linker-N	Talište (°C)	MS (MH ⁺)
5	<i>N,N'</i> -etilendiamin	141-143	333
6	[1,4]diazepan	136-138	345
7	4,4'-etilenbipiperidin		441
8	metil-piperidin-4-ilmetil-amin		373

Primjer 95 (*R*)-1-[4-(4-Oksazolo[5,4-b]piridin-2-il-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etanol**Korak A:**10 2-(1-Piperazinil)oksazolo[5,4-b]piridin

Smjesu 2-(tiometil)oksazolo[5,4-b]piridina (9,2 g, 55,5 mmol; "*J. Org. Chem.*", 60, 5721, (1995.)) i piperazina (23,9 g, 277 mmol), s malom količinom etil-acetata, kojeg se upotrebljava za ispiranje spoja niz stijenke tikvice, grije se 90 minuta na 90 °C. Reakcijsku smjesu hladi se do sobne temperature, razrijedi ~20 % zasićenom vodenom otopinom natrij-bikarbonata i ekstrahira kloroformom (4 ×). Prikupljene organske ekstrakte ispere se zasićenom vodenom otopinom natrij-bikarbonata (1 ×), osuši natrij-sulfatom, filtrira, otpari i pročisti *flash*-kromatografijom na stupcu (3 □ 5 % metanol/kloroform + 1 % amonij-hidroksid), kako bi se dobilo 9,1 g (81 %) naslovnog spoja iz Primjera 9, Koraka A, u obliku mutnobijele krutine.

20 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,92 (dd, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,10 (dd, 1H), 3,74-3,70 (c, 4H), 3,02-2,97 (c, 4H). MS (APCI) 205 (MH⁺).

Korak B:25 (*R*)-1-[4-(4-Oksazolo[5,4-b]piridin-2-il-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etil-butirat

U otopinu (*R*)-1-(4-klor-pirimidin-2-il)-etil-butirata (dobiven postupkom iz Priprave 7, 6,8 g, 29,9 mmol) i trietilamina (12,5ml, 89,6 mmol) u izopropanolu (100 ml) doda se 2-(1-piperazinil)oksazolo[5,4-b]piridin (dobiven postupkom iz Primjera 9, koraka A, 6,1 g, 29,9 mmol). Smjesu se miješa na refluksu preko noći, hladi do sobne temperature i otpari. Ostatak se razrijedi zasićenom vodenom otopinom natrij-bikarbonata i ekstrahira kloroformom (3 ×). Prikupljene organske ekstrakte osuši se natrij-sulfatom, filtrira, otpari i pročisti *flash*-kromatografijom na stupcu (1,5 □ 2 % metanol/kloroform), kako bi se dobilo 11,1 g (94 %) naslovnog spoja iz Primjera 9, Koraka B, u obliku žutog ulja, koje se skrućuje stajanjem.

35 ¹H NMR (CDCl₃, 3250 MHz) δ 8,28 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,25 (dd, 1H), 6,44 (d, 1H), 5,70 (q, 1H), 3,85 (app s, 8H), 2,42 (t, 2H), 1,78-1,61 (c, 2H), 1,60 (d, 3H), 0,98 (t, 3H). MS (APCI) 397 (MH⁺).

Korak C:(R)-1-[4-(4-Oksazolo[5,4-b]piridin-2-il-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etanol

- 5 U otopinu (R)-1-[4-(4-oksazolo[5,4-b]piridin-2-il-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etil-butirata (dobiven postupkom iz Primjera 9, Koraka B, 11,0 g, 27,6 mmol) u dioksanu (11,5 ml) doda se koncentrirana klorovodična kiselina (23 ml, 276 mmol). Ovu smjesu miješa se na sobnoj temperaturi preko noći, neutralizira 6N vodenom otopinom natrij-hidroksida i ekstrahira kloroformom (3 ×). Prikupljene organske ekstrakte suši se natrij-sulfatom, filtrira, otpari i pročisti *flash*-kromatografijom na stupcu (3,5 % metanol/kloroform), kako bi se dobilo 8,4 g (93 %) naslovnog spoja, u obliku bijele krutine.

Talište: 153-156 °C.

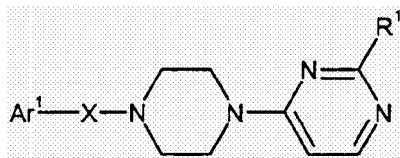
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,25 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,45 (d, 1H), 4,72 (q, 1H), 4,25 (br s, 1H), 3,85-3,82 (c, 8H), 1,51 (d, 3H).

15 MS (Cl/NH₃) 327 (MH⁺).

[α]_D +16,1 (c 1,0, MeOH).

Primjeri 10 do 15

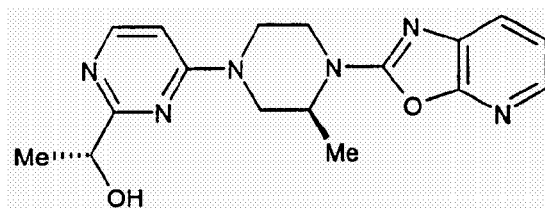
- 20 Primjere 10 do 15 dobije se iz odgovarajućih polaznih materijala, analogno postupku iz Primjera 9.



Primjer	X-Ar ¹	R ¹	Talište (°C)	MS (MH ⁺)
10	oksazolo[4,5-c]piridin-2-il	(R)-CH(CH ₃)OH	178-180	327
11	oksazolo[4,5-c]piridin-2-il	-C(CH ₃) ₂ OH	181-184	341
12	oksazolo[4,5-c]piridin-2-il	(±)-CH(CH ₃)OH	153-158	327
13	oksazolo[4,5-c]piridin-2-il	(S)-CH(CH ₃)OH	175-179	327
14	kinoksalin-2-il	(±)-CH(CH ₃)OH	102-105	337
15	(5-jod)-benzoksazol-2-il	(R)-CH(CH ₃)OH		452

Primjer 16

- 25 1R-[4-(3S-Metil-4-oksazolo[5,4-b]piridin-2-il-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etanol

**Korak A:**

- 30 (S)-2-(4-Benzil-2-metil-piperazin-1-il)-oksazolo[5,4-b]piridin

Smjesu 2-(tiometil)oksazolo[5,4-b]piridina (44 g, 264 mmol; "J. Org. Chem.", 60, 5721, (1995.)) i (S)-1-benzil-3-metil-piperazina (25 g, 132 mmol; "J. Org. Chem.", 60, 4177, (1995.)) miješa se 3 dana na 130°C, hladi do sobne temperature i pročisti *flash*-kromatografijom na stupcu (17→83 % etil-acetat/heksani), kako bi se dobilo 30 g(74 %) naslovnog spoja iz Primjera 16, Koraka A, u obliku tamnožutog ulja.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,89 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,34-7,25 (c, 5H), 7,10 (dd, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,11 (d, 1H), 3,59 (d, 1H), 3,52-3,45 (c, 2H), 2,90 (d, 1H), 2,73 (d, 1H), 2,32 (dd, 1H), 2,21 (td, 1H), 1,41 (d, 3H).
MS (APCI) 309 (MH⁺).

Korak B:

(S)-2-(2-Metil-piperazin-1-il)-oksazolo[5,4-b]piridin

U otopinu (S)-2-(4-benzil-2-metil-piperazin-1-il)-oksazolo[5,4-b]piridina (dobiven postupkom iz Primjera 16, koraka A, 30 g, 97 mmol) u metanolu (970 ml) doda se klorovodik (5,85 M u metanolu, 20 ml, 1 mmol), amonij-formijat (122 g, 1,95 mol) i 10 % paladija na ugljiku (60 g, 200 %, težinski). Ovu smjesu miješa se 50 min pod refluksom, hladi i filtrira kroz celit. Filtrat se koncentrira, razrijedi zasićenom vodenom otopinom natrij-bikarbonata i ekstrahira kloroformom (1 ×), a zatim 10 % izopropanol/kloroformom (4 ×). Prikupljene organske ekstrakte osuši se natrij-sulfatom, filtrira i otpari, kako bi se dobilo 16 g (76 %) naslovnog spoja iz Primjera 16, Koraka B, u obliku zelenog ulja.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,89 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,11 (d, 1H), 3,35 (td, 1H), 3,09-3,03 (c, 2H), 2,85 (d, 1H), 2,82 (td, 1H), 1,38 (d, 3H).
MS (APCI) 219 (MH⁺).

Korak C:

1R-[4-(3S-Metil-4-oksazolo[5,4-b]piridin-2-il)-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il]-etil-butirat

Smjesu (S)-2-(2-metil-piperazin-1-il)-oksazolo[5,4-b]piridina (dobiven postupkom iz Primjera 16, Koraka B, 10 g, 45,9 mmol), (R)-1-(4-klor-pirimidin-2-il)-etil-butirata (dobiven postupkom iz Priprave 7, 9,5 g, 41,7 mmol) i trietilamina (17,3 ml, 125 mmol) u izopropanolu (230 ml) grije se 30 sati pod refluksom, hladi do sobne temperature, razrijedi zasićenom vodenom otopinom natrij-bikarbonata i ekstrahira kloroformom (4 ×). Prikupljene organske ekstrakte suši se natrij-sulfatom, filtrira, otpari i pročisti *flash*-kromatografijom na stupcu (1,5 % metanol/kloroform), kako bi se dobilo 16 g (93 %) naslovnog spoja iz Primjera 16, Koraka C, u obliku žutog ulja.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,23 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 6,39 (d, 1H), 5,67 (q, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,18 (dt, 1H), 3,51 (td, 1H), 3,41 (dd, 1H), 3,17 (td, 1H), 2,39 (t, 2H), 1,72-1,59 (c, 2H), 1,57 (d, 3H), 1,30 (d, 3H), 0,95 (t, 3H).
MS (APCI) 411 (MH⁺).

Korak D:

1R-[4-(3S-Metil-4-oksazolo[5,4-b]piridin-2-il)-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il]-ctanol

Smjesu 1R-[4-(3S-metil-4-oksazolo[5,4-b]piridin-2-il)-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il]-etil-butirata (dobiven postupkom iz Primjera 16, Koraka C, 16 g, 39,0 mmol) i kalij-karbonata (10,8 g, 78,1 mmol) u metanolu (195 ml) miješa se 4 sata na sobnoj temperaturi, razrijedi zasićenom vodenom otopinom natrij-bikarbonata i ekstrahira kloroformom (1 ×), a zatim 10 % izopropanol/kloroformom (3 ×). Prikupljene organske ekstrakte suši se natrij-sulfatom, filtrira, otpari i pročisti *flash*-kromatografijom na stupcu (1 □ 2,5 % metanol/kloroform), kako bi se dobilo 8,9 g (67 %) naslovnog spoja, u obliku bijele krutine.

Talište: 147-149 °C.

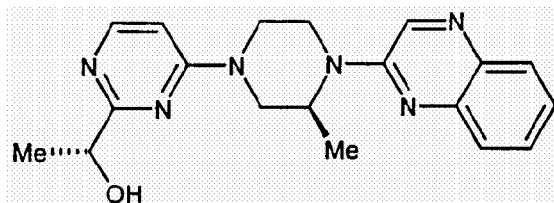
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,24 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,14 (dd, 1H), 6,42 (d, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,25 (d, 1H), 4,21 (dt, 1H), 3,54 (td, 1H), 3,46 (dd, 1H), 3,24 (td, 1H), 1,51 (d, 3H), 1,33 (d, 3H).
MS (APCI) 411 (MH⁺).
[α]_D +70,4 (c 1,1, MeOH).

Primjeri 17 do 25

Primjere 17 do 25 dobije se iz odgovarajućih polaznih materijala, analogno postupku iz Primjera 16.

5 Primjer 17

1*R*-[4-(3*S*-Metil-4-kinoksalin-2-il-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etanol



10

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,56 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,41 (t, 1H), 6,42 (d, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,38-4,23 (c, 2H), 3,64-3,52 (c, 2H), 3,38 (m, 1H), 1,52 (d, 3H), 1,30 (d, 3H).

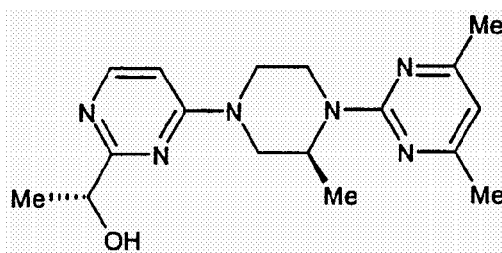
MS (APCI) 351 (MH⁺).

15 [α]_D +57,0 (c 1,2, CHCl₃).

Primjer 18

1*R*-{4-[4-(4,6-Dimetil-pirimidin-2-il)-3*S*-metil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol

20



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,18 (d, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,70 (q, 1H), 4,60 (dt, 1H), 4,37 (br s, 1H), 4,36-4,12 (c, 2H), 3,40 (dd, 1H), 3,34 (td, 1H), 3,16 (td, 1H), 2,28 (s, 6H), 1,51 (d, 3H), 1,16 (d, 3H).

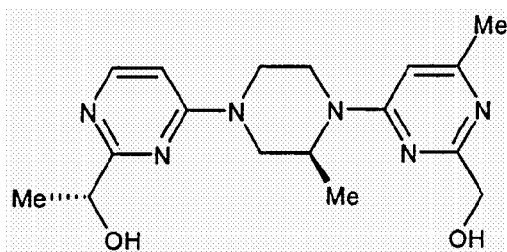
25 MS (APCI) 329 (MH⁺).

[α]_D +78,8 (c 1,6, MeOH).

Primjer 19

1*R*-{4-[4-(2-Hidroksimetil-6-metil-pirimidin-4-il)-3*S*-metil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol

30

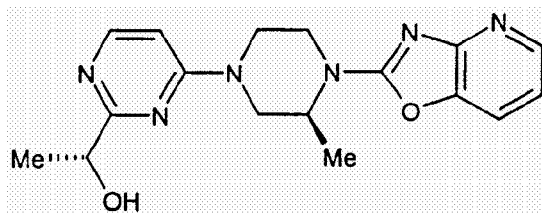


¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,23 (d, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,71 (q, 1H), 4,58 (s, 3H), 4,36-4,18 (c, 4H), 3,86 (br s, 1H), 3,57 (dd, 1H), 3,46 (td, 1H), 3,32 (td, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,51 (d, 3H), 1,22 (d, 3H).

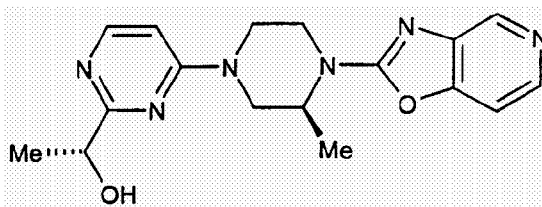
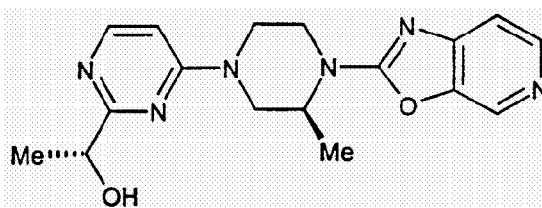
35

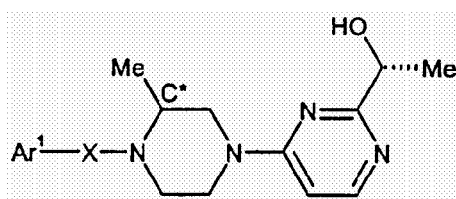
MS (APCI) 345 (MH⁺).

[α]_D +72,6 (c 1,1, MeOH).

Primjer 201*R*-[4-(3*S*-Metil-4-oksazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il]-etanol

Talište: 158-161 °C.

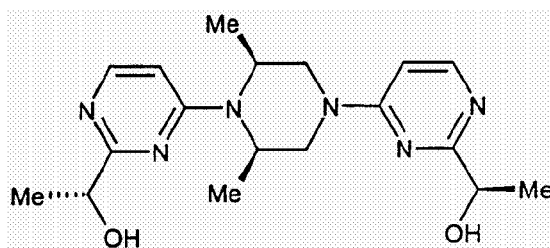
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,22-8,15 (c, 2H), 7,40 (dd, 1H), 6,86 (dd, 1H), 6,40 (d, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,44-4,20 (c, 3H), 4,18 (dt, 1H), 3,50 (td, 1H), 3,41 (dd, 1H), 3,19 (td, 1H), 1,45 (d, 3H), 1,26 (d, 3H).MS (APCI) 341 (MH⁺).[α]_D +58,2 (c 1,1, MeOH).**Primjer 21**1*R*-[4-(3*S*-Metil-4-oksazolo[4,5-*c*]piridin-2-il)-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il]-etanol¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,68 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,25 (dd, 1H), 6,42 (d, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,32-4,23 (c, 2H), 4,17 (dt, 1H), 3,56 (td, 1H), 3,47 (dd, 1H), 3,24 (td, 1H), 1,51 (d, 3H).MS (APCI) 341 (MH⁺).[α]_D +57,9 (c 1,6, MeOH).**Primjer 22**1*R*-[4-(3*S*-Metil-4-oksazolo[5,4-*c*]piridin-2-il)-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il]-etanol¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,56 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 6,43 (d, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,26-4,20 (c, 2H), 3,58 (td, 1H), 3,48 (dd, 1H), 3,26 (td, 1H), 1,51 (d, 3H), 1,34 (d, 3H).MS (APCI) 341 (MH⁺).[α]_D +61,1 (c 1,0, MeOH).



Primjer	X-Ar ¹	C*	Talište (°C)	MS (MH ⁺)
23	kinoksalin-2-il	R		351
24	(2-[C(CH ₃) ₂ OH])-pirimidin-4-il	S		359
25	benzoksazol-2-il	S		340

Primjer 26

5 1R-(4-{4-[2-(1R-Hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanol

**Postupak 1:**

10 U otopinu 1R-[4-(2R,6S-dimetil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etil-butirata (dobiven postupkom iz Priprave 4, 72,8 g, 238 mmol) i trietilamina (50 ml, 357 mmol) u izopropanolu (793 ml) doda se (R)-1-(4-klor-pirimidin-2-il)-etil-butirat (dobiven postupkom iz Priprave 7, 54,3 g, 238 mmol). Ovu smjesu miješa se pod refluksom 12 sati i koncentrira. Ostatak se otopi u 3:1:1 smjesi tetrahidrofuran/metanol/voda (1200 ml) te se doda litij-hidroksid hidrat (60 g, 1,43 mol).
 15 Ovu smjesu miješa se 2,5 sata na sobnoj temperaturi, blago koncentrira, razrijedi zasićenom vodenom otopinom natrij-bikarbonata i ekstrahira 10 % izopropanol/kloroformom (6 ×). Prikupljene organske ekstrakte osuši se natrij-sulfatom, filtrira i otpari. Ostatak se razrijedi 1:1 etil-acetat/metanolom (1100 ml) i 1 sat miješa na sobnoj temperaturi. Talog se prikupi filtracijom, a filtrat se koncentrira do oko 850 ml. Nakon 1 sata nastane još taloga, te se taj materijal prikupi filtracijom. Filtrat se blago koncentrira te se doda etil-acetat. Nakon 1 sata ponovo nastane još taloga te se taj materijal prikupi filtracijom. Ovo se ponovi još jednom, kako bi se dobilo ukupno 65,9 g (77 %) naslovnog spoja, u obliku bijele
 20 krutine.

Talište: 163-164,5 °C.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,24 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,36 (d, 1H), 4,74-4,70 (c, 2H), 4,70-4,50 (c, 2H), 4,50-4,30 (c, 2H), 4,30 (d, 1H), 4,27 (d, 1H), 3,31 (dt, 2H), 1,51 (d, 6H), 1,26 (d, 6H).

25 MS (APCI) 359 (MH⁺).

[α]_D +42,3 (c 1,0, MeOH).

Postupak 2, Korak A:

30 1R-(4-{4-[2-(1R-Butiriloksi-etil)-pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etil-butirat

U otopinu (R)-2-(1-butiriloksi-etil)-3H-pirimidin-4-ona (828 g, 3,9 mol) u diklormetanu (50 l) doda se trietilamin (576 ml, 4,1 mol), a dobivenu otopinu hladi se do 5 °C. Otopinu trifluormetansulfonanhidrida (729 ml, 4,3 mol) u diklormetanu (6 l) doda se polako, kako bi se unutarnju temperaturu zadržalo na < 10 °C. Nakon što se adicija dovrši, pomoću TLC se procijeni je li reakcija potpuno dovršena i ugašena dodavanjem vode (5,3 l). Organski sloj se odvoji, ispere vodom (20 l) i zasićenom vodenom otopinom natrij-bikarbonata (20 l) te osuši natrij-sulfatom. Zatim se ovu otopinu polako dodaje u otopinu soli R-[4-(2R,6S-dimetil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etil-butirat-dibenzoil-L-tartarata (dobiven postupkom iz Priprave 15, 2,49 kg, 3,75 mol) i trietilamina (1,6 l, 11,6 mol) u dimetilacetamidu (18

l), tako da se unutarnju temperaturu zadrži na $< 10^{\circ}\text{C}$. Dobivenu otopinu miješa se 12 sati na 10°C , a zatim razrijedi etil-acetatom (40 l) i vodom (27 l). Vodeni sloj se ukloni, a organski sloj se $2 \times$ ispere vodom (40 l) i $1 \times$ slanom vodom (20 l), a zatim suši natrij-sulfatom. Dobivenu otopinu blago se koncentrira (8 l), a zatim doda heksane (23 l). Dobivenu suspenziju se pusti da 12 sati granulira, a zatim je se filtrira kroz pamuk. Krutine su suši pod vakuumom (40°C), kako bi se dobilo 1178 g (63 %) naslovnog spoja iz Primjera 26, Postupka 2, Koraka A, u obliku bijele krutine.

^1H NMR i MS podaci za ovaj spoj su u skladu s istima za Primjer 266.

Postupak 2, Korak B:

1R-(4-{4-[2-(1R-Hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanol

U otopinu 1R-(4-{4-[2-(1R-butiriloksi-etil)-pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etil-butirata (dobiven postupkom iz Primjera 26, Postupka 2, Koraka A, 1140 g, 2,28 mol) u izopropanolu (11,4 l) doda se 40 % vodenu otopinu kalij-hidroksida (800 ml) na sobnoj temperaturi. Dobivenu otopinu miješa se 16 sati, a zatim razrijedi vodom (5 l) i diklormetanom (4 l). Organski sloj se odvoji, a vodeni sloj ekstrahira se diklormetanom (4 l). Prikupljene organske slojeve $2 \times$ se ispere 1 M vodenom otopinom natrij-hidroksida (10 l) te $2 \times$ vodom (5 l), blago koncentrira (5 l), razrijedi etil-acetatom (4 l) te ponovo blago koncentrira (6 l). Doda se heksane (10 l), a dobiveni talog miješa se 12 sati pod reflusom, hladi do sobne temperature i filtrira. Dobivenu krutinu suši se pod vakuumom, kako bi se dobilo 758 g (93 %) naslovnog spoja, u obliku bijele krutine.

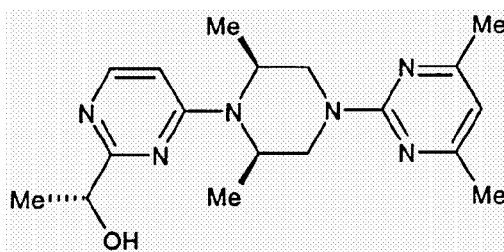
Talište, ^1H NMR, MS te podaci o zakretanju ravnine polarizacije za ovaj spoj u skladu su s onim iz Primjera 26, Postupka 1.

Primjeri 27 do 62

Primjere 27 do 62 dobije se iz odgovarajućih polaznih materijala, analogno postupku iz Primjera 26.

Primjer 27

1R-{4-[4-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol



Talište: $150,5\text{--}152^{\circ}\text{C}$.

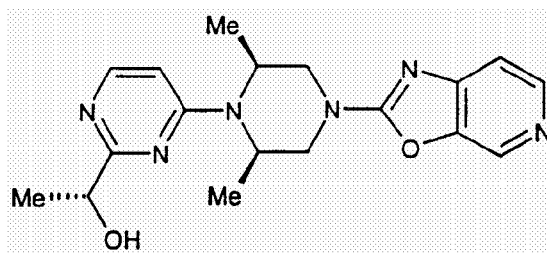
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8,14 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,83 (d, 2H), 4,72-4,52 (c, 3H), 3,30 (dd, 2H), 2,28 (s, 6H), 1,46 (d, 3H), 1,23 (d, 6H).

MS (APCI) 353 (MH^+).

$[\alpha]_{\text{D}} +12,0$ (c 1,3, MeOH).

Primjer 28

1*R*-[4-(2*R*,6*S*-Dimetil-4-oksazolo[5,4-*c*]piridin-2-il)-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il]-etanol



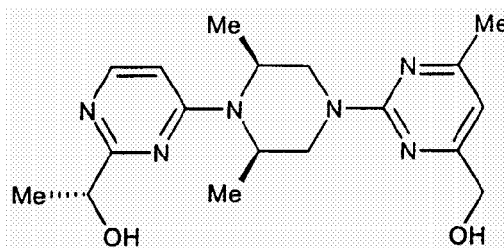
¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8,53 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,34 (dd, 1H), 6,68 (d, 1H), 4,90-4,72 (c, 2H), 4,69 (q, 1H), 4,32 (d, 2H), 3,56 (dd, 2H), 1,47 (d, 3H), 1,33 (d, 6H).

MS (APCI) 343 (MH⁺).

[α]_D +8,1 (c 1,3, MeOH).

Primjer 29

1*R*-{4-[4-(4-Hidroksimetil-6-metil-pirimidin-2-il)-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol



Talište: 139-141 °C.

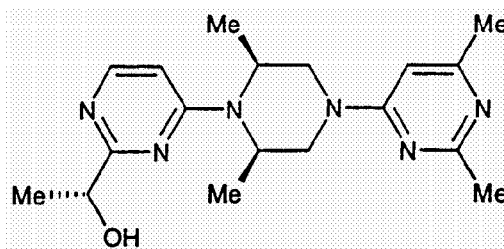
¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8,24 (d, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,84 (d, 2H), 4,77-4,53 (c, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,24 (dd, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,61 (d, 3H), 1,32 (d, 6H).

MS (APCI) 359 (MH⁺).

[α]_D +14,8 (c 1,0, MeOH).

Primjer 30

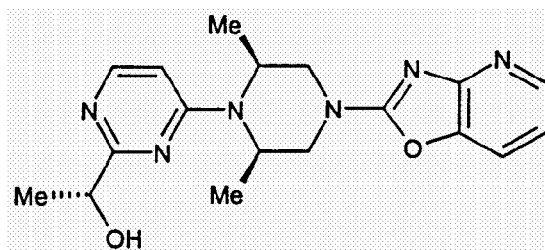
1*R*-{4-[4-(2,6-Dimetil-pirimidin-4-il)-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol



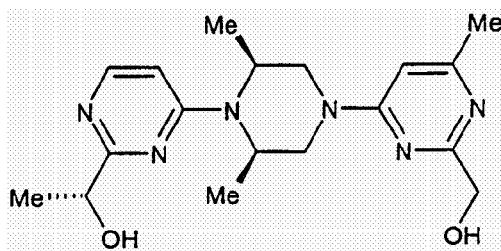
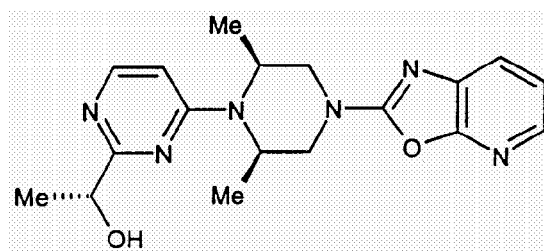
¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8,22 (d, 1H), 6,36 (d, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,65-4,50 (c, 2H), 4,42-4,28 (c, 3H), 3,24 (dd, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,52 (d, 3H), 1,26 (d, 6H).

MS (APCI) 343 (MH⁺).

[α]_D +11,4 (c 0,8, MeOH).

Primjer 311*R*-[4-(2*R*,6*S*-Dimetil-4-oksazolo[4,5-*b*]piridin-2-il-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etanol

Talište: 231-233 °C.

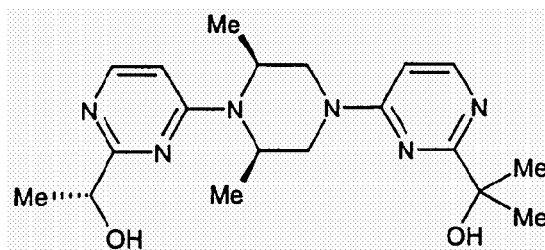
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,26-8,23 (c, 2H), 7,47 (d, 1H), 6,94 (dd, 1H), 6,39 (d, 1H), 4,75-4,53 (c, 2H), 4,72 (q, 1H), 4,35 (d, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,44 (dd, 2H), 1,51 (d, 3H), 1,34 (d, 6H).MS (APCI) 355 (MH⁺).[α]_D +8,0 (c 0,8, MeOH).**Primjer 32**1*R*-{4-[4-(2-Hidroksimetil-6-metil-pirimidin-4-il)-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8,16 (d, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,63 (d, 1H), 4,85-4,63 (c, 2H), 4,67 (q, 1H), 4,58 (d, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,26 (dd, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,46 (d, 3H), 1,24 (d, 6H).MS (APCI) 359 (MH⁺).[α]_D +11,8 (c 0,9, MeOH).**Primjer 33**1*R*-[4-(2*R*,6*S*-Dimetil-4-oksazolo[5,4-*b*]piridin-2-il-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etanol

Talište: 204-207 °C.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,25 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,39 (d, 1H), 4,80-4,57 (c, 2H), 4,73 (q, 1H), 4,30 (d, 2H), 3,42 (dd, 2H), 1,51 (d, 3H), 1,35 (d, 6H).MS (APCI) 355 (MH⁺).[α]_D +7,5 (c 0,7, MeOH).

Primjer 34

2-(4-{4-[2-(1*R*-Hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-propan-2-ol



Talište: 138-140 °C.

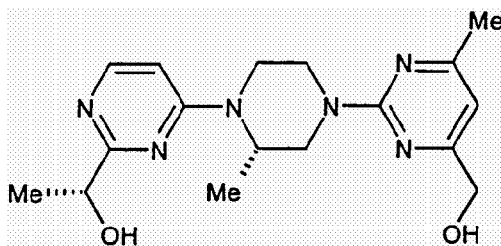
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,23 (d, 2H), 6,45 (d, 1H), 6,36 (d, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,67-4,33 (c, 4H), 4,30 (d, 1H), 3,31 (dd, 2H), 1,53 (s, 6H), 1,51 (d, 3H), 1,25 (d, 6H).

MS (APCI) 737 (MH⁺).

[α]_D +15,5 (c 1,2, MeOH).

Primjer 35

1*R*-(4-[4-(4-Hidroksimetil-6-metil-pirimidin-2-il)-2*S*-metil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il)-etanol



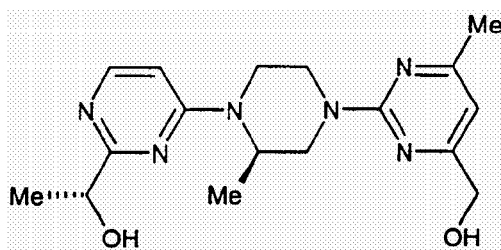
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,18 (d, 1H), 6,36 (d, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,69 (q, 1H), 4,60-4,53 (c, 3H), 4,52 (s, 2H), 4,38-4,18 (c, 2H), 3,63 (m, 1H), 3,40-3,29 (c, 2H), 3,24 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,49 (d, 3H), 1,20 (d, 3H).

MS (APCI) 345 (MH⁺).

[α]_D +66,5 (c 1,0, MeOH).

Primjer 36

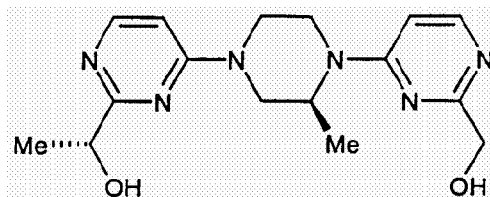
1*R*-(4-[4-(4-Hidroksimetil-6-metil-pirimidin-2-il)-2*R*-metil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il)-etanol



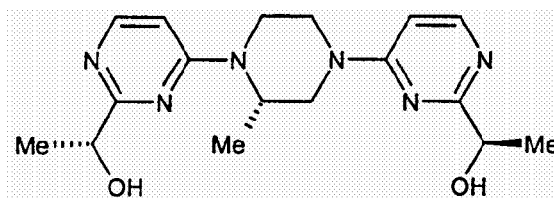
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,21 (d, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,67-4,54 (c, 3H), 4,54 (s, 2H), 4,34 (d, 1H), 4,20 (d, 1H), 3,58 (br s, 1H), 3,42-3,32 (c, 2H), 3,26 (td, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,51 (d, 3H), 1,21 (d, 3H).

MS (APCI) 345 (MH⁺).

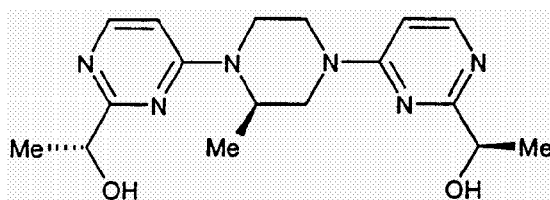
[α]_D -35,0 (c 1,1, MeOH).

Primjer 371*R*-(4-{4-[2-(2-Hidroksimetil-pirimidin-4-il)-3*S*-metil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol

Talište: 178-181 °C.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,23 (d, 2H), 6,38 (d, 2H), 4,60 (q, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,56 (m, 1H), 4,28-4,15 (c, 4H), 3,72 (br s, 1H), 3,58 (dd, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,33 (td, 1H), 1,51 (d, 3H), 1,23 (d, 3H).MS (APCI) 331 (MH⁺).[α]_D +88,9 (c 1,1, MeOH).**Primjer 38**1*R*-(4-{4-[2-(1*R*-Hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2*S*-metil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanol

Talište: 158-160 °C.

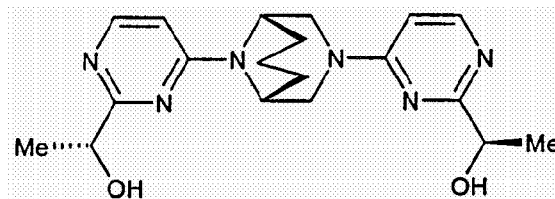
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,24 (d, 2H), 6,39 (d, 1H), 6,38 (d, 1H), 4,71 (m, 2H), 4,55 (br s, 1H), 4,32-4,16 (c, 5H), 3,60 (dd, 1H), 3,48 (td, 1H), 3,38 (td, 1H), 1,52 (d, 6H), 1,24 (d, 3H).MS (APCI) 345 (MH⁺).[α]_D +82,5 (c 1,0, MeOH).**Primjer 39**1*R*-(4-{4-[2-(1*R*-Hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2*R*-metil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanol

Talište: 155-157 °C.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,24 (d, 2H), 6,39 (d, 1H), 6,38 (d, 1H), 4,73 (m, 2H), 4,58 (br s, 1H), 4,32-4,16 (c, 5H), 3,59 (dd, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 1,52 (d, 6H), 1,25 (d, 3H).MS (APCI) 345 (MH⁺).[α]_D -30,4 (c 0,9, MeOH).

Primjer 40

1*R*-(4-{3-[2-(1*R*-Hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-3,9-diaza-biciklo[3.3.1]non-9-il}-pirimidin-2-il)-etanol



Talište: 151-158 °C.

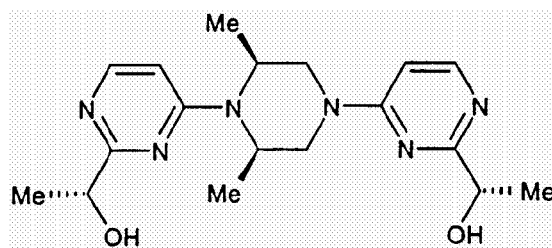
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,24 (d, 2H), 6,42 (d, 1H), 6,41 (d, 1H), 4,72 (m, 2H), 4,48-4,18 (c, 2H), 4,29 (dd, 2H), 3,28 (d, 2H), 2,03 (m, 1H), 1,98-1,82 (c, 4H), 1,58 (m, 1H), 1,51 (d, 3H), 1,50 (d, 3H).

MS (APCI) 371 (MH⁺).

[α]_D +27,6 (c 0,9, MeOH).

Primjer 41

1*R*-(4-{4-[2-(1*S*-Hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanol



Talište: 222-223 °C.

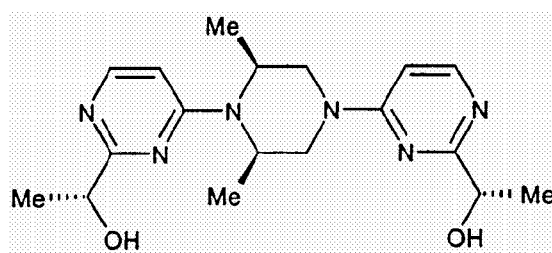
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,24 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,36 (d, 1H), 4,75-4,51 (c, 4H), 4,50-4,30 (c, 4H), 3,31 (dt, 2H), 1,51 (d, 6H), 1,26 (d, 6H).

MS (APCI) 359 (MH⁺).

[α]_D -3,4 (c 0,5, CHCl₃).

Primjer 42

1*S*-(4-{4-[2-(1*R*-Hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanol

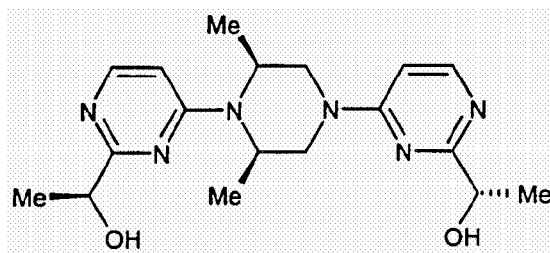


Talište: 224-226 °C.

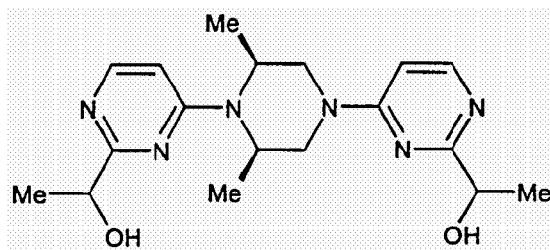
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,24 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,36 (d, 1H), 4,76-4,51 (c, 4H), 4,50-4,23 (c, 4H), 3,33 (dt, 2H), 1,51 (d, 6H), 1,25 (d, 6H).

MS (APCI) 359 (MH⁺).

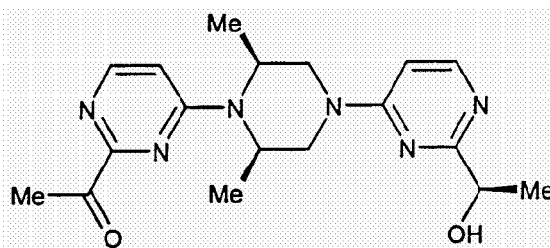
[α]_D +64,2 (c 0,5, CHCl₃).

Primjer 431*S*-4-{4-[2-1*S*-Hidroksi-etil]-pirimidin-4-il}-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanol

Talište: 164-165,5 °C.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,24 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,36 (d, 1H), 4,75-4,51 (c, 4H), 4,50-4,23 (c, 4H), 3,47-3,28 (c, 2H), 1,51 (d, 6H), 1,25 (d, 6H).MS (APCI) 359 (MH⁺).[α]_D -43,8 (c 1,0, MeOH).**Primjer 44**1*RS*-(4-{4-[2-(1*RS*-Hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2*R**,6*S*-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanol

Talište: 180-186 °C.

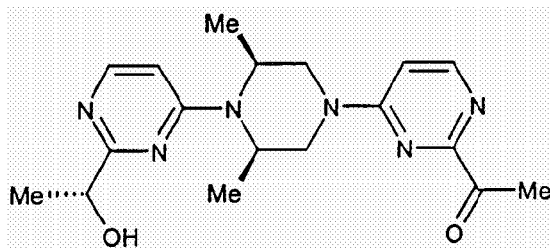
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,24 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,36 (d, 1H), 4,75-4,51 (c, 4H), 4,50-4,23 (c, 4H), 3,47-3,28 (c, 2H), 1,51 (d, 6H), 1,25 (d, 6H).MS (APCI) 359 (MH⁺).**Primjer 45**1-(4-{4-[2-(1*R*-Hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanol

Talište: 123-127 °C.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,41 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,47 (d, 1H), 4,75-4,53 (c, 3H), 4,52-4,28 (c, 2H), 4,26 (m, 1H), 3,36-3,29 (c, 2H), 2,68 (s, 3H), 1,51 (d, 3H), 1,28 (d, 6H).MS (APCI) 357 (MH⁺).[α]_D +19,4 (c 1,0, MeOH).

Primjer 46

1-(4-{4-[2-(1*R*-Hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanon



Talište: 150-164 °C.

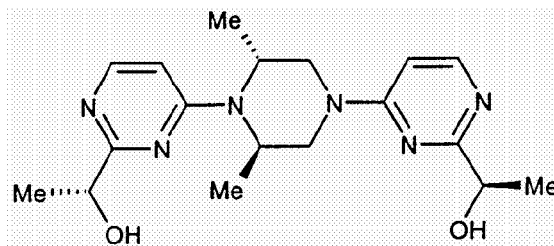
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,40 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,37 (d, 1H), 4,74-4,52 (c, 3H), 4,51-4,31 (c, 2H), 4,29 (m, 1H), 3,36 (dd, 2H), 2,69 (s, 3H), 1,51 (d, 3H), 1,27 (d, 6H).

MS (APCI) 357 (MH⁺).

[α]_D +21,8 (c 1,1, MeOH).

Primjer 47

1*R*-(4-{4-[2-(1*R*-Hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2*R*,6*R*-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanol



Talište: 168-171 °C.

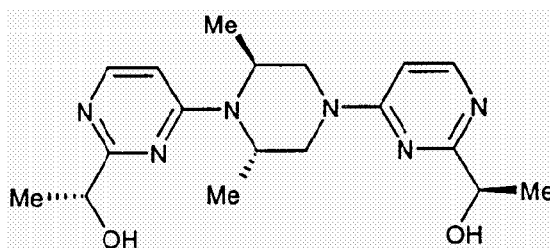
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,27 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,30 (d, 1H), 4,78-4,69 (c, 2H), 4,68-4,28 (c, 5H), 3,83-3,69 (c, 2H), 3,54 (m, 1H), 1,53 (d, 3H), 1,52 (d, 3H), 1,43-1,22 (c, 6H).

MS (APCI) 359 (MH⁺).

[α]_D +92,2 (c 0,5, MeOH).

Primjer 48

1*R*-(4-{4-[2-(1*R*-Hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2*S*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanol

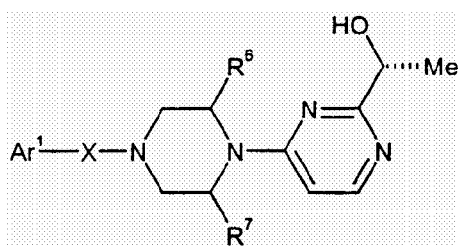


Talište: 168-178 °C.

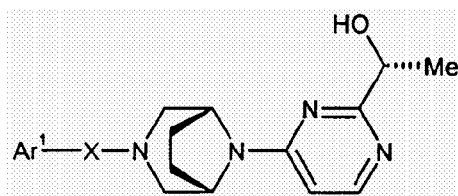
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,26 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 6,32 (d, 1H), 6,29 (d, 1H), 4,78-4,68 (c, 2H), 4,65-4,27 (c, 5H), 3,82-3,71 (c, 2H), 3,55 (m, 1H), 1,52 (d, 3H), 1,51 (d, 3H), 1,43-1,20 (d, 6H).

MS (APCI) 359 (MH⁺).

[α]_D -32,4 (c 0,7, MeOH).



Primjer	X-Ar ¹	R ⁶	R ⁷	Talište (°C)	MS (MH ⁺)
49	benzoksazol-2-il	(R)-Me	(S)-Me		354
50	benzotiazol-2-il	(R)-Me	(S)-Me		370
51	oksazolo[4,5-c]piridin-2-il	(R)-Me	(S)-Me		355
52	kinoksalin-2-il	(R)-Me	H		351
53	kinoksalin-2-il	(S)-Me	H		351
54	kinoksalin-2-il	(R)-Me	(S)-Me		365
55	(4,6-dimetil)-pirimidin-2-il	H	H	132-133	315
56	(4,6-dimetil)-pirimidin-2-il	(S)-Me	H		329
57	(2,6-dimetil)-pirimidin-4-il	H	H	125,5-127	314
58	(2-hidroksimetil)-pirimidin-4-il	(S)-Me	H	146-148	331
59	(2-hidroksimetil)-pirimidin-4-il	(R)-Me	(S)-Me	168-171	345
60	(2-hidroksimetil-6-metil)-pirimidin-4-il	(S)-Me	H		345

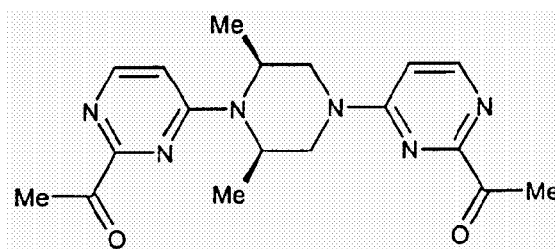


Primjer	X-Ar ¹	Talište (°C)	MS (MH ⁺)
61	(4-hidroksimetil-6-metil)-pirimidin-2-il		357
62	(R)-[2-(1-hidroksi-etil)]-pirimidin-4-il		357

Primjer 63

5

1-{4-[4-(2-Acetil-pirimidin-4-il)-2*R**,6*S**-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanon



Smjesu 1*S*-(4-{4-[2-(1*R*-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanola (dobiven postupkom iz Primjera 42, 1,05 g, 2,93 mmol) i mangan(IV)-oksida (5,15 g, 59,3 mmol) u dikloretanu (28 ml) grije se 7 sati pod refluksom i filtrira kroz celit (vruću). Filtrat se koncentrira i pročisti *flash*-kromatografijom na stupcu (*Flash* 40M™, 5 % metanol/kloroform), kako bi se dobilo 0,67 g (64 %) naslovnog spoja, u obliku bijele krutine.

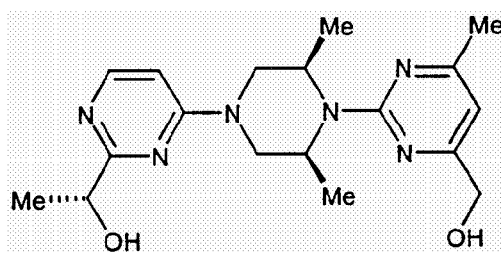
Talište: > 235 °C (dec).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,42 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,57 (d, 1H), 4,81-4,36 (c, 4H), 3,39 (dd, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 1,29 (d, 6H).

MS (APCI) 355 (MH⁺).

Primjer 64

1*R*-(4-[4-(4-hidroksimetil-6-metil-pirimidin-2-il)-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il)-etanola



Korak A:

1*R*-(4-[4-(*tert*-Butoksikarbonilamino-*tert*-butoksikarbonilimino-metil)-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il)-etil-butirat

U smjesu 1*R*-(4-(3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il)-etil-butirata (dobiven postupkom iz Priprave 3, 10 g, 32,7 mmol), *N,N*-bis(*tert*-butoksikarbonil)tioureje (8,6 g, 32,7 mmol; "Synth. Commun.", 23, 1443, (1993.)) i trietilamina (9,0 ml, 65,4 mmol) u dimetilformamidu (110 ml), na 0 °C, doda se živa(II)-klorid (9,8 g, 36,0 mmol). Ovu smjesu miješa se preko noći uz grijanje do sobne temperature, razrijedi etil-acetatom i ispere vodom (3 ×) i slanom vodom (1 ×). Organsku fazu suši se natrij-sulfatom, filtrira i otpari, kako bi se dobilo 17,9 g (100 %) naslovnog spoja iz Primjera 64, Koraka A, u obliku žute pjene.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9,61 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 6,37 (d, 1H), 5,66 (q, 1H), 4,51-4,14 (c, 4H), 3,36-3,23 (c, 2H), 2,37 (t, 2H), 1,75-1,60 (c, 2H), 1,55 (d, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,46 (s, 9H), 1,28 (d, 3H), 1,26 (d, 3H), 0,94 (t, 3H).

MS (APCI) 549 (MH⁺).

Korak B:

Sol 1*R*-(4-(4-Karbamimidoil-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il)-etil-butirata i trifluoroctene kiseline

Smjesu 1*R*-(4-[4-(*tert*-butoksikarbonilamino-*tert*-butoksikarbonilimino-metil)-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il)-etil-butirata (dobiven postupkom iz Primjera 64, Koraka A, 17,9 g, 32,7 mmol) u 3:1 smjesi diklormetan/trifluoroctena kiseline (300 ml) miješa se preko noći na sobnoj temperaturi i koncentrira, kako bi se dobilo ~36 g naslovnog spoja iz Primjera 64, Koraka B, u obliku ulja, koje se upotrebljava kako takvo.

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,24 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 5,69 (q, 1H), 4,19-4,10 (c, 4H), 3,79-3,42 (c, 2H), 2,45 (t, 2H), 1,67-1,45 (c, 2H), 1,63 (d, 3H), 1,32-1,25 (c, 6H), 0,95 (t, 3H).

MS (APCI) 349 (MH⁺).

Korak C:

1*R*-(4-[4-(4-Metoksimetil-6-metil-pirimidin-2-il)-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il)-etanola

Otopinu 1 M natrij-izopropoksida u izopropanolu pripravi se dodavanjem metalnog natrija (3,8 g, 160 mmol) u izopropanol (160 ml) i grijanjem pod refluksom, sve dok se ne utroši sav metal. Sol 1*R*-(4-(4-karbamimidoil-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il)-etil-butirata i trifluoroctene kiseline (dobivena postupkom iz Primjera 64, Koraka B, 32,7 mmol teoretski) doda se u refluksirajuću otopinu natrij-izopropoksid/izopropanol, a zatim se nakon 1 sata doda i 1-metoksi-pentan-2,4-dion (21,2 g, 163 mmol; "J. Am.

Chem. Soc.", 22, 2092, (1944.)). Nakon 12 sati doda se drugi alikvot natrij-izopropoksida (1 M u izopropanolu, 65 ml, 65 mmol). Nakon refluksiranja preko noći, reakcijsku smjesu hladi se do sobne temperature i razrijedi vodom (100 ml). Doda se litij-hidroksid hidrat (6,9 g, 163 mmol), te se ovu smjesu 3 sata miješa, koncentrira te ekstrahira 10 % izopropanol/kloroformom (3 ×). Prikupljene organske ekstrakte osuši se natrij-sulfatom, filtrira, otpari i pročisti *flash*-kromatografijom na stupcu (1□2,5 % metanol/kloroform), kako bi se dobilo 10,5 g (87 %, 2 koraka) naslovnog spoja iz Primjera 64, Koraka C, u obliku žute krutine.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,18 (d, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,43 (d, 1H), 5,00-4,94 (c, 2H), 4,69 (m, 1H), 4,37-4,34 (c, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,29-3,23 (c, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,51 (d, 3H), 1,20 (s, 6H).

MS (APCI) 373 (MH⁺).

Korak D:

1*R*-{4-[4-(4-Hidroksimetil-6-metil-pirimidin-2-il)-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol

U otopinu 1*R*-{4-[4-(4-metoksimetil-6-metil-pirimidin-2-il)-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanolu (dobiven postupkom iz Primjera 64, Koraka C, 8,0 g, 21,5 mmol) u diklormetanu (150 ml), na 0 °C, doda se bor-tribromid (1 M u diklormetanu, 64,3 ml, 64,3 mmol). Ovu smjesu miješa se preko noći uz grijanje do sobne temperature i hladi pažljivim dodavanjem zasićene vodene otopine natrij-bikarbonata. Slojevi se razdvoje, a vodena faza se ekstrahira 10 % izopropanol/kloroformom (3 ×). Prikupljene organske ekstrakte ispere se slanom vodom (1 ×), osuši natrij-sulfatom, filtrira i otpari. Dobivenu krutinu refluksira se u etil-acetatu i filtrira (vruću). Ovaj postupak se ponavlja, a prikupljene filtrate se koncentrira do minimalnog volumena. Nakon stajanja na sobnoj temperaturi preko noći, filtracijom se prikupi žutosmeđa krutina. Dobiveni filtrat ponovno se ostavi na sobnoj temperaturi preko noći, kako bi se dobilo još traženog produkta, čime se ukupno dobiva 6,0 g (78 %) naslovnog spoja, u obliku žutosmeđe krutine.

Talište: 149-151 °C.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,19 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,02-4,96 (c, 2H), 4,71 (q, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,50-4,23 (c, 2H), 3,31-3,25 (c, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,51 (d, 3H), 1,23 (s, 6H).

MS (APCI) 359 (MH⁺).

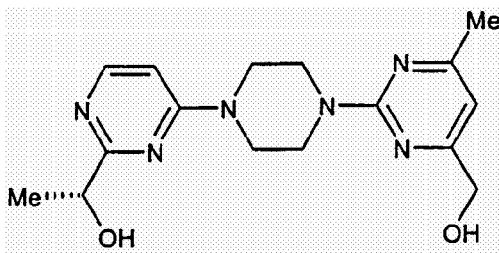
[α]_D +18,9 (c 1,1, MeOH).

Primjeri 65 do 74

Primjere 65 do 74 dobije se iz odgovarajućih polaznih materijala, analogno postupku iz Primjera 6.

Primjer 65

(*R*)-1-{4-[4-(4-Hidroksimetil-6-metil-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol



Talište: 139-140 °C.

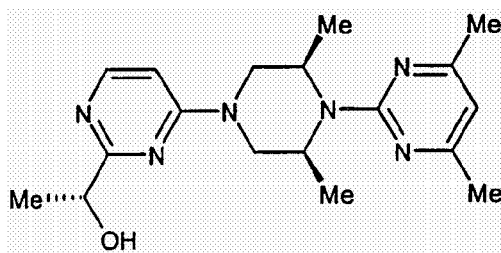
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,21 (d, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,32 (d, 1H), 4,02-3,93 (c, 4H), 3,78-3,68 (c, 4H), 3,65 (br s, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,19 (d, 3H).

MS (TS) 331 (MH⁺).

[α]_D +21,6 (c 2,0, MeOH).

Primjer 66

1*R*-{4-[4-(4,6-Dimetil-pirimidin-2-il)-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol



Talište: 141,5-142,5 °C.

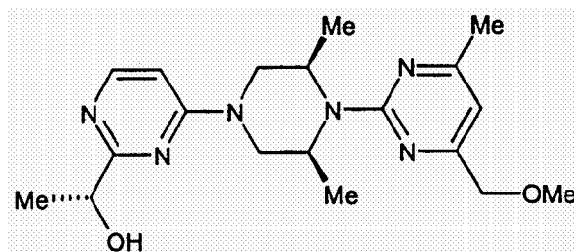
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,17 (d, 1H), 6,43 (d, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,03-4,97 (c, 2H), 4,70 (q, 1H), 4,44-4,18 (c, 2H), 3,32-3,20 (c, 2H), 2,27 (s, 6H), 1,5 (d, 3H), 1,20 (d, 6H).

MS (APCI) 343 (MH⁺).

[α]_D +19,2 (c 1,1, MeOH).

Primjer 67

1*R*-{4-[4-(4-Metoksimetil-6-metil-pirimidin-2-il)-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol



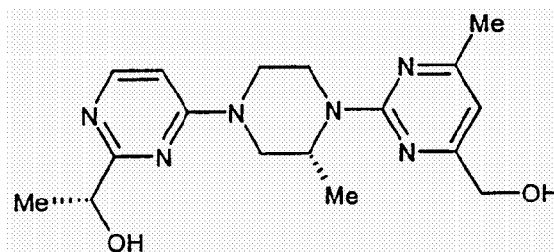
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,18 (d, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,43 (d, 1H), 5,02-4,93 (c, 2H), 4,69 (m, 1H), 4,43-4,20 (c, 2H), 4,36 (d, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,30-3,21 (c, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,51 (d, 3H), 1,20 (d, 6H).

MS (APCI) 373 (MH⁺).

[α]_D +16,0 (c 0,9, MeOH).

Primjer 68

1*R*-{4-[4-(4-Hidroksimetil-6-metil-pirimidin-2-il)-3*R*-metil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol



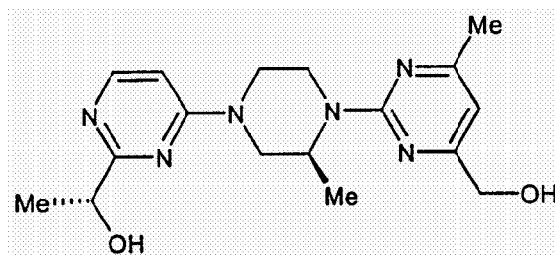
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,17 (d, 1H), 6,36 (d, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,69 (q, 1H), 4,58 (dt, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,37-4,11 (c, 3H), 3,62 (br s, 1H), 3,48-3,36 (c, 2H), 3,18 (td, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,49 (d, 3H), 1,17 (s, 3H).

MS (APCI) 359 (MH⁺).

[α]_D -40,6 (c 1,0, MeOH).

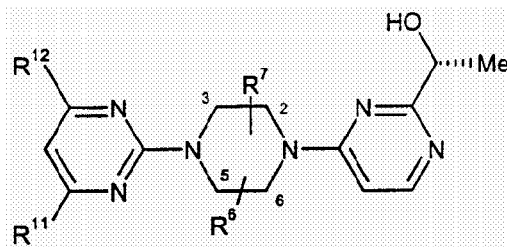
Primjer 69

1*R*-{4-[4-(4-Hidroksimetil-6-metil-pirimidin-2-il)-3*S*-metil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,17 (d, 1H), 6,36 (d, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,69 (q, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,40-4,11 (c, 3H), 3,60 (br s, 1H), 3,45-3,34 (c, 2H), 3,19 (td, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,49 (d, 3H), 1,16 (s, 3H).
MS (APCI) 359 (MH⁺).

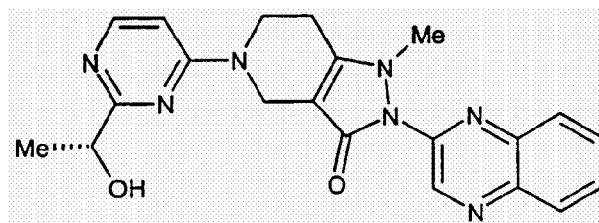
[α]_D +68,1 (c 0,7, MeOH).



Primjer	R ¹¹	R ¹²	R ⁷	R ⁶	Talište (°C)	MS (MH ⁺)
70	H	OH	3 <i>R</i> -Me	5 <i>S</i> -Me		331
71	Me	OH	3 <i>R</i> -Me	5 <i>S</i> -Me	231-232	345
72	Ph	OH	3 <i>R</i> -Me	5 <i>S</i> -Me		407
73	Me	etoksimetil	3 <i>R</i> -Me	5 <i>S</i> -Me		387
74	Me	etoksimetil	2 <i>R</i> -Me	6 <i>S</i> -Me	106-108	387

Primjer 75

(*R*)-5-[2-(1-Hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-1-metil-2-kinoksalin-2-il-1,2,4,5,6,7-heksahidro-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-on



Korak A:

tert-Butilni ester 3-okso-2-kinoksalin-2-il-1,2,3,4,6,7-heksahidro-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-karboksilne kiseline

U otopinu 1-*tert*-butilnog estera 4-okso-piperidin-1,3-dikarboksilne kiseline (500 mg, 1,84 mol; "*Tetrahedron*", 50, 515, (1994.)) u toluenu (10 ml) doda se kinoksalin-2-il-hidrazin (295 mg, 1,85 mmol; "*Heterocycles*", 23, 2603, (1985.)). Ovu smjesu miješa se pod refluksom preko noći, hladi do sobne temperature, koncentrira i pročisti *flash*-kromatografijom na stupcu (25 □ 75 % etil-acetat/heksani), kako bi se dobilo 600 mg (89 %) naslovnog spoja iz Primjera 75, Koraka A, u obliku svijetlonarančaste krutine.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz, 5:1 smjesa tautomera) δ 11,94 (br s, 0,83H), 10,16 (s, 0,17H), 9,57 (s, 0,83H), 8,13 (dd, 1H), 7,91-7,69 (c, 3H), 4,45 (s, 1,66H), 4,33 (s, 0,34H), 3,79-3,72 (c, 2H), 2,82-2,72 (c, 2H), 1,52 (s, 9H).
MS (APCI) 368 (MH⁺).

5 Korak B:

tert-Butilni ester 1-metil-3-okso-2-kinoksalin-2-il-1,2,3,4,6,7-heksahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-karboksilne kiseline

10 U otopinu *tert*-butilnog estera 3-okso-2-kinoksalin-2-il-1,2,3,4,6,7-heksahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-karboksilne kiseline (dobiven postupkom iz Primjera 75, Koraka A, 250 mg, 0,68 mmol) u dimetilformamidu (2 ml) na 0 °C uz miješanje u dušiku doda se natrij-hidrid (60 % disperzija u mineralnom ulju, 41 mg, 1,02 mmol). Nakon 10 min, doda se jodmetan (51 μl, 0,82 mmol). Smjesu se miješa 2 sata na 0 °C, ohladi dodavanjem zasićene vodene otopine natrij-bikarbonata i ekstrahira etil-acetatom (4 ×). Prikupljene organske ekstrakte suši se natrij-sulfatom, filtrira, otpari i pročisti *flash*-kromatografijom na stupcu (40 % etil-acetat/heksani), kako bi se dobilo 164 mg (63 %) naslovnog spoja iz Primjera 75, Koraka B, u obliku žute pjene.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ 9,71 (s, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,80-7,70 (c, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,72-2,67 (c, 2H), 1,50 (s, 9H).
MS (APCI) 382 (MH⁺).

20 Korak C:

1-Metil-2-kinoksalin-2-il-1,2,4,5,6,7-heksahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-3-on-hidroklorid

25 U otopinu *tert*-butilnog estera 1-metil-3-okso-2-kinoksalin-2-il-1,2,3,4,6,7-heksahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-karboksilne kiseline (dobiven postupkom iz Primjera 75, Koraka B, 279 mg, 0,73 mmol) u metanolu (6 ml) doda se klorovodik (5,85 M u metanolu, 1,25 ml, 7,3 mmol). Ovu smjesu grije se na 60 °C 30 min, hladi do sobne temperature i koncentrira, kako bi se dobilo 249 mg (> 100 %) naslovnog spoja iz Primjera 75, Koraka C, u obliku tamnocrvene krutine.

30 ¹H NMR (CD₃OD, 250 MHz) δ 9,45 (s, 1H), 8,13 (dd, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,91-7,83 (c, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,64 (t, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,12 (t, 2H).
MS (APCI) 282 (MH⁺).

35 Korak D:

(R)-1-[4-(1-Metil-3-okso-2-kinoksalin-2-il-1,2,3,4,6,7-heksahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-pirimidin-2-il]-etil-butirat

40 U miješanu otopinu 1-metil-2-kinoksalin-2-il-1,2,4,5,6,7-heksahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-3-on-hidroklorida (dobiven postupkom iz Primjera 75, Koraka C, 175 mg, 0,55 mmol) i (R)-1-(4-klor-pirimidin-2-il)-etil-butirata (dobiven postupkom iz Priprave 7, 126 mg, 0,55 mmol) u izopropanolu (6 ml) doda se trietilamin (230 μl, 1,66 mmol). Ovu smjesu grije se preko noći do refluksa, hladi do sobne temperature i otpari. Ostatak se razrijedi zasićenom vodenom otopinom natrij-bikarbonata i ekstrahira kloroformom (3 ×). Prikupljene organske ekstrakte suši se natrij-sulfatom, filtrira, otpari i pročisti *flash*-kromatografijom na stupcu (1,5 % metanol/kloroform), kako bi se dobilo 248 mg (95 %) naslovnog spoja iz Primjera 75, Koraka D, u obliku žutog ulja.

50 ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ 9,70 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,82-7,70 (c, 2H), 6,48 (d, 1H), 5,72 (q, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,35-4,15 (c, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,77-2,82 (c, 2H), 2,43 (t, 2H), 1,79-1,60 (c, 2H), 1,61 (d, 3H), 0,99 (t, 3H).
MS (APCI) 474 (MH⁺).

Korak E:

(R)-5-[2-(1-Hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-1-metil-2-kinoksalin-2-il-1,2,4,5,6,7-heksahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-3-on

55 U otopinu (R)-1-[4-(1-metil-3-okso-2-kinoksalin-2-il-1,2,3,4,6,7-heksahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-pirimidin-2-il]-etil-butirata (dobiven postupkom iz Primjera 75, Koraka D, 248 mg, 0,52 mmol) u 5:2 smjesi metanol/tetrahidrofuran (7 ml) doda se kalij-karbonat (218 mg, 1,57 mmol). Ovu smjesu miješa se preko noći na sobnoj temperaturi i otpari. Ostatak se razrijedi zasićenom vodenom otopinom natrij-bikarbonata i ekstrahira kloroformom (3 ×). Prikupljene

organske ekstrakte suši se natrij-sulfatom, filtrira, otpari i pročisti *flash*-kromatografijom na stupcu (1,5–3 % metanol/kloroform), kako bi se dobilo 150 mg (71 %) naslovnog spoja, u obliku bijele krutine.

Talište: 217-219 °C (dec).

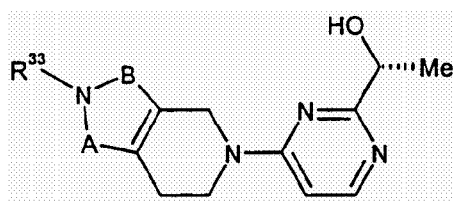
- 5 ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ 9,66 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,12 (dd, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,68-7,78 (c, 2H), 6,47 (d, 1H), 4,72 (q, 12H), 4,32 (s, 2H), 4,19-4,14 (c, 3H), 3,41 (s, 3H), 2,80 (t, 2H), 1,51 (d, 3H).

MS (APCI) 404 (MH⁺).

[α]_D +13,4 (c 1,5, CHCl₃).

10 Primjeri 76 i 77

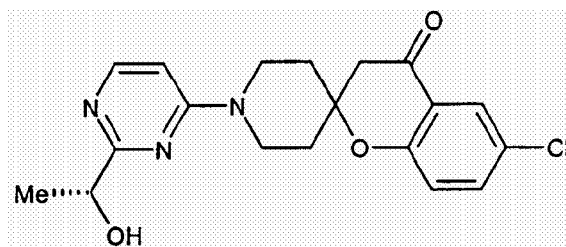
Primjeri 76 i 77 dobije se iz odgovarajućih polaznih materijala, analogno postupku iz Primjera 75.



Primjer	A	R ³³	B	Talište (°C)	MS (MH ⁺)
76	N-Me	benzotiazol-2-il	CO	176-178	409
77	CO	kinoksalin-2-il	N-Me	201-204 (dec)	404

15 Primjer 78

(R)-6-Klor-1'-[2-(1-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-spiro[kroman-2,4'-piperidin]-4-on



20 Korak A:

6-Klor-spiro[kroman-2,4'-piperidin]-4-on-hidroklorid

- 25 U otopinu 1'-benzil-6-klor-spiro[kroman-2,4'-piperidin]-4-ona (300 mg, 0,88 mmol; "Chem. Pharm. Bull.", 29, 3494, (1981.)) u acetonu (5 ml), na 0 °C, doda se 1-kloretil-klorformijat (0,29 ml, 2,64 mmol). Ovu smjesu grije se do sobne temperature, miješa preko noći i koncentrira. Ostatak se pročisti *flash*-kromatografijom na stupcu (10–20 % etil-acetat/heksani), kako bi se dobilo karbamat kako međuprodukt koji se 1 sat refluksira u metanolu (3 ml). Otparavanje reakcijske smjese daje 149 mg (59 %) naslovnog spoja iz Primjera 78, Koraka A, u obliku bezbojne krutine.

- 30 ¹H NMR (CD₃OD, 250 MHz) δ 7,77 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 3,33 (skriven, 4H), 2,90 (s, 2H), 2,46-2,20 (c, 2H), 2,04-1,81 (c, 2H).

MS (APCI) 252, 254 (MH⁺).

35

Korak B:(R)-1'-[2-(1-Butiriloksi-etil)-pirimidin-4-il]-6-klor-spiro[kroman-2,4'-piperidin]-4-on

- 5 U otopinu 6-klor-spiro[kroman-2,4'-piperidin]-4-on-hidroklorida (dobiven postupkom iz Primjera 78, Koraka A, 175 mg, 0,61 mmol) u izopropanolu (5 ml) doda se (R)-1-(4-klor-pirimidin-2-il)-etil-butirat (dobiven postupkom iz Priprave 7, 160 mg, 0,70 mmol), a zatim i trietilamin (0,29 ml, 2,1 mmol). Ovu smjesu miješa se 90 minuta pod refluksom, koncentrira i pročisti *flash*-kromatografijom na stupcu (1 % metanol/kloroform), kako bi se dobilo 270 mg (100 %) naslovnog spoja iz Primjera 78, Korak B, u obliku žutog ulja.

10 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,19 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,37 (d, 1H), 5,64 (q, 1H), 4,18 (app s, 2H), 3,34 (t, 2H), 2,72 (s, 2H), 2,37 (t, 2H), 2,10 (d, 2H), 1,71-1,60 (c, 4H), 1,55 (d, 3H), 0,94 (t, 3H).
MS (APCI) 444, 446 (MH^+).

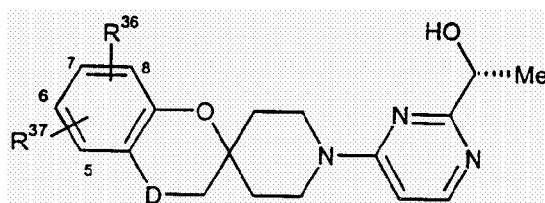
Korak C:(R)-6-Klor-1'-[2-(1-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-spiro[kroman-2,4'-piperidin]-4-on

- 20 Smjesu (R)-1'-[2-(1-butiriloksi-etil)-pirimidin-4-il]-klor-spiro[kroman-2,4'-piperidin]-4-ona (dobiven postupkom iz Primjera 78, Koraka B, 270 mg, 0,6 mmol i litij-hidroksid hidrata (80 mg, 1,83 mmol) u 3:1:1 smjesi tetrahidrofuran/metanol/voda 5 ml) miješa se 90 minuta na sobnoj temperaturi. Organska otapala se otpari, a ostatak ekstrahira kloroformom (4 $\times$). Prikupljene organske ekstrakte osuši se natrij-sulfatom, filtrira, otpari i pročisti *flash*-kromatografijom na stupcu (etil-acetat), kako bi se dobilo 41 mg (18 %) naslovnog spoja, u obliku crvenkaste pjene.

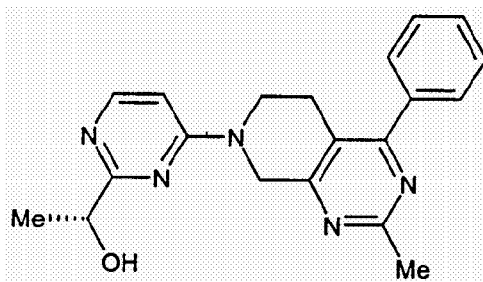
25 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,19 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,40 (d, 1H), 4,65 (q, 1H), 4,20 (app s, 2), 3,42-3,32 (c, 2H), 2,73 (s, 2H), 2,14 (d, 2H), 1,67 (td, 2H), 1,48 (d, 3H).
MS (APCI) 374, 376 (MH^+).
[α] $_D$ +12,6 (c 0,5, MeOH).

Primjeri 79 do 85

Primjere 79 do 85 dobije se iz odgovarajućih polaznih materijala, analogno postupku iz Primjera 78.



Primjer	R ³⁶	R ³⁷	D	Talište (°C)	MS (MH^+)
79	6-Ph	H	CH ₂		402
80	6-Ph	H	CHOH		418
81	6-Ph	H	CO		416
82	6-OMe	H	CO	156,5-157,5	370
83	7-Br	H	CO		418,420
84	5-Cl	6-Cl	CO		408,410
85	6-OMe	7-OMe	CO		400

Primjer 86(R)-1-[4-(2-Metil-4-fenil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-pirimidin-2-il]-etanol**Korak A:**7-Benzil-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-3H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-on

Otopinu natrij-etoksida u etanolu pripravi se dodavanjem metalnog natrija (5,7 g, 247 mmol) u apsolutni etanol (141 ml). Nakon što se metalni natrij potpuno otopi, doda se 1-benzil-3-okso-4-piperidin-karboksilat-hidroklorid (21 g, 70,5 mmol), a zatim i acetamidin-hidroklorid (13,3 g, 141 mmol). Smjesu se 1 sat miješa pod refluksom, hladi do sobne temperature i koncentrira. Ostatak se otopi u minimalnoj količini vode, a pH se podese na oko 7 ledenom oćenom kiselinom. Dobiveni žuti talog se filtrira, ispere vodom (3 ×), 2 sata suši na zraku, a zatim suši pod vakuumom preko

noći, kako bi se dobilo 7,1 g (9 %) naslovnog spoja iz Primjera 86 Koraka A, u obliku žute krutine.

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ 7,35-7,25 (c, 5H), 3,70 s, 2H), 3,42 (s, 2H), 2,73-2,64 (c, 2H), 2,64-2,60 (c 2H), 2,41 (s, 3).

MS (APCI) 26 (MH^+).

Korak B:7-Benzil-4-klor-2-metil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin

7-Benzil-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-on (dobiven postupkom iz Primjera 86, Koraka A, 17,1 g, 67,0 mmol) suspendira se u fosfor-oksikloridu (66 ml, 35 mmol). Ovu smjesu miješa se 1 sat pod refluksom, hladi do sobne temperature, otpari, a zatim istjera toluenom. Ostatak se pažljivo razrijedi led/voda/kloroformom, a slojevi se razdvoje. Vodenu fazu se ekstrahira kloroformom (3 ×), a prikupljene organske ekstrakte ispere zasićenom vodenom otopinom natrij-bikarbonata (1 ×) i vodom (1), osuši natrij-sulfatom, filtrira i otpari, kako bi se dobilo naslovni spoj iz

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ 7,6-7,23 (c, 5H), 3,73 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,63 (app s, 4H), 2,6 (s, 3H).

MS (APCI) 274, 276 (MH^+).

Korak C:7-Benzil-2-metil-4-fenil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin

Suspenciji 1,4-difenilfosfinobutan (1,43 g, 3,35 mmol) u toluenu (50ml) doda se bis(benzonitril)paladij(II)-klorid (1,28 g, 3,35 mmol). Ovu smjesu miješa se 25 min na sobnoj temperaturi, a zatim doda u suspenciju 7-benzil-4-klor-2-metil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina (dobiven postupkom iz Primjera 86, Koraka B, 67,0 mmol, hipotetski) i fenilboronske kiseline (0,6 g, 87,1 mmol), u smjesi apsolutnog etanola (40 ml), toluena (175 ml) i 2N vodene otopine natrij-karbonata (33,5 ml). Ovu smjesu miješa se 6,5 sata pod refluksom, hladi do sobne temperature i miješa 2,5 dana, a zatim filtrira kroz čep od celita. Filtrat se koncentrira, a ostatak se razrijedi vodom i ekstrahira kloroformom (3 ×). Prikupljene organske ekstrakte osuši se natrij-sulfatom, filtrirani, otpari i pročisti *flash*-kromatografijom na stupcu (45 □ 50 % etil-acetat/heksani), kako bi se dobilo 16,5 g (78, 2 koraka) naslovnog spoja iz

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ 7,57-7,54 (c, 2H), 7,48-7,24 (c, 8H), 3,71 (app, 4H), 2,85 (t, 2H), 2,71-2,67 (c, 2H), 2,69 (s, 3H).

MS (APCI) 316 (MH^+).

Korak D:2-Metil-4-fenil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin

- 5 7-Benzil-2-metil-4-fenil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin hidroklorid dobije se *in situ* dodavanjem klorovodika (1,9 M u metanolu, 31,1 ml, 51,1 mmol) u otopinu 7-benzil-2-metil-4-fenil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina (dobiven postupkom iz Primjera 86, Koraka C, 16,5 g, 52,2 mmol) u metanolu (75 ml). Nakon 10 minuta miješanja na sobnoj temperaturi nastaje talog, te se doda drugi alikvot metanola (100 ml), kako bi se dobilo homogenu otopinu. U ovu smjesu doda se suspenzija 10 % paladija na ugljiku (3,3 g, 20 %, težinski) u metanolu, a zatim i amonij-formijat (16,5 g, 261 mmol). Ovu smjesu miješa se 5 sati pod refluksom, hladi do sobne temperature i filtrira kroz celit. Filtrat se otpari, razrijedi zasićenom vodenom otopinom natrij-bikarbonata i ekstrahira kloroformom (3 ×). Prikupljene organske ekstrakte suši se natrij-sulfatom, filtrira i pročisti *flash*-kromatografijom na stupcu (3 % metanol/kloroform + 1 % amonij-hidroksida), kako bi se dobilo 6,7 g (57 %) naslovnog spoja iz Primjera 86, Koraka D, u obliku mutnobijele krutine i 2,4 g (19 %) 7-formil-2-metil-4-fenil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina, u obliku žute gume. Reakcija 7-formilnog nusprodukta s otopinom klorovodika u metanolu na sobnoj temperaturi preko noći, nakon čega slijedi obrada vodom i kromatografija na stupcu, daje dodatnih 1,4 g (12 %) naslovnog spoja iz Primjera 86, Koraka D.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ 7,55-7,40 (c, 5H), 4,09 (s, 2H), 3,05 (t, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,79 (s, 3H).
MS (APCI) 226 (MH⁺).

Korak E:(R)-1-[4-(2-Metil-4-fenil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-pirimidin-2-il]-etil-butarat

- 25 U otopinu 2-metil-4-fenil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidina (dobiven postupkom iz Primjera 86, Koraka D, 6,8 g, 30,0 mmol) u izopropanolu (125 ml) doda se (R)-1-(4-klor-pirimidin-2-il)-etil-butarat (dobiven postupkom iz Priprave 7, 6,8 g, 30 mmol), a zatim i trietilamin (12,5 ml, 89,9 mmol). Ovu smjesu miješa se 8 sati pod refluksom, hladi do sobne temperature preko noći i otpari. Ostatak se razrijedi zasićenom vodenom otopinom natrij-bikarbonata i ekstrahira etil-acetatom (3 ×). Prikupljene organske ekstrakte osuši se natrij-sulfatom, filtrira, otpari i pročisti *flash*-kromatografijom na stupcu (2 % metanol/etil-acetat), kako bi se dobilo 11,0 g (88 %) naslovnog spoja iz Primjera 86, Koraka E, u obliku žutog ulja.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ 8,28 (d, 1H), 7,62-7,40 (c, 5H), 6,45 (d, 1H), 5,69 (q, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,93 (app s, 2H), 2,95 (t, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,40 (t, 2H), 1,77-1,63 (c, 2H), 1,60 (d, 3H), 0,98 (t, 3H).
MS (APCI) 418 (MH⁺).

Korak F:(R)-1-[4-(2-Metil-4-fenil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-pirimidin-2-il]-etanol

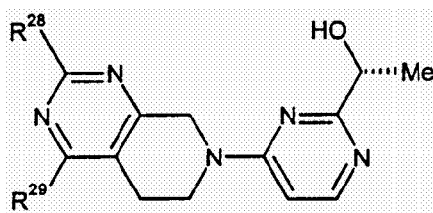
- 40 U otopinu (R)-1-[4-(2-metil-4-fenil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-pirimidin-2-il]-etil-butarata (dobiven postupkom iz Primjera 86, Koraka E, 11,0 g, 26,4 mmol) u dioksanu (13 ml) doda se koncentrirana klorovodična kiselina (22 ml, 264 mmol). Ovu smjesu miješa se preko noći na sobnoj temperaturi, hladi do 0 °C, neutralizira pomoću polaganim dodavanjem 6N vodene otopine natrij-hidroksida i ekstrahira etil-acetatom (4 ×). Prikupljene organske ekstrakte suši se natrij-sulfatom, filtrira, otpari i pročisti *flash*-kromatografijom na stupcu (2-5 % metanol/etil-acetat), kako bi se dobilo ulje, koje nakon tritracije s heksanima daje 8,0 g (88 %) naslovnog spoja, u obliku bijele krutine.

Talište: 114-116 °C.

¹H NMR (CD₃OD, 250 MHz) δ 8,26 (d, 1H), 7,62-7,47 (c, 5H), 6,52 (d, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,66 (q, 1H), 4,24 (br s, 1H), 3,90-3,80 (c, 2H), 2,95 (t, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,49 (d, 3H).
MS (APCI) 348 (MH⁺).
[α]_D +15,6 (c 1,0, MeOH).

Primjeri 87 do 100

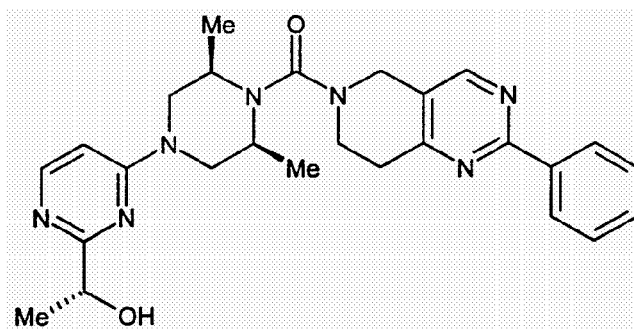
Primjeri 87 do 100 dobije se iz odgovarajućih polaznih materijala, analogno postupku iz Primjera 86.



Primjeri	R ²⁹	R ²⁸	Talište (°C)	MS (MH ⁺)
87	H	Ph	72-74	334
88	Ph	H		334
89	Ph	Et		362
90	Ph	NH ₂	225-228 (dec)	349
91	Ph	Ph	73-75	410
92	Ph	4-piridil		411
93	(4-OMe)Ph	Me	62-64	378
94	(4-F)Ph	Me	55-58	366
95	(4-Cl)Ph	H		368, 370
96	OMe	Me		302
97	OPh	Me	156-158	364
98	SPh	Me	103-105	380
99	N-indolinil	Me	128-131	389
100	NMe ₂	Et		329

Primjer 101

{4-[2-(1R-Hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il}-(2-fenil-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-metanon

**Korak A:**

tert-Butilni ester 4-okso-piperidin-1-karboksilne kiseline

Smjesa 4-piperidon monohidrat hidroklorida (9,22 g, 60 mmol) i di-*tert*-butil-bikarbonata (10,9 g, 50 mmol) u 1:1 smjesi diklormetan/zasićna vodena otopina natrij-bikarbonata (100 ml) miješa se na 15,5 sati sobnoj temperaturi. Slojevi se razdvoje, a vodeni sloj se ekstrahira kloroformom (3 ×). Prikupljene organske ekstrakte ispere se 1N vodenom otopinom fosforne kiseline (3 ×), osuši natrij-sulfatom, filtrira i otpari, kako bi se dobilo 10,0 g (100 %) naslovnog spoja iz Primjera 101, Koraka A, u obliku bijele krutine.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 3,70 (t, 4H), 2,42 (t, 4H), 1,47 (s, 9H).

Korak B:*tert*-Butilni ester 3-dimetilaminometilen-4-okso-piperidin-1-karboksilne kiseline

- 5 U otopinu *tert*-butilnog estera 4-okso-piperidin-1-karboksilne kiseline (dobiven postupkom iz Primjera 101, Koraka A, 4,0 g, 20,0 mmol) u dimetilformamidu (40 ml) doda se *tert*-butoksibis(dimetilamino)metan (4,35 ml, 22 mmol). Ovu smjesu miješa se 15 sati pod refluksom, hladi do sobne temperature, razrijedi vodom i ekstrahira etil-acetatom (5 ×). Prikupljene organske ekstrakte ispere se s vodom (3 ×) i slanom vodom (1 ×), osuši natrij-sulfatom, filtrira i otpari, kako bi se dobilo 3,64 g (72 %) naslovnog spoja iz Primjera 101, Koraka B, u obliku smeđeg ulja, koje je bilo dovoljno
10 čisto za prelazak u slijedeći korak.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,47 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,58 (t, 2H), 3,09 (s, 6H), 2,43 (t, 2H), 1,46 (s, 9H).
MS (APCI) 255 (MH⁺).

Korak C:*tert*-Butilni ester 2-fenil-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-karboksilne kiseline

- 20 Smjesu *tert*-butilnog estera 3-dimetilaminometilen-4-okso-piperidin-1-karboksilne kiseline (dobiven postupkom iz Primjera 101, Koraka B, 509 mg, 2,0 mmol), benzamidin-hidroklorid hidrata (470 mg, 3,0 mmol) i natrij-etoksida (1 M u etanolu, 6,0 ml, 6,0 mmol) u apsolutnom etanolu (4 ml) grije se oko 3 dana pod refluksom, hladi do sobne temperature i koncentrira. Ostatak se razrijedi zasićenom vodenom otopinom natrij-bikarbonata i ekstrahira kloroformom (3 ×). Prikupljene organske ekstrakte osuši se natrij-sulfatom, filtrira, otpari i pročisti *flash*-kromatografijom na stupcu (Biotage *Flash* 40STM, 10 × 15 % etil-acetat/heksani), kako bi se dobilo 304 mg (49 %) naslovnog spoja iz Primjera 101, Koraka C, u obliku žutog ulja.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,52 (s, 1H), 8,40-8,38 (c, 2H), 7,50-7,44 (c, 3H), 4,62 (s, 2H), 3,78 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 1,50 (s, 9H).
MS (APCI) 312 (MH⁺).

30

Korak D:2-Fenil-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-hidroklorid

- 35 U otopinu *tert*-butilnog estera 2-fenil-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-karboksilne kiseline (dobiven postupkom iz Primjera 101, Koraka C, 304 mg, 0,98 mmol) u etil-acetatu (2 ml) doda se klorovodik (2,5 M u etil-acetatu, 3,9 ml, 9,76 mmol). Ovu smjesu miješa se 16 sati na sobnoj temperaturi i koncentrira, kako bi se dobilo 256 mg (>100 %) naslovnog spoja iz Primjera 101, Koraka D, u obliku blijedožute krutine.

- 40 ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,75 (s, 1H), 8,42-8,38 (c, 2H), 7,51-7,45 (c, 3H), 4,48 (s, 2H), 3,68 (t, 2H), 3,35-3,25 (skriven, 2H).
MS (APCI) 212 (MH⁺).

Korak E:

45

1*R*-[4-(4-*K*lorkarbonil-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etil-butirat

- 50 U otopinu 1*R*-[4-(3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etil-butirata (dobiven postupkom iz Priprave 3, 1,36 g, 4,44 mmol) u diklormetanu (22 ml) na 0 °C u dušiku doda se piridin (0,36 ml, 4,44 mmol), a zatim i trifozgen (883 mg, 2,97 mmol). Ovu smjesu miješa se 90 minuta uz grijanje do sobne temperature i ohladi zasićenom vodenom otopinom natrij-bikarbonata. Slojevi se razdvoje, a vodenu fazu se ekstrahira kloroformom (3 ×). Prikupljene organske ekstrakte osuši se natrij-sulfatom, filtrira, otpari i pročisti *flash*-kromatografijom na stupcu (1 × 2 % metanol/kloroform), kako bi se dobilo 1,59 g (97 %) naslovnog spoja iz Primjera 101, Koraka E, u obliku smeđeg ulja.

- 55 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,23 (d, 1H), 6,39 (d, 1H), 5,66 (q, 1H), 4,54-4,47 (c, 2H), 4,35 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,20 (dt, 2H), 2,38 (t, 2H), 1,72-1,62 (c, 2H), 1,56 (d, 3H), 1,31 (d, 3H), 1,30 (d, 3H), 0,95 (t, 3H).
MS (APCI) 369, 371 (MH⁺).

Korak F:

{4-[2-(1*R*-Hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il}-(2-fenil-7,8-dihidro-5*H*-pirido[4,3-*d*]pirimidin-6-il)-metanon

Smjesu 2-fenil-7,8-dihidro-5*H*-pirido[4,3-*d*]pirimidin-hidroklorida (dobiven postupkom iz Primjera 101, Koraka D, 160 mg, 0,65 mmol), 1*R*-[4-(4-klorkarbonil-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etil-butirata (dobiven postupkom iz Primjera 101, Koraka E, 200 mg, 0,54 mmol) i trietilamina (0,19 ml, 1,36 mmol) u tetrahidrofuranu (5 ml) miješa se 3 sata pod refluksom, hladi do sobne temperature preko noći i koncentrira. Ostatak se razrijedi 4:1 smjesom metanol/voda (5 ml) te se doda litij-hidroksid hidrat (114 mg, 2,71 mmol). Smjesu se 2,5 sata miješa, koncentrira i razdjeli između zasićene vodene otopine natrij-bikarbonata i kloroforma. Slojevi se razdvoje, a vodenu fazu se ekstrahira 20 % izopropanol/kloroformom (3 ×). Prikupljene organske ekstrakte osuši se natrij-sulfatom, filtrira, otpari i pročisti *flash*-kromatografijom na stupcu (2 □ 5 % metanol/kloroform), kako bi se dobilo 183 mg (71 %) naslovnog spoja, u obliku bijele pjene.

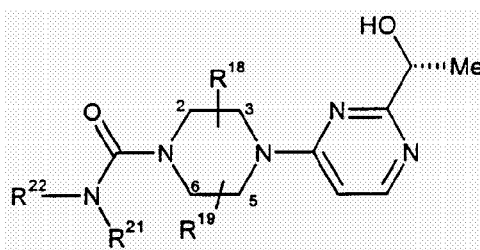
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,56 (s, 1H), 8,41-8,39 (c, 2H), 8,20 (d, 1H), 7,50-7,46 (c, 3H), 6,38 (d, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,69 (m, 1H), 4,28 (d, 1H), 3,89 (t, 2H), 3,83 (d, 2H), 3,60-3,56 (c, 2H), 3,46-3,39 (c, 2H), 3,09 (t, 2H), 1,50 (d, 3H), 1,18 (d, 6H).

MS (APCI) 212 (MH⁺).

[α]_D +6,1 (c 1,8, CHCl₃).

Primjeri 102-110

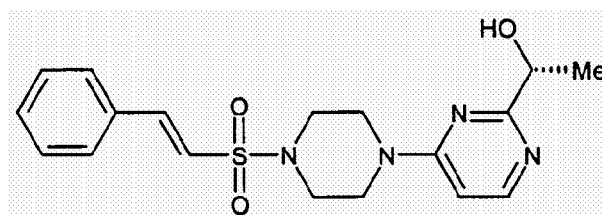
Primjere 102-110 dobije se iz odgovarajućih polaznih materijala, analogno postupku iz Primjera 101.



Primjer	R ²²	R ²¹	R ¹⁸	R ¹⁹	Talište (°C)	MS (MH ⁺)
102	kinolin-2-il	H	3 <i>R</i> -Me	5 <i>S</i> -Me	172-174,5	407
103	kinolin-3-il	H	2 <i>R</i> -Me	6 <i>S</i> -Me		407
104	kinolin-4-il	H	3 <i>R</i> -Me	5 <i>S</i> -Me		407
105	kinolin-6-il	H	3 <i>R</i> -Me	5 <i>S</i> -Me		407
106	piridin-3-il-metil	piridin-3-il-metil	2 <i>R</i> -Me	6 <i>S</i> -Me		462
107	2-amino-7,8-dihidro-5 <i>H</i> -pirido[4,3- <i>d</i>]pirimidin-6-il		2 <i>R</i> -Me	6 <i>S</i> -Me	225-228	413
108	2-(1-hidroksi-1-metil-etil)-7,8-dihidro-5 <i>H</i> -pirido[4,3- <i>d</i>]pirimidin-6-il		2 <i>R</i> -Me	6 <i>S</i> -Me		456
109	5,7-dihidro-dibenzo[<i>c,e</i>]azepin-6-il		2 <i>R</i> -Me	6 <i>S</i> -Me		458
110	4-[2-(1 <i>R</i> -hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> -dimetil-piperazin-1-il		3 <i>R</i> -Me	5 <i>S</i> -Me		499

Primjer 111

(*E*)-1*R*-{4-[4-(2-Fenil-etensulfonil)-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol

**Korak A:**

(E)-1R-{4-[4-(2-Fenil-etensulfonil)-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etil-acetat

U otopinu (R)-1-[4-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il]-etil-acetata (dobiven postupkom iz Priprave 2, 0,25 g, 1,0 mmol) i trietilamina (0,10 g, 1,0 mmol) u tetrahidrofuranu (5 ml) doda se β -stirensulfonil-klorid (0,21 g, 1,0 mmol) na temperaturi okoliša i 1 sat miješa. Smjesu se razrijedi vodom i 2 $\times$ ekstrahira etil-acetatom. Ekstrakt se osuši magnezij-sulfatom, filtrira, a filtrat se koncentrira do ulja, koje se pročisti *flash*-kromatografijom (9:1 diklormetan:metanol), kako bi se dobilo naslovni spoj iz Primjera 111, Koraka A, u obliku ulja, 0,15 g (34 %).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,48 (d, 3H), 2,15 (s, 3H), 3,23 (m, 4H), 3,84 (m, 4H), 5,61 (q, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 7,39-7,52 (m, 6H), 8,21 (d, 1H).
MS (TS) 417 (MH^+).

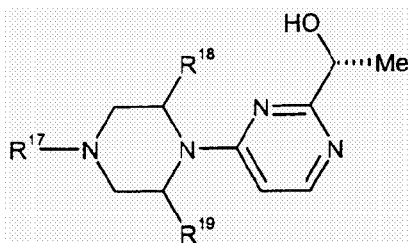
Korak B:(E)-1R-{4-[4-(2-Fenil-etensulfonil)-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol

U otopinu (E)-1R-{4-[4-(2-fenil-etensulfonil)-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etil-acetata (dobiven postupkom iz Primjera 111, Koraka A, 0,14 g, 0,33 mmol) u metanolu (1 ml) doda se na temperaturi okoliša 6N vodena otopina kalij-hidroksida (0,25 ml). Nakon 3 sata miješanja, otopinu se razrijedi etil-acetatom i 2 $\times$ ispere vodom. Organski sloj se odvoji, osuši magnezij-sulfatom, filtrira, a filtrat se koncentrira, kako bi se dobilo naslovni spoj, u obliku bijele krutine, 0,09 g (69 %).

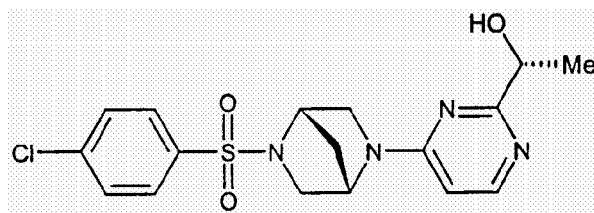
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,48 (d, 3H), 3,23 (m, 4H), 3,84 (m, 4H), 4,20 (br s, 1H), 4,71 (q, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 7,39-7,52 (m, 6H), 8,21 (d, 1H).
Talište: 68-70 °C.
MS (TS) 375 (MH^+).
[α]_D +20,9 (c 1,0, MeOH).

Primjeri 112 i 113

Primjere 112 i 113 dobije se iz odgovarajućih polaznih materijala, analogno postupku iz Primjera 111.



Primjer	R ¹⁸	R ¹⁹	R ¹⁷	Talište (°C)	MS (MH^+)
112	(R)-Me	(S)-Me	izopropilsulfonil	152-154	343
113	(R)-Me	(S)-Me	1-metil-1H-imidazol-4-il-sulfonil	157-158	381

Primjer 1141R-{4-[5-(4-Brombenzensulfonil)-2R,5S-diaza-biciklo[2.2.1]hept-2-il]-pirimidin-2-il}-etanol**Korak A:**

1R-[4-(2R,5S-Diaza-biciklo[2.2.1]hept-2-il)-pirimidin-2-il]-etil-butirat

U suspenziju 2,5-diaza-biciklo[2.2.1]heptan-dihidrobromida (7,57 g, 88,0 mmol; "Synthesis", 10, 925, (1990.)) u diklormetanu (90 ml) doda se 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (13,7 g, 90 mmol) te je se miješa ne postane homogena. Doda se otopina (R)-1-(4-klor-pirimidin-2-il)-etil-butirata (dobiven postupkom iz Priprave 7, 10,2 g, 45 mmol) u diklormetanu (10 ml) i 14 sati miješa pod refluksom. Smjesu se filtrira i ispere zasićenom vodenom otopinom natrij-bikarbonata. Organski sloj se osuši natrij-sulfatom i filtrira. Filtrat se koncentrira, kako bi se dobilo sirovi produkt, kojeg se pročisti *flash*-kromatografijom (9:1□5:1 diklormetan:metanol) čime se dobiva naslovni spoj iz Primjera 114, Koraka A, u obliku ulja, 6,75 g (51 %).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,92 (t, 3H), 1,54 (d, 3H), 1,68-1,78 (m, 5H), 2,68 (t, 2H), 3,38 (m, 1H), 3,76 (m, 3H), 4,42 (m, 1H), 5,35 (q, 1H), 6,16 (d, 1H), 8,12 (d, 1H).
MS (CI) 291 (MH⁺).

Korak B:1R-{4-[5-(4-Brombenzensulfonil)-2R,5S-diaza-biciklo[2.2.1]hept-2-il]-pirimidin-2-il}-etil-butirat

U otopinu 1R-[4-(2R,5S-diaza-biciklo[2.2.1]hept-2-il)-pirimidin-2-il]-etil-butirata (dobiven postupkom iz Primjera 114, Koraka A, 0,58 g, 2,0 mmol) i trietilamina (0,22 g, 2,2 mmol) u kloroformu (10 ml) doda se 4-brombenzensulfonil-klorid (0,56 g, 2,2 mmol) i 16 sati miješa na temperaturi okoliša. Smjesu se 1 × ispere vodom, 1 × slanom vodom, osuši magnezij-sulfatom, filtrira, a filtrat se koncentrira, kako bi se dobilo naslovni spoj iz Primjera 114, Koraka B, u obliku bistrog ulja, 0,92 g (90 %).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,92 (t, 3H), 1,54 (d, 3H), 1,68-1,78 (m, 5H), 2,68 (t, 2H), 3,25 (m, 1H), 3,46 (m, 3H), 4,28 (m, 1H), 5,25 (q, 1H), 6,16 (d, 1H), 7,58-7,64 (m, 4H), 8,12 (d, 1H).
MS (CI) 510 (MH⁺).

Korak C:1R-{4-[5-(4-Brombenzensulfonil)-2R,5S-diaza-biciklo[2.2.1]hept-2-il]-pirimidin-2-il}-etanol

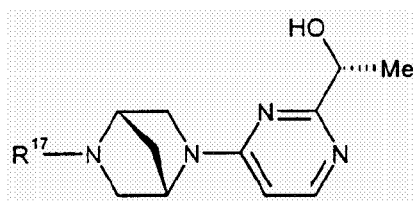
U otopinu 1R-{4-[5-(4-brombenzensulfonil)-2R,5S-diaza-biciklo[2.2.1]hept-2-il]-pirimidin-2-il}-etil-butirata (dobiven postupkom iz Primjera 114, Koraka B, 0,85 g, 1,6 mmol) u 2:1 smjesi tetrahidrofuran:metanol (10 ml) doda se na temperaturi okoliša 6N vodena otopina kalij-hidroksida (1 ml). Nakon 6 sati miješanja, otopinu se razrijedi diklormetanom i 2 × ispere vodom. Organski sloj se odvoji, osuši magnezij-sulfatom, filtrira, a filtrat se koncentrira do viskoznog ulja, koje se pročisti *flash*-kromatografijom (9:1 diklormetan:metanol), kako bi se dobilo spoj, u obliku bijele pjene, 0,49 g (66 %).

Talište: 83-88 °C.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,54 (d, 3H), 1,68 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,46 (m, 3H), 4,28 (m, 1H), 4,78 (q, 1H), 6,16 (d, 1H), 7,64 (m, 4H), 8,12 (d, 1H).
MS (CI) 440 (MH⁺).
[α]_D -49,2 (c 1,0, MeOH).

Primjeri 115 do 120

Primjere 115 do 120 dobije se iz odgovarajućih polaznih materijala, analogno postupku iz Primjera 114.

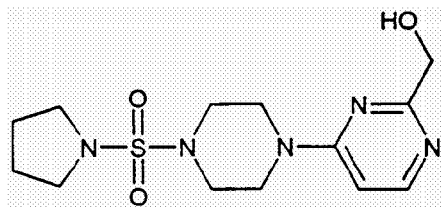


Primjer	R ¹⁷	Talište (°C)	MS (MH ⁺)
115	4-klorfenilsulfonil	83-88	395, 397
116	2-tienilsulfonil	84-86	367

117	2-(5-klortienil)-sulfonil	62-64	401, 403
118	4-karboksamidoilfenil-sulfonil	148-151	404
119	4-(<i>tert</i> -butilfenil)-sulfonil	72-75	417
120	<i>N,N</i> -dimetilsulfamoil	110-111	328

Primjer 121

{4-[4-(Pirolidin-1-sulfonil)-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-metanol

**Korak A:**

2-Metoksimetil-4-[4-(pirolidin-1-sulfonil)-piperazin-1-il]-pirimidin

U otopinu 2-metoksimetil-4-piperazin-1-il-pirimidina (dobiven postupkom iz Priprave 1, 2,08 g, 10 mmol) i trietilamina (1,01 g, 10 mmol) na 0 °C i 3 sata miješa na temperaturi okoliša. Smjesu se razrijedi etil-acetatom i 2 × ispere vodom. Organski sloj se odvoji, osuši magnezij-sulfatom, filtrira, a filtrat se koncentrira do ulja, koje se pročisti *flash*-kromatografijom (95:5 diklormetan:metanol), kako bi se dobilo naslovni spoj iz Primjera 121, Koraka A, u obliku bistrog ulja, 3,24 g (93 %).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,81-1,85 (m, 4H), 3,12-3,18 (m, 8H), 3,59 (s, 3H), 3,81 (m, 4H), 4,43 (s, 2H), 6,71 (d, 1H), 8,18 (d, 1H).

MS (TS) 342 (MH⁺).

Korak B:

{4-[4-(Pirolidin-1-sulfonil)-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-metanol

U otopinu 2-metoksimetil-4-[4-(pirolidin-1-sulfonil)-piperazin-1-il]-pirimidina (dobiven postupkom iz Primjera 121, Koraka A, 3,1 g, 9,4 mmol) u diklormetanu (47 ml) doda se bor-tribromid (1 M u diklormetanu, 19 ml, 18,7 mmol) na 0 °C, a zatim 2 sata miješa na temperaturi okoliša. Smjesu se 2 × ispere zasićenom vodenom otopinom natrij-bikarbonata, a organski sloj se odvoji, osuši magnezij-sulfatom, filtrira, a filtrat se koncentrira, kako bi se dobilo ulje koje kristalizira iz izopropil-etera, kako bi se dobilo naslovni spoj, u obliku bijele krutine, 2,43 g (77 %).

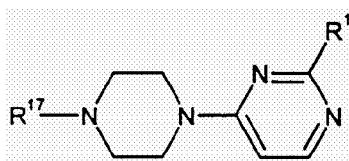
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,82 (m, 4H), 3,15 (m, 8H), 3,81 (m, 4H), 4,35 (d, 2H), 4,83 (t, 1H), 6,71 (d, 1H), 8,18 (d, 1H).

Talište: 128-131 °C.

MS (CI) 328 (MH⁺).

Primjeri 122-125

Primjere 122-125 dobije se iz odgovarajućih materijala analogno postupku iz Primjera 121.

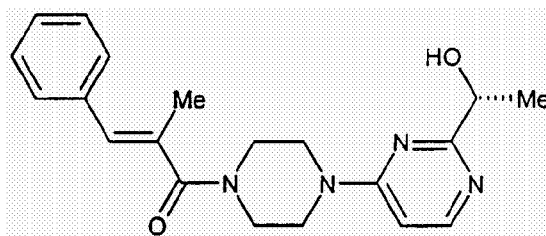


Primjer	R¹	R¹⁷	Talište (°C)	MS (MH⁺)
122	CH₂OH	2,5-dimetilpiperidin-1-ilsulfonil	128-131	356
123	CH₂OH	Piperidin-1-ilsulfonil	141-142	342
124	(R)-CH(Me)OH	Aza-biciklo[3.2.1]oktan-8-ilsulfonil	111-112	382
125	(R)-CH(Me)OH	Aza-biciklo[3.2.1]oktan-3-on-8-il-sulfonil	113-114	396

5

Primjer 126

(E)-1-{4-[2-(1R-Hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-2-metil-3-fenil-propenon



10

Korak A:

(E)-1R-{4-[4-(2-Metil-3-fenil-akrilolil)-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etil-acetat

- 15 U otopinu (R)-1-(4-piperazin-1-il-pirimidin-2-il)-etil-acetata (dobiven postupkom iz Priprave 2, 0,54 g, 2,1 mmol) i α-metilcimetne kiseline (0,34 g, 2,1 mmol) u diklormetanu (10 ml) doda se 1-hidroksibenzotriazol (0,50 g, 3,6 mmol), a zatim i 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimid-hidroklorid (0,45 g, 2,4 mmol) na temperaturi okoliša i 48 sati miješa. Smjesu se 1 × ispere vodom, 1 × zasićenom vodenom otopinom natrij-klorida, osuši magnezij-sulfatom, filtrira, a filtrat se koncentrira do ulja, koje se pročisti *flash*-kromatografijom (9:1 diklormetan:metanol), kako bi se
20 dobilo naslovni spoj iz Primjera 126, Koraka A, u obliku bistrog, viskoznog ulja, 0,53 g (63 %).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,51 (d, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 3,75 (m, 8H), 5,68 (q, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,59 (s, 1H), 7,25-7,43 (m, 5H), 8,23 (d, 1H).

MS (CI) 395 (MH⁺).

25 [α]_D +38,6 (c 1,0, MeOH).

Korak B:

(E)-1-{4-[2-(1R-Hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-2-metil-3-fenil-propenon

30

U otopinu (E)-1R-{4-[4-(2-metil-3-fenil-akrilolil)-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etil-acetata (dobiven postupkom iz Primjera 126, Koraka A, 0,51 g, 1,3 mmol) u metanolu (5 ml) na temperaturi okoline doda se 6N vodena otopina kalij-hidroksida (1 ml). Nakon 1 sata miješanja, otopinu se razrijedi etil-acetatom i 2 × ispere vodom. Organski sloj se odvoji, osuši magnezij-sulfatom, filtrira, a filtrat se koncentrira, kako bi se dobilo naslovni spoj, u obliku bijele
35 krutine, 0,25 g (55 %).

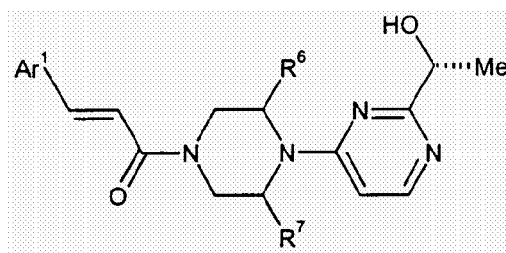
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,51 ((d, 3H), 2,14 (s, 3H), 3,75 (m, 8H), 4,22 (br s, 1H), 4,71 (q, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,59 (s, 1H), 7,25-7,43 (m, 5H), 8,23 (d, 1H).

Talište: 119-121 °C.

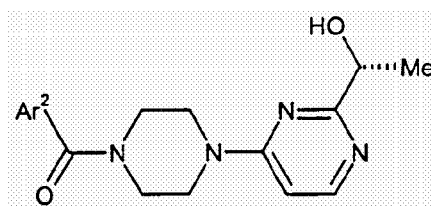
40 MS (CI) 353 (MH⁺), [α]_D +16,0 (c 1,0, MeOH).

Primjeri 127 do 129

Primjere 127 do 129 dobije se iz odgovarajućih polaznih materijala, analogno postupku iz Primjera 126.



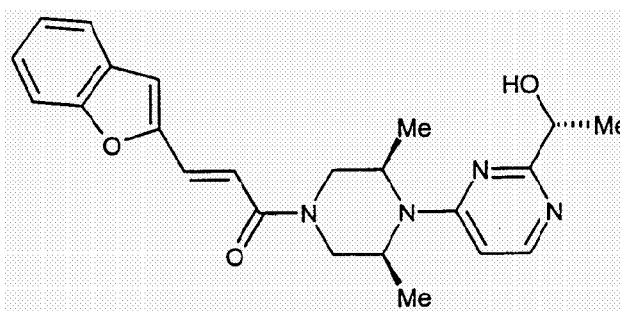
Primjer	Ar¹	R⁶	R⁷	Talište (°C)	MS (MH⁺)
127	Tien-2-il	H	H	104-106	345
128	Tien-2-il	(R)-Mc	(S)-Mc	69-73	373



Primjer	Ar²	Talište (°C)	MS (MH⁺)
129	4-(o-tolilkarbamoi)-fenil	98-103	446

Primjer 130

(E)-3-Benzofuran-2-il-1-{4-[2-(1R-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il}-propenon



Korak A:

(E)-1R-{4-[4-(3-Benzofuran-2-il-akriloi)-3R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etil-butirat

U otopinu 1R-[4-(3R,5S-dimetil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etil-butirata (dobiven postupkom iz Priprave 3, 0,79 g, 2,6 mmol) i trietilamina (0,26 g, 2,6 mmol) u diklormetanu (90 ml) doda se (E)-3-benzofuran-2-il-akriloi-klorid (0,54 g, 2,6 mmol) i 16 sati miješa na temperaturi okoliša, a zatim 2,5 sata pod refluksom. Smjesu se postupno ispire zasićenom vodenom otopinom natrij-bikarbonata i vodom, organski sloj se osuši natrij-sulfatom i filtrira. Filtrat se koncentrira, kako bi se dobilo sirovi produkt, koji je pročisti *flash*-kromatografijom (9:1 diklormetan:metanol), kako bi se dobilo naslovni spoj iz Primjera 130, Koraka A, u obliku viskoznog ulja, 0,79 g (54 %).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,95 (t, 3H), 1,40 (d, 6H), 1,56 (d, 3H), 1,67 (q, 2H), 2,38 (t, 2H), 3,25 (d, 2H), 4,33 (m, 2H), 4,75 (m, 2H), 5,66 (q, 1H), 5,95 (d, 1H), 6,40 (d, 1H), 7,14-7,37 (m, 5H), 8,06 (d, 1H), 8,22 (d, 1H).

MS (CI) 477 (MH⁺).

[α]_D +49,1 (c 1,0, MeOH).

Korak B:

(E)-3-Benzofuran-2-il-1-{4-[2-(1R-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il}-propenon

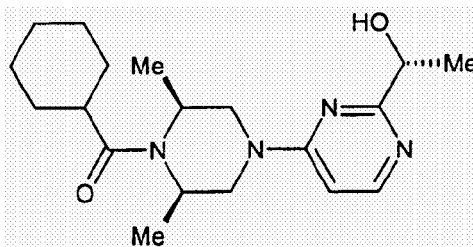
U otopinu (E)-1R-{4-[4-(3-benzofuran-2-il-akrilil)-3R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etil-butirata (dobiven postupkom iz Primjera 130, Koraka A, 0,51 g, 1,1 mmol) u metanolu (5 ml) doda se na temperaturi okoliša 6N vodena otopina kalij-hidroksida (1 ml). Nakon 1 sata miješanja, otopinu se razrijedi etil-acetatom i 2 × ispere vodom. Organski sloj se odvoji, osuši magnezij-sulfatom, filtrira, a filtrat se koncentrira kako bi se dobilo naslovni spoj, u obliku bijele krutine, 0,49 g (75 %).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,40 (d, 6H), 1,56 (d, 3H), 3,25 (d, 2H), 4,33 (m, 2H), 4,75 (m, 2H), 4,68 (q, 1H), 5,95 (d, 1H), 6,40 (d, 1H), 7,14-7,37 (m, 5H), 8,06 (d, 1H), 8,22 (d, 1H).

Talište: 80-82 °C.

MS (CI) 407 (MH⁺).

[α]_D +17,7 (c 1,0, MeOH).

Primjer 131Cikloheksil-{4-[2-(1R-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il}-metanon**Korak A:**1R-[4-(4-Cikloheksankarbonil-3R,5S-dimetil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etil-butirat

U otopinu 1R-[4-(3R,5S-dimetil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etil-butirata (dobiven postupkom iz Priprave 3, 306 mg, 1,0 mmol) i trietilamina (230 mg, 1,2 mmol) u diklormetanu (10 ml) na temperaturi okoliša se doda cikloheksankarbonil-klorid (161 mg, 1,1 mmol). Nakon 1 sata smjesu se ispere vodom, a diklormetanski sloj se osuši magnezij-sulfatom i filtrira. Filtrat se koncentrira, kako bi se dobilo naslovni spoj iz Primjera 131, Koraka A, u obliku ulja, 388 mg (94 %).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,94 (t, 3H), 1,2-1,4 (m, 6H), 1,54 (d, 3H), 1,5-1,83 (m, 12H), 2,44 (m, 3H), 3,2-3,3 (m, 2H), 4,4-4,6 (m, 4H), 5,52 (q, 1H), 6,44 (d, 1H), 8,22 (d, 1H).

MS (CI) 417 (MH⁺).

Korak B:Cikloheksil-{4-[2-(1R-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il}-metanon

U otopinu 1R-[4-(4-cikloheksankarbonil-3R,5S-dimetil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etil-butirata (dobiven postupkom iz Primjera 131, Koraka A, 375 mg, 9,0 mmol) u metanolu (5 ml) doda se 6N vodena otopina kalij-hidroksida (0,5 ml) i 4 sata miješa na temperaturi okoliša. Reakcijsku smjesu se koncentrira, razrijedi vodom i ekstrahira u diklormetan. Ekstrakt se 2 × ispere vodom, osuši magnezij-sulfatom i otparava do ulja. Sirovi produkt se kristalizira iz etil-etera, kako bi se dobilo spoj, u obliku bijele krutine, 106 mg (34 %).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,2-1,4 (m, 6H), 1,55 (d, 3H), 1,6-1,8 (m, 10H), 2,46 (m, 1H), 3,2-3,3 (m, 2H), 4,2-4,6 (m, 4H), 4,78 (q, 1H), 6,43 (d, 1H), 8,22 (d, 1H).

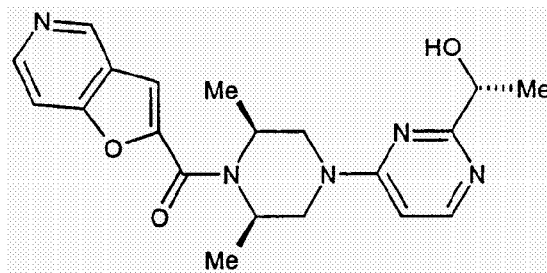
Talište: 174-175 °C.

MS (CI) 347 (MH⁺).

[α]_D +18,4 (c 1,0, MeOH).

Primjer 132

Furo[3,2-c]piridin-2-il-{4-[2-(1*R*-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il}-metanon

**Korak A:**

7-Klor-furo[3,2-c]piridin-2-karboksilna kiselina

U otopinu *n*-butillitija (2,5 M u heksanima, 17 ml, g, 42,6 mmol) u bezvodnom etil-eteru (90 ml) ukapava se otopina 4-klor-furo[3,2-c]piridina (5,81 g, 37,8 mmol; "*J. Heterocycl. Chem.*", 12, 705, (1975.)) u etil-eteru (85 ml), na -78°C , pod atmosferom dušika. Ovu smjesu miješa se 90 minuta na -65°C , prelije na suhi led (100 cm^3 (100 cc)) i grije do sobne temperature te ugasi u vodi. Odvojeni organski sloj ekstrahira se 1 $\times$ vodom, a prikupljene vodene slojeve se zakiseli do pH 2 koncentriranom klorovodičnom kiselinom, kako bi se dobilo naslovni spoj iz Primjera 132, Koraka A, u obliku bijele krutine, 3,33 g (45 %).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,69 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,42 (d, 1H).

Talište: $233\text{--}235^{\circ}\text{C}$ (dec).

MS (CI) 153 ($\text{MH}^+ - \text{CO}_2$).

Korak B:

Klorid 7-klor-furo[3,2-c]piridin-2-karboksilne kiseline

7-Klor-furo[3,2-c]piridin-2-karboksilnu kiselinu (dobivena postupkom iz Primjera 132, Koraka A, 8,94 g, 45,2 mmol) pomiješa se s tionil-kloridom (30 ml) i natrij-karbonatom (9,59 g, 90,5 mmol), a smjesu 16 sati grije do refluksa pod atmosferom dušika. Ohlađenu smjesu se razrijedi diklormetanom i filtrira. Filtrat se otpari, kako bi se dobio spoj iz Primjera 132, Koraka B, u obliku narančastog ulja, 9,19 g (94 %). Kiselinski klorid upotrebljava se izravno, bez dodatnog pročišćavanja.

Korak C:

1*R*-{4-[4-(4-Klor-furo[3,2-c]piridin-2-karbonil)-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etil-butirat

U otopinu 1*R*-[4-(3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etil-butarata (dobiven postupkom iz Priprave 3, 13,04 g, 42,5 mmol) i trietilamina (8,61 g, 85,1 mmol) u diklormetanu (90 ml) doda se klorid 7-klor-furo[3,2-c]piridin-2-karboksilne kiseline (dobiven postupkom iz Primjera 132, Koraka B, 9,1 g, 84,0 mmol) i 2 sata miješa na temperaturi okoliša. Smjesu se postupno ispire zasićenom vodenom otopinom natrij-bikarbonata i vodom, organski sloj se osuši natrij-sulfatom i filtrira. Filtrat se koncentrira, kako bi se dobilo sirovi produkt, kojeg se pročisti *flash*-kromatografijom (9:1 diklormetan:metanol), kako bi se dobilo naslovni spoj iz Primjera 132, Koraka C, u obliku viskoznog ulja, 18,9 g (91 %).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,95 (t, 3H), 1,40 (d, 6H), 1,56 (d, 3H), 1,67 (m, 2H), 2,38 (t, 2H), 3,25 (d, 2H), 4,33 (m, 2H), 4,75 (m, 2H), 5,66 (q, 1H), 6,40 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,35 (d, 1H).

MS (CI) 487 (MH^+).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +33,3$ (c 1,0, MeOH).

Korak D:1*R*-{4-[4-(Furo[3,2-*c*]piridin-2-karbonil)-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etil-butirat

U otopinu 1*R*-{4-[4-(4-klor-furo[3,2-*c*]piridin-2-karbonil)-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etil-butirata (dobiven postupkom iz Primjera 132, Koraka C, 18,6 g, 38,4 mmol) u etanolu (160 ml) doda se natrij-karbonat (4,07 g, 38,4 mmol) i 10 % paladij na ugljiku (6,10 g, 33 %, težinski). Ovu smjesu se 6 sati hidrogenira pod tlakom od 344,7 kPa (50 psi) vodika u Parr-ovom uređaju. Katalizator se filtrira i filtrat se otpari do ulja, koje se pročisti *flash*-kromatografijom (9:1 diklormetan:metanol), kako bi se dobilo naslovni spoj iz Primjera 132, Koraka D, u obliku žutog ulja, 14,2 g (82 %).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,95 (t, 3H), 1,40 (d, 6H), 1,56 (d, 3H), 1,67 (q, 2H), 2,38 (t, 2H), 3,25 (d, 2H), 4,33 (m, 2H), 4,75 (m, 2H), 5,68 (q, 1H), 6,40 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 9,04 (s, 1H).

MS (CI) 452 (MH⁺).

[α]_D +36,7 (c 1,0, MeOH).

Korak E:Furo[3,2-*c*]piridin-2-il-{4-[2-(1*R*-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il]-metanon

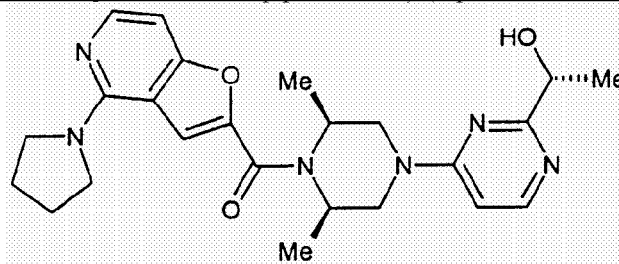
1*R*-{4-[4-(Furo[3,2-*c*]piridin-2-karbonil)-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etil-butirat (dobiven postupkom iz Primjera 132, Koraka D, 5,48 g, 12,1 mmol) reagira s koncentriranom klorovodičnom kiselinom (15 ml) i miješa se 6 sati na temperaturi okoliša. Smjesu se prelije u hladnu 6 M vođenu otopinu natrij-hidroksida i 2 × ekstrahira etil-acetatom. Organski ekstrakt se 1 × ispere vodom, osuši natrij-sulfatom i otpara do pjene, koju se kristalizira iz izopropil-etera, kako bi se dobilo naslovni spoj, u obliku bijele krutine, 3,33 g (72 %).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,43 (d, 6H), 1,52 (d, 3H), 3,37 (m, 2H), 4,38 (m, 2H), 4,71 (q, 1H), 4,83 (m, 2H), 6,43 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 8,22 (m, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 9,04 (s, 1H).

Talište: 142-143 °C.

MS (CI) 382 (MH⁺).

[α]_D +15,9 (c 1,0, MeOH).

Primjer 133{4-[2-(1*R*-Hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il}-(4-pirolidin-1-il-furo[3,2-*c*]piridin-2-il)-metanon

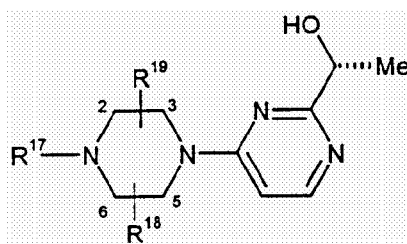
Otopinu 1*R*-{4-[4-(4-klor-furo[3,2-*c*]piridin-2-karbonil)-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etil-butirata (dobiven postupkom iz Primjera 132, Koraka C, 0,046 g, 0,11 mmol) u pirolidinu (0,037 ml, 0,44 mmol) grije se 14 sati do refluksa i otpara, kako bi se dobilo naslovni spoj, u obliku žutosmede krutine, 0,04 g (80 %).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,43 (d, 6H), 1,53 (d, 3H), 2,08 (m, 4H), 3,43 (m, 2H), 3,77 (m, 4H), 4,43 (m, 2H), 4,71 (q, 1H), 4,92 (m, 2H), 6,43 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,23 (d, 1H).

MS (CI) 451 (MH⁺).

Primjeri 134-158

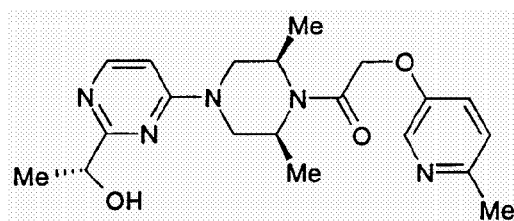
Primjere 140 i 142-158 dobije se iz odgovarajućih polaznih materijala, analogno postupku iz Primjera 131. Primjer 141 dobije se iz odgovarajućih polaznih materijala analogno postupku iz Primjera 133.



Primjer	R ¹⁷	R ¹⁸	R ¹⁹	Talište (°C)	MS (MH ⁺)
134	ciklopropilkarbonil	2 <i>R</i> -Me	6 <i>S</i> -Me	110-111	305
135	ciklobutilkarbonil	2 <i>R</i> -Me	6 <i>S</i> -Me	134-135	319
136	ciklopentilkarbonil	2 <i>R</i> -Me	6 <i>S</i> -Me	199-200	333
137	<i>tert</i> -butilkarbonil	2 <i>R</i> -Me	6 <i>S</i> -Me	168-169	321
138	benzofuran-2-il	2 <i>R</i> -Me	6 <i>S</i> -Me	124-126	381
139	furo[3,2- <i>c</i>]piridin-2-il	H	H	55-65	354
140	furo[3,2- <i>c</i>]piridin-2-il	3 <i>R</i> -Me	5 <i>S</i> -Me		382
141	morfolin-4-il-furo[3,2- <i>c</i>]piridin-2-il	2 <i>R</i> -Me	6 <i>S</i> -Me		467
142	furo[2,3- <i>c</i>]piridin-2-il	2 <i>R</i> -Me	6 <i>S</i> -Me	129-131	382
143	5-klorbenzofuran-2-il	H	H		387, 389
144	5-klorbenzofuran-2-il	3 <i>R</i> -Me	5 <i>S</i> -Me	114-116	415, 417
145	5,7-diklorbenzofuran-2-il	2 <i>R</i> -Me	6 <i>S</i> -Me	136-137	450, 452
146	5,7-diklorbenzofuran-2-il	3 <i>R</i> -Me	5 <i>S</i> -Me	152-153	450, 452
147	5-nitrobenzofuran-2-il	2 <i>R</i> -Me	6 <i>S</i> -Me	153-154	426
148	5,7-dimetilbenzofuran-2-il	3 <i>R</i> -Me	5 <i>S</i> -Me	134-136	409
149	5-metoksibenzofuran-2-il	3 <i>R</i> -Me	5 <i>S</i> -Me	137-138	411
150	5-metoksibenzofuran-2-il	2 <i>R</i> -Me	6 <i>S</i> -Me	118-119	411
151	imidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-2-il	H	H	149-150	353
152	imidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-2-il	3 <i>R</i> -Me	5 <i>S</i> -Me	171-173	381
153	imidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-2-il	2 <i>R</i> -Me	6 <i>S</i> -Me	147-149	381
154	6-klorimidazo[1,2- <i>b</i>]piridazin-2-il	2 <i>R</i> -Me	6 <i>S</i> -Me	76-84	416, 418
155	6-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-2-il	3 <i>R</i> -Me	5 <i>S</i> -Me	164-165	395
156	benzoksazol-2-il	2 <i>R</i> -Me	6 <i>S</i> -Me	126-127	382
157	4-cijanofenil	2 <i>R</i> -Me	6 <i>S</i> -Me	90-100	366
158	6-hidroksi-piridazin-3-il	2 <i>R</i> -Me	6 <i>S</i> -Me		359

Primjer 159

1-{4-[2-(1*R*-Hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il}-2-(6-metil-piridin-3-iloksi)-etanon

**Korak A:**

1*R*-[4-(4-Kloracetil-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etil-butirat

U otopinu 1*R*-[4-(3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etil-butirata (dobiiven postupkom iz Priprave 3, 9,69 g, 31,3 mmol) i trietilamina (4,74 g, 46,9 mmol) u kloroformu (150 ml) ukapava se kloracetil-klorid (3,00 ml, 37,6 mmol) na 0 °C, a zatim 12 sati miješa na temperaturi okoliša pod atmosferom dušika. Smjesu se uzastopce ispere zasićenom vodenom otopinom natrij-bikarbonata te vodom, organski sloj se osuši natrij-sulfatom, reagira s aktivnim ugljikom i filtrira. Filtrat se koncentrira, kako bi se dobilo ulje, koje se pročisti *flash*-kromatografijom (9:1 diklormetan:metanol), kako bi se dobilo naslovni spoj iz Primjera 159, koraka A, u obliku ulja, 8,98 g (75 %).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,96 (d, 3H), 1,32 (d, 6H), 1,59 (d, 3H), 1,71 (m, 2H), 2,40 (t, 2H), 3,28 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 4,35 (m, 4H), 5,68 (q, 1H), 6,41 (d, 1H), 8,23 (d, 1H).
MS (CI) 383, 385 (MH⁺).

5 Korak B:

1R-(4-{3R,5S-Dimetil-4-[(6-metil-piridin-3-iloksi)-acetil]-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etil-butirat

10 U suspenziju natrij-hidrida (60 % disperzija u ulju, 0,05 g, 1,3 mmol) u tetrahidrofuranu (2 ml) doda se otopina 6-metil-3-piridinola (0,14 g, 1,3 mmol) u tetrahidrofuranu (3 ml), na 0 °C, pod atmosferom dušika i 30 min miješa uz grijanje do sobne temperature. Zatim se doda otopina 1R-[4-(4-kloracetil-3R,5R-dimetil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etil-butirata (dobiven postupkom iz Primjera 159, Koraka A, 0,40 g, 1,1 mmol) u tetrahidrofuranu (2 ml) i 1 sat refluksira. Smjesu se razrijedi diklormetanom i ispere zasićenom vodenom otopinom natrij-bikarbonata, osuši natrij-sulfatom i filtrira. Filtrat se otpari do ulja, koje se pročisti *flash*-kromatografijom (9:1 diklormetan:metanol),
15 kako bi se dobilo naslovni spoj iz Primjera 159, Koraka B, u obliku ulja, 0,31 g (66 %).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,96 (d, 3H), 1,32 (d, 6H), 1,59 (d, 3H), 1,71 (m, 2H), 2,40 (t, 2H), 2,46 (s, 3H), 3,28 (m, c2H), 3,78 (s, 2H), 4,35 (m, 4H), 5,68 (q, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,83 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,23 (d, 1H).
MS (CI) 456 (MH⁺).

20

Korak C:

1-{4-[2-(1R-Hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il}-2-(6-metil-piridin-3-iloksi)-etanon

25 1R-(4-{3R,5S-Dimetil-4-[(6-metil-piridin-3-iloksi)-acetil]-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etil-butirat (dobiven postupkom iz Primjera 159, Koraka B, 0,30 g, 0,65 mmol) reagira s koncentriranom klorovodičnom kiselinom (3 ml) i 6 sati miješa na temperaturi okoliša. Smjesu se neutralizira 6N vodenom otopinom natrij-hidroksida do pH 9 i 2 × ekstrahira etil-acetatom. Organski ekstrakt se 1 × ispere vodom, osuši natrij-sulfatom i filtrira. Filtrat se koncentrira do ulja, koje se pročisti *flash*-kromatografijom (9:1 diklormetan:metanol), kako bi se dobilo naslovni spoj, u obliku bijele
30 pjene, 0,14 g (55 %).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,38 (d, 6H), 1,55 (d, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,28 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 4,35-4,65 (m, 4H), 4,67 (q, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,83 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,21 (d, 1H).

Talište: 55-65 °C.

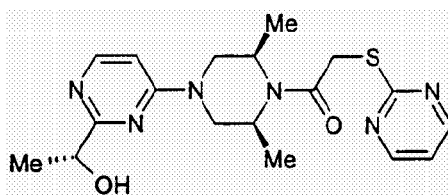
35 MS (CI) 330 (MH⁺).

[α]_D +16,0 (c 1,0, MeOH).

Primjer 160

1-{4-[2-(1R-Hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il}-2-(pirimidin-2-ilsulfanil)-etanon

40



Primjer 160 dobije se iz odgovarajućih polaznih materijala analogno Primjeru 159.

45

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,38 (m, 6H), 1,48 (d, 3H), 3,28 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 4,35 (m, 4H), 4,65-4,97 (m, 3H), 6,28 (d, 1H), 6,93 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,45 (m, 2H).

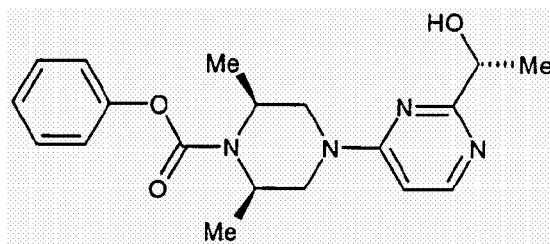
Talište: 60-70 °C.

MS (CI) 389 (MH⁺).

50 [α]_D +16,8 (c 1,0, MeOH).

Primjer 161

Fenilni ester 4-[2-(1*R*-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-karboksilne kiseline

**Korak A:**

Fenilni ester 4-[2-(1*R*-butiriloksi-etil)-pirimidin-4-il]-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-karboksilne kiseline

U otopinu 1*R*-[4-(3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etil-butirata (dobiven postupkom iz Priprave 3, 0,30 g, 0,98 mmol) i trietilamina (0,20 g, 1,9 mmol) u diklormetanu (5 ml) doda se fenil-klorformijat (0,76 g, 4,8 mmol) uz 2 sata miješanja na temperaturi okoliša, pod atmosferom dušika. Smjesu se uzastopce ispere zasićenom vodenom otopinom natrij-bikarbonata te vodom, a organski sloj osuši natrij-sulfatom i filtrira. Filtrat se koncentrira, kako bi se dobilo ulje, koje se pročisti *flash*-kromatografijom na stupcu (9:1 diklormetan:metanol), kako bi se dobilo naslovni spoj iz Primjera 161, Korak A, u obliku ulja, 0,35 g (84 %).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,96 (d, 3H), 1,32 (d, 6H), 1,59 (d, 3H), 1,71 (q, 2H), 2,40 (t, 2H), 3,28 (m, 2H), 4,35 (m, 4H), 5,68 (q, 1H), 6,41 (d, 1H), 7,12 (d, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 8,23 (d, 1H).

MS (CI) 427 (MH⁺).

[α]_D +39,6 (c 1,0, MeOH).

Korak B:

Fenilni ester 4-[2-(1*R*-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-karboksilne kiseline

Fenilni ester 4-[2-(1*R*-butiriloksi-etil)-pirimidin-4-il]-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-karboksilne kiseline (dobiven postupkom iz Primjera 161 Korak A, 0,31 g, 0,70 mmol) pomiješa se s koncentriranom klorovodičnom kiselinom (5 ml) uz 6 sati miješanja na temperaturi okoliša. Smjesu se neutralizira 6*N* vodenom otopinom natrij-hidroksida do pH 9 i 2 × ekstrahira etil-acetatom. Organski sloj 1 × se ispere vodom, osuši natrij-sulfatom i filtrira. Filtrat se koncentrira u ulje, koje se pročisti *flash*-kromatografijom na stupcu (9:1 diklormetan:metanol), kako bi se dobilo naslovni spoj, u obliku bijele krutine, 0,12 g (81 %).

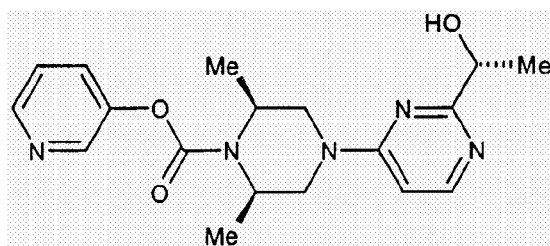
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,41 (d, 6H), 1,51 (d, 3H), 3,34 (m, 2H), 4,43 (m, 2H), 4,52 (m, 2H), 4,71 (q, 1H), 6,46 (d, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 8,23 (d, 1H).

MS (CI) 357 (MH⁺).

[α]_D +16,9 (c 1,0, MeOH).

Primjer 162

Piridin-3-ilni ester 4-[2-(1*R*-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-karboksilne kiseline



Korak A:4-[2-(1*R*-Hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-karbonil-klorid

- 5 U otopinu 1*R*-[4-(3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etil-butirata (dobiven postupkom iz Priprave 3, 3,61, 11,8 mmol) i piridina (0,93 g, 11,8 mmol) u diklormetanu (50 ml) doda se trifosgen (1,17 g, 3,9 mmol) i 16 sati miješa na temperaturi okoliša pod atmosferom dušika. Smjesu se uzastopce ispere zasićenom vodenom otopinom natrij-bikarbonata te vodom, a organski sloj osuši natrij-sulfatom i filtrira. Filtrat se koncentrira, kako bi se dobilo ulje, koje se pročisti *flash*-kromatografijom (etil-acetat), kako bi se dobilo naslovni spoj iz Primjera 162, Korak A, u obliku žutog
10 ulja, 2,12 g. (51 %).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,90 (t, 3H), 1,31 (d, 6H), 1,56 (d, 3H), 1,68 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 3,88-4,40 (m, 4H), 5,66 (q, 1H), 6,43 (d, 1H), 8,22 (d, 1H).
MS (CI) 369, 371 (MH⁺).

15

Korak B:Piridin-3-ilni ester {4-[2-(1*R*-butiriloksi-etil)-pirimidin-4-il]-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin}-1-karboksilne kiseline

- 20 U otopinu natrij-hidrida (60 % disperzija u ulju, 0,046 g, 1,15 mmol) u bezvodnom tetrahidrofuranu (8 ml) doda se 3-hidroksipiridin (0,11 g, 1,15 mmol) na 0 °C. Nakon što se dobije homogena otopina, doda se otopina 4-[2-(1*R*-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-karbonil-klorida (dobiven postupkom iz Primjera 162, Korak A, 0,36 g, 0,96 mmol) u tetrahidrofuranu (3 ml) na 0 °C, nakon čega se smjesu grije do temperature okoliša, a zatim 6 sati grije na refluksu. Smjesu se ohladi vodom i 2 × ekstrahira etil-acetatom. Prikupljene organske slojeve osuši
25 se natrij-sulfatom i filtrira. Filtrat se koncentrira, kako bi se dobilo ulje, koje se pročisti *flash*-kromatografijom na stupcu (etil-acetat, kako bi se dobilo naslovni spoj iz Primjera 162, Korak B, u obliku polukrutine, 0,31 g (78 %).

- ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,90 (t, 3H), 1,35 (m, 6H), 1,61 (d, 3H), 1,69 (m, 2H), 2,41 (t, 2H), 3,30 (m, 2H), 4,11-4,38 (m, 4H), 5,69 (q, 1H), 6,41 (d, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,48 (d, 1H).
30 MS (CI) 428 (MH⁺).

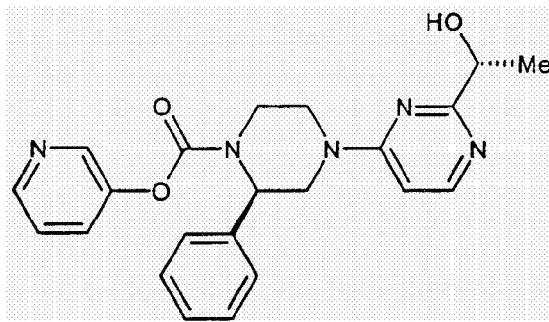
Korak C:Piridin-3-ilni ester 4-[2-(1*R*-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-karboksilne kiseline

- 35 Piridin-3-ilni ester {4-[2-(1*R*-butiriloksi-etil)-pirimidin-4-il]-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin}-1-karboksilne kiseline (dobiven postupkom iz Primjera 162, Korak B, 0,31 g, 0,70 mmol) pomiješa se s koncentriranom klorovodičnom kiselinom (5 ml) i 6 sati miješa na temperaturi okoliša. Smjesu se neutralizira 6*N* vodenom otopinom natrij-hidroksida do pH 9 i 2 × ekstrahira etil-acetatom. Ekstrakt se 1 × ispere vodom, osuši natrij-sulfatom i filtrira. Filtrat se koncentrira u ulje, koje
40 se pročisti *flash*-kromatografijom (9:1 diklormetan:metanol), kako bi se dobilo naslovni spoj, u obliku bijele krutine, 0,12 g (81 %).

- ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,41 (d, 6H), 1,51 (d, 3H), 3,33 (m, 2H), 4,25-4,45 (m, 4H), 4,71 (q, 1H), 6,43 (d, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,48 (d, 1H).
45 MS (CI) 358 (MH⁺).
[α]_D +18,5 (c 1,0, MeOH).

Primjer 163

Piridin-3-ilni ester 4-[2-(1*R*-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2*R*-fenil-piperazin-1-karboksilne kiseline

**Korak A:**

1*R*-[4-(3*R*-Fenil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etil-butirat

U otopinu (*R*)-2-fenilpiperazina (0,48 g, 3,0 mmol, "Indian J. Chem.", Dio B, 33, 285, (1994.)) i trietilamina (1,21 g, 12,0 mmol) u tetrahidrofuranu (10 ml) doda se (*R*)-1-(4-klorpirimidin-2-il)-etil-butirat (dobiven postupkom iz Priprave 7, 0,68 g, 3,0 mmol) i 18 sati miješa na temperaturi okoliša. Otopinu se prelije u zasićenu vodenu otopinu natrij-bikarbonata i ekstrahira etil-acetatom. Prikupljene organske slojeve osuši se natrij-sulfatom i filtrira. Filtrat se koncentrira, kako bi se dobilo sirovi produkt, kojeg se pročisti *flash*-kromatografijom (95:5 diklormetan:metanol), kako bi se dobilo naslovni spoj iz Primjera 163 Korak A, u obliku viskoznog ulja, 0,70 g (67 %).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,95 (t, 3H), 1,56 (d, 3H), 1,67 (m, 2H), 2,40 (t, 2H), 3,55 (m, 2H), 4,0 (m, 2H), 4,32 (m, 2H), 4,70 (m, 1H), 5,69 (q, 1H), 6,49 (d, 1H), 7,40 (m, 5H), 8,21 (d, 1H).
MS (CI) 355 (MH⁺).

Korak B:

Piridin-3-ilni ester 4-[2-(1*R*-Butiriloksi-etil)-pirimidin-4-il]-2*R*-fenil-piperazin-1-karboksilne kiseline

U otopinu 1*R*-[4-(3*R*-fenil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etil-butirata (dobiven postupkom iz Primjera 163, Korak A, 0,22 g, 0,6 mmol) i trietilamina (0,31 g, 3,1 mmol) u toluenu (5 ml) doda se dipiridin-3-il-karbonat (0,67 g, 3,1 mmol) i 3 sata grije do refluksa. Otopinu se prelije u zasićenu vodenu otopinu natrij-bikarbonata, organski slojevi se razdvoje, a vodeni sloj se ekstrahira etil-acetatom. Prikupljene organske slojeve osuši se natrij-sulfatom i filtrira. Filtrat se koncentrira, kako bi se dobilo sirovi produkt, kojeg se pročisti *flash*-kromatografijom (9:1 diklormetan:metanol), kako bi se dobilo naslovni spoj iz Primjera 163, Korak B, u obliku žutog ulja, 0,22 g (73 %).

MS (CI) 476 (MH⁺).

Korak C:

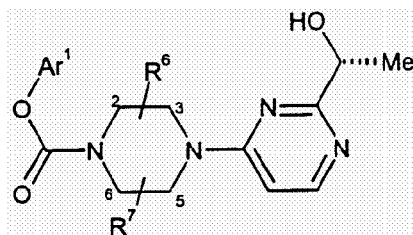
Piridin-3-ilni ester 4-[2-(1*R*-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2*R*-fenil-piperazin-1-karboksilne kiseline

Piridin-3-ilni ester 4-[2-(1*R*-butiriloksi-etil)-pirimidin-4-il]-2*R*-fenil-piperazin-1-karboksilne kiseline (dobiven postupkom iz Primjera 163, Korak B, 0,21 g, 0,44 mmol) pomiješa se s koncentriranom klorovodičnom kiselinom (2 ml) i 6 sati miješa na temperaturi okoliša. Smjesu se neutralizira 6N vodenom otopinom natrij-hidroksida do pH 9 i 2 × ekstrahira etil-acetatom. Prikupljene ekstrakte 1 × se ispere vodom, osuši natrij-sulfatom i filtrira. Filtrat se koncentrira, kako bi se dobilo ulje, koje se pročisti *flash*-kromatografijom (9:1 diklormetan:metanol), kako bi se dobilo naslovni spoj, u obliku bijele krutine, 0,13 g (73 %).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,55 (d, 3H), 3,55 (m, 2H), 4,0 (m, 2H), 4,32 (m, 2H), 4,71 (m, 1H), 4,75 (q, 1H), 6,40 (d, 1H), 7,18-7,41 (m, 7H), 8,24 (d, 1H), 8,35 (br s, 1H), 8,45 (d, 1H).
MS (CI) 406 (MH⁺).

Primjeri 164-173

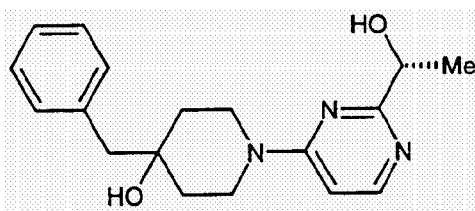
Primjere 164-173 dobije se iz odgovarajućih polaznih materijala, analogno postupku iz Primjera 163.



Primjer	R ⁷	R ⁶	Ar ¹	Talište (°C)	MS (MH ⁺)
164	3 <i>R</i> -Me	5 <i>S</i> -Me	fenil		357
165	3 <i>R</i> -Me	5 <i>S</i> -Me	2-metil-piridin-3-il	65-75	372
166	H	H	piridin-3-il	107-110	330
167	3 <i>R</i> -Me	5 <i>S</i> -Me	2-klor-piridin-3-il	60-70	392, 394
168	3 <i>R</i> -Me	5 <i>S</i> -Me	5-klor-piridin-3-il	65-69	392, 394
169	3 <i>R</i> -Me	5 <i>S</i> -Me	izokinolin-5-il	60-70	407
170	3 <i>R</i> -Me	5 <i>S</i> -Me	4-klor-piridin-3-il	60-70	392, 394
171	3 <i>R</i> -Me	5 <i>S</i> -Me	6-metil-piridin-3-il	60-70	372
172	2 <i>RS</i> -CH ₂ OMe	H	piridin-3-il		388
173	2 <i>RS</i> -CO ₂ Et	H	piridin-3-il		402

Primjer 174

(*R*)-4-Benzil-1-[2-(1-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-ol

**Korak A:**

(*R*)-1-[4-(4-benzil-4-hidroksi-piperidin-1-il)-pirimidin-2-il]-etil-acetat

U otopinu 4-benzil-4-hidroksipiperidina (0,95 g, 5,0 mmol) i trietilamina (0,51 g, 5,0 mmol) u diklormetanu (10 ml) doda se (*R*)-1-(4-metansulfoniloksi-pirimidin-2-il)-etil-butirat (dobiven postupkom iz Priprave 8, 1,23 g, 4,0 mmol) i 18 sati miješa. Smjesu se 1 × ispere vodom, 1 × zasićenom vodenom otopinom natrij-klorida, nakon čega se organske slojeve osuši natrij-sulfatom i filtrira. Filtrat se otpari do ulja, koje se pročisti *flash*-kromatografijom (95:5 diklormetan:metanol), kako bi se dobilo naslovni spoj iz Primjera 174, Korak A, u obliku viskoznog ulja, 0,99 g (52 %).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,95 (t, 3H), 1,53 (d, 3H), 1,65-1,78 (m, 4H), 1,88 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 2,48 (t, 2H), 3,45 (m, 2H), 4,42 (br s, 1H), 5,68 (q, 1H), 6,41 (d, 1H), 7,30-7,48 (m, 5H), 8,18 (d, 1H).
MS (CI) 384 (MH⁺).

Korak B:

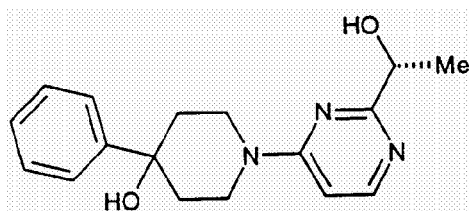
(*R*)-4-Benzil-1-[2-(1-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-ol

U otopinu (*R*)-1-[4-(4-benzil-4-hidroksi-piperidin-1-il)-pirimidin-2-il]-etil-butirata (dobiven postupkom iz Primjera 174, Korak A, 0,20 g, 0,52 mmol) u metanolu (5 ml) doda se 1N vodena otopina natrij-hidroksida (1 ml) i 4 sata miješa na temperaturi okoliša. Smjesu se razrijedi diklormetanom i 1 × ispere vodom, 1 × zasićenom vodenom otopinom natrij-klorida, nakon čega se organske slojeve osuši natrij-sulfatom i filtrira. Filtrat se otpari kako bi se dobilo naslovni spoj, u obliku pjene, 0,12 g (68 %).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,49 (d, 3H), 1,74 (br s, 2H), 1,82 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 4,42 (br s, 1 H), 4,71 (q, 1 H), 6,43 (d, 1H), 7,33-7,48 (m, 5H), 8,21 (d, 1H).
MS (CI) 314 (MH^+).

Primjer 175

(R)-4-Fenil-1-[2-(1-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-ol



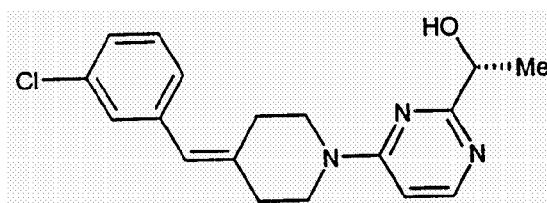
Primjer 175 dobije se iz odgovarajućih polaznih materijala, analogno postupku iz Primjera 174.

Talište: 114 °C.

MS (CI) 300 (MH^+).

Primjer 176

(R)-1-{4-[4-(3-Klorbenziliden)-piperidin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol



Korak A:

tert-Butilni ester 1-[4-(3-klorbenziliden)-piperidin-1-il]-1-karboksilne kiseline

U otopinu 4-klorbenziltrifenilfosfonij-klorida (4,23 g, 10,0 mmol) u tetrahidrofuranu (40 ml) doda se *n*-butillitija u heksanima (2,5 M u heksanima, 4,4 ml 11,0 mmol), na 0 °C, pod atmosferom dušika, te 30 min miješa. Otopina *tert*-butilnog estera 4-okso-piperidin-1-karboksilne kiseline (dobiven postupkom iz Primjera 101, Korak A, 1,99 g, 10,0 mmol) u tetrahidrofuranu (10 ml) doda se na 10-15 °C i zagrije do temperature okoliša. Smjesu se otpari do ulja, koje se pročisti *flash*-kromatografijom (9:1 heksani:etil-acetat), kako bi se dobilo naslovni spoj iz Primjera 176, Korak A, u obliku ulja, 2,63 g (85 %).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,39 (s, 9H), 2,48 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 3,68-3,82 (m, 4H), 6,36 (s, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,12-7,28 (m, 3 H).

MS (CI) 308 (MH^+).

Korak B:

4-(3-Klor-benziliden)-piperidin-hidroklorid

U otopinu *tert*-butil-estera 1-[4-(3-klorbenziliden)-piperidin-1-il]-1-karboksilne kiseline (dobiven postupkom iz Primjera 176, Korak A, 2,5 g, 8,1 mmol) u diklormetanu (20 ml) doda se klorovodična kiselina (4 M u dioksanu, 4,0 ml, 16,0 mmol) na temperaturi okoliša i 4 sata miješa. Smjesu se otpari do suhog, suspendira u etil-eteru i filtrira, kako bi se dobilo naslovni spoj iz Primjera 176, Korak B, u obliku bijele krutine, 1,63 g (82 %).

^1H NMR ($\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$ 300 MHz) δ 2,48 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 6,36 (s, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,12-7,28 (m, 3H).

Talište: 147-151 °C.

Korak C:(R)-1-{4-[4-(3-Klorbenziliden)-piperidin-1-il]-pirimidin-2-il}-etil-butarat

- 5 U otopinu 4-(3-klorbenziliden)-piperidin-hidroklorida (dobiven postupkom iz Primjera 176, Korak B, 0,46 g, 2,0 mmol) i trietilamina (0,61 g, 6,0 mmol) u diklormetanu (10 ml) doda se (R)-1-(4-klorpirimidin-2-il)-etil-acetat (dobiven postupkom iz Priprave 5, 0,54 g, 22 mmol) i 12 sati miješa na temperaturi okoliša. Smjesu se ispere zasićenom vodenom otopinom natrij-bikarbonata i vodom, nakon čega se organske slojeve osuši natrij-sulfatom i filtrira. Filtrat se koncentrira, kako bi se dobilo sirovi produkt, kojeg se pročisti *flash*-kromatografijom (95:5 diklormetan:metanol), kako bi se dobilo naslovni spoj iz Primjera 176, Korak C, u obliku viskozno ulja, 0,64 g (80 %).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,95 (d, 6H), 1,51 (d, 3H), 1,68 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,47-2,64 (m, 4H), 3,67-3,75 (m, 4H), 5,68 (q, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,12-7,28 (m, 3H), 8,18 (m, 1H).
MS (CI) 400 (MH⁺).

Korak D:(R)-1-{4-[4-(3-Klorbenziliden)-piperidin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol

- 20 U otopinu (R)-1-{4-[4-(3-klor-benziliden)-piperidin-1-il]-pirimidin-2-il}-etil-butarata (dobiven postupkom iz Primjera 176, Korak C, 0,62 g, 1,55 mmol) u metanolu (8 ml) doda se 1N vodena otopina natrij-hidroksida (1 ml), a zatim 4 sata miješa na temperaturi okoliša. Smjesu se razrijedi kloroformom, 1 × ispere vodom, 1 × zasićenom vodenom otopinom natrij-klorida, a organske slojeve osuši se natrij-sulfatom i filtrira. Filtrat se otpari, kako bi se dobilo sirovi produkt, kojeg se pročisti *flash*-kromatografijom (95:5 diklormetan:metanol), kako bi se dobilo naslovni spoj, u obliku bijele krutine, 0,31 g (61 %).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,51 (d, 3H), 2,46 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 4,35 (d, 1H), 4,69 (q, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,40 (d, 1H), 7,07 (m, 1H), 7,12-7,28 (m, 3H), 8,18 (m, 1H).

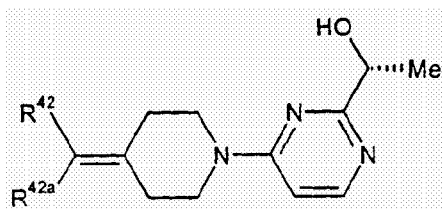
Talište: 45-55 °C.

MS (CI) 330 (MH⁺).

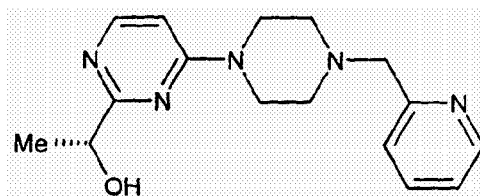
[α]_D +16,8 (c 1,0, MeOH).

Primjeri 177 do 181

- 35 Primjere 177 do 181 dobije se iz odgovarajućih polaznih materijala, analogno postupku iz Primjera 176.



Primjer	R ⁴²	R ^{42a}	Talište (°C)	MS (MH ⁺)
177	4-klorfenil	H		330, 332
178	(E)-2-fenil-eten-1-il	H		322
179	benzoil	H	44-59	324
180	fenil	fenil	108-109	372
181	fenil	pirid-2-il	98-101	373

Primjer 182(R)-1-[4-(4-Piridin-2-ilmetil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etanol**Korak A:**(R)-1-[4-(4-Piridin-2-ilmetil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etil-acetat

U otopinu (R)-1-[4-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il]-etil-acetata (dobiven postupkom iz Priprave 2, 1,55 g, 6,2 mmol) i trietilamina (0,86 ml, 6,2 mmol) u tetrahidrofuranu (20 ml) doda se 2-pikloilklorid-hidroklorid (1,01 g, 6,2 mmol) na temperaturi okoliša i 1 sat miješa. Smjesu se razrijedi vodom i 2 × ekstrahira etil-acetatom. Prikupljene ekstrakte osuši se magnezij-sulfatom i filtrira, a filtrat se koncentrira do ulja, koje se pročisti *flash*-kromatografijom (95:5 diklormetan:metanol), kako bi se dobilo naslovni spoj iz Primjera 182, Korak A, 0,98 g (46 %).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,58 (d, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,62 (t, 4H), 3,72 (t, 4H), 3,75 (s, 2H), 5,67 (q, 1H), 6,35 (d, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,73 (m, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,62 (d, 1H).
MS (CI) 342 (MH⁺).

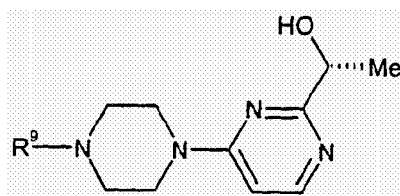
Korak B:(R)-1-[4-(4-Piridin-2-ilmetil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etanol

U otopinu (R)-1-[4-(4-piridin-2-ilmetil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etil-acetata (dobiven postupkom iz Primjera 182, Korak A, 0,14 g, 0,33 mmol) u dioksanu (6 ml) doda se 6N vodena otopina kalij-klorida (0,5 ml) na temperaturi okoliša. Nakon 3 sata miješanja, otopinu se razrijedi etil-acetatom i 2 × ispere vodom. Organski slojevi se razdvoje, osuši ih se magnezij-sulfatom, te filtrira, a filtrat se koncentrira, kako bi se dobilo naslovni spoj, u obliku bijele krutine, 0,09 g (69 %).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,52 (d, 3H), 2,38-2,59 (m, 4H), 3,72-3,77 (m, 6H), 4,69 (q, 1H), 6,37 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,69 (m, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,58 (d, 1H).
Talište: 68-70 °C.
MS (CI) 300 (MH⁺).
[α]_D +16,2 (c 1,0, MeOH).

Primjeri 183 to 187

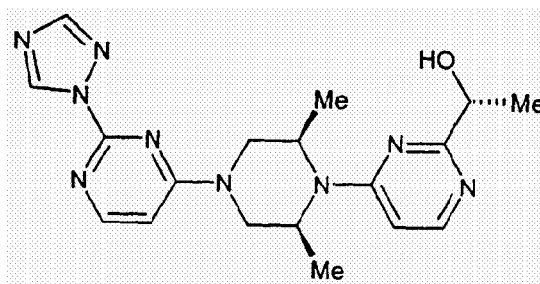
Primjere 183 do 187 dobije se iz odgovarajućih polaznih materijala, analogno postupku iz Primjera 182.



Primjer	R ⁹	Talište (°C)	MS (MH ⁺)
183	fenilmetil		299
184	izokinolin-2-il-metil		350
185	benzotien-2-il-metil		355
186	benzotiazol-2-il-metil		356
187	benzofuran-2-il-metil		339

Primjer 188

1*R*-{4-[2*R*,6*S*-Dimetil-4-(2-[1,2,4]triazol-1-il-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol

**Korak A:**

4-(3*R*,5*S*-Dimetil-piperazin-1-il)-2-metansulfonil-pirimidin

U otopinu *cis*-2,6-dimetilpiperazina (10,7 g, 94,1 mmol) i trietilamina (9,52 g, 94,1 mmol) u kloroformu (300 ml) doda se 4-klor-2-metansulfonilpirimidin (15,1 g, 78,4 mmol; "Heterocycles", 23, 611, (1985.)) na temperaturi okoliša i 1 sat miješa. Smjesu se razdijeli zasićenom vodenom otopinom natrij-bikarbonata, a odvojene organske slojeve 1 × se ispere vodom, 1 × zasićenom vodenom otopinom natrij-klorida, nakon čega se organski sloj osuši natrij-sulfatom i filtrira. Filtrat se otpari do narančaste krutine, koju se suspendira u etil-eteru i filtrira, kako bi se dobilo naslovni spoj iz

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1,01 (m, 6H), 2,35-2,78 (m, 4H), 2,85 (s, 3H), 3,32 (m, 2H), 6,81 (d, 1H), 8,2 (d, 1H).

Talište: 182-183 °C.

MS (CI) 301 (MH⁺).

Korak B:

4-(3*R*,5*S*-Dimetil-piperazin-1-il)-2-[1,2,4]triazol-1-il-pirimidin

Suspenciji natrij-hidrida (60 % disperzija u ulju, 0,37 g, 9,4 mmol) u dimetilformamidu (5 ml) doda se otopina 1,2,4-triazola (0,67 g, 9,4 mmol) u dimetilformamidu (4 ml), na 0 °C, pod atmosferom dušika. Nakon 10 min, ukapava se otopina 4-(3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il)-2-metansulfonil-pirimidina (dobiven postupkom iz Primjera 188, Korak A, 2,54 g, 9,4 mmol) u toplom dimetilformamidu (5 ml) i 2 sata miješa na temperaturi okoliša, a zatim 30 min grije do 100 °C. Smjesu se ohladi zasićenom vodenom otopinom natrij-bikarbonata i 2 × ekstrahira etil-acetatom. Prikupljene ekstrakte 1 × se ispere vodom, 1 × zasićenom vodenom otopinom natrij-klorida, a organske slojeve osuši se natrij-sulfatom i filtrira. Filtrat se otpari do ulja, koje se pročisti *flash*-kromatografijom (9:1 diklormetan:metanol), kako bi se dobilo naslovni spoj iz Primjera 188, Korak B, u obliku ulja, 0,50 g (62 %).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1,01 (m, 6H), 2,35-2,88 (m, 5H), 3,32 (m, 1H), 6,81 (d, 1H), 8,16-8,23 (m, 2H), 9,25 (d, 1H).

MS (CI) 260 (MH⁺).

Korak C:

1*R*-{4-[2*R*,6*S*-Dimetil-4-(2-[1,2,3]triazol-1-il-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etil-butirat

U otopinu 4-(3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il)-2-[1,2,4]triazol-1-il-pirimidina (dobiven postupkom iz Primjera 188, Korak B, 0,46 g, 1,8 mmol) u acetonitrilu (3 ml) doda se (*R*)-1-(4-metansulfoniloksi-pirimidin-2-il)-etil-butirat (dobiven postupkom iz Priprave 8, 0,57 g, 2,0 mmol) i 6 sati grije do refluksa, pod atmosferom dušika. Smjesu se ugasi u zasićenoj vodenoj otopini natrij-bikarbonata i 2 × ekstrahira etil-acetatom. Prikupljene ekstrakte 1 × se ispere vodom, 1 × zasićenom vodenom otopinom natrij-klorida, a organski sloj osuši natrij-sulfatom i filtrira. Filtrat se otpari do ulja, koje se pročisti *flash*-kromatografijom (9:1 diklormetan:metanol), kako bi se dobilo naslovni spoj iz Primjera 188, Korak C, u obliku ulja, 0,22 g (54 %).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0,95 (t, 3H), 1,51 (m, 6H), 1,54 (d, 3H), 1,63 (m, 2H), 2,38 (t, 2H), 3,38 (m, 2H), 4,33-4,64 (m, 4H), 5,68 (q, 1H), 6,28 (d, 1H), 6,58 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,26-8,32 (m, 2H), 9,10 (d, 1H).

MS (CI) 452 (MH⁺).

$[\alpha]_D +50,0$ (c 1,0, MeOH).

Korak D:

5 1R-{4-[2R,6S-Dimetil-4-(2-[1,2,4]triazol-1-il-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol

1R-{4-[2R,6S-Dimetil-4-(2-[1,2,3]triazol-1-il-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etil-butirat (dobiven postupkom iz Primjera 188, Korak C, 0,18 g, 0,40 mmol) reagira s koncentriranom klorovodičnom kiselinom (2 ml) i 4 sata miješa na temperaturi okoliša. Smjesu se ugasi u zasićenoj vodenoj otopini natrij-bikarbonata i 2 × ekstrahira etil-acetatom. Prikupljene ekstrakte 1 × se ispere vodom, 1 × zasićenom vodenom otopinom natrij-klorida, a organski sloj osuši natrij-sulfatom i filtrira. Filtrat se otpari do ulja, koje se pročisti *flash*-kromatografijom (9:1 diklormetan:metanol), kako bi se dobilo naslovni spoj, u obliku bijele krutine, 0,13 g (87 %).

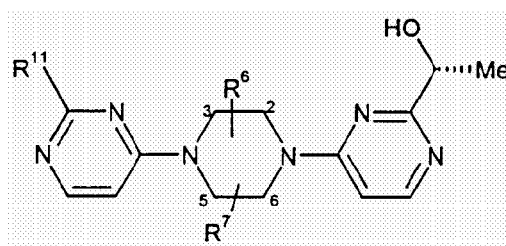
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1,31 (d, 6H), 1,51 (d, 3H), 3,42 (m, 2H), 4,42-4,73 (m, 5H), 6,41 (d, 1H), 6,56 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 9,10 (s, 1H).

MS (CI) 382 (MH^+).

$[\alpha]_D +18,6$ (c 1,0, MeOH).

Primjeri 189 do 195

Primjere 189 do 195 dobije se iz odgovarajućih polaznih materijala, analogno postupku iz Primjera 188.

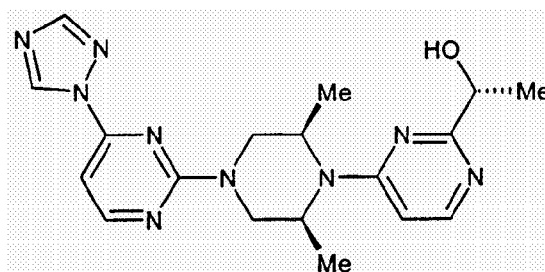


Primjer	R ¹¹	R ⁷	R ⁶	Talište (°C)	MS (MH^+)
189	2-hidroksifenil	2R-Me	6S-Me	60-70	407
190	imidazol-1-il	2R-Me	6S-Me	60-70	381
191	[1,2,3]triazol-1-il	2R-Me	6S-Me	70-80	382
192	pirol-1-il	2R-Me	6S-Me	70-80	380
193	4-metilimidazol-1-il	2R-Me	6S-Me	70-80	395
194	2-metilimidazol-1-il	2R-Me	6S-Me	70-80	395
195	2,4-dimetilimidazol-1-il	2R-Me	6S-Me	70-80	409

Primjer 196

25

1R-{4-[2R,6S-Dimetil-4-(4-[1,2,4]triazol-1-il-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol



Korak A:2-Tiometil-4-[1,2,4]triazol-1-il-pirimidin

- 5 Suspenziji natrij-hidrida (60 % disperzija u ulju, 24,2 g, 605 mmol) u dimetilformamidu (800 ml) doda se otopina 1,2,4-triazola (0,67 g, 9,4 mmol) u dimetilformamidu (4,0 ml), na 0 °C, pod atmosferom dušika. Nakon 10 min, ukapava se otopina 4-klor-2-metiltio-pirimidina (97,2 g, 605 mmol) u dimetilformamidu (200 ml), na 10 °C, i 14 sati miješa na temperaturi okoliša. Smjesu se ugasi u vodi, a kruti talog se filtrira i osuši pod vakuumom, kako bi se dobilo naslovni spoj iz Primjera 196, Korak A, u obliku bijele krutine, 113 g (94 %).

10 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 2,82 (s, 3H), 6,82 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 9,35 (s, 1H).
Talište: 125-126 °C.
MS (CI) 194 (MH⁺).

Korak B:2-Metansulfonil-4-[1,2,4]triazol-1-il-pirimidin

- 20 Mehanički miješanoj suspenziji 3-klorperoksibenzojeve kiseline (75 %, 127 g, 551 mmol) u kloroformu (625 ml) doda se otopina 2-tiometil-4-[1,2,4]triazol-1-il-pirimidina (dobiven postupkom iz Primjera 196, Korak A, 50,7 g, 262 mmol) u kloroformu (625 ml) i 16 sati miješa na temperaturi okoliša. Smjesu se filtrira, a filtrat se 6 × ispere zasićenom vodenom otopinom natrij-karbonata. Organski sloj se osuši natrij-sulfatom, filtrira i koncentrira, kako bi se dobilo naslovni spoj iz Primjera 196, Korak B, u obliku bijele krutine, 37,8 g (64 %).

25 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 3,62 (s, 3H), 6,82 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 9,35 (s, 1H).
Talište: 135-136 °C.
MS (CI) 226 (MH⁺).

Korak C:2-(3*R*,5*S*-Dimetil-piperazin-1-il)-4-[1,2,4]triazol-1-il-pirimidin

- 30 2-Metansulfonil-4-[1,2,4]triazol-il-pirimidin (dobiven postupkom iz Primjera 196, Korak B, 32,5 g, 144 mmol) pomiješa se s *cis*-2,6-dimetilpiperazinom (34,5 g, 302 mmol) i 1 sat grije na točno 135 °C, ohladi, otopi u 2N vodenoj otopini klorovodične kiseline i 1 × ispere etil-acetatom. Kiseli vodeni sloj se 6N vodenom otopinom natrij-hidroksida zaluzi do pH 9, na 0 °C, a zatim 4 × ekstrahira etil-acetatom. Prikupljene ekstrakte 1 × se ispere vodom, 1 × zasićenom vodenom otopinom natrij-klorida, a organski sloj osuši natrij-sulfatom i filtrira. Filtrat se otpari do ulja, koje kristalizira iz heksana, kako bi se dobilo naslovni spoj iz Primjera 196, Korak C, u obliku bijele krutine, 31,8 g (71 %).

40 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0,99 (d, 6H), 2,38 (m, 4H), 3,30 (s, 2H), 6,82 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 9,35 (s, 1H).
Talište: 143-145 °C.
MS (CI) 260 (MH⁺).

Korak D:1*R*-(4-[2*R*,6*S*-Dimetil-4-(4-[1,2,4]triazol-1-il-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il)-etil-butirat

- 50 U otopinu 2-(3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il)-4-[1,2,4]triazol-1-il-pirimidina (dobiven postupkom iz Primjera 196, Korak C, 8,33 g, 32,1 mmol) u acetonitrilu (30 ml) doda se (*R*)-1-(4-trifluormetansulfoniloksi-pirimidin-2-il)-etil-butirat (dobiven postupkom iz Priprave 9, 5,50 g, 16,1 mmol) i 3 sata grije do refluksa, pod atmosferom dušika. Ohladenu smjesu se filtrira, a krutine se 2 × ispere etil-acetatom. Prikupljene ekstrakte 1 × se ispere vodom, 1 × zasićenom vodenom otopinom natrij-klorida, a organski sloj osuši natrij-sulfatom i filtrira. Filtrat se otpari do ulja, koje se pročisti *flash*-kromatografijom (99:1 diklormetan:metanol), kako bi se dobilo naslovni spoj iz Primjera 196, Korak D, u obliku ulja, 3,61 g (50 %).

55 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0,91 (d, 6H), 1,26 (t, 3H), 1,59 (d, 3H), 1,69 (q, 2H), 2,40 (m, 2H), 3,40 (d, 2H), 4,60 (m, 4H), 5,70 (q, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,58 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,35 (s, 1H).
MS (CI) 452 (MH⁺).

Korak E:

1R-{4-[2R,6S-Dimetil-4-(4-[1,2,4]triazol-1-il)pirimidin-2-il]-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il}-etanol

1R-{4-[2R,6S-Dimetil-4-(4-[1,2,4]triazol-1-il)pirimidin-2-il]-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il}-etil-butirat (dobiven postupkom iz Primjera 196, Korak D, 3,60 g, 8,0 mmol) pomiješa se s koncentriranom klorovodičnom kiselinom (10 ml), a smjesu se 4 sata miješa na temperaturi okoliša. Smjesu se ugasi u zasićenoj vodenoj otopini natrij-bikarbonata i 2 × ekstrahira etil-acetatom. Prikupljene ekstrakte 1 × se ispere vodom, 1 × zasićenom vodenom otopinom natrij-klorida, a organski sloj osuši natrij-sulfatom i filtrira. Filtrat se otpari do ulja, koje se pročisti *flash*-kromatografijom (99:1 diklormetan:metanol), kako bi se dobilo naslovni spoj iz, u obliku bijele krutine, 2,35 g (77 %).

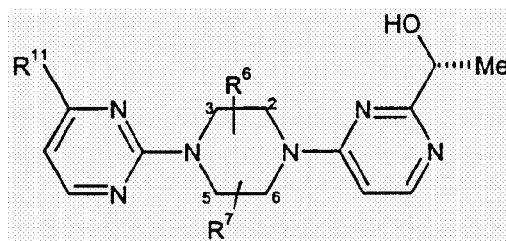
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1,31 (d, 6H), 1,51 (d, 3H), 3,34 (m, 2H), 4,42 (m, 2H), 4,68-4,82 (m, 3H), 6,42 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 9,12 (s, 1H).

Talište: 181-182 °C.

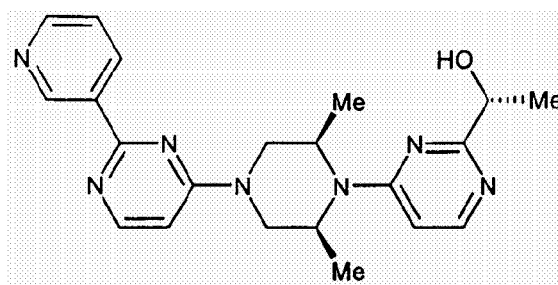
MS (CI) 382 (MH⁺).

Primjeri 197 do 200

Primjere 197 do 200 dobije se iz odgovarajućih polaznih materijala, analogno postupku iz Primjera 196.



Primjer	R ¹¹	R ⁷	R ⁶	Talište (°C)	MS (MH ⁺)
197	imidazol-1-il	2R-Me	6S-Me	60-70	381
198	morfolin-4-il	2R-Me	6S-Me	70-80	400
199	pirolidin-1-il	2R-Me	6S-Me	70-80	384
200	4-metilpiperazin-1-il	3R-Me	5S-Me	168-170	413

Primjer 2011R-{4-[2R,6S-Dimetil-4-(2-piridin-3-il-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-ctanol**Korak A:**2-Piridin-3-il-pirimidin-4-il-trifluormetansulfonat

U otopinu 2-piridin-3-il-3H-pirimidin-4-on (150 mg, 0,87 mmol; "J. Med. Chem.", 33, 1230, (1990.)) i trietilamina (0,13 ml, 0,95 mmol) u diklormetanu (3 ml) ukapava se otopina trifluormetansulfonanhidrida (0,22 ml, 0,91 mmol) diklormetanu (2 ml), na 0 °C, pod atmosferom dušika. Smjesu se 30 min miješa na 0 °C, a zatim razrijedi diklormetanom i 1 × ispere vodom, nakon čega se vodeni sloj 2 × ekstrahira diklormetanom. Organske ekstrakte se uzastopce ispere zasićenom vodenom otopinom natrij-karbonata i zasićenom otopinom natrij-klorida, osuši natrij-sulfatom i filtrira. Filtrat se otpari, kako bi se dobilo naslovni spoj iz Primjera 201, Korak, A, u obliku narančastog ulja, 0,22 g (95 %), koje se upotrebljava bez daljeg pročišćavanja.

Korak B:1*R*-{4-[4-(2-Metansulfonil-pirimidin-4-il)-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol

- 5 1*R*-{4-[4-(2-Metansulfonil-pirimidin-4-il)-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etil-butirat (dobiven postupkom iz Primjera 202, Korak A, 0,42 g, 0,9 mmol) pomiješa se s koncentriranom klorovodičnom kiselinom (3 ml) i 4 sata miješa na temperaturi okoliša. Smjesu se ugasi u zasićenoj vodenoj otopini natrij-bikarbonata i 2 × ekstrahira etil-acetatom. Prikupljene ekstrakte 1 × se ispere vodom, 1 × zasićenom vodenom otopinom natrij-klorida, a organski sloj osuši natrij-sulfatom i filtrira. Filtrat se otpari do ulja, koje se pročisti *flash*-kromatografijom (99:1 diklormetan:metanol), kako bi se dobilo naslovni spoj iz Primjera 202, Korak B, u obliku bijele pjene, 0,25 g (71 %).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1,26 (d, 6H), 1,50 (d, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,41 (m, 2H), 4,5-4,7 (m, 5H), 6,37 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,30 (d, 1H).

MS (CI) 393 (MH⁺).

15

Korak C:1*R*-(4-{2*R*,6*S*-Dimetil-4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanol

- 20 1*R*-{4-[4-(2-Metansulfonil-pirimidin-4-il)-2,6-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol (dobiven postupkom iz Primjera 202, Korak B, 0,25 g, 6,4 mmol) pomiješa se s *n*-metilpiperazinom (2,0 ml) i 1 sat grije na 80 °C, pod atmosferom dušika. Smjesu se ugasi u vodi i 2 × ekstrahira etil-acetatom. Prikupljene ekstrakte 1 × se ispere vodom, 1 × zasićenom vodenom otopinom natrij-klorida, a organski sloj osuši natrij-sulfatom i filtrira. Filtrat se otpari do ulja, koje se pročisti *flash*-kromatografijom (96:4 kloroform:metanol), kako bi se dobilo naslovni spoj, u obliku bijele pjene, 0,11 g (41 %).

25

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1,31 (d, 6H), 1,51 (d, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,63 (m, 4H), 3,23 (m, 2H), 3,94 (m, 4H), 4,33, (m, 2H), 4,57 (m, 2H), 4,71 (q, 1H), 5,96 (d, 1H), 6,46 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,23 (d, 1H).

Talište: 60-70 °C.

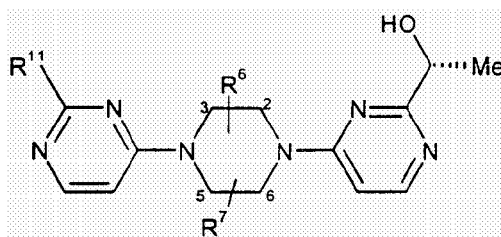
30

MS (CI) 413 (MH⁺).

Primjeri 203 do 207

Primjere 203 do 207 dobije se iz odgovarajućih polaznih materijala, analogno postupku iz Primjera 202.

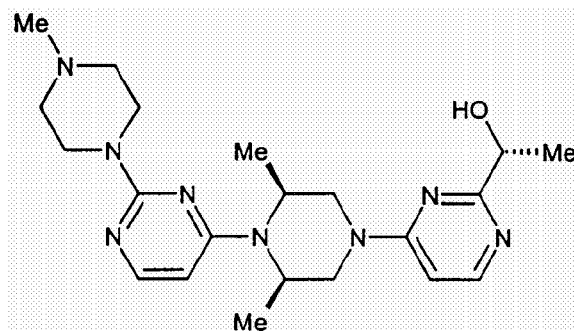
35



Primjer	R ¹¹	R ⁷	R ⁶	Talište (°C)	MS (MH ⁺)
203	morfolin-4-il	2 <i>R</i> -Me	6 <i>S</i> -Me	70-80	400
204	pirolidin-1-il	2 <i>R</i> -Me	6 <i>S</i> -Me	70-80	384
205	2,6-dimetilmorfolin-4-il	2 <i>R</i> -Me	6 <i>S</i> -Me		428
206	3,5-dimetilpiperidin-1-il	2 <i>R</i> -Me	6 <i>S</i> -Me		426
207	5-metil-furan-2-il	2 <i>R</i> -Me	6 <i>S</i> -Me	123-128	395

Primjer 208

1*R*-(4-{3*R*,5*S*-Dimetil-4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanol

**Korak A:**

4-(4-Benzil-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il)-2-metansulfonil-pirimidin

U otopinu *cis*-1-benzil-3,5-dimetilpiperazina (24,9 g, 122 mmol; "Org. Prep. Proceed. Int.", 8, 19, (1976.)) u dimetilacetamidu (60 ml) doda se 4-klor-2-metansulfonil pirimidin (11,8 g, 61,3 mmol), nakon čega se 16 sati miješa na 120 °C. Smjesu se razdijeli između vode i etil-acetata, a vodeni sloj se 3 × ekstrahira etil-acetatom. Prikupljene organske slojeve 3 × se ispere 1 % vodenom otopinom bakar-sulfata, 1 × zasićenom otopinom natrij-klorida, nakon čega se organski sloj osuši natrij-sulfatom i filtrira. Filtrat se otpari do narančaste krutine, koju se suspendira u izopropil-eteru (100 ml) i filtrira, kako bi se dobio spoj iz Primjera 208, Korak A, u obliku narančaste krutine, 16,5 g, (75 %).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,35 (d, 6H), 2,25 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 4,35-4,65 (m, 2H), 6,51 (d, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,34 (m, 3H), 8,24 (d, 1H).

MS (CI) 361 (MH⁺).

Korak B:

4-(4-Benzil-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-pirimidin

4-(4-Benzil-2*R*,6*S*-dimetilpiperazin-1-il)-2-metansulfonilpirimidin (dobiven postupkom iz Primjera 208, Korak A, 11,5 g, 31,9 mmol) pomiješa se s *n*-metilpiperazinom (15 ml, 128 mmol) i 2 sata grije do 120 °C. Smjesu se razrijedi etil-acetatom, 1 × ispere vodom, 1 × zasićenom otopinom natrij-klorida, a organski sloj osuši natrij-sulfatom i filtrira. Filtrat se otpari, kako bi se dobilo naslovni spoj iz Primjera 208, Korak B, u obliku narančaste krutine, 14,7 g (84 %).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,30 (d, 6H), 2,21 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,46 (m, 4H), 2,72 (d, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,78 (m, 4H), 4,31 (m, 2H), 5,79 (d, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,31 (m, 3H), 7,90 (d, 1H).

MS (CI) 381 (MH⁺).

Korak C:

4-(2*R*,6*S*-Dimetil-piperazin-1-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-pirimidin

U otopinu 4-(4-benzil-2*R*,6*S*-dimetilpiperazin-1-il)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidina (dobiven postupkom iz Primjera 208, Korak B, 9,8 g, 25,8 mmol) u metanolu (200 ml) i klorovodične kiseline (1 N u etil-eteru, 38,7 ml, 38,7 mmol) doda se amonij-formijat (16,3 g, 25,8 mmol). Nakon 5 min miješanja na temperaturi okoliša, doda se 10 % paladij na ugljiku (1,96 g, 20 %, težinski prethodno ovlažen izopropanolom), a smjesu 2 sata grije do refluksa. Ohlađenu reakcijsku smjesu se koncentrira do krutine, koja se razrijedi etil-acetatom te 2 × ispere vodom, 1 × zasićenom vodenom otopinom natrij-klorida, nakon čega se organski sloj osuši natrij-sulfatom i filtrira. Filtrat se otpari, kako bi se dobilo naslovni spoj iz Primjera 208, Korak C, u obliku bistrog ulja, 6,01 g (81 %).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,25 (s, 6H), 2,31 (s, 3H), 2,24-2,44 (m, 4H), 2,90 (m, 4H), 3,76 (m, 4H), 4,25 (m, 2H), 5,79 (d, 1H), 7,90 (d, 1H).

MS (CI) 291 (MH⁺).

Korak D:

1*R*-(4-{3*R*,5*S*-Dimetil-4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etil-butirat

U otopinu 4-(2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidina (dobiven postupkom iz Primjera 208, Korak C, 9,0 g, 31,1 mmol) i trietilamina (6,5 g, 46,5 mmol) u dimetilformamidu (90 ml) doda se (*R*)-1-(4-klor-pirimidin-2-il)-etil-butiratu (dobiven postupkom iz Priprave 7, 7,78 g, 34,1 mmol) i 3 sata grije do refluksa, pod atmosferom dušika. Ohlađenu smjesu se filtrira, a krutine se 2 × ispere etil-acetatom. Prikupljene ekstrakte 1 × se ispere vodom, 1 × zasićenom otopinom natrij-klorida, a organski sloj osuši natrij-sulfatom i filtrira. Filtrat se otpari do ulja, koje se pročisti *flash*-kromatografijom (95:5 kloroform:metanol), kako bi se dobilo naslovni spoj iz Primjera 208, Korak D, u obliku ulja, 11,4 g (76 %).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,95 (t, 3H), 1,18 (d, 6H), 1,54 (d, 3H), 2,23-2,35 (m, 7H), 2,51 (m, 4H), 3,21 (m, 2H), 3,81 (m, 4H), 4,32 (m, 2H), 4,52 (m, 2H), 5,65 (q, 1H), 5,82 (d, 1H), 6,38 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 8,18 (d, 1H). MS (CI) 483 (MH⁺).

Korak E:1*R*-(4-3*R*,5*S*-Dimetil-4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanol

1*R*-(4-{3*R*,5*S*-dimetil-4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etil-butirat (dobiven postupkom iz Primjera 208, Korak D, 11,3 g, 23,5 mmol) pomiješa se s koncentriranom klorovodičnom kiselinom (60 ml) i 4 sata miješa na temperaturi okoliša. Smjesu se ugasi u zasićenoj vodenj otopini natrij-bikarbonata i 5 × ekstrahira izopropanol/kloroformom. Prikupljene organske ekstrakte 1 × se ispere zasićenom vodenom otopinom natrij-klorida, a organski sloj osuši natrij-sulfatom i filtrira. Filtrat se otpari do ulja i kristalizira iz izopropanola, kako bi se dobilo naslovni spoj, u obliku bijele krutine, 7,34 g (76 %).

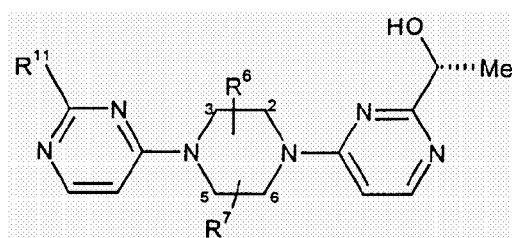
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,21 (d, 6H), 1,51 (d, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,45 (m, 4H), 3,24 (m, 4H), 3,76 (m, 2H), 4,30-4,53 (m, 4H), 4,68 (q, 1H), 5,82 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,21 (d, 1H).

Talište: 181-182 °C.

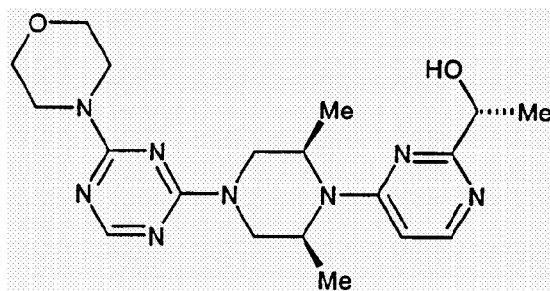
MS (CI) 413 (MH⁺).

Primjeri 209 do 211

Primjere 209 do 211 dobije se iz odgovarajućih polaznih materijala, analogno postupku iz Primjera 208.



Primjer	R ¹¹	R ⁷	R ⁶	Talište (°C)	MS (MH ⁺)
209	2,6-dimetilmorfolin-4-il	3 <i>R</i> -Me	5 <i>S</i> -Me		428
210	4-etilpiperazin-1-il	3 <i>R</i> -Me	5 <i>S</i> -Me	144-146	427
211	4-izopropilpiperazin-1-il	3 <i>R</i> -Me	5 <i>S</i> -Me	137-139	441

Primjer 2121R-{4-[2R,6S-Dimetil-4-(4-morfolin-4-il-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazin-1-il]-pirimidin-il}-etanol**Korak A:**1R-{4-[4-(4-Klor-6-morfolino-[1,3,5]triazin-2-il)-2R,6S-dimetilpiperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etil-butirat

U otopinu 1R-[4-(2R,6S-dimetil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etil-butirata (dobiven postupkom iz Priprave 4, 0,31 g, 1,0 mmol) i natrij-bikarbonata (0,17 g, 2,0 mmol) u dimetilformamidu (3 ml) doda se 2,4-diklor-6-morfolino-[1,3,5]triazin (0,24 g, 1,0 mmol; "Chem. Pharm. Bull.", 45, 291, (1997.)) i 2 sata miješa na temperaturi okoliša. Smjesu se razrijedi etil-acetatom i 2 × ispere vodom, 1 × zasićenom vodenom otopinom natrij-klorida, a organski sloj osuši natrij-sulfatom i filtrira. Filtrat se koncentrira do ulja, koje se pročisti flash-kromatografijom (99:1 kloroform:metanol), kako bi se dobilo naslovni spoj iz Primjera 212, Korak A, u obliku bijele krutine, 0,19 g (37 %).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,93 (t, 3H), 1,23 (d, 6H), 1,53 (d, 3H), 1,66 (m, 2H), 2,37 (t, 2H), 3,16 (m, 2H), 3,72-3,78 (m, 10H), 4,12-4,78 (m, 2H), 5,65 (q, 1H), 6,34 (d, 1H), 8,19 (m, 2H).

MS (CI) 505, 507 (MH⁺).

Korak B:1R-{4-[2R,6S-Dimetil-4-(4-morfolino-4-il-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol

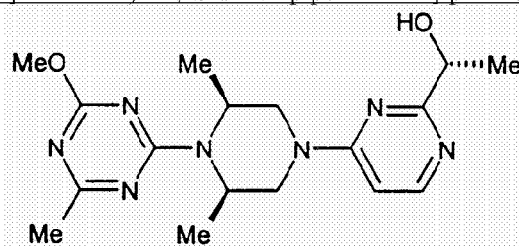
U otopinu 1R-[4-[4-(4-klor-6-morfolino-[1,3,5]triazin-2-il)-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il]-etil-butirata (dobiven postupkom iz Primjera 212, Korak A, 0,15 g, 0,35 mmol) u etanolu (10 ml) doda se 10 % paladij na ugljiku (0,75 g, 500 %, težinski) i 12 sati hidrogenira pod tlakom od 310,3-344,7 kPa (45-50 psi), u Parr-ovom uređaju. Katalizator se ofiltrira, a filtrat se koncentrira do ulja, kome se doda u klorovodičnu kiselinu (2 ml), uz 6 sati miješanja na temperaturi okoliša. Smjesu se razrijedi kloroformom i 2 × ispere vodom, 1 × zasićenom vodenom otopinom natrij-klorida, nakon čega se organski sloj osuši natrij-sulfatom i filtrira. Filtrat se koncentrira, kako bi se dobilo naslovni spoj, u obliku bijele krutine, 0,47 g (40 %).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,23 (d, 6H), 1,53 (d, 3H), 3,16 (m, 2H), 3,72-3,78 (m, 10H), 4,12-4,78 (m, 3H), 6,34 (d, 1H), 8,19 (m, 2H).

Talište: 78-82 °C.

MS (CI) 401 (MH⁺).

[α]_D +15,1 (c 1,0, MeOH).

Primjer 2131R-{4-[4-(4-Metoksi-6-metil-[1,3,5]triazin-2-il)-3R,5S-dimetilpiperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol

Korak A:1*R*-{4-[4-(4-Klor-6-metil-[1,3,5]triazin-2-il)-3*R*,5*S*-dimetilpiperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etil-butirat

- 5 U otopinu 1*R*-[4-(3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etil-butirata (dobiven postupkom iz Priprave 3, 1,47 g, 6,43 mmol) i natrij-bikarbonata (2,25 g, 26,8 mmol) u dimetilformamidu (10 ml) doda se 2,4-diklor-6-metil-[1,3,5]triazin (0,88 g, 5,3 mmol; "Monatsh. Chem.", 101, 724, (1970.)) i 2 sata miješa na temperaturi okoliša. Smjesu se razrijedi (150 ml) i 2 × ispere vodom, 1 × 10 % vodenom otopinom CuSO₄, 1 × zasićenom vodenom otopinom natrij-klorida, nakon čega se organski sloj osuši natrij-sulfatom i filtrira. Filtrat se koncentrira, kako bi se
10 dobilo naslovni spoj iz Primjera 213, Korak A, u obliku žutosmede krutine, 2,12 g, (91 %)

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,93 (t, 3H), 1,23 (m, 6H), 1,54 (d, 2H), 1,66 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,37 (m, 2H), 2,41 (s, 1H), 3,19 (m, 2H), 4,22-4,55 (m, 2H), 4,91 (m, 2H), 5,65 (q, 1H), 6,40 (d, 1H), 8,20 (d, 1H).
MS (CI) 434, 436 (MH⁺).

15

Korak B:1*R*-{4-[4-(4-Metoksi-6-metil-[1,3,5]triazin-2-il)-3*R*,5*S*-dimetilpiperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol

- 20 Otopinu natrij-metoksida u metanolu svježe se načini otapanjem metalnog natrija (0,4 g, 17,3 mmol) u metanolu (40 ml). U ovu smjesu doda se 1*R*-{4-[4-(4-klor-6-metil-[1,3,5]triazin-2-il)-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etil-butirat (dobiven postupkom iz Primjera 213, Koraka A, 1,5 g, 3,46 mmol), a smjesu se 16 sati miješa na temperaturi okoliša. Reakcijsku smjesu otpari se do ulja, razrijedi kloroformom i 2 × ispere vodom, 1 × zasićenom vodenom otopinom natrij-klorida, a organski sloj osuši natrij-sulfatom i filtrira. Filtrat se koncentrira do bistrog ulja,
25 koje kristalizira iz izopropil-etera, kako bi se dobilo naslovni spoj, u obliku bijele krutine, 0,85 g, (72 %).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,23 (d, 6H), 1,48 (d, 3H), 2,36 (s, 3H), 3,20-3,26 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,18-4,43 (m, 2H), 4,63 (m, 2H), 4,68 (q, 1H), 4,85 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 8,18 (d, 1H).

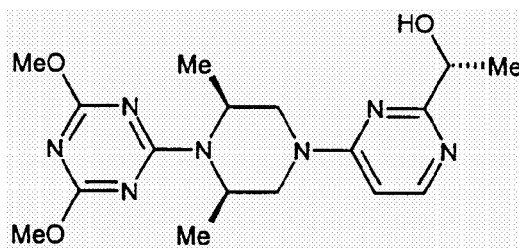
Talište: 161-162 °C.

- 30 MS (CI) 360 (MH⁺).

[α]_D +16,8 (c 1,0, MeOH).

Primjer 214

- 35 1*R*-{4-[4-(4,6-Dimetoksi-[1,3,5]triazin-2-il)-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol

**Korak A:**

- 40 1*R*-{4-[4-(4,6-Diklor-[1,3,5]triazin-2-il)-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etil-butirat

- U otopinu 1*R*-[4-(3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etil-butirata (dobiven postupkom iz Priprave 3, 3,25 g, 10,5 mmol) i natrij-bikarbonata (1,01 g, 19,2 mmol) u dimetilformamidu (8 ml) doda se cijanuril-klorid (1,76 g, 9,6 mmol) i 2 sata miješa na temperaturi okoliša. Smjesu se razrijedi etil-acetatom i 2 × ispere vodom, 1 × zasićenom vodenom otopinom natrij-klorida, a organski sloj osuši natrij-sulfatom i filtrira. Filtrat se koncentrira, kako bi se dobio spoj iz Primjera 214, Koraka A, u obliku bijele polukrutine, 1,42 g (68 %).

- ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,93 (t, 3H), 1,23 (m, 6H), 1,54 (d, 3H), 1,66 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 4,42-4,55 (m, 2H), 4,91 (m, 2H), 5,65 (q, 1H), 6,40 (d, 1H), 8,20 (d, 1H).

- 50 MS (CI) 446, 448 (MH⁺).

Korak B:1R-{4-[4-(4,6-Dimetoksi-[1,3,5]triazin-2-il)-3R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol

5 Otopinu natrij-metoksida u metanolu svježe se načini otapanjem metalnog natrija (0,18 g, 8,0 mmol) u metanolu (16 ml). U ovu smjesu doda se 1R-{4-[4-(4,6-diklor-[1,3,5]triazin-2-il)-3R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etil-butirat (dobiven postupkom iz Primjera 214, Koraka A, 0,91 g, 2,0 mmol), na 0 °C, a zatim 1 sat grije do temperature okoliša. Smjesu se otpari do ulja, razrijedi kloroformom i 1 × ispere vodom, 1 × zasićenom vodenom otopinom natrij-klorida, osuši natrij-sulfatom i filtrira. Filtrat se koncentrira do bistrog ulja, koje kristalizira iz izopropil-etera, kako bi se dobilo naslovni spoj, u obliku bijele krutine, 0,54 g (72 %).

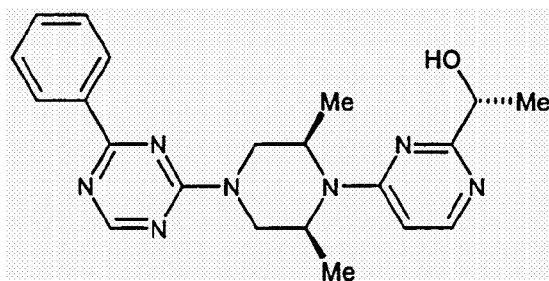
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,23 (d, 6H), 1,50 (d, 3H), 3,20 (m, 2H), 3,95 (s, 6H), 4,32 (m, 1H), 4,67-4,86 (m, 4H), 6,34 (d, 1H), 8,22 (d, 1H).

Talište: 187-188 °C.

15 MS (CI) 376 (MH⁺).

Primjer 2151R-{2R,6S-Dimetil-4-(4-fenil-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol

20

**Korak A:**1R-{4-[4-(4-Klor-6-fenil-[1,3,5]triazin-2-il)-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etil-butirat

25

U otopinu 1R-[4-(2R,6S-dimetil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etil-butirata (dobiven postupkom iz Priprave 4, 2,35 g, 7,67 mmol) i natrij-bikarbonata (1,29 g, 15,3 mmol) u dimetilformamidu (25 ml) na 0 °C doda se 2,4-diklor-6-fenil[1,3,5]triazin (1,73 g, 7,67 mmol; "Helv. Chim. Acta", 33, 1365, (1950.)). Reakcijsku smjesu grije se do sobne temperature i 4 sata miješa u dušiku, prelije u vodu i zatim filtrira, kako bi se dobilo naslovni spoj iz Primjera 215, Koraka A, u obliku svjetložutosmeđe krutine, 1,99 g (51 %).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0,94 (t, 3H), 1,25 (d, 6H), 1,57 (d, 3H), 1,68 (m, 2H), 2,40 (t, 2H), 3,27 (d, 2H), 4,65 (m, 2H), 4,82 (d, 1H), 5,00 (d, 1H), 5,68 (q, 1H), 6,34 (d, 1H), 7,46 (m, 3H), 8,21 (d, 1H), 8,40 (d, 2H).

MS (CI) 496, 498 (MH⁺).

35

Korak B:1R-{4-[4-(6-Fenil-[1,3,5]triazin-2-il)-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etil-butirat

40

U otopinu 1R-{4-[4-(4-klor-6-fenil-[1,3,5]triazin-2-il)-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etil-butirata (dobiven postupkom iz Primjera 215, Koraka A, 4,81 g, 9,7 mmol) u metanolu (50 ml) doda se 10 % paladij na ugljiku (940 mg, 20 %, težinski), amonij-formijat (5,98 g, 97 mmol) i klorovodična kislina (2 M u etil-eteru, 7,1 ml, 14,2 mmol), a smjesu se 90 minuta refluksira. Smjesu se ohladi, a zatim filtrira. Filtrat se koncentrira i razdijeli između kloroforma i zasićene vodene otopine natrij-bikarbonata. Organski sloj se odvoji, osuši natrij-sulfatom, filtrira, a filtrat se otpari do ulja, koje se pročisti *flash*-kromatografijom (99:1 kloroform:metanol), kako bi se dobilo naslovni spoj iz Primjera 215, Koraka B, u obliku bistrog ulja, 2,69 g (59 %).

45

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0,95 (t, 3H), 1,25 (d, 6H), 1,57 (d, 3H), 1,68 (m, 2H), 2,40 (t, 2H), 3,27 (d, 2H), 4,65 (m, 2H), 4,82 (d, 1H), 5,00 (d, 1H), 5,68 (q, 1H), 6,34 (d, 1H), 7,46 (m, 3H), 8,21 (d, 1H), 8,40 (d, 2H), 8,66 (s, 1H).

50 MS (CI) 462 (MH⁺).

Korak C:

1*R*-{2*R*,6*S*-Dimetil-4-(4-fenil-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il}-etanol

Koncentrirana klorovodična kiselina (10 ml) doda se 1*R*-{4-[4-(6-fenil-[1,3,5]triazin-2-il)-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etil-butiratu (dobiven postupkom iz Primjera 215, Koraka B, 2,69 g, 5,8 mmol) i 5 sati miješa na temperaturi okoliša. Reakcijsku smjesu hladi se do 0 °C, razrijedi kloroformom te se polako dodaje 6 M vodena otopina natrij-hidroksida, sve do zaluzenja (pH 9). Slojevi se razdvoje, a vodeni sloj se 2 × ekstrahira kloroformom. Prikupljene organske ekstrakte se 1 × ispere zasićenom vodenom otopinom natrij-klorida, osuši natrij-sulfatom, filtrira, a filtrat se koncentrira do ulja, koje se pročisti *flash*-kromatografijom (97:3 kloroform:metanol), kako bi se dobilo bijelu pjenu, koja kristalizira iz izopropil-etera, kako bi se dobilo naslovni spoj, u obliku bijele krutine, 1,55 g (68 %).

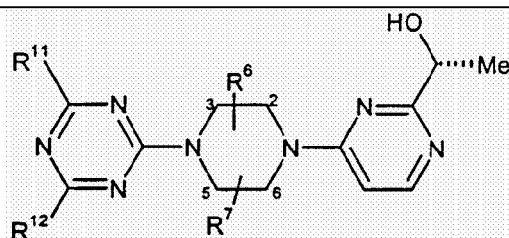
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1,28 (d, 6H), 1,54 (d, 3H), 3,31 (d, 2H), 4,63 (m, 2H), 4,77 (q, 1H), 4,85 (d, 1H), 5,50 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 7,50 (m, 3H), 8,25 (d, 1H), 8,41 (d, 2H), 8,68 (s, 1H).

Talište: 133-134 °C.

MS (CI) 392 (MH⁺); [α]_D +18,7 (c 1,07, MeOH).

Primjeri 216 do 235

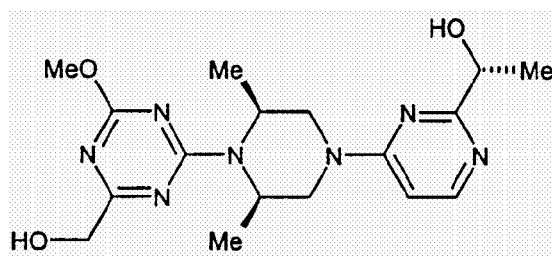
Primjere 216 do 235 dobije se iz odgovarajućih početnih materijala, analogno postupku iz Primjera 215.



Primjer	R ¹¹	R ¹²	R ⁵	R ⁷	Talište (°C)	MS (MH ⁺)
216	Cl	morfolin-4-il	2 <i>R</i> -Me	6 <i>S</i> -Me	138-141	435, 437
217	H	morfolin-4-il	3 <i>R</i> -Me	5 <i>S</i> -Me	152	401
218	OMe	morfolin-4-il	2 <i>R</i> -Me	6 <i>S</i> -Me	176-178	431
219	Me	4-metil-piperazin-1-il	3 <i>R</i> -Me	5 <i>S</i> -Me		428
220	Me	H	2 <i>R</i> -Me	6 <i>S</i> -Me	91-94	330
221	OMe	OMe	2 <i>R</i> -Me	6 <i>S</i> -Me	128-129	376
222	OEt	Me	3 <i>R</i> -Me	5 <i>S</i> -Me	141-142	374
223	OiPr	Me	3 <i>R</i> -Me	5 <i>S</i> -Me	87-91	388
224	fenil	H	3 <i>R</i> -Me	5 <i>S</i> -Me	154-155	392
225	fenil	OMe	3 <i>R</i> -Me	5 <i>S</i> -Me		422
226	fenil	OMe	2 <i>R</i> -Me	6 <i>S</i> -Me	135-138	422
227	iPr	H	2 <i>R</i> -Me	6 <i>S</i> -Me	122-124	358
228	iPr	OMe	3 <i>R</i> -Me	5 <i>S</i> -Me	75-80	388
229	fenil	H	H	H	115-117	364
230	OMe	Me	H	H	173-175	332
231	<i>o</i> -tolil	H	3 <i>R</i> -Me	5 <i>S</i> -Me	123-125	406
232	<i>o</i> -tolil	OMe	3 <i>R</i> -Me	5 <i>S</i> -Me	143-145	436
233	ciklopropil	H	3 <i>R</i> -Me	5 <i>S</i> -Me	134-135	356
234	ciklopropil	H	2 <i>R</i> -Me	6 <i>S</i> -Me	133-134	356
235	OMe	CH ₂ OMe	3 <i>R</i> -Me	5 <i>S</i> -Me	104-105	390

Primjer 236

1*R*-{4-[4-(4-Hidroksimetil-6-metoksi-[1,3,5]triazin-2-il)-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol

**Korak A:**

1*R*-{4-[4-(4-Klor-6-diazometil-[1,3,5]triazin-2-il)-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etil-butirat

U otopinu 1*R*-[4-(3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etil-butirata (dobiven postupkom iz Priprave 3, 3,06 g, 10,0 mmol) i natrij-bikarbonata (1,68 g, 20,0 mmol) u dimetilformamidu (10 ml) doda se 2,4-diklor-6-diazometil-[1,3,5]triazin (1,90 g, 10,0 mmol; "J. Am. Chem. Soc.", 79, 944, (1957.)) i 2 sata miješa na temperaturi okoliša. Smjesu se razrijedi etil-acetatom, 2 × ispere vodom, 1 × zasićenom vodenom otopinom natrij-klorida, a organski sloj osuši natrij-sulfatom i filtrira. Filtrat se koncentrira i pročisti *flash*-kromatografijom (etil-acetat), kako bi se dobilo naslovni spoj iz Primjera 236, Koraka A, u obliku pjene, 1,84 g (41 %).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,94 (t, 3H), 1,23 (m, 6H), 1,55 (d, 3H), 1,66 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 4,22-4,45 (m, 2H), 4,86 (m, 2H), 5,10 (s, 1H), 5,65 (q, 1H), 6,40 (d, 1H), 8,20 (d, 1H).

Talište: 106-108 °C.

MS (CI) 461, 463 (MH⁺).

Korak B:

1*R*-{4-[4-(4-Hidroksimetil-6-metoksi-[1,3,5]triazin-2-il)-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol

1*R*-{4-[4-(4-Klor-6-diazometil-[1,3,5]triazin-2-il)-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etil-butirat (dobiven postupkom iz Primjera 236, Koraka A, 1,5 g, 3,2 mmol) otopi se u etil-acetatu (20 ml), a 10 % vodenu otopinu sumporne kiseline (5 ml) polako se dodaje na temperaturi okoliša, 5 min miješa, a zatim zaluži do pH 9 6N vodenom otopinom natrij-hidroksida. Odvojeni etil-acetatni sloj 1 × se ispere slanom vodom, osuši magnezij-sulfatom i koncentrira do polukrutine. U svježe načinjenu otopinu natrij-metoksida, dobivenog otapanjem metalnog natrija (0,92 g, 4,0 mmol) u metanolu (6 ml), doda se sirovi produkt, u obliku krutine (0,89 g, 2,0 mmol). Ovu smjesu miješa se 4 sata na temperaturi okoliša, a zatim otpari do suhog. Ostatak se pročisti *flash*-kromatografijom (95:5 diklormetan:metanol), kako bi se dobilo naslovni spoj, u obliku bijele krutine, 0,084 g (13 %).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,23 (d, 6H), 1,49 (d, 3H), 3,14-3,21 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,18-4,38 (m, 2H), 4,69 (q, 1H), 4,97 (m, 2H), 6,44 (d, 1H), 8,20 (d, 1H).

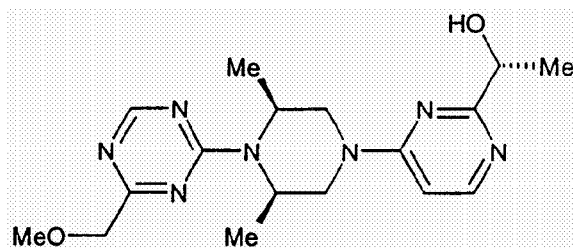
Talište: 170-171 °C.

MS (CI) 376 (MH⁺).

[α]_D +16,6 (c 1,0, MeOH).

Primjer 237

1*R*-{4-[4-(4-Metoksimetil-[1,3,5]triazin-2-il)-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol

**Korak A:**

1*R*-{4-[4-(4-Klor-6-metoksimetil-[1,3,5]triazin-2-il)-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etil-butirat

1*R*-{4-[4-(4-Klor-6-diazometil-[1,3,5]triazin-2-il)-3*R*,5*S*-dimetilpiperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etil-butirat (dobiven postupkom iz Primjera 236, Koraka A, 1,5 g, 3,2 mmol) otopi se u metanolu (10 ml) te se doda 10 % vodena otopina sumporne kiseline (3 ml). Ovu smjesu miješa se 1 sat na temperaturi okoliša, a zatim razrijedi etil-acetatom. Odvojeni etil-acetatni sloj 1 × se ispere zasićenom vodenom otopinom natrij-klorida, osuši magnezij-sulfatom i koncentrira do ulja, koje se pročisti *flash*-kromatografijom (99:1 diklormetan:metanol), kako bi se dobilo naslovni spoj iz Primjera 237, Koraka A, u obliku ulja, 1,02 (60 %).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,95 (t, 3H), 1,26 (d, 6H), 1,58 (d, 3H), 1,67 (q, 2H), 2,41 (t, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,51 (s, 3H), 4,18-4,38 (m, 4H), 4,69 (q, 1H), 4,92 (m, 2H), 6,47 (d, 1H), 8,24 (d, 1H).
MS (CI) 464, 466 (MH⁺).

Korak B:

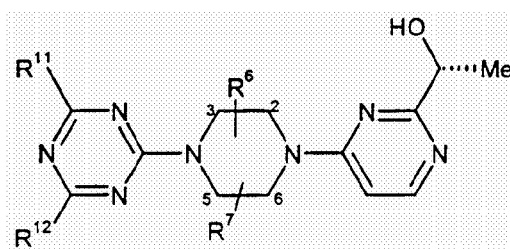
1*R*-{4-[4-(4-Metoksimetil-[1,3,5]triazin-2-il)-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol

U otopinu 1*R*-{4-[4-(4-klor-6-metoksimetil-[1,3,5]triazin-2-il)-3*R*,5*S*-dimetilpiperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etil-butirata (dobiven postupkom iz Primjera 237, Koraka A, 0,43 g, 0,92 mmol) u metanolu (8 ml) i klorovodičnoj kiselini (2 M u etil-eteru, 0,7 ml, 1,37 mmol) doda se amonij-formijat (0,58 g, 9,2 mmol) i 10 % paladij na ugljiku (0,085 g, 20 %, težinski) i 3 sata grije do refluksa. Otapala se ukloni, te se doda koncentrirana klorovodična kiselina (2 ml) i 16 sati miješa na temperaturi okoliša, 6N vodenom otopinom natrij-hidroksida zaluži do pH 9 i razrijedi etil-acetatom. Odvojeni etil-acetatni sloj 1 × se ispere zasićenom vodenom otopinom natrij-klorida, osuši magnezij-sulfatom i koncentrira do ulja, koje se pročisti *flash*-kromatografijom (9:1 diklormetan:metanol), kako bi se dobilo naslovni spoj, u obliku bijele krutine, 0,12 g (36 %).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,25 (d, 6H), 1,49 (d, 3H), 3,24 (m, 2H), 3,51 (s, 3H), 4,18-4,38 (m, 4H), 4,72 (q, 1H), 4,97 (m, 2H), 6,47 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,57 (s, 1H).
MS (CI) 360 (MH⁺).

Primjeri 238 do 240

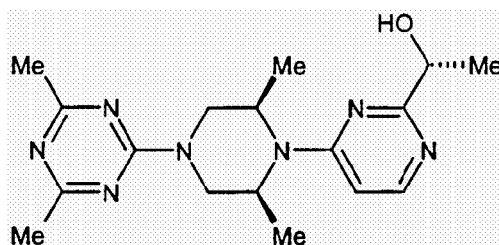
Primjere 238 do 240 dobije se iz odgovarajućih polaznih materijala, analogno postupku iz Primjera 237.



Primjer	R ¹¹	R ¹²	R ⁷	R ⁶	Talište (°C)	MS (MH ⁺)
238	CH ₂ OH	H	3 <i>R</i> -Me	5 <i>S</i> -Me	173-175	346
239	OMe	CH ₂ OMe	3 <i>R</i> -Me	5 <i>S</i> -Me	143-145	390
240	CH ₂ OH	fenil	2 <i>R</i> -Me	6 <i>S</i> -Me	173-175	422

Primjer 241

- 5 1*R*-{4-[4-(4,6-Dimetil-[1,3,5]triazin-2-il)-2*R*,6*S*-dimetilpiperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol

**Korak A:**

- 10 1*R*-{4-[4-(4-Metil-6-triklormetil-[1,3,5]triazin-2-il)-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etil-butirat

U otopinu 1*R*-[4-(2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etil-butirat-dibenzoil-L-tartaratne soli (dobivena postupkom iz Priprave 15, 1,33 g, 2,0 mmol) i natrij-bikarbonata (0,34 g, 4,0 mmol) u dimetilformamidu (5 ml) doda se 2-metil-4,6-bis-triklormetil-[1,3,5]triazin (1,00 g, 3,0 mmol; "Bull. Chem. Soc., Jpn.", 42, 2924, (1969.)) i 14 sati miješa na temperaturi okoliša. Smjesu se razrijedi etil-acetatom i 2 × ispere vodom i organski sloj se osuši magnezij-sulfatom i koncentrira. Sirovo ulje se pročisti *flash*-kromatografijom (95:5 diklormetan:metanol), kako bi se dobilo naslovni spoj iz Primjera 241, Koraka A, u obliku pjene, 0,71 g (69 %).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,95 (t, 3H), 1,22 (m, 6H), 1,56 (d, 3H), 1,66 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,55 (s, 1H), 3,27 (m, 2H), 4,48-4,78 (m, 2H), 4,84 (m, 2H), 5,67 (q, 1H), 6,32 (d, 1H), 8,22 (d, 1H). MS (CI) 517, 519 (MH⁺).

Korak B:

- 25 1*R*-{4-[4-(4,6-Dimetil-[1,3,5]triazin-2-il)-2*R*,6*S*-dimetilpiperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol

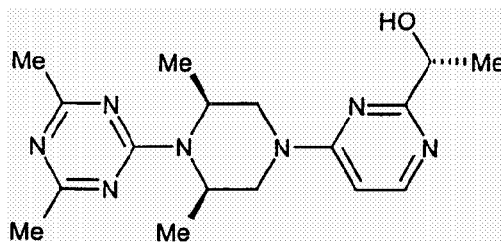
Suspenciju 1*R*-{4-[4-(4-metil-6-triklormetil-[1,3,5]triazin-2-il)-2*R*,6*S*-dimetilpiperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etil-butirata (dobiven postupkom iz Primjera 241, Koraka A, 0,65 g, 1,2 mmol) i 10 % paladija na ugljiku (0,2 g) u trietilaminu (1 ml) i metanolu (20 ml) hidrogenira se 30 min pod tlakom od 275,8 kPa (40 psi) u Parr-ovom uređaju. Katalizator se filtrira, a filtrat se koncentrira do krutine, koju se otopi u koncentriranoj klorovodičnoj kiselini (2 ml) i miješa 6 sati. Ovu smjesu razrijedi se vodom, 6*N* vodenom otopinom natrij-hidroksida zaluži do pH 9 i ekstrahira u diklormetan. Ekstrakt 2 × se ispere vodom, 1 × zasićenom vodenom otopinom natrij-klorida, a organski sloj osuši natrij-sulfatom i filtrira. Filtrat se koncentrira do bistrog ulja, koje kristalizira iz izopropil-etera, kako bi se dobilo naslovni spoj, u obliku bijele krutine, 0,25 g (58 %).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,21 (d, 6H), 1,49 (d, 3H), 2,40 (s, 6H), 3,16 (m, 2H), 4,45-4,68 (m, 2H), 4,71 (q, 1H), 4,84 (m, 2H), 6,42 (d, 1H), 8,20 (d, 1H). Talište: 172-173 °C. MS (CI) 344 (MH⁺).

$[\alpha]_D +17,2$ (c 1,0, MeOH).

Primjer 242

5 1*R*-{4-[4-(4,6-Dimetil-[1,3,5]triazin-2-il)-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol



Korak A:

10 4-Metil-6-triklormetil-[1,3,5]triazin-2-il-metansulfonat

U otopinu 2-hidroksi-4-metil-6-triklormetil-[1,3,5]triazina (1,14 g, 5,0 mmol; "*J. Amer. Chem. Soc.*", 78, 2447, (1956.)) i trietilamina (0,51 g, 5,5 mmol) u diklormetanu, doda se metansulfonil-klorid (0,57 g, 5,0 mmol), na 0 °C, i 1 sat miješa, a zatim ugasi u zasićenoj vodenoj otopini natrij-bikarbonata. Odvojeni organski sloj 1 × se ispere zasićenim natrij-kloridom, osuši magnezij-sulfatom i filtrira. Filtrat se otpari, kako bi se dobilo naslovni spoj iz Primjera 242, Koraka A, u obliku narančastog ulja, 0,98 g (65 %), koje se izravno upotrijebi bez bilo kakvog dodatnog pročišćavanja.

MS (CI) 291, 293 (MH⁺).

Korak B:

1*R*-{4-[3*R*,5*S*-Dimetil-4-(4-metil-6-triklormetil-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etil-butirat

U otopinu 1*R*-[4-(3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etil-butirata (dobiven postupkom iz Priprave 3, 0,62 g, 2,0 mmol) i natrij-bikarbonata (0,34 g, 4,0 mmol) u dimetilformamidu (5 ml) doda se 4-metil-6-triklormetil-[1,3,5]triazin-2-il-metansulfonat (dobiven postupkom iz Primjera 242, Koraka A, 1,00 g, 3,0 mmol) i 14 sati miješa na temperaturi okoliša. Smjesu se razrijedi etil-acetatom i 2 × ispere vodom, a organski sloj osuši magnezij-sulfatom i koncentrira. Sirovo ulje se pročisti *flash*-kromatografijom (etil-acetat), kako bi se dobilo naslovni spoj iz Primjera 242, Koraka B, u obliku bistrog ulja, 0,41 mg (96 %).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,95 (t, 3H), 1,22 (m, 6H), 1,56 (d, 3H), 1,66 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 3,27 (m, 2H), 4,48-4,78 (m, 2H), 4,84 (m, 2H), 5,67 (q, 1H), 6,32 (d, 1H), 8,22 (d, 1H).
MS (CI) 517, 519 (MH⁺).

Korak C:

1*R*-{4-[4-(4,6-Dimetil-[1,3,5]triazin-2-il)-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol

Suspenziju 1*R*-{4-[3*R*,5*S*-dimetil-4-(4-metil-6-triklormetil-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etil-butirata (dobiven postupkom iz Primjera 242, Koraka B, 0,65 g, 1,2 mmol) i 10 % paladija na ugljiku (0,2 g, 30 %, težinski) u trietilaminu (1 ml) i metanolu (20 ml) hidrogenira se 30 min pod tlakom od 275,8 kPa (40 psi) u Parr-ovom uređaju. Katalizator se otfiltrira, a filtrat koncentrira do krutine, koju se otopi u koncentriranoj klorovodičnoj kiselini (3 ml) i miješa 6 sati. Smjesu se razrijedi vodom, 6*N* vodenom otopinom natrij-hidroksida zaluži do pH 9 i ekstrahira u diklormetan. Ekstrakt se 2 × ispere vodom i 1 × zasićenom vodenom otopinom natrij-klorida, a organski sloj osuši natrij-sulfatom i koncentrira do bistrog ulja, koje kristalizira iz izopropil-etera, kako bi se dobilo naslovni spoj, u obliku bijele krutine, 0,25 g (23 %).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,21 (d, 6H), 1,49 (d, 3H), 2,40 (s, 6H), 3,16 (m, 2H), 4,45-4,68 (m, 2H), 4,71 (q, 1H), 6,42 (d, 1H), 8,20 (d, 1H).

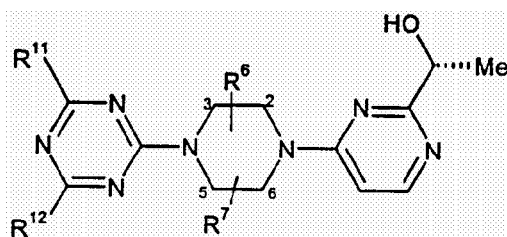
MS (CI) 344 (MH⁺).

Talište: 157-159 °C.

$[\alpha]_D +17,2$ (c 1,0, MeOH).

Primjeri 243 do 246

Primjere 243 do 246 dobije se iz odgovarajućih polaznih materijala, analogno postupku iz Primjera 242.

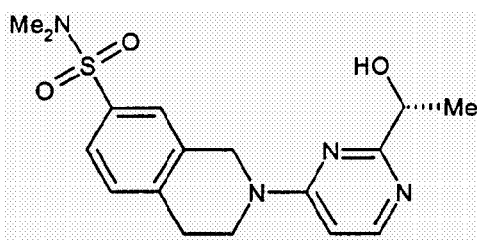


Primjer	R ¹¹	R ¹²	R ⁷	R ⁶	Talište (°C)	MS (MH ⁺)
243	Me	fenil	2 <i>R</i> -Me	6 <i>S</i> -Me		406
244	Me	fenil	3 <i>R</i> -Me	5 <i>S</i> -Me	132-134	406
245	Me	tetrahidrofuran-2-il	2 <i>R</i> -Me	6 <i>S</i> -Me		428
246	Me	<i>o</i> -tolil	2 <i>R</i> -Me	6 <i>S</i> -Me	148-150	436

5

Primjer 247

Dimetilamid (*R*)-2-[2-(1-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin-7-sulfonske kiseline



10

Korak A:

Dimetilamid 2-trifluoracetil-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin-7-sulfonske kiseline

15 Smjesu 2-trifluoracetil-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin-7-sulfonil-klorida (400 mg, 1,22 mmol; "*J. Med. Chem.*", 23, 837, (1980.)), dimetilamin-hidroklorida (150 mg, 1,83 mmol) i trietilamina (0,50 ml, 3,66 mmol) u dioksanu (10 ml) refluksira se 30 min uz miješanje, ohladi do sobne temperature, koncentrira i pročisti *flash*-kromatografijom na stupcu (10:50 % etil-acetat/heksani), kako bi se dobilo 337 mg (82 %) naslovnog spoja iz Primjera 247, Koraka A, u obliku žutog ulja.

20

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 9:5 smjesa rotamera) δ 7,67-7,52 (c, 2H), 7,36 (t, 1H), 4,87 (s, 1,3H), 4,81 (s, 0,7H), 3,96-3,86 (c, 2H), 3,08-3,02 (c, 2H), 2,72 (s, 6H).
MS (TS) 337 (MH⁺).

25

Korak B:

Dimetilamid 1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin-7-sulfonske kiseline

30 Smjesu dimetilamida 2-trifluoracetil-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin-7-sulfonske kiseline (dobiven postupkom iz Primjera 247, Koraka A, 337 mg, 1,0 mmol) i kalij-karbonata (207 mg, 1,5 mmol) u 3:1 smjesi metanol/voda (10 ml) miješa se 1 sat na sobnoj temperaturi i koncentrira. Preostali vodeni ostatak ekstrahira se 10 % izopropanol/kloroformom (7 ×), a prikupljene organske ekstrakte osuši natrij-sulfatom, filtrira i otpari, kako bi se dobilo 214 mg (89 %) naslovnog spoja iz Primjera 247, koraka B, u obliku bijele krutine.

35 ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7,52 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,11 (t, 2H), 2,91 (t, 2H), 2,65 (s, 6H).
MS (CI/NH₃) 241 (MH⁺).

Korak C:

(R)-1-[4-(7-Dimetilsulfamoil-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-pirimidin-2-il]-etil-acetat

U otopinu dimetilamida 1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin-7-sulfonske kiseline (dobiven postupkom iz Primjera 247, Koraka B, 210 mg, 0,88 mmol) u izopropanolu (5 ml) doda se (R)-1-(4-klor-pirimidin-2-il)-etil-acetat (dobiven postupkom iz Priprave 5, 175 mg, 0,88 mmol), a zatim i trietilamin (0,24 ml, 1,75 mmol). Ovu smjesu miješa se 105 minuta na sobnoj temperaturi, a zatim 90 minuta grije do refluksa, hladi do sobne temperature, otpari i pročisti *flash*-kromatografijom na stupcu (1 % metanol/kloroform), kako bi se dobilo 327 mg (92 %) naslovnog spoja iz Primjera 247, Koraka C, u obliku bijele krutine.

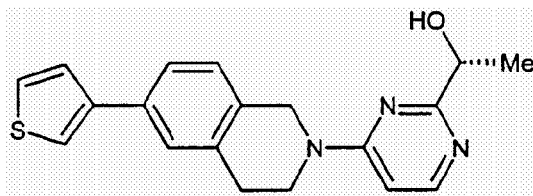
¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ 8,28 (d, 1H), 7,68-7,58 (c, 2H), 7,47 (d, 1H), 6,44 (d, 1H), 5,72 (q, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,92 (t, 2H), 3,05 (t, 2H), 2,73 (s, 6H), 2,19 (s, 3H), 1,62 (d, 3H).
MS (TS) 431 (MH⁺).

Korak D:Dimetilamid (R)-2-[2-(1-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin-7-sulfonske kiseline

U otopinu (R)-1-[4-(7-dimetilsulfamoil-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-pirimidin-2-il]-etil-acetata (dobiven postupkom iz Primjera 247, Koraka C, 326 mg, 0,81 mmol) u 4:1 smjesi metanol/voda (8 ml) doda se litij-hidroksid hidrat (170 mg, 4,0 mmol). Ovu smjesu miješa se 50 min na sobnoj temperaturi, koncentrira, resuspendira u vodi i ekstrahira 10 % izopropanol/kloroformom (3 ×). Prikupljene organske ekstrakte osuši se natrij-sulfatom, filtrira, otpari i pročisti *flash*-kromatografijom na stupcu (1 % metanol/kloroform), kako bi se dobilo bijelu pjenu, koju se dalje pročisti rekristalizacijom iz eter/metanol, kako bi se dobilo 90 mg (31 %) naslovnog spoja, u obliku bijele krutine.

Talište: 120,5-122 °C.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,24 (d, 1H), 7,62-7,59 (c, 2H), 7,35 (d, 1H), 6,44 (d, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,73 (q, 1H), 4,34 (br s, 1H), 3,93-3,85 (c, 2H), 3,03 (t, 2H), 2,71 (s, 6H), 1,52 (d, 3H).
MS (TS) 363 (MH⁺).

Primjer 2481-[4-(6-Tiofen-3-il-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-pirimidin-2-il]-etanol**Korak A:***tert*-Butilni ester 6-tiofen-3-il-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-karboksilne kiseline

Smjesu bis(benzonitril)paladij(II)-klorida (30 mg, 0,079 mmol) i 1,4-bis(difenilfosfino)butana (33,6 mg, 0,079 mmol) u toluenu (3 ml) miješa se 20 min na sobnoj temperaturi. U ovu smjesu doda se *tert*-butilni ester 6-trifluormetansulfoniloksi-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-karboksilne kiseline (300 mg, 0,79 mmol; "Synth. Commun.", 25, 3255, (1995.)), tiofen-3-boronska kiselina (131 mg, 1,02 mmol), 1 M vodena otopina natrij-karbonata (1,57 ml, 1,57 mmol) i etanol (2 ml). Ovu tamnu smjesu grije se do refluksa uz miješanje u dušiku preko noći, hladi do sobne temperature, razrijedi zasićenom vodenom otopinom natrij-bikarbonata i ekstrahira etil-acetatom (4 ×). Prikupljene organske ekstrakte osuši se natrij-sulfatom, filtrira kroz celit, otpari i pročisti *flash*-kromatografijom na stupcu (heksani □ 5 % etil-acetat/heksani), kako bi se dobilo 252 mg (100 %) naslovnog spoja iz primjera 248, Koraka A, u obliku blijedožute voskaste krutine.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ 7,47-7,38 (c, 5H), 7,14 (d, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,72-3,64 (c, 2H), 2,95-2,82 (c, 2H), 1,52 (s, 9H).
MS (TS) 316 (MH⁺).

Korak B:

6-Tiofen-3-il-3,4-dihidro-1H-izokinolin-hidroklorid

Smjesu *tert*-butilnog estera 6-(tiofen-3-il-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-karboksilne kiseline (dobiven postupkom iz Primjera 248, Koraka A, 250 mg, 0,79 mmol) i klorovodične kiseline (4 M u dioksanu, 6 ml, 23,8 mmol) miješa se 1 sat na sobnoj temperaturi i koncentrira, kako bi se dobilo 170 mg (86 %) naslovnog spoja iz Primjera 248, Koraka B, u obliku žute krutine, koju se upotrebljava bez pročišćavanja u slijedećem koraku.

¹H NMR (CD₃OD, 250 MHz) δ 7,66 (m, 1H), 7,61-7,53 (c, 2H), 7,51-7,42 (c, 2H), 7,23 (d, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,52 (t, 2H), 3,16 (t, 2H).

MS (TS) 216 (MH⁺).

Korak C:(R)-1-[4-(6-Tiofen-3-il-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-pirimidin-2-il]-etil-acetat

U otopinu 6-tiofen-3-il-3,4-dihidro-1H-izokinolin-hidroklorida (dobiven postupkom iz Primjera 248, Koraka B, 170 mg, 0,68 mmol) u izopropanolu (6 ml) doda se (R)-1-(4-klor-pirimidin-2-il)-etil-acetat (dobiven postupkom iz Priprave 5, 136 mg, 0,68 mmol), a zatim i trietilamin (0,28 ml, 2,04 mmol). Ovu smjesu miješa se 7 sati pod refluksom, hladi do sobne temperature preko noći, otpari i pročisti *flash*-kromatografijom na stupcu (0,5 % metanol/kloroform), kako bi se dobilo 253 mg (98 %) naslovnog spoja iz Primjera 248, Koraka C, u obliku žute krutine.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ 8,26 (d, 1H), 7,52-7,36 (c, 6H), 6,43 (d, 1H), 5,73 (q, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,96-3,82 (c, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,63 (d, 3H).

MS (TS) 380 (MH⁺).

Korak D:1-[4-(6-Tiofen-3-il-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-pirimidin-2-il]-etanol

U otopinu (R)-1-[4-(6-tiofen-3-il-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-pirimidin-2-il]-etil-acetata (dobiven postupkom iz Primjera 248, koraka C, 253 mg, 0,67 mmol) u 3:1:1 smjesi metanol/tetrahidrofuran/voda (5 ml) doda se litij-hidroksid hidrat (84 mg, 2,0 mmol). Ovu smjesu miješa se 1 sat na sobnoj temperaturi, koncentrira, resuspendira u vodi i ekstrahira kloroformom (4 ×). Prikupljene organske ekstrakte osuši se natrij-sulfatom, filtrira, otpari i pročisti *flash*-kromatografijom na stupcu (2 % metanol/kloroform), kako bi se dobilo žutu krutinu, koju se dalje pročisti rekristalizacijom iz eter/metanola, kako bi se dobilo 163 mg (72 %) naslovnog spoja, u obliku bijele krutine.

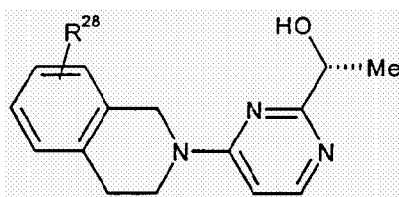
Talište: 125,5-127,5 °C.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,22 (d, 1H), 7,47-7,35 (c, 5H), 7,22 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 4,78-4,72 (c, 2H), 4,46 (br s, H), 3,93-3,84 (c, 2H), 2,99 (t, 2H), 1,54 (d, 3H).

MS (APCI) 338 (MH⁺).

Primjeri 249 do 252

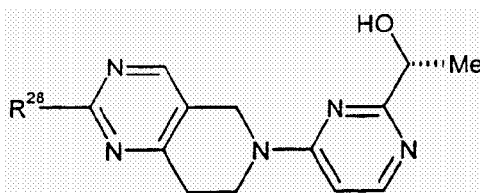
Primjere 249 do 252 dobije se iz odgovarajućih polaznih materijala, analogno postupku iz Primjera 248.



Primjer	R ²⁸	Talište (°C)	MS (MH ⁺)
249	6-tiofen-2-il	04-105	338
50	6-pirimidin-5-il		334
251	7-pirimidin-5-il	135-137	334
22	6-hidroksi		272

Primjeri 253 do 258

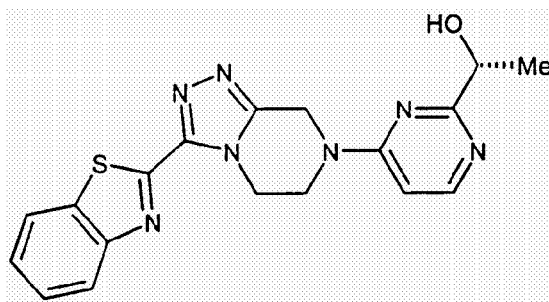
- 5 Primjere 253 do 258 dobije se iz odgovarajućih polaznih materijala, analogno postupku iz Primjera 86.



Primjer	R ²	Talište (°C)	MS (MH ⁺)
253	H	79-82	258
254	Me		272
255	CF ₃	130-132	326
256	NH ₂	208-210	273
257	Ph	128-131	334
258	piridin-4-il	144-148	335

Primjer 259

- 10 (R)-1-[4-(3-Benzotiazol-2-il-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-pirimidin-2-il]-etanol



Korak A:

- 15 Benzilni ester 5-etoksi-3,6-dihidro-2H-pirazin-1-karboksilne kiseline

U otopinu benzilnog estera 3-okso-piperazin-1-karboksilne kiseline (2,0 g, 8,54 mmol, Maybridge) u diklormetanu (18 ml) na sobnoj temperaturi se doda trietiloksonij-tetrafluorborat (4,1 g, 21,3 mmol). Ovu smjesu miješa se oko 3 dana, a zatim ohladi dodavanjem komadića leda, a zatim i zasićene vodene otopine natrij-bikarbonata, sve dok se ne dobije neutralni pH. Organski sloj se odvoji, a vodeni sloj se ekstrahira kloroformom (3 ×). Prikupljene organske ekstrakte ispere se slanom vodom (1 ×), osuši natrij-sulfatom i koncentrira, kako bi se dobilo 2,11 g (95 %) naslovnog spoja iz Primjera 259, Koraka, u obliku žućkastog ulja, koje je bilo dovoljno čisto za sljedeći korak.

20

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,43-6,97 (c, 5H), 5,17 (s, 2H), 4,10 (q, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,60-3,40 (c, 4H), 1,27 (t, 3H).
MS (APCI) 263 (MH⁺).

5 **Korak B:**

Benzilni ester 3-benzotiazol-2-il-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-karboksilne kiseline

10 Smjesu benzilnog estera 5-ctoksi-3,6-dihidro-2H-pirazin-1-karboksilne kiseline (dobiven postupkom iz Primjera 259, Koraka A, 490 mg, 1,87 mmol) i hidrazida benzotiazol-2-karboksilne kiseline (360 mg, 1,87 mmol; "J. Org. Chem.", 23, 1344, (1958.)) u *n*-butanolu (2 ml) miješa se preko noći pod refleksom, ohladi do sobne temperature, koncentrira i pročisti *flash*-kromatografijom na stupcu (1 % metanol/kloroform), kako bi se dobilo 580 mg naslovnog spoja iz Primjera 259, Koraka B (onečišćene ekvimolarnim količinama hidrazida benzotiazol-2-karboksilne kiseline, kojeg se ukloni u slijedećem koraku), u obliku žute krutine.

15

Korak C:

3-Benzotiazol-2-il-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin

20 U otopinu benzilnog estera 3-benzotiazol-2-il-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-karboksilne kiseline (dobiven postupkom iz Primjera 259, Koraka B, 580 mg, onečišćen hidrazidom benzotiazol-2-karboksilne kiseline) u diklormetanu (10 ml), na 0 °C, doda se otopina bor-tribromida (1 M u diklormetanu, 4,45 ml, 4,45 mmol). Smjesu se preko noći zagrije do sobne temperature, ohladi dodavanjem vode i koncentrira. Preostali vodeni sloj ispere se eterom (6 ×), neutralizira zasićenom vodenom otopinom natrij-bikarbonata i ekstrahira 10 % izopropanol/kloroformom (3 ×).
25 Prikupljene organske ekstrakte osuši se natrij-sulfatom, filtrira, otpari i pročisti *flash*-kromatografijom na stupcu (1 □ 10 % metanol/kloroform), kako bi se dobilo 175 mg (36 %, 2 koraka) naslovnog spoja iz Primjera 259, Koraka C, u obliku bijele krutine.

30 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,05 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,57-7,41 (c, 2H), 4,62 (t, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,35 (t, 2H).
MS (APCI) 258 (MH⁺).

Korak D:

(R)-1-[4-(3-Benzotiazol-2-il-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-pirimidin-2-il]-etil-butarat

35

Smjesu 3-benzotiazol-2-il-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (dobiven postupkom iz Primjera 259, Koraka C, 170 mg, 0,66 mmol), (R)-1-(4-klor-pirimidin-2-il)-etil-butarata (dobiven postupkom iz Priprave 7, 150 mg, 0,66 mmol) i trietilamina (0,28 ml, 1,98 mmol) u *n*-butanolu (2,2 ml) grije se preko noći do refluksa, hladi do sobne temperature, otpari i pročisti *flash*-kromatografijom na stupcu (1 % metanol/kloroform), kako bi se dobilo 224 mg (76 %)
40 %) naslovnog spoja iz Primjera 259, Koraka D, u obliku bezbojne krutine.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,37 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,57-7,43 (c, 2H), 6,53 (d, 1H), 5,71 (q, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,82 (t, 2H), 4,33-4,26 (c, 2H), 2,42 (t, 2H), 1,78-1,64 (c, 2H), 1,61 (d, 3H), 0,99 (t, 3H).
MS (APCI) 450 (MH⁺).

45

Korak E:

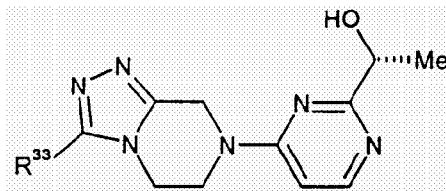
(R)-1-[4-(3-Benzotiazol-2-il-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-pirimidin-2-il]-etanol

50 U otopinu (R)-1-[4-(3-benzotiazol-2-il-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-pirimidin-2-il]-etil-butarata (dobiven postupkom iz Primjera 259, Koraka D, 220 mg, 0,49 mmol) u 3:1:1 smjesi tetrahidrofuran/metanol/voda (5 ml) doda se litij-hidroksid hidrat (62 mg, 1,47 mmol). Ovu smjesu miješa se 3 sata na sobnoj temperaturi, koncentrira i ekstrahira kloroformom (3 ×). Prikupljene organske ekstrakte osuši se natrij-sulfatom, filtrira, otpari i pročisti *flash*-kromatografijom na stupcu (5 % metanol/kloroform), kako bi se dobilo 192 mg (100 %) naslovnog spoja, u obliku
55 bezbojne krutine. Talište: 216,5-218,5 °C.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,37 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,56-7,45 (c, 2H), 6,56 (d, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,83 (t, 2H), 4,77 (m, 1H), 4,35-4,25 (c, 2H), 4,16 (s, 1H), 1,54 (d, 3H).
MS (APCI) 380 (MH⁺).
60 [α]_D +14,2 (c 1,0, CHCl₃).

Primjeri 260 do 263

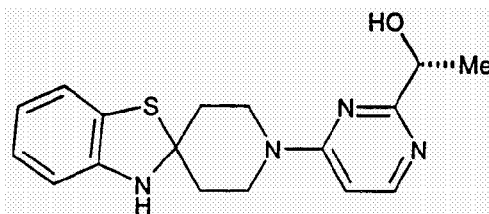
Primjere 260 do 263 dobije se iz odgovarajućih polaznih materijala, analogno postupku iz Primjera 259.



Primjer	R ³³	Talište (°C)	MS (MH ⁺)
260	fenil	161-164	323
261	kinoksalin-2-il	212-215	375
262	benzotiofen-2-il	224-226	379
263	bifen-4-il	123-125	399

Primjer 264

(R)-1-[4-(Spiro[benzotiazolin-2,4'-piperidin])-pirimidin-2-il]-etanol

**Korak A:**

Spiro[benzotiazolin-2,4'-piperidin]hidroklorid

U otopinu 1'-benzilspiro[benzotiazolin-2,4'-piperidin] (500 mg, 1,69 mmol; "Indian J. Chem.", 14B, 984, (1976.)) u acetonu (5 ml) na 0 °C doda se 1-kloretil-klorformijat (0,37 ml, 3,38 mmol). Smjesu se 2 sata miješa na 0 °C, grije do sobne temperature i koncentrira. Ostatak se pročisti *flash*-kromatografijom na stupcu (10% etil-acetat/heksani), kako bi se dobilo karbamat kao međuprodukt, kojeg se 30 min refluksira u metanolu (2 ml). Otparavanje reakcijske smjese daje 128 mg (31 %) naslovnog spoja iz Primjera 264, Koraka A, u obliku bijele krutine.

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 6,98 (dd, 1H), 6,88 (t, 1H), 6,68-6,64 (c, 2H), 3,48-3,34 (c, 2H), 3,25-3,11 (c, 2H), 2,39-2,20 (c, 4H).

MS (APCI) 207 (MH⁺).

Korak B:

(R)-1-[4-(Spiro[benzotiazolin-2,4'-piperidin])-pirimidin-2-il]-etil-butirat

U otopinu spiro[benzotiazolin-2,4'-piperidin]-hidroklorida (dobiven postupkom iz Primjera 264, Koraka A, 147 mg, 0,60 mmol) u izopropanolu (4 ml) doda se (R)-1-(4-klor-pirimidin-2-il)-etil-butirat (dobiven postupkom iz Priprave 7, 140 mg, 0,60 mmol), a zatim i trietilamin (0,25 ml, 1,8 mmol). Ovu smjesu miješa se 2 sata pod refluksom, koncentrira i pročisti *flash*-kromatografijom na stupcu (1% metanol/kloroform), kako bi se dobilo 210 mg (88 %) naslovnog spoja iz Primjera 264, Koraka B, u obliku žutog ulja.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,20 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H), 6,95 (t, 1H), 6,78 (t, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,40 (d, 1H), 5,68 (q, 1H), 4,32-4,18 (c, 2H), 4,02 (s, 1H), 3,38-3,25 (c, 2H), 2,39 (t, 2H), 2,36-2,25 (c, 2H), 1,99-1,83 (c, 2H), 1,75-1,64 (c, 2H), 1,57 (d, 3H), 0,96 (t, 3H).

MS (APCI) 399 (MH⁺).

Korak C:

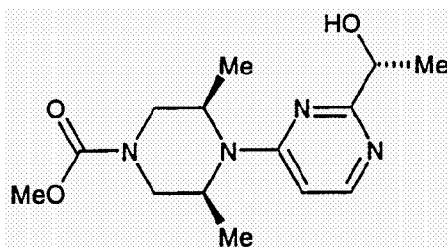
(R)-1-[4-(Spiro[benzotiazolin-2,4'-piperidin])-pirimidin-2-il]-etanol

Smjesu (R)-1-[4-(spiro[benzotiazolin-2,4'-piperidin])-pirimidin-2-il]-etil-butirata (dobiven postupkom iz Primjera 264, Koraka B, 204 mg, 0,51 mmol) i litij-hidroksid hidrata (65 mg, 1,53 mmol) u 2:2:1 smjesi tetrahidrofuran/metanol/voda (5 ml) miješa se 1 sat na sobnoj temperaturi. Organska otapala se otpari, a ostatak ekstrahira 10 % izopropanol/kloroformom (3 ×). Prikupljene organske ekstrakte osuši se natrij-sulfatom, filtrira, otpari i pročisti *flash*-kromatografijom na stupcu (2 % metanol/kloroform, 2 ×), kako bi se dobilo crvenu pjenu, koja se dalje prekrizalizira (etil-acetat), kako bi se dobilo 42 mg (25 %) naslovnog spoja, u obliku žute krutine.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,18 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,93 (td, 1H), 6,78 (td, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,35-4,16 (c, 3H), 4,02 (s, 1H), 3,41-3,28 (c, 2H), 2,37-2,24 (c, 2H), 1,99-1,85 (c, 2H), 1,49 (d, 3H).

MS (APCI) 329 (MH⁺).

[α]_D +17,3 (c 1,0, MeOH).

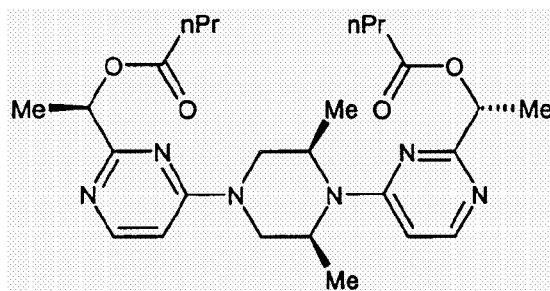
Primjer 265Metilni ester 4-[2-(1R-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-3R,5S-dimetil-piperazin-1-karboksilne kiseline

U otopinu 1R-[4-(2R,6S-dimetil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etil-butirata (dobiven postupkom iz Priprave 4, 70 mg, 23 μmol) u tetrahidrofuranu (2 ml), na sobnoj temperaturi, u dušiku, doda se trietilamin (63 μl, 46 μmol), a zatim i metil-kloroformijat (21 μl, 27 μmol). Smjesu se miješa 1 sat i koncentrira. Ostatak se razrijedi u 3:1:1 smjesi metanol/tetrahidrofuran/voda (2 ml) te se doda litij-hidroksid hidrat (29 mg, 69 μmol). Smjesu se miješa 1 sat, koncentrira, resuspendira u vodi i ekstrahira 10 % izopropanol/kloroformom (4 ×). Prikupljene organske ekstrakte ispere se zasićenom vodenom otopinom natrij-bikarbonata (1 ×), osuši natrij-sulfatom, filtrira i otpari, kako bi se dobilo 50 mg (74 %, 2 koraka) naslovnog spoja, u obliku bezbojnog ulja.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,21 (d, 1H), 6,33 (d, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,63-3,92 (c, 5H), 3,76 (s, 3H), 3,20-3,02 (c, 2H), 1,50 (d, 3H), 1,25 (d, 6H).

MS (APCI) 295 (MH⁺).

[α]_D +19,0 (c 0,9, MeOH).

Primjer 2661R-(4-{4-[2-(1R-Butiriloksi-etil)-pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etil-butirat

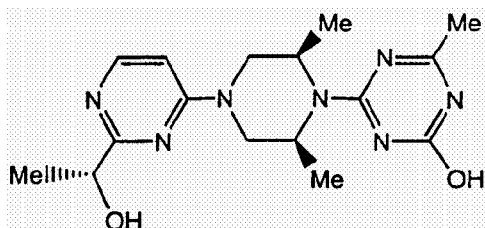
U otopinu 1R-[4-(2R,6S-dimetil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etil-butirata (dobiven postupkom iz Priprave 4, 200 mg, 0,65 mmol) u izopropanolu (2 ml), na sobnoj temperaturi, te se doda trietilamin (0,18 ml, 1,31 mmol), a zatim i (R)-1-(4-klor-pirimidin-2-il)-etil-butirat (dobiven postupkom iz Priprave 7, 150 mg, 0,65 mmol). Ovu smjesu grije se 18 sati do refluksa, hladi do sobne temperature, koncentrira i pročisti *flash*-kromatografijom na stupcu (1 % metanol/kloroform), kako bi se dobilo 321 mg (99 %) naslovnog spoja, u obliku žutog ulja.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,22 (d, 2H), 6,43 (d, 1H), 6,32 (d, 1H), 5,68 (q, 2H), 4,72-4,24 (c, 4H), 3,30-3,12 (c, 2H), 2,39 (t, 4H), 1,77-1,63 (c, 4H), 1,57 (d, 6H), 1,28-1,17 (c, 6H), 0,96 (t, 6H).
MS (APCI) 499 (MH⁺).

5

Primjer 267

4-{4-[2-(1*R*-Hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il]-6-metil-[1,3,5]triazin-2-ol



10

1*R*-{4-[4-(4-Klor-6-metil-[1,3,5]triazin-2-il)-3*R*,5*S*-dimetilpiperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etil-butarat (dobiven postupkom iz Primjera 213, Koraka A, 0,30 g, 0,70 mmol) doda se koncentriranoj klorovodičnoj kiselini (3 ml) i 12 sati grije do refluksa. Smjesu se krutim natrij-bikarbonatom neutralizira do pH 7 i ekstrahira kloroformom. Organski ekstrakt se osuši natrij-sulfatom i filtrira. Filtrat se koncentrira do ulja, koje se pročisti *flash*-kromatografijom (92:8 kloroform:metanol), kako bi se dobilo naslovni spoj, u obliku bijele krutine, 0,15 g (64 %).

15

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,21 (d, 6H), 1,49 (d, 3H), 2,36 (s, 3H), 3,21-3,27 (m, 2H), 4,22-4,43 (m, 2H), 4,63 (m, 2H), 4,69 (q, 1H), 6,42 (d, 1H), 8,18 (d, 1H).

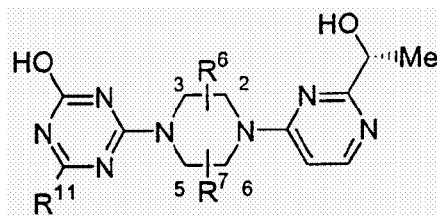
20

Talište: 247-248 °C.

MS (CI) 346 (MH⁺).

Primjeri 268 do 275

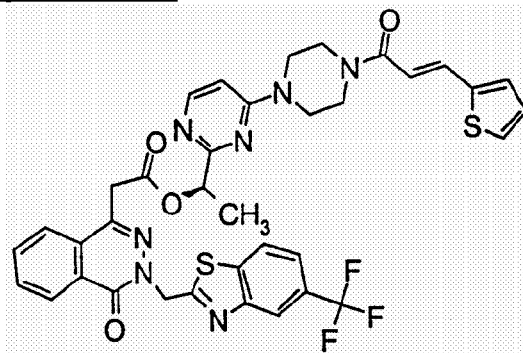
25 Primjere 268 do 275 dobije se iz odgovarajućih polaznih materijala, analogno postupku iz Primjera 267.



Primjer	R ¹¹	R ⁶	R ⁷	Talište (°C)	MS (MH ⁺)
268	H	3 <i>R</i> -Me	5 <i>S</i> -Me	> 250	332
269	izopropil	3 <i>R</i> -Me	5 <i>S</i> -Me	> 250	374
270	cikloheksil	3 <i>R</i> -Me	5 <i>S</i> -Me	> 250	414
271	fenil	3 <i>R</i> -Me	5 <i>S</i> -Me	> 250	408
272	ciklopropil	3 <i>R</i> -Me	5 <i>S</i> -Me	> 250	372
273	metil	2 <i>R</i> -Me	6 <i>S</i> -Me	> 250	346
274	ciklopropil	2 <i>R</i> -Me	6 <i>S</i> -Me	> 250	372
275	fenil	2 <i>R</i> -Me	6 <i>S</i> -Me	> 250	408

Primjer 276

1*R*-{4-[4-(3-Tiofen-2-il-akriloil)-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etilni ester (*E*)-[4-okso-3-(5-trifluormetil-benzotiazol-2-ilmetil)-3,4-dihidro-ftalazin-1-il]-octene kiseline



U otopinu [4-okso-3-(5-trifluormetil-benzotiazol-2-ilmetil)-3,4-dihidro-ftalazin-1-il]-octene kiseline (0,59 g, 1,41 mmol) u diklormetanu (30 ml) i 4-dimetilaminopiridina (0,18 g, 1,41 mmol) doda se 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimid-hidroklorid (0,54 g, 2,82 mmol), a zatim i (*E*)-1-{4-[2-(1*R*-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-3-tiofen-2-il-propenon (dobiven postupkom iz Primjera 127, 0,49 g, 1,41 mmol) na temperaturi okoliša i 20 sati miješa. Smjesu se 1 × ispere zasićenom vodenom otopinom natrij-bikarbonata, 1 × zasićenom vodenom otopinom natrij-klorida, osuši magnezij-sulfatom i filtrira. Filtrat se koncentrira do ulja, koje se pročisti *flash*-kromatografijom (etil-acetat), kako bi se dobilo spoj, u obliku bijele pjene, 0,65 g (62 %).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,51 (d, 3H), 3,41-3,77 (m, 8H), 4,28 (m, 2H), 5,18 (q, 1H), 5,79 (d, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,71-7,90 (m, 5H), 8,18 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,46 (m, 1H).

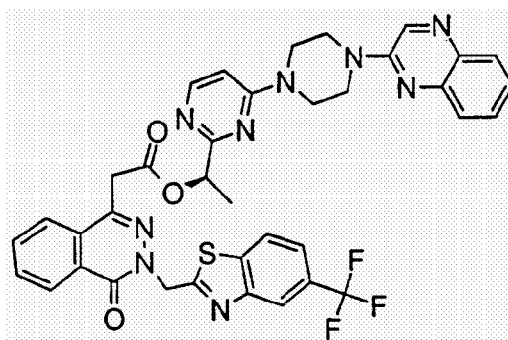
Talište: 105-109 °C.

MS (CI) 746 (MH⁺).

[α]_D +49,2 (c 1,0, MeOH).

Primjer 277

1*R*-[4-(4-Kinoksalin-2-il-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etilni ester (*E*)-[4-okso-3-(5-trifluormetil-benzotiazol-2-ilmetil)-3,4-dihidro-ftalazin-1-il]-octene kiseline



Primjer 277 dobije se iz odgovarajućih polaznih materijala, analogno postupku iz Primjera 276.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,53 (d, 3H), 3,38-3,87 (m, 8H), 4,28 (m, 2H), 5,18 (q, 1H), 6,35 (d, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,68-7,94 (m, 8H), 8,18 (d, 1H), 8,21-8,37 (m, 2H), 8,46 (m, 1H).

Talište: 108-112 °C.

MS (CI) 738 (MH⁺).

2-Metoksimetil-4-piperazin-1-il-pirimidin**Korak A:**5 2-Metoksimetil-piridin-4-il-metansulfonat

U ledeno hladnu otopinu 2-metoksimetil-3H-pirimidin-4-ona (35,0 g, 250 mmol; US patent br. 5,215,990) i trietilamina (25,6 g, 250 mmol) u diklormetanu (250 ml) ukapava se metansulfonil-klorid (28,6 g, 250 mmol). Ovu smjesu se 1 sat polako grije do sobne temperature, a zatim uzastopce ispere zasićenom vodenom otopinom natrij-bikarbonata i vodom.

10 Organski sloj se osuši magnezij-sulfatom, filtrira iotparava, kako bi se dobilo naslovni spoj iz Priprave 1, Koraka A, u obliku žutosmeđe krutine, 49,2 g (90 %).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3,55 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,42 (s, 2H), 6,36 (d, 1H), 8,12 (d, 1H).

Talište: 39-40 °C.

15 MS (TS) 219 (MH⁺).

Korak B:2-Metoksimetil-4-piperazin-1-il-pirimidin

20

U otopinu 2-metoksimetil-pirimidin-4-il-metansulfonata (dobiven postupkom iz Priprave 1, Koraka A, 43,6 g, 200 mmol) u tetrahidrofuranu (400 ml) doda se piperazin (34,4 g, 400 mmol). Ovu smjesu grije se do refluksa 30 min, hladi do sobne temperature i filtrira. Filtrat se koncentrira i osuši pod smanjenim tlakom, kako bi se dobilo naslovni spoj, u obliku polukrutine, 36,6 g (85 %).

25

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2,45 (br s, 1H), 2,88 (m, 4H), 3,45 (s, 3H), 3,72 (m, 4H), 4,46 (s, 2H), 6,38 (d, 1H), 8,22 (d, 1H).

MS (TS) 209 (MH⁺).

30 **Priprava 2**(R)-1-(4-Piperazin-1-il-pirimidin-2-il)-etil-acetat

35

Smjesu (R)-1-(4-metansulfoniloksi-pirimidin-2-il)-etil-acetata (dobiven postupkom iz Priprave 6, 24,1 g, 92 mmol) i piperazina (16,0 g, 184 mmol) u tetrahidrofuranu (200 ml) grije se 1 sat pod refluksom. Ovu smjesu se ohladi, filtrira, koncentrira i pročisti *flash*-kromatografijom na stupcu (9:1 diklormetan/metanol), kako bi se dobilo 24,4 g (88 %) naslovnog spoja, u obliku ulja.

40

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,56 (d, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,83 (m, 4H), 3,63 (m, 4H), 5,54 (q, 1H), 6,38 (d, 1H), 8,24 (d, 1H).

MS (CI) 251 (MH⁺).

Priprava 345 1R-[4-(3R,5S-Dimetil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etil-butirat

50

Smjesu (R)-1-(4-klor-pirimidin-2-il)-etil-butirata (dobiven je postupkom iz Priprave 7, 18,5 g, 80,9 mmol) i *cis*-2,6-dimetilpiperazina (18,6 g, 162 mmol) u tetrahidrofuranu (400 ml) miješa se preko noći na sobnoj temperaturi, razrijedi eterom, ispere zasićenom vodenom otopinom natrij-bikarbonata (1 ×) i vodom (3 ×). Prikupljene organske ekstrakte povratno se ekstrahira 10 % izopropanol/kloroformom (6 ×). Prikupljene organske ekstrakte osuši se natrij-sulfatom, filtrira, otpari i pročisti *flash*-kromatografijom na stupcu (1□5 % metanol/kloroform), kako bi se dobilo 20,9 g (84 %) naslovnog spoja, u obliku voštane bijele krutine.

55

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,14 (d, 1H), 6,31 (d, 1H), 5,65 (q, 1H), 4,53-4,16 (c, 2H), 2,89-2,78 (c, 2H), 2,47-2,33 (c, 2H), 2,38 (t, 2H), 1,73-1,60 (c, 2H), 1,55 (d, 3H), 1,11 (d, 6H), 0,94 (t, 3H).

MS (APCI) 307 (MH⁺).

Priprava 41R-[4-(2R,6S-Dimetil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etil-butirat**Korak A:**1-[4-(4-Benzil-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etil-butirat

Smjesu (R)-1-(4-trifluormetansulfoniloksi-pirimidin-2-il)-etil-butirata (dobiven postupkom iz Priprave 9, 84,8 g, 248 mmol) i *cis*-1-benzil-3,5-dimetil-piperazina (101 g, 496 mmol; "Org. Prep. Proceed. Int.", 8, 19, (1976.)) u acetonitrilu (310 ml), miješa se 15 sati pod refleksom, koncentrira i pročisti *flash*-kromatografijom na stupcu (15 % etil-acetat/heksani), kako bi se dobilo 52 g (53 %) naslovnog spoja iz Priprave 4, Koraka A, u obliku narančastog ulja.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,15 (d, 1H), 7,39-7,24 (c, 5H), 6,25 (d, 1H), 5,66 (q, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,73 (d, 2H), 2,37 (t, 2H), 2,22 (d, 2H), 1,70-1,60 (c, 2H), 1,55 (d, 3H), 1,30 (d, 3H), 1,27 (d, 3H), 0,93 (t, 3H).
MS (APCI) 398 (MH⁺).

Korak B:1R-[4-(4-Benzil-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etil-butirat i1S-[4-(4-Benzil-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etil-butirat

1-[4-(4-Benzil-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etil-butirat (dobiven postupkom iz Priprave 4, Koraka A, 131 g, 79 % enantiomera u suvišku) pročisti se kiralnim HPLC-om pod slijedećim uvjetima (stupac: 15 cm id × 25 cm Prochrom stupac napunjen s Chiracel AD dobivenim od strane Chiral Technologies Inc., 730 Springdale Dr., Exton, Pennsylvania, 19341; pokretna faza 90:10 *n*-heptan/izopropanol; brzina protoka: oko 1 l/min; opterećenje: 4,2 g/ciklus), kako bi se dobilo naslovni spoj iz Priprave 4, Koraka B (109 g > 98 % enantiomera u suvišku) odnosno (12,6 g, 93 % enantiomera u suvišku), oba u obliku žutog ulja.

¹H NMR i MS podaci za gore navedene spojeve u skladu su s onima za enantiomerno obogaćeni materijal iz Priprave 4, Koraka A.

Korak C:1R-[4-(4-Benzil-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etil-butirat-hidroklorid

U otopinu 1R-[4-(4-benzil-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etil-butirata (dobiven postupkom iz Priprave 4, Koraka B, 109 g, 275 mmol) u metanolu (500 ml) doda se klorovodik (5 M u metanolu, 56 ml, 278 mmol). Ovu smjesu miješa se 5 min na sobnoj temperaturi i koncentrira, kako bi se dobilo 118 g (99 %) naslovnog spoja iz Priprave 4, Koraka C, u obliku žučkaste pjene.

Korak D:1R-[4-(2R,6S-Dimetil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etil-butirat

U otopinu 1R-[4-(4-benzil-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etil-butirat-hidroklorida (dobiven postupkom iz Priprave 4, Koraka C, 54,2 g, 125 mmol) u metanolu (200 ml) doda se amonij-formijat (79 g, 1,25 mol), a zatim i suspenzija 10 % paladija na ugljiku (13,5 g, 25 %, težinski) u metanolu (200 ml). Ovu smjesu miješa se 1 sat pod refleksom i filtrira kroz celit. Filtrat se koncentrira, razrijedi zasićenom vodenom otopinom natrij-bikarbonata i ekstrahira kloroformom (2 ×). Prikupljene organske ekstrakte osuši se natrij-sulfatom, filtrira i otpari, kako bi se dobilo 40,8 g spoja iz naslova, u obliku žutog ulja.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,16 (d, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,66 (q, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 2,93 (app s, 4H), 2,38 (t, 2H), 1,71-1,62 (c, 2H), 1,56 (d, 3H), 1,27 (d, 3H), 1,24 (d, 3H), 0,94 (t, 3H).
MS (APCI) 307 (MH⁺).

Priprava 5(R)-1-(4-Klor-pirimidin-2-il)-etil-acetat

(R)-2-(1-Acetoksi-etil)-3H-pirimidin-4-on (dobiven postupkom iz Priprave 13, 3,00 g, 16,5 mmol) doda se fosfor-oksikloridu (10 ml) na temperaturi okoliša i 3 sata miješa. Višak fosfor-oksiklorida se ukloni pod vakuumom, a dobiveno ulje se razdjeli između kloroforma i zasićene vodene otopine natrij-karbonata. Slojevi se razdvoje, a organski sloj 2 × se ispere vodom, 1 × zasićenom vodenom otopinom natrij-klorida i osuši magnezij-sulfatom i filtrira. Filtrat se otpari, kako bi se dobilo naslovni spoj, u obliku narančastog ulja, 2,88 g (87 %).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,56 (d, 3H), 2,18 (s, 3H), 5,68 (q, 1H), 6,32 (d, 1H), 8,21 (d, 1H).
MS (CI) 201, 203 (MH⁺).
[α]_D +27,6 (c 1,0, MeOH).

Priprava 6(R)-1-(4-Metansulfoniloksi-pirimidin-2-il)-etil-acetat

U ledeno hladnu otopinu (R)-2-(1-acetoksi-etil)-3H-pirimidin-4-ona (dobiven postupkom iz Priprave 13, 2,58 g, 14,2 mmol) i trietilamina (1,43 g, 14,2 mmol) u diklormetanu (20 ml) ukapava se metansulfonil-klorid (1,63 g, 14,2 mmol) i 1 sat miješa. Smjesu se postupno ispere zasićenom vodenom otopinom natrij-bikarbonata i vodom, osuši magnezij-sulfatom i filtrira. Filtrat se otpari, kako bi se dobilo naslovni spoj, u obliku ulja, 3,15 g (85 %).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,56 (d, 3H), 2,18 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 5,56 (q, 1H), 6,38 (d, 1H), 8,24 (d, 1H).
MS (CI) 261 (MH⁺).
[α]_D +53,8 (c 1,1, MeOH).

Priprava 7(R)-1-(4-Klor-pirimidin-2-il)-etil-butirat

(R)-2-(1-Butiriloksi-etil)-3H-pirimidin-4-on (dobiven postupkom iz Priprave 14, 3,00 g, 16,5 mmol) doda se fosfor-oksikloridu (10 ml) na temperaturi okoliša i 3 sata miješa. Višak fosfor-oksiklorida se ukloni pod vakuumom, a dobiveno ulje se razdjeli između diklormetana i zasićene vodene otopine natrij-karbonata. Slojevi se razdvoje, a organski sloj 1 × se ispere vodom, 1 × zasićenom vodenom otopinom natrij-klorida i osuši magnezij-sulfatom i filtrira. Filtrat se otpari, kako bi se dobilo naslovni spoj, u obliku narančastog ulja, 3,19 g (85 %).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,98 (t, 3H), 1,54 (d, 3H), 1,67 (m, 2H), 2,48 (t, 2H), 5,68 (q, 1H), 6,36 (d, 1H), 8,21 (d, 1H).
[α]_D +27,6 (c 1,0, MeOH).

Priprava 8(R)-1-(4-Metansulfoniloksi-pirimidin-2-il)-etil-butirat

U ledeno hladnu otopinu (R)-2-(1-butiriloksi-etil)-3H-pirimidin-4-ona (dobiven postupkom iz Priprave 14, 17,8 g, 97,8 mmol) i trietilamina (9,9 g, 97,8 mmol) u diklormetanu (100 ml) ukapava se metansulfonil-klorid (11,21 g, 97,8 mmol) i 1 sat miješa. Smjesu se ispere uzastopce zasićenom vodenom otopinom natrij-bikarbonata te vodom, osuši magnezij-sulfatom i filtrira. Filtrat se otpari, kako bi se dobilo naslovni spoj, u obliku ulja, 24,1 g (94 %).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,99 (t, 3H), 1,54 (d, 3H), 1,68 (m, 2H), 2,48 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 5,54 (q, 1H), 6,38 (d, 1H), 8,24 (d, 1H).
MS (CI) 261 (MH⁺).
[α]_D +28,8 (c 1,0, MeOH).

Priprava 9(R)-1-(4-trifluormetansulfoniloksi-pirimidin-2-il)-etil-butarat**5 Postupak 1:**

U otopinu (R)-2-(1-butiriloksi-etil)-3H-pirimidin-4-ona (dobiven postupkom iz Priprave 14, 52 g, 248 mmol) i trietilamina (36,2 ml, 260 mmol) u diklormetanu (830 ml), na 0 °C, uz miješanje pod atmosferom dušika, preko adicijskog lijevka, 30 min se ukapava otopina trifluormetansulfonanhidrida (44 ml, 260 mmol) u diklormetanu (70 ml),
 10 uz održavanje unutarnje temperature na 4-8 °C. Smjesu se još 5 minuta miješa na 4 °C, a zatim ugasi vodom. Nakon 10 min miješanja, slojevi se razdvoje, a vodeni sloj ekstrahira diklormetanom (3 ×). Prikupljene organske ekstrakte osuši se natrij-sulfatom, filtrira i koncentrira, kako bi se dobilo 47,2 g (100 %) naslovnog spoja, u obliku tamnog ulja, koje se upotrijebi odmah u sljedećem koraku.

15 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,83 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 5,82 (q, 1H), 2,41-2,32 (c, 2H), 1,72-1,60 (c, 2H), 1,62 (d, 3H), 0,95 (t, 3H).
 MS (APCI) 343 (MH⁺).

Postupak 2:

20 U otopinu (R)-2-(1-butiriloksi-etil)-3H-pirimidin-4-ona (dobiven postupkom iz Priprave 14, 4,20 g, 20,0 mmol) i trietilamina (2,02 g, 20,0 mmol) u diklormetanu (20 ml) ukapava se trifluormetansulfonil-klorid (3,37 g, 20,0 mmol), uz održavanje unutarnje temperature ispod -20 °C, i uz 30 min miješanja. Smjesu se ispere uzastopce zasićenom vodenom otopinom natrij-bikarbonata te vodom, osuši natrij-sulfatom i filtrira. Filtrat se otpari, kako bi se dobilo spoj, u obliku
 25 tamnog ulja, 6,42 g (94 %), koje se upotrijebi odmah u sljedećem koraku.

¹H NMR i MS podaci su u skladu s onima iz Priprave 9, Postupka 1.

Priprava 10

30

(R)-1-(4-Klor-pirimidin-2-il)-etanol

U otopinu (R)-1-(4-klor-pirimidin-2-il)-etil-butarata (dobiven postupkom iz Priprave 7, 250 mg, 1,1 mmol) u dioksanu (0,9 ml) doda se koncentrirana klorovodična kiselina (0,9 ml). Ovu smjesu miješa se 5 sati na sobnoj temperaturi, ugasi
 35 zasićenom vodenom otopinom natrij-bikarbonata, a zatim i krutim natrij-bikarbonatom, sve do prestanka plinjenja. Doda se diklormetan, te se slojevi razdvoje. Vodenu fazu ekstrahira se diklormetanom (3 ×), a prikupljene organske ekstrakte osuši natrij-sulfatom, filtrira i otpari, kako bi se dobilo 125 mg (71 %) naslovnog spoja, u obliku blijedožutog ulja.

40 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,59 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 4,92 (q, 1H), 3,81 (br s, 1H), 1,56 (d, 3H).
 MS (APCI) 159, 161 (MH⁺).

Priprava 11(R)-(±)-2-(1-Hidroksi-etil)-3H-pirimidin-4-on-hidroklorid**Korak A:**R-(±)-2-Hidroksi-propionamidin-hidroklorid

50

U troglu tikvicu od 22 l okruglog dna, s povratnim hladilom, mehaničkim miješalom, termometrom i otvorom za dušik, doda se tetrahidrofuran (7,3 l), R-(+)-2-hidroksi-propionamid (731 g, 8,2 mol) i trietiloksonij-tetrafluorborat (95 %, 1,97 kg, 9,8 mol). Dobivenu žutu otopinu miješa se 2 sata na sobnoj temperaturi, za koje vrijeme je NMR uzorak ukazao na utrošenost polaznog materijala i prisustvo traženog međuprodukta. Otopinu se koncentrira pod vakuumom,
 55 kako bi se dobilo žuto ulje, koje se prelije u metanol (2 l). Ovu otopinu hladi se do 15 °C, a bezvodni se amonijak 5 sati barbotira kroz otopinu. Dobivenu suspenziju miješa se 2 sata, koncentrira do guste smjese, razrijedi etil-acetatom i filtrira kroz celit. Filtrat se zatim hladi do 10 °C, bezvodni klorovodik 2 sata barbotira kroz otopinu, zatim grije do sobne temperature i filtrira, kako bi se dobilo 418 g (41 %) naslovnog spoja iz Priprave 11, Koraka A.

60 Talište: 134-138 °C.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 1,33 (t, 3H), 4,42 (q, 1H), 6,25-6,88 (br s, 1H), 8,72-9,25 (br s, 3H).

Korak B:

5 (R)-(±)-2-(1-Hidroksi-etil)-3H-pirimidin-4-on hidroklorid

U troglu tikvicu od 22 l okruglog dna, s povratnim hladilom, mehaničkim miješalom, termometrom i otvorom za dušik, doda se metanol (8 l), kalij-hidroksid (946 g, 14,7 mol), *R*-(+)-2-hidroksi-propionamidin (dobiven postupkom iz Priprave 11, Koraka A, 1848 g, 14,7 mol) i natrijeva sol etil-3-hidroksi-akrilata (dobivena postupkom iz Priprave 12, Koraka C, 2030 g, 14,7 mol). Dobivenu suspenziju miješa se 3 sata na sobnoj temperaturi. pH se dodavanjem koncentrirane klorovodične kiseline (1,32 l) podese s 12,5 na 7. Krutine se ofiltrira i ispere izopropanolom. Filtrat se koncentrira do ulja, razrijedi izopropanolom (4 l), ohladi do 10 °C, a bezvodni klorovodik 4 sata barbotira kroz otopinu. Dobivenu suspenziju se filtrira, a krutine se osuši, kako bi se dobilo 224 g (87 %) naslovnog spoja.

15 Talište: 180-184 °C (dec).

¹H NMR (DMSO-*d*₆; 400 MHz) δ 1,46 (d, 3H), 4,84 (q, 1H), 6,52 (d, 1H), 8,00 (d, 1H).

Priprava 12

20 2-(1-Hidroksi-etil)-3H-pirimidin-4-on

Korak A:

25 Etilni ester hidroklorida 2-hidroksi-propionimidne kiseline

Otopinu laktonitrila (378 g, 5,32 mol) u etil-eteru (1,46 l) i etanolu (0,34 l) 30 min se zasićuje plinovitim klorovodikom na 0-5 °C, te 60 sati drži na 5 °C. Dobiveni talog se ofiltrira i 2 × ispere etil-eterom, kako bi se dobilo naslovni spoj iz Priprave 12, Koraka A, u obliku krutine, 815 g (99 %).

30 Talište: 165-168 °C.

¹H NMR (CD₃OD, 250 MHz) δ 1,45-1,53 (c, 6H), 4,40-4,61 (c, 3H).

Korak B:

35 2-Hidroksi-propionamidin-hidroklorid

Suspenziju etilnog estera hidroklorida 2-hidroksipropionimske kiseline (dobiven postupkom iz Priprave 12, Koraka A, 751 g, 4,87 mol) u etanolu (3,75 l), na 0 °C, zasiti se plinovitim amonijakom, uz održavanje unutarnje temperature < 5 °C tijekom 1 sata, a zatim 18 sati miješa na temperaturi okoliša. Krutinu se ofiltrira i osuši pod vakuumom na 40 °C, kako bi se dobilo polazni materijal. Filtrat se koncentrira do polovice volumena, a drugi dio materijala se prikupi i osuši pod vakuumom. Prvi i drugi dio se prikupi, kako bi se dobilo naslovni spoj iz Priprave 12, Koraka B, u obliku žute krutine, 608 g (99 %).

Talište: 134-138 °C.

45 ¹H NMR (DMSO-*d*₆; 400 MHz) δ 1,30 (d, 3H), 4,38 (q, 1H), 6,23 (br s, 1H), 7,35 (br s, 1H), 8,78 (br s, 3H).

Korak C:

50 Natrijeva sol etil-3-hidroksi-akrilata

U suspenziju natrij-hidrida (60 % disperzija u ulju, 269 g, 16,7 mol) u izopropil-eteru (12 l) polako se dodaje etil-acetat (1280 g, 14,2 mol), brzinom kojom se održava unutarnju temperaturu na 45 °C. Ovu smjesu miješa se još 30 min, zatim se na 42 °C ukapava etil-formijat (2232 g, 30,1 mol) i 18 sati miješa na temperaturi okoliša. Smjesu se filtrira, a krutine se 2 × ispere etil-eterom i 1 × heksanima te osuši, kako bi se dobilo naslovni spoj iz Priprave 12, Koraka C, u obliku bijele krutine, 1930 g (99 %).

¹H NMR (DMSO-*d*₆; 300 MHz) δ 1,03 (t, 3H), 3,86 (q, 2H), 4,08 (d, 1H), 8,03 (d, 1H).

Korak D:

60

2-(1-Hidroksi-etil)-3H-pirimidin-4-on

U otopinu natrijeve soli etil-3-hidroksi-akrilata (dobiven postupkom iz Priprave 12, Koraka C, 1301 g, 9,42 mol) u vodi (1,3 l) doda se otopina 2-hidroksi-propionamidin-hidroklorida (dobiven postupkom iz Priprave 12, Koraka B, 610 g, 4,9 mol) u vodi (1,3 l), na temperaturi okoliša, i miješa 48 sati. Otopinu se octenom kiselinom podesi na pH 7,0, a zatim 48 sati kontinuirano ekstrahira kloroformom. Ekstrakt se osuši natrij-sulfatom i filtrira. Filtrat se koncentrira do krutine, suspendira u etil-eteru, filtrira i osuši, kako bi se dobilo naslovni spoj, u obliku bijele krutine, 232 g (38 %).

Talište: 121-124 °C.

¹H NMR (DMSO-*d*₆; 400 MHz) δ 1,30 (d, 3H), 4,46 (q, 1H), 5,62 (br s, 1H), 6,13 (d, 1H), 7,80 (d, 1H).

Priprava 13(R)-2-(1-Acetoksi-etil)-3H-pirimidin-4-on

U otopinu vinil-acetata (4,3 g, 50 mmol) u dioksanu (63 ml) doda se 2-(1-hidroksi-etil)-3H-pirimidin-4-on (dobiven postupkom iz Priprave 12, 2,1 g, 15,1 mmol), a smjesu grije do 50 °C. U dobivenu otopinu doda se lipaza P30 (0,21 g, 10 %, težinski), a grijanje nastavi 24 sata. Reakcijsku smjesu se filtrira, a filtrat otpari, kako bi se dobilo gust sirupasti tekući ostatak. Ostatak se pročisti *flash*-kromatografijom na stupcu (95:5 diklormetan:metanol), kako bi se dobilo spoj, u obliku bezbojne tekućine, 0,97 g (92 %, teoretski).

¹H NMR (CDCl₃; 300 MHz) δ 1,61 (d, 3H), 2,20 (s, 3H), 5,65 (q, 1H), 6,35 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 11,94 (s, 1H).
[α]_D +39,9 (c 1,0, MeOH).

Priprava 14(R)-2-(1-Butiriloksi-etil)-3H-pirimidin-4-on**Postupak 1:**

U otopinu vinil-butarata (17,7 g, 310 mmol) u dioksanu (650 ml) doda se 2-(1-hidroksi-etil)-3H-pirimidin-4-on (dobiven postupkom iz Priprave 12, 21,8 g, 155 mmol), a smjesu grije do 50 °C. U dobivenu otopinu doda se lipaza P30 (4,35 g, 20 %, težinski), a grijanje nastavi 24 sata. Reakcijsku smjesu se filtrira, a filtrat se otpari, kako bi se dobilo gust sirupasti tekući ostatak, koji se razdjeli između diklormetana i vode. Slojevi se razdvoje, a organski sloj se osuši natrij-sulfatom, filtrira i otpara, kako bi se dobilo naslovni spoj, u obliku bezbojne tekućine, 9,35 g (86 %, teoretski).

¹H NMR (CDCl₃; 300 MHz) δ 0,95 (t, 3H), 1,65 (m, 5H), 2,40 (m, 2H), 5,65 (q, 1H), 6,45 (d, 1H), 8,00 (d, 1H).
[α]_D +29,5 (c 1,0, MeOH).

Postupak 2:

U hladnu (5 °C) otopinu (R)-(+)-2-(1-hidroksi-etil)-3H-pirimidin-4-on hidroklorida (dobiven postupkom iz Priprave 11, 750 g, 4,3 mol) u diklormetanu (8 l) doda se trietilamin (1216 ml, 8,7 mol), a zatim i 4-dimetilaminopiridin (25,9 g, 0,21 mol). Zatim se otopinu butiranhidrida (730 ml, 4,4 mol) u diklormetanu (730 ml) polako dodaje 5 sati, uz održavanje temperature < 3 °C. Smjesu se 2 × ispere poluzasićenom slanom vodom (4 l) i 1 × zasićenom vodenom otopinom natrij-bikarbonata (4 l), osuši natrij-sulfatom, filtrira i koncentrira pod vakuumom, kako bi se dobilo 869 g (96 %) naslovnog spoja, u obliku ulja.

¹H NMR i MS podaci za ovaj spoj su u skladu s onima iz Priprave 14, Postupka 1.

Priprava 151R-[4-(2R,6S-Dimetil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etil-butirat-dibenzoil-L-tartarat**Korak A:**1R-[4-(4-Benzil-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etil-butirat-bis-dibenzoil-L-tartarat

U otopinu (R)-2-(1-butiriloksi-etil)-3H-pirimidin-4-ona (dobiven postupkom iz Priprave 14, 254 g, 1,25 mol) i trietilamina (176 ml, 1,3 mol) u diklormetanu (2,3 l), na 5 °C, 3 sata se polako dodaje otopina trifluormetansulfonanhidrida (211 ml, 1,25 mol) u diklormetanu (355 ml). Reakciju se ugasi dodavanjem hladne vode (1,4 l), a slojevi se razdvoje. Organski sloj 1 × se ispere zasićenom vodenom otopinom natrij-bikarbonata (1,5 l), 1 × zasićenom vodenom otopinom natrij-klorida (1 l), a otapalo se ukloni pod vakuumom. Dobiveno ulje se razrijedi u dimetilacetamidu (890 ml) te polako 1 sat prelijeva u otopinu *cis*-1-benzil-3,5-dimetil-piperazina (735 g, 3,6 mol) u dimetilacetamidu (1,3 l), na 80 °C. Grijanje na 80 °C nastavi se 3,5 sata, za koje vrijeme se plinskom kromatografijom procijeni da je reakcija gotova. Nakon hlađenja do sobne temperature, doda se voda (2,5 l) i izopropil-eter (2,5 l), slojevi se razdvoje, a organski sloj se 1 × ispere vodom (2 l). Izopropil-eterski sloj zatim se dobro promiješa s otopinom CuSO₄ (126 g) u vodi (3 l) i filtrira kroz sloj celita, ispirući filterski kolač izopropil-eterom (1 l). Vodeni sloj filtrata se ocijedi, a ostali organski sloj se ispere vodom (2 l) i reagira s otopinom dibenzoil-L-vinske kiseline (619 g, 2,4 mol) u izopropil-eteru (5,3 l). Dobivenu gustu bijelu suspenziju miješa se 16 sati, a krutine se ofiltrira, ispere izopropil-eterom (2 l) i osuši pod vakuumom na 50 °C, kako bi se dobilo 854 g (71 %) naslovnog spoja iz Priprave 15, Koraka A, u obliku bijele krutine.

¹H NMR (DMSO-*d*₆; 400 MHz) δ 0,89 (t, 3H), 1,23 (d, 3H), 1,25 (d, 3H), 1,48 (d, 3H), 1,54 (dd, 2H), 2,20 (dd, 2H), 2,31 (dt, 2H), 2,77 (d, 2H), 3,57 (s, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 5,51 (q, 1H), 6,60 (d, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,39 (m, 4H), 7,64 (m, 7H), 7,77 (m, 4H), 8,05 (c, 7H), 8,17 (d, 1H).

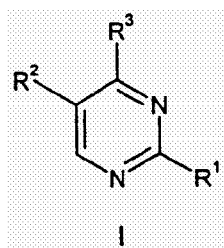
Korak B:1R-[4-(2R,6S-Dimetil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etil-butirat-dibenzoil-tartarat

U smjesu 1R-[4-(4-benzil-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etil-butirat-bis-dibenzoil-L-tartaratne soli (dobivena postupkom iz Priprave 15, koraka A, 50 g, 0,045 mol) i 5 % paladija na ugljiku (50 % vlažno, 10 g, 20 %, težinski) u metanolu (400 ml), pod atmosferom dušika, doda se cikloheksen (4,6 ml, 0,045 mol). Ovu smjesu grije se 6 sati do refluksa, za koje vrijeme se pomoću TLC procijeni da je reakcija gotova. Nakon hlađenja do 40 °C, smjesu se filtrira kroz celit i ispere metanolom (100 ml). Metanol se postupno zamijeni izopropanolom i to destilacijom pod atmosferskim tlakom, dok se ne postigne konstantno vrelište od 80-82 °C, a dobivenu bijelu suspenziju hladi se do sobne temperature i 4 sata miješa. Krutine se ofiltrira, ispere izopropanolom (100 ml) i pod vakuumom osuši na 50 °C, kako bi se dobilo 25,7 g (86 %) naslovnog spoja, u obliku bijele krutine.

¹H NMR (DMSO-*d*₆; 400 MHz) δ 0,0 (t, 3H), 1,15 (, 3H), 1,21 (d, 3H), 1,47 (d, 3H), 1,55 (q, 2H), 2,3 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 4,4 (br s, 1H), 4,6 (br s, 1H), 5,5 (q, 1H), 5,74 (s, 2H), 6,6 (d, 1H), 7,5 (t, 4H), 7,6 (m, 2H), 8,0 (m, 4H), 8,2 (d, 1H).

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Spoj formule I



njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka,

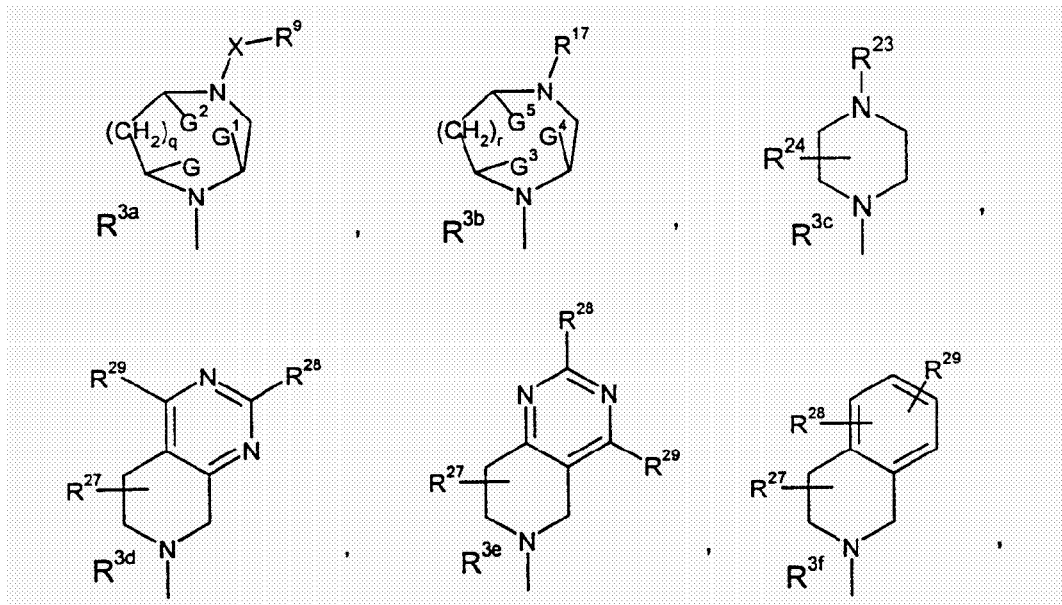
naznačen time što:

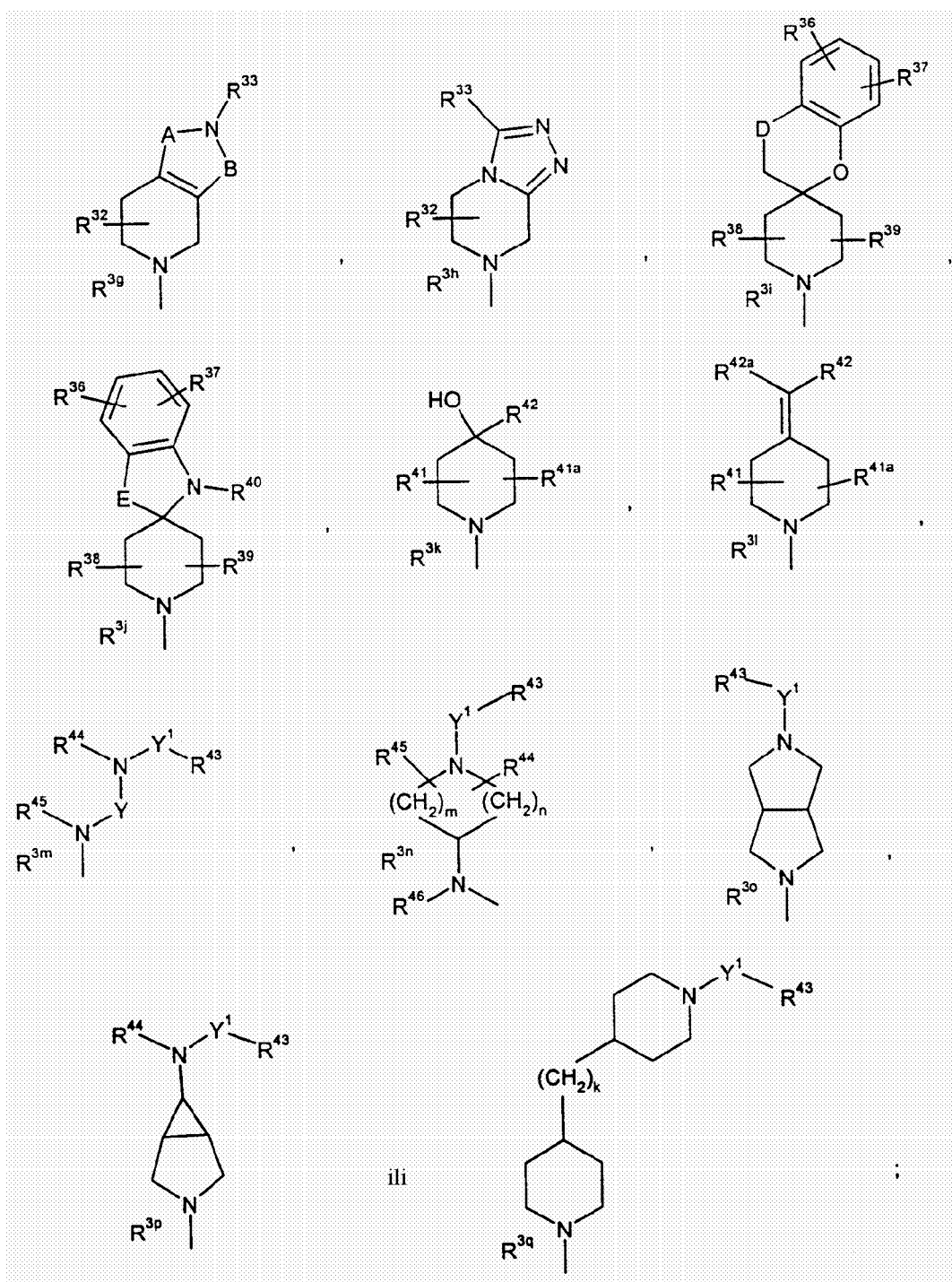
R^1 je formil, acetil, propionil, karbamoil ili $-C(OH)R^4R^5$;

R^4 i R^5 su svaki neovisno vodik, metil, etil ili hidroksi-(C_1 - C_3)alkil;

R^2 je vodik, (C_1 - C_4)alkil ili (C_1 - C_4)alkoksi;

R^3 je radikal formule





gdje navedeni radikal formule R^{3a} je dodatno supstituiran na prstenu s R⁶, R⁷ i R⁸;

5 navedeni radikal formule R^{3a} je dodatno supstituiran na prstenu s R⁸, R¹⁹ i R²⁰;

G, G¹ i G² se uzima neovisno i svaki su vodik i R⁶ je vodik, (C₁-C₄)alkil, (C₁-C₄)alkoksikarbonil, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkil, hidroksi-(C₁-C₄)alkil ili fenil, izborno i neovisno supstituiran s do 3 hidroksi, halo, hiroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila ili (C₁-C₄)alkoksi, gdje su navedeni (C₁-C₄)alkil u definiciji R⁶ i navedeni (C₁-C₄)alkoksi u definiciji R⁶ izborno i neovisno supstituirani s do 5 fluorova; R⁷ i R⁸ su svaki neovisno vodik ili (C₁-C₄)alkil; ili

G i G¹ se uzima zajedno i jesu (C₁-C₃)alkilen, a R⁶, R⁷, R⁸ i G² su vodik; ili

15 G¹ i G² se uzima zajedno i jesu (C₁-C₃)alkilen, a R⁶, R⁷, R⁸ i G su vodik;

q je 0 ili 1;

X je kovalentna veza, $-(C=NR^{10})-$, oksikarbonil, vinilenilkarbonil, oksi (C_1-C_4) alkilenilkarbonil, (C_1-C_4) alkilenilkarbonil, (C_3-C_4) alkenilkarbonil, tio (C_1-C_4) alkilenilkarbonil, vinilenilsulfonil, sulfinil- (C_1-C_4) alkilenilkarbonil, sulfonil- (C_1-C_4) alkilenilkarbonil ili karbonil (C_0-C_4) alkilenilkarbonil; gdje navedeni oksi (C_1-C_4) alkilenilkarbonil, (C_1-C_4) alkilenilkarbonil, (C_3-C_4) alkenilkarbonil i tio (C_1-C_4) alkilenilkarbonil u definiciji X su svaki izorno i neovisno supstituirani s do 2 (C_1-C_4) alkila, benzila ili Ar; gdje navedeni vinilenilsulfonil i navedeni vinilenilkarbonil u definiciji X su izorno i neovisno supstituirani na 1 ili 2 vinilenilna ugljikova atoma (C_1-C_4) alkilom, benzilom ili s Ar; te gdje navedeni karbonil (C_0-C_4) alkilenilkarbonil u definiciji X je izorno i neovisno supstituiran s do 3 (C_1-C_4) alkila, benzila ili Ar;

R^{10} je vodik ili (C_1-C_4) alkil;

R^9 je (C_3-C_7) cikloalkil, $Ar^1-(C_0-C_3)$ alkilenil ili (C_1-C_6) alkil, izorno supstituiran s do 5 fluorova; uz uvjet da kada $q = 0$ i X je kovalentna veza, oksikarbonil ili (C_1-C_4) alkilenilkarbonil, R^9 nije (C_1-C_6) alkil;

Ar i Ar^1 su neovisno potpuno zasićeni, djelomice zasićeni ili potpuno nezasićeni 5-8-eročlani prsten, s izorno do 5 heteroatoma, koje se neovisno bira između kisika, sumpora i dušika, ili biciklički prsten, koji se sastoji od 2 kondenzirana, neovisno djelomice zasićena, potpuno zasićena ili potpuno nezasićena 5-7-eročlana prstena, uzetih neovisno, izorno s do 4 heteroatoma, koje se neovisno bira između dušika, sumpora i kisika, ili triciklički prsten, koji se sastoji od 3 kondenzirana, neovisno djelomice zasićena, potpuno zasićena ili potpuno nezasićena 5-7-eročlana prstena, uzetih neovisno, izorno s do 4 heteroatoma, koje se neovisno bira između dušika, sumpora i kisika, gdje navedeni djelomice zasićeni, potpuno zasićeni prsten ili potpuno nezasićeni monociklički prsten, biciklički prsten ili triciklički prsten izorno imaju 1 ili 2 okso grupe, supstituirane na ugljiku, ili 1 ili 2 okso grupe, supstituirane na sumporu;

Ar i Ar^1 su izorno i neovisno supstituirani na ugljiku ili dušiku, na jednom prstenu ako je ostatak monociklički, na jednom ili oba prstena ako je ostatak biciklički, ili na jednom, dva ili tri prstena ako je ostatak triciklički, s ukupno do 4 supstituenta, koje se neovisno bira između R^{11} , R^{12} , R^{13} i R^{14} ; gdje R^{11} , R^{12} , R^{13} i R^{14} se svakog uzima odvojeno i svaki neovisno je halo, formil, (C_1-C_6) alkoksikarbonil, (C_1-C_6) alkileniloksikarbonil, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkil, $C(OH)R^{15}R^{16}$, naftil, fenil, imidazolil, piridil, tiazolil, morfolinil, (C_0-C_4) alkilsulfamoil, $N-(C_0-C_4)$ alkilkarbamoil, N,N -di- (C_1-C_4) alkilkarbamoil, N -fenilkarbamoil, $N-(C_1-C_4)$ alkil- N -fenilkarbamoil, N,N -difenilkarbamoil, (C_1-C_4) alkilkarbonilamido, (C_3-C_7) cikloalkilkarbonilamido, fenilkarbonilamido, piperidinil, pirolidinil, piperazinil, cijano, benzimidazolil, amino, anilino, pirimidil, oksazolil, izoksazolil, tetrazolil, tienil, tiazolil, benzotiazolil, pirolil, pirazolil, tetrahidrokinolil, tetrahidroizokinolil, benzoksazolil, piridazinil, piridiloksi, piridilsulfanil, furanil, 8- (C_1-C_4) alkil-3,8-diaza[3.2.1]biciklooktil, 3,5-diokso-1,2,4-triazinil, fenoksi, tiofenoksi, (C_1-C_4) alkilsulfanil, (C_1-C_4) alkilsulfonil, (C_3-C_7) cikloalkil, (C_1-C_4) alkil, izorno supstituiran s do 5 fluorova ili (C_1-C_4) alkoksi, izorno supstituiran s do 5 fluorova; gdje navedeni naftil, fenil, piridil, piperidinil, benzimidazolil, pirimidil, tienil, benzotiazolil, pirolil, tetrahidrokinolil, tetrahidroizokinolil, benzoksazolil, piridazinil, piridiloksi, piridilsulfanil, furanil, tiofenoksi, anilino i fenoksi u definiciji R^{11} , R^{12} , R^{13} i R^{14} su izorno supstituirani s do 3 supstituenta, koje se neovisno bira između hidroksi, halo, hidroksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkila, izorno supstituiranog s do 5 fluorova i (C_1-C_4) alkoksi, izorno supstituiranog s do 5 fluorova; gdje navedeni imidazolil, oksazolil, izoksazolil, tiazolil i pirazolil u definiciji R^{11} , R^{12} , R^{13} i R^{14} su izorno supstituirani s do 2 supstituenta, koje se neovisno bira između hidroksi, halo, hidroksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkila, izorno supstituiranog s do 5 fluorova i (C_1-C_4) alkoksi, izorno supstituiranog s do 5 fluorova; gdje navedeni morfolinil u definiciji R^{11} , R^{12} , R^{13} i R^{14} je izorno supstituiran s do 2 supstituenta, koje se neovisno bira između C_1-C_4 alkila; gdje navedeni pirolidinil u definiciji R^{11} , R^{12} , R^{13} i R^{14} je izorno supstituiran s do 2 supstituenta, koje se neovisno bira između hidroksi, hidroksi- (C_1-C_3) alkila, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkila, izorno supstituiranog s do 5 fluorova i (C_1-C_4) alkoksi, izorno supstituiranog s do 5 fluorova; gdje navedeni piperazinil u definiciji R^{11} , R^{12} , R^{13} i R^{14} je izorno supstituiran s do 3 supstituenta, koje se neovisno bira između (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkila, hidroksi- (C_1-C_3) alkila, fenila, piridila, (C_0-C_4) alkilsulfamoila, (C_1-C_4) alkila, izorno supstituiranog s do 5 fluorova i (C_1-C_4) alkoksi, izorno supstituiranog s do 5 fluorova; gdje navedeni triazolil u definiciji R^{11} , R^{12} , R^{13} i R^{14} je izorno supstituiran s hidroksi, halo, hidroksi- (C_1-C_4) alkilom, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkilom, (C_1-C_4) alkilom, izorno supstituiranim s do 5 fluorova i (C_1-C_4) alkoksi, izorno supstituiranim s do 5 fluorova; gdje navedeni tetrazolil u definiciji R^{11} , R^{12} , R^{13} i R^{14} je izorno supstituiran s hidroksi- (C_2-C_3) alkilom ili (C_1-C_4) alkilom, izorno supstituiranim s do 5 fluorova; te gdje navedeni fenil i piridil, koji su izorno supstituirani na piperazinu u definiciji R^{11} , R^{12} , R^{13} i R^{14} , su izorno supstituirani s do 3 hidroksi, halo, hidroksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkila, izorno supstituirana s do 5 fluorova i (C_1-C_4) alkoksi, izorno supstituirana s do 5 fluorova; ili

R^{11} i R^{12} se uzima zajedno na susjednim ugljikovim atomima i jesu $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_2-$ ili $-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-\text{O}-$, a R^{13} i R^{14} se uzima odvojeno i svaki neovisno su vodik ili (C_1-C_4) alkil;

p je 1, 2 ili 3;

R^{15} i R^{16} se uzima odvojeno i svaki neovisno su vodik, (C_1-C_4) alkil, izborno supstituiran s do 5 fluorova; ili R^{15} i R^{16} se uzima odvojeno, a R^{15} je vodik i R^{16} je (C_3-C_6) cikloalkil, hidroksi- (C_1-C_3) alkil, fenil, piridil, pirimidil, tienil, furanil, tiazolil, oksazolil, imidazolil, benzotiazolil ili benzoksazolil; ili R^{15} i R^{16} se uzima zajedno i jesu (C_3-C_6) alkilen;

G^3 , G^4 i G^5 se uzima odvojeno i svaki su vodik; r je 0; R^{18} je vodik, (C_1-C_4) alkil, (C_1-C_4) alkoksikarbonil, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkil, hidroksi- (C_1-C_4) alkil ili fenil, izborno i neovisno supstituiran s do 3 hidroksi, halo, hidroksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkila ili (C_1-C_4) alkoksi, gdje su navedeni (C_1-C_4) alkil u definiciji R^6 i navedeni (C_1-C_4) alkoksi u definiciji R^6 izborno i neovisno supstituirani s do 5 fluorova; a R^{19} i R^{20} su neovisno (C_1-C_4) alkil; ili

G^3 i G^4 se uzima zajedno i jesu (C_1-C_3) alkilen; r je 0 ili 1; i R^{18} , R^{19} , R^{20} i G^5 su vodik; ili

G^4 i G^5 se uzima zajedno i jesu (C_1-C_3) alkilen; r je 0 ili 1; i R^{18} , R^{19} , R^{20} i G^3 su vodik;

R^{17} je $\text{SO}_2\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, (C_1-C_6) alkoksikarbonil, (C_1-C_6) alkilkarbonil, Ar^2 -karbonil, (C_1-C_6) alkilsulfonyl, (C_1-C_6) alkilsulfinil, Ar^2 -sulfonyl, Ar^2 -sulfinil i (C_1-C_6) alkil;

R^{21} i R^{22} se uzima odvojeno i svakog neovisno se bira između vodika, (C_1-C_6) alkila, (C_3-C_7) cikloalkila i $\text{Ar}^2-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ alkilenila; ili

R^{21} i R^{22} se uzima zajedno s dušikovim atomom na koji su vezani, kako bi tvorili azetidil, pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, azepinil, azabicyklo[3.2.2]nonanil, azabicyklo[2.2.1]heptil, 6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepinil, 1,2,3,4-tetrahidro-izokinolil ili 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidil; gdje navedeni azetidil u definiciji R^{21} i R^{22} je izborno i neovisno supstituiran s jednim supstituentom, kojeg se bira između hidroksi, amino, hidroksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkila, izborno supstituiranog s do 5 fluorova i (C_1-C_4) alkoksi, izborno supstituiranog s do 5 fluorova; gdje navedeni pirolidinil, piperidinil, azepinil u definiciji R^{21} i R^{22} su izborno i neovisno supstituirani s do 2 supstituenta, koje se neovisno bira između hidroksi, amino, hidroksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkila, izborno supstituiranog s do 5 fluorova i (C_1-C_4) alkoksi, izborno supstituiranog s do 5 fluorova; gdje navedeni morfolinil u definiciji R^{21} i R^{22} je izborno supstituiran s do 2 supstituenta, koje se neovisno bira između hidroksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkila, izborno supstituiranog s do 5 fluorova i (C_1-C_4) alkoksi, izborno supstituiranog s do 5 fluorova; gdje navedeni piperazinil u definiciji R^{21} i R^{22} je izborno i neovisno supstituiran s do 3 supstituenta, koje se neovisno bira između fenila, piridila, (C_1-C_4) alkoksikarbonila i (C_1-C_4) alkila, izborno supstituirani s do 5 fluorova; gdje navedeni 1,2,3,4-tetrahidro-izokinolil i navedeni 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidil u definiciji R^{21} i R^{22} su izborno i neovisno supstituirani s do 3 supstituenta, koje se neovisno bira između hidroksi, amino, halo, hidroksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkila, izborno supstituirani s do 5 fluorova i (C_1-C_4) alkoksi izborno supstituiranog s do 5 fluorova; te gdje navedeni 6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepinil u definiciji R^{21} i R^{22} je izborno supstituiran s do 4 supstituenta, koje se neovisno bira između hidroksi, amino, halo, hidroksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkila, izborno supstituiranog s do 5 fluorova i (C_1-C_4) alkoksi, izborno supstituiranog s do 5 fluorova; gdje navedeni pirimidil, piridil i fenil, koji su izborno supstituirani na navedenom piperazinu u definiciji R^{21} i R^{22} , je izborno supstituiran s do 3 supstituenta, koje se bira između hidroksi, amino, hidroksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkila izborno supstituiranog s do 5 fluorova i (C_1-C_4) alkoksi, izborno supstituiranog s do 5 fluorova;

Ar^2 je neovisno definiran u definiciji Ar i Ar^1 , gore;

navedeni Ar^2 je izborno i neovisno supstituiran kao u definiciji Ar i Ar^1 , gore;

R^{23} je $\text{CONR}^{25}\text{R}^{26}$ ili $\text{SO}_2\text{R}^{25}\text{R}^{26}$, gdje R^{25} je vodik (C_1-C_4) alkil ili $\text{Ar}^3-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ alkenil i R^{26} je $\text{Ar}^3-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ alkilenil; uz uvjet da kada Ar^3 je fenil, naftil ili bifenil, R^{23} ne može biti $\text{CONR}^{25}\text{R}^{26}$ gdje R^{25} je vodik ili Ar^3 i R^{26} je Ar^3 ;

R^{24} je vodik, (C_1-C_4) alkil, (C_1-C_4) alkoksikarbonil, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkil, hidroksi- (C_1-C_4) alkil ili fenil, izborno i neovisno supstituiran s do 3 hidroksi, halo, hidroksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkila,

(C₁-C₄)alkila ili (C₁-C₄)alkoksi, gdje navedeni (C₁-C₄)alkil u definiciji R⁶ i navedeni (C₁-C₄)alkoksi u definiciji R⁶ su izborno i neovisno supstituirani s do 5 fluorova;

Ar³ je neovisno definiran u definiciji Ar i Ar¹, gore;

navedeni Ar³ je izborno i neovisno supstituiran kao u definiciji Ar i Ar¹, gore;

R²⁷ je vodik ili (C₁-C₄)alkil;

R²⁸ i R²⁹ svaki neovisno su vodik, hidroksi, halo, hidroksi-(C₁-C₄)alkil, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkil, (C₁-C₄)alkil, izborno supstituiran s do 5 fluorova, (C₁-C₄)alkoksi, izborno supstituiran s do 5 fluorova, fenil, piridil, pirimidil, tienil, furanil, tiazolil, oksazolil, fenoksi, tiofenoksi, SO₂NR³⁰R³¹, CONR³⁰R³¹ ili NR³⁰R³¹; gdje navedeni tienil, pirimidil, furanil, tiazolil i oksazolil u definiciji R²⁸ i R²⁹ su izborno supstituirani s do 2 hidroksi, halo, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila, izborno supstituirana s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi, izborno supstituirana s do 5 fluorova; gdje navedeni fenil, piridil, fenoksi i tiofenoksi u definiciji R²⁸ i R²⁹ su izborno supstituirani s do 3 hidroksi, halo, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila, izborno supstituirana s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi, izborno supstituirana s do 5 fluorova;

R³⁰ i R³¹ svaki neovisno su vodik, (C₁-C₄)alkil, (C₃-C₇)cikloalkil ili fenil, gdje navedeni fenil je izborno supstituiran s do 3 hidroksi, halo, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila, izborno supstituirana s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi, izborno supstituirana s do 5 fluorova; ili

R³⁰ i R³¹ se uzima zajedno s dušikom na koji su vezani, kako bi tvorili indolinil, pirolidinil, piperidinil, piperazinil ili morfolinil; gdje navedeni pirolidinil i piperidinil u definiciji R³⁰ i R³¹ su izborno supstituirani s do 2 hidroksi, amino, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila, izborno supstituirana s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi, izborno supstituirana s do 5 fluorova; gdje navedeni indolinil i piperazinil u definiciji R³⁰ i R³¹ su izborno supstituirani s do 3 hidroksi, amino, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksikarbonila, (C₁-C₄)alkila, izborno supstituirana s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi, izborno supstituirana s do 5 fluorova; gdje navedeni morfolinil u definiciji R³⁰ i R³¹ je izborno supstituiran s do 2 supstituenta, koje se neovisno bira između hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila, izborno supstituiranog s do 5 fluorova i (C₁-C₄)alkoksi, izborno supstituiranog s do 5 fluorova;

A je N, izborno supstituiran vodikom ili (C₁-C₄)alkilom i B je karbonil; ili

A je karbonil i B je N, izborno supstituiran vodikom ili (C₁-C₄)alkilom;

R³² je vodik ili (C₁-C₄)alkil;

R³³ je fenil, piridil, pirimidil, tiazolil, oksazolil, benzil, kinolil, izokinolil, ftalizinil, kinoksanlil, benzotiazolil, benzofuranil ili benzotienil; gdje navedeni fenil, piridil, pirimidil, tiazolil, oksazolil, benzil, kinolil, izokinolil, ftalizinil, kinoksanlil, benzotiazolil, benzoksazolil, benzofuranil i benzotienil u definiciji R³³ su izborno supstituirani s do 3 fenila, fenoksi, NR³⁴R³⁵, halo, hidroksi, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila, izborno supstituirana s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi, izborno supstituirana s do 5 fluorova;

R³⁴ i R³⁵ svaki neovisno su vodik, (C₁-C₄)alkil, fenil ili fenilsulfonil; gdje navedeni fenil i fenilsulfonil u definiciji R³⁴ i R³⁵ su izborno supstituirani s do 3 halo, hidroksi, (C₁-C₄)alkila, izborno supstituirana s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi, izborno supstituirana s do 5 fluorova;

D je CO, CHO ili CH₂;

E je O, NH ili S;

R³⁶ i R³⁷ se uzima odvojeno i svaki neovisno su vodik, halo, cijano, hidroksi, amino, (C₁-C₆)alkilamino, di-(C₁-C₆)alkilamino, pirolidino, piperidino, morfolino, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkil, hidroksi-(C₁-C₄)alkil, Ar⁴, (C₁-C₄)alkil, izborno supstituiran s do 5 fluorova;

R³⁸, R³⁹ i R⁴⁰ su svaki neovisno vodik ili (C₁-C₄)-alikal;

Ar⁴ je fenil, furanil, tienil, piridil, pirimidil, pirazinil ili piridazinil; gdje navedeni Ar⁴ je izborno supstituiran s do 3 hidroksi, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, halo, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila, izborno supstituirana s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi, izborno supstituirana s do 5 fluorova; ili

R^{36} i R^{37} se uzima zajedno na susjednim ugljikovim atomima i jesu $-O-(CH_2)_t-O-$;

t je 1, 2 ili 3;

Y je (C_2-C_6) alkilen;

R^{44} , R^{45} i R^{46} su svaki neovisno vodik ili (C_1-C_4) alkil;

m i n su neovisno 1, 2 ili 3, uz uvjet da zbroj m i n je 2, 3 ili 4;

k je 0, 1, 2, 3 ili 4;

Y^1 je kovalentna veza, karbonil, sulfonil ili oksikarbonil;

R^{43} je (C_3-C_7) cikloalkil, $Ar^5-(C_0-C_4)$ alkilenil, $NR^{47}R^{48}$ ili (C_1-C_6) alkil izborno supstituiran s 1-5 fluora; uz uvjet da kada Y^1 je kovalentna veza ili oksikarbonil, R^{43} nije $NR^{47}R^{48}$;

R^{47} i R^{48} se uzima odvojeno i svakog neovisno se bira između vodika, Ar^5 , (C_1-C_6) alkila i $Ar^5-(C_0-C_4)$ alkilenila; ili

R^{47} i R^{48} se uzima zajedno s dušikovim atomom za koji su vezani, kako bi tvorili azetidini, pirolidini, piperidini, piperazini, morfolini, azepini, azabiklo[3.2.2]nonani, azabiklo[2.2.1]heptil, 1,2,3,4-tetrahidroizokinolil, 6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepinil ili 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidil; gdje navedeni azetidini u definiciji R^{47} i R^{48} su izborno supstituirani s 1 hidroksi, amino, hidroksi- (C_1-C_4) alkilom, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkilom, (C_1-C_4) alkilom, izborno supstituiranim s do 5 fluorova ili (C_1-C_4) alkoksi, izborno supstituiranim s do 5 fluorova; gdje navedeni pirolidini, piperidini i azepini u definiciji R^{47} i R^{48} su izborno supstituirani s do 2 hidroksi, amino, hidroksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkila, izborno supstituirana s do 5 fluorova ili (C_1-C_4) alkoksi, izborno supstituirana s do 5 fluorova; gdje navedeni morfolini u definiciji R^{47} i R^{48} je izborno supstituiran s do 2 supstituenta, koje se neovisno bira između hidroksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkila, izborno supstituiranog s do 5 fluorova ili (C_1-C_4) alkoksi, izborno supstituiranog s do 5 fluorova; gdje navedeni piperazini, 1,2,3,4-tetrahidroizokinolil i 5,6,7,8-tetrahidro[4,3-d]pirimidil u definiciji R^{47} i R^{48} su izborno supstituirani s do 3 hidroksi, amino, halo, hidroksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkila, izborno supstituirana s do 5 fluorova ili (C_1-C_4) alkoksi, izborno supstituirana s do 5 fluorova; te gdje navedeni 6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepinil u definiciji R^{47} i R^{48} su izborno supstituirani s do 4 hidroksi, amino, halo, hidroksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkila, izborno supstituirana s do 5 fluorova ili (C_1-C_4) alkoksi, izborno supstituirana s do 5 fluorova;

Ar^5 je neovisno definiran u definiciji Ar i Ar^1 , gore;

Ar^5 je izborno supstituiran kao u definiciji Ar i Ar^1 , gore;

R^{42} i R^{42a} su neovisno vodik, (C_3-C_7) cikloalkil, $Ar^6-(C_0-C_3)$ alkilenil, $Ar^6-(C_2-C_4)$ alkenil, Ar^6 -karbonil ili (C_1-C_6) alkil, izborno supstituiran s do 5 fluorova;

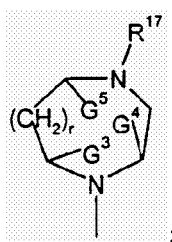
Ar^6 je neovisno definiran definiciji Ar i Ar^1 , gore;

Ar^6 je izborno i neovisno supstituiran kao u definiciji Ar i Ar^1 , gore; i

R^{41} i R^{41a} svaki neovisno su vodik ili (C_1-C_4) alkil.

2. Spoj prema patentnom zahtjevu 1, njegov predlijeak ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeaka, **naznačen time** što:

R^3 je



supstituiran s R^{18} , R^{19} ili R^{20} ;

G^3 , G^4 i G^5 se uzima odvojeno i svaki neovisno su vodik, r je 0 i R^{18} je vodik, (C_1-C_4) alkil, (C_1-C_4) alkoksikarbonil ili fenil, izborno supstituiran s do 3 hidroksi, halo, hidroksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkila, izborno supstituirana s do 5 fluorova ili (C_1-C_4) alkoksi, izborno supstituirana s do 5 fluorova; R^{19} i R^{20} su svaki neovisno (C_1-C_4) alkil;

G^3 , G^4 i G^5 se uzima odvojeno i svaki neovisno su vodik; r je 1; i R^{18} je vodik, (C_1-C_4) alkil, (C_1-C_4) alkoksikarbonil ili fenil, izborno supstituiran s do 3 hidroksi, halo, hidroksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkila, izborno supstituirana s do 5 fluorova ili (C_1-C_4) alkoksi, izborno supstituirana s do 5 fluorova; R^{19} i R^{20} su svaki neovisno vodik ili (C_1-C_4) alkil; ili

G^3 i G^4 se uzima zajedno i jesu (C_1-C_3) alkilen; r je 0 ili 1; i R^{18} , R^{19} , R^{20} i G^5 su vodik; ili

G^4 i G^5 se uzima zajedno i jesu (C_1-C_3) alkilen; r je 0 ili 1; i R^{18} , R^{19} , R^{20} i G^3 su vodik;

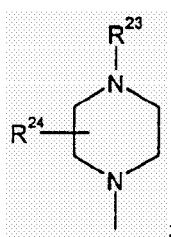
R^{17} je $SO_2NR^{21}R^{22}$, $CONR^{21}R^{22}$, (C_1-C_6) alkoksikarbonil, (C_1-C_6) alkilkarbonil, Ar^2 -karbonil, (C_1-C_6) alkilsulfonyl, (C_1-C_6) alkilsulfinil, Ar^2 -sulfonyl, Ar^2 -sulfinil i (C_1-C_6) alkil;

R^{21} i R^{22} se uzima odvojeno i svakog se neovisno bira između vodika, (C_1-C_6) alkila, (C_3-C_7) cikloalkila i Ar^2 -(C_0-C_4)alkilenila; ili

R^{21} i R^{22} se uzima zajedno s dušikovim atomom na koji su vezani, kako bi tvorili azetidini, piperidini, piperazini, morfolini, azepini, azabicyklo[3.2.2]nonani, azabicyklo[2.2.1]heptil, 6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepinil, 1,2,3,4-tetrahidro-izokinolil ili 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidil; gdje navedeni azetidini u definiciji R^{21} i R^{22} je izborno i neovisno supstituiran s jednim supstituentom, kojeg se bira između hidroksi, amino, hidroksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkila, izborno supstituiranog s do 5 fluorova i (C_1-C_4) alkoksi, izborno supstituiranog s do 5 fluorova; gdje navedeni piperidini, piperidini, morfolini, azepini u definiciji R^{21} i R^{22} su izborno i neovisno supstituirani s do 2 supstituenta, koje se neovisno bira između hidroksi, amino, hidroksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkila, izborno supstituiranog s do 5 fluorova i (C_1-C_4) alkoksi, izborno supstituiranog s do 5 fluorova; gdje navedeni morfolini u definiciji R^{21} i R^{22} je izborno supstituiran s do 2 supstituenta, koje se neovisno bira između hidroksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkila, izborno supstituiranog s do 5 fluorova i (C_1-C_4) alkoksi, izborno supstituiranog s do 5 fluorova; gdje navedeni piperazini u definiciji R^{21} i R^{22} je izborno supstituiran s do 3 supstituenta, koje se neovisno bira između fenila, piridila, pirimidila, (C_1-C_4) alkoksikarbonila i (C_1-C_4) alkila, izborno supstituiranog s do 5 fluorova; gdje navedeni 1,2,3,4-tetrahidro-izokinolil i navedeni 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidil u definiciji R^{21} i R^{22} su izborno i neovisno supstituirani s do 3 supstituenta, koje se neovisno bira između hidroksi, amino, halo, hidroksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkila, izborno supstituiranog s do 5 fluorova i (C_1-C_4) alkoksi, izborno supstituiranog s do 5 fluorova; gdje navedeni pirimidil, piridil i fenil, koji su izborno supstituirani na navedenom piperazinu u definiciji R^{21} i R^{22} , je izborno supstituiran s do 3 supstituenta, koje se bira između hidroksi, amino, hidroksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkila, izborno supstituirana s do 5 fluorova i (C_1-C_4) alkoksi, izborno supstituirana s do 5 fluorova; te gdje navedeni 6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepinil u definiciji R^{21} i R^{22} je izborno supstituiran s do 4 supstituenta, koje se neovisno bira između hidroksi, amino, halo, hidroksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkila, izborno supstituiranog s do 5 fluorova i (C_1-C_4) alkoksi, izborno supstituiranog s do 5 fluorova.

3. Spoj prema patentnom zahtjevu 1, njegov predlijeak ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeaka, **naznačen time** što:

R^3 je

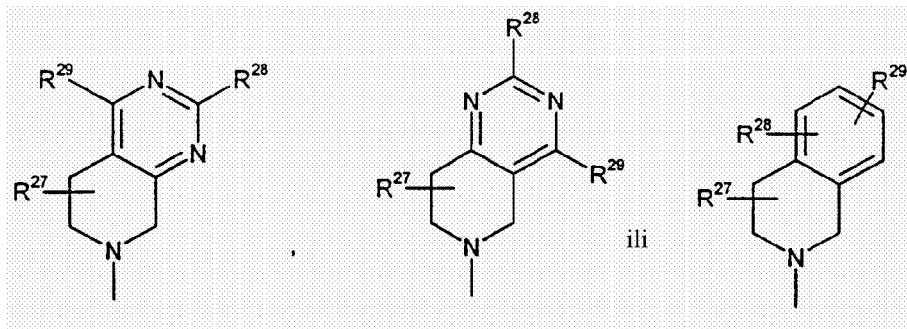


R^{23} je $CONR^{25}R^{26}$, $SO_2R^{25}R^{26}$, gdje R^{25} je vodik, (C_1-C_4) alkil ili Ar^3 -(C_0-C_4)alkilenil i R^{26} je Ar^3 -(C_0-C_4)alkilenil; uz uvjet da kada Ar^3 je fenil, naftil ili bifenil, R^{23} ne može biti $CONR^{25}R^{26}$, gdje R^{25} je vodik ili Ar^3 i R^{26} je Ar^3 ;

R^{24} je vodik, (C_1-C_4) alkil, (C_1-C_4) alkoksikarbonil ili fenil, izborno supstituiran s do 3 (C_1-C_4) alkila, izborno supstituirana s do 5 fluorova, (C_1-C_4) alkoksi, izborno supstituirana s do 5 fluorova, hidroksi, halo ili hidroksi- (C_1-C_3) alkila.

- 5 4. Spoj prema patentnom zahtjevu 1, njegov predlijeak ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeaka, **naznačen time** što:

R^3 je



R^{27} je vodik ili (C_1-C_4) alkil;

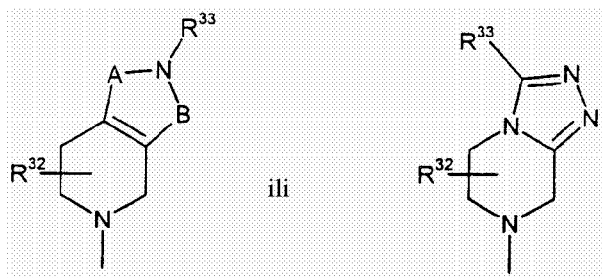
R^{28} i R^{29} su svaki neovisno vodik, hidroksi, halo, hidroksi- (C_1-C_4) alkil, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkil, (C_1-C_4) alkil, izborno supstituiran s do 5 fluorova, fenil, piridil, pirimidil, tienil, furanil, tiazolil, oksazolil, fenoksi, tiofenoksi, $SO_2NR^{30}R^{31}$, $CONR^{30}R^{31}$ ili $NR^{30}R^{31}$; gdje navedeni tienil, pirimidil, furanil, tiazolil i oksazolil u definiciji R^{28} i R^{29} su izborno supstituirani s do 2 hidroksi, halo, hidroksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkila, izborno supstituirana s do 5 fluorova ili (C_1-C_4) alkoksi, izborno supstituirana s do 5 fluorova; gdje navedeni fenil, piridil, fenoksi i tiofenoksi u definiciji R^{28} i R^{29} su izborno supstituirani s do 3 hidroksi, halo, hidroksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkila, izborno supstituirana s do 5 fluorova ili (C_1-C_4) alkoksi, izborno supstituirana s do 5 fluorova;

R^{30} i R^{31} su svaki neovisno vodik, (C_1-C_4) alkil, (C_3-C_7) cikloalkil ili fenil, gdje navedeni fenil je izborno supstituiran s do 3 hidroksi, halo, hidroksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkila, izborno supstituirana s do 5 fluorova ili (C_1-C_4) alkoksi, izborno supstituirana s do 5 fluorova; ili

R^{30} i R^{31} se uzima zajedno s dušikom na koji su vezani, kako bi tvorili indolinil, pirolidinil, piperidinil, piperazinil ili morfolinil; gdje navedeni pirolidinil i piperidinil u definiciji R^{30} i R^{31} su izborno supstituirani s do 2 hidroksi, amino, hidroksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkila, izborno supstituirana s do 5 fluorova ili (C_1-C_4) alkoksi, izborno supstituirana s do 5 fluorova; gdje navedeni indolinil i piperazinil u definiciji R^{30} i R^{31} su izborno supstituirani s do 3 hidroksi, amino, ili hidroksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkoksikarbonila, (C_1-C_4) alkila, izborno supstituirana s do 5 fluorova ili (C_1-C_4) alkoksi, izborno supstituirana s do 5 fluorova; gdje navedeni morfolinil u definiciji R^{30} i R^{31} je izborno supstituiran s do 2 supstituenta, koje se neovisno bira između hidroksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkila, izborno supstituiranog s do 5 fluorova i (C_1-C_4) alkoksi, izborno supstituiranog s do 5 fluorova.

- 5 5. Spoj prema patentnom zahtjevu 1, njegov predlijeak ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeaka, **naznačen time** što:

R^3 je



A je N, izborno supstituiran vodikom ili (C_1-C_4) alkilom i B je karbonil; ili

A je karbonil i B je N, izborno supstituiran vodikom ili (C_1-C_4) alkilom;

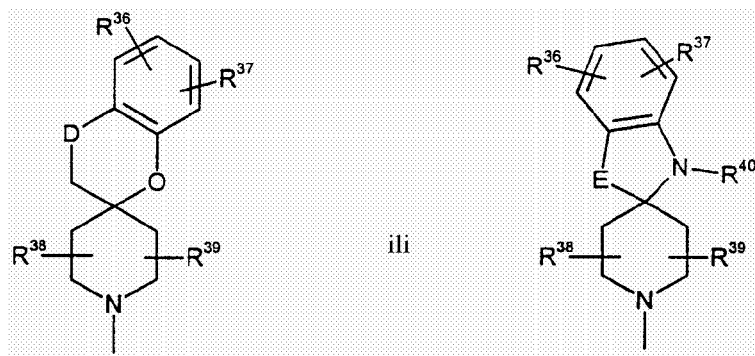
R^{32} je vodik ili (C₁-C₄)alkil;

R^{33} je fenil, piridil, pirimidil, tiazolil, oksazolil, benzil, kinolil, izokinolil, ftalizinil, kinoksanlil, benzotiazolil, benzoksazolil, benzofuranil ili benzotienil; gdje navedeni fenil, piridil, pirimidil, tiazolil, oksazolil, benzil, kinolil, izokinolil, ftalizinil, kinoksanlil, benzotiazolil, benzoksazolil, benzofuranil i benzotienil u definiciji R^{33} su izorno supstituirani s do 3 fenila, fenoksi, NR³⁴R³⁵, halo, hidroksi, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila, izorno supstituirana s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi, izorno supstituirana s do 5 fluorova; i

R^{34} i R^{35} su svaki neovisno vodik, (C₁-C₄)alkil, fenil ili fenilsulfonil; gdje navedeni fenil i fenilsulfonil u definiciji R^{34} i R^{35} su izorno supstituirani s do 3 halo, hidroksi, (C₁-C₄)alkila, izorno supstituirana s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi, izorno supstituirana s do 5 fluorova.

6. Spoj prema patentnom zahtjevu 1, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka, **naznačen time** što:

R^3 je



D je CO, CHOH ili CH₂;

E je O, NH ili S;

R^{36} i R^{37} se uzima odvojeno i svaki neovisno su vodik, halo, cijano, hidroksi, amino, (C₁-C₆)alkilamino, di-(C₁-C₆)alkilamino, pirolidino, piperidino, morfolino, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkil, hidroksi-(C₁-C₄)alkil, Ar⁴, (C₁-C₄)alkil, izorno supstituiran s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi, izorno supstituiran s do 5 fluorova; ili

R^{38} , R^{39} i R^{40} su svaki neovisno vodik ili (C₁-C₄)-alkil;

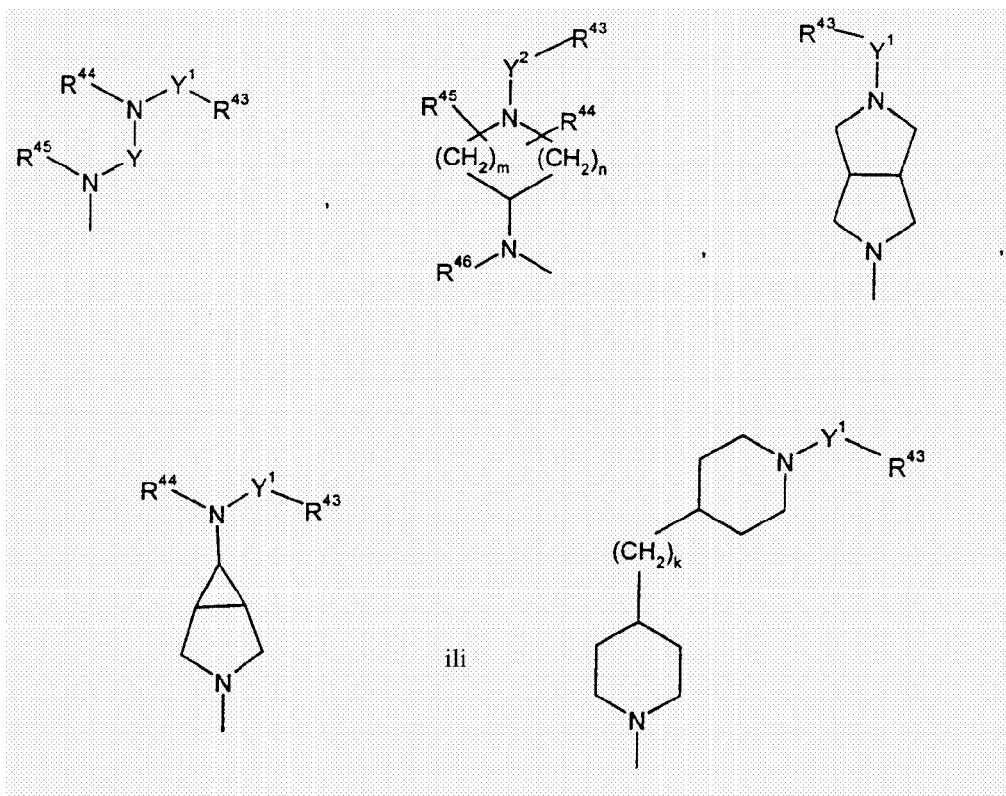
Ar⁴ je fenil, furanil, tienil, piridil, pirimidil, pirazinil ili piridazinil; gdje navedeni Ar⁴ je izorno supstituiran s do 3 hidroksi, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, halo, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila, izorno supstituirana s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi, izorno supstituirana s do 5 fluorova; ili

R^{36} i R^{37} se uzima zajedno na susjednim ugljikovim atomima i jesu -O-(CH₂)_t-O-; i

t je 1, 2 ili 3.

7. Spoj prema patentnom zahtjevu 1, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka, **naznačen time** što:

R^3 je



Y je (C₂-C₆)alkilen;

R^{44} , R^{45} i R^{45} su svaki neovisno vodik ili (C₁-C₄)alkil;

m i n su svaki neovisno 1, 2 ili 3, uz uvjet da zbroj m i n je 2, 3 ili 4;

 k je 0 do 4;

Y¹ je kovalentna veza, karbonil, sulfonil ili oksikarbonil;

R⁴³ je (C₃-C₇)cikloalkil, Ar⁵-(C₀-C₄)alkilenil, NR⁴⁷R⁴⁸ ili (C₁-C₆)alkil izborna supstituiran s 1-5 fluora; uz uvjet da kada Y¹ je kovalentna veza ili oksikarbonil, R⁴³ nije NR⁴⁷R⁴⁸;

R^{47} i R^{48} se uzima odvojeno, a svaki neovisno se bira između vodika, Ar^5 , (C_1-C_6) alkila i $Ar^5-(C_0-C_4)$ alkilenila; ili

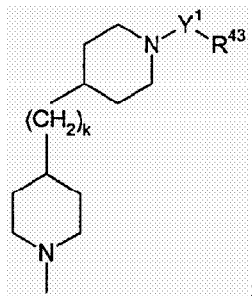
R⁴⁷ i R⁴⁸ se uzima zajedno s dušikovim atomom na koji su vezani, kako bi tvorili azetidinil, pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, azepinil, azabicyklo[3.2.2]nonanil, azabicyklo[2.2.1]heptil, 1,2,3,4-tetrahidroizokinolil, 6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepinil ili 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidil; gdje navedeni azetidinil u definiciji R⁴⁷ i R⁴⁸ su izborno supstituirani s 1 hidroksi, amino, hidroksi-(C₁-C₄)alkilom, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkilom, (C₁-C₄)alkilom, izborno supstituiranim s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi, izborno supstituiranim s do 5 fluorova; gdje navedeni pirolidinil, piperidinil i azepinil u definiciji R⁴⁷ i R⁴⁸ su izborno supstituirani s do 2 hidroksi, amino, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila, izborno supstituirana s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi, izborno supstituirana s do 5 fluorova; gdje navedeni morfolinil u definiciji R⁴⁷ i R⁴⁸ je izborno supstituiran s do 2 supstituenta, koje se neovisno bira između hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila, izborno supstituiranog s do 5 fluorova i (C₁-C₄)alkoksi, izborno supstituiranog s do 5 fluorova; gdje navedeni piperazinil, 1,2,3,4-tetrahidroizokinolil i 5,6,7,8-tetrahidro[4,3-d]pirimidil u definiciji R⁴⁷ i R⁴⁸ su izborno supstituirani s do 3 hidroksi, amino, halo, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila, izborno supstituirana s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi, izborno supstituirana s do 5 fluorova; te gdje navedeni 6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepinil u definiciji R⁴⁷ i R⁴⁸ su izborno supstituirani s do 4 hidroksi, amino, halo, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila, izborno supstituirana s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi, izborno supstituirana s do 5 fluorova.

8. Spoj prema patentnom zahtjevu 7, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka, **naznačen time** što:

R^1 je (*R*)-1-hidroksi-etil;

R^2 je vodik;

R^3 je



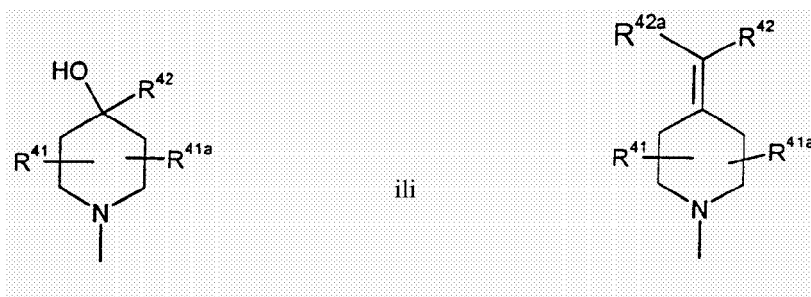
k je 0;

Y^1 je kovalentna veza; i

R^{43} je 4-pirimidinil, supstituiran na položaju 2 1-hidroksimetilom.

9. Spoj prema patentnom zahtjevu 1, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka, **naznačen time** što:

R^3 je



R^{42} i R^{42a} su neovisno vodik, (C_3-C_7) cikloalkil, $Ar^6-(C_0-C_3)$ alkilenil, $Ar^6-(C_2-C_4)$ alkenil, Ar^6 -karbonil ili (C_1-C_6) alkil, izborno supstituiran s do 5 fluorova; i

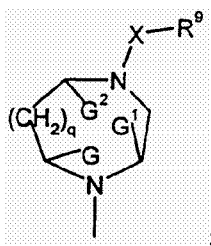
R^{41} i R^{42a} su neovisno vodik ili (C_1-C_4) alkil.

10. Spoj prema patentnom zahtjevu 1, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka, **naznačen time** što:

R^1 je $C(OH)R^4R^5$, gdje R^4 i R^5 su svaki neovisno vodik ili metil;

R^2 je vodik;

R^3 je



gdje navedeni R^3 je supstituiran s R^6 , R^7 ili R^8 ;

G , G^1 i G^2 se uzima odvojeno i svaki su vodik i R^6 je vodik ili (C_1-C_4) alkil; R^7 i R^8 su svaki neovisno vodik ili (C_1-C_4) alkil; ili

G i G¹ se uzima zajedno i jesu (C₁-C₃)alkilen i R⁶, R⁷, R⁸ i G² su vodik; ili

G¹ i G² se uzima zajedno i jesu (C₁-C₃)alkilen i R⁶, R⁷, R⁸ i G su vodik;

q je 0 ili 1;

X je kovalentna veza, oksikarbonil, vinilenilkarbonil, oks(C₁-C₄)alkilenilkarbonil, tio(C₁-C₄)alkilenilkarbonil ili vinilenilsulfonil; gdje navedeni vinilenilkarbonil i navedeni vinilenilsulfonil u definiciji X su izborno supstituirani na 1 ili 2 vinilenilna ugljika (C₁-C₄)alkilom, benzilom ili Ar; gdje navedeni oks(C₁-C₄)alkilenilkarbonil i navedeni tio(C₁-C₄)alkilenilkarbonil u definiciji X su izborno supstituirani s do 2 (C₁-C₄)alkila, benzila ili Ar;

R⁹ je (C₃-C₇)cikloalkil, Ar¹-(C₀-C₄)alkilenil ili (C₁-C₆)alkil, izborno supstituiran s do 5 fluorova;

Ar¹ je fenil, naftil, piridil, pirimidil, pirazinil, triazinil, kinolil, izokinolil, kinazolil, kinoksalil, ftalazinil, cinolinil, naftiridinil, pteridinil, pirazinopirazinil, pirazinopiridazinil, pirimidopiridazinil, pirimidopirimidil, piridopirimidil, piridopirazinil, piridopiridazinil, pirolil, furanil, tienil, imidazolil, oksazolil, tiazolil, pirazolil, izoksazolil, izotiazolil, triazolil, oksadiazolil, tiadiazolil, tetrazolil, indolil, benzofuranil, benzotienil, benzimidazolil, benzoksazolil, benzotiazolil, indazolil, benzizoksazolil, benzizotiazolil, pirolopiridil, furopiridil, tienopiridil, imidazolopiridil, oksazolopiridil, tiazolopiridil, pirazolopiridil, izoksazolopiridil, izotiazolopiridil, pirolopirimidil, fuopirimidil, tienopirimidil, imidazolopirimidil, oksazolopirimidil, tiazolopirimidil, pirazolopirimidil, izoksazolopirimidil, izotiazolopirimidil, pirolopirazinil, fuopirazinil, tienopirazinil, imidazolopirazinil, oksazolopirazinil, tiazolopirazinil, pirazolopirazinil, izoksazolopirazinil, izotiazolopirazinil, pirolopiridazinil, fuopiridazinil, tienopiridazinil, imidazolopiridazinil, oksazolopiridazinil, tiazolopiridazinil, pirazolopiridazinil, izoksazolopiridazinil ili izotiazolopiridazinil; i

navedeni Ar¹ je izborno supstituiran kao što je navedeno gore, u zahtjevu 1.

11. Spoj prema patentnom zahtjevu 10, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka, **naznačen time** što:

X je kovalentna veza, oksikarbonil ili vinilenilkarbonil, izborno supstituirani na 1 ili 2 vinilenil ugljika (C₁-C₄)alkilom, benzilom ili s Ar;

R⁹ je Ar¹-(C₀-C₄)alkilenil;

Ar¹ je fenil, naftil, piridil, pirimidil, pirazinil, triazinil, kinolil, izokinolil, kinazolil, kinoksalil, furanil, tienil, indolil, benzofuranil, benzotienil, benzoksazolil, benzotiazolil, furopiridil, oksazolopiridil, tiazolopiridil, tienopiridil, fuopirimidil, tienopirimidil, oksazolopirimidil ili tiazolopirimidil; i

navedeni Ar¹ je izborno supstituiran kao što je navedeno gore, u zahtjevu 1.

12. Spoj prema patentnom zahtjevu 11, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka, **naznačen time** što:

R² je vodik;

R⁴ je vodik ili metil;

R⁵ je metil;

G, G¹ i G² su vodik;

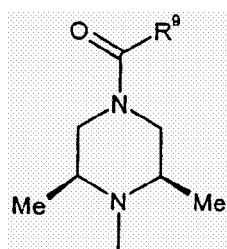
R⁶ i R⁷ su svaki neovisno vodik ili metil; i

R⁸ je vodik.

13. Spoj prema patentnom zahtjevu 12, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka, **naznačen time** što:

R¹ je (R)-1-hidroksi-etil; i

R³ je



14. Spoj prema patentnom zahtjevu 1, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka, **naznačen time** što:

R^9 je 2-furo[3,2-c]piridil; 2-(4-klor-furo[3,2-c]piridil); 2-(4-pirolidin-1-il-furo[3,2-c]piridil); 2-(4-morfolin-4-il-furo[3,2-c]piridil); ili 2-imidazo[1,2-a]piridil.

15. Spoj prema patentnom zahtjevu 1, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka, **naznačen time** što ga se bira između:

1R-(4-{1'-[2-(1R-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-[4,4']bipiperidinil-1-il}-pirimidin-2-il)-etanola;

furo[3,2-c]piridin-2-il-{4-[2-(1R-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-3R,5S-dimetil-piperazin-1-il}-metanona;

(4-klor-furo[3,2-c]piridin-2-il)-{4-[2-(1R-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-3R,5S-dimetil-piperazin-1-il}-metanona;

{4-[2-(1R-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-3R,5S-dimetil-piperazin-1-il}-(4-pirolidin-1-il-furo[3,2-c]piridin-2-il)-metanona;

{4-[2-(1R-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-3R,5S-dimetil-piperazin-1-il}-(4-morfolin-4-il-furo[3,2-c]piridin-2-il)-metanona;

{4-[2-(1R-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-3R,5S-dimetil-piperazin-1-il}-imidazo[1,2-a]piridin-2-il-metanona;

furo[3,2-c]piridin-2-il-{4-[2-(1R-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il}-metanona;

piridin-3-ilnog estera 4-[2-(1R-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetil-piperazin-1-karboksilne kiseline;

2-metil-piridin-3-ilnog estera 4-[2-(1R-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetil-piperazin-1-karboksilne kiseline;

5-klor-piridin-3-ilnog estera 4-[2-(1R-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetil-piperazin-1-karboksilne kiseline;

6-metil-piridin-3-ilnog estera 4-[2-(1R-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetil-piperazin-1-karboksilne kiseline;

(E)-1-{4-[2-(1R-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il}-3-tiofen-2-il-propenona;

1R-{4-[4-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-3R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;

1R-{4-[4-(4-metoksimetil-6-metil-pirimidin-2-il)-3R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;

1R-{4-[4-(4-hidroksimetil-6-metil-pirimidin-2-il)-3R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;

1R-(4-{3R,5S-dimetil-4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanola;

1R-(4-{4-[2-(4-etil-piperazin-1-il)-pirimidin-4-il]-3R,5S-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanola;

1R-(4-{3R,5S-dimetil-4-[2-(4-metil-imidazol-1-il)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanola;

1R-(4-{3R,5S-dimetil-4-[2-(2-metil-imidazol-1-il)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanola;

1R-(4-{4-[2-(2,4-dimetil-imidazol-1-il)-pirimidin-4-il]-3R,5S-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanola;

1R-(4-{4-[2-(4-izopropil-piperazin-1-il)-pirimidin-4-il]-3R,5S-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanola;

1R-(4-{3R,5S-dimetil-4-[4-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-[1,3,5]triazin-2-il]-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanola;

1R-{4-[4-(4-metoksi-6-metil-[1,3,5]triazin-2-il)-3R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;

1R-{4-[4-(4,6-dimetoksi-[1,3,5]triazin-2-il)-3R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;

1R-{4-[4-(4-etoksi-6-metil-[1,3,5]triazin-2-il)-3R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;

1R-{4-[4-(4-izopropoksi-6-metil-[1,3,5]triazin-2-il)-3R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;

1R-{4-[3R,5S-dimetil-4-(4-fenil-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;

1R-{4-[4-(4-hidroksimetil-6-metoksi-[1,3,5]triazin-2-il)-3R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;

1R-{4-[4-(4-izopropoksi-6-metoksi-[1,3,5]triazin-2-il)-3R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;

1R-{4-[4-(4-izopropil-[1,3,5]triazin-2-il)-3R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;

1R-{4-[4-(4,6-dimetil-[1,3,5]triazin-2-il)-3R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;

1R-{4-[3R,5S-dimetil-4-(4-metil-6-fenil-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;

1R-{4-[4-(4-ciklopropil-[1,3,5]triazin-2-il)-3R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;

1R-{4-[4-(4-etil-6-metoksi-[1,3,5]triazin-2-il)-3R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;

1R-{4-[4-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;

1R-{4-[4-(4-hidroksimetil-6-metil-pirimidin-2-il)-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;

1R-{4-[2R,6S-dimetil-4-(4-[1,2,4]triazol-1-il-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;

1R-{4-[4-(2,6-dimetil-pirimidin-4-il)-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;

1R-(4-{4-[2-(1R-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanola;

1R-(4-[4-(2-hidroksimetil-6-metil-pirimidin-4-il)-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il)-etanola;

1R-(4-{4-[2-(1S-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanola;

1S-(4-{4-[2-(1R-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanola;

1-{4-[4-(2-acetil-pirimidin-4-il)-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanona;

1RS-(4-{4-[2-(1RS-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanola;

(4-{4-[2-(1R-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-3R,5S-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanona;

1R-{4-[2R,6S-dimetil-4-(2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;

1R-(4-{2R,6S-dimetil-4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanola;

1R-{4-[2R,6S-dimetil-4-(2-[1,2,4]triazol-1-il-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;

1R-(4-{4-[2-(1R-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2R,6R-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanola;

1R-(4-{4-[2-(4-etil-piperazin-1-il)-pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanola;

1R-(4-{2R,6S-dimetil-4-[2-(4-metil-imidazol-1-il)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanola;

1R-{4-[4-(4-ciklopropil-[1,3,5]triazin-2-il)-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;

1R-{4-[4-(4,6-dimetil-[1,3,5]triazin-2-il)-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;

1R-{4-[4-(4-hidroksimetil-6-fenil-[1,3,5]triazin-2-il)-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;

1R-{4-[4-(4-metoksi-6-metoksimetil-[1,3,5]triazin-2-il)-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;

1R-{4-[2R,6S-dimetil-4-(4-metil-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;

1R-(4-{4-[2-(2,4-dimetil-imidazol-1-il)-pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanola;

1R-{4-[2R,6S-dimetil-4-(4-morfolin-4-il-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;

1R-{4-[4-(4-metoksi-6-metil-[1,3,5]triazin-2-il)-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;

1R-{4-[4-(4,6-dimetoksi-[1,3,5]triazin-2-il)-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;

1R-{4-[4-(4-metoksimetil-6-fenil-[1,3,5]triazin-2-il)-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;

1R-{4-[2R,6S-dimetil-4-(4-fenil-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;

1R-{4-[4-(4-hidroksimetil-6-metil-pirimidin-2-il)-3S-metil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;

1R-{4-[4-(2-hidroksimetil-pirimidin-4-il)-3S-metil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;

1R-{4-[4-(2-hidroksimetil-6-metil-pirimidin-4-il)-3S-metil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;

1R-[4-(3S-metil-4-oksazolo[5,4-b]piridin-2-il-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etanola;

1R-[4-(3S-metil-4-oksazolo[4,5-b]piridin-2-il-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etanola;

1R-[4-(3S-metil-4-kinoksalin-2-il-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etanola;

(4-{4-[2-(1R-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-il)-etanola;

1S-(4-{4-[2-(1R-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanola;

1-{4-[4-(2-hidroksi-etil)-2R-metil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;

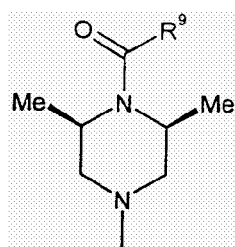
1-{4-[4-(2-acetil-pirimidin-4-il)-2R*,6S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanona; ili

1-(4-{4-[2-(1R-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanona.

16. Spoj prema patentnom zahtjevu 12, njegov predlijeak ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeaka, **naznačen** time što:

R¹ je (R)-1-hidroksi-etil; i

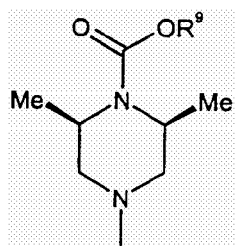
R³ je



17. Spoj prema patentnom zahtjevu 16, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka, **naznačen time** što: R^9 je 2-furo[3,2-c]piridil.
18. Spoj prema patentnom zahtjevu 12, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka, **naznačen time** što:

R^1 je (*R*)-1-hidroksi-etil; i

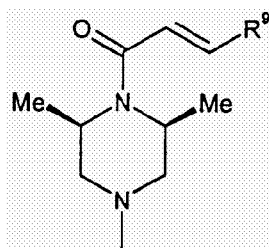
R^3 je



19. Spoj prema patentnom zahtjevu 18, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka, **naznačen time** što: R^9 je 3-piridil; 3-(2-metilpiridil); 3-(5-klorpiridil); ili 3-(6-metilpiridil).
20. Spoj prema patentnom zahtjevu 12, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka, **naznačen time** što:

R^1 je (*R*)-1-hidroksi-etil; i

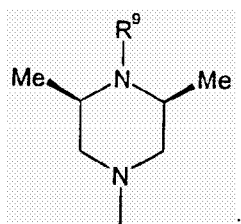
R^3 je



21. Spoj prema patentnom zahtjevu 20, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka, **naznačen time** što: R^9 je 2-tienil.
22. Spoj prema patentnom zahtjevu 12, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka, **naznačen time** što:

R^1 je (*R*)-1-hidroksi-etil;

R^3 je

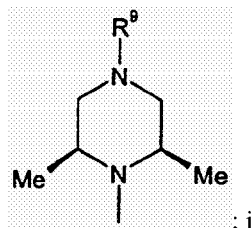


R^9 je pirimidil ili triazinil; gdje navedeni pirimidil ili triazinil je izborno supstituiran s do 2 hidroksi, (C_1 - C_4)alkila, (C_3 - C_7)cikloalkila, (C_1 - C_4)alkoksi, hidroksi-(C_1 - C_4)alkila, (C_1 - C_4)alkoksi-(C_1 - C_4)alkilenila, fenila, piperazinila, izborno supstituirana (C_1 - C_4)alkilom, ili imidazolila, izborno supstituirana s do 2 (C_1 - C_4)alkila.

23. Spoj prema patentnom zahtjevu 22, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka, **naznačen time** što: R^9 je pirimid-2-il, izorno supstituiran s do 2 (C_1 - C_4)alkila, hidroksi-(C_1 - C_4)alkila ili (C_1 - C_4)alkoksi-(C_1 - C_4)alkila.
24. Spoj prema patentnom zahtjevu 23, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka, **naznačen time** što: R^9 je 4,6-dimetilpirimid-2-il; 4-metoksimetil-6-metilpirimid-2-il; ili 4-hidroksimetil-6-metilpirimid-2-il.
25. Spoj prema patentnom zahtjevu 22, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka, **naznačen time** što: R^9 je pirimid-4-il, izorno supstituiran s do 2 (C_1 - C_4)alkilpiperazin-1-ila ili imidazolila; te gdje navedeni imidazolil je izorno supstituiran s do 2 (C_1 - C_4)alkila.
26. Spoj prema patentnom zahtjevu 25, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka, **naznačen time** što: R^9 je 2-(4-metilpiperazin-1-il)-pirimid-4-il; 2-(4-etilpiperazin-1-il)-pirimid-4-il; 2-(4-metilimidazol-1-il)-pirimid-4-il; 2-(2-metilimidazol-1-il)-pirimid-4-il; 2-(2,4-dimetilimidazol-1-il)-pirimid-4-il; ili 2-(4-izopropilpiperazin-1-il)-pirimid-4-il.
27. Spoj prema patentnom zahtjevu 22, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka, **naznačen time** što: R^9 je [1,3,5]-triazin-2-il, izorno supstituiran s do 2 (C_1 - C_4)alkila, (C_1 - C_4)alkoksi, hidroksi-(C_1 - C_4)alkil, (C_1 - C_4)alkilpiperazin-1-ila ili fenila.
28. Spoj prema patentnom zahtjevu 27, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka, **naznačen time** što: R^9 je 4-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)-[1,3,5]-triazin-2-il; 4-metoksi-6-metil-[1,3,5]-triazin-2-il; 4,6-dimetoksi-[1,3,5]-triazin-2-il; 4-etoksi-6-metil-[1,3,5]-triazin-2-il; 4-izopropoksi-6-metil-[1,3,5]-triazin-2-il; 4-fenil-[1,3,5]-triazin-2-il; 4-hidroksimetil-6-metoksi-[1,3,5]-triazin-2-il; 4-izopropoksi-6-metoksi-[1,3,5]-triazin-2-il; 4-izopropil-[1,3,5]-triazin-2-il; 4-etil-6-metoksi-[1,3,5]-triazin-2-il; 4-ciklopropil-[1,3,5]-triazin-2-il; 4,6-dimetil-[1,3,5]-triazin-2-il; ili 4-metil-6-fenil-[1,3,5]-triazin-2-il.
29. Spoj prema patentnom zahtjevu 12, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka, **naznačen time** što:

R^1 je (*R*)-1-hidroksi-ctil;

R^3 je



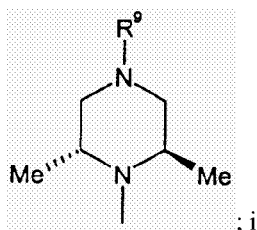
; i

R^9 je pirimidil ili triazinil, gdje navedeni pirimidil i triazinil su izorno supstituirani s do 2 hidroksi, (C_1 - C_4)alkila, (C_3 - C_7)cikloalkila, (C_1 - C_4)alkoksi, hidroksi-(C_1 - C_4)alkila, (C_1 - C_4)alkoksi-(C_1 - C_4)alkila, triazolila, acetila, morfolinila, (C_1 - C_4)alkilpiperazinila, fenila ili imidazolila, izorno supstituirana s do 2 (C_1 - C_4)alkila.

30. Spoj prema patentnom zahtjevu 29, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka, **naznačen time** što: R^9 je pirimid-2-il, izorno supstituiran s do 2 (C_1 - C_4)alkila, hidroksi-(C_1 - C_4)alkila ili triazolila.
31. Spoj prema patentnom zahtjevu 30, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka, **naznačen time** što: R^9 je 4,6-dimetil-pirimid-2-il; 4-hidroksimetil-6-metilpirimid-2-il; ili 4-[1,2,4]-triazol-1-il-pirimid-2-il.
32. Spoj prema patentnom zahtjevu 29, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka, **naznačen time** što: R^9 je pirimid-4-il, izorno supstituiran s do 2 (C_1 - C_4)alkila, hidroksi-(C_1 - C_4)alkila, acetila, morfolinila, (C_1 - C_4)alkilpiperazinila, triazolila ili imidazolila, izorno supstituirana s do 2 (C_1 - C_4)alkila.
33. Spoj prema patentnom zahtjevu 32, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka, **naznačen time** što: R^9 je 2,6-dimetil-pirimid-4-il; 2-hidroksimetil-6-metil-pirimid-4-il; 2-acetil-pirimid-4-il; 2-morfolin-4-il-pirimid-4-il; 2-(4-metilpiperazin-1-il)-pirimid-4-il; 2-[1,2,4]-triazol-1-il-pirimid-4-il; 2-(1*S*-hidroksietil)-pirimid-4-il; 2-(1*R*-hidroksietil)-pirimid-4-il; 2-(4-etilpiperazin-1-il)-pirimid-4-il; 2-(4-metilimidazol-1-il)-pirimid-4-il; ili 2-(2,4-dimetilimidazol-1-il)-pirimid-4-il.
34. Spoj prema patentnom zahtjevu 12, **naznačen time** što:

R^1 je (*R*)-1-hidroksietil;

R^3 je



R^9 je 2-(1*R*-hidroksietil-pirimid-4-il, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

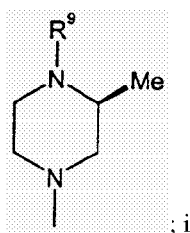
35. Spoj prema patentnom zahtjevu 29, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka, **naznačen time** što: R^9 je [1,3,5]-triazin-2-il, izborno supstituiran s do 2 hidroksi, (C_1 - C_4)alkila, (C_3 - C_7)cikloalkila, hidroksi-(C_1 - C_4)alkila, (C_1 - C_4)alkoksi-(C_1 - C_4)alkila, (C_1 - C_4)alkoksi, morfolinila ili fenila.

36. Spoj prema patentnom zahtjevu 35, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka, **naznačen time** što: R^9 je 4-morfolin-4-il-[1,3,5]-triazin-2-il; 4-metoksi-6-metil-[1,3,5]-triazin-2-il; 4,6-dimetoksi-[1,3,5]-triazin-2-il; 4-fenil-[1,3,5]-triazin-2-il; 4-ciklopropil-[1,3,5]-triazin-2-il; 4,6-dimetil-[1,3,5]-triazin-2-il; 4-hidroksimetil-6-fenil-[1,3,5]-triazin-2-il; 4-metoksi-6-metoksimetil-[1,3,5]-triazin-2-il; 4-metil-[1,3,5]-triazin-2-il; ili 4-metoksimetil-6-fenil-[1,3,5]triazin-2-il.

37. Spoj prema patentnom zahtjevu 12, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka, **naznačen time** što:

R^1 je (*R*)-1-hidroksi-etil;

R^3 je



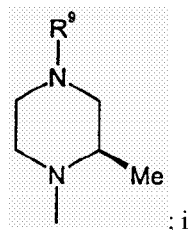
R^9 je pirimidil, kinoksalil ili oksazolopiridil, izborno supstituiran s do 2 (C_1 - C_4)alkila, (C_1 - C_4)alkoksi ili hidroksi-(C_1 - C_4)alkila.

38. Spoj prema patentnom zahtjevu 37, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka, **naznačen time** što: R^9 je 4-hidroksimetil-6-metil-pirimid-2-il; 2-hidroksimetil-pirimid-4-il; 2-hidroksimetil-6-metil-pirimid-4-il; 2-(oksazolo[5,4-b]piridil; ili 2-(oksazolo[4,5-b]piridil; 2-kinoksalil.

39. Spoj prema patentnom zahtjevu 12, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka, **naznačen time** što:

R^1 je (*R*)-1-hidroksi-etil;

R^3 je



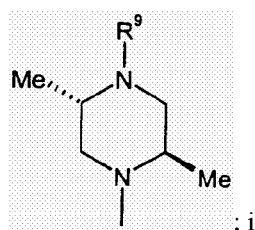
R^9 je pirimidil, izborno supstituiran s do 2 (C_1 - C_4)alkila, (C_1 - C_4)alkoksi, hidroksi-(C_1 - C_4)alkila.

40. Spoj prema patentnom zahtjevu 39, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka, **naznačen time** što: R^9 je 2-(1*R*-hidroksietil)-pirimid-4-il.

41. Spoj prema patentnom zahtjevu 12, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka, **naznačen time** što:

R^1 je (*R*)-1-hidroksi-etil;

R³ je



; i

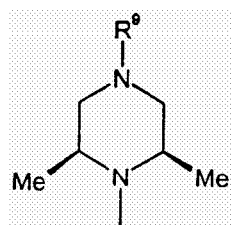
R⁹ je pirimidil, izbornu supstituiran s do 2 (C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi, hidroksi-(C₁-C₄)alkila.

42. Spoj prema patentnom zahtjevu 41, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka, **naznačen time** što: R⁹ je 2-(1*R*-hidroksietil)-pirimid-4-il.

43. Spoj prema patentnom zahtjevu 12, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka, **naznačen time** što:

R¹ je (*S*)-1-hidroksi-etil;

R³ je



; i

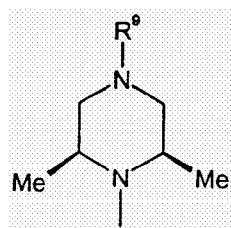
R⁹ je pirimidil, izbornu supstituiran s do 2 (C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi ili hidroksi-(C₁-C₄)alkila.

44. Spoj prema patentnom zahtjevu 43, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka, **naznačen time** što: R⁹ je 2-(1*R*-hidroksi-etil)-pirimid-4-il.

45. Spoj prema patentnom zahtjevu 12, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka, **naznačen time** što:

R¹ je acetil;

R³ je



; i

R⁹ je pirimidil, izbornu supstituiran s do 2 (C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi, acetila ili hidroksi-(C₁-C₄)alkila.

46. Spoj prema patentnom zahtjevu 45, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka, **naznačen time** što: R⁹ je 2-acetil-pirimid-4-il; ili 2-(1*R*-hidroksietil)-pirimid-4-il.

47. Farmaceutski pripravak, **naznačen time** što sadrži spoj prema patentnom zahtjevu 1, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spoja i farmaceutski prihvatljivu podlogu ili razrjeđivač.

48. Postupak inhibiranja sorbitol-dehidrogenaze kod sisavca kojem je potrebna takva inhibicija, **naznačen time** što se sastoji u primjeni na navedenom sisavcu količine spoja iz zahtjeva 1, njegovog predlijeka ili farmaceutski prihvatljive soli navedenog spoja ili navedenog predlijeka, koja inhibira sorbitol-dehidrogenazu.

49. Postupak liječenja dijabetesa kod sisavca koji pati od dijabetesa, **naznačen time** što se sastoji u primjeni na navedenom sisavcu djelotvorne količine spoja iz patentnog zahtjeva 1, njegovog predlijeka ili farmaceutski prihvatljive soli navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

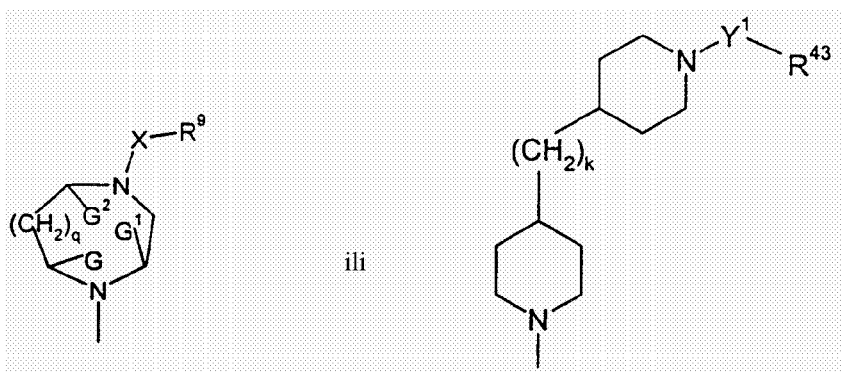
50. Postupak liječenja ili sprječavanja dijabetičkih komplikacija kod sisavca, **naznačen time** što se sastoji u primjeni na navedenom sisavcu djelotvorne količine spoja iz patentnog zahtjeva 1, njegovog predlijeka ili farmaceutski prihvatljive soli navedenog spoja ili navedenog predlijeka.

51. Farmaceutski pripravak, **naznačen time** što sadrži spoj prema patentnom zahtjevu 1, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljivu sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka i inhibitor aldoza-reduktaze, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljivu sol navedenog inhibitora aldoza-reduktaze ili navedenog predlijeka.
52. Postupak liječenja dijabetesa kod sisavca koji pati od dijabetesa, **naznačen time** što se sastoji u primjeni na navedenom sisavcu djelotvorne količine spoja iz patentnog zahtjeva 1, njegovog predlijeka ili farmaceutski prihvatljive soli navedenog spoja ili navedenog predlijeka i inhibitora aldoza-reduktaze ili farmaceutski prihvatljive soli navedenog inhibitora aldoza-reduktaze ili navedenog predlijeka.
53. Postupak liječenja ili sprječavanja dijabetičkih komplikacija kod sisavca, **naznačen time** što se sastoji u primjeni na navedenom sisavcu djelotvorne količine spoja iz patentnog zahtjeva 1, njegovog predlijeka ili farmaceutski prihvatljive soli navedenog spoja ili navedenog predlijeka i inhibitora aldoza-reduktaze, predlijeka navedenog inhibitora aldoza-reduktaze ili farmaceutski prihvatljive soli navedenog inhibitora aldoza-reduktaze ili navedenog njegovog predlijeka.
54. Farmaceutski pripravak, **naznačen time** što sadrži spoj prema patentnom zahtjevu 1, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljivu sol navedenog spoja ili navedenog predlijeka i inhibitor natrij-vodikove ionske izmjene (NHE-1), predlijek navedenog inhibitora NHE-1 ili farmaceutski prihvatljivu sol navedenog inhibitora NHE-1 ili navedeni njegov predlijek.
55. Postupak liječenja ili sprječavanja dijabetičkih komplikacija kod sisavca, **naznačen time** što se sastoji u primjeni na navedenom sisavcu djelotvorne količine spoja iz patentnog zahtjeva 1, njegovog predlijeka ili farmaceutski prihvatljive soli navedenog spoja ili navedenog predlijeka i inhibitora natrij-vodikove ionske izmjene (NHE-1), predlijeka navedenog inhibitora NHE-1 ili farmaceutski prihvatljive soli navedenog inhibitora NHE-1 ili navedenog predlijeka.
56. Postupak liječenja dijabetesa kod sisavca koji pati od dijabetesa, **naznačen time** što se sastoji u primjeni na navedenom sisavcu djelotvorne količine spoja iz patentnog zahtjeva 1, njegovog predlijeka ili farmaceutski prihvatljive soli navedenog spoja ili navedenog predlijeka i inhibitora natrij-vodikove ionske izmjene (NHE-1), predlijeka navedenog inhibitora NHE-1 ili farmaceutski prihvatljive soli navedenog inhibitora NHE-1 ili navedenog predlijeka.
57. Postupak inhibiranja sorbitol-dehidrogenaze kod sisavca kojem je to potrebno, **naznačen time** što se sastoji u primjeni na navedenom sisavcu farmaceutskog pripravka iz patentnog zahtjeva 47.
58. Postupak liječenja ishemije kod sisavca koji pati od ishemije, **naznačen time** što se sastoji u primjeni na navedenom sisavcu farmaceutskog pripravka iz patentnog zahtjeva 54.
59. Postupak liječenja ili sprječavanja dijabetičkih komplikacija kod sisavca, **naznačen time** što se sastoji u primjeni na navedenom sisavcu farmaceutskog pripravka iz patentnog zahtjeva 47.
60. Spoj prema patentnom zahtjevu 1, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljiva sol navedenog spojeva ili navedenog predlijeka, **naznačen time** što:

R^1 je $C(OH)R^4R^5$, gdje R^4 i R^5 su svaki neovisno vodik ili metil;

R^2 je vodik;

R^3 je



gdje navedeni R^3 je supstituiran s R^6 , R^7 ili R^8 ;

G, G^1 i G^2 se uzima odvojeno i svaki su vodik i R^6 je vodik ili (C_1-C_4) alkil; R^7 i R^8 su svaki neovisno vodik ili (C_1-C_4) alkil; ili

G i G^1 se uzima zajedno i jesu (C_1-C_3) alkilen i R^6 , R^7 , R^8 i G^2 su vodik; ili

G^1 i G^2 se uzima zajedno i jesu (C_1-C_3) alkilen i R^6 , R^7 , R^8 i G su vodik;

q je 0 ili 1;

5 X je kovalentna veza, oksikarbonil, vinilenilkarbonil, oksil (C_1-C_4) alkilenilkarbonil, tio (C_1-C_4) alkilenilkarbonil ili vinilenilsulfonil; gdje navedeni vinilenilkarbonil i navedeni vinilenilsulfonil u definiciji X su izborno supstituirani na 1 ili 2 vinilenilna ugljika (C_1-C_4) alkilom, benzilom ili s Ar; gdje navedeni oksil (C_1-C_4) alkilenilkarbonil i navedeni tio (C_1-C_4) alkilenilkarbonil u definiciji X su izborno supstituirani s do 2 (C_1-C_4) alkila, benzila ili Ar;

10 R^9 je (C_3-C_7) cikloalkil, $Ar^1-(C_0-C_4)$ alkilenil ili (C_1-C_6) alkil, izborno supstituiran s do 5 fluorova;

Ar^1 je fenil, naftil, piridil, pirimidil, pirazinil, piridazinil, triazinil, kinolil, izokinolil, kinazolil, kinoksalil, ftalazinil, cinolinil, naftiridinil, pteridinil, pirazinopirazinil, pirazinopiridazinil, pirimidopiridazinil, pirimidopirimidil, piridopirimidil, piridopirazinil, piridopiridazinil, pirolil, furanil, tienil, imidazolil, oksazolil, tiazolil, pirazolil, izoksazolil, izotiazolil, triazolil, oksadiazolil, tiadiazolil, tetrazolil, indolil, benzofuranil, benzotienil, benzimidazolil, benzoksazolil, benzotiazolil, indazolil, benzizoksazolil, benzizotiazolil, pirolpiridil, furopiridil, tienopiridil, imidazolpiridil, oksazolpiridil, tiazolpiridil, pirazolpiridil, izoksazolpiridil, izotiazolpiridil, pirolpirimidil, furopirimidil, tienopirimidil, imidazolpirimidil, oksazolpirimidil, tiazolpirimidil, pirazolpirimidil, izoksazolpirimidil, izotiazolpirimidil, pirolpirazinil, furopirazinil, tienopirazinil, imidazolpirazinil, oksazolpirazinil, tiazolpirazinil, pirazolpirazinil, izoksazolpirazinil, izotiazolpirazinil, pirolpiridazinil, furopiridazinil, tienopiridazinil, imidazolpiridazinil, oksazolpiridazinil, tiazolpiridazinil, pirazolpiridazinil, izoksazolpiridazinil ili izotiazolpiridazinil; i

navedeni Ar^1 je izborno supstituiran, kao što je navedeno gore.

25 k je 0, 1, 2, 3 ili 4;

Y^1 je kovalentna veza, karbonil, sulfonil ili oksikarbonil;

30 R^{43} je (C_3-C_7) cikloalkil, $Ar^5-(C_0-C_4)$ alkilenil, $NR^{47}R^{48}$ ili (C_1-C_6) alkil izborno supstituiran s 1-5 fluor; uz uvjet da kada Y^1 je kovalentna veza ili oksikarbonil, R^{43} nije $NR^{47}R^{48}$;

R^{47} i R^{48} se uzima zajedno, a svakog neovisno se bira između vodika, Ar^5 , (C_1-C_6) alkila i $Ar^5-(C_0-C_4)$ alkilenila; ili

35 R^{47} i R^{48} se uzima zajedno s dušikovim atomom na koji su vezani, kako bi tvorili azetidil, pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, azepinil, azabicyklo[3.2.2]nonanil, azabicyklo[2.2.1]heptil, 1,2,3,4-tetrahidroizokinolil, 6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepinil ili 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidil; gdje navedeni azetidil u definiciji R^{47} i R^{48} su izborno supstituirani s 1 hidroksi, amino, hidroksi- (C_1-C_4) alkilom, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkilom, (C_1-C_4) alkilom, izborno supstituiranim s do 5 fluorova ili (C_1-C_4) alkoksi, izborno supstituiranim s do 5 fluorova; gdje navedeni pirolidinil, piperidinil i azepinil u definiciji R^{47} i R^{48} su izborno supstituirani s do 2 hidroksi, amino, hidroksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkila, izborno supstituirana s do 5 fluorova ili (C_1-C_4) alkoksi, izborno supstituirana s do 5 fluorova; gdje navedeni morfolinil u definiciji R^{47} i R^{48} je izborno supstituiran s do 2 supstituenta, koje se neovisno bira između hidroksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkila, izborno supstituiranog s do 5 fluorova i (C_1-C_4) alkoksi, izborno supstituiranog s do 5 fluorova; gdje navedeni piperazinil, 1,2,3,4-tetrahidroizokinolil i 5,6,7,8-tetrahidro[4,3-d]pirimidil u definiciji R^{47} i R^{48} su izborno supstituirani s do 3 hidroksi, amino, halo, hidroksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkila, izborno supstituirana s do 5 fluorova ili (C_1-C_4) alkoksi, izborno supstituirana s do 5 fluorova; te gdje navedeni 6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepinil u definiciji R^{47} i R^{48} su izborno supstituirani s do 4 hidroksi, amino, halo, hidroksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkila, izborno supstituirana s do 5 fluorova ili (C_1-C_4) alkoksi, izborno supstituirana s do 5 fluorova;

Ar^5 je neovisno definiran u definiciji Ar i Ar^1 , gdje;

Ar^5 je izborno supstituiran kao u definiciji Ar i Ar^1 , gore.

55 61. Spoj, **naznačen time** što ga se bira između:

1R-(4-{1'-[2-(1R-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-[4,4']bipiperidinil-1-il}-pirimidin-2-il)-etanola;

furo[3,2-c]piridin-2-il-{4-[2-(1R-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-3R,5S-dimetil-piperazin-1-il}-metanona;

60

(4-klor-furo[3,2-c]piridin-2-il)-{4-[2-(1*R*-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il}-metanona;
 {4-[2-(1*R*-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il}-(4-pirolidin-1-il-furo[3,2-c]piridin-2-il)-meta
 nona;
 {4-[2-(1*R*-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il}-(4-morfolin-4-il-furo[3,2-c]piridin-2-il)-meta
 nona;
 {4-[2-(1*R*-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il}-imidazo[1,2-a]piridin-2-il-metanona;
 furo[3,2-c]piridin-2-il-{4-[2-(1*R*-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il}-metanona;
 piridin-3-ilnog estera 4-[2-(1*R*-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-karboksilne kiseline;
 2-metil-piridin-3-ilnog estera 4-[2-(1*R*-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-karboksilne
 kiseline;
 klor-piridin-3-ilnog estera 4-[2-(1*R*-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-karboksilne kiseline;
 6-metil-piridin-3-ilnog estera 4-[2-(1*R*-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-karboksilne
 kiseline;
 (*E*)-1{4-[2-(1*R*-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il}-3-tiofen-2-il-propenona;
 1*R*-{4-[4-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;
 1*R*-{4-[4-(4-metoksimetil-6-metil-pirimidin-2-il)-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;
 1*R*-{4-[4-(4-hidroksimetil-6-metil-pirimidin-2-il)-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;
 1*R*-(4-{3*R*,5*S*-dimetil-4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanola;
 1*R*-(4-{4-[2-(4-etil-piperazin-1-il)-pirimidin-4-il]-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanola;
 1*R*-(4-{3*R*,5*S*-dimetil-4-[2-(4-metil-imidazol-1-il)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanola;
 1*R*-(4-{3*R*,5*S*-dimetil-4-[2-(2-metil-imidazol-1-il)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanola;
 1*R*-(4-{4-[2-(2,4-dimetil-imidazol-1-il)-pirimidin-4-il]-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanola;
 1*R*-(4-{4-[2-(4-izopropil-piperazin-1-il)-pirimidin-4-il]-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanola;
 1*R*-(4-{3*R*,5*S*-dimetil-4-[4-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-[1,3,5]triazin-2-il]-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanola;
 1*R*-{4-[4-(4-metoksi-6-metil-[1,3,5]triazin-2-il)-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;
 1*R*-{4-[4-(4,6-dimetoksi-[1,3,5]triazin-2-il)-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;
 1*R*-{4-[4-(4-etoksi-6-metil-[1,3,5]triazin-2-il)-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;
 1*R*-{4-[4-(4-izopropoksi-6-metil-[1,3,5]triazin-2-il)-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;
 1*R*-{4-[3*R*,5*S*-dimetil-4-(4-fenil-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;
 1*R*-{4-[4-(4-hidroksimetil-6-metoksi-[1,3,5]triazin-2-il)-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;
 1*R*-{4-[4-(4-izopropoksi-6-metoksi-[1,3,5]triazin-2-il)-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;
 1*R*-{4-[4-(4-izopropil-[1,3,5]triazin-2-il)-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;

1R-{4-[4-(4-etil-6-metoksi-[1,3,5]triazin-2-il)-3R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;
 1R-{4-[4-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;
 1R-{4-[4-(4-hidroksimetil-6-metil-pirimidin-2-il)-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;
 1R-{4-[2R,6S-dimetil-4-(4-[1,2,4]triazol-1-il-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;
 1R-{4-[4-(2,6-dimetil-pirimidin-4-il)-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;
 1R-(4-{4-[2-(1R-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanola;
 1R-(4-[4-(2-hidroksimetil-6-metil-pirimidin-4-il)-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il)-etanola;
 1R-(4-{4-[2-(1S-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanola;
 1S-(4-{4-[2-(1R-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanola;
 1-{4-[4-(2-acetil-pirimidin-4-il)-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanona;
 1RS-(4-{4-[2-(1RS-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanola;
 (4-{4-[2-(1R-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-3R,5S-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanona;
 1R-{4-[2R,6S-dimetil-4-(2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;
 1R-(4-{4-[2R,6S-dimetil-4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il)-etanola;
 1R-{4-[2R,6S-dimetil-4-(2-[1,2,4]triazol-1-il-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;
 1R-(4-{4-[2-(1R-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2R,6R-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanola;
 1R-(4-{4-[2-(4-etil-piperazin-1-il)-pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanola;
 1R-(4-{2R,6S-dimetil-4-[2-(4-metil-imidazol-1-il)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanola;
 1R-(4-{4-[2-(2,4-dimetil-imidazol-1-il)-pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanola;
 1R-{4-[2R,6S-dimetil-4-(4-morfolin-4-il-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;
 1R-{4-[4-(4-metoksi-6-metil-[1,3,5]triazin-2-il)-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;
 1R-{4-[4-(4,6-dimetoksi-[1,3,5]triazin-2-il)-2R,6S-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;
 1R-{4-[2R,6S-dimetil-4-(4-fenil-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;
 1R-{4-[4-(4-hidroksimetil-6-metil-pirimidin-2-il)-3S-metil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;
 1R-{4-[4-(2-hidroksimetil-pirimidin-4-il)-3S-metil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;
 1R-{4-[4-(2-hidroksimetil-6-metil-pirimidin-4-il)-3S-metil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;
 1R-[4-(3S-metil-4-oksazolo[5,4-b]piridin-2-il-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etanola;
 1R-[4-(3S-metil-4-oksazolo[4,5-b]piridin-2-il-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etanola;
 1R-[4-(3S-metil-4-kinoksalin-2-il-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etanola;

1R-{4-[4-(4,6-dimetil-[1,3,5]triazin-2-il)-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;

1R-{4-[3*R*,5*S*-dimetil-4-(4-metil-6-fenil-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;

1R-{4-[4-(4-ciklopropil-[1,3,5]triazin-2-il)-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;

1R-{4-[4-(4-ciklopropil-[1,3,5]triazin-2-il)-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;

1R-{4-[4-(4,6-dimetil-[1,3,5]triazin-2-il)-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;

1R-{4-[4-(4-hidroksimetil-6-fenil-[1,3,5]triazin-2-il)-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;

1R-{4-[4-(4-metoksi-6-metoksimetil-[1,3,5]triazin-2-il)-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;

1R-{4-[2*R*,6*S*-dimetil-4-(4-metil-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;

1-{4-[4-(2-acetil-pirimidin-4-il)-2*R**,6*S**-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanona;

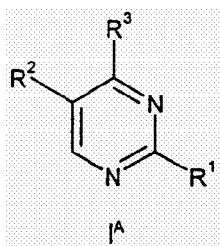
1-(4-{4-[2-(1*R*-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanona;

1R-{4-[4-(4-metoksimetil-6-fenil-[1,3,5]-triazin-2-il)-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanola;

(4-{4-2-(1*R*-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-il)-etanola; i

1*S*-(4-{4-[2-(1*R*-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanola.

62. Spoj formule I^A



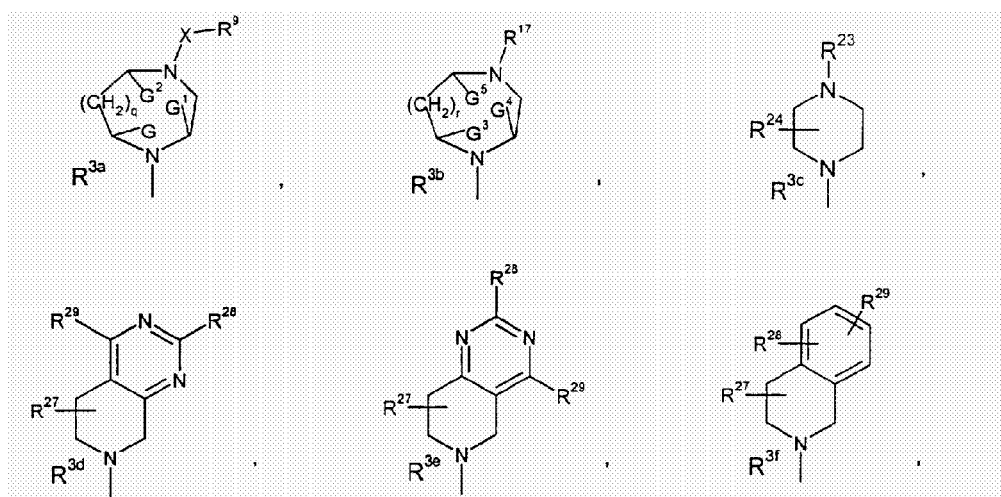
naznačen time što:

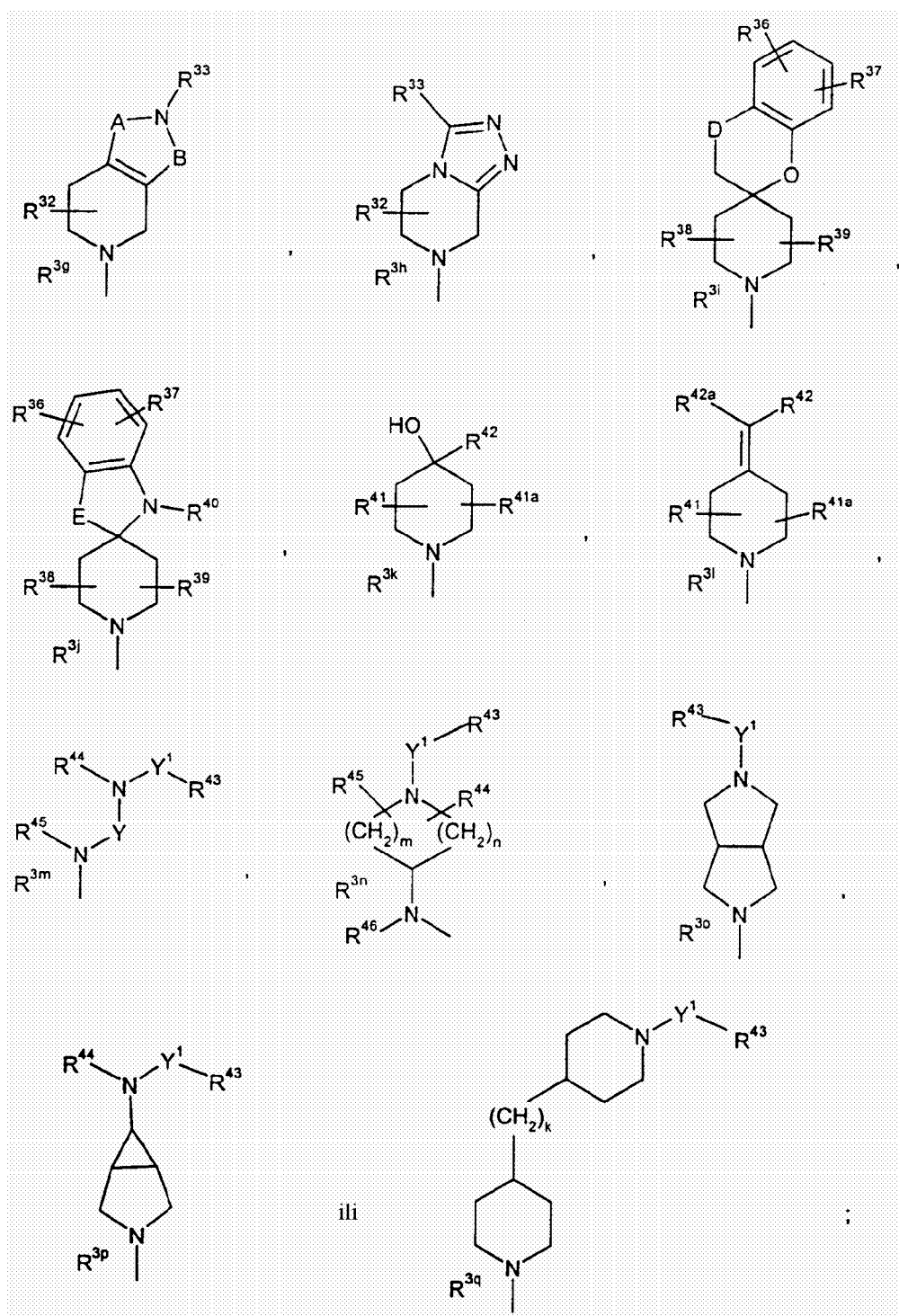
R¹ je C-(OR⁸⁰)R⁴R⁵, gdje R⁸⁰ je neovisno (C₁-C₄)alkil, benzil, (C₁-C₄)alkilkarbonil ili fenilkarbonil, gdje navedeni benzil i navedeni fenil su izborno supstituirani s do 3 (C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi, halo ili nitro;

R⁴ i R⁵ su svaki neovisno vodik, metil, etil ili hidroksi-(C₁-C₃)alkil;

R² je vodik, (C₁-C₄)alkil ili (C₁-C₄)alkoksi;

R³ je radikal formule





gdje navedeni radikal ili formula R^{3a} je supstituiran na prstenu s R⁶, R⁷ i R⁸;

5 navedeni radikal formule R^{3a} je supstituiran na prstenu s R⁸, R¹⁹ i R²⁰;

G, G¹ i G² se uzima neovisno i svaki su vodik i R⁶ je vodik, (C₁-C₄)alkil, (C₁-C₄)alkoksikarbonil, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkil, hidroksi-(C₁-C₄)alkil ili fenil, izborno i neovisno supstituiran s do 3 hidroksi, halo, hiroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila ili (C₁-C₄)alkoksi, gdje su navedeni (C₁-C₄)alkil u definiciji R⁶ i navedeni (C₁-C₄)alkoksi u definiciji R⁶ izborno i neovisno supstituirani s do 5 fluorova; R⁷ i R⁸ su svaki neovisno vodik ili (C₁-C₄)alkil; ili

G i G¹ se uzima zajedno i jesu (C₁-C₃)alkilen i R⁶, R⁷, R⁸ i G² je vodik; ili

G^1 i G^2 se uzima zajedno i jesu (C_1-C_3) alkilen i R^6 , R^7 , R^8 i G je vodik;

q je 0 ili 1;

X je kovalentna veza, $-(C=NR^{10})-$, oksikarbonil, vinilenilkarbonil, oksil (C_1-C_4) alkilenilkarbonil, (C_1-C_4) alkilenilkarbonil, (C_3-C_4) alkenilkarbonil, tio (C_1-C_4) alkilenilkarbonil, vinilenilsulfonyl, sulfonyl (C_1-C_4) alkilenilkarbonil, sulfonyl (C_1-C_4) alkilenilkarbonil ili karbonil (C_0-C_4) alkilenilkarbonil; gdje navedeni oksil (C_1-C_4) alkilenilkarbonil, (C_1-C_4) alkilenilkarbonil, (C_3-C_4) alkenilkarbonil i tio (C_1-C_4) alkilenilkarbonil u definiciji X su svaki izorno i neovisno supstituirani s do 2 (C_1-C_4) alkila, benzila ili Ar ; gdje navedeni vinilenilsulfonyl i navedeni vinilenilkarbonil u definiciji X izorno i neovisno supstituirani na 1 ili 2 vinilenilna ugljikova atoma (C_1-C_4) alkilom, benzilom ili s Ar ; te gdje navedeni karbonil (C_0-C_4) alkilenilkarbonil u definiciji X je izorno i neovisno supstituiran s do 3 (C_1-C_4) alkila, benzila ili Ar ;

R^{10} je vodik ili (C_1-C_4) alkil;

R^9 je (C_3-C_7) cikloalkil, $Ar^1-(C_0-C_3)$ alkilnil ili (C_1-C_6) alkil, izorno supstituiran s do 5 fluorova; uz uvjet da kada $q = 0$ i X je kovalentna veza, oksikarbonil ili (C_1-C_4) alkilenilkarbonil, R^9 nije (C_1-C_6) alkil;

Ar i Ar^1 su neovisno potpuno zasićeni, djelomice zasićeni ili potpuno nezasićeni 5-8-eročlani prsten, s izorno do 4 heteroatoma, koje se neovisno bira između kisika, sumpora i dušika, ili biciklički prsten, koji se sastoji od 2 kondenzirana, neovisno djelomice zasićena, potpuno zasićena ili potpuno nezasićena 5-7-eročlana prstena, uzetih neovisno, izorno s do 4 heteroatoma, koje se neovisno bira između dušika, sumpora i kisika, ili triciklički prsten, koji se sastoji od 3 kondenzirana, neovisno djelomice zasićena, potpuno zasićena ili potpuno nezasićena 5-7-eročlana prstena, uzetih neovisno, izorno s do 4 heteroatoma, koje se neovisno bira između dušika, sumpora i kisika, gdje navedeni djelomice zasićeni, potpuno zasićeni prsten ili potpuno nezasićeni monociklički prsten, biciklički prsten ili triciklički prsten izorno imaju 1 ili 2 okso grupe, supstituirane na ugljiku, ili 1 ili 2 okso grupe, supstituirane na sumporu;

Ar i Ar^1 su izorno i neovisno supstituirani na ugljiku ili dušiku, na jednom prstenu ako je grupa monociklička, na jednom ili oba prstena ako je grupa biciklička, ili na jednom, dva ili tri prstena ako je grupa triciklička, s ukupno do 4 supstituenta, koje se neovisno bira između R^{11} , R^{12} , R^{13} i R^{14} ; gdje R^{11} , R^{12} , R^{13} i R^{14} se svakog uzima odvojeno i svaki neovisno je halo, formil, (C_1-C_6) alkoksikarbonil, (C_1-C_6) alkileniloksikarbonil, (C_1-C_4) alkoksi (C_1-C_4) alkil, $C(OH)R^{15}R^{16}$, naftil, fenil, imidazolil, piridil, tiazolil, morfolinil, (C_0-C_4) alkilsulfamoil, $N-(C_0-C_4)$ alkilkarbamoi, N,N -di (C_1-C_4) alkilkarbamoi, N -fenilkarbamoi, $N-(C_1-C_4)$ - N -fenilkarbamoi, N,N -difenilkarbamoi, (C_1-C_4) alkilkarbonilamido, (C_3-C_7) cikloalkilkarbonilamido, fenilkarbonilamido, piperidinil, pirolidinil, piperazinil, cijano, benzimidazolil, amino, anilino, pirimidil, oksazolil, izoksazolil, tetrazolil, tienil, tiazolil, benzotiazolil, pirolil, pirazolil, tetrahidrokinolil, tetrahidroizokinolil, benzoksazolil, piridazinil, piridiloksi, piridilsulfonyl, furanil, 8- (C_1-C_4) alkil-3,8-diaza[3.2.1]biciklooktil, 3,5-diokso-1,2,4-triazinil, fenoksi, tiofenoksi, (C_1-C_4) alkilsulfonyl, (C_1-C_4) alkilsulfonyl, (C_3-C_7) cikloalkil, (C_1-C_4) alkil, izorno supstituiran s do 5 fluorova ili (C_1-C_4) alkoksi, izorno supstituiran s do 5 fluorova; gdje navedeni naftil, fenil, piridil, piperidinil, benzimidazolil, pirimidil, tienil, benzotiazolil, pirolil, tetrahidrokinolil, tetrahidroizokinolil, benzoksazolil, piridazinil, piridiloksi, piridilsulfonyl, furanil, tiofenoksi, anilino i fenoksi u definiciji R^{11} , R^{12} , R^{13} i R^{14} su izorno supstituirani s do 3 supstituenta, koje se neovisno bira između hidroksi, halo, hidroksi (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkoksi (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkila, izorno supstituiranog s do 5 fluorova i (C_1-C_4) alkoksi, izorno supstituiranog s do 5 fluorova; gdje navedeni imidazolil, oksazolil, izoksazolil, tiazolil i pirazolil u definiciji R^{11} , R^{12} , R^{13} i R^{14} su izorno supstituirani s do 2 supstituenta, koje se neovisno bira između hidroksi, halo, hidroksi (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkoksi (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkila, izorno supstituiranog s do 5 fluorova i (C_1-C_4) alkoksi, izorno supstituiranog s do 5 fluorova; gdje navedeni morfolinil u definiciji R^{11} , R^{12} , R^{13} i R^{14} je izorno supstituiran s do 2 supstituenta, koje se neovisno bira između (C_1-C_4) alkila; gdje navedeni pirolidinil u definiciji R^{11} , R^{12} , R^{13} i R^{14} je izorno supstituiran s do 2 supstituenta, koje se neovisno bira između hidroksi, hidroksi (C_1-C_3) alkila, (C_1-C_4) alkoksi (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkila, izorno supstituiranog s do 5 fluorova i (C_1-C_4) alkoksi, izorno supstituiranog s do 5 fluorova; gdje navedeni piperazinil u definiciji R^{11} , R^{12} , R^{13} i R^{14} je izorno supstituiran s do 3 supstituenta, koje se neovisno bira između (C_1-C_4) alkoksi (C_1-C_4) alkila, hidroksi (C_1-C_3) alkila, fenila, piridila, (C_0-C_4) alkilsulfamoila, (C_1-C_4) alkila, izorno supstituiranog s do 5 fluorova i (C_1-C_4) alkoksi, izorno supstituiranog s do 5 fluorova; gdje navedeni triazolil u definiciji R^{11} , R^{12} , R^{13} i R^{14} je izorno supstituiran s hidroksi, halo, hidroksi (C_1-C_4) alkilom, (C_1-C_4) alkoksi (C_1-C_4) alkilom, (C_1-C_4) alkilom, izorno supstituiranim s do 5 fluorova i (C_1-C_4) alkoksi, izorno supstituiranim s do 5 fluorova; gdje navedeni tetrazolil u definiciji R^{11} , R^{12} , R^{13} i R^{14} je izorno supstituiran hidroksi (C_2-C_3) alkilom ili (C_1-C_4) alkilom, izorno supstituiranim s do 5 fluorova; te gdje navedeni fenil i piridil, koji su izorno supstituirani na piperazinu u definiciji R^{11} , R^{12} , R^{13} i R^{14} , su izorno supstituirani s do 3 hidroksi, halo, hidroksi (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkoksi (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkila, izorno supstituirana s do 5 fluorova i (C_1-C_4) alkoksi, izorno supstituirana s do 5 fluorova; ili

R^{11} i R^{12} se uzima zajedno na susjednim ugljikovim atomima i jesu $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_2-$ ili $-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-\text{O}-$, a R^{13} i R^{14} se uzima odvojeno i svaki neovisno su vodik ili (C_1-C_4) alkil;

p je 1, 2 ili 3;

R^{15} i R^{16} se uzima odvojeno i svaki neovisno su vodik, (C_1-C_4) alkil, izborno supstituiran s do 5 fluorova; ili R^{15} i R^{16} se uzima neovisno i R^{15} je vodik i R^{16} je (C_3-C_6) cikloalkil, hidroksi- (C_1-C_3) alkil, fenil, piridil, pirimidil, tienil, furanil, tiazolil, oksazolil, imidazolil, benzotiazolil ili benzoksazolil; ili R^{15} i R^{16} se uzima zajedno i jesu (C_3-C_6) alkilen;

G^3 , G^4 i G^5 se uzima odvojeno i svaki su vodik; r je 0; R^{18} je vodik, (C_1-C_4) alkil, (C_1-C_4) alkoksikarbonil, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkil, hidroksi- (C_1-C_4) alkil ili fenil, izborno i neovisno supstituiran s do 3 hidroksi, halo, hidroksi- (C_1-C_4) alkil, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkil, (C_1-C_4) alkil ili (C_1-C_4) alkoksi, gdje su navedeni (C_1-C_4) alkil u definiciji R^6 i navedeni (C_1-C_4) alkoksi u definiciji R^6 izborno i neovisno supstituirani s do 5 fluorova; i R^{19} i R^{20} su neovisno (C_1-C_4) alkil; ili

G^3 i G^4 se uzima zajedno i jesu (C_1-C_3) alkilen; r je 0 ili 1; i R^{18} , R^{19} , R^{20} i G^5 su vodik; ili

G^4 i G^5 se uzima zajedno i jesu (C_1-C_3) alkilen; r je 0 ili 1; i R^{18} , R^{19} , R^{20} i G^3 su vodik;

R^{17} je $\text{SO}_2\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, (C_1-C_6) alkoksikarbonil, (C_1-C_6) alkilkarbonil, Ar^2 -karbonil, (C_1-C_6) alkilsulfonyl, (C_1-C_6) alkilsulfinil, Ar^2 -sulfonyl, Ar^2 -sulfinil i (C_1-C_6) alkil;

R^{21} i R^{22} se uzima odvojeno i svakog neovisno se bira između vodika, (C_1-C_6) alkil, (C_3-C_7) cikloalkil i $\text{Ar}^2-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ alkilenil; ili

R^{21} i R^{22} se uzima zajedno s dušikovim atomom na koji su vezani, kako bi tvorili azetidil, pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, azepinil, azabicyklo[3.2.2]nonanil, azabicyklo[2.2.1]heptil, 6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepinil, 1,2,3,4-tetrahidro-izokinolil ili 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidil; gdje navedeni azetidil u definiciji R^{21} i R^{22} je izborno i neovisno supstituiran s jednim supstituentom, kojeg se bira između hidroksi, amino, hidroksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkila, izborno supstituiranog s do 5 fluorova i (C_1-C_4) alkoksi, izborno supstituiranog s do 5 fluorova; gdje navedeni pirolidinil, piperidinil, azepinil u definiciji R^{21} i R^{22} su izborno i neovisno supstituirani s do 2 supstituenta, koje se neovisno bira između hidroksi, amino, hidroksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkila, izborno supstituiranog s do 5 fluorova i (C_1-C_4) alkoksi, izborno supstituiranog s do 5 fluorova; gdje navedeni morfolinil u definiciji R^{21} i R^{22} je izborno supstituiran s do 2 supstituenta, koje se neovisno bira između hidroksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkila, izborno supstituiranog s do 5 fluorova i (C_1-C_4) alkoksi, izborno supstituiranog s do 5 fluorova; gdje navedeni piperazinil u definiciji R^{21} i R^{22} je izborno i neovisno supstituiran s do 3 supstituenta, koje se neovisno bira između fenila, piridila, pirimidila, (C_1-C_4) alkoksikarbonila i (C_1-C_4) alkila, izborno supstituiranog s do 5 fluorova; gdje navedeni 1,2,3,4-tetrahidro-izokinolil i navedeni 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidil u definiciji R^{21} i R^{22} su izborno i neovisno supstituirani s do 3 supstituenta, koje se neovisno bira između hidroksi, amino, halo, hidroksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkila, izborno supstituiranog s do 5 fluorova i (C_1-C_4) alkoksi izborno supstituiranog do 5 fluora; te gdje navedeni 6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepinil u definiciji R^{21} i R^{22} je izborno supstituiran s do 4 supstituenta, koje se neovisno bira između hidroksi, amino, halo, hidroksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkila, izborno supstituiranog s do 5 fluorova i (C_1-C_4) alkoksi, izborno supstituiranog s do 5 fluorova; gdje navedeni pirimidil, piridil i fenil, koji su izborno supstituirani na navedenom piperazinu u definiciji R^{21} i R^{22} , je izborno supstituiran s do 3 supstituenta, koje se bira između hidroksi, amino, hidroksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkila izborno supstituiranog s do 5 fluorova i (C_1-C_4) alkoksi, izborno supstituiranog s do 5 fluorova;

Ar^2 je neovisno definiran u definiciji Ar i Ar^1 , gore;

navedeni Ar^2 je izborno i neovisno supstituiran kao u definiciji Ar i Ar^1 , gore;

R^{23} je $\text{CONR}^{25}\text{R}^{26}$ ili $\text{SO}_2\text{R}^{25}\text{R}^{26}$, gdje R^{25} je vodik, (C_1-C_4) alkil ili $\text{Ar}^3-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ alkilenil i R^{26} je $\text{Ar}^3-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ alkilenil; uz uvjet da kada Ar^3 je fenil, naftil ili bifenil, R^{23} ne može biti $\text{CONR}^{25}\text{R}^{26}$, gdje R^{25} je vodik ili Ar^3 i R^{26} je Ar^3 ;

R²⁴ je vodik, (C₁-C₄)alkil, (C₁-C₄)alkoksikarbonil, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkil, hidroksi-(C₁-C₄)alkil ili fenil, izborno i neovisno supstituiran s do 3 hidroksi, halo, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila ili (C₁-C₄)alkoksi, gdje navedeni (C₁-C₄)alkil u definiciji R⁶ i navedeni (C₁-C₄)alkoksi u definiciji R⁶ su izborno i neovisno supstituirani s do 5 fluorova;

Ar³ je neovisno definiran u definiciji Ar i Ar¹, gore;

navedeni Ar³ je izborno i neovisno supstituiran kao u definiciji Ar i Ar¹, gore;

R²⁷ je vodik ili (C₁-C₄)alkil;

R²⁸ i R²⁹ svaki neovisno su vodik, hidroksi, halo, hidroksi-(C₁-C₄)alkil, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkil, (C₁-C₄)alkil, izborno supstituiran s do 5 fluorova, (C₁-C₄)alkoksi, izborno supstituiran s do 5 fluorova, fenil, piridil, pirimidil, tienil, furanil, tiazolil, oksazolil, fenoksi, tiofenoksi, SO₂NR³⁰R³¹, CONR³⁰R³¹ ili NR³⁰R³¹; gdje navedeni tienil, pirimidil, furanil, tiazolil i oksazolil u definiciji R²⁸ i R²⁹ su izborno supstituirani s do 2 hidroksi, halo, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila, izborno supstituiranog s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi, izborno supstituiranog s do 5 fluorova; gdje navedeni fenil, piridil, fenoksi i tiofenoksi u definiciji R²⁸ i R²⁹ su izborno supstituirani s do 3 hidroksi, halo, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila, izborno supstituirana s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi, izborno supstituirana s do 5 fluorova;

R³⁰ i R³¹ svaki neovisno su vodik, (C₁-C₄)alkil, (C₃-C₇)cikloalkil ili fenil, gdje navedeni fenil je izborno supstituiran s do 3 hidroksi, halo, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila, izborno supstituirana s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi, izborno supstituirana s do 5 fluorova; ili

R³⁰ i R³¹ se uzima zajedno s dušikom na koji su vezani, kako bi tvorili indolinil, pirolidinil, piperidinil, piperazinil ili morfolinil; gdje navedeni pirolidinil i piperidinil u definiciji R³⁰ i R³¹ su izborno supstituirani s do 2 hidroksi, amino, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila, izborno supstituirana s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi, izborno supstituirana s do 5 fluorova; gdje navedeni indolinil i piperazinil u definiciji R³⁰ i R³¹ su izborno supstituirani s do 3 hidroksi, amino, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksikarbonila, (C₁-C₄)alkila, izborno supstituirana s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi, izborno supstituirana s do 5 fluorova; gdje navedeni morfolinil u definiciji R³⁰ i R³¹ je izborno supstituiran s do 2 supstituenta, koje se neovisno bira između hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila, izborno supstituiranog s do 5 fluorova i (C₁-C₄)alkoksi, izborno supstituiranog s do 5 fluorova;

A je N, izborno supstituiran vodikom ili (C₁-C₄)alkilom i B je karbonil; ili

A je karbonil i B je N, izborno supstituiran vodikom ili (C₁-C₄)alkilom;

R³² je vodik ili (C₁-C₄)alkil;

R³³ je fenil, piridil, pirimidil, tiazolil, oksazolil, benzil, kinolil, izokinolil, ftalizinil, kinoksanlil, benzotiazolil, benzofuranil ili benzotienil; gdje navedeni fenil, piridil, pirimidil, tiazolil, oksazolil, benzil, kinolil, izokinolil, ftalazinil, kinoksanlil, benzotiazolil, benzoksazolil, benzofuranil i benzotienil u definiciji R³³ su izborno supstituirani s do 3 fenila, fenoksi, NR³⁴R³⁵, halo, hidroksi, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila, izborno supstituirana s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi, izborno supstituirana s do 5 fluorova;

R³⁴ i R³⁵ svaki neovisno su vodik, (C₁-C₄)alkil, fenil ili fenilsulfonil; gdje navedeni fenil i fenilsulfonil u definiciji R³⁴ i R³⁵ su izborno supstituirani s do 3 halo, hidroksi, (C₁-C₄)alkila, izborno supstituirana s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi, izborno supstituirana s do 5 fluorova;

D je CO, CHOH ili CH₂;

E je O, NH ili S;

R³⁶ i R³⁷ se uzima odvojeno i svaki neovisno su vodik, halo, cijano, hidroksi, amino, (C₁-C₆)alkilamino, di-(C₁-C₆)alkilamino, pirolidino, piperidino, morfolino, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkil, hidroksi-(C₁-C₄)alkil, Ar⁴, (C₁-C₄)alkil, izborno supstituiran s do 5 fluorova;

R³⁸, R³⁹ i R⁴⁰ su svaki neovisno vodik ili (C₁-C₄)-alikil;

Ar⁴ je fenil, furanil, tienil, piridil, pirimidil, pirazinil ili piridazinil; gdje navedeni Ar⁴ je izborno supstituiran s do 3 hidroksi, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, halo, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila, izborno supstituirana s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi, izborno supstituirana s do 5 fluorova; ili

R³⁶ i R³⁷ se uzima zajedno na susjednim ugljikovim atomima i jesu -O-(CH₂)_t-O-;

t je 1, 2 ili 3;

Y je (C₂-C₆)alkilen;

R⁴⁴, R⁴⁵ i R⁴⁶ su svaki neovisno vodik ili (C₁-C₄)alkil;

m i *n* su neovisno 1, 2 ili 3, uz uvjet da zbroj *m* i *n* je 2, 3 ili 4;

k je 0, 1, 2, 3 ili 4;

Y¹ je kovalentna veza, karbonil, sulfonil ili oksikarbonil;

R⁴³ je (C₃-C₇)cikloalkil, Ar⁵-(C₀-C₄)alkilenil, NR⁴⁷R⁴⁸ ili (C₁-C₆)alkil izborno supstituiran s 1-5 fluora; uz uvjet da kada Y¹ je kovalentna veza ili oksikarbonil, R⁴³ nije NR⁴⁷R⁴⁸;

R⁴⁷ i R⁴⁸ se uzima odvojeno i svakog neovisno se bira između vodika, Ar⁵, (C₁-C₆)alkila i Ar⁵-(C₀-C₄)alkilenila; ili

R⁴⁷ i R⁴⁸ se uzima zajedno s dušikovim atomom za koji su vezani, kako bi tvorili azetidil, pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, azepinil, azabiklo[3.2.2]nonanil, azabiklo[2.2.1]heptil, 1,2,3,4-tetrahidroizokinolil, 6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepinil ili 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidil; gdje navedeni azetidil u definiciji R⁴⁷ i R⁴⁸ su izborno supstituirani s 1 hidroksi, amio, hidroksi-(C₁-C₄)alkilom, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkilom, (C₁-C₄)alkilom, izborno supstituiranim s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi, izborno supstituiranim s do 5 fluorova; gdje navedeni pirolidinil, piperidinil i azepinil u definiciji R⁴⁷ i R⁴⁸ su izborno supstituirani s do 2 hidroksi, amino, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila, izborno supstituirana s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi, izborno supstituirana s do 5 fluorova; gdje navedeni morfolinil u definiciji R⁴⁷ i R⁴⁸ je izborno supstituiran s do 2 supstituenta, koje se neovisno bira između hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila, izborno supstituiranog s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi, izborno supstituiranog s do 5 fluorova; gdje navedeni piperazinil, 1,2,3,4-tetrahidroizokinolil i 5,6,7,8-tetrahidro[4,3-d]pirimidil u definiciji R⁴⁷ i R⁴⁸ su izborno supstituirani s do 3 hidroksi, amino, halo, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila, izborno supstituirana s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi, izborno supstituirana s do 5 fluorova; te gdje navedeni 6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepinil u definiciji R⁴⁷ i R⁴⁸ su izborno supstituirani s do 4 hidroksi, amino, halo, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila, izborno supstituirana s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi, izborno supstituirana s do 5 fluorova;

Ar⁵ je neovisno definiran u definiciji Ar i Ar¹, gore;

Ar⁵ je izborno i neovisno supstituiran kao u definiciji Ar i Ar¹, gore;

R⁴² i R^{42a} su neovisno vodik, (C₃-C₇)cikloalkil, Ar⁶-(C₀-C₃)alkilenil, Ar⁶-(C₂-C₄)alkenil, Ar⁶-karbonil ili (C₁-C₆)alkil, izborno supstituiran s do 5 fluorova;

Ar⁶ je neovisno definiran u definiciji Ar i Ar¹, gore;

Ar⁶ je izborno i neovisno supstituiran kao u definiciji Ar i Ar¹, gore; i

R⁴¹ i R^{41a} svaki neovisno su vodik ili (C₁-C₄)alkil.

63. Spoj prema patentnom zahtjevu 62, **naznačen time** što ga se bira između:

1*R*-(4-{4-[2-(1*R*-butiriloksi-etil)-pirimidin-4-il]-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etil-butirata;

1*R*-(4-{4-[2-(1*S*-butiriloksi-etil)-pirimidin-4-il]-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etil-butirata;

1*S*-(4-{4-[2-(1*R*-butiriloksi-etil)-pirimidin-4-il]-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etil-butirata;

(*E*)-1*R*-{4-[4-(2-metil-3*2*-fenil-akrilol)-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etil-acetata;

(*R*)-1-[4-(4-kinoksalin-2-il-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etil-acetata;

1*R*-(4-{4-[2-(1*RS*-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etil-butirata;

1*RS*-(4-{4-[2-(1*R*-hidroksi-etil)-pirimidin-4-il]-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etil-butirata;

1*R*-[4-(3*S*-metil-4-oksazolo[5,4-*b*]piridin-2-il-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-etil-butirata;

1*R*-(4-[3*R*,5*S*-dimetil-4-(4-metil-6-fenil-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il)-etil-butirata;

1*R*-(4-[4-(4-ciklopropil-[1,3,5]triazin-2-il)-3*R*,5*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il)-etil-butirata;

1*R*-(4-[4-(4-ciklopropil-[1,3,5]triazin-2-il)-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il)-etil-butirata;

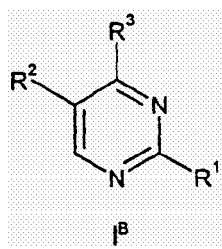
1*R*-(4-[4-(4,6-dimetil-[1,3,5]triazin-2-il)-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il)-etil-butirata;

1*R*-(4-[4-(4-hidroksimetil-6-fenil-[1,3,5]triazin-2-il)-2*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il)-etil-butirata;

1*R*-(4-[4-(4-metoksi-6-metoksimetil-[1,3,5]triazin-2-il)-*R*,6*S*-dimetil-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il)-etil-butirata; i

1*R*-(4-[2*R*,6*S*-dimetil-4-(4-metil-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazin-1-il]-pirimidin-2-il)-etil-butirata.

64. Spoj formule I^B



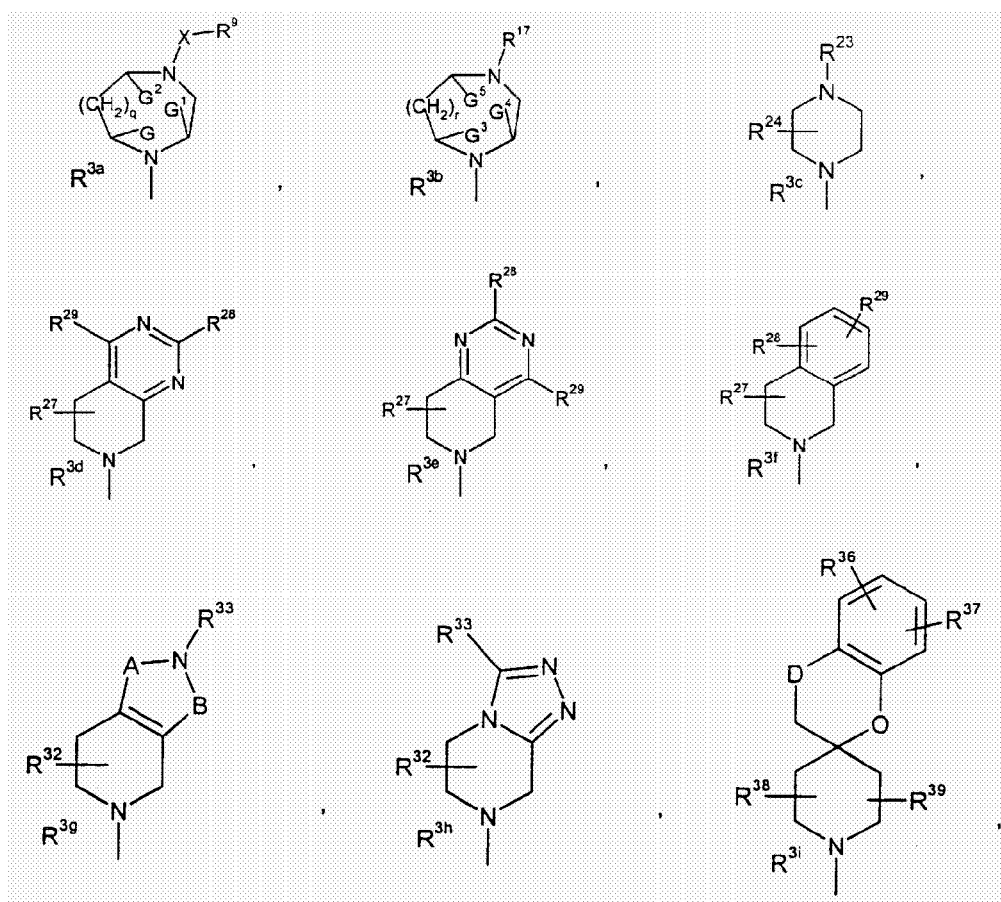
naznačen time što:

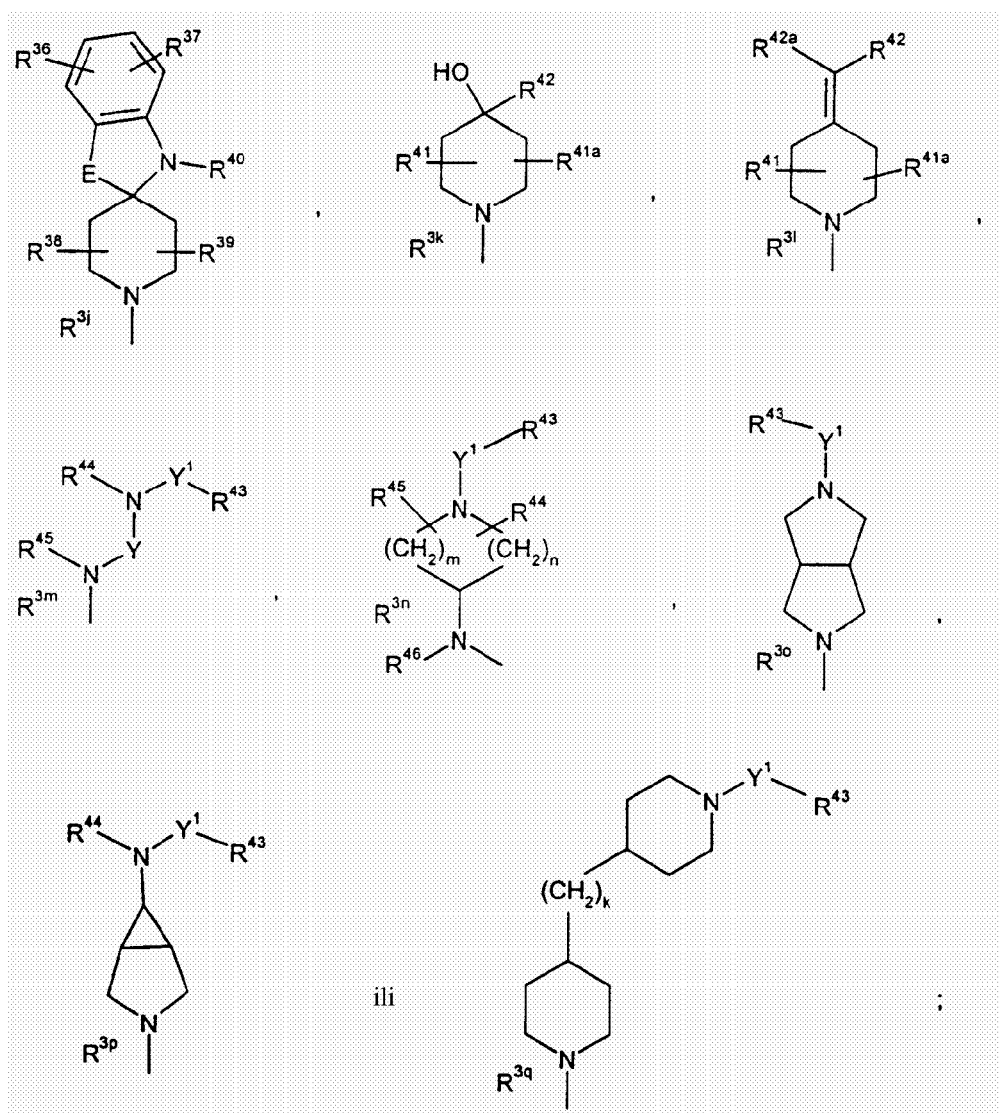
R^1 je $C-(OR^{81})R^4R^5$, gdje R^{81} je acilni radikal karboksilne kiseline inhibitora aldoza-reduktaze;

R^4 i R^5 su svaki neovisno vodik, metil, etil ili hidroksi-(C_1 - C_3)alkil;

R^2 je vodik, (C_1 - C_4)alkil ili (C_1 - C_4)alkoksi;

R^3 je radikal formule





gdje navedeni radikal formule R^{3a} je supstituiran na prstenu s R^6 , R^7 i R^8 ;

5 navedeni radikal formule R^{3b} je supstituiran na prstenu s R^8 , R^{19} i R^{20} ;

G , G^1 i G^2 se uzima neovisno i svaki su vodik i R^6 je vodik, (C_1-C_4) alkil, (C_1-C_4) alkoksikarbonil, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkil, hidroksi- (C_1-C_4) alkil ili fenil, izborno i neovisno supstituiran s do 3 hidroksi, halo, hiroksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkila ili (C_1-C_4) alkoksi, gdje su navedeni (C_1-C_4) alkil u definiciji R^6 i navedeni (C_1-C_4) alkoksi u definiciji R^6 izborno i neovisno supstituirani s do 5 fluorova; R^7 i R^8 su svaki neovisno vodik ili (C_1-C_4) alkil; ili

G i G^1 se uzima zajedno i jesu (C_1-C_3) alkilen i R^6 , R^7 , R^8 i G^2 je vodik; ili

15 G^1 i G^2 se uzima zajedno i jesu (C_1-C_3) alkilen i R^6 , R^7 , R^8 i G je vodik;

q je 0 ili 1;

20 X je kovalentna veza, $-(C=NR^{10})-$, oksikarbonil, vinilenilkarbonil, oksii- (C_1-C_4) alkilenilkarbonil, (C_1-C_4) alkilenilkarbonil, (C_3-C_4) alkenilkarbonil, tio- (C_1-C_4) alkilenilkarbonil, vinilenilsulfonil, sulfinil- (C_1-C_4) alkilenilkarbonil, sulfonil- (C_1-C_4) alkilenilkarbonil ili karbonil- (C_0-C_4) alkilenilkarbonil; gdje su navedeni oksii- (C_1-C_4) alkilenilkarbonil, (C_1-C_4) alkilenilkarbonil, (C_3-C_4) alkenilkarbonil i tio- (C_1-C_4) alkilenilkarbonil u definiciji X svaki izborno i neovisno supstituirani s do 2 (C_1-C_4) alkila, benzila ili Ar; gdje navedeni vinilenilsulfonil i navedeni vinilenilkarbonil u definiciji X su izborno i neovisno supstituirani na 1 ili 2 vinilenilna

ugljikova atoma (C₁-C₄)alkilom, benzilom ili s Ar; te gdje navedeni karbonil(C₀-C₄)alkilenilkarbonil u definiciji X je izorno i neovisno supstituiran s do 3 (C₁-C₄)alkila, benzila ili Ar;

R¹⁰ je vodik ili (C₁-C₄)alkil;

R⁹ je (C₃-C₇)cikloalkil, Ar¹-(C₀-C₃)alkilenil ili (C₁-C₆)alkil, izorno supstituiran s do 5 fluorova; uz uvjet da kada q = 0 i X je kovalentna veza, oksikarbonil ili (C₁-C₄)alkilenilkarbonil, R⁹ nije (C₁-C₆)alkil;

Ar i Ar¹ su neovisno potpuno zasićeni, djelomice zasićeni ili potpuno nezasićeni 5-8-eročlani prsten, s izorno do 4 heteroatoma, koje se neovisno bira između kisika, sumpora i dušika, ili biciklički prsten, koji se sastoji od 2 kondenzirana, neovisno djelomice zasićena, potpuno zasićena ili potpuno nezasićena 5-7-eročlana prstena, uzeta neovisno, izorno s do 4 heteroatoma, koje se neovisno bira između dušika, sumpora i kisika, ili triciklički prsten, koji se sastoji od 3 kondenzirana, neovisno djelomice zasićena, potpuno zasićena ili potpuno nezasićena 5-7-eročlana prstena, uzeta neovisno, izorno s do 4 heteroatoma, koje se neovisno bira između dušika, sumpora i kisika, gdje navedeni djelomice zasićeni, potpuno zasićeni prsten ili potpuno nezasićeni monociklički prsten, biciklički prsten ili triciklički prsten izorno imaju 1 ili 2 okso grupe, supstituirane na ugljiku, ili 1 ili 2 okso grupe, supstituirane na sumporu;

Ar i Ar¹ su izorno i neovisno supstituirani na ugljiku ili dušiku, na jednom prstenu ako je grupa monociklička, na jednom ili oba prstena ako je grupa biciklička, ili na jednom, dva ili tri prstena ako je grupa triciklička, s ukupno do 4 supstituenta, koje se neovisno bira između R¹¹, R¹², R¹³ i R¹⁴, gdje R¹¹, R¹², R¹³ i R¹⁴ se svakog uzima odvojeno i svaki neovisno su halo, formil, (C₁-C₆)alkoksikarbonil, (C₁-C₆)alkileniloksikarbonil, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkil, C(OH)R¹⁵R¹⁶, naftil, fenil, imidazolil, piridil, tiazolil, morfolinil, (C₀-C₄)alkilsulfamoil, N-(C₀-C₄)alkilkarbamoil, N,N-di-(C₁-C₄)alkilkarbamoil, N-fenilkarbamoil, N-(C₁-C₄)alkil-N-fenilkarbamoil, N,N-di-fenilkarbamoil, (C₁-C₄)alkilkarbonilamido, (C₃-C₇)cikloalkilkarbonilamido, fenilkarbonilamido, piperidinil, pirolidinil, piperazinil, cijano, benzimidazolil, amino, anilino, pirimidil, oksazolil, izoksazolil, tetrazolil, tienil, tiazolil, benzotiazolil, pirolil, pirazolil, tetrahidrokinolil, tetrahidroizokinolil, benzoksazolil, piridazinil, piridiloksi, piridilsulfanil, furanil, 8-(C₁-C₄)alkil-3,8-diaza[3.2.1]biciklooktil, 3,5-diokso-1,2,4-triazinil, fenoksi, tiofenoksi, (C₁-C₄)alkilsulfanil, (C₁-C₄)alkilsulfonil, (C₃-C₇)cikloalkil, (C₁-C₄)alkil, izorno supstituiran s do 5 fluorova ili (C₁-C₄)alkoksi, izorno supstituiran s do 5 fluorova; gdje navedeni naftil, fenil, piridil, piperidinil, benzimidazolil, pirimidil, tienil, benzotiazolil, pirolil, tetrahidrokinolil, tetrahidroizokinolil, benzoksazolil, piridazinil, piridiloksi, piridilsulfanil, furanil, tiofenoksi, anilino i fenoksi u definiciji R¹¹, R¹², R¹³ i R¹⁴ su izorno supstituirani s do 3 supstituenta, koje se neovisno bira između hidroksi, halo, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila, izorno supstituiranog s do 5 fluorova i (C₁-C₄)alkoksi, izorno supstituiranog s do 5 fluorova; gdje navedeni imidazolil, oksazolil, izoksazolil, tiazolil i pirazolil u definiciji R¹¹, R¹², R¹³ i R¹⁴ su izorno supstituirani s do 2 supstituenta, koje se neovisno bira između hidroksi, halo, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila, izorno supstituiranog s do 5 fluorova i (C₁-C₄)alkoksi, izorno supstituiranog s do 5 fluorova; gdje navedeni morfolinil u definiciji R¹¹, R¹², R¹³ i R¹⁴ je izorno supstituiran s do 2 supstituenta, koje se neovisno bira između (C₁-C₄)alkila; gdje navedeni pirolidinil u definiciji R¹¹, R¹², R¹³ i R¹⁴ je izorno supstituiran s do 2 supstituenta, koje se neovisno bira između hidroksi, hidroksi-(C₁-C₃)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila, izorno supstituiranog s do 5 fluorova i (C₁-C₄)alkoksi, izorno supstituiranog s do 5 fluorova; gdje navedeni piperazinil u definiciji R¹¹, R¹², R¹³ i R¹⁴ je izorno supstituiran s do 3 supstituenta, koje se neovisno bira između (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, hidroksi-(C₁-C₃)alkila, fenila, piridila, (C₀-C₄)alkilsulfamoila, (C₁-C₄)alkila, izorno supstituiranog s do 5 fluorova i (C₁-C₄)alkoksi, izorno supstituiranog s do 5 fluorova; gdje navedeni triazolil u definiciji R¹¹, R¹², R¹³ i R¹⁴ je izorno supstituiran s hidroksi, halo, hidroksi-(C₁-C₄)alkilom, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkilom, (C₁-C₄)alkilom, izorno supstituiranim s do 5 fluorova i (C₁-C₄)alkoksi, izorno supstituiranim s do 5 fluorova; gdje navedeni tetrazolil u definiciji R¹¹, R¹², R¹³ i R¹⁴ je izorno supstituiran hidroksi-(C₂-C₃)alkilom ili (C₁-C₄)alkilom, izorno supstituiranim s do 5 fluorova; te gdje navedeni fenil i piridil, koji su izorno supstituirani na piperazinu u definiciji R¹¹, R¹², R¹³ i R¹⁴, su izorno supstituirani s do 3 hidroksi, halo, hidroksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkoksi-(C₁-C₄)alkila, (C₁-C₄)alkila, izorno supstituirana s do 5 fluorova i (C₁-C₄)alkoksi, izorno supstituirana s do 5 fluorova; ili

R¹¹ i R¹² se uzima zajedno na susjednim ugljikovim atomima i jesu -CH₂OC(CH₃)₂OCH₂- ili -O-(CH₂)_p-O-, a R¹³ i R¹⁴ se uzima odvojeno i svaki neovisno su vodik ili (C₁-C₄)alkil;

p je 1, 2 ili 3;

R¹⁵ i R¹⁶ se uzima odvojeno i svaki neovisno su vodik, (C₁-C₄)alkil, izorno supstituiran s do 5 fluorova; ili R¹⁵ i R¹⁶ se uzima neovisno i R¹⁵ je vodik i R¹⁶ je (C₃-C₆)cikloalkil, hidroksi-(C₁-C₃)alkil, fenil, piridil, pirimidil, tienil, furanil, tiazolil, oksazolil, imidazolil, benzotiazolil ili benzoksazolil; ili R¹⁵ i R¹⁶ se uzima zajedno i jesu (C₃-C₆)alkilenil;

G^3 , G^4 i G^5 se uzima odvojeno i svaki su vodik; r je 0; R^{18} je vodik, (C_1-C_4) alkil, (C_1-C_4) alkoksikarbonil, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkil, hidroksi- (C_1-C_4) alkil ili fenil, izborno i neovisno supstituiran s do 3 hidroksi, halo, hidroksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkila ili (C_1-C_4) alkoksi, gdje su navedeni (C_1-C_4) alkil u definiciji R^6 i navedeni (C_1-C_4) alkoksi u definiciji R^6 izborno i neovisno supstituirani s do 5 fluorova; i R^{19} i R^{20} su neovisno (C_1-C_4) alkil; ili

G^3 i G^4 se uzima zajedno i jesu (C_1-C_3) alkilen; r je 0 ili 1; i R^{18} , R^{19} , R^{20} i G^5 su vodik; ili

G^4 i G^5 se uzima zajedno i jesu (C_1-C_3) alkilen; r je 0 ili 1; i R^{18} , R^{19} , R^{20} i G^3 su vodik;

R^{17} je $SO_2NR^{21}R^{22}$, $CONR^{21}R^{22}$, (C_1-C_6) alkoksikarbonil, (C_1-C_6) alkilkarbonil, Ar^2 -karbonil, (C_1-C_6) alkilsulfonyl, (C_1-C_6) alkilsulfinil, Ar^2 -sulfonyl, Ar^2 -sulfinil i (C_1-C_6) alkil;

R^{21} i R^{22} se uzima odvojeno i svakog neovisno se bira između vodika, (C_1-C_6) alkil, (C_3-C_7) cikloalkil i Ar^2 -(C_0-C_4)alkilenil; ili

R^{21} i R^{22} se uzima zajedno s dušikovim atomom na koji su vezani, kako bi tvorili azetidil, pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, azepinil, azabicyklo[3.2.2]nonanil, azabicyklo[2.2.1]heptil, 6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepinil, 1,2,3,4-tetrahidro-izokinolil ili 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidil; gdje navedeni azetidil u definiciji R^{21} i R^{22} je izborno i neovisno supstituiran s jednim supstituentom, kojeg se bira između hidroksi, amino, hidroksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkila, izborno supstituiranog s do 5 fluorova i (C_1-C_4) alkoksi, izborno supstituiranog s do 5 fluorova; gdje navedeni pirolidinil, piperidinil, azepinil u definiciji R^{21} i R^{22} su izborno i neovisno supstituirani s do 2 supstituenta, koje se neovisno bira između hidroksi, amino, hidroksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkila, izborno supstituiranog s do 5 fluorova i (C_1-C_4) alkoksi, izborno supstituiranog s do 5 fluorova; gdje navedeni morfolinil u definiciji R^{21} i R^{22} je izborno supstituiran s do 2 supstituenta, koje se neovisno bira između hidroksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkila, izborno supstituiranog s do 5 fluorova i (C_1-C_4) alkoksi, izborno supstituiranog s do 5 fluorova; gdje navedeni piperazinil u definiciji R^{21} i R^{22} je izborno i neovisno supstituiran s do 3 supstituenta, koje se neovisno bira između fenila, piridila, pirimidila, (C_1-C_4) alkoksikarbonila i (C_1-C_4) alkila, izborno supstituiranog s do 5 fluorova; gdje navedeni 1,2,3,4-tetrahidro-izokinolil i navedeni 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidil u definiciji R^{21} i R^{22} su izborno i neovisno supstituirani s do 3 supstituenta, koje se neovisno bira između hidroksi, amino, halo, hidroksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkila, izborno supstituiranog s do 5 fluorova i (C_1-C_4) alkoksi izborno supstituiranog s do 5 fluorova; te gdje navedeni 6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepinil u definiciji R^{21} i R^{22} je izborno supstituiran s do 4 supstituenta, koje se neovisno bira između hidroksi, amino, halo, hidroksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkila, izborno supstituiranog s do 5 fluorova i (C_1-C_4) alkoksi, izborno supstituiranog s do 5 fluorova; gdje navedeni pirimidil, piridil i fenil, koji su izborno supstituirani na navedenom piperazinu u definiciji R^{21} i R^{22} , je izborno supstituiran s do 3 supstituenta, koje se bira između hidroksi, amino, hidroksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkila, izborno supstituiranog s do 5 fluorova i (C_1-C_4) alkoksi, izborno supstituiranog s do 5 fluorova;

Ar^2 je neovisno definiran u definiciji Ar i Ar^1 , gore;

navedeni Ar^2 je izborno i neovisno supstituiran kao u definiciji Ar i Ar^1 , gore;

R^{23} je $CONR^{25}R^{26}$ ili $SO_2R^{25}R^{26}$, gdje R^{25} je vodik (C_1-C_4) alkil ili Ar^3 -(C_0-C_4)alkenil i R^{26} je Ar^3 -(C_0-C_4)alkilenil; uz uvjet da kada Ar^3 je fenil, naftil ili bifenil, R^{23} ne može biti $CONR^{25}R^{26}$, gdje R^{25} je vodik ili Ar^3 i R^{26} je Ar^3 ;

R^{24} je vodik, (C_1-C_4) alkil, (C_1-C_4) alkoksikarbonil, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkil, hidroksi- (C_1-C_4) alkil ili fenil, izborno i neovisno supstituiran s do 3 hidroksi, halo, hidroksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkila ili (C_1-C_4) alkoksi, gdje navedeni (C_1-C_4) alkil u definiciji R^6 i navedeni (C_1-C_4) alkoksi u definiciji R^6 su izborno i neovisno supstituirani s do 5 fluorova;

Ar^3 je neovisno definiran u definiciji Ar i Ar^1 , gore;

navedeni Ar^3 je izborno i neovisno supstituiran kao u definiciji Ar i Ar^1 , gore;

R^{27} je vodik ili (C_1-C_4) alkil;

R^{28} i R^{29} svaki neovisno su vodik, hidroksi, halo, hidroksi-(C_1 - C_4)alkil, (C_1 - C_4)alkoksi-(C_1 - C_4)alkil, (C_1 - C_4)alkil, izorno supstituiran s do 5 fluorova, (C_1 - C_4)alkoksi, izorno supstituiran s do 5 fluorova, fenil, piridil, pirimidil, tienil, furanil, tiazolil, oksazolil, fenoksi, tiofenoksi, $SO_2NR^{30}R^{31}$, $CONR^{30}R^{31}$ ili $NR^{30}R^{31}$; gdje navedeni tienil, pirimidil, furanil, tiazolil i oksazolil u definiciji R^{28} i R^{29} su izorno supstituirani s do 2 hidroksi, halo, hidroksi-(C_1 - C_4)alkila, (C_1 - C_4)alkoksi-(C_1 - C_4)alkila, (C_1 - C_4)alkila, izorno supstituirana s do 5 fluorova ili (C_1 - C_4)alkoksi, izorno supstituirana s do 5 fluorova; gdje navedeni fenil, piridil, fenoksi i tiofenoksi u definiciji R^{28} i R^{29} su izorno supstituirani s do 3 hidroksi, halo, hidroksi-(C_1 - C_4)alkila, (C_1 - C_4)alkoksi-(C_1 - C_4)alkila, (C_1 - C_4)alkila, izorno supstituirana s do 5 fluorova ili (C_1 - C_4)alkoksi, izorno supstituirana s do 5 fluorova;

R^{30} i R^{31} svaki neovisno su vodik, (C_1 - C_4)alkil, (C_3 - C_7)cikloalkil ili fenil, gdje navedeni fenil je izorno supstituiran s do 3 hidroksi, halo, hidroksi-(C_1 - C_4)alkila, (C_1 - C_4)alkoksi-(C_1 - C_4)alkila, (C_1 - C_4)alkila, izorno supstituirana s do 5 fluorova ili (C_1 - C_4)alkoksi, izorno supstituirana s do 5 fluorova; ili

R^{30} i R^{31} se uzima zajedno s dušikom na koji su vezani, kako bi tvorili indolinil, pirolidinil, piperidinil, piperazinil ili morfolinil; gdje navedeni pirolidinil i piperidinil u definiciji R^{30} i R^{31} su izorno supstituirani s do 2 hidroksi, amino, hidroksi-(C_1 - C_4)alkila, (C_1 - C_4)alkoksi-(C_1 - C_4)alkila, (C_1 - C_4)alkila, izorno supstituirana s do 5 fluorova ili (C_1 - C_4)alkoksi, izorno supstituirana s do 5 fluorova; gdje navedeni indolinil i piperazinil u definiciji R^{30} i R^{31} su izorno supstituirani s do 3 hidroksi, amino, hidroksi-(C_1 - C_4)alkila, (C_1 - C_4)alkoksi-(C_1 - C_4)alkila, (C_1 - C_4)alkoksikarbonila, (C_1 - C_4)alkila, izorno supstituirana s do 5 fluorova ili (C_1 - C_4)alkoksi, izorno supstituirana s do 5 fluorova; gdje navedeni morfolinil u definiciji R^{30} i R^{31} je izorno supstituiran s do 2 supstituenta, koje se neovisno bira između hidroksi-(C_1 - C_4)alkila, (C_1 - C_4)alkoksi-(C_1 - C_4)alkila, (C_1 - C_4)alkila, izorno supstituiranog s do 5 fluorova i (C_1 - C_4)alkoksi, izorno supstituiranog s do 5 fluorova;

A je N, izorno supstituiran vodikom ili (C_1 - C_4)alkilom i B je karbonil; ili

A je karbonil i B je N, izorno supstituiran vodikom ili (C_1 - C_4)alkilom;

R^{32} je vodik ili (C_1 - C_4)alkil;

R^{33} je fenil, piridil, pirimidil, tiazolil, oksazolil, benzil, kinolil, izokinolil, ftalizinil, kinoksanlil, benzotiazolil, benzofuranil ili benzotienil; gdje navedeni fenil, piridil, pirimidil, tiazolil, oksazolil, benzil, kinolil, izokinolil, ftalazinil, kinoksanlil, benzotiazolil, benzoksazolil, benzofuranil i benzotienil u definiciji R^{33} su izorno supstituirani s do 3 fenila, fenoksi, $NR^{34}R^{35}$, halo, hidroksi, hidroksi-(C_1 - C_4)alkila, (C_1 - C_4)alkoksi-(C_1 - C_4)alkila, (C_1 - C_4)alkila, izorno supstituirana s do 5 fluorova ili (C_1 - C_4)alkoksi, izorno supstituirana s do 5 fluorova;

R^{34} i R^{35} svaki neovisno su vodik, (C_1 - C_4)alkil, fenil ili fenilsulfonil; gdje navedeni fenil i fenilsulfonil u definiciji R^{34} i R^{35} su izorno supstituirani s do 3 halo, hidroksi, (C_1 - C_4)alkila, izorno supstituirana s do 5 fluorova ili (C_1 - C_4)alkoksi, izorno supstituirana s do 5 fluorova;

D je CO, CHOH ili CH_2 ;

E je O, NH ili S;

R^{36} i R^{37} se uzima odvojeno i svaki neovisno su vodik, halo, cijano, hidroksi, amino, (C_1 - C_6)alkilamino, di-(C_1 - C_6)alkilamino, pirolidino, piperidino, morfolino, (C_1 - C_4)alkoksi-(C_1 - C_4)alkil, hidroksi-(C_1 - C_4)alkil, Ar^4 , (C_1 - C_4)alkil, izorno supstituiran s do 5 fluorova;

R^{38} , R^{39} i R^{40} su svaki neovisno vodik ili (C_1 - C_4)-alikil;

Ar^4 je fenil, furanil, tienil, piridil, pirimidil, pirazinil ili piridazinil; gdje navedeni Ar^4 je izorno supstituiran s do 3 hidroksi, (C_1 - C_4)alkoksi-(C_1 - C_4)alkila, halo, hidroksi-(C_1 - C_4)alkila, (C_1 - C_4)alkila, izorno supstituirana s do 5 fluorova ili (C_1 - C_4)alkoksi, izorno supstituirana s do 5 fluorova; ili

R^{36} i R^{37} se uzima zajedno na susjednim ugljikovim atomima i jesu $-O-(CH_2)_t-O-$;

t je 1, 2 ili 3;

Y je (C_2 - C_6)alkilen;

R^{44} , R^{45} i R^{46} su svaki neovisno vodik ili (C_1 - C_4)alkil;

m i n su neovisno 1, 2 ili 3, uz uvjet da zbroj m i n je 2, 3 ili 4;

k je 0, 1, 2, 3 ili 4;

5 Y^1 je kovalentna veza, karbonil, sulfonil ili oksikarbonil;

R^{43} je (C_3-C_7) cikloalkil, $Ar^5-(C_0-C_4)$ alkilenil, $NR^{47}R^{48}$ ili (C_1-C_6) alkil izborno supstituiran s 1-5 fluora; uz uvjet da kada Y^1 je kovalentna veza ili oksikarbonil, R^{43} nije $NR^{47}R^{48}$;

10 R^{47} i R^{48} se uzima odvojeno i svakog neovisno se bira između vodika, Ar^5 , (C_1-C_6) alkil i $Ar^5-(C_0-C_4)$ alkilenila; ili

R^{47} i R^{48} se uzima zajedno s dušikovim atomom za koji su vezani, kako bi tvorili azetidinil, pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, azepinil, azabicyklo[3.2.2]nonanil, azabicyklo[2.2.1]heptil, 1,2,3,4-tetrahidroizokinolil, 6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepinil ili 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidil; gdje navedeni azetidinil u definiciji R^{47} i R^{48} su izborno supstituirani s 1 hidroksi, amio, hidroksi- (C_1-C_4) alkilom, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkilom, (C_1-C_4) alkilom, izborno supstituiranim s do 5 fluorova ili (C_1-C_4) alkoksi, izborno supstituiranim s do 5 fluorova; gdje navedeni pirolidinil, piperidinil i azepinil u definiciji R^{47} i R^{48} su izborno supstituirani s do 2 hidroksi, amino, hidroksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkila, izborno supstituirana s do 5 fluorova ili (C_1-C_4) alkoksi, izborno supstituirana s do 5 fluorova; gdje navedeni morfolinil u definiciji R^{47} i R^{48} je izborno supstituiran s do 2 supstituenta, koje se neovisno bira između hidroksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkila, izborno supstituiranog s do 5 fluorova ili (C_1-C_4) alkoksi, izborno supstituiranog s do 5 fluorova; gdje navedeni piperazinil, 1,2,3,4-tetrahidroizokinolil i 5,6,7,8-tetrahidro[4,3-d]pirimidil u definiciji R^{47} i R^{48} su izborno supstituirani s do 3 hidroksi, amino, halo, hidroksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkila, izborno supstituirana s do 5 fluorova ili (C_1-C_4) alkoksi, izborno supstituirana s do 5 fluorova; te gdje navedeni 6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepinil u definiciji R^{47} i R^{48} su izborno supstituirani s do 4 hidroksi, amino, halo, hidroksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkoksi- (C_1-C_4) alkila, (C_1-C_4) alkila, izborno supstituirana s do 5 fluorova ili (C_1-C_4) alkoksi, izborno supstituirana s do 5 fluorova;

30 Ar^5 je neovisno definiran u definiciji Ar i Ar^1 , gore;

Ar^5 je izborno i neovisno supstituiran kao u definiciji Ar i Ar^1 , gore;

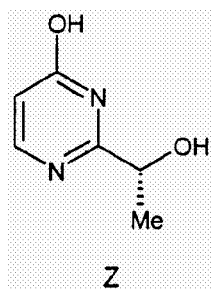
35 R^{42} i R^{42a} su neovisno vodik, (C_3-C_7) cikloalkil, $Ar^6-(C_0-C_3)$ alkilenil, $Ar^6-(C_2-C_4)$ alkenil, Ar^6 -karbonil ili (C_1-C_6) alkil, izborno supstituiran s do 5 fluorova;

Ar^6 je neovisno definiran u definiciji Ar i Ar^1 , gore;

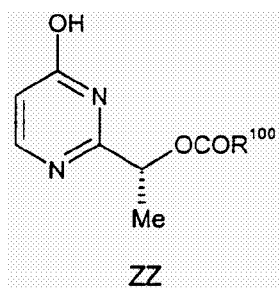
Ar^6 je izborno i neovisno supstituiran kao u definiciji Ar i Ar^1 , gore; i

40 R^{41} i R^{41a} svaki neovisno su vodik ili (C_1-C_4) alkil.

65. Spoj, **naznačen time** što ima formulu Z

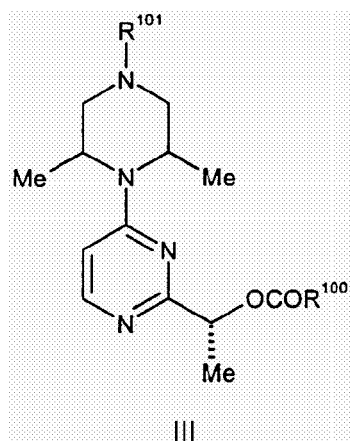


66. Spoj formule ZZ



naznačen time što R^{100} je (C_1-C_8) alkil, benzil ili fenil, gdje navedeni benzil i fenil su izborno supstituirani s do 3 halo ili (C_1-C_4) alkila.

5 67. Spoj formule III



naznačen time što:

R^{100} je (C_1-C_8) alkil, benzil ili fenil, gdje navedeni benzil i fenil su izborno supstituirani s do 3 halo ili (C_1-C_4) alkila;

10 i

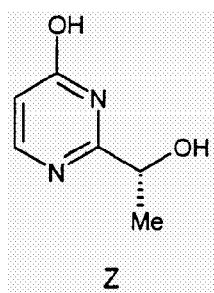
R^{101} je vodik ili pogodna zaštitna grupa za amino.

68. Spoj prema patentnom zahtjevu 67, **naznačen time** što R^{100} je (C_1-C_4) alkil i R^{101} je benzil ili *tert*-butiloksikarbonil.

69. Spoj prema patentnom zahtjevu 68, **naznačen time** što R^{100} je *n*-butil ili etil i R^{101} je benzil.

15 70. Spoj prema patentnom zahtjevu 68, **naznačen time** što R^{100} je *n*-butil ili etil i R^{101} je *tert*-butiloksikarbonil.

71. Postupak dobivanja spoja formule Z



20 **naznačen time** što se sastoji od:

a) reakcije *R*-(+)-2-hidroksi-propionamida s trietiloksonij-tetrafluorboratom u reakcijski inernom otapalu, 10 minuta do 24 sata, na 0 °C do temperature okoliša, kako bi se dobilo odgovarajući imidat;

b) reakcije navedenog odgovarajućeg imidata s bezvodnim amonijakom u reakcijski inernom otapalu, 2-24 sata, na 0 °C do temperature okoliša, kako bi se dobilo *R*-(+)-2-hidroksi-propionamidin-hidroklorid; i

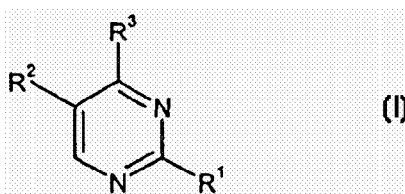
25 c) reakcije navedenog *R*-(+)-2-hidroksi-propionamidin-hidroklorida s natrijevom soli etil-3-hidroksi-akrilata i pogodnom bazom u reakcijski inernom otapalu, kako bi se dobilo navedeni spoj formule Z.

72. Farmaceutski pripravak, **naznačen time** što sadrži spoj prema patentnom zahtjevu 1, njegov predlijek ili farmaceutski prihvatljivu sol navedenog predlijeka ili navedenog spoja i inhibitor glikogen-fosforilaze (GPI), predlijek navedenog GPI ili farmaceutski prihvatljivu sol navedenog GPI ili navedenog predlijeka.

73. Postupak liječenja ili sprječavanja dijabetičkih komplikacija kod sisavca, **naznačen time** što se sastoji u primjeni na navedenom sisavcu farmaceutskog pripravka iz patentnog zahtjeva 181.
74. Postupak liječenja dijabetičkih komplikacija kod sisavca, **naznačen time** što se sastoji u primjeni na navedenom sisavcu spoja iz patentnog zahtjeva 1, njegovog predlijeka ili farmaceutski prihvatljive soli navedenog spoja ili navedenog predlijeka i inhibitora glikogen-fosforilaze (GPI), predlijeka navedenog GPI ili farmaceutski prihvatljive soli navedenog GPI ili navedenog predlijeka.
75. Postupak liječenja dijabetesa kod sisavca, **naznačen time** što se sastoji u primjeni na navedenom sisavcu spoja iz patentnog zahtjeva 1, njegovog predlijeka ili farmaceutski prihvatljive soli navedenog spoja ili navedenog predlijeka i inhibitora glikogen-fosforilaze (GPI), predlijeka navedenog GPI ili farmaceutski prihvatljive soli navedenog GPI ili navedenog predlijeka.

SAŽETAK

- 15 Ovaj izum odnosi se na spojeve formule (I) koji inhibiraju sorbitol-dehidrogenazu, gdje R^1 , R^2 i R^3 su definirani u specifikaciji. Ovaj izum također se odnosi na farmaceutske pripravke koji sadrže te spojeve, te na postupke liječenja ili sprječavanja dijabetičkih komplikacija, osobito dijabetičke neuropatije, dijabetičke nefropatije, dijabetičke mikroangiopatije, dijabetičke makroangiopatije i dijabetičke kardiomiopatije, primjenom takvih spojeva na sisavcu koji pati od dijabetesa, te je stoga u opasnosti od razvoja tih komplikacija. Ovaj izum također se odnosi na farmaceutske pripravke koji sadrže kombinaciju spoja formule (I) iz ovog izuma s inhibitorom NHE-1, te na postupke liječenja kardiomiopatije i drugih sa srcem povezanih problema. Ovaj izum također se odnosi na izvjesne međuprodukte koje se upotrebljava u sintezi spojeva formule (I), te na postupke dobivanja tih međuprodukata.



(I)