



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(21) Broj prijave:

HR P20040096A A2

HR P20040096A A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.⁷: **C 07 D 403/12**
C 07 D 401/12
C 07 D 407/12
C 07 D 409/12
C 07 D 413/12
C 07 D 417/12
C 07 D 403/14
C 07 D 233/96
A 61 K 31/505
C 07 D 239/46
C 07 D 239/48
C 07 C 211/00

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 29.01.2004.
(43) Datum objave prijave patenta u HR: 30.06.2004.
(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP02/08953
Datum podnošenja međunarodne prijave: 09.08.2002.
(87) Broj međunarodne objave: WO 03/016306
Datum međunarodne objave: 27.02.2003.

(31) Broj prve prijave: 01203090.4
02077748.8

(32) Datum podnošenja prve prijave: 13.08.2001.
10.06.2002.

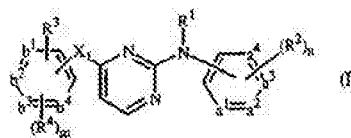
(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: EP
EP

(71) Podnositelj prijave:
(72) Izumitelji:

Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, BE
Jerome, Emile, Georges Guillemont, 1, rue Camille Desmoulins, TSA
91003, 92787 Issy-les-Moulineaux, FR
Patrice Palandjian, 1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003, 92787 Issy-
les-Moulineaux, FR
Marc Rene de Jonge, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, BE
Lucien Maria Henricus Koymans, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, BE
Hendrik Maarten Vinkers, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, BE
Frederik Frans Desire Daeyaert, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, BE
Jan Heeres, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, BE
Koen Jeanne Alfons Van Aken, Bruyningstraat 3, 8500 Kortrijk, BE
Paulus Joannes Lewi, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, BE
Paul Adriaan Jan Janssen, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, BE
(74) Punomoćnik: CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.d., ZAGREB, HR

(54) Naziv izuma: **DERIVATI PIRIMIDINA KOJI INHIBIRAJU HIV**

(57) Sažetak:



Ovaj izum bavi se inhibitorima replikacije HIV-a formule (I), njihovim N-oksidima, farmaceutski prihvatljivim adicijskim solima, kvaternarnim aminima i stereokemijski izomernim oblicima, pri čemu prsten koji sadrži -a¹=a²-a³=a⁴- i -b¹=b²-b³=b⁴- predstavlja fenil, piridil, pirimidinil, pirazinil, piridazinil; n je 0 do 5; m je 1 do 4; R¹ je vodik; aril; formil; C₁₋₆ alkilkarbonil; C₁₋₆alkil; C₁₋₆alkiloksikarbonil; supstituirani C₁₋₆alkil, C₁₋₆alkilkarbonil; R² je hidroksi, halo, moguće supstituirani C₁₋₆alkil, C₃₋₇cikloalkil, moguće supstituirani C₂₋₆alkenil, moguće supstituirani C₂₋₆alkinil, C₁₋₆alkiloksi, C₁₋₆alkiloksikarbonil, karboksil, cijano, nitro, amino, mono- ili di(C₁₋₆alkil)amino, polihalometil, polihalometiloksi, polihalometiltio, -S(=O)_pR⁶, -NH-S(=O)_pR⁶, -C(=O)R⁶, -NHC(=O)H, -C(=O)NHHH₂, -NHC(=O)R⁶, -C(=NH)R⁶ ili 5-člani heterocikl; X₁ je -NR⁵-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, C₁₋₄alkandil, -CHOH-, -S-, -S(=O)_p-, -X₂-C₁₋₄alkandil ili -C₁₋₄alkandil-X₂-; R³ je NHR¹³, NR¹³R¹⁴, -C(=O)-NHR¹³, -C(=O)-NR¹³R¹⁴, -C(=O)-R¹⁵, -CH=N-NH-C(=O)-R¹⁶, supstituirani C₁₋₆alkil; moguće supstituirani C₁₋₆alkiloksiC₁₋₆alkil, supstituirani C₂₋₆alkenil, supstituirani C₂₋₆alkinil, C₁₋₆alkil supstituiran s hidroksi i još jednim supstituentom, -C(=N-O-R⁶)-C₁₋₄alkil; R⁷ ili -X₃-R⁷; R⁴ je halo, hidroksi, C₁₋₆alkil, C₃₋₇cikloalkil, C₁₋₆alkiloksi, cijano, nitro, polihaloC₁₋₆alkil, polihaloC₁₋₆alkiloksi, aminokarbonil, C₁₋₆alkiloksikarbonil, C₁₋₆alkilkarbonil, formil, amino, mono- ili di(C₁₋₄alkil); njihovom uporabom kao lijeka, postupcima njihova pripravljanja i farmaceutskim pripravcima koji ih uključuju.

HR P20040096A A2

OPIS IZUMA

Predloženi izum razmatra derivate pirimidina koji imaju svojstva inhibiranja replikacije HIV-a (Virusa Humane Imunodeficijenicije). Izum se dalje odnosi na postupke njihova pripravljanja i farmaceutske pripravke koji ih uključuju.

5 Izum se također odnosi na uporabu spomenutih spojeva za proizvodnju lijeka za sprječavanje ili liječenje infekcije HIV-om.

Spojevi koji su strukturno povezani s predloženim spojevima izneseni su u prijašnjim dostignućima u struci.

10 WO 99/50250 i W0 00/27825 iznose supstituirane aminopirimidine koji imaju svojstva inhibiranja replikacije HIV-a WO 97/19065 iznosi supstituirane 2-anilinopirimidine korisne kao inhibitori protein kinaze.

WO 00/62778 razmatra inhibitore cikličke protein tirozin kinaze.

WO 98/41512 opisuje supstituirane 2-anilinopirimidine korisne kao inhibitori protein kinaze.

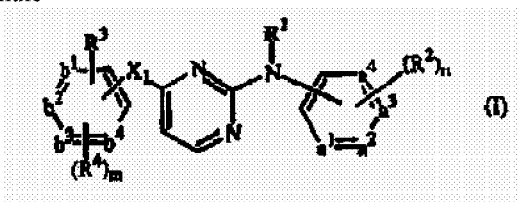
US 5,691, 364 opisuje derivate benzamidina i njihovu uporabu kao antikoagulanata.

15 W0 00/78731 opisuje derivate 5-cijano-2-aminopirimidina kao inhibitore KDR kinaze ili FGFr kinaze korisne u profilaksi i liječenju bolesti povezanih s angiogenezom.

Spojevi iz izuma razlikuju se od spojeva prethodno poznatih u struci u strukturi, farmakološkom djelovanju i/ili farmakološkoj snazi.

20 Neočekivano je pronađeno da spojevi iz izuma imaju poboljšanu sposobnost inhibiranja replikacije virusa humane imunodeficijenicije (HIV), posebno, imaju poboljšanu sposobnost inhibiranja replikacije mutantnih sojeva, tj. sojeva koji su postali otporni na lijekove poznate u struci (sojevi HIV-a otporni na lijek ili više lijekova).

25 Predloženi izum razmatra spoj formule



njegov N-oksid, farmaceutski prihvatljivu adicijsku sol, kvaterni amin ili stereokemijski izomerni oblik, u kojem -a¹=a²-a³=a⁴- predstavlja dvovalentni radikal formule

-CH=CH-CH=CH- (a-1);

30 -N=CH-CH=CH- (a-2);

-N=CH-N=CH- (a-3);

-N=CH-CH=N- (a-4);

-N=N-CH=CH- (a-5);

-b¹=b²-b³=b⁴- predstavlja dvovalentni radikal formule

35 -CH=CH-CH=CH- (b-1);

-N=CH-CH=CH- (b-2);

-N=CH-N=CH- (b-3);

-N=CH-CH=N- (b-4);

-N=N-CH=CH- (b-5);

40 n je 0, 1, 2, 3 ili 4 i u slučaju kada je -a¹=a²-a³=a⁴- (a-1), tada n može također biti 5; m je 1, 2, 3 i u slučaju kada je -b¹=b²-b³=b⁴- (b-1), tada m također može biti 4;

R¹ je vodik; aril; formil; C₁₋₆alkilkarbonil; C₁₋₆alkil; C₁₋₆alkiloksikarbonil; C₁₋₆alkil supstituiran s formilom, C₁₋₆alkilkarbonilom, C₁₋₆alkiloksikarbonilom, C₁₋₆alkilkarboniloksi; C₁₋₆alkiloksi C₁₋₆alkilkarbonil supstituiran s C₁₋₆alkiloksikarbonilom;

45 svaki R² je nezavisno hidroksi, halo, C₁₋₆alkil moguće supstituiran s cijano ili -C(=O)R⁶, C₃₋₇cikloalkil, C₂₋₆alkenil moguće supstituiran s jednim ili više halogenih atoma ili cijano, C₂₋₆alkinil moguće supstituiran s jednim ili više halogenih atoma ili cijano, C₁₋₆alkiloksikarbonil, karboksil, cijano, nitro, amino, mono- ili di (C₁₋₆alkil) amino, polihalometil, polihalometiltio, -S(=O)_pR⁶, -NH-S(=O)_pR⁶, -C(=O)R⁶, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -NHC(=O)R⁶, -C(=NH)R⁶ ili radikal formule



u kojem je svaki A₁ nezavisno N, CH ili CR⁶; i

A_2 je NH, O, S ili NR^6 ;

X_1 je $-NR^5$ -, $-NH-NH$ -, $-N=N$ -, $-O$ -, $-C(=O)$ -, C_{1-4} alkandiil, $-CHOH$ -, $-S$ -, $-S(=O)_p$ -, $-X_2-C_{1-4}$ alkandiil ili $-C_{1-6}$ alkandiil $-X_2$ -;

X_2 je $-NR^5$ -, $-NH-NH$ -, $-N=N$ -, $-O$ -, $-C(=O)$ -, $-CHOH$ -, $-S$ -, $-S(=O)_p$ -;

5 R^3 je NHR^{13} , $NR^{13}R^{14}$, $-C(=O)-NHR^{13}$, $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$, $-C(=O)-R^{15}$;

$-CH=N-NH-C(=O)-R^{16}$; C_{1-6} alkil supstituiran s jednim ili više supstituenata od kojih je svaki nezavisno izabran između cijano, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ alkila ili R^7 ; C_{1-6} alkil supstituiran s jednim ili više supstituenata od kojih je svaki nezavisno izabran između cijano, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ alkila ili R^7 i u kojem su 2 vodikova atoma vezana na isti ugljikov atom zamijenjena s C_{1-4} alkandiilom; C_{1-6} alkil supstituiran s hidroksi, a drugi supstituent je izabran između cijano, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ alkila ili R^7 ; C_{1-6} alkiloksi C_{1-6} alkil moguće supstituiran s jednim ili više supstituenata od kojih je svaki nezavisno izabran između cijano, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ alkila ili R^7 ; C_{2-6} alkenil supstituiran s jednim ili više supstituenata od kojih je svaki nezavisno izabran između halo, cijano, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ alkila ili R^7 ; C_{2-6} alkinil supstituiran s jednim ili više supstituenata od kojih je svaki nezavisno izabran između halo, cijano, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ alkila ili R^7 ;

15 $-C(=N-O-R^8)-C_{1-4}$ alkil; R^7 ili $-X_3-R^7$;

X_3 je $-NR^5$ -, $-NH-NH$ -, $-N=N$ -, $-O$ -, $-C(=O)$ -, $-S$ -, $-S(=O)_p$ -, $-X_2-C_{1-4}$ alkandiil- X_{2a} -, $-C_{1-4}$ alkandiil- X_{2b} - C_{1-4} alkandiil, $-C(=N-OR^8)-C_{1-4}$ alkandiil-;

s tim da je X_{2a} $-NH-NH$ -, $-N=N$ -, $-O$ -, $-C(=O)$ -, $-S$ -, $-S(=O)_p$ -; i

20 s tim da je X_{2b} $-NH-NH$ -, $-N=N$ -, $-C(=O)$ -, $-S$ -;

R^4 je halo, hidroksi, C_{1-6} alkil, C_{3-7} cikloalkil, C_{1-6} alkiloksi, cijano, nitro, polihalo C_{1-6} alkil, polihalo C_{1-6} alkiloksi, aminokarbonil, C_{1-6} alkiloksikarbonil, C_{1-6} alkilkarbonil, formil, amino, mono- ili di (C_{1-4} alkil) amino ili R^7 ;

25 R^5 je vodik; aril; formil; C_{1-6} alkilkarbonil; C_{1-6} alkil; C_{1-6} alkiloksikarbonil; C_{1-6} alkil supstituiran s formilom, C_{1-6} alkilkarbonilom, C_{1-6} alkiloksikarbonilom ili C_{1-6} alkilkarboniloksi; C_{1-6} alkiloksi C_{1-6} alkilkarbonil supstituiran s C_{1-6} alkiloksikarbonilom;

R^6 je C_{1-4} alkil, amino, mono- ili di (C_{1-4} alkil) amino ili polihalo C_{1-4} alkil;

30

R^7 je monociklički, biciklički ili triciklički zasićeni, djelomično zasićeni ili aromatski karbocikl ili monociklički, biciklički ili triciklički zasićeni, djelomično zasićeni ili aromatski heterocikl, u kojem karbociklički ili heterociklički prstenovi mogu biti supstituirani s jednim, dva, tri, četiri ili pet supstituenata od kojih je svaki nezavisno izabran između halo, hidroksi, merkapt, C_{1-6} alkila, hidroksi C_{1-6} alkila, amino C_{1-6} alkila, mono ili di (C_{1-6} alkil) amino C_{1-6} alkila, formila, C_{1-6} alkilkarbonila, C_{3-7} cikloalkila, C_{1-5} alkiloksi, C_{1-6} alkiloksikarbonila, C_{1-6} alkiltio, cijano, nitro, polihalo C_{1-6} alkila, polihalo C_{1-6} alkiloksi, aminokarbonila, $-CH(=N-O-R^8)$, R^{7a} , $-X_3-R^{7a}$ ili $R^{7a}-C_{1-4}$ alkila;

35

R^{7a} je monociklički, biciklički ili triciklički zasićeni, djelomično zasićeni ili aromatski karbocikl ili monociklički, biciklički ili triciklički zasićeni, djelomično zasićeni ili aromatski heterocikl, u kojem karbociklički ili heterociklički prstenovi mogu biti supstituirani s jednim, dva, tri, četiri ili pet supstituenata od kojih je svaki nezavisno izabran između halo, hidroksi, merkapt, C_{1-6} alkila, hidroksi C_{1-6} alkila, amino C_{1-6} alkila, mono ili di (C_{1-6} alkil) amino C_{1-6} alkila, formila, C_{1-6} alkilkarbonila, C_{3-7} cikloalkila, C_{1-6} alkiloksi, C_{1-6} alkiloksikarbonila, C_{1-6} alkiltio, cijano, nitro, polihalo C_{1-6} alkila, polihalo C_{1-6} alkiloksi, aminokarbonila, $-CH(=N-O-R^8)$;

40

45 R^8 je vodik, C_{1-4} alkil, aril ili aril C_{1-4} alkil;

R^9 i R^{10} svaki nezavisno je vodik; hidroksi; C_{1-6} alkil; C_{1-6} alkiloksi; C_{1-6} alkilkarbonil; C_{1-6} alkiloksikarbonil; amino; mono- ili di (C_{1-6} alkil) amino; mono- ili di (C_{1-6} alkil) aminokarbonil; $-CH(=NR^{11})$ ili R^7 , pri čemu svaka od gore spomenutih C_{1-6} alkilnih skupina može biti i to svaka posebno supstituirana s jednim ili dva supstituenta od kojih je svaki nezavisno izabran između hidroksi, C_{1-6} alkiloksi, hidroksi C_{1-6} alkiloksi, karboksila, C_{1-6} alkiloksikarbonila, cijano, amino, imino, mono- ili di (C_{1-6} alkil) amino, polihalometila, polihalometiloksi, polihalometiltio, $-S(=O)_pR^6$, $-NH-S(=O)_pR^6$, $-C(=O)R^6$, $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^6$, $-C(=NH)R^6$, R^7 ; ili R^9 i R^{10} mogu se uzeti zajedno kako bi oblikovali dvovalentni ili trovalentni radikal formule

50

$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ (d-1)

55 $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ (d-2)

$-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$ (d-3)

$-CH_2-CH_2-S-CH_2-CH_2-$ (d-4)

$-CH_2-CH_2-NR^{12}-CH_2-CH_2-$ (d-5)

$-CH_2-CH=CH-CH_2-$ (d-6)

60 $=CH-CH=CH-CH=CH-$ (d-7)

R^{11} je cijano; C_{1-4} alkil moguće supstituiran s C_{1-4} alkiloksi, cijano, amino, mono- ili di (C_{1-4} alkil) amino ili aminokarbonilom; C_{1-4} alkilkarbonil; C_{1-4} alkiloksikarbonil; aminokarbonil; mono- ili di (C_{1-4} alkil) aminokarbonil;

R¹² je vodik ili C₁₋₄alkil;

R¹³ i R¹⁴ je svaki nezavisno C₁₋₆alkil moguće supstituiran s cijano ili aminokarbonilom, C₂₋₆alkenil moguće supstituiran s cijano ili aminokarbonilom, C₂₋₆alkinil moguće supstituiran s cijano ili aminokarbonilom;

R¹⁵ je C₁₋₆alkil supstituiran s cijano ili aminokarbonilom;

R¹⁶ je C₁₋₆alkil moguće supstituiran s cijano ili aminokarbonilom, ili R⁷;

p je 1 ili 2;

aril je fenil ili fenil supstituiran s jednim, dva, tri, četiri ili pet supstituenata od kojih je svaki nezavisno izabran između halo, hidroksi, merkapt, C₁₋₆alkila, hidroksi C₁₋₆alkila, aminoC₁₋₆alkila, mono ili di (C₁₋₆alkil) aminoC₁₋₆alkila, C₁₋₆alkilkarbonila, C₃₋₇cikloalkila, C₁₋₆alkiloksi, C₁₋₆alkiloksikarbonila, C₁₋₆alkiltio, cijano, nitro, polihaloC₁₋₆alkila, polihaloC₁₋₆alkiloksi, aminokarbonila, R⁷ ili -X₃-R⁷.

Kako se prethodno i dalje rabi C₁₋₄alkil kao skupina ili dio skupine definira ugljikovodične radikale ravnog ili razgranatog lanca koji imaju od 1 do 4 ugljikova atoma kao što je metil, etil, propil, 1-metiletil, butil; C₁₋₆alkil kao skupina ili dio skupine definira ugljikovodične radikale ravnog ili razgranatog lanca koji imaju od 1 do 6 ugljikovih atoma kao što je skupina definirana za C₁₋₄alkil i pentil, heksil, 2-metilbutil i slično; C₂₋₆alkil kao skupina ili dio skupine definira ugljikovodične radikale ravnog ili razgranatog lanca koji imaju od 2 do 6 ugljikovih atoma kao što je etil, propil, 1-metiletil, butil, pentil, heksil, 2-metilbutil i slično; C₁₋₄alkandiil definira dvovalentne ugljikovodične radikale ravnog ili razgranatog lanca koji imaju od 1 do 4 ugljikova atoma kao što je metilen, 1,2-etandiil ili 1,2-etiliden, 1,3-propandiil ili 1,3-propiliden, 1,4-butandiil ili 1,4-butiliden i slično; C₃₋₇-cikloalkil znači ciklopropil, ciklobutil, ciklopentil, cikloheksil i cikloheptil; C₂₋₆alkenil definira ugljikovodične radikale ravnog ili razgranatog lanca koji imaju od 2 do 6 ugljikovih atoma koji sadrže dvostruku vezu kao što je etenil, propenil, butenil, pentenil, heksenil, i slično; C₂₋₆alkinil definira ugljikovodične radikale ravnog ili razgranatog lanca koji imaju od 2 do 6 ugljikovih atoma koji sadrže trostruku vezu kao što je etinil, propinil, butinil, pentinil, heksinil, i slično; monociklički, biciklički ili triciklički aromatski karbocikl predstavlja aromatski sistem prstena koji se sastoji od 1, 2 ili 3 prstena, spomenuti sistem prstena sastoji se samo od ugljikovih atoma i spomenuti sistem prstena sadrži samo jednostruke veze; monociklički, biciklički ili triciklički djelomično zasićeni karbocikl predstavlja sistem prstena koji se sastoji od 1, 2 ili 3 prstena, spomenuti sistem prstena sastoji se samo od ugljikovih atoma i uključuje barem jednu dvostruku vezu uz uvjet da sistem prstena nije aromatski sistem prstena; monociklički, biciklički ili triciklički aromatski karbocikl predstavlja aromatski sistem prstena koji se sastoji od 1, 2 ili 3 prstena, spomenuti sistem prstena sastoji se samo od ugljikovih atoma; pojam aromatski dobro je poznat osobi vičnoj struci i označava ciklički konjugirane sisteme od 4n + 2 elektrona, koji su s 6, 10, 14 itd. n-elektrona (Huckel-ovo pravilo); monociklički, biciklički ili triciklički zasićeni heterocikl predstavlja sistem prstena koji se sastoji od 1, 2 ili 3 prstena, i sadrži barem jedan heteroatom izabran između O, N ili S, spomenuti prstenasti sistem sadrži samo jednostruke veze; monociklički, biciklički ili triciklički djelomično zasićeni heterocikl predstavlja sistem prstena koji se sastoji od 1, 2 ili 3 prstena, i sadrži barem jedan heteroatom izabran između O, N ili S, i barem jednu dvostruku vezu uz uvjet da sistem prstena nije aromatski sistem prstena; monociklički, biciklički ili triciklički aromatski heterocikl predstavlja aromatski sistem prstena koji se sastoji od 1, 2 ili 3 prstena, i sadrži barem jedan heteroatom izabran između O, N ili S.

Posebni primjeri monocikličkih, bicikličkih ili tricikličkih zasićenih karbocikla su ciklopropil, ciklobutil, ciklopentil, cikloheksil, cikloheptil, ciklooktil, biciklo[4,2,0,]oktanil, ciklononanil, ciklodekani, dekahidronaftalenil, tetradekahidroantracenil i slično.

Posebni primjeri monocikličkih, bicikličkih ili tricikličkih djelomično zasićenih karbocikla su ciklopropenil, ciklobutenil, ciklopentenil, cikloheksenil, cikloheptenil, ciklooktenil, bicikle[4,2,0,]oktenil, ciklononenil, ciklodekenil, oktahidronaftalenil, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenil 1,2,3,4,4a,9,9a,10-oktahidro-antracenil i slično.

Posebni primjeri monocikličkih, bicikličkih ili tricikličkih aromatskih karbocikla su fenil, naftalenil, antracenil.

Posebni primjeri monocikličkih, bicikličkih ili tricikličkih zasićenih heterocikla su tetrahidrofurani, pirolidinil, dioksolanil, imidazolidinil, tiazolidinil, tetrahidrotienil, dihidrooksazolil, izotiazolidinil, izoksazolidinil, oksadiazolidinil, triazolidinil, tiadiazolidinil, pirazolidinil, piperidinil, heksahidropirimidinil, heksahidropirazinil, dioksanil, morfolinil, ditianil, tiomorfolinil, piperazinil, tritianil, dekahidrokinolinil, oktahidroindolil i slično.

Posebni primjeri monocikličkih, bicikličkih ili tricikličkih djelomično zasićenih heterocikla su pirolinil, imidazolinil, pirazolinil, 2,3-dihidrobenzofuranil, 1,3-benzodioksolil, 2,3-dihidro-1,4-benzodioksinil, indolinil i slično.

Posebni primjeri monocikličkih, bicikličkih ili tricikličkih aromatskih heterocikla su azetil, oksetilidenil, pirolil, furil, tienil, imidazolil, oksazolil, izoksazolil, tiazolil, izotiazolil, pirazolil, triazolil, tiadiazolil, oksadiazolil, tetrazolil, piridil,

pirimidinil, pirazinil, piridazinil, triazinil, piranil, benzofuril, izobenzofuril, benzotienil, , izobenzotienil, indolizinil, indolil, izoindolil, benzoksazolil, benzoimidazolil, indazolil, benzoizoksazolil, benzoizotiazolil, benzopirazolil, benzoksadiazolil, benzotiadiazolil, benzotriazolil, purinil, kinolinil, izokinolinil, cinolinil, kinolizinil, ftalazinil, kinoksalinil, kinazolinil, naftiridinil, pteridinil, benzopirariil, pirolopiridil, tienopiridil, furopiridil, izotiazolopiridil, tiazolopiridil, izoksazolopiridil, oksazolopiridil, pirazolopiridil, imidazopiridil, pirolopirazinil, tienopirazinil, furopirazinil, izotiazolopirazinil, tiazolopirazinil, izoksazolopirazinil, oksazolopirazinil, pirazolopirazinil, imidazopirazinil, pirolopirimidinil, tienopirimidinil, furopirimidinil, izotiazolopirimidinil, tiazolopirimidinil, izoksazolopirimidinil, oksazolopirimidinil, pirazolopirimidinil, imidazopirimidinil, pirolopiridazinil, tienopiridazinil, furopiridazinil, izotiazolopiridazinil, tiazolopiridazinil, izoksazolopiridazinil, oksazolopiridazinil, pirazolopiridazinil, imidazopiridazinil, oksadiazolopiridil, tiadiazolopiridil, triazolopiridil, oksadiazolopirazinil, tiadiazolopirazinil, triazolopirazinil, oksadiazolopirimidinil, tiadiazolopirimidinil, triazolopirimidinil, oksadiazolopiridazinil, tiadiazolopiridazinil, triazolopiridazinil, imidazooksazolil, imidazotiazolil, imidazoimidazolil, izoksazolotriazinil, izotiazolotriazinil, pirazolotriazinil, oksazolotriazinil, tiazolotriazinil, imidazotriazinil, oksadiazolotriazinil, tiadiazolotriazinil, triazolotriazinil, karbazolil, akridinil, fenazinil, fenothiazinil, fenoksazinil i slično.

Kako se prethodno rabi, član (=O) oblikuje karbonilni dio kada je vezan na ugljikov atom, sulfoksidni dio kada je vezan na atom sumpora, a sulfonilni dio kada su dva od spomenutih članova vezana na sumporov atom.

Pojam halo znači fluoro, kloro, bromo i jodo. Kako se rabi u prethodno i dalje u tekstu, polihalometil kao skupina ili dio skupine definiran je kao mono- ili polihaloapstituirani metil, posebno metil s jednim ili više fluoro atoma, primjerice, difluormetil ili trifluormetil; polihaloC₁₋₄alkil ili polihaloC₁₋₆alkil kao skupina ili dio skupine definiran je kao mono- ili polihalosupstituirani C₁₋₄alkil ili C₁₋₆alkil, primjerice, skupine definirane u halometilu, 1,1-difluoro-etilu i slično. U slučaju kada je na alkilnu skupinu vezano više od jednog halogenog atoma unutar definicije polihalometila, polihaloC₁₋₄alkila ili polihaloC₁₋₆alkila, oni mogu biti jednaki ili različiti.

Za pojam heterocikl u definiciji R⁷ ili R^{7a} podrazumijeva se da uključuje sve moguće izomerne oblike heterocikla, na primjer, pirolil obuhvaća 1H-pirolil i 2H-pirolil.

Karbocikl ili heterocikl u definiciji R⁷ ili R^{7a} može biti vezan na ostatak molekule formule (I) preko bilo kojeg ugljika ili heteroatoma iz prstena kako je prikladno, ako drugačije nije specificirano. Stoga, na primjer, kada je heterocikl imidazolil, on može biti 1-imidazolil, 2-imidazolil, 4-imidazolil i slično, ili kada je karbocikl naftalenil, on može biti 1-naftalenil, 2-naftalenil i slično.

Kada se bilo koja varijabla (npr. R⁷, X₂) pojavljuje više nego jednom u bilo kojem sastavu, svaka definicija je nezavisna.

Dužine povučene od supstituenata u sisteme prstenova ukazuju da veza može biti na bilo koji prikladni atom iz prstena. Za terapijsku uporabu, soli spojeva formule (I) su one u kojima je protuion farmaceutski prihvatljiv. Međutim, soli kiselina i baza koje nisu farmaceutski prihvatljive također mogu naći primjenu, primjerice, u pripravljanju ili pročišćavanju farmaceutski prihvatljivog spoja. Sve soli, bilo farmaceutski prihvatljive ili ne nalaze se unutar dosega predloženog izuma.

Za farmaceutski prihvatljive adicijske soli kako je gore navedeno podrazumijeva se da obuhvaćaju terapijski aktivne netoksične oblike kiselinskih adicijskih soli koje spojevi formule (I) mogu oblikovati. Potonje se prikladno mogu dobiti obradom bazičnog oblika s takvim prikladnim kiselinama kao što su anorganske kiseline, primjerice halovodične kiseline, npr. klorovodična, bromovodična i slično; sulfatna kiselina; nitratna kiselina; fosfatna kiselina i slično; ili organske kiseline, primjerice, octena, propan, hidroksiocetna, 2-hidroksiopropan, 2-oksopropan, oksalna, malonska, jantarna, maleinska, fumarna, jabučna, vinska, 2-hidroksi-1,2,3-propantrikarboksilna, metansulfonska, etansulfonska, benzensulfonska, 4-metilbenzensulfonska, cikloheksansulfaminska, 2-hidroksibenzojeva, 4-amino-2-hidroksibenzojeva i slične kiseline. Obrnuto, oblik soli može se pretvoriti obradom s alkalijama u slobodni bazični oblik.

Spojevi formule (I) koji sadrže kiselinske protone mogu se pretvoriti u njihove terapijski aktivne netoksične oblike metalnih ili aaminskih adicijskih soli obradom s odgovarajućim organskim ili anorganskim bazama. Odgovarajući bazični oblici soli obuhvaćaju, primjerice, amonijeve soli, soli alkalijских i zemnoalkalijских metala, npr. litijeve, natrijeve, kalijeve, magnezijeve, kalcijeve soli i slično, soli s organskim bazama, npr. primarni, sekundarni i terciarni alifatski i aromatski amini kao što je metilamin, etilamin, propilamin, izopropilamin, četiri izomera butilamina, dimetilamin, dietilamin, dietanolamin, dipropilamin, diizopropilamin, di-n-butilamin, pirolidin, piperidin, morfolin, trimetilamin, trietilamin, tripropilamin, kinuklidin, piridin, Jcinolin i izokinolin, benzatin, N-metil-D-glukamin, 2-amino-2-(hidroksimetil)-1,3-propandiol, hidrabaminske soli, i soli s aminokiselinama kao što je, primjerice, arginine, lizin i slično.

Obrnuto, oblik soli može se pretvoriti obradom s kiselinom u slobodni kiselinski oblik.

Pojam adicijska sol također obuhvaća hidratne i solvatne adicijske oblike koje spojevi formule (I) mogu oblikovati. Primjeri takvih oblika su npr. hidrati, alkoholi i slično.

5 Pojam "kvaterni amin" kako se prethodno rabi definira kvaterni amonijeve soli koje spojevi formule (I) mogu oblikovati reakcijom između bazičnog dušika spoja formule (I) i odgovarajućeg kvaternizirajućeg sredstva, kao što je, primjerice, moguće supstituirani alkilhalid, arilhalid ili arilalkilhalid, npr. metiljodid ili benziljodid. Također se mogu upotrijebiti ostali reaktantni s dobrim izlaznim skupinama, kao što su alkil trifluormetansulfonati, alkil metansulfonati, i alkil p-toluensulfonati. Kvaterni amin ima pozitivno nabijeni dušik.

10 Farmaceutski prihvatljivi protuioni uključuju kloro, bromo, jodo, trifluoracetat i acetat. Odabrani protuion može se uvesti pomoću ionskih izmjeničnih smola.

Podrazumijeva se da N-oksidni oblici predloženih spojeva obuhvaćaju spojeve formule (I) u kojima je jedan ili nekoliko tercijarnih dušikovih atoma oksidirano u takozvani N-oksid.

15 Primijetiti će se da neki od spojeva formule (I) i njihovi N-oksidi, adicijske soli, kvaterni amini i stereokemijski izomerni oblici mogu sadržavati jedan ili više kiralnih centara i postojati u stereokemijski izomernim oblicima.

20 Pojam "stereokemijski izomerni oblici" kako se prethodno rabi definira sve moguće stereoisomernne oblike koje spojevi formule (I), njihovi N-oksidi, adicijske soli, kvaterni amini ili fiziološki funkcionalni derivati mogu imati.

25 Ako drugačije nije spomenuto ili naznačeno, kemijska oznaka spojeva označava smjesu svih mogućih stereokemijski izomernih oblika, spomenute smjese sadrže sve diastereomere i enantiomere bazične molekularne strukture, i kao što je svaki od pojedinačnih izomernih oblika formule (I) i njihovih N-oksida, soli, solvata ili kvaternih amina u biti čist, tj. pomiješan s manje od 10%, poželjno manje od 5%, naročito manje od 2%, a najpovoljnije manje od 1% ostalih izomera. Stoga, kada je spoj formule (I) primjerice označen s (E), to znači da spoj u biti nema (Z) izomera.

30 Posebno, stereogeni centri mogu imati R- ili S-konfiguraciju; supstituenti na dvovalentnim cikličkim (djelomično) zasićenim radikalima mogu imati ili cis- ili trans konfiguraciju. Spojevi koji uključuju dvostruke veze mogu imati E (entgegen) ili Z (zusammen)-stereokemiju na spomenutoj dvostrukoj vezi. Pojmovi cis, trans, R, S, E i Z dobro su poznati osobi vičnoj struci.

Očito je da su stereokemijski izomerni oblici spojeva formule (I) nalaze unutar dosega ovog izuma.

35 Za neke spojeve formule (I), njihove predlijeckove, N-oksidi, soli, solvate, kvaterni amine ili metalne komplekse i intermedijare koji se koriste u njihovom pripravljanju, apsolutna stereokemijska konfiguracija nije eksperimentalno određena.

40 U tim slučajevima stereoisomerni oblik koji je izoliran prvi označen je kao "A", a drugi kao "B", bez daljnjeg osvrta na stvarnu stereokemijsku konfiguraciju. Međutim, spomenuti "A" i "B" stereoisomerni oblici mogu se nedvosmisleno karakterizirati primjerice njihovom optičkom rotacijom u slučaju "A" i "B" imaju enantiomerni odnos. Osoba vična struci može odrediti apsolutnu konfiguraciju takvih spojeva koristeći u struci poznate postupke kao što je, primjerice, rendgenska difrakcija. U slučaju kada su "A" i "B" stereoisomernne smjese, oni se mogu dalje razdvojiti pri čemu su frakcije izolirane prve označene s "A1" i "B1", a druge kao "A2" i "B2", bez daljnjeg osvrta na stvarnu stereokemijsku konfiguraciju.

Neki od spojeva formule (I) također mogu postojati u svom tautomernom obliku. Za takve oblike, iako nije eksplicitno naznačeno u gornjoj formuli podrazumijeva se da se nalaze unutar dosega predloženog izuma.

50 Bilo kada se rabi dalje u tekstu, podrazumijeva se da pojam "spojevi formule (I)" također uključuje njihove N-oksidne oblike, soli, kvaterni amine i njihove stereokemijski izomernne oblike. Od posebnog interesa su oni spojevi formule (I) koji su stereokemijski čisti.

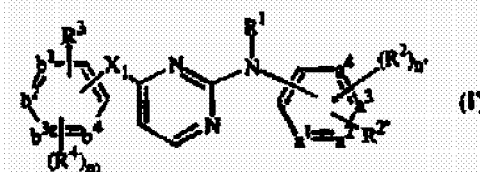
55 Bilo kada se prethodno rabi ili dalje u tekstu da se supstituenti mogu izabrati svaki nezavisno s popisa brojnih definicija, kao što je na primjer, za R^9 i R^{10} , misli se na sve moguće kombinacije koje su kemijski moguće i koje dovode do kemijski stabilnih molekula.

60 Posebna skupina spojeva su oni spojevi formule (I) u kojima je R^3 C_{1-6} alkil supstituiran s barem jednim supstituentom izabranim između cijano, aminokarbonila, NR^9R^{10} ili R^7 ; C_{1-6} alkil supstituiran s barem jednim supstituentom izabranim između cijano, aminokarbonila, NR^9R^{10} ili R^7 i pri čemu su 2 vodikova atoma vezana na isti ugljikov atom zamijenjena s C_{1-4} alkandilom; C_{1-6} alkil supstituiran s hidroksi i drugim supstituentom izabranim između cijano, aminokarbonila, NR^9R^{10} ili R^7 ; C_{1-6} alkiloksi- C_{1-6} alkil supstituiran s barem jednim supstituentom izabranim između cijano,

aminokarbonila, NR^9R^{10} ili R^7 ; C_{2-6} alkenil supstituiran s barem jednim supstutientom izabranim između cijano, aminokarbonila, NR^9R^{10} ili R^7 ; C_{2-6} alkinil supstituiran s barem jednim supstutientom izabranim između cijano, aminokarbonila, NR^9R^{10} ili R^7 ; $-\text{C}(=\text{N}-\text{O}-\text{R}^8)-\text{C}_{1-4}$ alkil; R^7 ili $-\text{X}_3-\text{R}^7$; R^4 je halo, hidroksi, C_{1-6} alkil, C_{3-7} cikloalkil, C_{1-6} alkiloksi, cijano, nitro, polihalo C_{1-6} alkil, polihalo C_{1-6} alkiloksi, aminokarbonil, C_{1-6} alkiloksikarbonil, C_{1-6} alkilkarbonil, formil, amino, mono- ili di (C_{1-4} alkil) amino; R^7 je monociklički, biciklički ili triciklički zasićeni, djelomično zasićeni ili aromatski karbocikl ili monociklički, biciklički ili triciklički zasićeni, djelomično zasićeni ili aromatski heterocikl, pri čemu svaki od spomenutih karbocikličkih ili heterocikličkih sistema prstenova može biti supstituiran s jednim, dva, tri, četiri ili pet svaki je nezavisno izabran između halo, hidroksi, merkpto, C_{1-6} alkil, hidroksi C_{1-6} alkil, amino C_{1-6} alkil, mono ili di(C_{1-6} alkil)amino C_{1-6} alkil, C_{1-6} alkilkarbonil, C_{3-7} cikloalkil, C_{1-6} alkiloksi, C_{1-6} alkiloksikarbonil, C_{1-6} alkiltio, cijano, nitro, polihalo C_{1-6} alkil, polihalo C_{1-6} alkiloksi, aminokarbonil, R^{7a} , $-\text{X}_3-\text{R}^{7a}$ ili $\text{R}^{7a}-\text{C}_{1-4}$ alkil; R^{7a} je monociklički, biciklički ili triciklički zasićeni, djelomično zasićeni ili aromatski karbocikl ili monociklički, biciklički ili triciklički zasićeni, djelomično zasićeni ili aromatski heterocikl, pri čemu se svaki od spomenutih karbocikličkih ili heterocikličkih sistema prstenova može supstituirati s jednim, dva, tri, četiri ili pet supstutienata od kojih je svaki nezavisno izabran između halo, hidroksi, merkpto, C_{1-6} alkila, hidroksi C_{1-6} alkila, amino C_{1-6} alkila, mono ili di (C_{1-6} alkil)amino C_{1-6} alkila, C_{1-6} alkilkarbonila, C_{3-7} cikloalkila, C_{1-6} alkiloksi, C_{1-6} alkiloksikarbonila, C_{1-6} alkiltio, cijano, nitro, polihalo C_{1-6} alkila, polihalo C_{1-6} alkiloksi, aminokarbonila; R^9 i R^{10} je svaki nezavisno vodik; hidroksi; C_{1-6} alkil; C_{1-6} alkiloksi; C_{1-6} alkilkarbonil; C_{1-6} alkiloksikarbonil; amino; mono- ili di(C_{1-6} alkil) amino; mono- ili di (C_{1-6} alkil) aminokarbonil ili R^7 , pri čemu je svaka od gore spomenutih C_{1-6} alkilnih može i to svaka pojedinačno supstituirati s jednim ili dva supstutienta od kojih je svaki nezavisno izabran između hidroksi, C_{1-6} alkiloksi, hidroksi C_{1-6} alkiloksi, karboksila, C_{1-6} alkiloksikarbonila, cijano, amino, imino, mono- ili di(C_{1-6} alkil)amino, polihalometila, polihaloaetiloksi, polihalometiltio, $-\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^6$, $-\text{NH}\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^6$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHNH}_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^6$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{R}^6$, R^7 .

Zanimljivu skupinu spojeva čine oni spojevi formule (I) u kojima $-\text{a}^1=\text{a}^2-\text{a}^3=\text{a}^4-$ predstavlja divalentni radikal formule $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ (a-1).

Također zanimljivu skupinu spojeva čine oni spojevi formule (I) koji imaju formulu

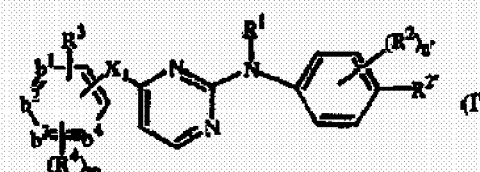


njihovi N-oksidi, farmaceutski prihvatljive adicijske soli, kvaterni amini ili stereokemijski izomerni oblici, pri čemu su $-\text{a}^1=\text{a}^2-\text{a}^3=\text{a}^4-$, $-\text{b}^1=\text{b}^2-\text{b}^3=\text{b}^4-$, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m i X_1 kako su gore definirani;

n^1 je 0, 1, 2 ili 3 i u slučaju kada je $-\text{a}^1=\text{a}^2-\text{a}^3=\text{a}^4-$ (a-1), tada n^1 također može biti 4;

R^{2^1} je halo, C_{1-6} -alkil, trihalometil, cijano, aminokarbonil, C_{1-6} alkil supstituiran s čajano ili aminokarbonilom; uz uvjet da se R^{2^1} nalazi na para položaju s obzirom na skupinu NR^1 .

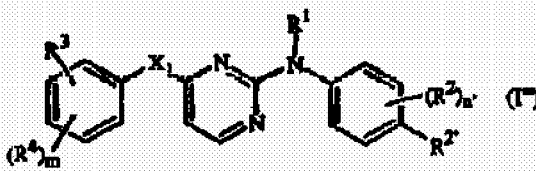
Drugu zanimljivu skupinu spojeva čine oni spojevi formule (I) koji imaju formulu



njihovi N-oksidi, farmaceutski prihvatljive adicijske soli, kvaterni amini ili stereokemijski izomerni oblici, pri čemu su $-\text{b}^1=\text{b}^2-\text{b}^3=\text{b}^4-$, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m i X_1 kako su gore definirani; n^1 je 0, 1, 2, 3 ili 4;

R^{2^1} je halo, C_{1-6} -alkil, trihalometil, cijano, amino karboni I, C_{1-6} alkil supstituiran s cijano ili aminokarbonilom;

Daljnju zanimljivu skupinu spojeva čine oni spojevi formule (I) koji imaju formulu



njihovi N-oksidi, farmaceutski prihvatljive adicijske soli, kvaterni amini ili stereokemijski izomerni oblici, pri čemu su R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , i X_1 kako su gore definirani;

n^1 je 0, 1, 2, 3 ili 4;

R^{2^1} je halo, C_{1-6} -alkil, trihalometil, trihalometiloksi, cijano, aminokarbonil, C_{1-6} alkil supstituiran s cijano ili aminokarbonilom;

Također su posebni spojevi oni spojevi formule (I), (I'), (I'') ili (I''') za koje se može primijeniti jedan ili gdje je moguće više uvjeta:

- 5 a) m je 1, 2 ili 3, posebno 2 ili 3, posebno 2, a još povoljnije je da m iznosi 2, a spomenuta 2 supstituenta R^4 nalaze se na položaju 2 i 6 (orto položaj) s obzirom na dio X_1 ;
- b) m je 1, 2 ili 3 i R^3 se nalazi na položaju 4 (para položaj) s obzirom na dio X_1 ;
- c) X^1 je $-NR^5-$, $-NH-NH-$, $-N=N-$, $-O-$, $-C(O)-$, C_{1-4} -alkandiil, $-CHOH-$, $-S(=O)_p-$, $-X^2-C_{1-4}$ -alkandiil- ili $-C_{1-4}$ -alkandiil- $-X_2-$;
- d) gdje je primjenjivo n' je 0;
- 10 e) gdje je primjenjivo n je 1 i spomenuti supstituent R^2 nalazi se na položaju 4 (para položaj) s obzirom na NR^1 -povezni dio;
- f) R^2 je hidroksi, halo, C_{1-6} -alkil moguće supstituiran s cijano ili $-C(=O)R^6$, C_{3-7} -cikloalkil, C_{2-6} -alkenil moguće supstituiran s jednim ili više halogenih atoma ili cijano, C_{2-6} -alkinil moguće supstituiran s jednim ili više halogenih atoma ili cijano, C_{1-6} -alkiloksikarbonil, karboksil, cijano, nitro, amino, imino, mono- ili di(C_{1-6} alkil)amino,
- 15 polihalometil, polihalometiltio, $-S(=O)_pR^6$, $-NH-S(=O)_pR^6$, $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^6$, $-C(=NH)R^6$ ili radikal formule



u kojoj je svaki A_1 nezavisno N, CH ili CR^6 ; i
 A_2 je NH, O, S ili NR^6 ;

- 20 g) R^2 je halo, C_{1-6} alkil, trihalometil, cijano, C_{1-6} -alkil supstituiran s cijano ili aminokarbonilom;
- h) R^2 je cijano, aminokarbonil ili C_{1-6} -alkil supstituiran s cijano ili aminokarbonilom, posebno cijano;
- i) R^2 je cijano, aminokarbonil ili C_{1-6} -alkil supstituiran s cijano ili aminokarbonilom, posebno cijano.

Povoljno ostvarenje obuhvaća one spojeve formule (I), (I'), (I'') ili (I''') u kojima je R^3 NHR^{13} , $NR^{13}R^{14}$; $-C(=O)-NHR^{13}$;

25 $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$; $-C(=O)-R^{15}$; $-CH=N-NH-C(=O)-R^{16}$; C_{2-6} -alkil supstituiran s cijano ili aminokarbonilom; C_{1-6} -alkil supstituiran s NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^{9a}R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ -alkilom ili R^7 ; C_{1-6} -alkil supstituiran s jednim ili više supstituenata od kojih je svaki nezavisno izabran između cijano, NR^9R^{10} , $-C(O)-NR^9R^{10}$, $-C(O)-C_{1-6}$ -alkila ili R^7 ; C_{1-6} -alkil supstituiran s jednim ili više supstituenata od kojih je svaki nezavisno izabran između cijano, NR^9R^{10} , $-C(=O)R^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ -alkila ili R^7 i pri čemu su 2 atoma vodika vezana na isti ugljikov atom zamijenjena s C_{1-6} -alkandiilom; C_{1-6} -alkil supstituiran s hidroksi, a drugi supstituent je izabran između cijano, NR^9R^{10} ,

30 $-C(=O)R^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ -alkila ili R^7 ; C_{1-6} -alkiloksi C_{1-6} -alkil moguće supstituiran s jednim ili više supstituenata od kojih je svaki nezavisno izabran između cijano, NR^9R^{10} , $-C(=O)R^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ -alkila ili R^7 ; C_{2-6} -alkenil supstituiran s jednim ili više supstituenata od kojih je svaki nezavisno izabran između halo, cijano, NR^9R^{10} , $-C(=O)R^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ -alkila ili R^7 ; C_{2-6} -alkinil supstituiran s jednim ili više supstituenata od kojih je svaki nezavisno izabran između

35 halo, cijano, NR^9R^{10} , $-C(=O)R^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ -alkila ili R^7 ; $-C(=N-O-R^8)-C_{1-4}$ -alkil; R^7 ili $-X_3-R^7$; uz R^{9a} predstavlja hidroksi; C_{1-6} -alkil; C_{1-6} -alkiloksi; C_{1-6} -alkilkarbonil; C_{1-6} -alkiloksikarbonil; amino; mono- ili di (C_{1-6} -alkil) amino; mono- ili di (C_{1-6} -alkil) aminokarbonil, $-CH(=NR^{11})$ ili R^7 , pri čemu se svaka od gore spomenutih C_{1-6} -alkilnih skupina u definiciji R^{9a} može, i to svaka pojedinačno, supstituirati s jednim ili dva supstituenta od kojih je svaki nezavisno izabran između hidroksi, C_{1-6} -alkiloksi, hidroksi C_{1-6} -alkiloksi, karboksila, C_{1-6} -alkiloksikarbonila, cijano, amino, imino, mono-

40 - ili di(C_{1-4} -alkil)amino, polihalometila, polihalometiloksi, polihalometiltio, $-S(=O)_pR^6$, $-NH-S(=O)_pR^6$, $-C(=O)R^6$, $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^6$, $-C(=NH)R^6$, R^7 ; R^{9a} također se može uzeti zajedno s R^{10} i oblikovati dvovalentni ili trovalentni radikal formule (d-1), (d-2), (d-3), (d-4), (d-5), (d-6) ili (d-7) kako je gore definirano.

Daljnju zanimljivu skupinu spojeva čine oni spojevi formule (I), (I'), (I'') ili (I''') u kojima je R^3 NHR^{13} ; $NR^{13}R^{14}$;

45 $-C(=O)-NHR^{13}$; $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$; $-C(=O)-R^{15}$; $-CH=N-NH-C(=O)-R^{16}$; C_{1-6} -alkil supstituiran s NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^{9a}R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ -alkilom ili R^7 ; C_{1-6} -alkil supstituiran s dva ili više supstituenata od kojih je svaki nezavisno izabran između cijano, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ -alkila ili R^7 ; C_{1-6} -alkil supstituiran s jednim ili više supstituenata od kojih je svaki nezavisno izabran između cijano, NR^9R^{10} , $-C(=O)R^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ -alkila ili R^7 i pri čemu su 2 atoma vodika vezana na isti ugljikov atom zamijenjena s C_{1-4} -alkandiilom; C_{1-6} -alkil supstituiran s hidroksi, a drugi supstituent je izabran između cijano, NR^9R^{10} ,

50 $-C(=O)R^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ -alkila ili R^7 ; C_{1-6} -alkiloksi C_{1-6} -alkil moguće supstituiran s jednim ili više supstituenata od kojih je svaki nezavisno izabran između cijano, NR^9R^{10} , $-C(=O)R^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ -alkila ili R^7 ; C_{2-6} -alkenil supstituiran s jednim ili više supstituenata od kojih je svaki nezavisno izabran između halo, cijano, NR^9R^{10} , $-C(=O)R^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ -alkila ili R^7 ; $-C(=N-O-R^8)-C_{1-4}$ -alkil; R^7 ili $-X_3-R^7$; uz R^{9a} predstavlja hidroksi; C_{1-6} -alkil; C_{1-6} -alkiloksi; C_{1-6} -alkilkarbonil; C_{1-6} -alkiloksikarbonil; amino; mono- ili di (C_{1-6} -alkil) amino; mono- ili di (C_{1-6} -alkil)aminokarbonil, $-CH(=NR^{11})$ ili R^7 , pri čemu se svaka od gore spomenutih C_{1-6} -alkilnih skupina u definiciji R^{9a} može, i to svaka pojedinačno, supstituirati s jednim ili dva supstituenta od kojih je svaki nezavisno izabran

između hidroksi, C₁₋₆-alkiloksi, hidroksiC₁₋₆-alkiloksi, karboksila, C₁₋₆-alkiloksikarbonila, cijano, amino, imino, mono - ili di (C₁₋₄-alkil)amino, polihalometila, polihalometiloksi, polihalometiltio, -S(=O)_pR⁶, -NH-S(=O)_pR⁶, -C(=O)R⁶, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -NHC(=O)R⁶, -C(-NH)R⁶, R⁷; R^{9a} također se može uzeti zajedno s R¹⁰ i oblikovati dvovalentni ili trovalentni radikal formule (d-1), (d-2), (d-3), (d-4), (d-5), (d-6) ili (d-7) kako je gore definirano.

5

Također zanimljivu skupinu spojeva čine oni spojevi formule (I), (I'), (I'') ili (I''') u kojima je R³ -CH=N-NH-C(=O)-R¹⁶; C₁₋₆-alkil supstituiran s NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR^{9a}R¹⁰, -C(=O)-C₁₋₆-alkilom ili R⁷; C₁₋₆-alkil supstituiran s dva ili više supstituenata od kojih je svaki nezavisno izabran između cijano, NR⁹R¹⁰, -C(-O)-NR⁹R¹⁰, -C(-O)-C₁₋₆-alkila ili R⁷; C₁₋₆-alkil supstituiran s jednim ili više supstituenata od kojih je svaki nezavisno izabran između cijano, NR⁹R¹⁰, -C(=O)R⁹R¹⁰, -C(=O)-C₁₋₆-alkila ili R⁷ i pri čemu su 2 atoma vodika vezana na isti ugljikov atom zamijenjena s C₁₋₄-alkandiilom; C₁₋₆-alkil supstituiran s hidroksi, a drugi supstituent je izabran između cijano, NR⁹R¹⁰, -C(=O)R⁹R¹⁰, -C(=O)-C₁₋₆-alkila ili R⁷; C₁₋₆-alkiloksiC₁₋₆-alkil moguće supstituiran s jednim ili više supstituenata od kojih je svaki nezavisno izabran između cijano, NR⁹R¹⁰, -C(=O)R⁹R¹⁰, -C(=O)-C₁₋₆-alkila ili R⁷; C₂₋₆-alkenil supstituiran s jednim ili više supstituenata od kojih je svaki nezavisno izabran između halo, cijano, NR⁹R¹⁰, -C(=O)R⁹R¹⁰, -C(=O)-C₁₋₆-alkila ili R⁷; C₂₋₆-alkinil supstituiran s jednim ili više supstituenata od kojih je svaki nezavisno izabran između halo, cijano, NR⁹R¹⁰, -C(=O)R⁹R¹⁰, -C(=O)-C₁₋₆-alkila ili R⁷; -C(=N-O-R⁸)-C₁₋₄-alkil; R⁷ ili -X₃-R⁷; uz R^{9a} kako je gore definirano.

15

Drugu zanimljivu skupinu spojeva čine oni spojevi formule (I), (I'), (I'') ili (I''') u kojima je R³ NHR¹³; NR¹³R¹⁴; -C(=O)-NHR¹⁵; C₁₋₆-alkil supstituiran s jednim ili više supstituenata od kojih je svaki nezavisno izabran između cijano, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-C₁₋₆-alkila ili R⁷; C₁₋₆-alkil supstituiran s jednim ili više supstituenata od kojih je svaki nezavisno izabran između cijano, NR⁹R¹⁰, -C(=O)R⁹R¹⁰, -C(=O)-C₁₋₆-alkila ili R⁷ i pri čemu su 2 atoma vodika vezana na isti ugljikov atom zamijenjena s C₁₋₄-alkandiilom; C₁₋₆-alkil supstituiran s hidroksi, a drugi supstituent je izabran između cijano, NR⁹R¹⁰, -C(=O)R⁹R¹⁰, -C(=O)-C₁₋₆-alkila ili R⁷; C₁₋₆-alkiloksiC₁₋₆-alkil moguće supstituiran s jednim ili više supstituenata od kojih je svaki nezavisno izabran između cijano, NR⁹R¹⁰, -C(=O)R⁹R¹⁰, -C(=O)-C₁₋₆-alkila ili R⁷; C₂₋₆-alkenil supstituiran s jednim ili više supstituenata od kojih je svaki nezavisno izabran između halo, cijano, NR⁹R¹⁰, -C(=O)R⁹R¹⁰, -C(=O)-C₁₋₆-alkila ili R⁷; C₂₋₆-alkinil supstituiran s jednim ili više supstituenata od kojih je svaki nezavisno izabran između halo, cijano, NR⁹R¹⁰, -C(=O)R⁹R¹⁰, -C(=O)-C₁₋₆-alkila ili R⁷; -C(=N-O-R⁸)-C₁₋₄-alkil; R⁷ ili -X₃-R⁷.

20

25

Također zanimljivi su oni spojevi formule (I), (I'), (I'') ili (I''') u kojima je R³ C₁₋₆-alkil supstituiran s NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR^{9a}R¹⁰, -C(=O)-C₁₋₆-alkilom ili R⁷; C₁₋₆-alkil supstituiran s dva ili više supstituenata od kojih je svaki nezavisno izabran između cijano, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-C₁₋₆-alkila ili R⁷; C₁₋₆-alkil supstituiran s jednim ili više supstituenata od kojih je svaki nezavisno izabran između cijano, NR⁹R¹⁰, -C(=O)R⁹R¹⁰, -C(=O)-C₁₋₆-alkila ili R⁷ i pri čemu su 2 atoma vodika vezana na isti ugljikov atom zamijenjena s C₁₋₄-alkandiilom; C₁₋₆-alkil supstituiran s hidroksi, a drugi supstituent je izabran između cijano, NR⁹R¹⁰, -C(=O)R⁹R¹⁰, -C(=O)-C₁₋₆-alkila ili R⁷; C₁₋₆-alkiloksiC₁₋₆-alkil moguće supstituiran s jednim ili više supstituenata od kojih je svaki nezavisno izabran između cijano, NR⁹R¹⁰, -C(=O)R⁹R¹⁰, -C(=O)-C₁₋₆-alkila ili R⁷; C₂₋₆-alkenil supstituiran s jednim ili više supstituenata od kojih je svaki nezavisno izabran između halo, cijano, NR⁹R¹⁰, -C(=O)R⁹R¹⁰, -C(=O)-C₁₋₆-alkila ili R⁷; C₂₋₆-alkinil supstituiran s jednim ili više supstituenata od kojih je svaki nezavisno izabran između halo, cijano, NR⁹R¹⁰, -C(=O)R⁹R¹⁰, -C(=O)-C₁₋₆-alkila ili R⁷; -C(=N-O-R⁸)-C₁₋₄-alkil; R⁷ ili -X₃-R⁷; uz R^{9a} kako je gore definirano.

35

40

Također zanimljivi su oni spojevi formule (I), (I'), (I'') ili (I''') u kojima je R³ C₁₋₆-alkil supstituiran s jednim ili više supstituenata od kojih je svaki nezavisno izabran između cijano, NR⁹R¹⁰ ili R⁷; C₂₋₆-alkenil supstituiran s jednim ili više supstituenata od kojih je svaki nezavisno izabran između cijano, NR⁹R¹⁰ ili R⁷; C₁₋₆-alkiloksiC₁₋₆-alkil supstituiran s cijano; C₁₋₆-alkil supstituiran s hidroksi, a drugi supstituent je izabran između cijano ili R⁷; -C(=N-O-R⁸)-C₁₋₄-alkil; R⁷ ili -X₃-R⁷.

45

Drugu zanimljivu skupinu spojeva čine oni spojevi formule (I), (I'), (I'') ili (I''') u kojima je R³ R⁷.

Još jednu zanimljivu skupinu spojeva čine oni spojevi formule (I), (I'), (I'') ili (I''') u kojima je R³ C₁₋₆-alkil supstituiran s cijano, posebno C₂₋₆-alkil supstituiran s cijano, a naročito etil ili propil supstituiran s cijano; ili C₂₋₆-alkenil supstituiran s cijano. Povoljan je C₂₋₆-alkenil supstituiran s cijano.

50

Također zanimljivu skupinu spojeva čine oni spojevi formule (I), (I'), (I'') ili (I''') u kojima je R³ C₁₋₆-alkil supstituiran s cijano i R⁷, ili C₂₋₆-alkenil supstituiran s cijano i R⁷.

55

Daljnju zanimljivu skupinu spojeva čine oni spojevi formule (I), (I'), (I'') ili (I''') u kojima je R³ C₁₋₆-alkil supstituiran s R⁷.

Još jednu zanimljivu skupinu spojeva čine oni spojevi formule (I), (I'), (I'') ili (I''') u kojima je R³ -C(=N-O-R⁸)-C₁₋₄-alkil.

60

Također zanimljivu skupinu spojeva čine oni spojevi formule (I), (I'), (I'') ili (I''') u kojima je R³ C₁₋₆-alkil supstituiran s hidroksi, a drugi supstituent je izabran između cijano ili R⁷.

5 Također zanimljivu skupinu spojeva čine oni spojevi formule (I), (I'), (I'') ili (I''') u kojima je R² ili R^{2'} cijano ili aminokarbonil, a R¹ vodik.

Drugu zanimljivu skupinu spojeva čine oni spojevi formule (I), (I'), (I'') ili (I''') u kojima m iznosi 2 ili 3 i X₁ je -NR⁵-, -O-, -C(=O)-, -CH₂-, -CHOH-, -S-, -S(-O)_p-, posebno u kojima je K! je -NR⁶- ili -O-.

10 Također zanimljivu skupinu spojeva čine oni spojevi formule (I), (I'), (I'') ili (I''') na koje se može primijeniti jedno ili više, poželjno sva sljedeća ograničenja:

a) n je barem 1, posebno 1; ili n' je 0;

b) R² ili R^{2'} je cijano;

c) m je 1, 2 ili 3;

15 d) R⁴ je C₁₋₆-alkil, posebno metil; nitro, amino; halo; C₁₋₆-alkiloksi ili R⁷;

e) R³ je R⁷, NR¹³R¹⁴, -C(=O)R¹⁵, -CH=N-NH-C(=O)R¹⁶, -C(=O)NHR¹³, -C(=O)NR¹³R¹⁴, -C(=N-OR⁸)-C₁₋₄alkil, C₁₋₆-alkil supstituiran s cijano, C₁₋₆-alkil dvaput supstituiran s cijano, C₁₋₆-alkil supstituiran s NR⁹R¹⁰, C₁₋₆-alkil supstituiran s hidroksi i cijano, C₁₋₆-alkil supstituiran s hidroksi i R⁷, C₁₋₆-alkiloksi C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-alkiloksi C₁₋₆-alkil supstituiran s cijano, C₂₋₆-alkenil dvaput supstituiran s cijano, C₂₋₆-alkenil supstituiran s cijano i R⁷, C₂₋₆-alkenil supstituiran s cijano i -C(=O)-C₁₋₆-alkilom, C₂₋₆-alkenil supstituiran s cijano i halo, C₂₋₆-alkenil supstituiran s -C(=O)-NR⁹R¹⁰, C₂₋₆-alkenil supstituiran s halo, C₂₋₆-alkenil dvaput supstituiran s halo ili C₂₋₆-alkenil supstituiran s NR⁹R¹⁰;

f) X³ je -C(=O)-, -CH₂-C(=O)-, ili -C(=N-OR⁸)-C₁₋₄-alkandil;

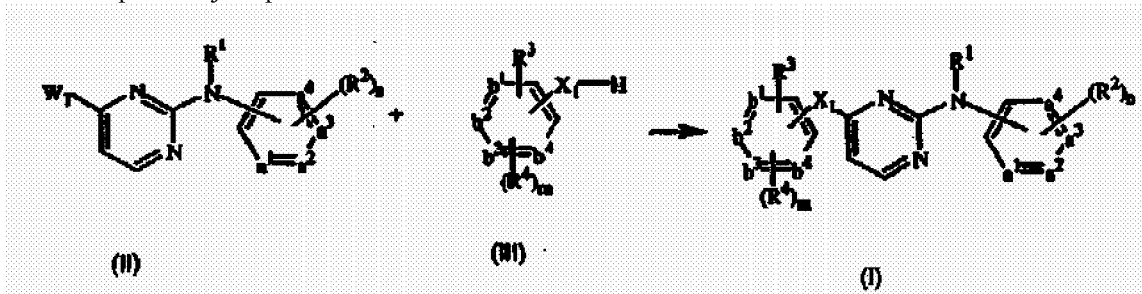
g) X¹ je NH ili O;

h) R¹ je vodik ili C₁₋₄-alkil.

25

Povoljni spojevi formule (I), (I'), (I'') ili (I''') su spojevi 1, 25, 84, 133, 152, 179, 233, 239, 247, 248 (vidi tablice 3, 4 i 5), njihovi N-oksidi, farmaceutski prihvatljive adicijske soli, Jevaterni amini i stereokemijski izomerni oblici.

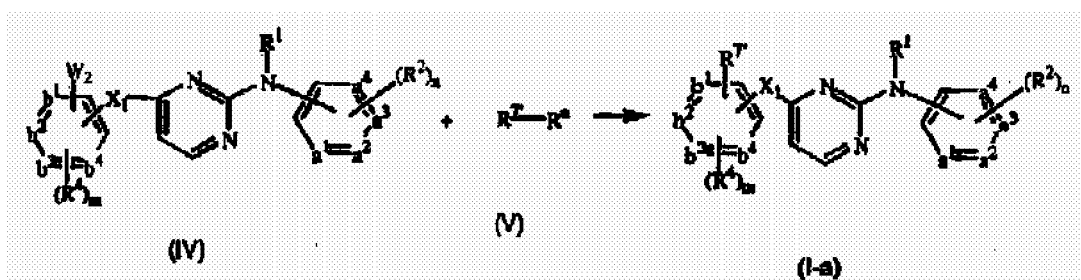
30 Općenito, spojevi formule (I) mogu se pripraviti reakcijom intermedijara formule (II) u kojem je W₁ prikladna izlazna skupina kao što je, primjerice, halo, triflat, tozilat, metilsulfonyl i slično, s intermedijarom formule (III). Ta se reakcija može izvesti na povišenoj temperaturi.



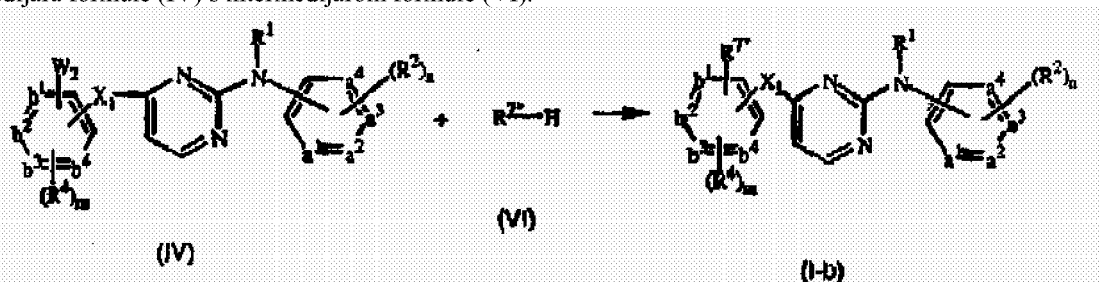
35 Alternativno, gornja reakcija može se izvesti u prisutnosti prikladnog otapala. Prikladna otapala su primjerice acetonitril, alkohol kao što je na primjer etanol, 2-propanol, 2-propanol-HCl; N,W-dimetilformamid; N,N-dimetilacetamid, 1-metil-2-pirolidinon; 1,4-dioksan, propilenglikol monometileter. Poželjno je da to otapalo bude 2-propanol, 6N HCl u 2-propanolu ili acetonitrilu, posebno acetonitrilu. Može biti prisutan natrijev hidrid.

40 U ovom i sljedećim pripravljanjima, reakcijski produkti mogu se izolirati iz reakcijskog sredstva i, ako je potrebno, dalje pročistiti prema postupcima koji su općenito poznati u struci kao što je, na primjer/ ekstrakcija, kristalizacija, destilacija, trituiranje i kromatografija.

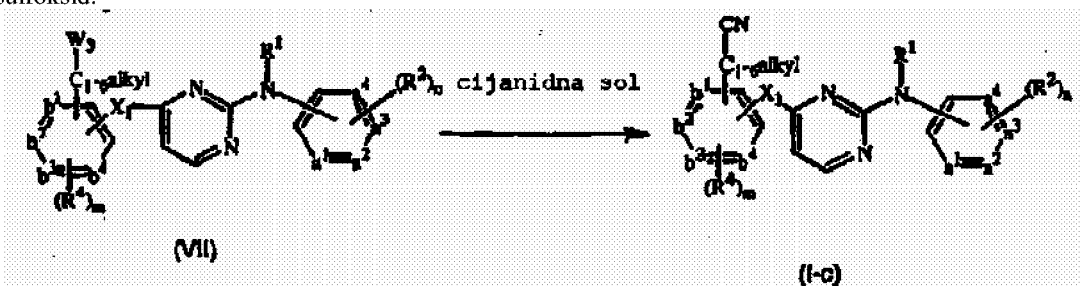
45 Spojevi formule (I) u kojima je R³ R⁷ predstavljaju monociklički, biciklički ili triciklički aromatski sistem prstenova, spomenuti R³ predstavljen je s R⁷ i spomenuti spojevi predstavljeni formulom (I-a), mogu se pripraviti reakcijom intermedijara formule (IV) u kojem W₂ predstavlja prikladnu izlaznu skupinu kao što je, primjerice, halo, hidroksi, triflat, tozilat, tiometil, metilsulfonyl, trifluorometilsulfonyl i slično, s intermedijarom formule (V) u kojem R^a predstavlja boronat ili tri (C₁₋₄-alkil) stanana, kao što je tributilstanana, u prisutnosti prikladnog katalizatora, kao što je primjerice paladijev tetrakis(trifenilfosfin), odgovarajuće soli, kao što je na primjer dinatrijev karbonat, dikalijev karbonat, i Cs₂CO₃, i odgovarajućeg otapala, kao što je primjerice dioksan, dimetil-eter, toluen ili smjesa alkohola/vode, npr. MeOH/H₂O. R^a također može predstavljati halo, kao što je bromo, u kojem slučaju se reakcija izvodi u prisutnosti 50 4,4,4',4',5,5',5'-oktametil-2,2'-bi-1,3,2-dioksaborolana.



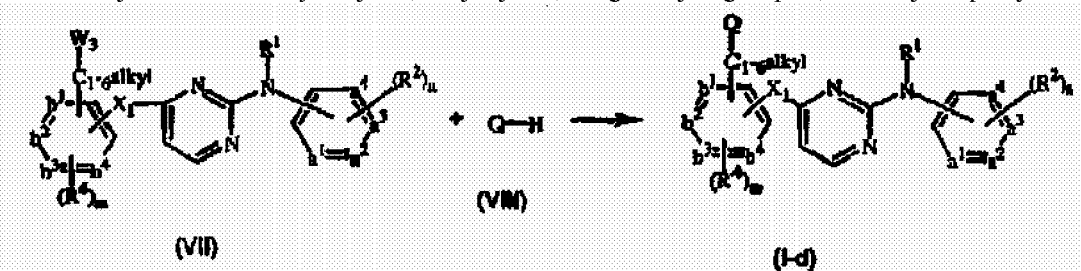
Spojevi formule (I) u kojima je R^3 R^7 predstavljaju monociklički, biciklički ili triciklički zasićeni sistem prstenova, spomenuti R^3 predstavljen je s R^{7n} i spomenuti spojevi predstavljeni formulom (I-b), mogu se pripraviti reakcijom intermedijara formule (IV) s intermedijarom formule (VI).



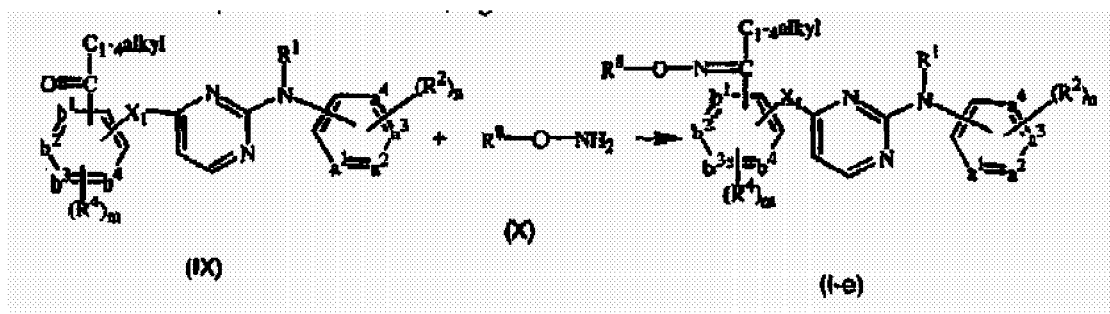
Spojevi formule (I) u kojima R^3 predstavlja C_{1-6} -alkil supstituiran s cijano, spomenuti R^3 predstavljen je s C_{1-6} -alkil-CN i spomenuti spojevi predstavljeni formulom (I-c), mogu se pripraviti reakcijom intermedijara formule (VII) u kojem W_3 predstavlja prikladnu izlaznu skupinu, kao što je primjerice halo, npr. kloro, s odgovarajućom cijanidnom soli, kao što je primjerice natrijev cijanid, u prisutnosti odgovarajućeg otapala, kao što je na primjer N,N-dimetilformamid ili dimetilsulfoksid.



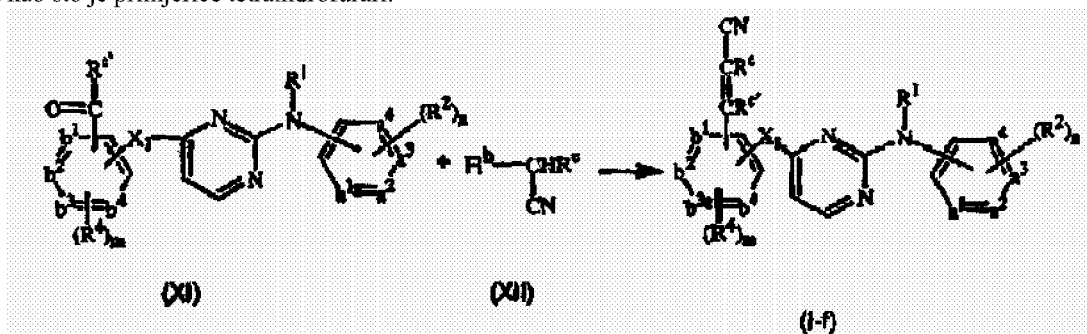
Spojevi formule (I) u kojima R^3 predstavlja C_{1-6} -alkil supstituiran s R^7 ; NR^9R^{10} ili C_{1-6} -alkiloksi moguće supstituiran s CN, R^7 ili NR^9R^{10} , spomenuti R^3 predstavljen je s C_{1-6} -alkil-Q, pri čemu Q predstavlja R^7 ; NR^9R^{10} ili C_{1-6} -alkiloksi moguće supstituiran s CN, R^7 ili NR^9R^{10} te spomenuti spojevi predstavljeni formulom (I-d), mogu se pripraviti reakcijom intermedijara formule (VII) s intermedijarom formule (VIII), moguće u prisutnosti odgovarajuće soli, kao što je primjerice dikalijev karbonat, kalijev cijanid, kalijev jodid, i odgovarajućeg otapala, kao što je na primjer acetonitril.



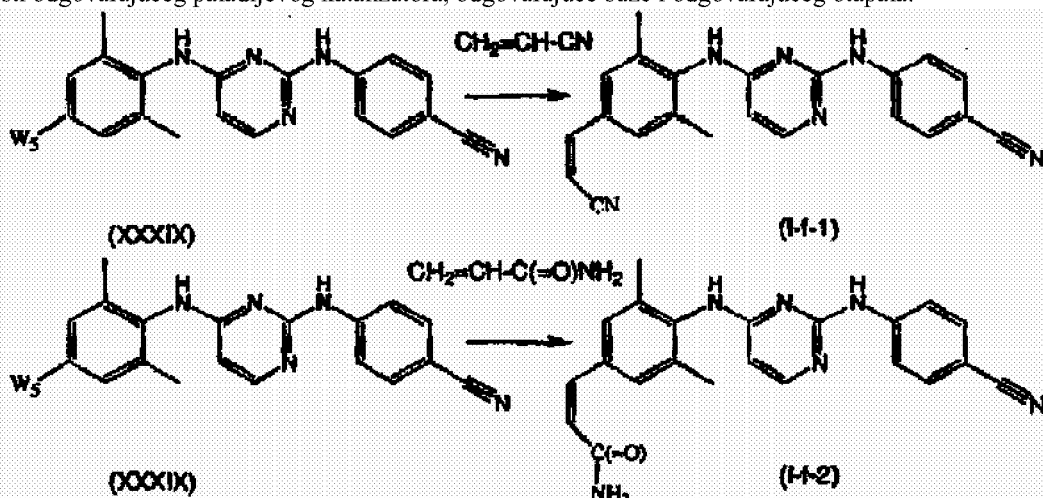
Spojevi formule (I) u kojima R^3 predstavlja $-C(=N-O-R^8)-C_{1-4}$ -alkil, spomenuti spojevi predstavljeni su formulom (I-e), mogu se pripraviti reakcijom intermedijara formule (IX) s intermedijarom formule (X) u prisutnosti odgovarajućeg otapala, kao što je alkohol, npr. etanol.



Spojevi formule (I) u kojima R^3 predstavlja $CR^c=CR^c-CN$ pri čemu R^c predstavlja vodik ili C_{1-4} alkil, a R^c predstavlja vodik, C_{1-4} alkil ili R^7 , uz uvjet da je $CR^c=CR^c$ ograničen na C_{2-6} alkenil, spomenuti spojevi predstavljeni formulom (I-f), mogu se pripraviti reakcijom intermedijara formule (XI) s Wittigovim ili Horner-Emmonsovim reagensom formule (XII), u kojem R^b predstavlja na primjer $(fenil)_3P^+-Cl^-$ ili $(CH_3CH_2-O)_2P(=O)^-$, koji se može smatrati kao prikladni prethodnik fosforova ilida, u prisutnosti odgovarajuće soli, kao što je na primjer kalijev tert.-butoksid, u odgovarajućem otapalu kao što je primjerice tetrahidrofurani.



Spojevi formule (I-f-1) i (I-f-2) kako je prikazano ispod mogu se pripraviti reakcijom intermedijara formule (XXXIX) ili njihove odgovarajuće adicijske soli, pri čemu W_5 predstavlja prikladnu izlaznu skupinu, s akrilonitrilom ili akrilamidom u prisutnosti odgovarajućeg paladijevog katalizatora, odgovarajuće baze i odgovarajućeg otapala.

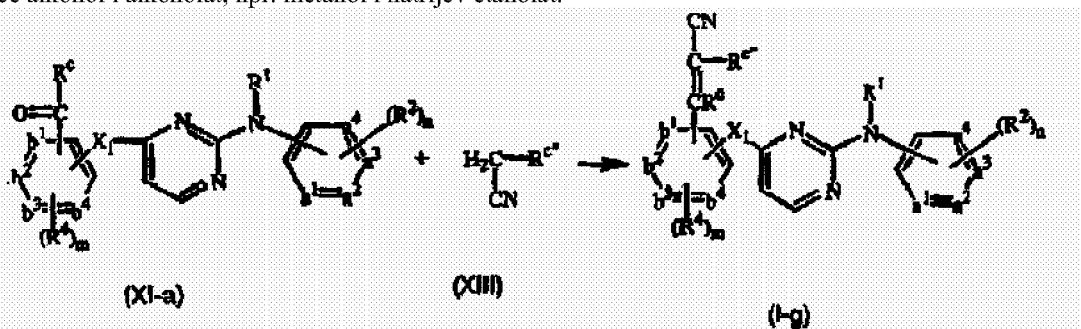


Prikladne izlazne skupine u gornjoj reakciji su primjerice, halo, triflat, tozilat, mezilat i slično. Poželjno je da W_5 bude halo, a posebno jodo ili bromo.

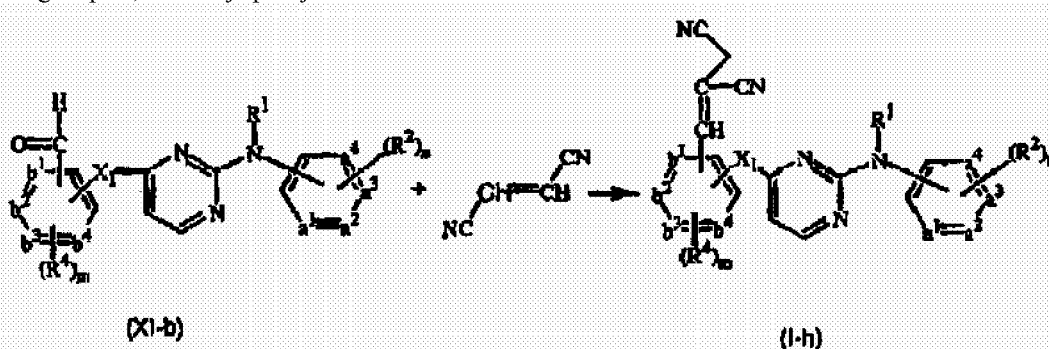
Paladijev (Pd) katalizator može biti homogeni Pd katalizator, kao što je na primjer $Pd(Oac)_2$, $PdCl_2$, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, bis(dibenziliden-aceton)paladij, paladij tiometilfenil glutaramid metalacikl i slično, ili heterogeni Pd katalizator, kao što je primjerice paladij na drvenom ugljenu, paladij na metalnim oksidima, paladij na zeolitima. Poželjno je da paladijev katalizator bude heterogeni Pd katalizator, posebno Pd na drvenom ugljenu (Pd/C). Pd/C je takav katalizator koji se može vratiti u početno stanje, stabilan je i relativno jeftin. Može se jednostavno odvojiti (filtracijom) iz reakcijske smjese smanjujući pri tom rizik od tragova Pd u konačnom produktu. Uporaba Pd/C također uklanja potrebu za ligandima, kao što su primjerice fosfinski ligandi, koji su skupi, toksični i zagađivači sintetiziranih produkata. Prikladne baze u gornjoj reakciji su, primjerice, natrijev acetat, kalijev acetat, N,N-dietiletanamin, natrijev hidrogenkarbonat, natrijev hidroksid i slično.

Odgovarajuća otapala u gornjoj reakciji su na primjer acetonitril, N,N-dimetilacetamid, ionska tekućina npr. [bmim] PF_6 , N,N-dimetilformamid, voda, tetrahidrofuran, dimetilsulfoksid, 1-metil-2-pirolidinon i slično.

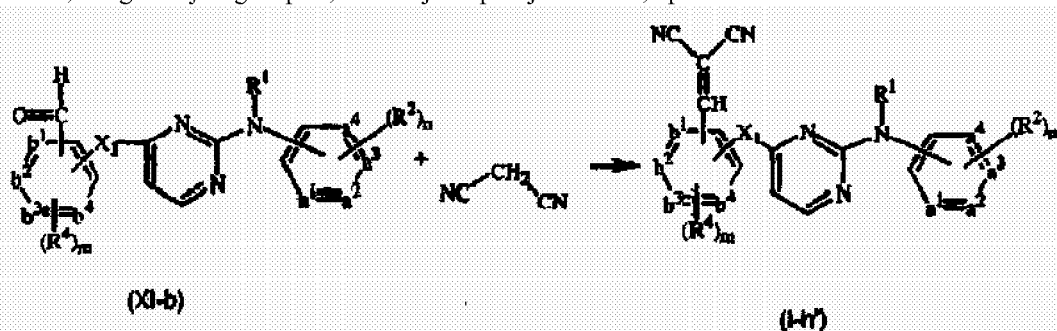
- 5 Spojevi formule (I) u kojima R^3 predstavlja $CR^c=CR^{cn}-CN$ s tim da je R^c kako je gore definirano, a R^{cn} predstavlja NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ -alkil ili R^7 , spomenuti spojevi predstavljeni su formulom (I-g), mogu se pripraviti reakcijom intermedijara formule (XI-a) s intermedijarom formule (XIII) u prisutnosti odgovarajućeg otapala, kao što je primjerice alkohol i alkoholat, npr. metanol i natrijev etanolat.



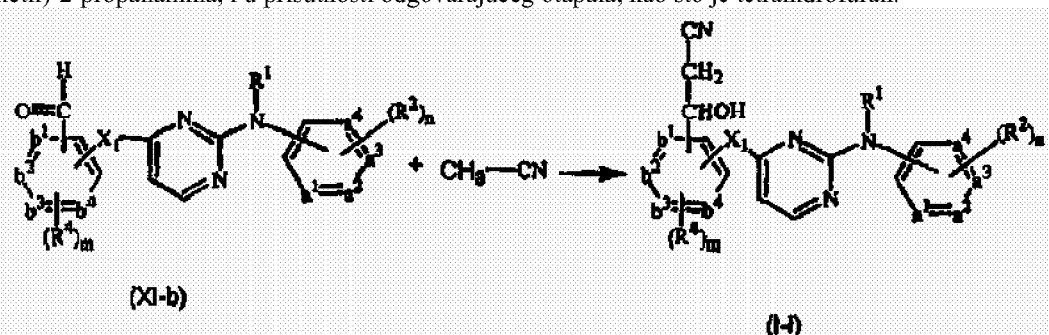
Spojevi formule (I) u kojima R^3 predstavlja $CH=C(CN)-CH_2CN$, spomenuti spojevi predstavljeni su formulom (I-h), mogu se pripraviti reakcijom intermedijara formule (XI-b) s 2-butendinitrilom u prisutnosti tributilfosfina i odgovarajućeg otapala, kao što je primjerice tetrahydrofuran.



- 10 Spojevi formule (I) u kojima R^3 predstavlja $CH=C(CN)_2$, spomenuti spojevi predstavljeni su formulom (I-h'), mogu se pripraviti reakcijom intermedijara formule (XI-b) s propandinitrilom u prisutnosti odgovarajuće baze, kao što je na primjer piperidin, i odgovarajućeg otapala, kao što je na primjer alkohol, npr. etanol i slično.

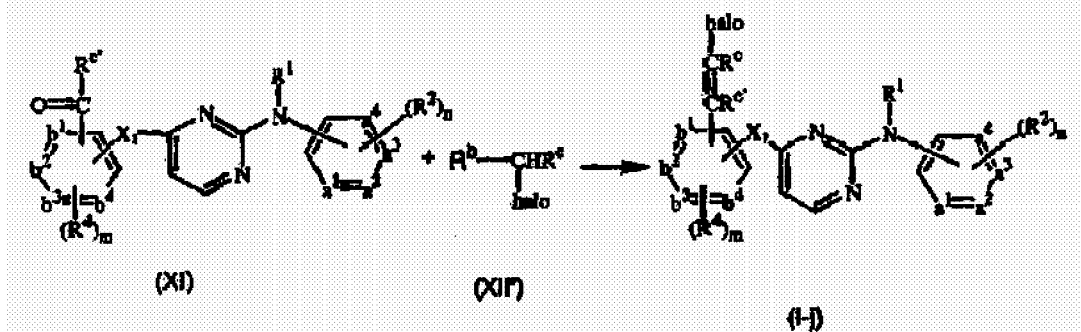


- 15 Spojevi formule (I) u kojima R^3 predstavlja $-CHOH-CH_2-CN$, spomenuti spojevi predstavljeni su formulom (I-i), mogu se pripraviti reakcijom intermedijara formule (XI-b) s CH_3-CN u prisutnosti odgovarajućeg sredstva za uklanjanje protona, kao što je primjerice butilitij, u prisutnosti odgovarajuće podloge za sredstvo za uklanjanje protona, na primjer N-(1-metiletil)-2-propanamina, i u prisutnosti odgovarajućeg otapala, kao što je tetrahydrofuran.

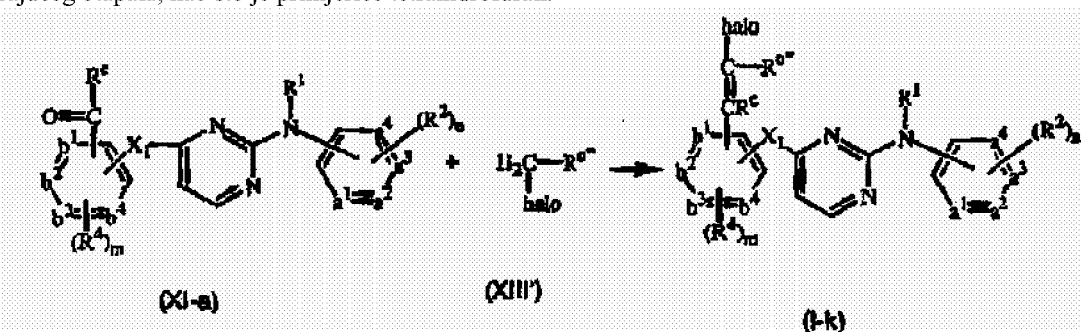


- 20 Spojevi formule (I) u kojima R^3 predstavlja $CR^c=CR^c$ -halo pri čemu R^c predstavlja vodik ili C_{1-4} -alkil i R^{cn} predstavlja vodik, C_{1-4} -alkil ili R^7 uz uvjet da je $CR^c=CR^c$ ograničen na C_{2-6} -alkenil, spomenuti spojevi predstavljeni su formulom

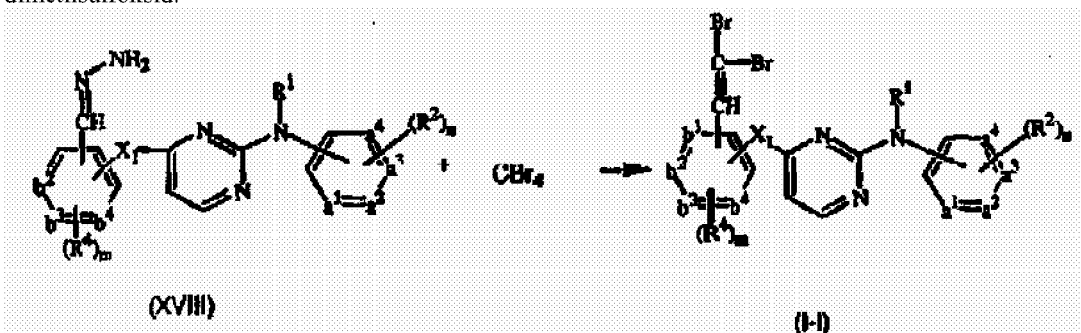
(I-j), mogu se pripraviti reakcijom intermedijara formule (XI) s Wittigovim ili Horner-Emmonsovim reagensom formule (XII'), pri čemu R^b predstavlja primjerice (fenil)₃P⁺-Cl⁻ ili (CH₃CH₂-O)₂P(=O)-, koji se može smatrati prikladnim prethodnikom fosforova ilida, u prisutnosti nBuLi, i odgovarajućeg otapala, kao što je primjerice tetrahidrofuran.



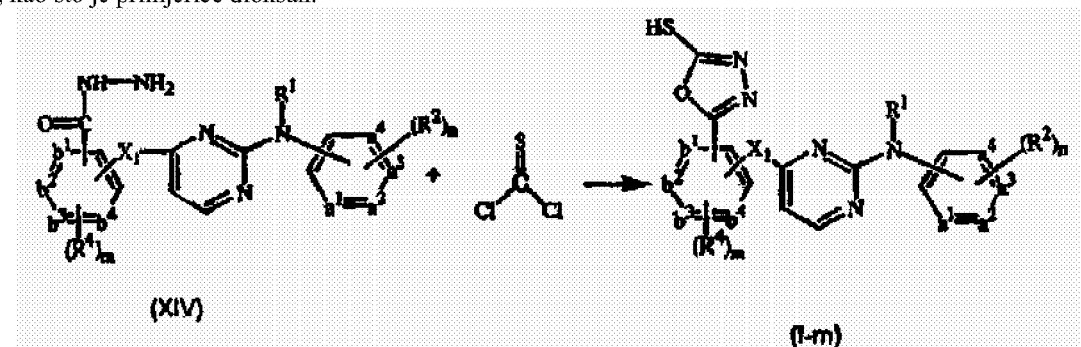
- 5 Spojevi formule (I) u kojima R predstavlja CR^c=CR^c-halo pri čemu je R^c kako je prethodno definirano, a R^m predstavlja CN, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-C₁₋₆alkil ili R⁷, spomenuti spojevi predstavljeni su formulom (I-k), mogu se pripraviti reakcijom intermedijara formule (XI-a) s intermedijarom formule (XIII-a) u prisutnosti Horner-Emmonsovog reagensa kao što je primjerice (CH₃CH₂-O)₂P(=O)-Cl, nBuLi, 1,1,1-trimetil-N-(trimetilsilil)-silanamin, i odgovarajućeg otapala, kao što je primjerice tetrahidrofuran.



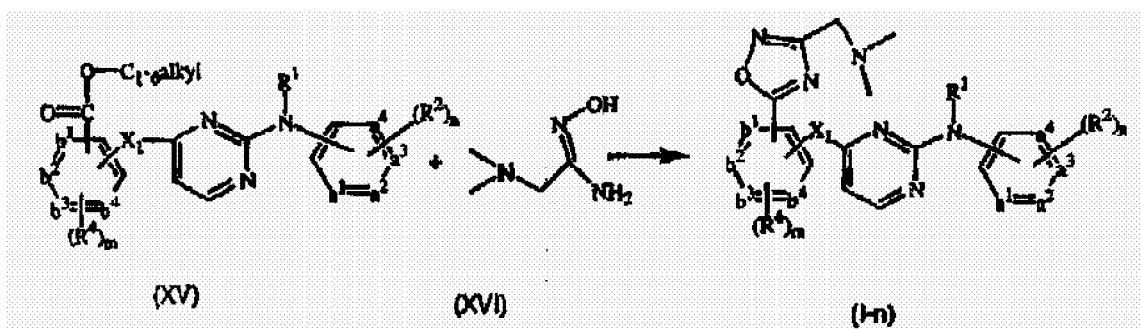
- 10 Spojevi formule (I) u kojima R³ predstavlja CH=C(Br)₂, spomenuti spojevi predstavljeni su formulom (I-l), mogu se pripraviti reakcijom intermedijara formule (XVIII) s CBr₄, u prisutnosti odgovarajuće soli-katalizatora, kao što je primjerice (CuCl)₂, i u prisutnosti odgovarajuće baze, kao što je na primjer NH₃, i odgovarajućeg otapala, kao što je na primjer dimetilsulfoksid.



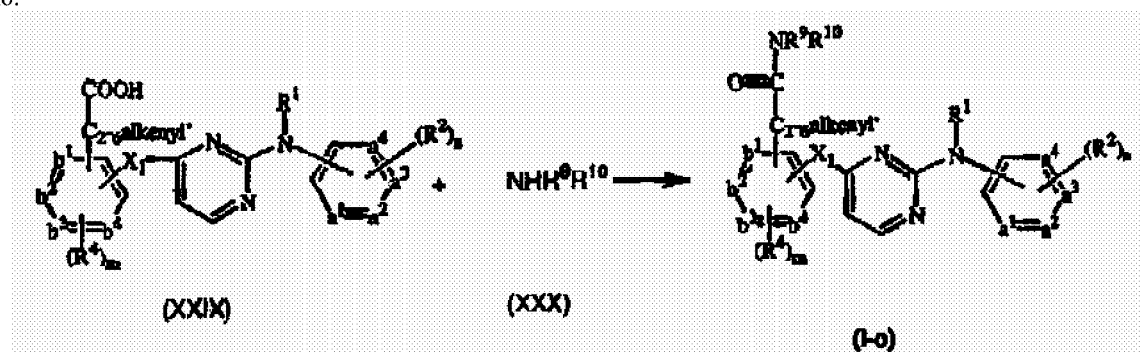
- 15 Spojevi formule (I-m) mogu se pripraviti reakcijom intermedijara formule (XIV) s Cl₂C=S u prisutnosti odgovarajućeg otapala, kao što je primjerice dioksan.



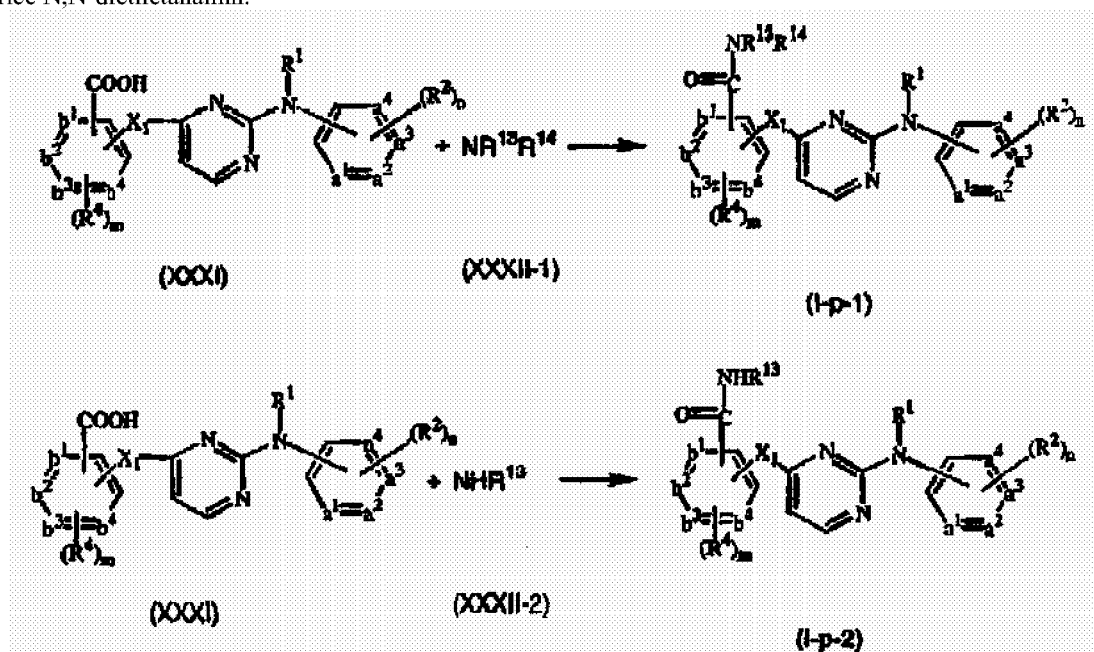
- 20 Spojevi formule (I-n) mogu se pripraviti reakcijom intermedijara formule (XV) s intermedijarom formule (XVI) u prisutnosti odgovarajućeg otapala, kao što je primjerice alkohol ili alkoholat, npr. etanol ili natrijev metanolat.



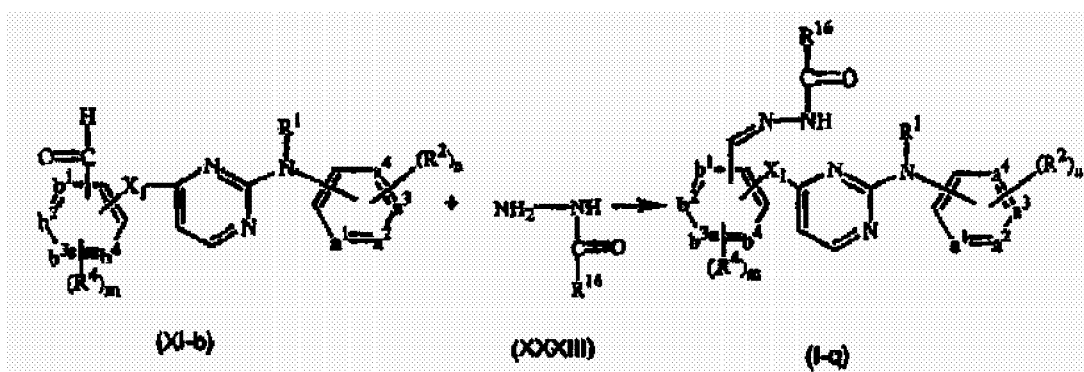
5 Spojevi formule (I) u kojima R^3 predstavlja C_{2-6} alkenil supstituiran s $C(=O)NR^9R^{10}$ i moguće dalje supstituiran s cijano, spomenuti spojevi predstavljeni su formulom (I-o) pri čemu C_{2-6} alkenil' predstavlja C_{2-6} alkenil moguće supstituiran s cijano, mogu se pripraviti reakcijom intermedijara formule (XXIX) s intermedijarom formule (XXX) u prisutnosti hidrosibenzotriazola i etildiracetilaminopropil karbodiimida i odgovarajućeg otapala, kao što je primjerice metilen-



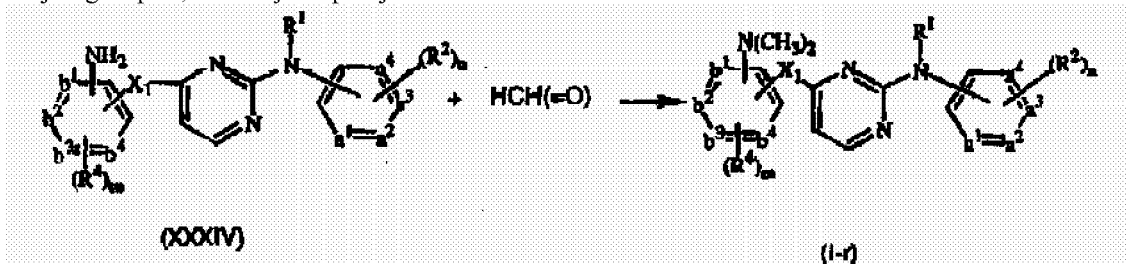
10 Spojevi formule (I) u kojima R^3 predstavlja $-C(=O)NR^{13}R^{14}$ ili $-C(=O)NHR^{13}$, spomenuti spojevi predstavljeni su formulom (I-p-1) i (I-p-2) mogu se pripraviti reakcijom intermedijara formule (XXXI) s intermedijarom formule (XXXII-1) ili (XXXII-2) u prisutnosti hidrosibenzotriazola i etildimetilaminopropil karbodiimida i odgovarajućeg otapala, kao što je primjerice metilen-klorid ili tetrahidrofuran, i moguće u prisutnosti odgovarajuće baze, kao što je primjerice N,N-dietiletanamin.



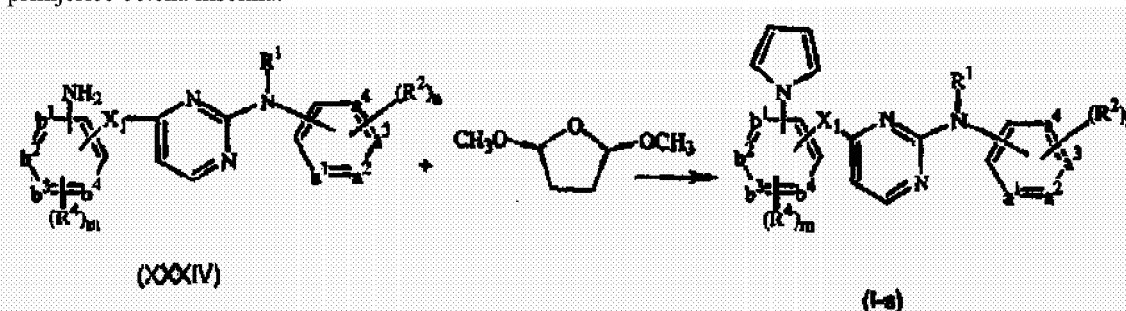
15 Spojevi formule (I) u kojima R^3 predstavlja $CH=N-NH-C(=O)-R^{16}$, spomenuti spojevi predstavljeni su formulom (I-q), mogu se pripraviti reakcijom intermedijara formule (XI-b) s intermedijarom formule (XXXIII) u prisutnosti odgovarajućeg otapala, kao što je primjerice metilen-klorid i alkohola, npr. metanola, etanola i slično.



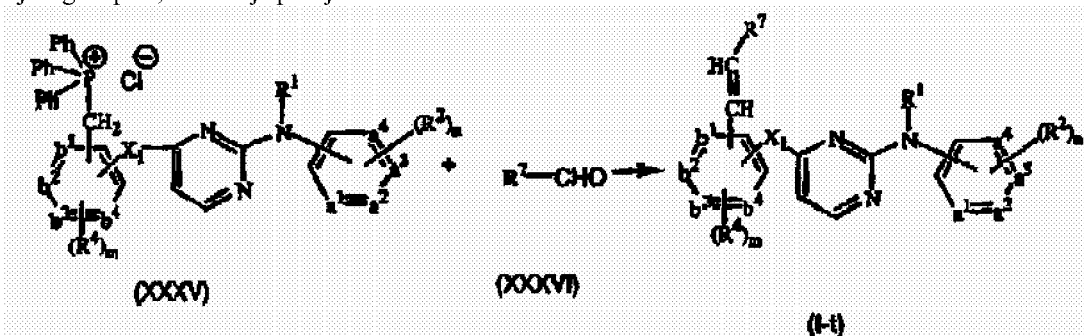
Spojevi formule (I) u kojima R^3 predstavlja $N(CH_3)_2$, spomenuti spojevi predstavljeni su formulom (I-r), mogu se pripremiti reaktivnim metiliranjem intermedijara formule (XXXIV) s formaldehidom u prisutnosti odgovarajućeg katalizatora, kao što je primjerice odgovarajuća kiselina, tj. octene kiseline i slično, paladija na drvenom ugljenu, Raney-Nickel-a, i u prisutnosti odgovarajućeg reduksijskog sredstva, kao što je na primjer natrijev cijanoborohidrid ili H_2 , i odgovarajućeg otapala, kao što je na primjer acetonitril.



Spojevi formule (I) u kojima R^3 predstavlja pirolil, spomenuti spojevi predstavljeni su formulom (I-s), mogu se pripremiti reakcijom intermedijara formule (XXXIV) s 2,5-dimetoksitetrahydrofuranom u prisutnosti odgovarajuće kiseline, kao što je primjerice octena kiselina.



Spojevi formule (I) u kojima R^3 $CH=CH-R^7$, spomenuti spojevi predstavljeni su formulom (I-t), mogu se pripremiti reakcijom intermedijara formule (XXXV) (Ph znači fenil) s intermedijarom formule (XXXVI) u prisutnosti nBuLi i odgovarajućeg otapala, kao što je primjerice tetrahydrofuran.



Spojevi formule (I) mogu se dalje pripremiti pretvaranjem spojeva formule (I) jednog u drugi prema u struci poznatim reakcijama transformacije skupina.

Spojevi formule (I) mogu se pretvoriti u odgovarajuće oblike N-oksida slijedeći u struci poznate procedure pretvaranja trovalentnog dušika u njegov N-oksidni oblik. Spomenuta reakcija N-oksidacije može se općenito izvesti reakcijom početnog materijala formule (I) s odgovarajućim organskim ili anorganskim peroksidom. Odgovarajući anorganski peroksidi obuhvaćaju, primjerice, vodikov peroksid, peroksidi alkalijskih ili zemnoalkalijskih metala, npr. natrijev peroksid, kalijev peroksid; odgovarajući organski peroksidi mogu obuhvaćati peroksi kiseline kao što je, primjerice,

benzenkarboperoksi kiselinu ili halo supstituiranu benzenkarboperoksi kiselinu, npr. 3-klorobenzenkarboperoksi kiselina, peroksoalkan kiseline, npr. peroksooctena kiselina, alkilhidroperoksidi, npr. tert.butil hidroperoksid. Odgovarajuća otapala su, primjerice, voda, niži alkoholi, npr. etanol i slično, ugljikovodici, npr. toluen, ketoni, npr. 2-butanon, halogenirani ugljikovodici, npr. diklorometan, i smjese takvih otapala.

5

Na primjer, spoj formule (I) u kojem R^3 uključuje cijano, može se pretvoriti u spoj formule (I) u kojem R^3 uključuje aminokarbonil, reakcijom s $HCOOH$, u prisutnosti odgovarajuće kiseline, kao što je klorovodična kiselina. Spoj formule (I) u kojem R^3 uključuje cijano, također se može dalje pretvoriti u spoj formule (I) u kojem R^3 uključuje tetrazolil, reakcijom s natrijevim azidom u prisutnosti amonijeva klorida i N,N-dimetilacetamida.

10

Spojevi formule (I) u kojima R^3 uključuje aminokarbonil, mogu se pretvoriti u spoj formule (I) u kojima R^3 uključuje cijano, u prisutnosti odgovarajućeg dehidracijskog sredstva. Dehidracija se može izvesti prema postupcima koji su dobro poznati osobama vičnim struci, kao što su oni izneseni u "Comprehensive Organic Transformations. A guide to functional group preparations", Richard C. Larock, John Wiley & Sons, Inc, 1999, str. 1983-1985, koja je ovdje uključena referencom. U spomenutoj referenci nabrojani su različiti prikladni reagensi, kao što je primjerice $SOCl_2$, $HOSO_2NH_2$, $CISO_2NCO$, $MeO_2CNSO_2NEt_3$, $PhSO_2Cl$, $TsCl$, P_2O_5 , $(PH_3PO_3SCF_3)_3O_3SCF_3$, polifosfat-ester, $(EtO)_2POP(OEt)_2$, $(EtO)_3PI_2$, 2-kloro-1,3,2-dioksafosfolan, 2,2,2-trikloro-2,2-dihidro-1,3,2-dioksafosfolan, $POCl_3$, PPH_3 , $P(NCl_2)_3$, $P(NEt_2)_3$, $COCl_2$, $NaCl \cdot AlCl_3$, $ClCOCl$, $CICO_2Me$, Cl_3CCOCl , $(CF_3CO)_2O$, $Cl_3CN=CCl_2$, 2,4,6-trikloro-1,3,5-triazin, $NaCl \cdot AlCl_3$, $HN(SiMe_2)_3$, $N(SiMe_2)_4$, $LiAlH_4$ i slično. Svi reagensi napisani u spomenutoj publikaciji uključeni su ovdje referencom.

15

20

Spojevi formule (I) u kojoj R^3 obuhvaća C_{2-6} alkenil mogu se pretvoriti u spoj formule (I) u kojem R^3 obuhvaća C_{1-6} alkil redukcijom u prisutnosti odgovarajućeg redukcijskog sredstva, kao što je H_2 , u prisutnosti odgovarajućeg katalizatora, kao što je na primjer paladij na drvenom ugljenu, i u prisutnosti odgovarajućeg otapala, kao što je primjerice alkohol, npr. metanol.

25

Spojevi formule (I) u kojima R^3 predstavlja $CH(OH)-R^{16}$, mogu se pretvoriti u spojeve formule (I) u kojima R^3 predstavlja $C(=O)-R^{16}$ reakcijom Jones-ovog reagensa u prisutnosti odgovarajućeg otapala, kao što je primjerice 2-propanon.

30

Spoj formule (I) u kojem R^3 predstavlja $C(=O)-CH_2-R^{16a}$, u kojem R^{16a} predstavlja cijano ili aminokarbonil, može se pretvoriti u spoj formule (I) u kojem R^3 predstavlja $C(Cl)=CH-R^{16a}$ reakcijom s $POCl_3$.

35

Spojevi formule (I) u kojima R^3 predstavlja monociklički, biciklički ili triciklički zasićeni, djelomično zasićeni ili aromatski karbocikl ili monociklički, biciklički ili triciklički zasićeni, djelomično zasićeni ili aromatski heterocikl supstituiran s formilom mogu se pretvoriti u spojeve formule (I) u kojima R^3 predstavlja monociklički, biciklički ili triciklički zasićeni, djelomično zasićeni ili aromatski karbocikl ili monociklički, biciklički ili triciklički zasićeni, djelomično zasićeni ili aromatski heterocikl supstituiran s $CH(=N-O-R^8)$ reakcijom s NH_2OR^8 u prisutnosti odgovarajuće baze, kao što je primjerice natrijev hidroksid i odgovarajućeg otapala, kao što je primjerice alkohol, npr. etanol i slično. Spojevi formule (I) u kojima R^3 predstavlja monociklički, biciklički ili triciklički zasićeni, djelomično zasićeni ili aromatski karbocikl ili monociklički, biciklički ili triciklički zasićeni, djelomično zasićeni ili aromatski heterocikl supstituiran s $CH(=N-O-R^8)$ mogu se pretvoriti u spoj formule (I) u kojem R^3 predstavlja monociklički, biciklički ili triciklički zasićeni, djelomično zasićeni ili aromatski karbocikl ili monociklički, biciklički ili triciklički zasićeni, djelomično zasićeni ili aromatski heterocikl supstituiran s CN reakcijom s karbodiimidom u prisutnosti odgovarajućeg otapala, kao što je primjerice tetrahidrofuran.

45

Spojevi formule (I) u kojima R^4 predstavlja nitro, mogu se pretvoriti u spoj formule (I) u kojima je R^4 amino, u prisutnosti odgovarajućeg reakcijskog sredstva, kao što je primjerice H_2 , u prisutnosti odgovarajućeg katalizatora, kao što je primjerice Raney Nickel, i u prisutnosti odgovarajućeg otapala, kao što je primjerice alkohol, npr. metanol.

50

Spojevi formule (I) u kojima je R^1 vodik, mogu se pretvoriti u spoj formule (I) u kojem je R^1 C_{1-6} alkil, reakcijom s odgovarajućim alkilacijskim sredstvom, kao što je na primjer jodo- C_{1-6} alkil, u prisutnosti odgovarajuće baze, kao što je na primjer natrijev hidrid, i odgovarajućeg otapala, kao što je na primjer tetrahidrofuran.

55

Neki od spojeva formule (I) i neki od intermedijara u predloženom izumu mogu sadržavati asimetrični ugljikov atom. Čisti stereokemijski izomerni oblici spomenutih spojeva i spomenutih intermedijara mogu se dobiti primjenom procedura koje su poznate u struci. Na primjer, diastereomeri se mogu odvojiti fizičkim postupcima kao što je selektivna kristalizacija ili kromatografskim tehnikama, npr. protustrujnom raspodjelom, tekućinskom kromatografijom i sličnim postupcima. Enantiomeri se mogu dobiti iz racemskih smjesa prvo pretvaranjem spomenutih racemskih smjesa s odgovarajućim sredstvima za razlučivanje kao što su, na primjer, kiralne kiseline, u smjese diastereomernih soli ili spojeva; zatim fizičkim odvajanjem spomenutih smjesa diastereomernih soli ili spojeva, primjerice, selektivnom kristalizacijom ili kromatografskim tehnikama, npr. tekućinskom kromatografijom i sličnim postupcima; i konačno

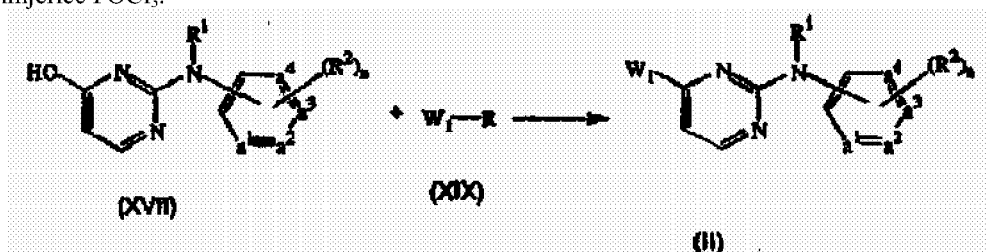
60

pretvaranjem spomenutih odvojenih diastereomernih soli ili spojeva u odgovarajuće enantiomere. Čisti stereokemijski izomerni oblici također se mogu dobiti iz čistih stereokemijski izomernih oblika odgovarajućih intermedijara i početnih materijala, uz uvjet da se međureakcije događaju stereospecifično.

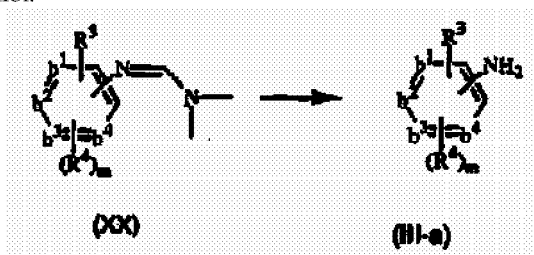
- 5 Alternativni način odvajanja enantiomernih oblika spojeva formule (I) i intermedijara uključuje tekućinsku kromatografiju, posebno tekućinsku kromatografiju pomoću kiralne stacionarne faze.

Neki od intermedijara i početnih materijala su poznati spojevi i mogu biti dostupni na tržištu ili se mogu pripremiti prema u struci poznatim procedurama ili neki od spojeva formule (I) ili opisanih intermedijara mogu se pripremiti prema procedurama opisanim u W0 99/50250 i W0 00/27825.

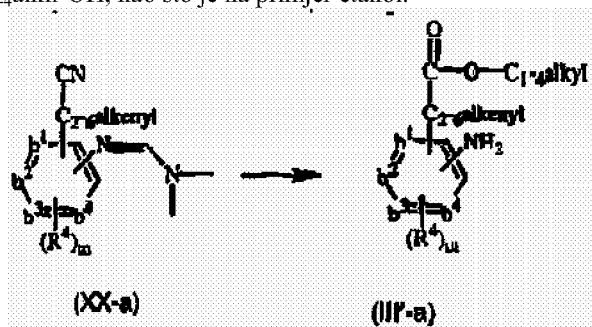
Intermedijari formule (II) mogu se pripremiti reakcijom intermedijara (XVII) sa sredstvom za uvođenje izlazne skupine formule (XIX) u kojem W_1 predstavlja izlaznu skupinu, a R predstavlja ostatak sredstva za uvođenje izlazne skupine, kao što je primjerice $POCl_3$.



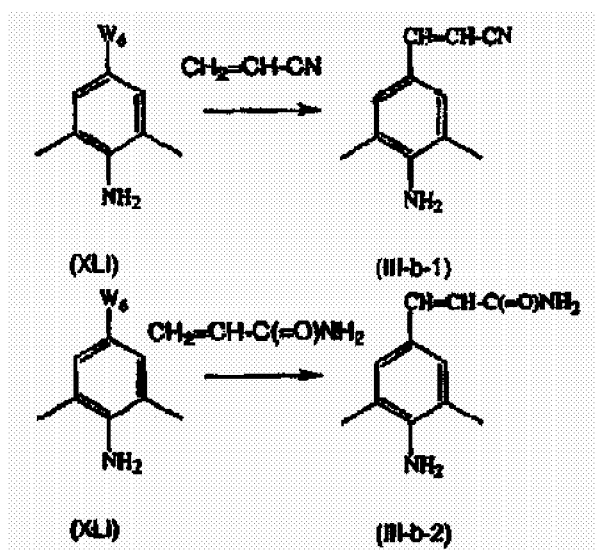
- 15 Intermedijari formule (III) u kojima X predstavlja NH, spomenuti intermedijari predstavljeni su formulom (III-a), mogu se pripremiti iz intermedijara formule (XX) u prisutnosti $ZnCl_2$ i u prisutnosti odgovarajućeg otapala, kao što je primjerice alkohol, na primjer etanol.



- 20 Intermedijari formule (III'-a) kako je prikazano ispod mogu se pripremiti iz intermedijara formule (XX) u kojima R^3 predstavlja C_2 -ealkenil supstituiran s CN, spomenuti intermedijar predstavljen je formulom (XX-a), u prisutnosti $ZnCl_2$ i u prisutnosti odgovarajućeg C_{1-4} alkil-OH, kao što je na primjer etanol.



- 25 Intermedijari formule (III-b-1) i (III-b-2) kako je prikazano ispod reakcijom intermedijara formule (XLI) ili njegove odgovarajuće kiselinske adicijske soli, pri čemu W_6 predstavlja odgovarajuću izlaznu skupinu, s akrilonitrilom ili akrilamidom u prisutnosti odgovarajućeg paladijeva katalizatora, odgovarajuće baze i odgovarajućeg otapala.



Odgovarajuće izlazne skupine u gornjoj reakciji su primjerice halo, triflat, tozilat, mezilat i slično. Poželjno je da W_6 bude halo, još povoljnije jodo ili bromo.

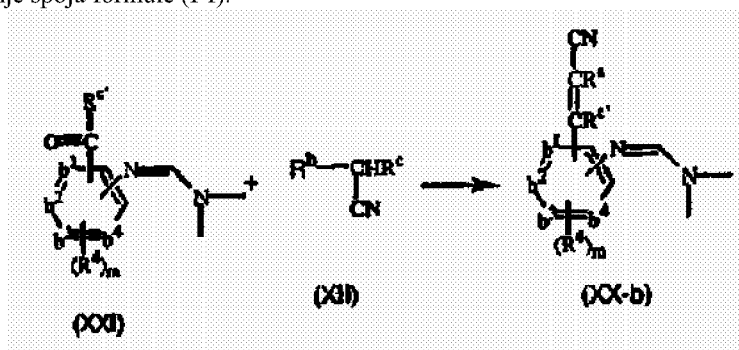
- 5 Paladijev (Pd) katalizator može biti homogeni Pd katalizator, kao što je na primjer $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PdCl_2 , $\text{Pd}(\text{PPH}_3)_2\text{Cl}_2$, bis(dibenziliden-aceton)paladij, paladij tiomcetilfenil glutaramid metalacikl i slično, ili heterogeni Pd katalizator, kao što je primjerice paladij na drvenom ugljenu, paladij na metalnim oksidima, paladij na zeolitima. Poželjno je da paladijev katalizator bude heterogeni Pd katalizator, posebno Pd na drvenom ugljenu (Pd/C). Pd/C je takav katalizator koji se može vratiti u početno stanje, stabilan je i relativno jeftin. Može se jednostavno odvojiti (filtracijom) iz reakcijske smjese smanjujući pri tom rizik od tragova Pd u konačnom produktu. Uporaba Pd/C također uklanja potrebu za ligandima, kao što su primjerice fosfinski ligandi, koji su skupi, toksični i zagađivači sintetiziranih produkata.

Prikladne baze u gornjoj reakciji su, primjerice, natrijev acetat, kalijev acetat, N,N-dietiletanamin, natrijev hidrogenkarbonat, natrijev hidroksid i slično.

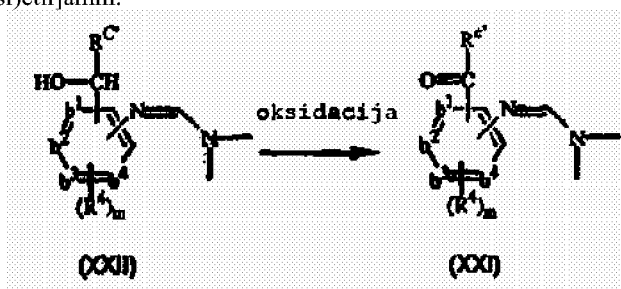
- 15 Odgovarajuća otapala u gornjoj reakciji su na primjer acetonitril, N,N-dimetilacetamid, ionska tekućina npr. [bmim] PF_6 , N,N-dimetilformamid, voda, tetrahidrofuran, dimetilsulfoksid, 1-metil-2-pirolidinon i slično.

- 20 Intermedijari formule (III-b-2) mogu se pretvoriti u intermedijar formule (III-b-1) u prisutnosti odgovarajućeg dehidracijskog sredstva. Dehidracija se može izvesti prema postupcima koji su dobro poznati osobi vičnoj struci, kao što su oni izneseni u "Comprehensive Organic Transformations. A guide to functional group preparations", Richard C. Larock, John Wiley & Sons, Inc, 1999, str 1983-1985, koja je ovdje uključena referencom. U spomenutoj referenci nabrojani su različiti prikladni reagensi, kao što je primjerice SOCl_2 , HOSO_2NH_2 , ClSO_2NCO , $\text{MeO}_2\text{CNSO}_2\text{NEt}_3$, PhSO_2Cl , TsCl , P_2O_5 , $(\text{PH}_3\text{PO}_3\text{SCF}_3)_3\text{O}_3\text{SCF}_3$, polifosfat-ester, $(\text{EtO})_2\text{POP}$ $(\text{OEt})_2$, $(\text{EtO})_3\text{PI}_2$, 2-kloro-1,3,2-dioksafosfolan, 2,2,2-trikloro-2,2-dihidro-1,3,2-dioksafosfolan, POCl_3 , PPH_3 , $\text{P}(\text{NCl}_2)_3$, $\text{P}(\text{NEt}_2)_3$, COCl_2 , $\text{NaCl}\cdot\text{AlCl}_3$, ClCOCOCI , ClCO_2Me , Cl_3CCOCl , $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, $\text{Cl}_3\text{CN}=\text{CCl}_2$, 2,4,6-trikloro-1,3,5-triazin, $\text{NaCl}\cdot\text{AlCl}_3$, $\text{HN}(\text{SiMe}_2)_3$, $\text{N}(\text{SiMe}_2)_4$, LiAlH_4 i slično. Svi reagensi napisani u spomenutoj publikaciji uključeni su ovdje referencom.

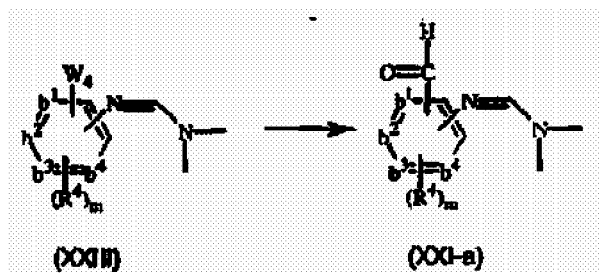
- 30 Intermedijari formule (XX) u kojima R^3 predstavlja $\text{CR}^c=\text{CR}^c-\text{CN}$ s R^c i R^c kako je gore opisano, spomenuti intermedijari predstavljeni su formulom (XX-b), mogu se pripraviti iz intermedijara formule (XXI) gore opisanom reakcijom za pripremljanje spoja formule (I-f).



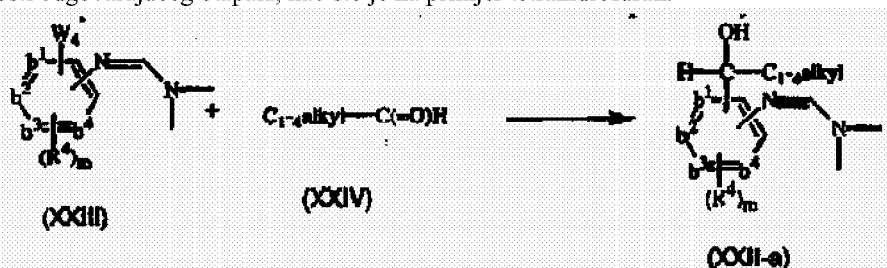
Intermedijari formule (XXI) mogu se pripraviti oksidacijom intermedijara formule (XXII) u prisutnosti odgovarajućeg oksidacijskog sredstva, kao što je primjerice KMnO_4 , u prisutnosti odgovarajućeg otapala, kao što je na primjer metilenklorid i tris[2-(2-metoksietoksi)etil]amin.



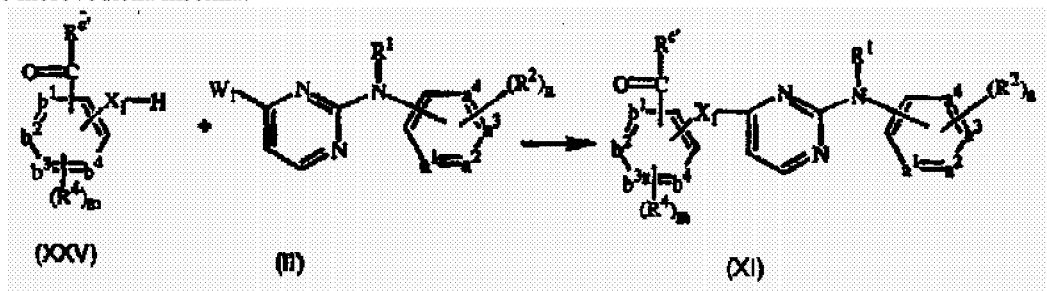
- 5 Intermedijari formule (XXI) u kojima je R^{C} H, spomenuti intermedijari predstavljeni su formulom (XXI-a), također se mogu pripraviti reakcijom intermedijara formule (XXIII) pri čemu W_4 predstavlja odgovarajuću izlaznu skupinu, kao što je halo, npr. bromo, s N,N-dimetilformamidom u prisutnosti nBuLi i u prisutnosti odgovarajućeg otapala, kao što je primjerice tetrahydrofuran.



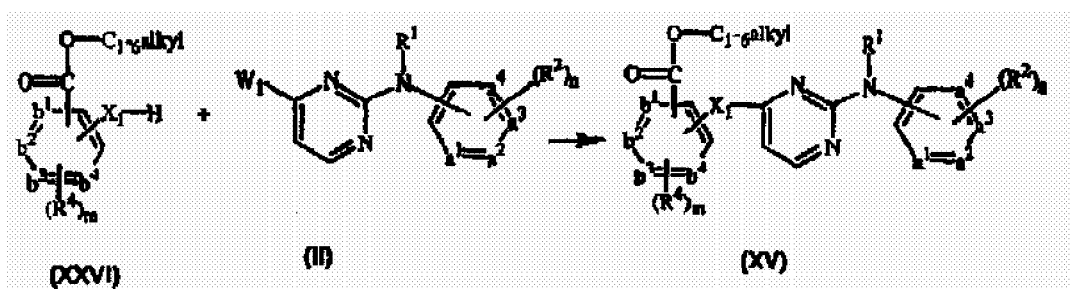
- 10 Intermedijari formule (XXII) u kojima R predstavlja C_{1-4} alkil, spomenuti intermedijari predstavljeni su formulom (XXII-a), mogu pripraviti reakcijom intermedijara formule (XXIII) s intermedijarom formule (XXIV) u prisutnosti nBuLi i u prisutnosti odgovarajućeg otapala, kao što je na primjer tetrahydrofuran.



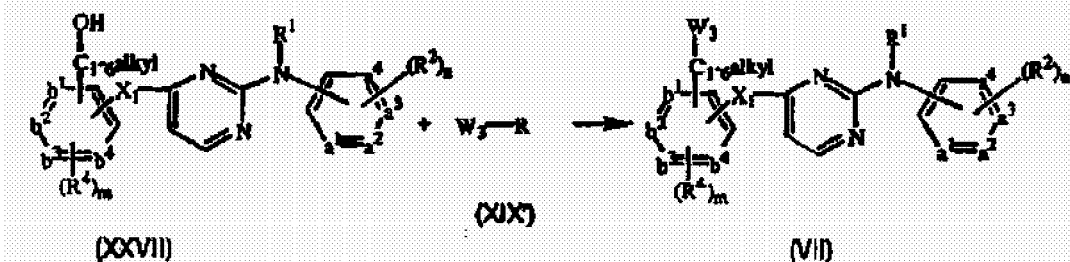
- 15 Intermedijari formule (XI) mogu se pripraviti reakcijom intermedijara formule (XXV) s intermedijarom formule (II), moguće u prisutnosti odgovarajuće baze, kao što je primjerice 1-metil-pirolidin-2-on, ili odgovarajuće kiseline, kao što je primjerice klorovodična kiselina.



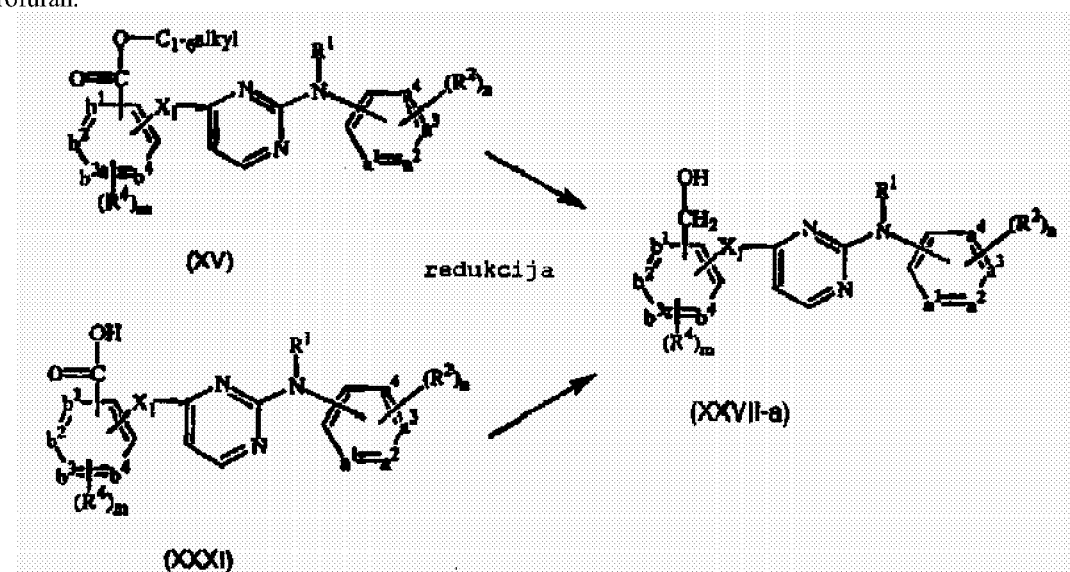
- 20 Intermedijari formule (XV) mogu se pripraviti reakcijom intermedijara formule (XXVI) s intermedijarom formule (II) u prisutnosti odgovarajuće baze, kao što je primjerice 1-metil-pirolidin-2-on i natrijev hidrid i odgovarajućeg otapala, kao što je na primjer dioksan.



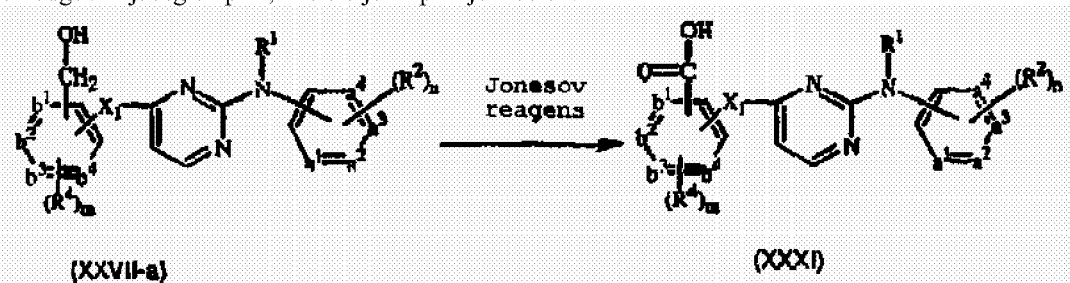
Intermedijari formule (VII) mogu se pripraviti reakcijom intermedijara formule (XXVII) i sredstva za uvođenje izlazne skupine (XIX'), kao što je na primjer SOCl_2 , u prisutnosti odgovarajućeg otapala/ kao što je primjerice metilen-klorid.



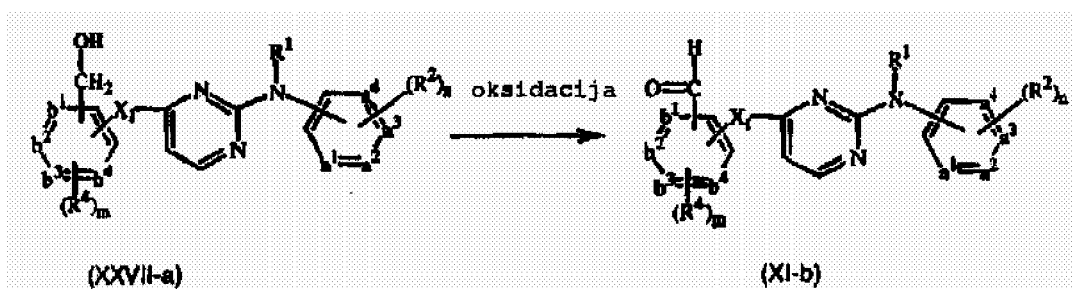
- 5 Intermedijari formule (XXVII) u kojima C_{1-6} -alkil predstavlja CH_2 , spomenuti intermedijari predstavljeni su formulom (XXVII-a), mogu se pripraviti redukcijom intermedijara formule (XV) ili formule (XXXI) s odgovarajućim redukcijskim sredstvom, kao što je na primjer LiAlH_4 , u prisutnosti odgovarajućeg otapala, kao što je na primjer tetrahidrofuran.



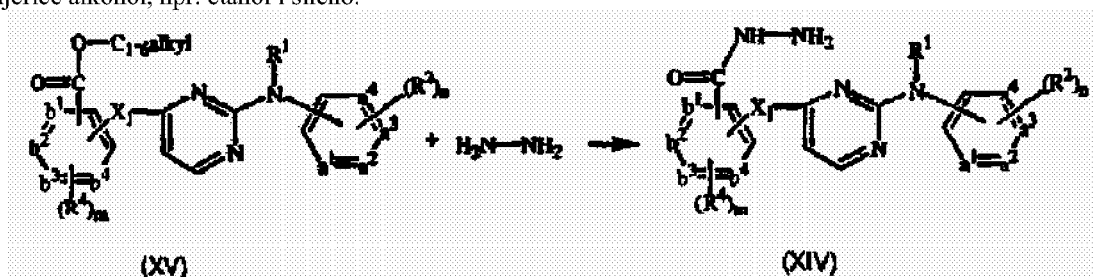
- 10 Intermedijari formule (XXVII-a) mogu se pretvoriti u intermedijar formule (XXXI) reakcijom s Jonesovim reagensom u prisutnosti odgovarajućeg otapala, kao što je na primjer aceton.



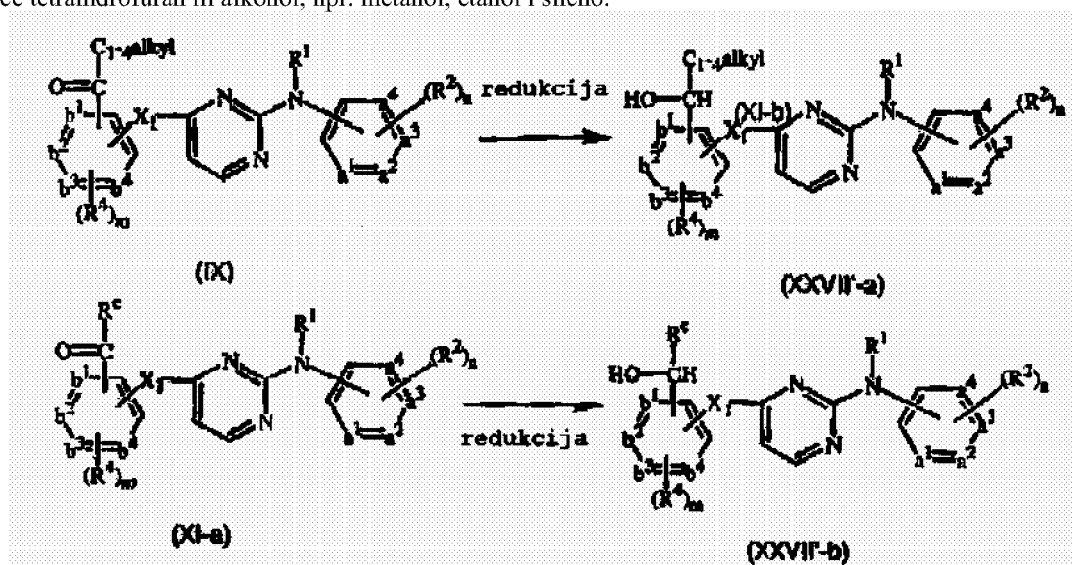
Intermedijari formule (XI-b) mogu se pripraviti oksidacijom intermedijara formule (XXVII-a) u prisutnosti odgovarajućeg oksidacijskog sredstva, kao što je primjerice MnO_2 , i odgovarajućeg otapala, kao što je na primjer metilen-klorid, N,N-dimetilformamid.



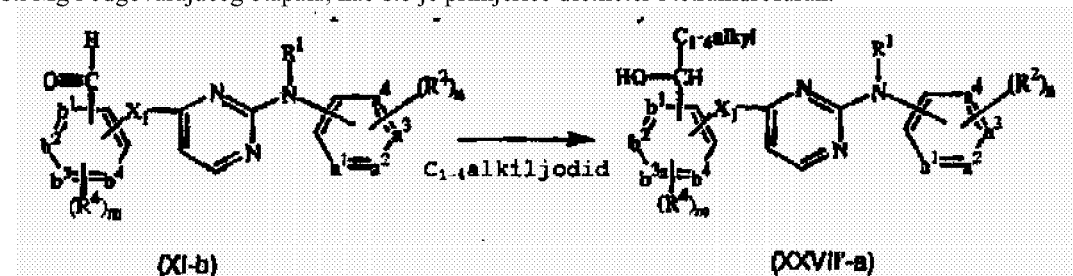
Intermedijari formule (XIV) mogu se pripraviti reakcijom (XV) s $\text{H}_2\text{N-NH}_2$ u prisutnosti odgovarajućeg otapala, kao što je primjerice alkohol, npr. etanol i slično.



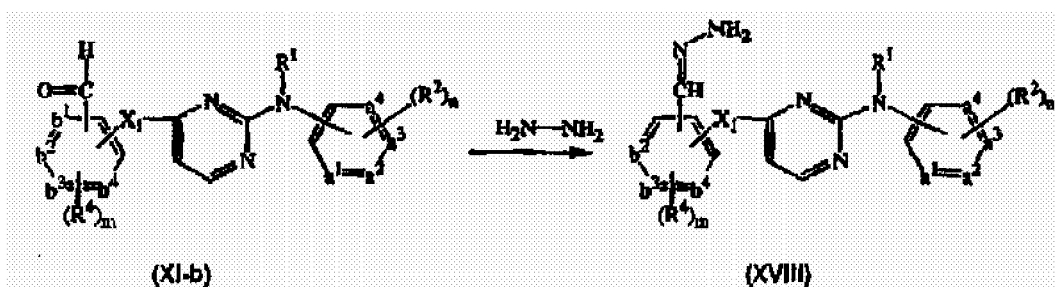
- 5 Intermedijari formule (IX) i (XI-a) mogu se reducirati u intermedijar formule (XXVII-a) i (XXVII-b) u prisutnosti odgovarajućeg redukcijskog sredstva, kao što je primjerice NaBH_4 , LiAlH_4 ili BuLi i odgovarajućeg otapala, kao što je primjerice tetrahydrofuran ili alkohol, npr. metanol, etanol i slično.



- 10 Intermedijar formule (XI-b) može se pretvoriti u intermedijar formule (XXVII-a) reakcijom s C_{1-4} alkil-jodidom u prisutnosti Mg i odgovarajućeg otapala, kao što je primjerice dietileter i tetrahydrofuran.

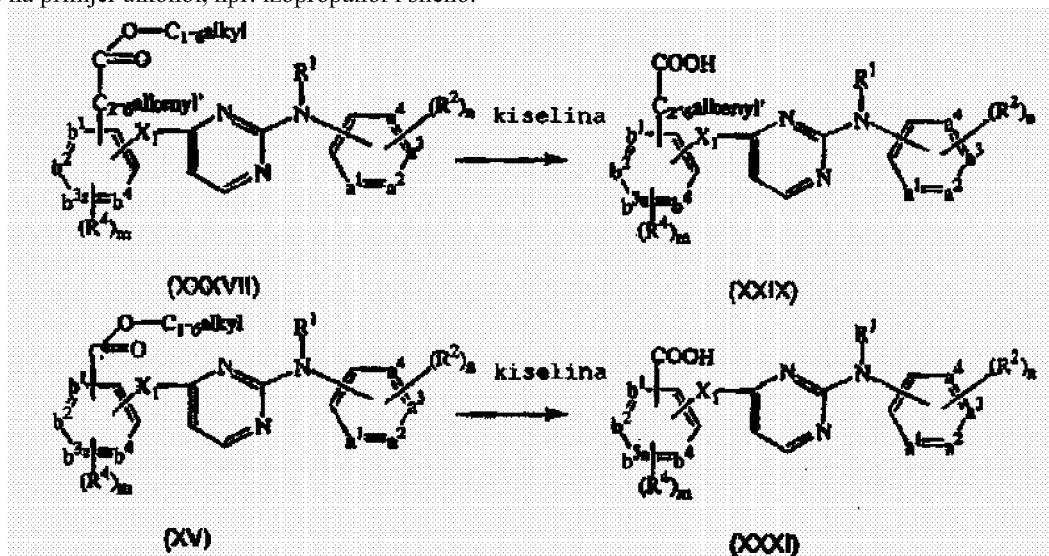


Intermedijari formule (XVIII) mogu se pripraviti reakcijom intermedijara formule (XI-b) s $\text{H}_2\text{N-NH}_2$ u prisutnosti odgovarajućeg otapala, kao što je na primjer alkohol, npr. etanol i slično.



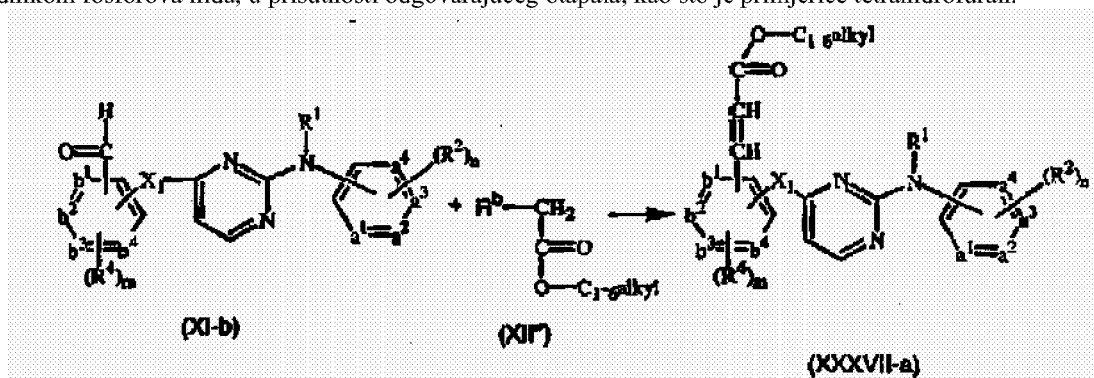
Intermedijari formule (XXIX) ili (XXXI) mogu se pripraviti hidrolizom intermedijara formule (XXXVII) pri čemu C_{2,6} alkenil' predstavlja C_{2,6} alkenil moguće supstituiran s cijano, ili intermedijara formule (XV) u prisutnosti odgovarajuće vodene otopine kiseline, kao što je primjerice klorovodična kiselina 2N i slično, i u prisutnosti odgovarajućeg otapala, kao što je na primjer alkohol, npr. izopropanol i slično.

5

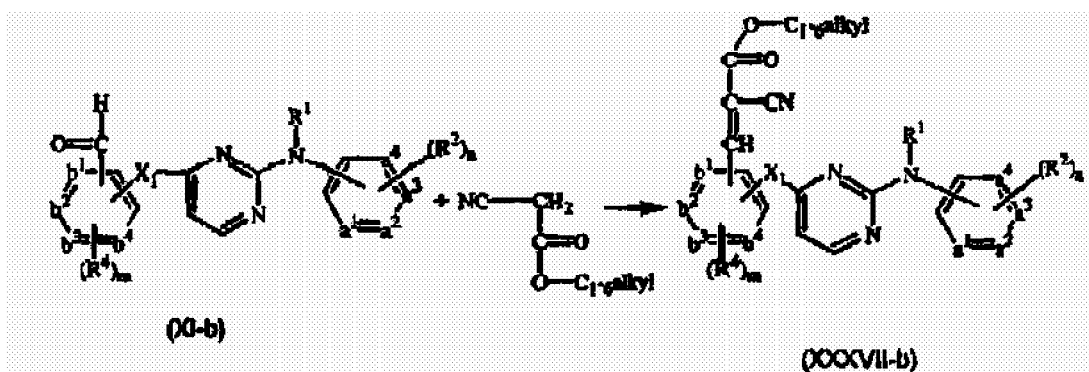


Intermedijari formule (XXXVII) u kojima je C_{2,6} alkenil CH=CH, spomenuti intermedijari predstavljeni su formulom (XXXVII-a), mogu se pripraviti reakcijom intermedijara (XI-b) s Wittigovim ili Horner-Emmonsovim reagensom formule (XII^m), u kojem R^b predstavlja (fenil)₃P⁺-Cl⁻ ili (CH₃CH₂-O)₂P(=O)-, koji se može smatrati prikladnim prethodnikom fosforova ilida, u prisutnosti odgovarajućeg otapala, kao što je primjerice tetrahidrofuran.

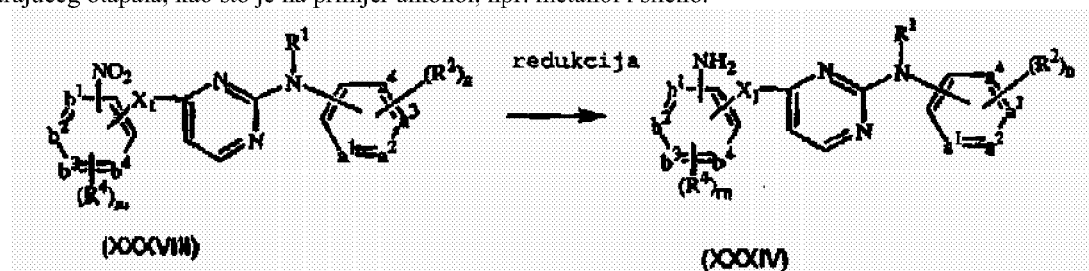
10



Intermedijari formule (XXXVII) u kojima C_{2,6} alkenil' -CH=C(CN)-, spomenuti intermedijari predstavljeni su formulom (XXXVII-b), mogu se pripraviti reakcijom intermedijara formule (XI-b) s NC-CH₂-C(=O)O-C₁₋₆alkil, u prisutnosti odgovarajuće baze, kao što je primjerice piperidin, i odgovarajućeg otapala, kao što je na primjer alkohol, npr. etanol.

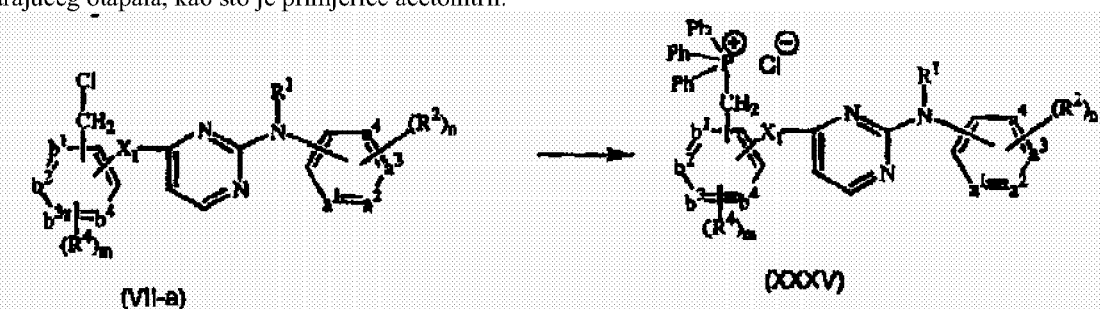


Intermedijari formule (XXXIV) mogu se pripraviti redukcijom intermedijara formule (XXXVIII) u prisutnosti HS i odgovarajućeg katalizatora, kao što je primjerice paladij na drvenom ugljenu ili Raney-Nickel, i u prisutnosti odgovarajućeg otapala, kao što je na primjer alkohol, npr. metanol i slično.



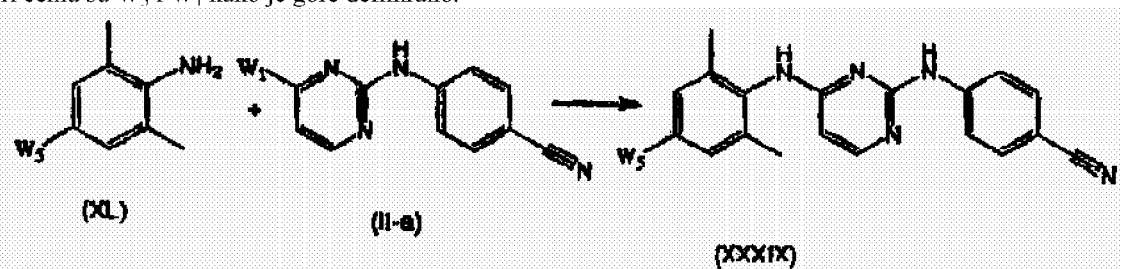
5

Intermedijari formule (XXXV) mogu se pripraviti reakcijom intermedijara formule (VII-a) u prisutnosti trifenilfosfina i odgovarajućeg otapala, kao što je primjerice acetonitril.



10

Intermedijari formule (XXXIX) mogu se pripraviti reakcijom intermedijara formule (XL) s intermedijarom formule (II-a) pri čemu su W₅ i W₁ kako je gore definirano.



15

Spojivi formule (I) kako su pripremljeni u gore opisanim procesima mogu se sintetizirati kao smjesa stereozomernih oblika/ posebno u obliku racemskih smjesa enantiomera koji se međusobno mogu odvojiti slijedeći u struci poznate procedure odvajanja. Racemski spojevi formule (I) mogu se pretvoriti u odgovarajuće diastereomne oblike soli reakcijom s odgovarajućom kiralnom kiselinom. Spomenuti diastereomni oblici soli dalje su odvojeni, na primjer, selektivnom ili frakcijskom kristalizacijom, a enantiomeri oslobođeni iz njih pomoću alkalija. Alternativni način odvajanja enantiomernih oblika spojeva formule (I) uključuje tekućinsku kromatografiju pomoću kiralne stacionarne faze. Spomenuti čisti stereokemijski izomerni oblici također se mogu dobiti iz odgovarajućih čistih stereokemijski izomernih oblika odgovarajućih početnih materijala, uz uvjet da se reakcija događa stereospecifično. Posebno ako je

20 poželjan određeni stereozomer, spomenuti spoj će se sintetizirati stereospecifičnim postupcima pripremljanja. Ti postupci će povoljno koristiti enantiomerno čiste početne materijale.

25

Osobe vične struci smatrat će povoljnim da će u gore opisanim procesima funkcionalne skupine intermedijarnih spojeva možda trebati blokirati zaštitnim skupinama.

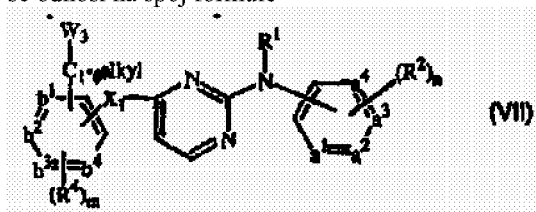
Funkcionalne skupine koje je poželjno zaštititi uključuju hidroksi, amino i karboksilnu kiselinu. Odgovarajuće zaštitne skupine za hidroksi uključuju trialkilsililne skupine (npr. tert-butildimetilsilil, tart-butildifenilsilil ili trimetilsilil), benzil i tetrahidropirani. Odgovarajuće zaštitne skupine za amino uključuju tert-butiloksikarbonil ili benziloksikarbonil. Prikladne zaštitne skupine za karboksilnu kiselinu uključuje C₁₋₆alkil ili benzil estere.

5

Protektiranje i deprotektiranje funkcionalnih skupina može se izvesti prije ili nakon reakcijskog koraka.

Uporaba zaštitnih skupina potpuno je opisana u 'Protective Groups in Organic Chemistry', urednika J W FMcOmie, Plenum Press (1973), i 'Protective Groups in Organic Synthesis' 2. izdanje, T W Greene & P G M Wutz, Wiley Interscience (1991). Predloženi izum također razmatra nove spojeve formule (VII), (XXVII), (XXIX) i (XXXVII) koji se mogu upotrijebiti kao intermedijari u sintezi spojeva formule (I) i koji također mogu djelovati kao inhibitori replikacije HIV-a.

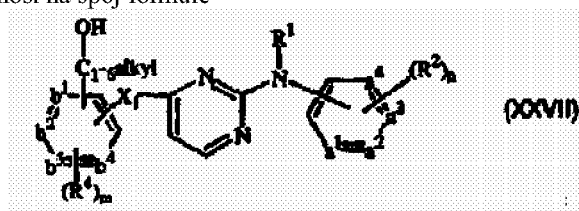
Posebno, predloženi izum također se odnosi na spoj formule



15

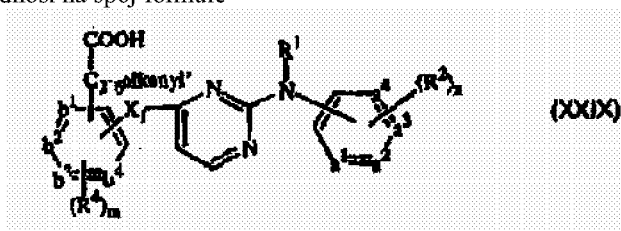
njegov N-oksid, farmaceutski prihvatljivu adicijsku sol, kvaterni amin i stereokemijski izomerni oblik, pri čemu su R¹, R², R⁴, X₁, m, n, -a¹=a²-a³=a⁴- i -b¹=b²-b³=b⁴- kako je gore definirano za spojeve formule (I) i W₃ predstavlja odgovarajuću izlaznu skupinu kao što je primjerice halo, npr. kloro i slično.

20 Predloženi izum također se odnosi na spoj formule



njegov AT-oksid, farmaceutski prihvatljivu adicijsku sol, kvaterni amin i stereokemijski izomerni oblik, pri čemu su R¹, R², R⁴, X₁, m, n, -a¹=a²-a³=a⁴- i -b¹=b²-b³=b⁴- kako je gore definirano za spojeve formule (I).

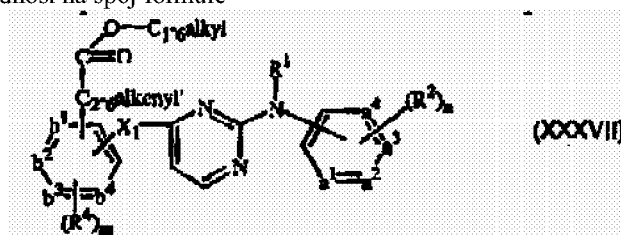
25 Predloženi izum također se odnosi na spoj formule



njegov N-oksid, farmaceutski prihvatljivu adicijsku sol, kvaterni amin i stereokemijski izomerni oblik, pri čemu su R¹, R², R⁴, X₁, m, n, -a¹=a²-a³=a⁴- i -b¹=b²-b³=b⁴- kako je gore definirano za spojeve formule (I) i C₂₋₆alkenil' predstavlja C₂₋₆alkenil moguće supstituiran s cijano.

30

Predloženi izum također se odnosi na spoj formule

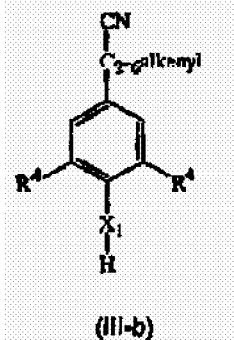


njegov N-oksid, farmaceutski prihvatljivu adicijsku sol, kvaterni amin i stereokemijski izomerni oblik, pri čemu su R¹, R², R⁴, X₁, m, n, -a¹=a²-a³=a⁴- i -b¹=b²-b³=b⁴- kako je gore definirano za spojeve formule (I) i C₂₋₆alkenil' predstavlja C₂₋₆alkenil moguće supstituiran s cijano.

35

Spojevi formule (m-b) kako su ispod prikazani sudjeluju u sintezi spojeva formule (I).

Prema tome, predloženi izum također se odnosi na spoj formule (III-b)



5 njegov N-oxid, farmaceutski prihvatljivu adicijsku sol, kvaterni amin i stereokemijski izomerni oblik, pri čemu su R^4 i X_1 kako je gore definirano za spojeve formule (I). Povoljni spojevi formule (III-b) su oni spojevi u kojima X_1 predstavlja NH. Još povoljniji spojevi formule (III-b) su oni spojevi u kojima X: predstavlja NH, a C_{2-6} alkenil predstavlja $CH=CH$. Najpovoljniji spojevi formule (III-b) su oni spojevi formule (III-b-1) kako je gore opisano.

10 Spojevi formule (I), (I'), (I''), (I'''), (VII), (XXVII), (XXIX) i (XXXVII) imaju antiretrovirusna svojstva (svojstva inhibiranja reverzne transkriptaze), posebno protiv Virus Humane Imunodeficijencije (HIV), koji je uzročno sredstvo Sindroma Stečene Imunodeficijencije (AIDS) u ljudi. Virus HIV prvenstveno napada humane T-4 stanice i razara ih ili mijenja njihovu normalnu funkciju posebno koordinaciju imunološkog sustava. Kao rezultat, broj T-4 stanica u zaraženog pacijenta je u stalnom padu, a one se povrh svega ponašaju abnormalno. Prema tome, imunološki obrambeni
15 sustav je nesposoban boriti se s infekcijama i neoplazmama te subjekt zaražen s HIV-om obično umire od oportunističkih infekcija kao što je upala pluća, ili od karcinoma. Ostala stanja povezana s infekcijom HIV-om uključuju trombocitopeniju, Kapozijev sarkom i infekcije središnjeg živčanog sustava karakterizirane progresivnom demijelinacijom, što rezultira demencijom i simptomima kao što je, progresivna disartrijska, ataksija i dezorijentacija. Infekcija HIV-om je dalje povezana s perifernom neuropatijom, progresivnom generaliziranom limfadenopatijom (PGL) i kompleksom povezanim s AIDS-om (ARC).
20

Predloženi spojevi također pokazuju aktivnost protiv sojeva otpornih na lijekove, posebno na sojeve HIV-1 otporne na lijekove, a naročito predloženi spojevi pokazuju aktivnost protiv sojeva HIV-a, posebno sojeva HIV-1, koji su stekli otpornost na jedan ili više u struci poznatih nenukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze. U struci poznati
25 nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze su oni nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze osim predloženih spojeva/ a posebno tržišno dostupni nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze. Predloženi spojevi također imaju mali ili nikakav afinitet vezanja na humani α -1 kiselinski glikoprotein; humani α -1 kiselinski glikoprotein uopće ne utječe ili samo slabo utječe na antiHIV djelovanje predloženih spojeva.

30 Zbog njihovih antiretrovirusnih svojstava/ posebno njihovih anti-HIV svojstava, posebno njihovog anti-HIV-1 djelovanja, spojevi formule (I), njihovi N-oksidi, farmaceutski prihvatljive adicijske soli, kvaterni amini i stereokemijski izomerni oblici korisni su u liječenju pojedinaca zaraženih s HIV-om te za profilaksu tih infekcija. Općenito, spojevi iz predloženog izuma mogu biti korisni u liječenju toplokrvnih životinja inficiranih virusima čija je egzistencija posredovana, ili ovisi o enzimu reverzne transkriptaze. Stanja koja se mogu spriječiti ili liječiti sa spojevima iz
35 predloženog izuma, posebno stanja povezana s HIV-om i ostalim patogenim retrovirusima, uključuju AIDS, kompleks povezan s AIDS-om (ARC), progresivnu generaliziranu limfadenopatiju (PGL) kao i kronične bolesti središnjeg živčanog sustava uzrokovane retrovirusima, kao što je, primjerice demencija posredovana HIV-om i multipla skleroza. Spojevi iz predloženog izuma ili bilo koja njihova podskupina mogu se stoga upotrijebiti kao lijekovi protiv gore spomenutih stanja. Spomenuta primjena kao lijeka ili postupak liječenja obuhvaća davanje subjektima zaraženim
40 HIV-om količine djelotvorne za suzbijanje stanja povezanih s HIV-om i ostalim patogenim retrovirusima, naročito HIV-1. Posebno, spojevi formule (I) mogu se upotrijebiti u proizvodnji lijeka za liječenje ili sprječavanje infekcija HIV-om.

U pogledu korisnosti spojeva formule (I), dan je postupak liječenja ili postupak sprječavanja virusnih infekcija, posebno
45 infekcija HIV-om, u toplokrvnih životinja, uključujući ljude. Spomenuti postupak obuhvaća davanje, poželjno oralno davanje, djelotvorne doze spoja formule (I), njegovog N-oksida, farmaceutski prihvatljive adicijske soli, kvaternog amina i stereokemijski izomernog oblika, toplokrvnim životinjama, uključujući ljude.

Predloženi izum također donosi pripravke za liječenje virusnih infekcija koji obuhvaćaju terapijski djelotvornu
50 količinu spoja formule (I) i farmaceutski prihvatljiv prijenosnik ili razrjeđivač.

Spojevi iz predloženog izuma ili bilo koja njihova podskupina mogu se formulirati u različite farmaceutske oblike za davanje. Kao prikladni pripravci mogu se navesti svi pripravci koji se obično koriste za sistemsko davanje lijekova. Za pripremljanje farmaceutskih pripravaka iz ovog izuma/ djelotvorna količina određenog spoja, moguće u obliku adicijske soli, kao aktivni sastojak kombinira se temeljito pomiješana s farmaceutski prihvatljivim prijenosnikom, koji prijenosnik može poprimiti široki raspon oblika ovisno o obliku željenog pripravka za davanje. Ti farmaceutski pripravci poželjni su u jediničnom obliku doze prikladnom, posebno, za oralno davanje, rektalno, perkutano, ili parenteralnom injekcijom. Primjerice, prilikom pripremljanja pripravaka za oralni oblik doziranja, može se upotrijebiti bilo koje od uobičajenih farmaceutskih sredstava kao što je primjerice, voda, glikoli, ulja, alkoholi i slično u slučaju oralnih tekućih pripravaka kao što su suspenzije, sirupi, eliksiri, emulzije i otopine; ili kruti prijenosnici kao što su škrobovi, šećeri, kaolin, razrjeđivači, lubrikanti, veziva, sredstva za razgradnju i slično u slučaju prašaka/ pilula, kapsula, i tableta.

Zbog njihove jednostavnosti davanja, tablete i kapsule predstavljaju najpovoljnije oblike za oralno jedinično davanje, u kojem se slučaju očito koriste kruti farmaceutski prijenosnici. Za parenteralne pripreme, prijenosnik će obično uključiti sterilnu vodu, barem u velikoj mjeri, iako se mogu uključiti ostali sastojci, primjerice, za pospješivanje topljivosti. Na primjer, mogu se pripremiti injekcijske otopine u kojima prijenosnik obuhvaća slanu otopinu, otopinu glukoze ili smjesu slane otopine i otopine glukoze. Također se mogu pripremiti injekcijske suspenzije, u kojem slučaju se mogu upotrijebiti odgovarajući tekući prijenosnici, suspenzijska sredstva i slično. Također su uključeni kruti oblici pripravaka, a namjera je da se neposredno prije uporabe pretvore u tekuće oblike pripravaka. U pripravcima prikladnim za perkutano davanje, prijenosnik može uključivati sredstvo za poboljšanje prodiranja i/ili odgovarajuće sredstvo za vlaženje, moguće u kombinaciji s odgovarajućim dodacima bilo koje prirode u manjim omjerima, koji dodaci ne dovode do značajnog štetnog učinka na koži. Spomenuti dodaci mogu olakšati davanje na kožu i/ili mogu biti korisni za pripremljanje željenih pripravaka. Ti pripravci mogu se davati na razne načine, npr. transdermalnim flasterom, kao spot-gn, kao mast.

Spojevi iz predloženog izuma također se mogu davati inhalacijom ili insuflacijom postupcima i formulacijama koje se koriste u struci za takvo davanje. Prema tome, općenito spojevi iz predloženog izuma mogu se davati u pluća u obliku otopine, suspenzije ili suhog praha. Bilo koji sistem razvijen za davanje otopina, suspenzija ili suhих prašaka oralnom ili nazalnom inhalacijom ili insuflacijom prikladan je za davanje predloženih spojeva.

Kako bi se pospješila topljivost spojeva formule (I), u pripravke se mogu uključiti odgovarajući sastojci, npr. ciklodekstrini. Prikladni ciklodekstrini su α -, β -, γ -ciklodekstrini ili njihovi eteri ili miješani eteri pri čemu je jedna ili više hidroksi skupina anhidroglukoze supstituirana s C_{1-6} alkilom, posebno metilom, etilom ili izopropilom, npr. nasumce metilirani β -CD; hidroksi C_{1-6} alkil, posebno hidroksietil, hidroksipropil ili hidroksibutil; karboksi C_{1-6} alkil, posebno karboksimetil ili karboksietil; C_{1-6} alkilkarbonil, posebno acetil. Naročito vrijedni pažnje kao kompleksanti i/ili solubilizatori su β -CD, nasumce metilirani β -CD, 2,6-dimetil- β -CD, 2-hidroksietil- β -CD, 2-hidroksietil- β -CD, 2-hidroksipropil- β -CD i (2-karboksimetoksi)propil- β -CD, a posebno 2-hidroksipropil- β -CD (2-HP- β -CD).

Pojam miješani eter označava derivate ciklodekstrina u kojima su barem dvije ciklodekstrinske hidroksi skupine eterificirane s različitim skupinama kao što su, na primjer, hidroksipropil i hidroksietil.

Prosječna molarna supstitucija (M.S.) koristi se kao mjera prosječnog broja molova alkoksi jedinica po molu anhidroglukoze. Prosječni stupanj supstitucije (D,S.) odnosi se na broj supstituiranih hidroksila po jedinici anhidroglukoze.

Vrijednost M.S. i D.S. može se odrediti različitim analitičkim tehnikama kao što je nuklearna magnetska rezonancija (NMR), masena spektrometrija (MS) i infracrvena spektroskopija (IR). Ovisno o korištenoj tehnici, za jedan ciklodekstrinski derivat mogu se dobiti malo različite vrijednosti. Poželjno je, mjereno masenom spektrometrijom, da M.S. bude u rasponu od . 0.125 do 10 i D.S. u rasponu od 0.125 do 3.

Ostali prikladni pripravci za oralno ili rektalno davanje uključuju čestice koje se sastoje od krute disperzije koja obuhvaća spoj formule (I) i jedan ili više odgovarajućih farmaceutski prihvatljivih polimera topljivih u vodi.

Pojam "kruta disperzija" kako se rabi dalje u tekstu definira sistem u krutom stanju {nasuprot tekućem ili plinovitom stanju) koji uključuje barem dvije komponente, u slučaju spoja formule (I) i polimera topljivog u vodi, u kojem je jedna komponenta raspršena više ili manje pravilno duž druge komponente ili komponenata (u slučaju da su uključena dodatna farmaceutski prihvatljiva formulacijska sredstva, koja su općenito poznata u struci, kao što su plastifikatori, konzervansi i slično). Kada je spomenuta disperzija komponenata takva da je sistem kemijski i fizički jednoličan ili homogen ili se sastoji od jedne faze kako je definirano u termodinamici, takva kruta disperzija nazvat će se "čvrsta otopina". Čvrste otopine su povoljni fizički sistemi jer su komponente u njima obično lagano biodostupne organizmima kojima se daju. Ta se prednost vjerojatno može ustanoviti jednostavnošću s kojom spomenute čvrste otopine mogu oblikovati tekuće otopine kada dođu u dodir s tekućim medijem kao što su gastrointestinalni sokovi. Lakoća otapanja može se pripisati, barem djelomično činjenici da je energija potrebna za otapanje komponenata iz čvrste otopine manja nego ona potrebna za otapanje komponenata iz kristalne ili mikrokristalne krute faze.

Pojam "kruta disperzija" također obuhvaća disperzije koje su manje homogene nego čvrste otopine. Takve disperzije nisu kemijski i fizički jednolične ili se sastoje od više od jedne faze. Na primjer, pojam "kruta disperzija" također se odnosi na sistem koji ima domene ili mala područja u kojima su amorfni, mikrokristalni ili kristalni spoj formule (I), ili amorfni, mikrokristalni ili kristalni polimer topljiv u vodi, ili oba, dispergirani više ili manje pravilno u drugoj fazi koja obuhvaća polimer topljiv u vodi, ili spoj formule (I), ili čvrstu otopinu koja obuhvaća spoj formule (I) i polimer topljiv u vodi. Spomenute domene su područja unutar krute disperzije koja se jasno razlikuju nekim fizičkim svojstvom, mala u veličini, i pravilno i nasumce raspoređena duž krute disperzije.

10 Za pripremanje krutih disperzija postoje različite tehnike uključujući ekstruziju taljevine, sušenje raspršivanjem i uparavanje iz otopine.

Proces uparavanja iz otopine obuhvaća sljedeće korake:

15 a) otapanje spoja formule (I) i polimera topljivog u vodi u odgovarajućem otapalu, moguće na povišenim temperaturama;

b) zagrijavanje otopine nastale pod a), moguće u vakuumu, sve do uparavanja otapala. Otopina se također može izliti na veliku površinu kao da se oblikuje tanki film, uparavajući odatle otapalo.

20 U tehnici isušivanja raspršivanjem, dvije komponente također su otopljene u odgovarajućem otapalu, rezultirajuća otopina zatim raspršena kroz otvor naprave za isušivanje raspršivanjem, a zatim slijedi uparavanje otapala iz rezultirajućih kapljica na povišenim temperaturama.

Povoljna tehnika za pripremanje krutih disperzija je proces ekstruzije taljevine koji obuhvaća sljedeće korake:

- 25 a) miješanje spoja formule (I) i odgovarajućeg polimera topljivog u vodi,
 b) moguće miješanje dodataka s tako dobivenom smjesom,
 c) zagrijavanje i miješanje tako dobivene smjese sve dok se ne dobije homogena taljevina,
 d) propuštanje tako dobivene taljevine kroz jedan ili više otvora; i
 e) hlađenje taljevine sve do očvršćivanja.

30 Pojmovi "taljevina" i "taljenje" imaju široko tumačenje. Ti pojmovi ne znače samo promjenu iz krutog stanja u tekuće stanje, nego se također odnose na prijelaz iz staklastog stanja ili gumastog stanja/ i u kojem je moguće za jednu komponentu smjese uslojiti se više ili manje homogeno u drugu.

U posebnim slučajevima, jedna komponenta će se rastaliti, a druga komponenta(e) otopiti u taljevini oblikujući tako otopinu, koja hlađenjem ima povoljna svojstva otapanja.

35 Nakon pripremanja krutih disperzija kako je gore opisano, dobiveni produkti mogu se mljeti ili sijati.

Produkt krute disperzije može se mljeti ili usitniti na čestice veličine manje od 600 μm , poželjno manje od 400 μm , a najpovoljnije manje od 125 μm .

40 Čestice pripravljene kako je gore opisano mogu se zatim formulirati uobičajenim tehnikama u farmaceutske oblike doziranja kao što su tablete i kapsule. Smatrat će se da osoba vična struci može optimizirati parametre gore opisanih tehnika pripremanja krute disperzije, kao što je najprikladnije otapalo, radna temperatura, vrsta aparata koji se koristi, brzina isušivanja raspršivanjem, brzina propuštanja u ekstruderu taljevine.

45 Polimeri topljivi u vodi u česticama su polimeri koji, kada su otopljeni na 20°C u vodenoj otopini u 2 % (w/v), imaju dinamičku viskoznost, od 1 do 5000 mPa.s još povoljnije od 1 do 700 mPa. s, a najpovoljnije od 1 do 100 mPa.s. Na primjer, prikladni polimeri topljivi u vodi uključuju alkilceluloze, hidroksialkilceluloze, hidroksialkilalkilceluloze, karboksialkilceluloze, soli karboksialkilceluloza s alkalijskim metalima, karboksialkilalkilceluloze, estere karboksialkilceluloza, škrobove, pektine, derivate hitina, di-, oligo- i polisaharide kao što je trehaloza, alginička kiselina ili njezine soli s alkalijskim metalima i amonijakom, carrageenans, galactomannans, tragacanth, agar-agar, gumi arabika, guar gumi i xanthan gumi, poliakrilne kiseline i njihove soli, polimetakrilne kiseline i njihove soli, kopolimeri metakrilata, polivinilalkohol, polivinilpirolidon, kopolimeri polivinilpirolidona s vinil-acetatom, kombinacije polivinilalkohola i polivinilpirolidona, polialkilen-oksidi i kopolimeri etilen-oksida i propilen-oksida. Povoljni polimeri topljivi u vodi su hidroksipropil metilceluloze.

60 Kao polimer topljiv u vodi u pripremanju gore spomenutih čestica također se mogu upotrijebiti ciklodekstrini kako je izneseno u W0 97/18839. Spomenuti ciklodekstrini uključuju farmaceutski prihvatljive nesupstituirane i supstituirane ciklodekstrine koji su poznati u struci, posebno α , β ili γ ciklodekstrine ili njihove farmaceutski prihvatljive derivate. Supstituirani ciklodekstrini koji se mogu upotrijebiti za pripremanje gore opisanih čestica uključuju polietere opisane u U.S. Patentu 3,459/731. Dalje supstituirani ciklodekstrini su eteri u kojima je vodik jedne ili više ciklodekstrinskih hidroksi skupina zamijenjen s C₁₋₆alkilom, hidroksiC₁₋₆alkilom, karboksiC₁₋₆alkilom ili C₁₋₅alkiloksikarbonilC₁₋₆alkilom

ili njihovi miješani eteri. Posebno, tako supstituirani ciklodekstrini su eteri u kojima je vodik jedne ili više ciklodekstrinskih hidroksi skupina zamijenjen s C₁₋₃alkiloin, hidroksiC₂₋₄alkilom ili karboksiC₁₋₂alkilom ili naročito metilom, etilom, hidroksietilom, hidroksipropilom, hidroksibutilom, karboksimetilom ili karboksietilom.

5 Od posebne koristi su β-ciklodekstrin eteri, npr. dimetil-β-ciklodekstrin kako je opisano u Drugs of the Future, Sv. 9, Br. 8, str. 577-578, M. Nogradi (1984) i polieteri, npr. hidroksipropil β-ciklodekstrin i hidroksietil β-ciklodekstrin. Takav alkil-eter može biti metil-eter sa stupnjem supstitucije od oko 0.125 do 3, npr. oko 0.3 do 2. Takav se hidroksipropil ciklodekstrin može na primjer oblikovati reakcijom između β-ciklodekstrina i propilen-oksida i može imati vrijednost MS od oko 0.125 do 10, npr. oko 0.3 do 3.

10

Drugi tip supstituiranih ciklodekstrina su sulfobutil ciklodekstrini.

Omjer spoja formule (I) i polimera topljivog u vodi može jako varirati. Primjerice, mogu se primijeniti omjeri od 1/100 do 100/1. Zanimljivi omjeri spoja formule (I) i ciklodekstrina nalaze se u rasponu od 1/10 do 10/1. Još zanimljiviji omjeri nalaze se u rasponu od 1/5 do 5/1.

15

Može biti dalje prikladno formulirati spojeve formule (I) u oblik nanočestica koje imaju modifikator površine apsorbiran na njihovoj površini u količini dovoljnoj za održavanje efektivne prosječne veličine čestica manje od 1000 nm.

20 Korisnim modifikatorima površine smatraju se oni koji fizički prijanjaju na površinu spoja formule (I)n, ali se kemijski ne vežu sa spomenutim spojem.

Prikladni modifikatori površine mogu se povoljno odabrati između poznatih organskih i anorganskih farmaceutskih ekscipijensa. Takvi ekscipijensi uključuju različite polimere, oligomere male molekulske mase, prirodne produkte i surfaktante. Povoljni modifikatori površine uključuju neionske i anionske surfaktante.

25

Još jedan zanimljiv način formuliranja spojeva formule (I) obuhvaća farmaceutski pripravak u kojem su spojevi formule (I) uključeni u hidrofilne polimere i nanošenjem te smjese kao film obloge preko puno malih zrna dobiva se pripravak koji se prikladno može proizvesti i koji je prikladan za pripremljanje farmaceutskih oblika doziranja za oralno davanje.

30 Spomenuta zrna obuhvaćaju središnju, zaobljenu ili sferifinu jezgru, film oblogu hidrofilnog polimera i spoj formule (I) i moguće sloj za pričvršćivanje obloge.

Materijali prikladni za upotrebu kao jezgre u zrnima su raznovrsni, uz uvjet da su spomenuti materijali farmaceutski prihvatljivi i da su odgovarajućih dimenzija i čvrstoće. Primjeri takvih materijala su polimeri, anorganske tvari, organske tvari, i saharidi, i njihovi derivati.

35

Naročito je povoljno formulirati gore spomenute farmaceutske pripravke u jediničnom obliku doziranja zbog jednostavnosti davanja i jednoličnosti doziranja.

40 Jedinični oblik doziranja kako se ovdje rabi odnosi se na fizički razdvojene jedinice prikladne kao jedinične doze, od kojih svaka sadrži prethodno određenu količinu aktivnog sastojka, izračunatu kako bi se proizveo željeni terapijski učinak, zajedno sa potrebnim farmaceutskim prijenosnikom. Primjeri takvih jediničnih oblika doziranja su tablete (uključujući zarezane ili obložene tablete), kapsule, pilule, paketići praška, vafli, supozitoriji, injekcijske otopine ili suspenzije i slično te njihova odijeljene višestruka pakiranja.

45

Stručnjaci za liječenje infekcije HIV-om mogu iz ovdje iznesenih rezultata testiranja odrediti djelotvornu dnevnu dozu.

Općenito, smatra se da bi djelotvorna dnevna doza bila od 0.01 mg/kg do 50 mg/kg tjelesne mase, još povoljnije od 0.1 mg/kg do 10 mg/kg tjelesne mase. Moglo bi biti prikladno davati potrebnu dozu kao dvije, tri, četiri ili više poddoza u odgovarajućim intervalima tijekom dana. Spomenute poddoze mogu se formulirati kao jedinični oblici doziranja, primjerice, koji sadrže 1 do 1000 mg, a posebno 5 do 200 mg aktivnog sastojka po jediničnom obliku doziranja.

50

Točno doziranje te učestalost davanja ovisi o određenom spoju formule (I) koji je upotrijebljen/ stanju koje se liječi, ozbiljnosti stanja koje se liječi, dobi, masi i općem fizičkom stanju određenog pacijenta kao i drugim lijekovima koje pojedinac može uzimati, kao što je dobro poznato osobama vičnim stručni. Nadalje, očigledno je da se spomenuta djelotvorna dnevna doza može sniziti ili povećati ovisno o odgovoru liječenog subjekta i/ili ovisno o procjeni liječnika koji propisuje spojeve iz ovog izuma. Prema tome su gore spomenuti rasponi djelotvorne dnevne doze samo smjernice i nije im svrha ograničiti doseg ili primjenu izuma u bilo kojoj mjeri.

55

60 Predloženi spojevi formule (mogu se upotrijebiti sami ili u kombinaciji s ostalim terapijskim sredstvima, kao što su antivirusni, antibiotici, imunomodulatori ili cjepiva za liječenje virusnih infekcija. Oni se također mogu upotrijebiti sami ili u kombinaciji s ostalim profilaktičkim sredstvima za sprječavanje virusnih infekcija. Predloženi spojevi mogu se

upotrijebiti u cjepivima i postupcima zaštite pojedinaca protiv virusnih infekcija tijekom duljeg vremena. Spojevi se u takvim cjepivima mogu upotrijebiti bilo sami ili zajedno s ostalim spojevima ovog izuma ili zajedno s ostalim antivirusnim sredstvima na način sukladan s uobičajenom primjenom inhibitora reverzne transkriptaze u cjepivima. Prema tome, predloženi spojevi mogu se kombinirati s farmaceutski prihvatljivim dodacima koji se uobičajeno koriste u cjepivima i davati u profilaktički djelotvornim količinama kako bi se pojedinci dulje vrijeme zaštitili od infekcije HIV-om.

Također, kao lijek se može upotrijebiti kombinacija antiretrovirusnog spoja i spoja formule (I). Prema tome, predloženi izum također se odnosi na produkt koji sadrži (a) spoj formule (I), i (b) drugi antiretrovirusni spoj, kao kombinirani pripravak za istovremenu, odvojenu ili sekvericijalnu primjenu u anti-HIV liječenju. Različiti lijekovi mogu se kombinirati u jednom pripravku zajedno s farmaceutski prihvatljivim prijenosnicima. Spomenuti ostali antiretrovirusni spojevi mogu biti poznati antiretrovirusni spojevi kao što je suramin, pentamidin, timopentin, kastanospermin, dekstran (dekstran-sulfat), foskarnet-natrij (trinatrij-fosfonoformat); nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze, npr. zidovudin (3'-azido-3'-deoksitimidin, AZT), didanosin (2',3'-dideoksinosin; ddI), zalcitabin (dideoksicitidin, ddC) ili lamivudin (2'-3'-dideoksi-3'-tiacitidin, 3TC), stavudin (2',3'-didehidro-3'-deoksitimidin, d4T), abakavir i slično; nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze kao što je nevirapin (11-ciklopropil-5,11-dihidro-4-metil-6H-dipirido [3,2-b : 2',3'-e] [1,4] diazepin-6-on), efavirenz, delavirdin, TMC-120, TMC-125 i slično; fosfonatni inhibitori reverzne transkriptaze, npr. tenofovir i slično; spojevi TIBO (tetrahidroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-2(IH)-one i tion)-tipa npr. (S)-8-kloro-4,5,6,7-tetrahidro-5-metil-6-(3-metil-2-butenil)-imidazo-[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-2(IH)-tion; spojevi α -APA (α -anilino fenilacetamid) tipa npr. α [(2-nitrofenil)amino]-2,6-diklorobenzen-acetamid i slično; inhibitori trans-aktivacijskih proteina, kao što su TAT-inhibitori, npr. inhibitori RO-5-3335, ili REV, i slično; inhibitori proteaze npr. indinavir, ritonavir, sakvinavir, lopinavir (AET-378), nelfinavir, amprenavir, TMC-126, BMS-232632, VX-175 i slično; inhibitori fuzije, npr. T-20, T-1249 i slično; antagoniste receptora za CXCR4, npr. AND-3100 i slično; inhibitori virusne integracije; inhibitori nukleotidu slične reverzne transkriptaze, npr. tenofovir i slično; inhibitori ribonukleotidne reduktaze, npr. hidroksiurea i slično.

Davanje spojeva iz predloženog izuma s ostalim antivirusnim sredstvima kojima su cilj različiti dijelovi životnog ciklusa virusa, može pojačati njihov terapijski učinak. Kombinacije terapija kako su gore opisane izvode sinergijski učinak u inhibiranju replikacije HIV-a, jer svaka komponenta iz kombinacije djeluje na drugi dio replikacije HIV-a. Primjena takvih kombinacija može smanjiti dozu danog uobičajenog antiretrovirusnog sredstva koja bi bila potrebna za željeni terapijski ili profilaktički učinak u odnosu na slučaj kada se to sredstvo daje kao monoterapija. Te kombinacije mogu smanjiti ili ukloniti nuspojave uobičajene jedne antiretrovirusne terapije dok ne utječu na antivirusno djelovanje sredstava. Te kombinacije smanjuju mogućnost rezistencije na terapije jednim sredstvom, dok smanjuju bilo koju toksičnost s tim u vezi. Te kombinacije također mogu povećati djelotvornost uobičajenog sredstva bez povećanja s njim povezane toksičnosti.

Spojevi iz predloženog izuma također se mogu davati u kombinaciji s imunomodulacijskim sredstvima, npr. levamisolom, bropiriminom, anti-humananim interferon alfa protutijelom, interferonom alfa, interleukinom 2, metionin enkefalinom, dietilditiokarbamatom, tumor nekrotizirajućim faktorom, naltreksonom i slično; antibioticima, npr. pentamidin izetioratom i slično; kolinergičkim sredstvima, npr. takrinom, rivastigminom, donepezilom, galantaminom i slično; blokatorima NMDA kanala, npr. memantinom kako bi se spriječila ili pobijedila infekcija i bolesti ili simptomi bolesti povezani s infekcijama HIV-om, kao što je AIDS i ARC, npr. demencija. Spoj formule (I) također se može kombinirati s drugim spojem formule (I).

Predloženi izum usredotočen na uporabu predloženih spojeva za sprječavanje ili liječenje infekcija HIV-om/predloženi spojevi također se mogu upotrijebiti kao inhibicijska sredstva za ostale viruse čiji životni ciklusi ovise o sličnim reverznim transkriptazama

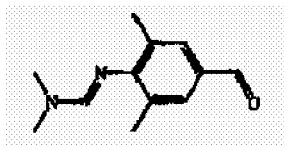
Svrha sljedećih primjera je ilustrirati izum.

Eksperimentalni dio

Od sada pa nadalje, "DMF" definira se kao N,N-dimetilformamid, "DIPE" kao diizopropil-eter, "THF" definiran je kao tetrahidrofuran, "DMA" definiran je kao N,N-dimetilacetamid, "DMSO" definiran je kao dimetilsulfoksid, "DME" definiran je kao dimetil-eter, "EtOAc" definiran je kao etilacetat, "EDCI" definiran je kao N'-(etilkarbonimidolil)-N,N-dimetil-1,3-propandiamin.

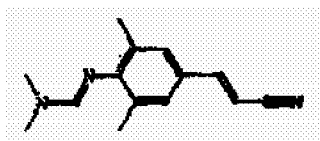
A. Pripravljane intermedijarnih spojeva**Primjer A1**

- 5 a) Pripravljane intermedijara 1

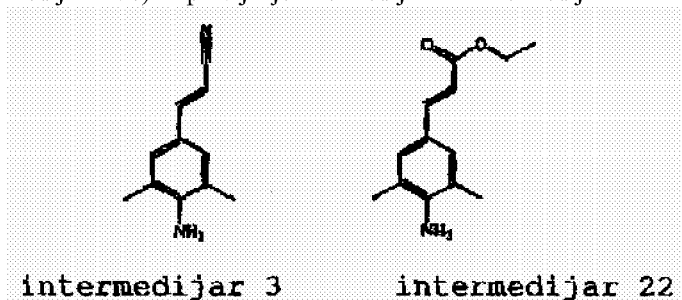


- Smjesi N'-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-N,N-dimetilmetanimidamida (0.0078 mol) u THF (20 ml) dodan je kap po kap nBuLi (0.012 mol) na -70°C u struji N_2 . Smjesa je miješana na -30°C 30 minuta, zatim ohlađena do -70°C . Dodana je kap po kap smjesa DMF (0.078 mol) u THF (30 ml). Smjesa je miješana na -70°C 2 sata, zatim dovedena do 0°C , izlivena u H_2O te ekstrahirana s etil-acetatom. Organski sloj je odvojen, isušen (MgSO_4), profiltriran, a otapalo upareno. Donos: 1.8 g intermedijara 1.

- b) Pripravljane intermedijara 2



- Smjesa dietil(cijanometil)fosfonata (0.0037 mol) u THF (10 ml) ohlađena je do 5°C u struji N_2 . U obrocima je dodan kalijev tert.-butoksid (0.0037 mol). Smjesa je miješana na 5°C 30 minuta, zatim miješana na sobnoj temperaturi 30 minuta. Dodana je smjesa intermedijara 1 (0.0024 mol) u THF (10 ml). Smjesa je miješana na sobnoj temperaturi 1 sat, zatim izlivena u H_2O i ekstrahirana s CH_2Cl_2 . Organski sloj je odvojen, isušen (MgSO_4), profiltriran, a otapalo upareno.
- Donos: 0.82 g (100%) intermedijara 2. c) Pripravljane intermedijara 3 i intermedijara 22



- Smjesa intermedijara 2 (0.059 mol) i ZnCl_2 (0.299 mol) u etanolu (150 ml) miješana je i refluksirana 24 sata, zatim izlivena u otopinu K_2CO_3 (10% u vodi) i ekstrahirana s CH_2Cl_2 . Organski sloj je odvojen, isušen (MgSO_4), profiltriran, a otapalo upareno. Ostatak (9 g) je kristaliziran iz DIPE. Talog je odfiltriran i isušen. Donos: 0.8 g (6%) intermedijara 22. Filtrat je koncentriran i rekristaliziran iz DIPE čime je dobiveno 6 g intermedijara 3.

Alternativno, intermedijar 3 također je pripremljen kako slijedi;

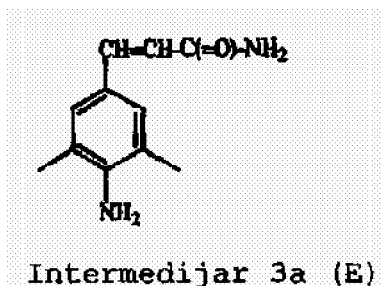
- Otopini 159 g 4-jodo-2,6-dimetil-benzenamina dodano je 63.8 g natrijeva acetata. Reakcijska smjesa držana je u atmosferi dušika. Dodano je 7 g vlažnog paladija na drvenom ugljenu (Pd/C 10 %) i 64.4 ml akrilonitrila. Reakcijska smjesa zagrijavana je do 130°C i miješana preko noći. Nakon hlađenja do sobne temperature, dodano je 0.5 l toluena i 0.5 l N,N-dimetilacetamida. Reakcijska smjesa profiltrirana je preko Dicalite, a filter ispran s 0.5 l toluena. Smjesi koja je miješana 30 minuta dodana je voda (6 l). Slojevi su odvojeni. U vodeni sloj dodana je 1 l toluena te je smjesa miješana 30 minuta. Slojevi su ponovo odvojeni. Odvojeni organski slojevi su skupljeni, a otapalo upareno, dajući 123 g intermedijara 3.

Intermedijar 3 pretvoren je u svoju klorovodičnu sol kako slijedi:

- Smjesi 123 g intermedijara 3 u 630 ml etanola dodano je 1.25 l diizopropil-etera. Reakcijska smjesa držana je u atmosferi dušika. Smjesa je zagrijavana do 60°C i miješana 30 minuta. Dodano je 120 ml 6 N otopine klorovodične kiseline u 2-propanolu te je smjesa miješana 30 minuta. Nakon hlađenja do sobne temperature, reakcijska smjesa je profiltrirana, a ostatak ispran sa 100 ml 2-propanola. Rezultirajući ostatak je isušen pod smanjenim tlakom na 50°C . Donos: 103 g (77 %) klorovodične soli (1:1) intermedijara 3.

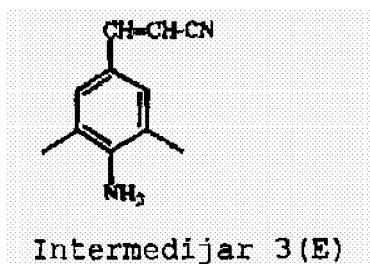
Intermedijar 3 (E) pripremljen je kako slijedi:

- x) Pripravljane intermedijara 3a (E)



- U 10 ml suhog acetonitrila, otopljeno je 2.00 g (10.0 mol) 4-bromo-2,6-dimetilanilina, 1.07 g (1.5 ekv.) akrilamida, 224 mg (0.1 ekv.) Pd(OAc)₂, 609 mg (0.2 ekv) tris(2-metilfenil) fosfina i 1.52 g N,N-dietiletanamina. Na smjesu je puštan N₂ 20 minuta te je miješana preko noći na 70°C. Smjesa je razrijeđena s 150 ml metilen-klorida, isprana sa zasićenom vodenom otopinom NaHCO₃, isušena (zas. NaCl, Na₂SO₄) i profiltrirana. Otapalo je upareno, a ostatak miješan u diizopropil-eteru, a zatim filtriran. Donos; 1.51 g (79.5%) intermedijara 3a(E).

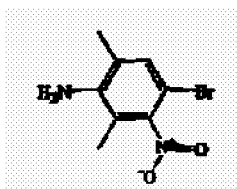
y) Pripravljanje intermedijara 3(E)



- POCl₃ (3 ml) ohlađen je do 0°C te je dodano 500 mg (2.63 itimol) intermedijara 3a (E). Nakon 30 minuta, kupelj za hlađenje je uklonjena i smjesa miješana preko noći na 20°C. Smjesa je dodana kap po kap u 150 ml diizopropil-etera uz snažno miješanje. Talog je profiltriran i ispran s diizopropil-eterom. Ostatak je dodan u 100 ml etil-acetata/100 ml zasićene vodene otopine NaHCO₃ i miješan. Etil-acetatni sloj je odvojen, isuešn (zas. NaCl, Na₂SO₄) i profiltriran. Otapalo je upareno. Donos: 380 mg (84 %) intermedijara 3(E).

15

d) Pripravljanje intermedijara 4

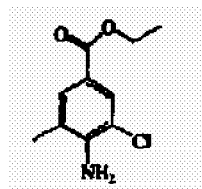


- Smjesa 4-bromo-2,6-dimetilben2enamina (0.024 mol) u H₂SO₄ (30 ml) miješana je na -5°C. Polagano je dodan KNO₃ (0.024 mol). Smjesa je miješana na -5°C 30 minuta, izlivena u H₂O i ekstrahirana s etil-acetatom. Organski sloj je ispran s H₂O, odvojen, isušen (MgSO₄), profiltriran, a otapalo upareno. Ostatak (0.058 g, 95%) je pročišćen kolonskom kromatografijom preko silikagela (eluens: cikloheksan/etil-acetat; 70/30; 15-40 μm). Čiste frakcije su skupljene, a otapalo upareno. Donos: 4.1 g intermedijara 4.

Primjer A1A

25

Pripravljanje intermedijara 28



- 1-kloro-pirolidin-2,5-dion (0.032 mol) dodan je na 60°C smjesi etil-estera 4-amino-3-metil-benzojeve kiseline [CAS 40800-65-5] (0.029 mol) u CH₂CN (50 ml). Smjesa je miješana i polagano refluksirana. Dodan je 10% K₂CO₃. Smjesa je ekstrahirana s CH₂Cl₂. Organski sloj je uparen. Ostatak (6.6 g) je pročišćen kolonskom kromatografijom preko silikagela (eluens: cikloheksan/EtOAc 85/15; 15-40 μm). Čiste frakcije su skupljene, a otapalo upareno. Donos: 5.2 g intermedijara 28 (84%).

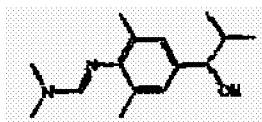
30

Primjer A2

Smjesa 4-[(1,4-dihidro-4-okso-2-pirimidinil)amino]benzonitrila (0.12 mol) u POCl_3 (90 ml) miješana je i refluksirana u argonu 20 minuta. Reakcijska smjesa polagano je izlivena na 750 ml leda/vode, a krutina otopljena filtracijom. Krutina je suspendirana u 500 ml vode, a pH suspenzije podešen do neutralnog dodavanjem 20% otopine NaOH. Krutina je ponovo odvojena filtracijom, suspendirana u 200 ml 2-propanona te je dodano 1000 ml CH_2Cl_2 . Smjesa je zagrijavana sve dok se čitava krutina nije otopila. Nakon hlađenja do sobne temperature, vodeni sloj je odvojen, a organski sloj isušen. Tijekom uklanjanja sredstva za isušivanje filtracijom, u filtratu se oblikovala bijela krutina. Daljnjim hlađenjem filtrata u zamrzivaču, a zatim filtracijom, dobiveno je 21.38 g (77.2%) [4-[(4-kloro-2-pirimidinil)amino]benzonitrila (interm. 5).

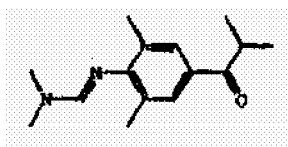
Primjer A3

a) Pripravljanje intermedijara 6



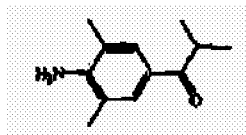
Smjesi N' -(4-bromo-2,6-dimetilfenil)- N,N -dimetilmetanimidamida (0.0157 mol) u THF (50 ml) dodan je kap po kap nBuLi (0.024 mol) na -70°C u struji N_2 . Smjesa je miješana na -30°C 30 minuta, zatim ohlađena do -70°C . Dodana je otopina 2-metilpropanala (0.055 mol) u THF (50 ml). Smjesa je miješana na -70°C 2 sata, zatim dovedena do 0°C , izlivena u H_2O i ekstrahirana s CH_2Cl_2 . Organski sloj je odvojen, isušen (MgSO_4), profiltriran, a otapalo upareno. Ostatak (6.7 g) je pročišćen kolonskom kromatografijom preko silikagela (eluens: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0.5; 15-40 μm). Dvije frakcije su skupljene, a otapalo upareno. Frakcija 1: donos: 1.5 g intermedijara 6 (38%).

b) Pripravljanje intermedijara 7



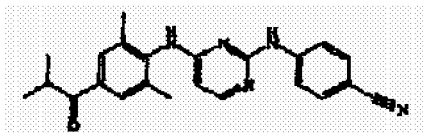
Otopini intermedijara 6 (0.0048 mol) u CH_2Cl_2 (20 ml) dodan je tris[2-(2-metoksietoksi)etil]amin (0.0193 mol) na sobnoj temperaturi. U obrocima je dodan KMnO_4 (0.0193 mol). Smjesa je miješana na sobnoj temperaturi preko noći, zatim profiltrirana preko dijatomejske zemlje (celite) i isprana s CH_2Cl_2 . Organski sloj je ispran s 10% K_2CO_3 , odvojen, isušen (MgSO_4), profiltriran, a otapalo upareno. Donos: 1.2 g (100%) intermedijara 7.

c) Pripravljanje intermedijara 8



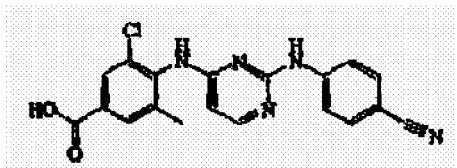
Smjesa intermedijara 7 (0.0043 mol) i ZnCl_2 (0.017 mol) u etanolu (20 ml) miješana je i refluksirana preko noći, izlivena u H_2O te ekstrahirana s $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$. Organski sloj je odvojen, isušen (MgSO_4), profiltriran, a otapalo upareno. Donos: 0.94 g (82%) intermedijara 8.

d-1) Pripravljanje intermedijara 9



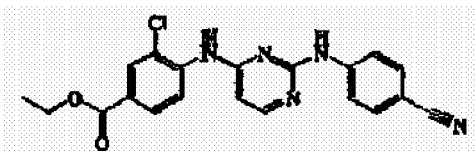
Smjesa intermedijara 8 (0.0049 mol) i intermedijara 5 (0.0025 mol) miješana je na 150°C 2 sata i umiješana u K_2CO_3 10%/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$. Organski sloj je odvojen, isušen (MgSO_4), profiltriran, a otapalo upareno. Ostatak (1.3 g) je kristaliziran iz DIPE. Talog je odfiltriran i isušen. Matifini sloj je pročišćen kolonskom kromatografijom preko silikagela (eluens: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98.5/1.5; 15-40 μm). Čiste frakcije su skupljene, a otapalo upareno. Donos: 0.21 g intermedijara 9.

d-2) Pripravljanje intermedijara 29



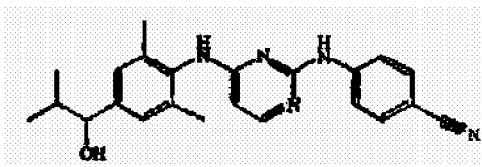
Smjesa intermedijara 28 (0.023 mol) i intermedijara 5 (pripravljenog prema A2) (0.025 mol) u HCl 3N (10 ml) miješana je na 105°C zatim dovedena do sobne temperature i profiltrirana. Talog je ispran s DIPE i isušen. Donos: 8.4 g intermedijara 29 (96%)

d-3) Pripravljanje intermedijara 30



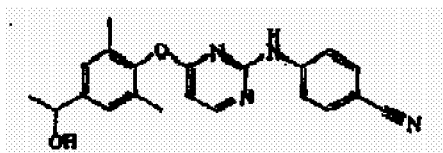
Smjesa etil-estera 4-amino-3-kloro-benzojeve kiseline [CAS 82765-44-4] (0.02 mol) i intermedijara 5 (pripravljenog prema A2) (0.0243 mol) u l-metil-pirolidin-2-onu (40 ml) miješana je na 180°C 2 sata, zatim izlivena u H₂O te triput ekstrahirana s EtOAc (80 ml). Organski sloj je odvojen, isušen (MgSO₄) profiltriran, a otapalo upareno. Ostatak (10 g) je pročišćen kolonskom kromatografijom preko silikagela (eluens: CH₂Cl₂ 100; 5-30 μm). Dvije frakcije su skupljene, a otapalo upareno. Donos: 1.7 g F1 i 1 g F2. F2 umiješan u dietil-eter. Talog je odfiltriran i isušen. Donos: 0.95 g intermedijara 30 (12%).

e-1) Pripravljanje intermedijara 17

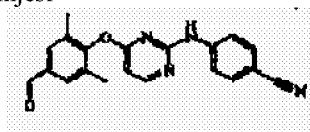


NaBH₄ (0.0001 mol) u obrocima je dodan na 5°C smjesi intermedijara 9 (0.0001 mol) u etanolu (7 ml) u struji N₂. Smjesa je miješana na 5°C 1 sat, izlivena na led te ekstrahirana s CH₂Cl₂. Organski sloj je odvojen, isušen (MgSO₄), profiltriran, a otapalo upareno. Ostatak (0.1 g) je kristaliziran iz DIPE. Talog je odfiltriran i isušen. Donos: 0.044 g intermedijara 17.

e-2) Pripravljanje intermedijara 32

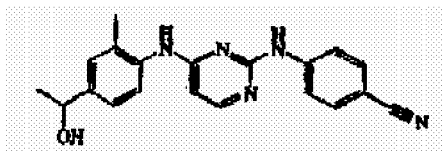


BuLi 1.6 M (0.009 mol) dodan je na -78°C smjesi

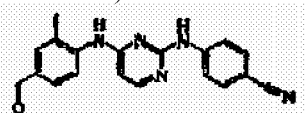


(intermedijar 31) (pripravljen prema A4a) (0.0029 mol) u THF (25 ml) u struji N₂. Smjesa je miješana na -78°C 10 minuta, zatim dovedena do sobne temperature te miješana 3 sata. Dodana je H₂O. Smjesa je ekstrahirana s CH₂Cl₂. Organski sloj je odvojen/ isušen (MgSO₄), profiltriran, a otapalo upareno. Ostatak (1.28 g) je pročišćen kolonskom kromatografijom preko silikagela (eluens: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 98/2/0.1; 15-40 μm). Tri frakcije su skupljene, a otapalo upareno. Donos: 0.189 g frakcije 1, 0.14 g frakcije 2 i 0.5 g frakcije 3 (48%). Frakcija 3 je pročišćen kolonskom kromatografijom preko kromasila (eluens: CH₂Cl₂/EtOAc 80/20; 10 μm). Dvije frakcije (F1, F2) su skupljene, a otapalo upareno. Donos: 0.25 g F1(24%) i 0.1 g F2. F1 je kristalizirala iz dietil-etera. Talog je odfiltriran i isušen. Donos: 0.21 g intermedijara 32 (20%).

e-3) Pripravljanje intermedijara 34



Otopina metilmagnezijeva jodida (1.0 M otopina u dietileteru)

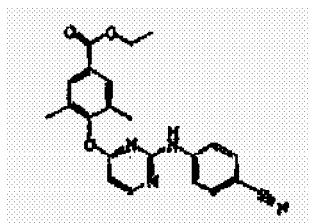


(0.6 ml) dodana je otopini intermedijara 33

(pripravljenog prema A5.a) (0.0006 mol) u THF (3 ml). Smjesa je miješana 2 sata. Dodana je H₂O. Smjesa je profiltrirana preko celite. Dodana je H₂O. Smjesa je ekstrahirana s EtOAc. Organski sloj je odvojen, isušen (MgSO₄), profiltriran, a otapalo upareno. Ostatak (0.05 g) je pročišćen kolonskom kromatografijom preko silikagela (eluens: CH₂Cl₂/CH₃OH 96/4; 15-40 um). Čiste frakcije su skupljene/ a otapalo upareno. Donos: 0.015 g intermedijara 34 (7.2%).

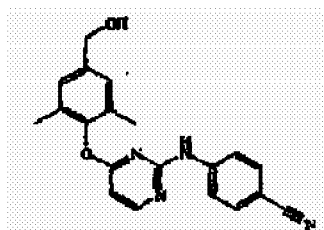
Primjer A4

a) Pripravljanje intermedijara 10



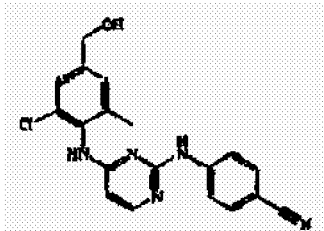
Smjesa etil 3,5-dimetil-4-hidroksi benzoata (0.0025 mol) u 1,4-dioksanu (2.5 ml) miješana je na sobnoj temperaturi u struji N₂. Dodan je natrijev-hidrid (0.0033 mol). Smjesa je miješana 2 minute. Dodan je intermedijar 5 (0.0028 mol). Smjesa je miješana 10 minuta. Dodan je 1-metil-2-pirolidinon (2.5 ml). Smjesa je miješana na 150°C 12 sati, izlivena H₂O te ekstrahirana s CH₂Cl₂/CH₃OH. Organski sloj je odvojen, isušen (MgSO₄), profiltriran, a otapalo upareno. Ostatak (1.7 g) je pročišćen kolonskom kromatografijom preko silikagela (eluens: CH₂Cl₂/CH₃OH 92/8; 15-40 um). Čiste frakcije su skupljene, a otapalo upareno. Donos: 0.7 g intermedijara 10 (70%).

b-1) Pripravljanje intermedijara 11



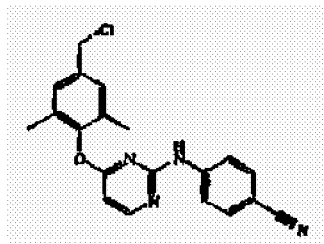
Otopina intermedijara 10 (0.0005 mol) u THE (5 ml) dodana je kap po kap na 0°C suspenziji LiAlH₄ (0.001 mol) u THF (5 ml) u struji N₂. Smjesa je miješana na 0°C 1 sat i izlivena u H₂O (0.5 ml). Dodan je CH₂Cl₂. Organski sloj je odvojen, isušen (MgSO₄), profiltriran, a otapalo upareno. Ostatak je pročišćen kolonskom kromatografijom preko kromasila (eluens: CH₂Cl₂ 100 do CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1; 5 um). Čiste frakcije su skupljene, a otapalo upareno. Ostatak (0.1 g) je kristaliziran iz dietiletera. Talog je odfiltriran i isušen. Donos: 0.043 g intermedijara 11 (24%).

b-2) Pripravljanje intermedijara 37



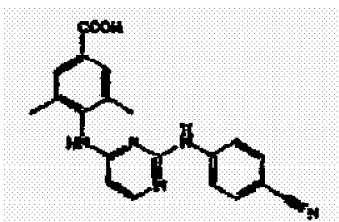
LiAlH₄ (0.0196 mol, 0.75 g) dodan je u obrocima na 5°C smjesi intermedijara 29 (pripravljenog premao A3d-2) (0.0098 mol) u THF (100 ml) u struji N₂. Smjesa je miješana na sobnoj temperaturi preko noći, izlivena u EtOAc, zatim u H₂O te profiltrirana preko celite. Organski sloj je odvojen, isušen (MgSO₄), profiltriran, a otapalo upareno. Donos: 3.4 g. Ta frakcija je pročišćen kolonskom kromatografijom preko kromasila (eluens: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 97/3/0.1; 15-40 um). Čiste frakcije su skupljene, a otapalo upareno. Donos 1 g (27%). Ta je frakcija kristalizirana iz DIPE/CH₃CN. Talog je odfiltriran i isušen. Donos: 0.03 g intermedijara 37.

c) Pripravljanje intermedijara 12



Smjesa intermedijara 11 (0.0043 mol) u CH_2Cl_2 (50 ml) miješana je na 0°C , Kap po kap dodan je SOCl_2 (0.0206 mol). Smjesa je izlivena u ledenu vodu/ K_2CO_3 . Smjesa je miješana na sobnoj temperaturi 5 minuta. Organski sloj je odvojen, isušen (MgSO_4), profiltriran, a otapalo upareno. Donos; 1.5 g intermedijara 12 (98%).

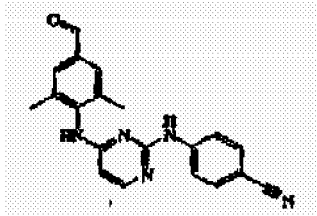
d) Pripravljanje intermedijara 55



Jonesov reagens (0.0084 mol) dodan je smjesi intermedijara 19 (vidi tablicu 1) (pripravljenog prema A4b-1) (0.0028 mol) u acetonu (50 ml). Smjesa je miješana na sobnoj temperaturi 2 sata zatim izlivena u H_2O i zaluzena s NaHCO_3 . Talog je odfiltriran i isušen. Donos: 1.39 g. Ostatak (0.1 g) je pročišćen kolonskom kromatografijom preko silikagela (eluens: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 85/15/1 zatim CH_3OH 100). Čista frakcija je kristalizirala iz izopropanola/DIPE. Donos: 0.071 g intermedijara 55.

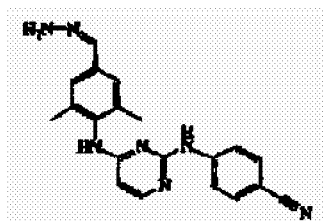
15 **Primjer A5**

a) Pripravljanje intermedijara 13



Smjesa intermedijara 19 (vidi tablicu 1) (pripravljenog prema A4.b-1) (0.0037 mol) i MnO_2 (0.0185 mol) u CH_2Cl_2 (100 ml) miješana je na sobnoj temperaturi preko noći, zatim profiltrirana preko celite. Filtrat je uparen. Donos: 1.3 g intermedijara 13.

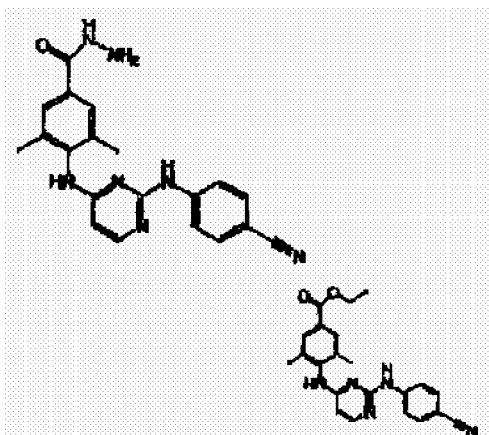
b) Pripravljanje intermedijara 21



Smjesa intermedijara 13 (pripravljenog prema A5.a) (0.0029 mol) i $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2$, H_2O (0.0058 mol) u EtOH (10 ml) miješana je na sobnoj temperaturi preko noći. Otapalo je upareno do suhog. Donos: 0.53 g intermedijara 21.

Primjer A6

Pripravljanje intermedijara 14

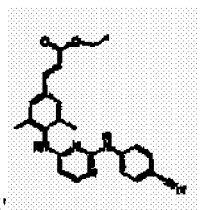
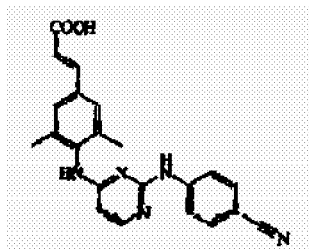


- 5 Hidrazin (0.0077 mol) dodan je smjesi (pripravljenog prema A3.d-1) (0.0005 mol) u EtOH (10 ml). Smjesa je miješana i refluksirana preko noći. Dodan je hidrazin (0.028 mol). Smjesa je miješana i refluksirana preko noći. Donos: 0.28 g intermedijara 14.

Primjer A7

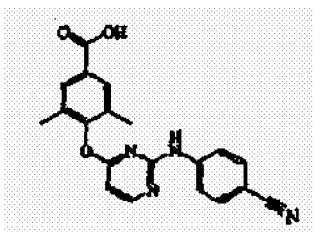
10

a) Pripravljanje intermedijara 23



- 15 Smjesa intermedijara 35' (pripravljenog prema A3.d-1) (0.0056 mol) u HCl 3N (60 ml) i iPrOH (15 ml) miješana je i refluksirana preko noći. Talog je profiltriran, ispran s H₂O, umiješan u DIPE i isušen. Donos: 2.3 g intermedijara 23 (100%).

b) Pripravljanje intermedijara 56

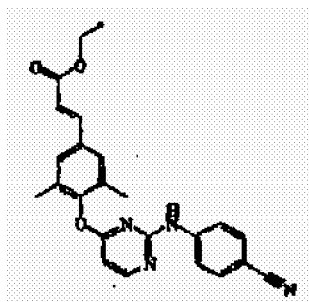


- 20 Smjesa intermedijara 10 (pripravljenog prema A4.a) (0.0012 mol) u HCl 3N (26 ml) i iPrOH (4 ml) miješana je i refluksirana 12 sati. Otapalo je upareno do suhog. Ostatak je umiješan u (CH₃)₂CO. Otapalo je upareno. Ostatak je umiješan u dietileteru. Talog je odfiltriran i isušen. Donos: 0.4 g (78.5%). Ta je frakcija miješana na 60°C 20 minuta. Donos: 0.19 g. Ta je frakcija kristalizirana iz H₂O/2-propanona. Talog je odfiltriran i isušen. Donos: 0.12 g intermedijara 56 (26%).

25

Primjer A8

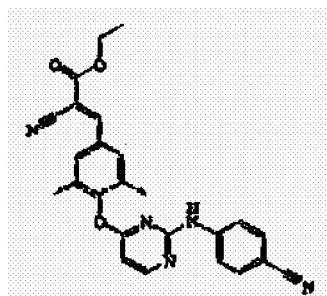
a) Pripravljanje intermedijara 24



- 5 Smjesa intermedijara 31 (pripravljenog prema A4.a) (0.0005 mol) i etil-estera (trifenilfosforaniliden)octene kiseline [CAS 1099-45-2] (0.0006 mol u THF (5 ml) miješana je na 80°C 48 sati, izlivena u H₂O te ekstrahirana s CH₂Cl₂. Organski sloj je odvojen, isušen (MgSO₄), profiltriran, a otapalo upareno. Ostatak (0.4 g) je kristaliziran iz DIPE. Talog je odfiltriran i isušen. Donos: 0.08 g (33%). Ta je frakcija kristalizirana iz DIPE/CH₃CN. Talog je odfiltriran i isušen. Donos: intermedijar 24 (33%).

10

b) Pripravljanje intermedijara 25

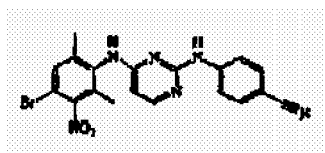
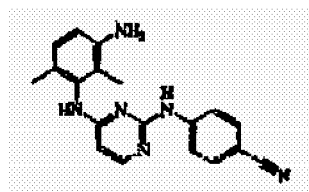


- 15 Na sobnoj temperaturi 30 minuta dodavan je piperidin (0.0011 mol). Dodan je intermedijar 31 (pripravljen prema A4.a) (0.0005 mol). Smjesa je miješana na sobnoj temperaturi 1 sat, izlivena u H₂O i ekstrahirana s CH₂Cl₂. Talog je odfiltriran i isušen. Ostatak (0.2 g) je kristaliziran iz CH₃CN/DIPE. Talog je odfiltriran i isušen. Donos: 0.048 g intermedijara 25 (19%) (tt. 222°C).

15

Primjer A9

20 Pripravljanje intermedijara 26

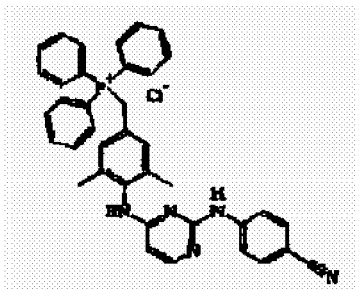


- 25 Smjesa (pripravljenog prema A3.d-1) (0.0011 mol) i Pd/C (0.2 g) u metanolu (30 ml) hidrogenirana je na sobnoj temperaturi 2 sata pod tlakom od jednog bara, zatim profiltrirana preko celite. Celite je isprana s CH₃OH. Filtrat je uparen do suhog. Ostatak (0,3 g) je kristaliziran iz 2-propanona/CH₃OH/dietiletera. Talog je odfiltriran i isušen. Donos: 0.07 g frakcije 1. Frakcija 1 pročišćena je kolonskom kromatografijom preko kromasila (eluens: CH₂Cl₂/CH₃OH 99,5/0,5; 5 um). Tri frakcije 9F1, F2, F3) su skupljene, a otapalo upareno. Donos: 0.0516 g F1, 0.1g F2 i 0.15 g F3. F1 je umiješana u dietileter. Talog je odfiltriran i isušen. Donos: 0.028 g intermedijara 26 (8%) (tt. 272°C).

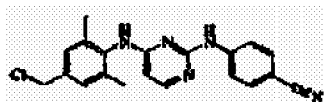
30

Primjer A10

Pripravljanje intermedijara 27



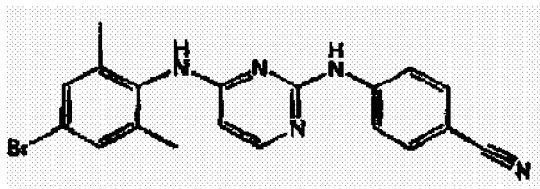
5



Smjesa (pripravljenog prema A4.c) (0.0005 mol) i trifenilfosfina (0.0005 mol) u CH_3CN (10 ml) miješana je i refluksirana preko vikenda. Otapalo je upareno do suhog. Ostatak je umiješan u dietileter. Talog je odfiltriran i isušen. Donos: 0.34 g intermedijara 27 (94%).

Primjer A11

Pripravljanje intermedijara 58

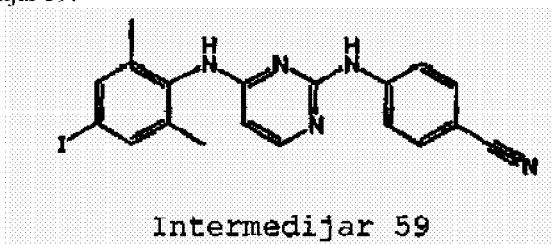


15

Smjesa 4-bromo-2,6-dimetilbenzenamina (0.013 mol) i intermedijara 5 (0.013 mol) miješana je na 150°C 1 sat. Smjesa je izlivena u 10% vodenu otopinu K_2CO_3 i ekstrahirana s $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (95/5). Organski sloj je odvojen, isušen (MgSO_4), profiltriran, a otapalo upareno. Ostatak je kristaliziran iz diizopropil-etera. Talog je odfiltriran i isušen. Donos: 2.3 g (45%). Matični sloj je pročišćen kolonskom kromatografijom preko silikagela (eluens: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}-\text{NH}_4\text{OH}$ 98.5/1.5; 15-40 μm). Čiste frakcije su skupljene, a otapalo upareno. Donos: 0.90 g (17%). Ukupni donos intermedijara 5 bio je: 3.2 g (62%).

20

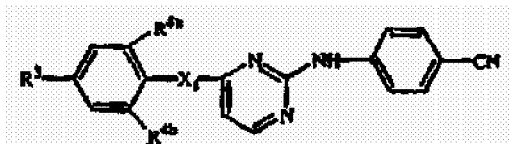
Analogno je pripravljen intermedijar 59.



Tablice 1 i 2 navode intermedijare koji sudjeluju u pripravljanju spojeva iz predloženog izuma.

25

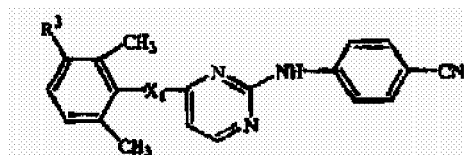
Tablica 1



Br. interm.	Br. pr.	X ₁	R ³	R ^{4a}	R ^{4b}	Fizički podaci
11	A4b-1	O	-CH ₂ -OH	CH ₃	CH ₃	
12	A4c	O	-CH ₂ -Cl	CH ₃	CH ₃	
16	A3e	NH	-CH(OH)-CH ₃ -	CH ₃	CH ₃	
17	A3e	NH	-CH(OH)-(CH ₃) ₂ -	CH ₃	CH ₃	
18	A3e	NH	-CH(OH)-CH ₂ -CH ₃ -	CH ₃	CH ₃	
19	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	CH ₃	CH ₃	
15	A4c	NH	-CH ₂ -Cl	CH ₃	CH ₃	
24	A8a	O	-CH=CH-C(=O)-O- C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	tt. 180°C; (E)
25	A8b	O		CH ₃	CH ₃	tt. 222°C; (A)

35	A3d-1	NH	-CH=CH-C(=O)-O- C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	tt. 200°C; (E)
23	A7a	NH	-CH=CH-COOH	CH ₃	CH ₃	
34	A3e-3	NH	-CH(OH)-CH ₃	CH ₃	H	tt. 182°C
36	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	CH ₃	H	tt. 210°C
37	A4b-2	NH	-CH ₂ -OH	Cl	CH ₃	
38	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	Cl	H	tt. 226°C
39	A3e-1	O	-CH(OH)-CH ₃ -	CH ₃	H	tt. 160°C
40	A4b-1	S	-CH ₂ -OH	CH ₃	CH ₃	tt. 173°C
41	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	Br	H	tt. 234°C
32	A3e-2	O	-CH(OH)-CH ₃ -	CH ₃	CH ₃	tt. 193°C
42	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	Br	CH ₃	tt. 250°C
43	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	OH	H	tt. 124°C
44	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	H	H	tt. 215°C
45	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	-O-CH ₃	H	
46	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	CF ₃	H	tt. 194°C
47	A4c	NH	-CH ₂ -Cl	Cl	CH ₃	
Br. interm.	Br. pr.	X ₁	R ³	R ^{4a}	R ^{4b}	Fizički podaci
48	A4c	NH	-CH ₂ -Cl	Cl	H	
49	A3e-1	O	-CH ₂ -OH	CH ₃	H	
50	A4c	O	-CH ₂ -Cl	CH ₃	H	
51	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	C(CH ₃) ₃	H	
52	A4c	NH	-CH ₂ -Cl	CH ₃	H	
53	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	2- furanil	CH ₃	
54	A4c	NH	-CH ₂ -Cl	Br	CH ₃	
57	A7b	O	-CH=CH-COOH	CH ₃	CH ₃	

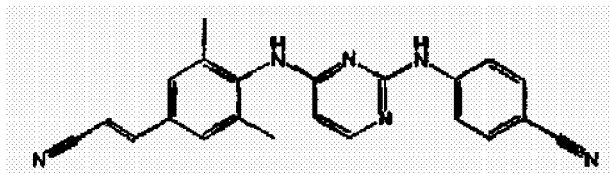
Tablica 2



Br. interm.	Br. pr.	X ₁	R ³	Fizički podaci
20	A3e	NH	-CHOH-CH ₃	

B. Pripravljanje konačnih spojeva**Primjer B1**

5 Pripravljanje spoja 1



Smjesa intermedijara 3 (0.034 mol) i intermedijara 5 (0.0174 mol) miješana je na 150°C i umiješana je u K₂CO₃10%/CH₂Cl₂/CH₃OH. Organski sloj je odvojen, isušen (MgSO₄), profiltriran, a otapalo upareno. Ostatak (10 g) je pročišćen kolonskom kromatografijom preko silikagela (eluens: CH₂Cl₂/etil-acetat 80/20; 15-40 μm). Frakcija 1 kristalizirana je iz iPrOH. Talog je odfiltriran i isušen. Donos: 1.3 g 4-[[4-[[4-(2-cijanoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrila {E} (spoj 1) (20%).

Primjer B1A

15 Spoj 1 također je pripremljen kako slijedi: Smjesa 93.9 g (0.45 mol) klorovodične soli intermedijara 3 (pripremljenog prema primjeru Alc), i 109 g (0.4725 mol) intermedijara 5 u 1.8 l acetonitrila pripremljena je u atmosferi dušika. Smjesa je miješana i refluksirana 69 sati, zatim ostavljena da se ohladi do 55°C. Smjesa je profiltrirana, a ostatak ispran s 200 ml acetonitrila, a zatim isušena pod smanjenim tlakom na 50°C preko noći. 144,6 g (0.3666 mol) dobivene krutine stavljeno je u 11 10% vodene otopine K₂CO₃. Smjesa je miješana na sobnoj temperaturi, a zatim profiltrirana. Dobiveni talog dvaput je ispran s vodom, a zatim isušen na 50°C pod smanjenim tlakom. Talog je stavljen u 6.55 l izopropanola, a smjesa refluksirana, zatim miješana preko noći i profiltrirana na sobnoj temperaturi. Ostatak je isušen na 50°C pod smanjenim tlakom. Donos: 113.2 g (68.6 %) 4-[[4-[[4-(2-cijanoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrila (E) (spoj 1).

Primjer B1B

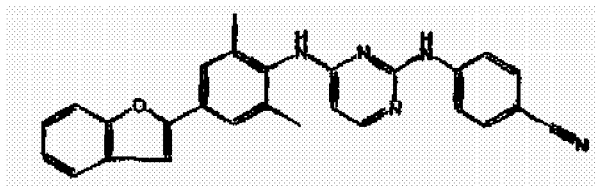
Alternativno, spoj 1 također je pripremljen kako slijedi:

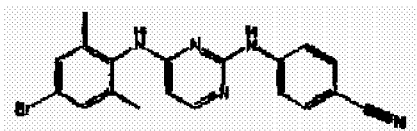
30 a) Smjesa intermedijara 58 (0.00021 mol), pripremljenog prema primjeru A11, akrilonitrila (CH₂=CH-CN) (0.00213 mol), Pd(OAc)₂ (0.000043 mol) / N,N-dietiletanamina (0.000043 mol) i tris(2-metilfenil)fosfina (0.00021 mol) u CH₃CN (7ml) miješana je u zataljenoj posudi na 150°C preko noći. Dodana je H₂O. Smjesa je ekstrahirana s CH₂Cl₂. Organski sloj je odvojen, isušen (MgSO₄), profiltriran, a otapalo upareno. Ostatak (0.15 g) je pročišćen kolonskom kromatografijom preko silikagela (eluens; CH₂Cl₂/etil-acetat 80/20; 15-40 μm). Skupljena je frakcija 1, a otapalo upareno, dajući 0.045 g 4-[[4-[[4-(2-cijanoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrila (E/Z=80/20). Krutina je kristalizirana iz dietiletera. Donos: 0.035 g 4-[[4-[[4-(2-cijanoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino] benzonitrila (E) (spoj 1) (55%).

40 b) 4/41g (10 mmol) intermedijara 59 i 15 ml N,N dimetilacetamida stavljena je u tikvicu od 100 ml u atmosferi dušika. U tu smjesu dodano je 0,98 g natrijeva acetata (12 mmol), 107 mg (0,1 mmol Pd) Pd/C 10% (mokrog) i 1 ml (15 mmol) akrilonitrila. Smjesa je zagrijavana na 140°C, a razvoj reakcije praćen je tekućinskom kromatografijom. Reakcija je dala 4-[[4-[[4-(2-cijanoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrila (E/Z=80/20) koji se može pretvoriti u 4-[[4-[[4-(2-cijanoetenil)-2,6-dimetilfenil] amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrila (E) kako je gore opisano u primjeru B1Ba).

Primjer B2

a) Pripravljanje spoja 2

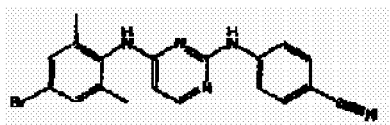
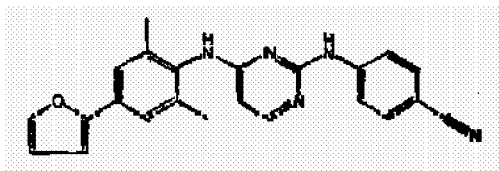




Smjesa (pripravljenog prema A3.d-1)(0.0002 mol), 2-benzofuranilborne kiseline (0.0005 mol), Pd(PPh₃)₄ (0.00002 mol) i Na₂CO₃ (0.0007 mol) u DME (3 ml) miješana je i refluksirana u zataljenoj cjevčici 3 sata. Dodana je H₂O. Smjesa je ekstrahirana s etil-acetatom. Organski sloj je odvojen, isušcn (MgSO₄), profiltriran, a otapalo upareno. Ostatak (0.126 g) je pročišćen kolonskom kromatografijom preko silikagela (eluens: CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2; 15-40 μm). Čiste frakcije su skupljene, a otapalo upareno. Donos: 0.011 g spoja 2 (10%).

5

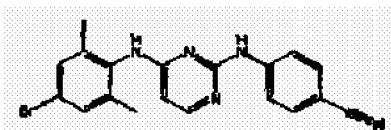
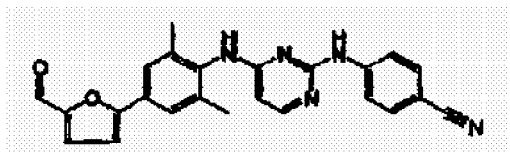
b) Pripravljanje spoja 3



Smjesa (pripravljenog prema A3.d-1)(0.0002 mol), tributil-2-furanilstanana (0.0005 mol) i Pd(PPh₃)₄ (0.00001 mol) u dioksanu (5 ml) miješana je na 80°C. Otapalo je upareno. Ostatak je pročišćen kolonskom kromatografijom preko silikagela (eluens: CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2; 15-40 μm). Čiste frakcije su skupljene, a otapalo upareno. Ostatak (0.025 g) je kristaliziran iz DIPE. Talog je odfiltriran i isušcn. Donos: 0.021 g spoja 3 (22%).

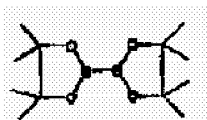
15

c) Pripravljanje spoja 104



Smjesa [pripravljenog prema A3.d)(0.005

20

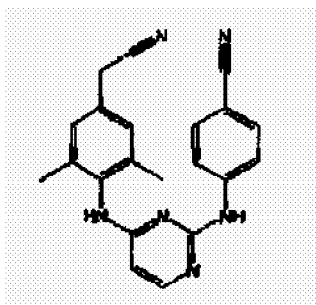


mol), [CAS 73183-34-3] (0.0055 mol), Pd(PPh₃)₄ (0.29 g) i K₂CO₃ (2.8 g, 0.02 mol) u toluenu (100 ml) i etanola/vode (5 do 10 ml) miješana je i refluksirana preko vikenda. Dodani su 5-bromo-furan-2-karbaldehid (0.0055 mol) i K₂CO₃ (1.4 g, 0.01 mol). Smjesa je miješana i refluksirana preko noći. Smjesa (2.25 g) je pročišćen kolonskom kromatografijom preko silikagela (eluens: CH₂Cl₂/CH₃OH 100/0 do 99/1; 15-40 μm). Čiste frakcije su skupljene, a otapalo upareno. Donos: 0.135 g spoja 104 (6%).

25

Primjer B3

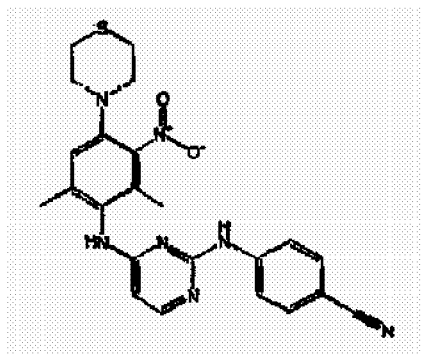
Pripravlanje spoja 4



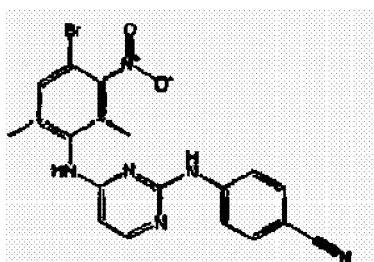
- 5 Smjesa intermedijara 15 (vidi tablicu 1) (pripravljenog prema A4.c) (0.0005 mol) i NaCN (0.0011 mol) u DMF (5 ml) miješana je na 80°C preko noći, izlivena u H₂O te ekstrahirana s etil-acetatom. Organski sloj je odvojen, isušen (MgSO₄), profiltriran, a otapalo upareno. Ostatak (0.15 g) je pročišćen kolonskom kromatografijom preko kromasila (eluens: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1; 10 μm). Čiste frakcije su skupljene, a otapalo upareno.
- 10 Ostatak (0.024 g) je pročišćen kolonskom kromatografijom preko hipersila (eluens: acetonitril/H₂O 52/48; 8 μm). Čiste frakcije su skupljene, a otapalo upareno. Donos: 0.02 g spoja 4 (10%).

Primjer B4

a) Pripravlanje spoja 5

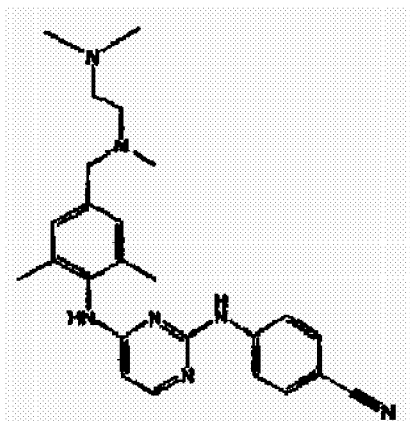


15



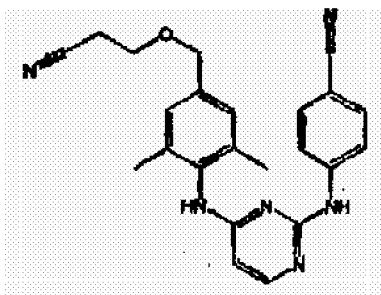
- Smjesa (pripravljenog prema A3.d) (0.0006 mol) i tiomorfolina (0.5 g) miješana je na 120°C 48 sati, umiješana u CH₂Cl₂ i otapalo upareno. Ostatak (0.44 g) je pročišćen kolonskom kromatografijom preko kromasila (eluens: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1; 10 μm). Čiste frakcije su skupljene/ a otapalo upareno. Donos: 0.06 g
- 20 (20%), Ta je frakcija kristalizirana iz dietiletera/2-propanona. Talog je odfiltriran i isušen. Donos: 0.035 g spoja 5.

b) Pripravljanje spoja 6



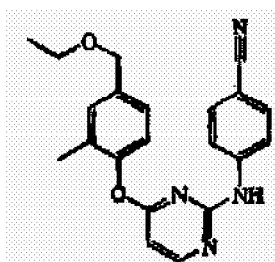
- 5 Smjesa intermedijara 15 (vidi tablicu 1) (pripravljenog prema A4.c) (0.000137 mol), N,N,N'-trimetil-1,2-etandiamina (2 ekv., 0.000275 mol) i K₂CO₃ (2 ekv., 0.000275 mol) u CH₃CN (q.s.) miješana je na 80°C 12 sati. Dodana je H₂O. Smjesa je ekstrahirana s CH₂Cl₂. Otapalo ekstrakta je upareno. Ostatak je pročišćen kromatografijom. Frakcije produkta su skupljene, a otapalo upareno. Donos: 0.006 g spoja 6 (10.16%).

c) Pripravljanje spoja 7



- 10 Smjesa intermedijara 15 (vidi tablicu 1) (pripravljenog prema A4.c) (0.0005 mol) u 3-hidroksi-propannitrilu (2 ml) miješana je preko noći, izlivena u H₂O i ekstrahirana s CH₂Cl₂. Organski sloj je odvojen, isušen (MgSO₄), profiltriran, a otapalo upareno. Ostatak je pročišćen kolonskom kromatografijom preko silikagela (eluens: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 99/1/0.1; 15-40 um). Dvije frakcije (F1, F2) su skupljene, a otapalo upareno. Donos: 0.034 g F1 i 0.514 g F2. F2 je isprana s HCl 3N i ekstrahirana s CH₂Cl₂. Organski sloj je odvojen, isušen (MgSO₄), profiltriran, a otapalo upareno.
- 15 Ostatak je kristaliziran iz DIPE. Talog je odfiltriran i isušen. Donos: 0.039 g spoja 7 (18%).

d) Pripravljanje spoja 105

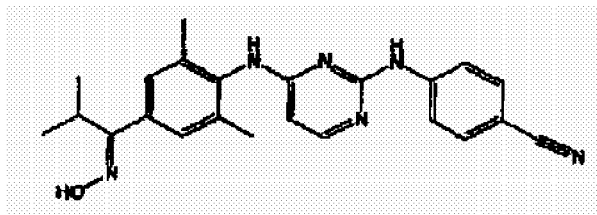


- 20 Smjesa intermedijara 50 (pripravljenog prema A4c) (0.001 mol), KCN (0.0011 mol) i KI (0.00005 mol) u EtOH (15 ml) miješana je i refluksirana 4 sata. Otapalo je upareno do suhog. Ostatak je umiješan u CH₂Cl₂/H₂O. Smjesa je ekstrahirana s CH₂Cl₂. Organski sloj je odvojen, isušen (MgSO₄), profiltriran, a otapalo upareno. Ostatak (0.31 g) je pročišćen kolonskom kromatografijom preko kromasila (eluens: cikloheksan/EtOAc 70/30; 10 um). Tri frakcije su skupljene, a otapalo upareno. Donos: 0.044 g frakcije 1, 0.11 g frakcije 2 i 0.055 g frakcije 3. Frakcija 3 je kristalizirana iz DIPE. Talog je odfiltriran i isušen. Donos: 0.046 g spoja 105 (12%) (tt. 140°C).

25

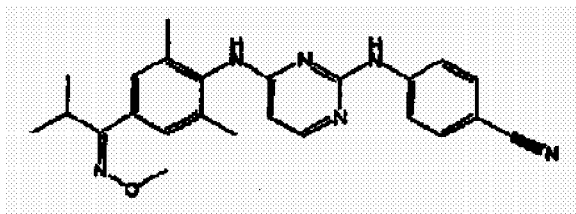
Primjer B5

a) Pripravljanje spoja 8



- 5 Smjesa intermedijara 9 (0.0001 mol) i hidroksilamina (0.0002 mol) u EtOH (7 ml) miješana je na sobnoj temperaturi 3 sata, izlivena u 10% K₂CO₃ i ekstrahirana s CH₂Cl₂. Organski sloj je odvojen, isušen (MgSO₄), profiltriran, a otapalo upareno. Ostatak (0.1 g) je kristaliziran iz DIPE/CH₃CN. Talog je odfiltriran i isušen. Donos: 0.026 g spoja 8.

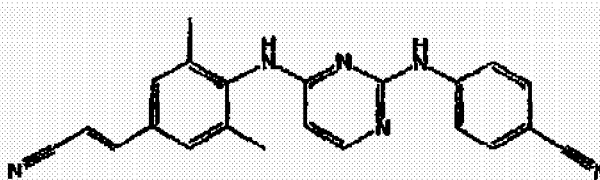
b) Pripravljanje spoja 9



- 10 Smjesa intermedijara 9 (0.0002 mol) i O-metilhidroksilamina (0.0003 mol) u EtOH (10 ml) miješana je na sobnoj temperaturi preko noći, izlivena u H₂O te ekstrahirana s CH₂Cl₂. Organski sloj je odvojen, isušen (MgSO₄), profiltriran, a otapalo upareno. Ostatak (0.13 g) je pročišćen kolonskom kromatografijom preko kromasila (eluens: cikloheksan/iPrOH/NH₄OH; 5 μm). Čiste frakcije su skupljene, a otapalo upareno. Ostatak (0.06 g) je kristaliziran iz DIPE. Talog je odfiltriran i isušen. Donos: 0.036 g spoja 9 (34%).
- 15

Primjer B6

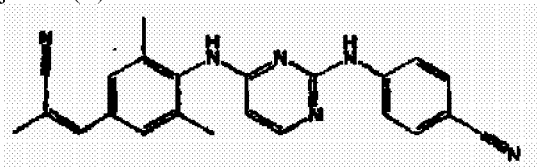
a) Pripravljanje spoja 1 i 10



spoj 1=(E); spoj 10=(Z)

- 20 Smjesa (cijanometil)trifenilfosfonij-klorida (0.0022 mol) i kalijeva tert.-butoksida (0.0022 mol) u THF (7 ml) miješana je na 5°C 30 minuta u struji N₂, zatim miješana na 5°C 30 minuta. Dodana je smjesa intermedijara 13 (0.0015 mol) u THF (7 ml). Smjesa je miješana 8 sati u tami, izlivena u H₂O i ekstrahirana s CH₂Cl₂. Organski sloj je odvojen, isušen (MgSO₄), profiltriran, a otapalo upareno. Ostatak (1.4 g) je pročišćen kolonskom kromatografijom preko silikagela (eluens: toluen/iPrOH/NH₄OH 96/4/0.1; 15-40 μm). Dvije frakcije (F1, F2) su skupljene, a otapalo upareno. Donos: 0.165 g F1 (E/Z=32/68)(30%) i 0.225 g F2 (E/Z=90/10) (41%). F2 je kristalizirana iz CH₃CN/dietiletera. Donos: 0.036 g spoja 1 (7%). F1 je pročišćena kolonskom kromatografijom preko kromasila (eluens: toluen/iPrOH 98/2; 5 μm). Čiste frakcije su skupljene, a otapalo upareno. Donos: 0.029 g spoja 10 (5%).
- 25

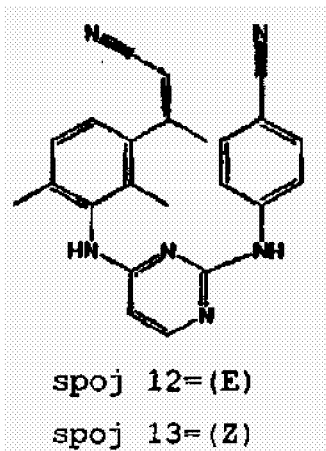
- 30 b) Pripravljanje spoja 11 (Z) i spoja 103 (E)



- 35 Kalijev tert-terbutoksid (0.0196 mol) dodan je u obrocima na 5°C smjesi dietil-estera (1-cijanoetil)-fosfonske kiseline (0.0196 mol) u THF (25 ml) u struji N₂. Smjesa je miješana na 5°C 30 minuta, zatim na sobnoj temperaturi 30 minuta. Dodana je otopina intermedijara 13 (0.0130 mol) u THF (25 ml). Smjesa je miješana na sobnoj temperaturi preko noći, izlivena u H₂O i ekstrahirana s CH₂Cl₂. Organski sloj je odvojen, isušen (MgSO₄), profiltriran, a otapalo upareno. Ostatak (5.8 g) je pročišćen kolonskom kromatografijom preko silikagela (eluens: toluen/iPrOH/NH₄OH 92/8/0.5; 15-40 μm). Četiri frakcije (F1, F2, F3, F4) su skupljene, a otapalo upareno. Donos: 0.21 g F1 (smjesa Z/E=90/10), 0.836 g F2

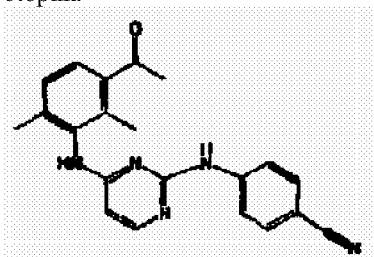
(smjesa Z/E=57/43), 0.9 g F3 i 0.87 g F4. F3 je kristalizirala iz DIPE/iPrOH čime je dobiveno 0.7 g spoja 11 (14%). F4 je kristalizirala iz DIPE/iPrOH čime je dobiveno 0.67 g spoja 103 (13%).

c) Pripravljanje spoja 12 i 13



5

Kalijev tert.-butoksid (0.0008 mol) u obrocima je dodan na 5°C smjesi dietil-estera(cijanometil)fosfonske kiseline (0.0005 mol) u THF (20 ml) u struji N₂. Smjesa je miješana na sobnoj temperaturi 30 minuta. Dodana je kap po kap otopina

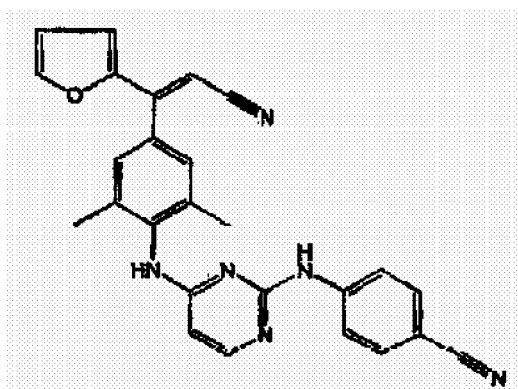


10

(pripravljenog prema A3.d-1) (0.0005 mol) u THF (4 ml). Smjesa je miješana na sobnoj temperaturi 4 sata, izlivena u H₂O te ekstrahirana s CH₂Cl₂. Organski sloj je odvojen, isušen (MgSO₄), profiltriran, a otapalo upareno. Donos: 0.3 g. Ta je frakcija pročišćena kolonskom kromatografijom preko kromasila (eluens: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1; 5 μm). Čiste frakcije su skupljene, a otapalo upareno. Donos: 0.21 g. Ta je frakcija pročišćena kolonskom kromatografijom preko kromasila (eluens: cikloheksan/etil-acetat 50/50; 10 μm). Dvije frakcije (F1, F2) su skupijene, a otapalo upareno. Donos: 0.04 g F1 i 0.047 g F2. F1 je sušena na 70°C 2 sata. Donos: 0.038 g spoja 13 (18%). F2 je sušena 70°C 2 sata. Donos: 0.041 g spoja 12 (20%).

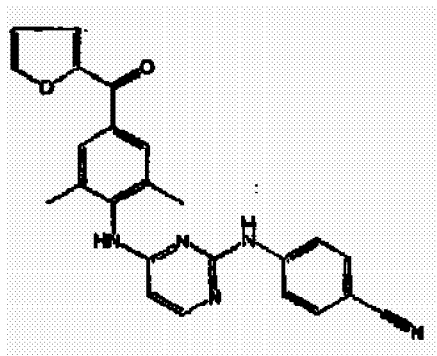
15

d) Pripravljanje spoja 14



20

Kalijev tert.-butoksid (0.0013 mol) dodan je na 5°C smjesi dietil-estera(cijanometil)fosfonske kiseline (0.0013 mol) u THF (10 ml) u struji N₂. Smjesa je miješana na 5°C 30 minuta.



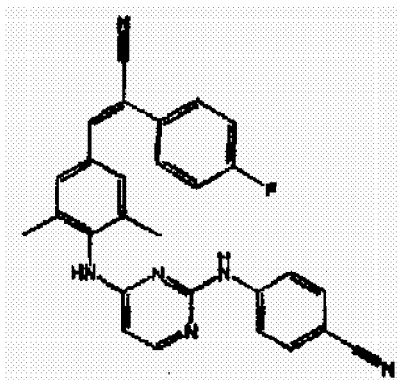
Dodana je smjesa

(pripravljenog prema A3.d-1) (0.0009 mol) u THF (10 ml).

Smjesa je miješana na sobnoj temperaturi 4 sata, izlivena u H₂O te ekstrahirana s etil-acetatom. Organski sloj je odvojen, isušen (MgSO₄), profiltriran, a otapalo upareno. Ostatak (0.17 g) je pročišćen kolonskom kromatografijom preko kromasila (eluens: CH₂Cl₂ 100 do CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1; 5 μm). Dvije frakcije (F1, F2) su skupljene, a otapalo upareno. Donos: 0.054 g F1 i 0.05 g F2. F1 je kristalizirana iz DIPE/CH₃CN. Talog je odfiltriran i isušen. Donos: 0.046 g spoja 14 (12%).

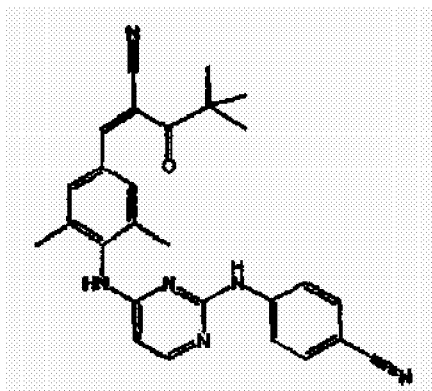
5

e) Pripravljanje spoja 15



- 10 4-Fluorbenzenacetonitril (1.2 ekv., 0.000175 ml) dodan je smjesi intermedijara 13 (0.000146 mol) u CH₃OH (1 ml). Na sobnoj temperaturi dodan je NaOCH₃/CH₃OH (1.2 ekv., 0.000175 mol). Smjesa je miješana na 60°C 2 sata, zatim izlivena u ledenu vodu te ekstrahirana s CH₂Cl₂. Otapalo je upareno. Ostatak je pročišćen kromatografijom. Frakcije produkta su skupljene, a otapalo upareno. Donos: 0.009 g spoja 15 (13.42%).

15 f) Pripravljanje spoja 106

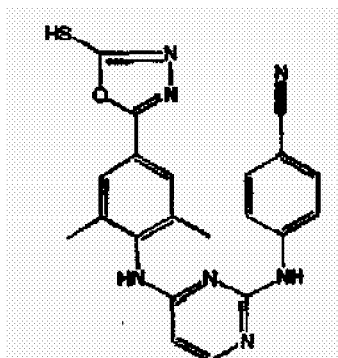


Smjesa intermedijara 13 (pripravljenog prema A5.a) (0.0005 mol) i piperidina (0.0005 mol) u etanolu (5ml) miješana je na sobnoj temperaturi 30 minuta. Dodan je 4,4-dimetil-3-okso-pentanitril (0.0011 mol). Smjesa je miješana na sobnoj temperaturi preko noći, izlivena u H₂O i ekstrahirana s CH₂Cl₂. Organski sloj je odvojen/ isušen (MgSO₄), profiltriran, a otapalo upareno. Ostatak (0.3 g) je pročišćen kolonskom kromatografijom preko kromasila (eluens: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1; 10 μm). Čiste frakcije su skupljene, a otapalo upareno. Ostatak (0.2 g) je kristaliziran iz DIPE. Talog je odfiltriran i isušen. Donos: 0.141 g spoja 106 (54%) (tt. 193°C).

20

Primjer B7

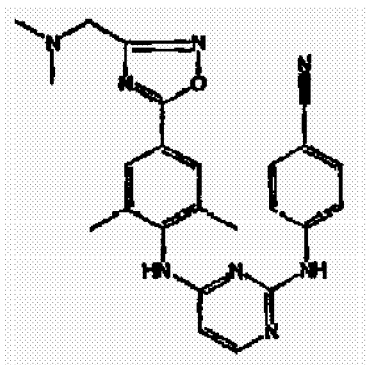
Pripravljanje spoj a 16



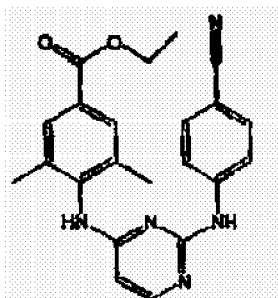
- 5 Smjesa intermedijara 14 (0.00005 mol) i karbonotioskog diklorida (0.001 mol) u dioksanu (10 ml) miješana je na sobnoj temperaturi. Dodana je H₂O. Smjesa je ekstrahirana s CH₂Cl₂. Ta je frakcija pročišćena kolonskom kromatografijom preko silikagela (eluens: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 90/10/0.1; 15-40 μm). Čiste frakcije su skupljene, a otapalo upareno. Donos: 0.027 g spoja 16 (95.6%).

10 **Primjer B8**

Pripravljanje spoja 17



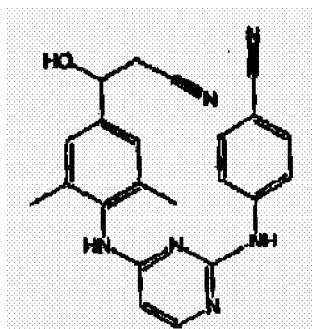
- 15 Smjesa NaOCH₃ (0.001 mol) i 2-(dimetilano)-N-liidroksi-etanimidamida (0.001 mol) u EtOH (10 ml) miješana je na sobnoj



- 20 temperaturi 30 minuta. Dodan je (pripravljen prema A3.d-1)(0.0005 mol). Smjesa je miješana i refluksirana preko noći. Dodana je H₂O. Smjesa je ekstrahirana s CH₂Cl₂. Ostatak je pročišćen kolonskom kromatografijom preko silikagela (eluens: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 95/5/0.1; 15-40 μm). Čiste frakcije su skupljene, a otapalo upareno. Donos: 0.07 g spoja 17 (31%).

Primjer B9

Pripravlanje spoja 18

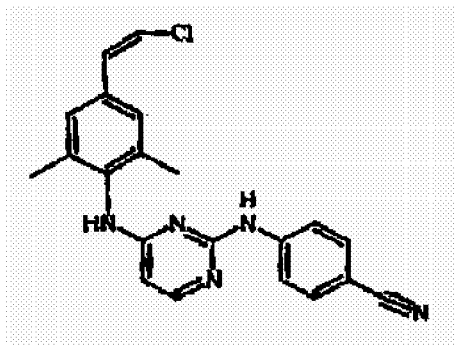


- 5 nBuLi (0.0038 mol) dodan je kap po kap na -70°C smjesi $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (0.0038 mol) u THF (5 ml) u struji N_2 . Smjesa je dovedena do -20°C , miješana 30 minuta i ponovo ohlađena do -70°C . Dodana je kap po kap otopina CH_3CN (0.0038 mol) u THF (6 ml). Smjesa je dovedena do -20°C , miješana 1 sat, ponovo ohlađena do -70°C . Dodana je smjesa intermedijara 13 (0.0009 mol) u THF (1 ml). Smjesa je miješana 2 sata, izlivena na led na -30°C i ekstrahirana s etil-acetatom. Organski sloj je odvojen, isušen (MgSO_4), profiltriran, a otapalo upareno. Ostatak (0.433 g) je pročišćen kolonskom kromatografijom preko silikagela (eluens: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2; 35-70 μm). Dvije frakcije su skupljene, a otapalo upareno. Donos: 0.056 g F1 i 0.23 g F2 (78%). F1 je kristalizirala iz DIPE/ CH_3CN . Talog je odfiltriran i isušen. Donos: 0.036 g spoja 18.

Primjer B9A

15

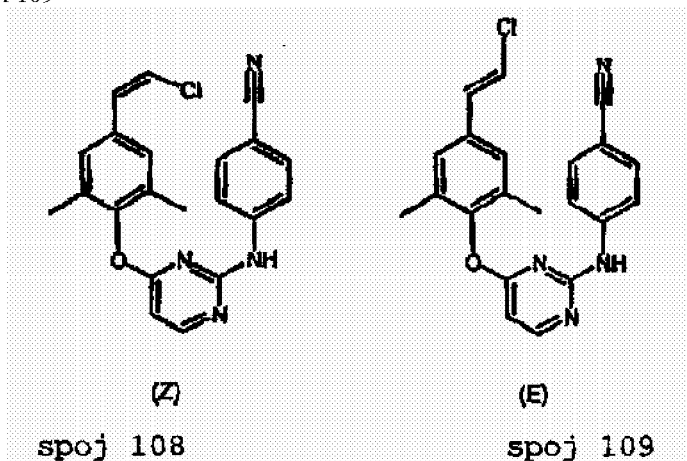
a) Pripravlanje spoja 107



- nBuLi[1,6] (0.0026 mol) dodan je kap po kap na -70°C smjesi intermedijara 13 (pripravljenog prema A5.a) (0.0008 mol) u THF (10 ml) u struji NS. Smjesa je miješana na -70°C 30 minuta. Dodana je kap po kap otopina (klorometil)trifenilfosfonij klorida (0.0026 mol) u THF (5 ml). Smjesa je miješana na sobnoj temperaturi preko noći, izlivena u H_2O i ekstrahirana s EtOAc. Organski sloj je odvojen, isušen (MgSO_4), profiltriran, a otapalo upareno. Ostatak (0.7 g) je pročišćen kolonskom kromatografijom preko silikagela (eluens: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1; 10 μm). Čiste frakcije su skupljene, a otapalo upareno. Ostatak (0.155 g) je pročišćen kolonskom kromatografijom preko C18 (eluens: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{NH}_4\text{Ac}$ 0.5% 60/40). Čiste frakcije su skupljene, a otapalo upareno. Ostatak (0.051 g) je kristalizirao iz DIPE. Talog je odfiltriran i isušen. Donos: 0.029 g spoja 107 (9%). (tt. 250°C)

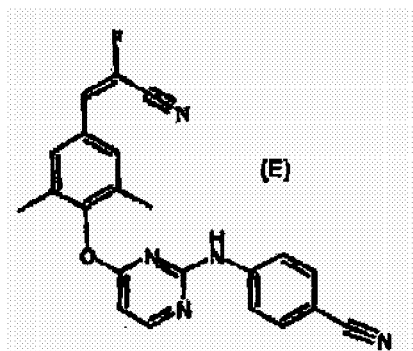
25

b) Pripravljanje spoja 108 i 109



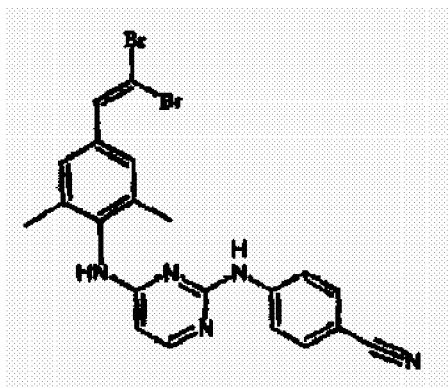
nBuLi [1.6] (0.0026 mol) dodan je kap po kap na -70°C smjesi (klorometil)trifenilfosfonij klorida (0.00261 mol) u THF (10 ml) u struji N_2 . Smjesa je miješana 30 minuta. Dodana je kap po kap otopina intermedijara 31 (pripravljenog prema A4.a) (0.00087 mol) u THF (5 ml). Smjesa je miješana na sobnoj temperaturi preko noći, zatim izlivena u H_2O te ekstrahirana s EtOAc. Organski sloj je odvojen, isušen (MgSO_4), profiltriran, a otapalo upareno. Ostatak (1.1 g) je pročišćen kolonskom kromatografijom preko silikagela (eluens: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0.1; 15-40 μm). Čiste frakcije su skupljene, a otapalo upareno. Ostatak (0.3 g) je pročišćen kolonskom kromatografijom preko hipersilC18 (eluens: $\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{Ac}$ 0.5% 70/30). Dvije frakcije (F1, F2) su skupljene, a otapalo upareno. Donos: 0.097 g F1 i 0.085 g F2. F1 je kristalizirala iz DIPE. Talog je odfiltriran i isušen. Donos: 0.045 g spoja 108 (14%) (tt. 165°C). F2 je kristalizirala iz DIPE. Talog je odfiltriran i isušen. Donos: 0.049 g spoja 109 (15%) (tt. 200°C).

c) Pripravljanje spoja 110



nBuLi[1.6] (1.1 ml, 0.0017 mol) dodan je kap po kap na -70°C smjesi 1,1,1,3, 3,3-heksametildisilazana ($\text{HN}(\text{TMS})_2$) (0.0017 mol) u THF (6 ml). Smjesa je miješana na -70°C 30 minuta. Dodan je cijanofluormetil (0.0017 mol). Smjesa je miješana 30 minuta. Dodan je dicil-ester fosforokloridne kiseline (0.0017 mol). Smjesa je miješana na -70°C 15 minuta. Dodan je kap po kap nBuLi[1.6] (1.1 ml, 0.0017 mol). Smjesa je miješana 30 minuta. Dodana je otopina intermedijara 31 (pripravljenog prema A4.a) (0.0008 mol) u THF (4ml). Smjesa je miješana na sobnoj temperaturi preko noći, izlivena u H_2O i ekstrahirana s CH_2Cl_2 . Organski sloj je odvojen, isušen (MgSO_4), profiltriran, a otapalo upareno. Ostatak (0.5 g) je pročišćen kolonskom kromatografijom preko silikagela (eluens: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 95/5; 15-40 μm). Četiri frakcije (F1, F2, F3, F4) su skupljene, a otapalo upareno. Donos: 0.026 g spoja 110 (8%) (tt. 254°C).

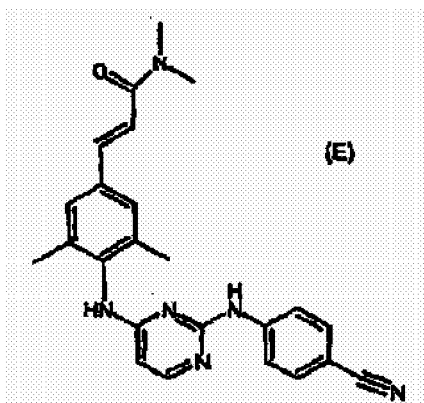
d) Pripravljanje spoja 111



Otopina (CuCl)₂ (0.00015 mol) u vodenoj otopini NH₃ (500 μl) dodana je smjesi intermedijara 21 (pripravljenog prema A5.b) (0.0014 mol) u DMSO (1 ml). Dodana je otopina CBr₄ (0.0044 mol) u DMSO (1.5 ml) na 0°C. Smjesa je miješana na sobnoj temperaturi preko noći, izlivena na led i profiltrirana. Organski sloj je ispran s CH₂Cl₂, isušen (MgSO₄), profiltriran, a otapalo upareno. Ostatak (2.73 g) je pročišćen kolonskom kromatografijom preko silikagela (eluens: CH₂Cl₂/CH₃OH 100/0 do 99/1; 15-40 um). Dvije frakcije su skupljene, a otapalo upareno. Donos: 0.007 g frakcije 1 i 0.11 g frakcije 2. Frakcija 2 kristalizirala je iz DIPE. Talog je odfiltriran i isušen. Donos: 0.075 g spoja 111 (tt. 223°C).

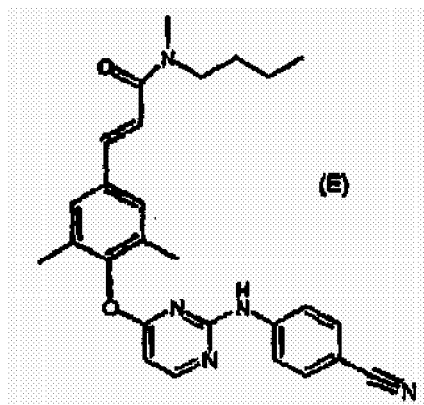
Primjer B9B

a) Pripravljanje spoj a 112



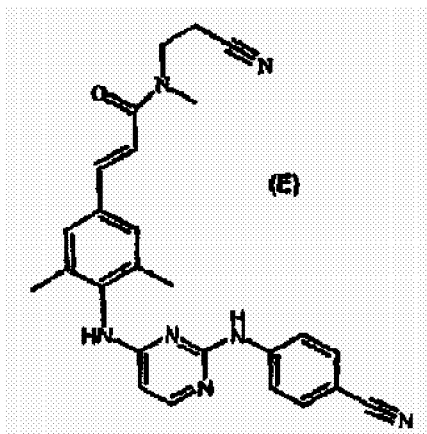
Miješana je smjesa intermedijara 23 (0.0005 mol), 1-hidroksibenzotriazola (0.0007 mol) i EDCI (0.0007 mol) u CH₂Cl₂ (10 ml) i THF (2 ml). Dodana je otopina NH(CH₃)₂.HCl (0.0006 mol) i Et₃N (0.0005 mol). Smjesa je miješana na sobnoj temperaturi 12 sati. Dodana je voda H₂O. Smjesa je ekstrahirana s CH₂Cl₂. Organski sloj je odvojen, isušen (MgSO₄), profiltriran, a otapalo upareno. Ostatak je pročišćen kolonskom kromatografijom preko kromasila (eluens: CH₂Cl₂/CH₃OH 100/0 do 90/10; 5 um). Čiste frakcije su skupljene, a otapalo upareno. Donos: 0.124 g (58%). Ta je frakcija pročišćena kolonskom kromatografijom preko silikagela (eluens: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1; 5 um). Čiste frakcije su skupljene, a otapalo upareno. Donos: 0.045 g spoja 112 (21%) (tt. > 264°C).

b) Pripravljanje spoja 113



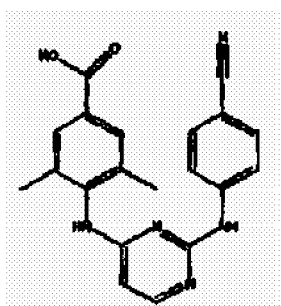
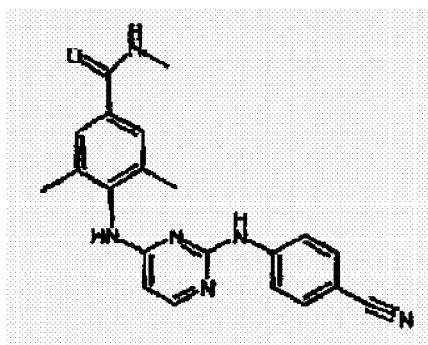
Miješana je smjesa intermedijara 57 (pripravljenog prema A7.b) (0.0002 mol), 1-hidroksibenzotriazola (0.0003 mol) i EDCI (0.0003 mol) u CH₂Cl₂ (10 ml). Dodan je tt-metil-1-butanamin [CAS 110-68-9] (0.0002 mol). Smjesa je miješana na sobnoj temperaturi 12 sati. Dodana je H₂O. Smjesa je ekstrahirana s CH₂Cl₂. Organski sloj je odvojen, isušen (MgSO₄), profiltriran, a otapalo upareno. Donos: 0.149 g. Ta je frakcija pročišćena kolonskom kromatografijom preko kromasila (eluens: CH₂Cl₂/CH₃OH 100/0 do 90/10; 5 um). Čiste frakcije su skupljene, a otapalo upareno. Donos: 0.065 g. Ta je frakcija umiješana u DIPE. Talog je odfiltriran i isušen. Donos: 0.035 g spoja 113 (30%) (tt. 212°C).

c) Pripravljane spoja 114



5 Miješana je smjesa intermedijara 23 (pripravljenog prema A7.a) (0.0005 mol), 1-hidroksibenzotriazola (0.0007 mol) i EDCI (0.0007 mol) u CH_2Cl_2 (10 ml) i THF (2 ml). Dodan je 3-(metilamino)propanitril (0.0006 mol). Smjesa je miješana na sobnoj temperaturi 12 sati. Dodana je H_2O . Smjesa je ekstrahirana s CH_2Cl_2 . Organski sloj je odvojen, isušen (MgSO_4), profiltriran, a otapalo upareno. Ostatak je pročišćen kolonskom kromatografijom preko kromasila (eluens: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 100/0 do 90/10; 5 μm). Čiste frakcije su skupljene, a otapalo upareno. Donos: 0.068 g. Ta je frakcija kristalizirala iz DIPE. Talog je odfiltriran i isušen. Donos: 0.032 g spoja 114 (14%) (tt. 168°C).

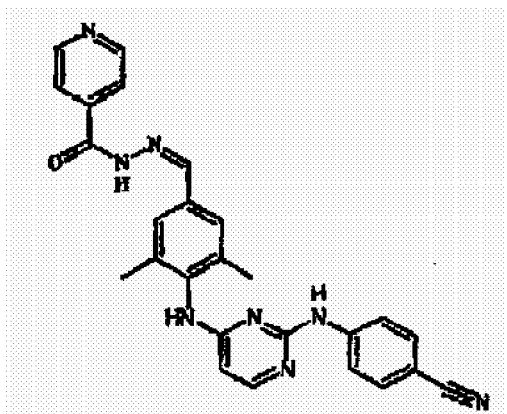
10 d) Pripravljane spoja 115



15 Smjesa (0.000195 mol) i metilamina (2 ekv., 0.000390 mol) u THF (5 ml) i Et_3N (0.054 ml) miješana je na sobnoj temperaturi. Dodani su EDCI (2 ekv., 0.000390 mol) i 1-hidroksi-benzotriazol (2 ekv., 0.000390 mol). Reakcijska smjesa miješana je na sobnoj temperaturi 12 sati i umiješana u H_2O . Organski sloj je odvojen, isušen, profiltriran, a otapalo upareno. Produkt je izoliran i pročišćen kolonskom kromatografijom. Donos: 0.026 g spoja 115 (17.92%).

Primjer B9C

Pripravlanje spoja 116

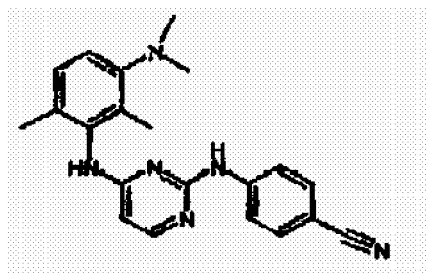


- 5 Smjesa intermedijara 13 (pripravljenog prema A5.a) (0.000291 mol) hidrazida izonikotinske kiseline (2.5 ekv., 0.000728 mol) u etanolu (1 ml) i CH_2Cl_2 (2 ml) miješana je i refluksirana 12 sati. Otapalo je upareno do suhog. Ostatak je pročišćen kromatografijom. Donos; 0.033 g spoja 116 (24.50%).

Primjer B9D

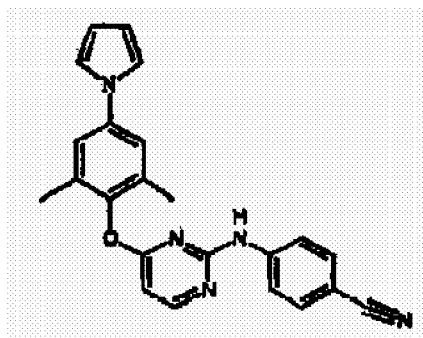
10

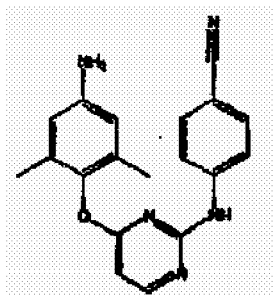
a) Pripravlanje spoja 117



- 15 Natrijev cijanoborohidrid (0.0024 mol) dodan je na sobnoj temperaturi otopini intermedijara 26 (pripravljenog prema A9) (0.0008 mol) u formaldehidu (0.5 ml) i CH_3CN (20 ml) u struji N_2 . Dodana je octena kiselina (0.5 ml). Smjesa je miješana na sobnoj temperaturi 2 sata, izlivena u $\text{H}_2\text{O}/\text{K}_2\text{CO}_3$ 10% i ekstrahirana s CH_2Cl_2 . Organski sloj je odvojen, isušen (MgSO_4), profiltriran, a otapalo upareno. Ostatak (0.3 g) je pročišćen kolonskom kromatografijom preko hipersola (eluens: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 97/3; μm). Čiste frakcije su skupljene, a otapalo upareno. Donos: 0.08 g (28%). Ta je frakcija kristalizirala iz propanona/dietiletera. Talog je odfiltriran i isušen. Donos: 0.012 g spoja 117 (5%) (tt. 132°C).

20 b) Pripravlanje spoja 118

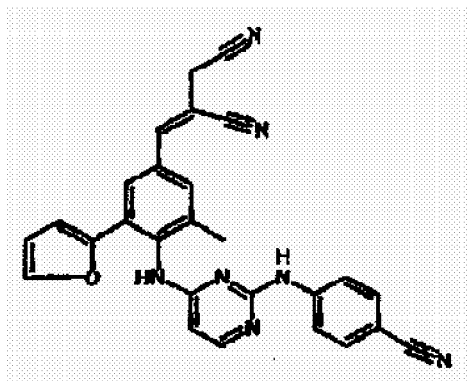




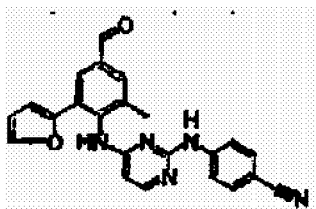
- Smjesa (A9) (0.0015 mol) i tetrahidro-2,5-dimetoksifurana (0.0077 mol) u octenoj kiselini (10 ml) miješana je i refluksirana 1 sat, zatim izlivena u ledenu vodu i K_2CO_3 te ekstrahirana s CH_2Cl_2 . Organski sloj je odvojen, isušen ($MgSO_4$), profiltriran, a otapalo upareno. Ostatak (1 g) je pročišćen kolonskom kromatografijom preko silikagela (eluens: cikloheksan/EtOAc 95/5; 15-40 μm). Čiste frakcije su skupljene, a otapalo upareno. Donos: 0.23 g.
- 5 Ta je frakcija kristalizirala iz DIPE/dietiletera. Talog je odfiltriran i isušen. Donos: 0.075 g. Ta je frakcija ponovo kristalizirala iz DIPE/dietiletera. Talog je odfiltriran i isušen. Donos: 0.027 g spoja 118 (5%).

Primjer B9E

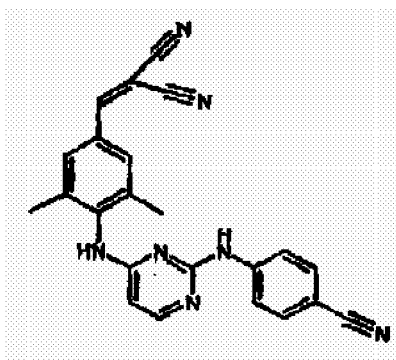
- 10 a) Pripravljanje spoj a 119



Tributilfosfin (0.0015 mol) dodan je smjesi but-2-endinitrila (0.0015 mol) u THE (8 ml). Smjesa je miješana i refluksirana 2 sata.



- 15 Dodan je (pripravljen prema A5.a) (0.0005 mol). Smjesa je miješana i refluksirana preko noći. Dodana je H_2O . Smjesa je ekstrahirana s CH_2Cl_2 . Organski sloj je odvojen/ isušen ($MgSO_4$), profiltriran, a otapalo upareno. Ostatak (0.618 g) je pročišćen kolonskom kromatografijom preko kromasila (eluens: CH_2Cl_2 100; 10 μm). Dvije frakcije su skupljene, a otapalo upareno. Donos: 0.03 g spoja 119 (13%).
- 20 b) Pripravljanje spoja 120



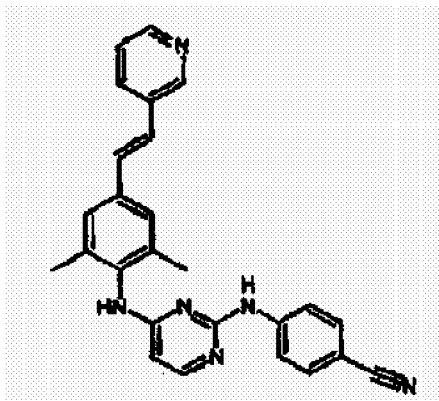
Intermedijar 13 (pripravljen prema A5.a) (0.002 mol) dodan je smjesi propandinitrila (0.004 mol) i piperidina (0.004 mol) u etanolu (10 ml). Smjesa je miješana na sobnoj temperaturi 5 minuta. Otapalo je upareno. Ostatak je umiješan u

CH₂Cl₂ i pročišćen kolonskom kromatografijom preko silikagela (eluens: CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2; 15-40 μm). Čiste frakcije su skupljene, a otapalo upareno. Donos: 0.6 g spoja 120.

Primjer B9F

5

Pripravljanje spoja 122

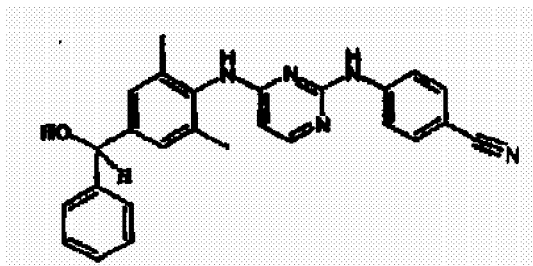


nBuLi [1.6 M] (0.0016 mol) dodan je kap po kap na -78°C smjesi intermedijara 27 (pripravljenog prema A10) (0.0004 mol) u THF (10 ml) u struji N₂. Smjesa je miješana na -78°C 1 sat, zatim dovedena do sobne temperature, miješana 30 minuta i ohlađena do -78°C. Dodana je otopina 2-piridinkarboksaldehida (0.0004 mol) u THF (10 ml). Smjesa je miješana na sobnoj temperaturi 2 sata, izlivena na led te ekstrahirana s EtOAc. Organski sloj je odvojen, isušen (MgSO₄), profiltriran, a otapalo upareno. Ostatak (0.32 g) je pročišćen kolonskom kromatografijom preko silikagela (eluens: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 98/2/0.1; 10 μm). Dvije frakcije su skupljene, a otapalo upareno. Donos: 0.021 g spoja 122 (10.4%) (tt. 120°C).

15

Primjer B10

Pripravljanje spoja 20

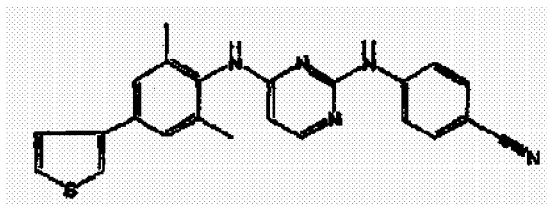


NaBH₄ (0.0015 mol) u obrocima je dodan na 5°C smjesi spoja 19 (vidi tablicu 3) (pripravljenog prema B1) (0.0014 mol) u CH₃OH (15 ml) u struji N₂. Smjesa je miješana na 5°C 1 sat, izlivena u H₂O te ekstrahirana s CH₂Cl₂. Organski sloj je odvojen, isušen (MgSO₄), profiltriran, a otapalo upareno. Ostatak (0.15 g) je pročišćen kolonskom kromatografijom preko silikagela (eluens: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1; 10 μm). Čiste frakcije su skupljene, a otapalo upareno. Ostatak (0.068 g, 12%) je kristaliziran iz DIPE. Talog je odfiltriran i isušen. Donos: 0.032 g spoja 20.

25

Primjer B11

Pripravljanje spoja 21

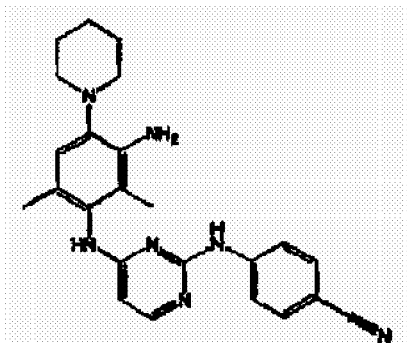


Smjesa spoja 2 (vidi tablicu 3) (0.0002 mol), 3-tienilbome kiseline (0.0005 mol), Pd(PPh₃)₄ (0.00002 mol) i Na₂CO₃ (0.0007 mol) u DME (3 ml) miješana je i reflusirana u zataljenoj cjevčici 3 sata. Dodana je H₂O. Smjesa je ekstrahirana s etil-acetatom. Organski sloj je odvojen, isušen (MgSO₄), profiltriran, a otapalo upareno. Ostatak je pročišćen kolonskom kromatografijom preko silikagela (eluens: CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2; 15-40 μm). Čiste frakcije su skupljene, a otapalo upareno. Donos: 0.04 g spoja 21 (40%).

35

Primjer B12

Pripravljanje spoja 23

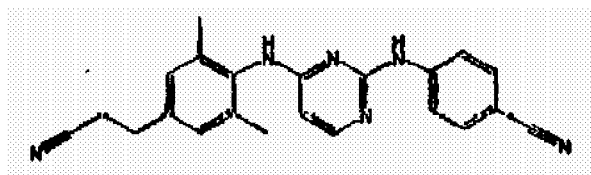


- 5 Smjesa spoja 22 (vidi tablicu 3) (pripravljenog prema B4.a) (0.0002 mol) i Raney Nickela (0.1 g) u CH₃OH (10 ml) miješana je na sobnoj temperaturi 15 minuta pod tlakom H₂ od 2 bara, zatim profiltrirana preko celite. Celite je isprana s CH₃OH. Filtrat je uparen. Donos: 0.48 g. Ta je frakcija pročišćena kolonskom kromatografijom preko kromasila (eluens: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1; 15-40 um). Dvije frakcije (F1, F2) su skupljene, a otapalo upareno. Donos: 0.13 g F1 i 0.13 g F2. F2 je kristalizirala iz dietiletera. Talog je odfiltriran i isušen. Donos: 0.09 g spoja 23 (20%).

10

Primjer B13

Pripravljanje spoja 24

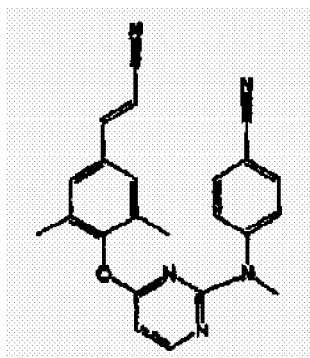


- 15 Smjesa spoja 1 (0.0004 mol) i Pd/C (0.07 g) u CH₃OH (10 ml) hidrogenirana je na sobnoj temperaturi 5 sati pod tlakom H₂ od 3 bara, zatim profiltrirana preko celite, isprana s CH₂Cl₂, a otapalo upareno do suhog. Ostatak je kristaliziran iz DIPE. Talog je odfiltriran i isušen. Ostatak (0.7 g) je pročišćen kolonskom kromatografijom preko kromasila (eluens: CH₂Cl₂/CH₃OH 100/0 do 99/1; 5 um). Čiste frakcije su skupljene, a otapalo upareno. Ostatak (0.06 g) je kristaliziran iz DIPE. Talog je odfiltriran i isušen. Donos: 0.04 g spoja 24 (27%).

20

Primjer B14

Pripravljanje spoja 26

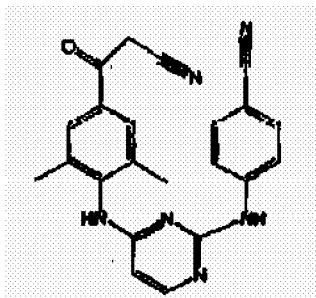


- 25 NaH 60% (0.0004 mol) dodan je na sobnoj temperaturi smjesi spoja 25 (vidi tablicu 4) (pripravljenog prema B6.c) (0.0004 mol) u THF (30 ml). Smjesa je miješana na sobnoj temperaturi 1 sat. Dodana je otopina ICH₃ (0.0004 mol) u THF (30 ml). Smjesa je miješana na 60°C 2 sata, zatim ohlađena, izlivena u H₂O te ekstrahirana s CH₂Cl₂. Organski sloj je odvojen, isušen (MgSO₄), profiltriran, a otapalo upareno. Ostatak (0.12 g) pročišćen kolonskom kromatografijom preko kromasila (eluens: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1; 10 um). Čiste frakcije su skupljene, a otapalo upareno. Donos: 0.049 g spoja 26 (32%).

30

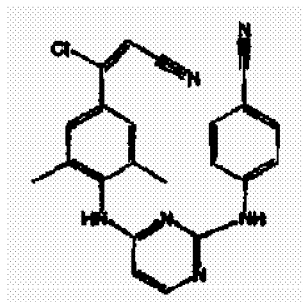
Primjer B15

a) Pripravljanje spoja 123



- 5 Jonesov reagens (0.0056 mol) dodan je na 5°C smjesi spoja 18 (pripravljenog prema B9) {0.0029 mol} u 2-propanonu (20 ml) u struji N₂. Smjesa je miješana na 5°C 2 sata, zatim izlivena u H₂O, zalužena s NaHCO₃ te ekstrahirana s CH₂Cl₂. Organski sloj je odvojen, isušen (MgSO₄), profiltriran, a otapalo upareno. Ostatak (1.5 g) pročišćen kolonskom kromatografijom preko silikagela (eluens; CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 98/2/0.1; 15-40 μm) Dvije frakcije (F1, F2) su skupljene, a otapalo upareno. Donos: 0.122 g F1(11%) i 0.19 g F2(17%). F2 je kristalizirala iz DIPE. Talog je odfiltriran i isušen. Donos: 0.034 g spoja 123 (tt. 150°C).

a) Pripravljanje spoja 124

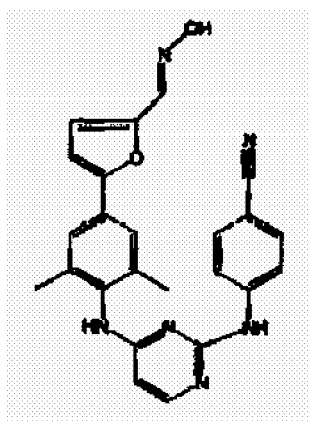


- 15 Smjesa spoja 123 (0.0005 mol) u POCl₃ (1.5 ml) miješana je na 80°C 24 sata, izlivena na led i 10% K₂CO₃ te ekstrahirana s CH₂Cl/CH₃OH. Organski sloj je odvojen, isušen (MgSO₄), profiltriran, a otapalo upareno. Ostatak (0.14 g) pročišćen kolonskom kromatografijom preko kromasila (eluens: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1; 10 μm). Čiste frakcije su skupljene, a otapalo upareno. Donos: 0.026 g spoja 124.

Primjer B16

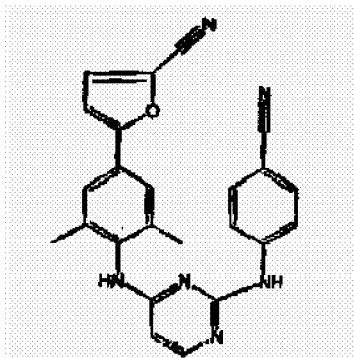
20

a) Pripravljanje spoja 125



- 25 NaOH 5N (2 ml) dodan je kap po kap na 50°C smjesi spoja 104 (vidi tablicu 3) (pripravljenog prema B2.c) (0.0003 mol) i NH₂OH, HCl (0.0004 mol) u etanolu (10 ml). Smjesa je miješana na 50°C 2 sata. Dvije trećine smjese je upareno. Smjesa je izlivena u H₂O te ekstrahirana s CH₂Cl₂. Organski sloj je ispran s 10% K₂CO₃, isušen (MgSO₄), profiltriran, a otapalo upareno. Donos: 0.21 g spoja 125.

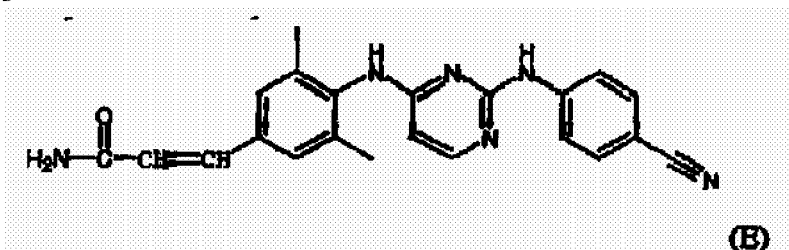
b) Pripravljanje spoj a 126



1,1'-karbonildiimidazol (0.0012 mol) dodan je smjesi spoja 125 (0.0003 mol) u THF (20 ml). Smjesa je miješana i refluksirana preko noći, izlivena u H₂O te ekstrahirana s CH₂Cl₂. Organski sloj je odvojen, isušen (MgSO₄), profiltriran, a otapalo upareno. Ostatak (0.17 g) je pročišćen kolonskom kromatografijom preko kromasila (eluens: CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2; 10 μm). Dvije frakcije su skupljene, a otapalo upareno. Donos: 0.035 g frakcije 1 i 0.05 g frakcije 2. Obje frakcije su pomiješane i kristalizirane iz dietiletera. Talog je odfiltriran i isušen. Donos: 0.05 g spoja 126 (38%) (tt.> 260°C).

Primjer B17

Pripravljanje spoja 253



a) 2.53 ml acetonitrila, 0.056 g (0.253 mmol) Pd(OAc)₂ i 0.154 g (0.506 mmol) tris(2-metilfenil)fosfina stavljeno je u tikvicu od 100 ml flask u atmosferi dušika te je smjesa miješana 10 minuta. Smjesi je dodano 1 g (2.53 mmol) intermedijara 58, 0.51 ml (3.8 mmol) N,N-dietiletanamina i 0.36 g (5.06 mmol) akrilamida. Smjesa je zagrijavana na refluksu (80°C) 5 dana dajući 28% spoja 253.

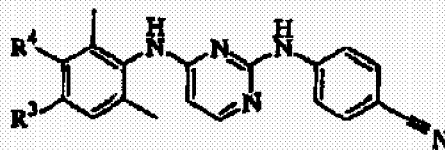
b) U tikvicu od 100 ml flask u atmosferi N₂ uvedeno je 0,8g (4,33 mmol; 1 ekv.) intermedijara 3a (E), Ig (4,33 mmol; ekv.) intermedijara 5 i 16 ml 2-propanola. U tu smjesu dodano je 0,72 ml HCl 6N u 2-propanolu. Smjesa je miješana na refluksu 72 sata, a zatim ohlađena dajući klorovodičnu sol spoja 253, tj. spoj 254.




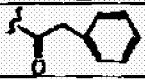


Spoj 254 može se pretvoriti u svoju slobodnu bazu prema u struci poznatim postupcima (vidi također primjer B1A).

Spoj 253 može se pretvoriti u spoj I prema postupku opisanom iznad u primjeru Alc)y).





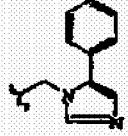




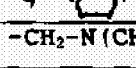
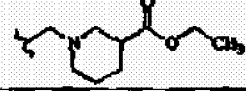


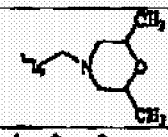


U sljedećim tablicama 3, 4 i 5 navedeni su spojevi formule (I) kako su pripremljeni prema gornjim primjerima (Br. pr.).

Tablica 3

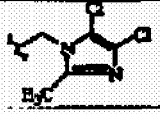

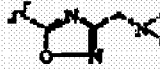


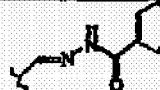
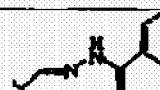



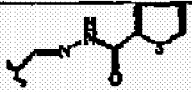


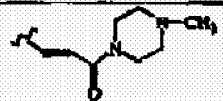
Br. sp.	Br. pr.	R ³	R ⁴	Fizički podaci tt. °C / (MH ⁺) ⁺
2	B2a	2-benzofuranil	H	tt. >240
21	B11	3-tienil	H	tt. 220
3	B2b	2-furanil	H	tt. 228
28	B2a	2-tienil	H	tt. 235
29	B2a	fenil	H	tt. 230
1	B1/B6a	-CH=CH-CN	H	tt. 245, (E)
30	B2a	2,4-diklorofenil	H	(460)
31	B2a	2-benzo(b)tienil	H	(448)
32	B2a	1-naftalenil	H	(442)
33	B2a	3-klorofenil	H	(426)
34	B2a	3-acetilfenil	H	(434)
35	B2a	3-metilfenil	H	(406)
36	B2a	2-naftalenil	H	(442)
37	B2a	4-klorofenil	H	(426)
38	B2a	4-metoksifenil	H	(422)
39	B2a	4-metiltiofenil	H	(438)
40	B2a		H	
19	B1		H	tt. 220
8	B5a	-C(=N-OH)-CH(CH ₃) ₂	H	tt. 156
20	B10		H	tt. 205
27	B1		H	tt. 193
41	B10		H	tt. 200
42	B5a		H	tt. 155

Br. sp.	Br. pr.	R ³	R ⁴	Fizički podaci tt.°C/(MH+)*
43	B4b		H	tt. 110
44	B5b		H	tt. 110
45	B5a	-C(=N-OH)-CH ₃	H	tt. 135
9	B5b	-C(=N-O-CH ₃)-CH(CH ₃) ₂	H	tt. 185
46	B5b		H	tt. 164
47	B4b	-CH ₂ -N(CH ₂ -CH ₃) ₂	H	tt. 150
48	B4b		H	tt. 85
15	B6e		H	(461)
49	B6e		H	(449)
50	B6e		H	(487)
51	B6e		H	(493)
52	B6e		H	(473)
53	B6e		H	(443)
54	B6e		H	(446)
55	B6e		H	(449)
56	B6e		H	(521)
57	B6e		H	(457)
6	B4b	-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ - N(CH ₃) ₂	H	(430)
58	B4b		H	(506)

Br. sp.	Br. pr.	R ³	R ⁴	Fizički podaci tt.°C/ (MH+)*
59	B4b		H	(428)
60	B4b		H	(532)
61	B4b		H	(504)
62	B4b		H	(503)
63	B4b		H	(472)
64	B4b		H	(491)
65	B4b	$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	H	(415)
66	B4b		H	(442)
67	B4b		H	(410)
68	B4b	$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	H	(401)
69	B4b		H	(399)
70	B4b		H	(396)
71	B4b	$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3)_2$	H	(461)
72	B4b		H	(485)
73	B4b		H	(456)
74	B4b		H	(492)
75	B4b	$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$	H	(412)
76	B4b		H	(443)
77	B4b		H	(397)
78	B4b		H	(417)

Br. sp.	Br. pr.	R ³	R ⁴	Fizički podaci tt.°C/ (MH+)*
79	B4b		H	(464)
80	B4b	$-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$	H	tt, 105
81	B1		H	tt. 240
82	B10		H	tt. 170
24	B13	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$	H	tt. 208
83	B8		H	tt. > 250°C
14	B6d		H	tt. 158
84	B6c	$-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CN}$	H	tt. 224°C(E)
18	B9	$\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{CN}$	H	tt. 252°C
85	B4b		H	(474)
86	B4b		H	(473)
87	B4b		H	(426)
88	B4b		H	(424)
89	B4b		H	(446)
90	B4b		H	(397)
91	B4b		H	(438)
92	B4b		H	(438)
93	B4b		H	(410)
94	B4b		H	(410)

Br. sp.	Br. pr.	R ³	R ⁴	Fizički podaci tt. °C/ (MH ⁺) *
95	B4b		H	(478)
96	B4b		H	(473)
103	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	H	tt. 201°C (E)
11	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	H	tt. 246°C (Z)
10	B6a	-CH=CH-CN	H	tt. 258°C (Z)
4	B3	-CH ₂ -CN	H	
17	B8		H	tt. 110°C
97	B8		H	tt. 240°C
16	B7		H	tt > 250°C
7	B4c	-CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₂ -CN	H	tt > 260
5	B4a	4-tiomorfolinil	-NO ₂	tt. 268
98	B4a	4-morfolinil	-NO ₂	tt. 210
22	B4a	1-piperidinil	-NO ₂	tt. 252
23	B12	1-piperidinil	-NH ₂	tt. 262
12	B6c	H	-C(CH ₃)=CH-CN	(E) (381)
13	B6c	H	-C(CH ₃)=CH-CN	(Z) (381)
127	B1	-N(CH ₃) ₂	H	tt. 228°C
123	B15a	-C(=O)-CH ₂ -CN	H	tt. 150°C
116	B9C		H	(463)
128	B9C		H	(480)
129	B9C		H	(452)
130	B9C	-CH=N-NH-C(=O)-CH ₃	H	(400)
131	B9C	-CH=N-NH-C(=O)-CH ₂ -CN	H	(425)

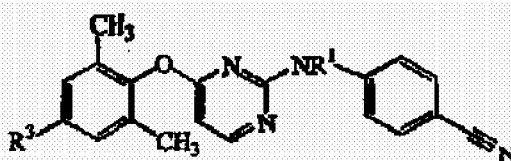
Br. sp.	Br. pr.	R ³	R ⁴	Fizički podaci tt. °C/ (MH+) *
132	B9C		H	(468)
115	B9Bd	-C(=O)-NH-CH ₃	H	(373)
134	B9Bd	-C(=O)-N(CH ₃) ₂	H	(387)
135	B9Bd	-C(=O)-N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃	H	(401)
136	B9Bd	-C(=O)-N(CH ₂ -CH ₃) ₂	H	(415)
137	B9Bd	-C(=O)-NH-CH ₂ -CH ₃	H	(387)
138	B9Bd	-C(=O)-NH-CH ₂ -CN	H	(398)
139	B9Bd	-C(=O)-N(CH ₃)-CH ₂ -CN	H	(412)
140	B9Bd	-C(=O)-NH-CH ₂ -C=CH	H	(397)
141	B9Bd	-C(=O)-NH-CH ₂ -CH=CH ₂	H	(399)
142	B9Bd	-C(=O)-NH-CH(CH ₃) ₂	H	(401)
143	B1	-N[CH ₂ -CH(CH ₃) ₂] ₂	H	tt. 238°C
144	B13	-CH ₂ -CH(CN) ₂	H	tt. 160°C
106	B6f	-CH=C(CN)-C(=O)-C(CH ₃) ₃	H	(E), tt. 193°C
145	B9F		H	(E), tt. 229°C
146	B9F		H	(Z), tt. 258°C
147	B9Ea	-CH=C(CN)-CH ₂ -CN	H	(Z/E=88/12) (406)
148	B6c	-C(CH ₂ -CH ₃)=CH-CN	H	(E), tt. 173°C
149	B6c	-C(CH(CH ₃) ₂)=CH-CN	H	(E), tt. 132°C
150	B6c	-C(CH(CH ₃) ₂)=CH-CN	H	(Z), tt. 132°C
151	B6b	-CH-C(CH ₃)-CN	H	(Z), tt. 246°C
152	B6b	-CH-C(CH ₃)-CN	H	(E), tt. 201°C
153	B13	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CN	H	tt. 187°C
124	B15b	-C(Cl)=CH-CN	H	
154	B9a	-CH=CH-C(=O)-N(CH ₃)-CH ₂ -CN	H	(E)
112	B9a	-CH=CH-C(=O)-N(CH ₃) ₂	H	(E), tt > 264°C
155	B9Bc		H	(E), tt. 156°C

Br. sp.	Br. pr.	R ³	R ⁴	Fizički podaci tt.°C/(MH+)*
156	B9Bc		H	(E), tt. 168°C
157	B9Bc		H	(E), tt.>265°C
158	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-N(CH ₃)-CH ₂ - CH ₃	H	(E), tt.>260°C
114	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-N(CH ₃)- (CH ₂) ₂ -CN	H	(E), tt.>168°C
159	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-N(CH ₂ -CH ₃) ₂	H	(E), tt. 249°C
160	B6b	-C(CH ₃)=C(CH ₃)-CN	H	(E)
107	B9Aa	-CH=CH-Cl	H	(Z), tt. 250°C
161	B9Aa	-CH=CH-Br	H	(Z), tt. 248°C
111	B9Ad	-CH=C(Br) ₂	H	tt. 223°C
122	B9F		H	(E), tt. 120°C
162	B9F		H	(E), tt.>260°C
163	B9F		H	tt. 128°C
164	B9FF		H	tt. 104°C
125	B16a		H	
104	B2c		H	
165	B9F		H	tt. 112°C
166	B9F		H	tt. 194°C
167	B9F		H	tt. 191°C
126	B16b		H	tt. >260°C
168	B4c	-CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₃	H	tt. 201°C

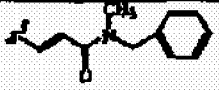
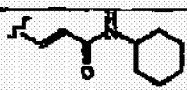


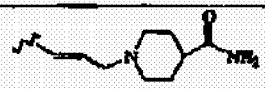
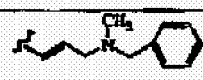
Br. sp.	Br. pr.	R ³	R ⁴	Fizički podaci tt. °C/ (MH ⁺) *
117	B9Da	H	-N(CH ₃) ₂	tt. 132°C
120	B9Eb	-CH=C(CN) ₂	H	
253	B17a/b	-CH=CH-C(=O)NH ₂	H	(E)
254	B17b	-CH=CH-C(=O)NH ₂	H	(E) HCl

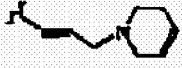
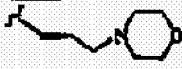
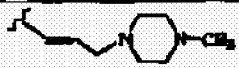

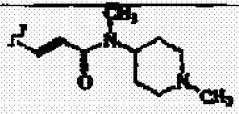

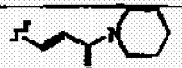
*(MH⁺) definira masu protoniranog spoja; ona je određena s MicroMass spektrometrom opremljenim s elektronskom sondom s kvadripolarnim analizatorom.

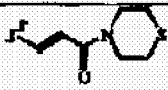

5 Tablica 4:



Br. sp.	Br. pr.	R ³	R ⁴	Fizički podaci tt. °C/ (MH ⁺) *
25	B6c	-CH=CH-CN	H	tt. 256°C
99	B3	-CH ₂ -CN	H	tt. 184°C
100	B4b	-CH ₂ -N(CH ₂ -CH ₃) ₂	H	tt. 172°C
102	B13	-CH ₂ -CH ₂ -CN	H	tt. 224°C
101	B4b	-CH ₂ -N(CH ₃) ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CN	H	tt. 196°C
26	B14	-CH=CH-CN	CH ₃	tt. 195°C
169	B9Bd	-C(=O)-N(CH ₂ -CH ₃) ₂	H	tt. 172°C
170	B4b	-CH ₂ -N(CH ₃) ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CN	H	
171	B4b		H	(398)
172	B2a		H	tt. 158°C
173	B4b	-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	H	tt. 196°C
174	B4b	-CH ₂ -N(CH ₃)-CH=N-CN	H	tt. 254°C
175	B14	2-furanil	CH ₃	tt. 178°C
118	B9Db		H	164°C
176	B14		CH ₃	tt. 188°C
177	B9Aa	-CH=CH-Br	H	(Z), tt. 169°C

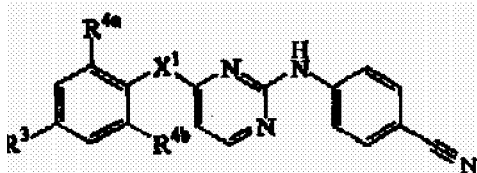
Br. sp.	Br. pr.	R ³	R ¹	Fizički podaci tt.°C/(MH ⁺)*
110	B9Ac	-C=C(F)-CN	H	(E), tt. 254°C
178	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	H	(Z)
179	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	H	(E)
180	B9Bb		H	(E)
181	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-NH-ciklopropil	H	(E) (426)
182	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-NH-CH ₂ -CH ₂ - N(CH ₃) ₂	H	(E) (427)
183	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-NH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - O-CH ₃	H	(E) (458)
184	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-NH-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H	(E) (442)
185	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-NH-CH ₂ -CH ₂ -CN	H	(E) (439)
186	B9Bc		H	(E) (486)
187	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-NH-CH ₂ -CH ₂ - N(CH ₃) ₂	H	(E) (471)
188	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-NH-(CH ₂) ₃ -O-CH ₂ - CH ₃	H	(E) (472)
189	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-NH-CH ₂ -CH ₃	H	(E) (414)
190	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-NH-CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₃	H	(E) (444)
191	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-NH-NH(CH ₃) ₂	H	(E) (428)
192	B4b		H	(E) (491)
193	B4b		H	(E) (444)
194	B4b	-CH=CH-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CN	H	(E) (439)
195	B4b		H	(E) (483)
196	B4b	-CH=CH-CH ₂ -N(CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₃) ₂	H	(E) (488)
197	B4b		H	(E) (476)
198	B4b	-CH=CH-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ - CH ₃	H	(E) (428)
199	B4b	-CH=CH-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ - N(CH ₂ -CH ₃) ₂	H	(E) (485)
200	B4b	-CH=CH-CH ₂ -N(CH ₂ -CH ₃)-CH ₃	H	(E) (414)

Br. sp.	Br. pr.	R ³	R ¹	Fizički podaci tt.°C/(M ^r) [*]
201	B4b	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$	H	(E) (456)
202	B4b	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	H	(E) (442)
203	B4b		H	(E) (438)
204	B4b		H	(E) (442)
205	B4b		H	(E) (455)
206	B4b	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{benzil})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H	(E) (533)
207	B4b	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H	(E) (457)
208	B4b	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{izopropil})_2$	H	(E) (456)
121	B9Bb	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$	H	(E)
209	B9Bb		H	(E), tt. 116°C
210	B9Bb		H	(E), tt. 254°C
211	B9Bb	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$	H	(E), tt. 222°C
212	B9Ba	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CN}$	H	(E), tt. 198°C
213	B6c	$-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CN}$	H	(E)
214	B9Bc	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$	H	(E), tt. 204°C
215	B9Bc	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	H	(E), tt. 211°C
216	B9Bc		H	(E), tt. 246°C
217	B9Bc	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$	H	(E), tt. 226°C
218	B9Bc		H	(E), tt. 196°C
219	B9Ba	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H	(E), tt. 225°C
220	B9E	$-\text{CH}=\text{C}(\text{CN})-\text{CH}_2-\text{CN}$	H	(E), tt. 195°C
109	B9Ab	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{Cl}$	H	(E), tt. 200°C
108	B9Ab	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{Cl}$	H	(E), tt. 165°C
221	B9Ba	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_3$	H	(E), tt. 260°C


Br. sp.	Br. pr.	R ³	R ¹	Fizički podaci tt.°C/(MH ⁺) [*]
222	B9Bb	-CH=CH-C(=O)-N(CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₃) ₂	H	(E), tt. 158°C
223	B9Bb		H	(E), tt. 208°C
224	B9Bb		H	(E), tt. 208°C
113	B9Bb	-CH=CH-C(=O)-N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	H	(E), tt. 212°C
225	B4b	CH ₂ -N(CH ₂ -CH ₂ -CN) ₂ -	H	tt. 154°C
226	B2a	2-furanil	H	tt. 162°C

*(MH⁺) definira masu protoniranog spoja; ona je određena s MicroMass spektrometrom opremljenim s elektronskom sondom s kvadrupolarnim analizatorom.

5 Tablica 5:



Br. sp.	Br. pr.	R ³	R ^{4a}	R ^{4b}	X ¹	Fizički podaci tt.°C
227	B13	-CH ₂ -CH ₂ -CN	CH ₃	H	-NH	tt. 186°C
228	B4b	-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CN	CH ₃	H	-NH	tt. 138°C
229	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	CH ₃	H	-NH	tt. 190°C
230	B6c	-CH=CH-CN	CH ₃	H	-O-	(E), tt. 254°C
231	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	CH ₃	H	-O-	tt. 150°C
232	B6c	C(CH ₃)=CH-CN	CH ₃	H	-O-	(E), tt. 234°C
105	B4d	-CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₃	CH ₃	H	-O-	tt. 140°C
233	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	CH ₃	Cl	-NH	tt. 214°C
234	B13	-CH ₂ -CH ₂ -CN	CH ₃	H	-O-	tt. 199°C
235	B13	-CH(CH ₃)-CH ₂ -CN	CH ₃	H	-O-	tt. 195°C
236	B13	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CN	CH ₃	H	-O-	tt. 161°C
237	B6c	-CH=CH-CN	CH ₃	H	-NH	(E), tt. >264°C
238	B3	-CH ₂ -CN	CH ₃	Cl	-NH	tt. 184°C

Br. sp.	Br. pr.	R ³	R ^{4a}	R ^{4b}	X ¹	Fizički podaci tt.°C
239	B6c	-CH=CH-CN	CH ₃	2-furanil	-NH	(E), tt. 175°C
119	B9E	-CH=C(CN)-CH ₂ -CN	CH ₃	2-furanil	-NH	
240	B9F		CH ₃	Cl	-NH	tt. 248°C Z/E=50/50
241	B4b	-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CN	CH ₃	Br	-NH	tt. 148°C
242	B1	-CH=CH-CN	H	izopropil	-NH	(E), 30%-(Z) 70%
243	B4b	-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CN	CH ₃	Cl	-NH	tt. 85°C
244	B6c	-CH=CH-CN	H	Br	-NH	(E), tt. 270°C
245	B6c	-CH=CH-CN	H	-OCH ₃	-NH	(E), tt. 258°C
246	B6b	-C(CH ₃)=C(CH ₃)-CN	CH ₃	H	-O-	(E), tt. 214°C
247	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	CH ₃	Br	-NH	tt. 212°C
248	B6c	-CH=CH-CN	CH ₃	Br	-NH	(E), tt. 250°C
249	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	H	-OCH ₃	-NH	tt. 166°C
250	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	H	Br	-NH	tt. 186°C
251	B13	-CH ₂ -CH ₂ -CN	H	-OCH ₃	-NH	tt. 228°C
252	B4c	-CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₂ -CN	H	Cl	-NH	tt. 168°C
133	B6c	-CH=CH-CN	CH ₃	Cl	-NH	(E), tt. 258°C

C. Farmakološki primjer

- 5 Primjenom sljedećeg testa ispitana je farmakološka aktivnost predloženih spojeva.

Za in vitro procjenu anti-HIV sredstava primijenjena je brza, osjetljiva i automatizirana procedura ispitivanja. Kao ciljna stanična linija poslužila je T4-stanična linija, MT-4 transformirana s HIV-1, koja se prethodno pokazala (Koyanagi et al. *Int. J. Cancer*, 36, 445-451, 1985) visoko osjetljivom i popustljivom prema infekciji HIV-om. Kao krajnja točka upotrijebljena je inhibicija citopatičnog učinka inducirane HIV-om. Vitalnost i HIV-om i lažno inficiranih stanica vrednovana je spektrofotometrijski in situ redukcijom 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolij bromida (MTT). 50% citotoksična koncentracija (CC₅₀ u M) definirana je kao koncentracija spoja koji je smanjio apsorbancu uzorka lažno inficiranih kontrolnih stanica za 50%. Postotak zaštite postignute sa spojem u stanicama inficiranim HIV-om izračunat je sljedećom formulom:

$$\frac{(OD_{\tau})_{HIV} - (OD)_{HIV}}{(OD)_{MOCK} - (OD)_{HIV}}$$

15 izraženo u %

pri čemu je (OD_τ)_{HIV} optička gustoća mjerena s danom koncentracijom testnog spoja u stanicama inficiranim HIV-om; (OD)_{HIV} je optička gustoća mjerena na kontrolnim, neobrađenim stanicama inficiranim HIV-om; (OD)_{MOCK} je optička gustoća mjerena na kontrolnim, neobrađenim, lažno inficiranim stanicama; sve vrijednosti optičkih gustoća određene su pri 540 nm. Doza koja postiže 50% zaštite prema gornjoj formuli definirana je kao koncentracija za 50% inhibiciju (IC₅₀ u M). Omjer CC₅₀ i IC₅₀ definiran je kao indeks selektivnosti (SI).

U tablici 6 navedene su vrijednosti pIC₅₀ (-logIC₅₀), pCC₅₀ (-logCC₅₀) i pSI (pCC₅₀-pIC₅₀) za spojeve formule (I). Na primjer, spoj s vrijednošću IC₅₀ od 10⁻⁹M, tj. pIC₅₀=9, i vrijednošću CC₅₀ od 10⁻³M, tj. pCC₅₀=5, ima SI od 10⁻⁵/10⁻⁹ M = 10.000, tj. pSI od 5-9 = -4.

Tablica 6

br. sp.	pIC50 (M)	pCC50 (M)	pSI
21	8.4	4.9	-3.5
3	8.4	5.5	-2.9
1	9.4	5.0	-4.4
34	8.0	4.8	-3.2
19	8.4	4.8	-3.6
45	8.7	5.0	-3.8
49	8.0	4.8	-3.2
70	8.1	4.8	-3.3
75	9.0	5.0	-4.0
78	8.4	4.9	-3.5
79	8.0	5.3	-2.7
84	9.0	4.5	-4.5
18	8.8	4.9	-4.0
25	9	4	-5
24	9.1	5.7	-3.4
81	9.1	5.6	-3.5
11	9.2	5.7	-3.5
10	9.2	6.3	-2.9
174	8.8	5.3	-3.5
227	9.5	<4.0	<-5.5
144	8.6	6.4	-2.2

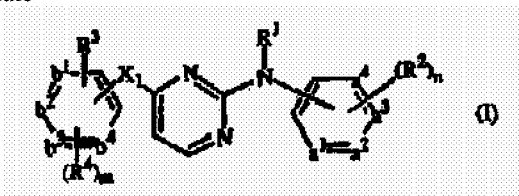
br. sp.	pIC ₅₀ (M)	pCC ₅₀ (M)	pSI
229	8.8	<4.0	<-4.8
118	8.4	4.1	<-4.1
177	8.3	<4.0	<-4.3
106	7.7	5.2	-2.5
145	8.7	5.3	-3.4
147	9.4	5.7	-3.7
148	8.8	4.9	-3.9
230	9.2	<4.0	<-5.2
231	9.2	<4.0	<-5.2
232	8.4	<4.0	<-4.4
105	7.2	<4.0	<-3.2
110	8.6	4.3	-4.3
233	9.3	5.7	-3.6
234	8.7	<4.0	<-4.7
235	9.3	<4.0	<-5.3
236	8.8	<4.0	<-4.8
149	9.1	5.3	-3.8
150	8.8	4.8	-4.0
237	8.9	<4.0	<-4.9
151	9.1	5.5	-3.6
152	9.1	4.8	-4.3
178	8.8	5.7	-3.1
179	8.9	<4.0	<-4.9
153	9.2	6.3	-2.9
124	8.5	4.7	-3.8
238	9.5	5.6	-3.9
112	9.1	4.9	-4.2
244	9.2	4	-5.2
209	8.6	4.9	-3.7
210	8.3	4.8	-3.5
155	8.8	6.3	-2.5
156	7.7	5.1	-2.6
158	8	5.5	-2.5
212	9.1	5	-4.1
114	8.6	5.1	-3.5

br. sp.	pIC ₅₀ (M)	pCC ₅₀ (M)	pSI
213	9	4.8	-4.2
214	8.6	5.1	-3.5
215	9.1	5.5	-3.6
216	8.2	5	-3.6
219	9.1	5	-4.1
245	8.8	4	-4.8
146	8.4	5.4	-3
247	9.2	6.2	-3
248	9.3	5.7	-3.5
249	8.5	4	-4.5
42	9	6.3	-2.7
251	8.9	5	-3.9
133	9.2	4	-5.2
9	8.8	4.8	-4
239	8.9	5	-3.9
241	9.4	5.3	-4.1
126	8.4	4.9	-3.5

PATENTNI ZAHTEVI

5

1. Spoj,
- naznačen time**
- , da je formule



njegov N-oksid, farmaceutski prihvatljivu adicijsku sol, kvaterni amin ili stereokemijski izomerni oblik, u kojem -a¹=a²-a³=a⁴- predstavlja dvovalentni radikal formule

- 10 -CH=CH-CH=CH- (a-1);
 -N=CH-CH=CH- (a-2);
 -N=CH-N=CH- (a-3);
 -N=CH-CH=N- (a-4);
 -N=N-CH=CH- (a-5);

15 -b¹=b²-b³=b⁴- predstavlja dvovalentni radikal formule

- CH=CH-CH=CH- (b-1);
 -N=CH-CH=CH- (b-2);
 -N=CH-N=CH- (b-3);
 -N=CH-CH=N- (b-4);
 -N=N-CH=CH- (b-5);

20 n je 0, 1, 2, 3 ili 4 i u slučaju kada je -a¹=a²-a³=a⁴- (a-1), tada n može također biti 5; m je 1, 2, 3 i u slučaju kada je -b¹=b²-b³=b⁴- (b-1), tada m također može biti 4;

25 R¹ je vodik; aril; formil; C₁₋₆alkilkarbonil; C₁₋₆alkil; C₁₋₆alkiloksikarbonil; C₁₋₆alkil supstituiran s formilom, C₁₋₆alkilkarbonilom, C₁₋₆alkiloksikarbonilom, C₁₋₆alkilkarboniloksi; C₁₋₆alkiloksiC₁₋₆alkilkarbonil supstituiran s C₁₋₆alkiloksikarbonilom;

svaki R² je nezavisno hidroksi, halo, C₁₋₆alkil moguće supstituiran s cijano ili -C(=O)R⁶, C₃₋₇cikloalkil, C₂₋₆alkenil moguće supstituiran s jednim ili više halogenih atoma ili cijano, C₂₋₆alkinil moguće supstituiran s jednim ili više halogenih atoma ili cijano, C₁₋₆alkiloksikarbonil, karboksil, cijano, nitro, amino, mono- ili di (C₁₋₆alkil) amino,

polihalometil, polihalometiltio, -S(=O)_pR⁶, -NH-S(=O)_pR⁶, -C(=O)R⁶, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -NHC(=O)R⁶, -C(=NH)R⁶ ili radikal formule



u kojem je svaki A₁ nezavisno N, CH ili CR⁶; i

A₂ je NH, O, S ili NR⁶;

X₁ je -NR⁵-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, C₁₋₄alkandiil, -CHOH-, -S-, -S(=O)_p-, -X₂-C₁₋₄alkandiil ili -C₁₋₆alkandiil-X₂;

X₂ je -NR⁵-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, -CHOH-, -S-, -S(=O)_p-;

R³ je NHR¹³, NR¹³R¹⁴, -C(=O)-NHR¹³, -C(=O)-NR¹³R¹⁴, -C(=O)-R¹⁵;

-CH=N-NH-C(=O)-R¹⁶, C₁₋₆alkil supstituiran s jednim ili više supstituenata od kojih je svaki nezavisno izabran između cijano, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-C₁₋₆alkila ili R⁷; C₁₋₆alkil supstituiran s jednim ili više supstituenata od kojih je svaki nezavisno izabran između cijano, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-C₁₋₆alkila ili R⁷ i

u kojem su 2 vodikova atoma vezana na isti ugljikov atom zamijenjena s C₁₋₄alkandiilom; C₁₋₆alkil supstituiran s hidroksi, a drugi supstituent je izabran između cijano, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-C₁₋₆alkila ili R⁷; C₁₋₆alkiloksi C₁₋₆alkil moguće supstituiran s jednim ili više supstituenata od kojih je svaki nezavisno izabran između cijano, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-C₁₋₆alkila ili R⁷; C₂₋₆alkenil supstituiran s jednim ili više supstituenata od kojih je svaki nezavisno izabran između halo, cijano, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-C₁₋₆alkila ili R⁷; C₂₋₆alkinil supstituiran s jednim ili više supstituenata od kojih je svaki nezavisno izabran između halo, cijano, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-C₁₋₆alkila ili R⁷;

-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-C₁₋₆alkila ili R⁷;

-C(=N-O-R⁸)-C₁₋₄alkil; R⁷ ili -X₃-R⁷;

X₃ je -NR⁵-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, -S-, -S(=O)_p-, -X₂-C₁₋₄alkandiil-X_{2a}, -C₁₋₄alkandiil-X_{2b}-C₁₋₄alkandiil,

-C(=N-OR⁸)-C₁₋₄alkandiil;

s tim da je X_{2a} -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, -S-, -S(=O)_p-; i

s tim da je X_{2b} -NH-NH-, -N=N-, -C(=O)-, -S-;

R⁴ je halo, hidroksi, C₁₋₆alkil, C₃₋₇cikloalkil, C₁₋₆alkiloksi, cijano, nitro, polihaloC₁₋₆alkil, polihaloC₁₋₆alkiloksi,

aminokarbonil, C₁₋₆alkiloksikarbonil, C₁₋₆alkilkarbonil, formil, amino, mono- ili di (C₁₋₄alkil) amino ili R⁷;

R⁵ je vodik; aril; formil; C₁₋₆alkilkarbonil; C₁₋₆alkil; C₁₋₆alkiloksikarbonil; C₁₋₆alkil supstituiran s formilom, C₁₋₆alkilkarbonilom, C₁₋₆alkiloksikarbonilom ili C₁₋₆alkilkarboniloksi; C₁₋₆alkiloksi C₁₋₆alkilkarbonil supstituiran s C₁₋₆alkiloksikarbonilom;

R⁶ je C₁₋₄alkil, amino, mono- ili di (C₁₋₄alkil) amino ili polihaloC₁₋₄alkil;

R⁷ je monociklički, biciklički ili triciklički zasićeni, djelomično zasićeni ili aromatski karbocikl ili monociklički, biciklički ili triciklički zasićeni, djelomično zasićeni ili aromatski heterocikl, u kojem karbociklički ili heterociklički prstenovi mogu biti supstituirani s jednim, dva, tri, četiri ili pet supstituenata od kojih je svaki nezavisno izabran između halo, hidroksi, merkapt, C₁₋₆alkila, hidroksiC₁₋₆alkila, aminoC₁₋₆alkila, mono ili di (C₁₋₆alkil) aminoC₁₋₆alkila, formila, C₁₋₆alkilkarbonila, C₃₋₇cikloalkila, C₁₋₅alkiloksi, C₁₋₆alkiloksikarbonila, C₁₋₆alkiltio, cijano, nitro, polihaloC₁₋₆alkila, polihaloC₁₋₆alkiloksi, aminokarbonila, -CH(=N-O-R⁸), R^{7a}, -X₃-R^{7a} ili R^{7a}-C₁₋₄alkila;

R^{7a} je monociklički, biciklički ili triciklički zasićeni, djelomično zasićeni ili aromatski karbocikl ili monociklički, biciklički ili triciklički zasićeni, djelomično zasićeni ili aromatski heterocikl, u kojem karbociklički ili heterociklički prstenovi mogu biti supstituirani s jednim, dva, tri, četiri ili pet supstituenata od kojih je svaki nezavisno izabran između halo, hidroksi, merkapt, C₁₋₆alkila, hidroksiC₁₋₆alkila, aminoC₁₋₆alkila, mono ili di (C₁₋₆alkil) aminoC₁₋₆alkila, formila, C₁₋₆alkilkarbonila, C₃₋₇cikloalkila, C₁₋₆alkiloksi, C₁₋₆alkiloksikarbonila, C₁₋₆alkiltio, cijano, nitro, polihaloC₁₋₆alkila, polihaloC₁₋₆alkiloksi, aminokarbonila, -CH(=N-O-R⁸);

R⁸ je vodik, C₁₋₄alkil, aril ili arilC₁₋₄alkil;

R⁹ i R¹⁰ svaki nezavisno je vodik; hidroksi; C₁₋₆alkil; C₁₋₆alkiloksi; C₁₋₆alkilkarbonil; C₁₋₆alkiloksikarbonil; amino; mono- ili di (C₁₋₆alkil) amino; mono- ili di (C₁₋₆alkil)aminokarbonil; -CH(=NR¹¹) ili R⁷, pri čemu svaka od gore spomenutih C₁₋₆alkilnih skupina može biti i to svaka posebno supstituirana s jednim ili dva supstituenta od kojih je svaki nezavisno izabran između hidroksi, C₁₋₆alkiloksi, hidroksiC₁₋₆alkiloksi, karboksila, C₁₋₆alkiloksikarbonila, cijano, amino, imino, mono- ili di (C₁₋₆alkil) amino, polihalometila, polihalometiloksi, polihalometiltio, -S(=O)_pR⁶, -NH-S(=O)_pR⁶, -C(=O)R⁶, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -NHC(=O)R⁶, -C(=NH)R⁶, R⁷; ili R⁹ i R¹⁰ mogu se uzeti zajedno kako bi oblikovali divalentni ili trivalentni radikal formule

-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- (d-1)

-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- (d-2)

-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂- (d-3)

-CH₂-CH₂-S-CH₂-CH₂- (d-4)

-CH₂-CH₂-NR¹²-CH₂-CH₂- (d-5)

-CH₂-CH=CH-CH₂- (d-6)

=CH-CH=CH-CH=CH- (d-7)

R^{11} je cijano; C_{1-4} alkil moguće supstituiran s C_{1-4} alkiloksi, cijano, amino, mono- ili di (C_{1-4} alkil) amino ili aminokarbonilom; C_{1-4} alkilkarbonil; C_{1-4} alkiloksikarbonil; aminokarbonil; mono- ili di (C_{1-4} alkil) aminokarbonil;

R^{12} je vodik ili C_{1-4} alkil;

R^{13} i R^{14} je svaki nezavisno C_{1-6} alkil moguće supstituiran s cijano ili aminokarbonilom, C_{2-6} alkenil moguće supstituiran s cijano ili aminokarbonilom;

R^{15} je C_{1-6} alkil supstituiran s cijano ili aminokarbonilom;

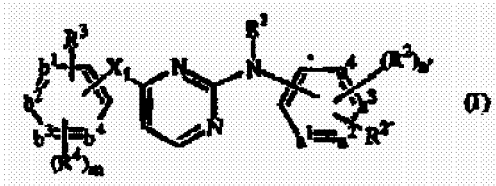
R^{16} je C_{1-6} alkil moguće supstituiran s cijano ili aminokarbonilom, ili R^7 ;

p je 1 ili 2;

aril je fenil ili fenil supstituiran s jednim, dva, tri, četiri ili pet supstituenata od kojih je svaki nezavisno izabran između halo, hidroksi, merkpto, C_{1-6} alkila, hidroksi C_{1-6} alkila, amino C_{1-6} alkila, mono ili di (C_{1-6} alkil) amino C_{1-6} alkila, C_{1-6} alkilkarbonila, C_{3-7} cikloalkila, C_{1-6} alkiloksi, C_{1-6} alkiloksikarbonila, C_{1-6} alkiltio, cijano, nitro, polihalo C_{1-6} alkila, polihalo C_{1-6} alkiloksi, aminokarbonila, R^7 ili $-X_3-R^7$.

2. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da je R^3 C_{1-6} alkil supstituiran s barem jednim supstituentom izabranim između cijano, aminokarbonila, NR^9R^{10} ili R^7 ; C_{1-6} alkil supstituiran s barem jednim supstituentom izabranim između cijano, aminokarbonila, NR^9R^{10} ili R^7 i pri čemu su 2 vodikova atoma vezana na isti ugljikov atom zamijenjena s C_{1-4} alkandiilom; C_{1-6} alkil supstituiran s hidroksi i drugim supstituentom izabranim između cijano, andnokarbonila, NR^9R^{10} ili R^7 ; C_{1-6} alkiloksi C_{1-6} alkil supstituiran s barem jednim supstituentom izabranim između cijano, aminokarbonila, NR^9R^{10} ili R^7 ; C_{2-6} alkenil supstituiran s barem jednim supstituentom izabranim između cijano, aminokarbonila, NR^9R^{10} ili R^7 ; C_{2-6} alkinil supstituiran s barem jednim supstituentom izabranim između cijano, aminokarbonila, NR^9R^{10} ili R^7 ; $-C(=N-O-R^8)-C_{1-4}$ alkil; R^7 ili $-X_3-R^7$; R^4 je halo, hidroksi, C_{1-6} alkil, C_{3-7} cikloalkil, C_{1-6} alkiloksi, cijano, nitro, polihalo C_{1-6} alkil, polihalo C_{1-6} alkiloksi, aminokarbonil, C_{1-6} alkiloksikarbonil, C_{1-6} alkilkarbonil, formil, amino, mono-ili di (C_{1-4} alkil) amino; R^7 je monociklički, biciklički ili triciklički zasićeni, djelomično zasićeni ili aromatski karbocikl ili monociklički, biciklički ili triciklički zasićeni, djelomično zasićeni ili aromatski heterocikl, pri čemu svaki od spomenutih karbocikličkih ili heterocikličkih sistema prstenova može biti supstituiran s jednim, dva, tri, četiri ili pet svaki je nezavisno izabran između halo, hidroksi, merkpto, C_{1-6} alkil, hidroksi C_{1-6} alkil, amino C_{1-6} alkil, mono ili di(C_{1-6} alkil) amino C_{1-6} alkil, C_{1-6} alkilkarbonil, C_{3-7} cikloalkil, C_{1-6} alkiloksi, C_{1-6} alkiloksikarbonil, C_{1-6} alkiltio, cijano, nitro, polihalo C_{1-6} alkil, polihalo C_{1-6} alkiloksi, aminokarbonil, R^{7a} , $-X_3-R^{7a}$ ili $R^{7a}-C_{1-4}$ alkil; R^{7a} je monociklički, biciklički ili triciklički zasićeni, djelomično zasićeni ili aromatski karbocikl ili monociklički, biciklički ili triciklički zasićeni, djelomično zasićeni ili aromatski heterocikl, pri čemu se svaki od spomenutih karbocikličkih ili heterocikličkih sistema prstenova može supstituirati s jednim, dva, tri, četiri ili pet supstituenata od kojih je svaki nezavisno izabran između halo, hidroksi, merkpto, C_{1-6} alkila, hidroksi C_{1-6} alkila, amino C_{1-6} alkila, mono ili di (C_{1-6} alkil)amino C_{1-6} alkila, C_{1-6} alkilkarbonila, C_{3-7} Cikloalkila, C_{1-6} alkiloksi, C_{1-6} alkiloksikarbonila, C_{1-6} alkiltio, cijano, nitro, polihalo C_{1-6} alkila, polihalo C_{1-6} alkiloksi, aminokarbonila; R^9 i R^{10} je svaki nezavisno vodik; hidroksi; C_{1-6} alkil; C_{1-6} alkiloksi; C_{1-6} alkilkarbonil; C_{1-6} alkiloksikarbonil; amino; mono- ili di(C_{1-6} alkil)amino; mono- ili di (C_{1-6} alkil) aminokarbonil ili R^7 , pri čemu je svaka od gore spomenutih C_{1-6} alkilnih može i to svaka pojedinačno supstituirati s jednim ili dva supstituenta od kojih je svaki nezavisno izabran između hidroksi, C_{1-6} alkiloksi, hidroksi C_{1-6} alkiloksi, karboksila, C_{1-6} alkiloksikarbonila, cijano, amino, imino, mono- ili di (C_{1-4} alkil)amino, polihalometila, polihalometiloksi, polihalometiltio, $-S(=O)_pR^6$, $-NH-S(=O)_pR^6$, $-C(=O)R^6$, $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^6$, $-C(=NH)R^6$, R^7 .

3. Spoj prema zahtjevu 1 ili 2, **naznačen time**, da ima formulu



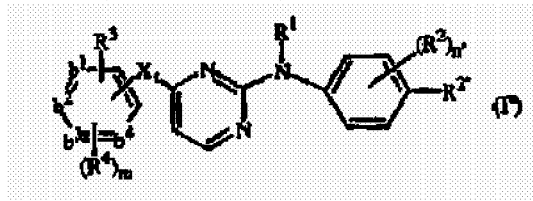
pri čemu su

$-a^1=a^2-a^3=a^4-$, $b^1=b^2-b^3=b^4-$, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m i X, kako su definirani u zahtjevu 1;

n' je 0, 1, 2 ili 3 i u slučaju kada je $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ ($a-1$), tada n' također može biti 4;

$R^{2'}$ je halo, C_{1-6} -alkil, trihalometil, trihalometiloksi, cijano, aminokarbonil, C_{1-6} alkil supstituiran s cijano ili aminokarbonilom; uz uvjet da se $R^{2'}$ nalazi na para položaju s obzirom na skupinu NR^1 .

4. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 3, **naznačen time**, da ima formulu

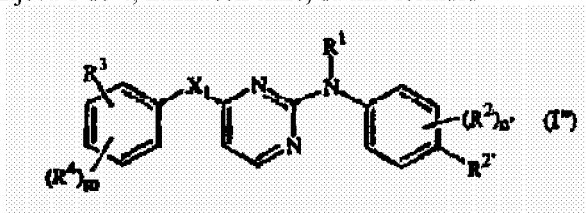


pri čemu su

$-b^1=b^2-b^3=b^4-$, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m i X_1 kako su definirani u zahtjevu 1;

n' i $R^{2'}$ kako su definirani u zahtjevu 3.

5. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 4, **naznačen time**, da ima formulu



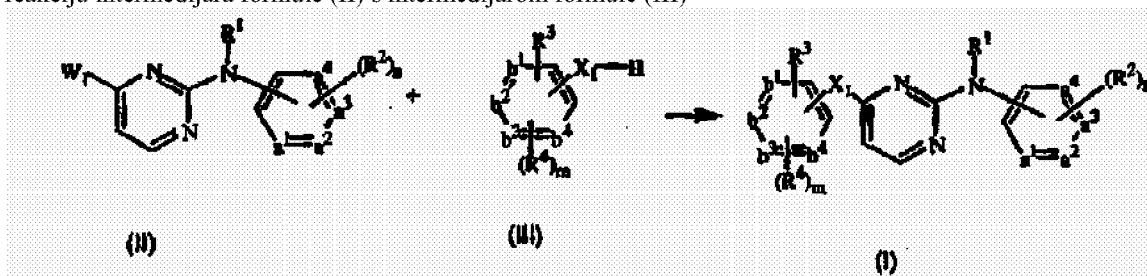
pri čemu su

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 i X_1 kako su definirani u zahtjevu 1;

n' i $R^{2'}$ kako su definirani u zahtjevu 3.

6. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 3 do 5, **naznačen time**, da je $R^{2'}$ cijano, amino karbonil ili C_{1-6} -alkil supstituiran s cijano ili aminokarbonilom.
7. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 6, **naznačen time**, da je za uporabu kao lijek.
8. Uporaba spoja kako je definiran u bilo kojem od zahtjeva 1 do 6, **naznačena time**, da je za proizvodnju lijeka za sprječavanje ili liječenje infekcije HIV-om (Virusom Humane Imunodeficijenicije).
9. Uporaba spoja prema zahtjevu 8, **naznačena time**, da je za proizvodnju lijeka za sprječavanje ili liječenje infekcije HIV-om koja je otporna na lijekove.
10. Farmaceutski pripravak, **naznačen time**, da uključuje farmaceutski prihvatljiv prijenosnik i kao aktivnu tvar terapijski djelotvornu količinu spoja kako je iskazan u bilo kojem od zahtjeva 1 do 6.
11. Proces pripravljanja farmaceutskog pripravka prema zahtjevu 10, **naznačen time**, da se terapijski djelotvorna količina spoja kako je iskazan u bilo kojem od zahtjeva 1 do 6 temeljito pomiješa s farmaceutski prihvatljivim prijenosnikom.
12. Proces pripravljanja spoja kako je iskazan u zahtjevu 1, **naznačen time**, obuhvaća

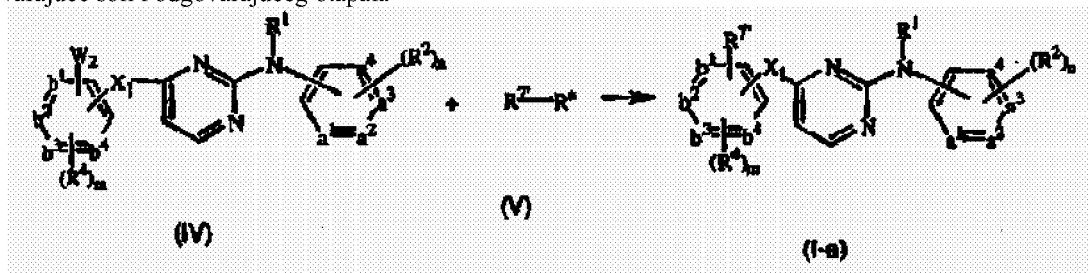
a) reakciju intermedijara formule (II) s intermedijarom formule (III)



pri čemu je W_1 odgovarajuća izlazna skupina, a

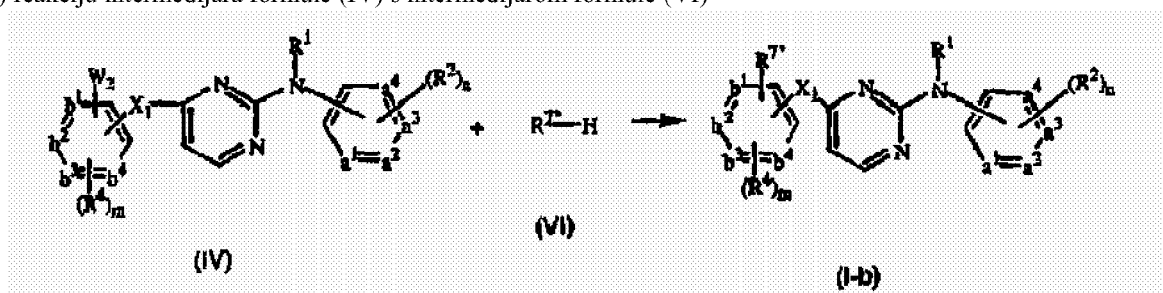
R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X_1 , m , n , $-a^1=a^2-a^3=-a^4-$, i $-b^1=b^2-b^3=b^4-$ kako su definirani u zahtjevu 1;

b) reakciju intermedijara formule (IV) s intermedijarom formule (V) u prisutnosti odgovarajućeg katalizatora, odgovarajuće soli i odgovarajućeg otapala



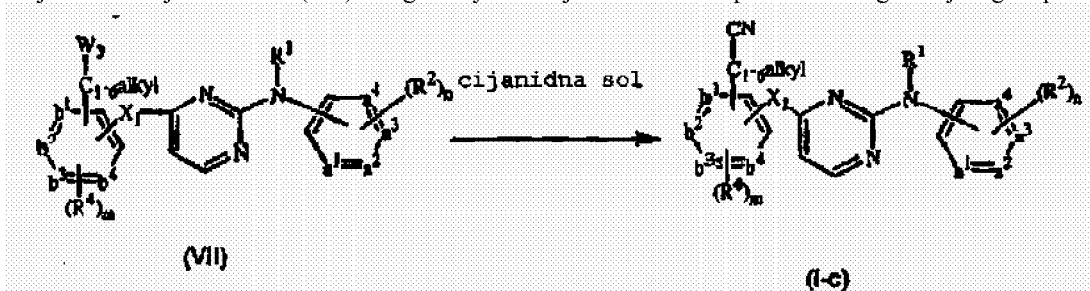
pri čemu je W_2 odgovarajuća izlazna skupina, a R^1 , R^2 , R^4 , X_1 , m , n , $-a^1=a^2-a^3=-a^4-$, i $-b^1=b^2-b^3=b^4-$ kako su definirani u zahtjevu 1 i $R^{7'}$ predstavlja monociklički, biciklički ili triciklički aromatski sistem prstenova, a R^a predstavlja boronat ili tri (C_{1-4} alkil) stanani;

c) reakciju intermedijara formule (IV) s intermedijarom formule (VI)



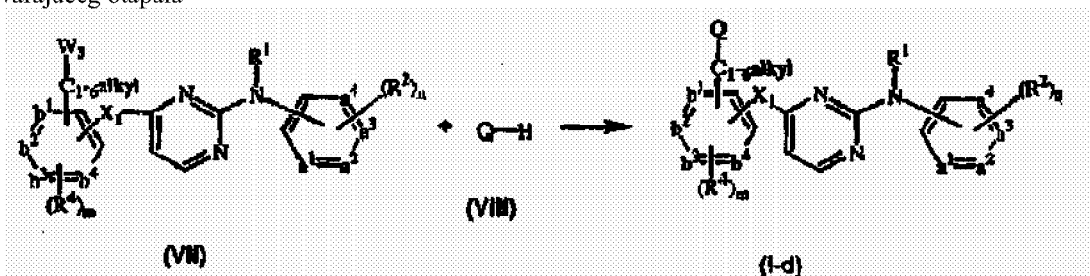
pri čemu je W_3 odgovarajuća izlazna skupina, a $R^1, R^2, R^4, X_1, m, n, -a^1=a^2-a^3=a^4-$, i $-b^1=b^2-b^3=b^4-$ kako su definirani u zahtjevu 1 i R^{7m} predstavlja monociklički, biciklički ili triciklički zasićeni sistem prstenova;

d) reakciju intermedijara formule (VII) s odgovarajućom cijanidnom soli u prisutnosti odgovarajućeg otapala



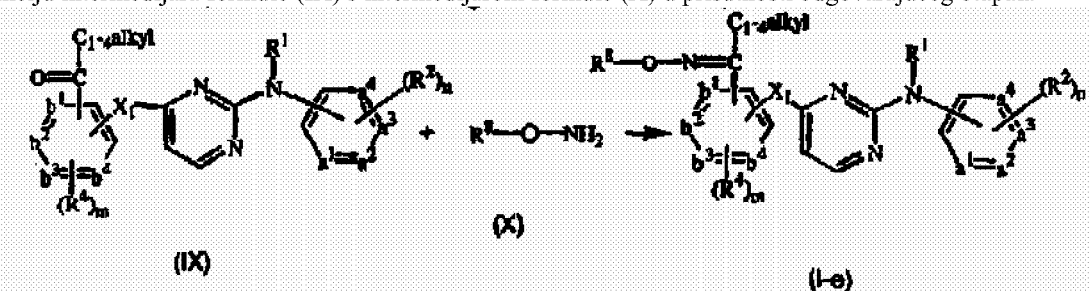
5 pri čemu je W_3 odgovarajuća izlazna skupina, a $R^1, R^2, R^4, X_1, m, n, -a^1=a^2-a^3=a^4-$, i $-b^1=b^2-b^3=b^4-$ kako su definirani u zahtjevu 1;

e) reakciju intermedijara formule (VII) s intermedijarom formule (VIII) moguće u prisutnosti odgovarajuće soli i odgovarajućeg otapala



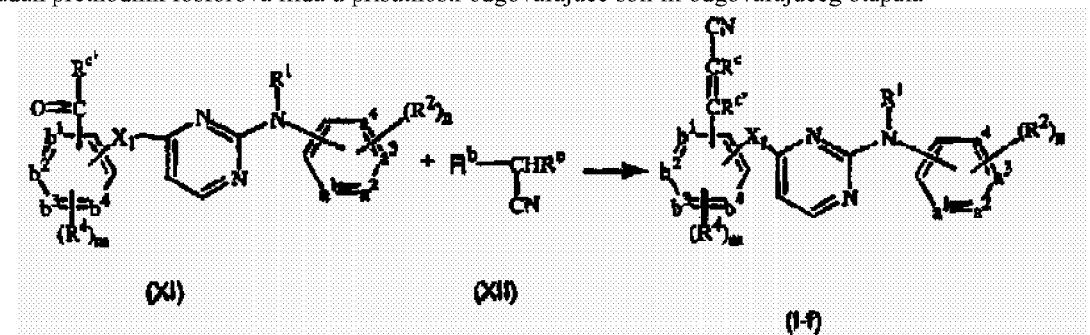
10 pri čemu je W_3 odgovarajuća izlazna skupina, a $R^1, R^2, R^4, X_1, m, n, -a^1=a^2-a^3=a^4-$, i $-b^1=b^2-b^3=b^4-$ kako su definirani u zahtjevu 1 i Q predstavlja R^7, NR^9R^{10} ili C_{1-6} alkil moguće supstituiran s CN, R^7 ili NR^9R^{10} ,

f) reakciju intermedijara formule (IX) s intermedijarom formule (X) u prisutnosti odgovarajućeg otapala



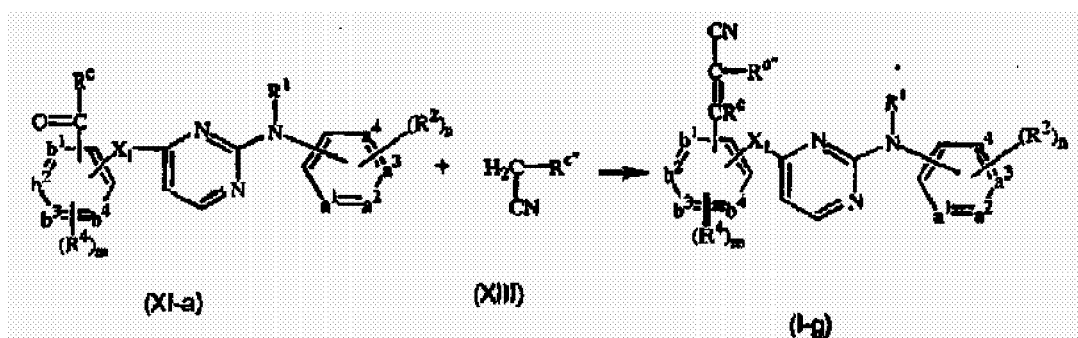
pri čemu su $R^1, R^2, R^4, R^8, X_1, m, n, -a^1=a^2-a^3=a^4-$, i $-b^1=b^2-b^3=b^4-$ kako su definirani u zahtjevu 1;

15 g) reakciju intermedijara formule (XI) s Wittigovim ili Horner-Emmons-ovim reagensom formule (XII) koji je prikladan prethodnik fosforova ilida u prisutnosti odgovarajuće soli ili odgovarajućeg otapala



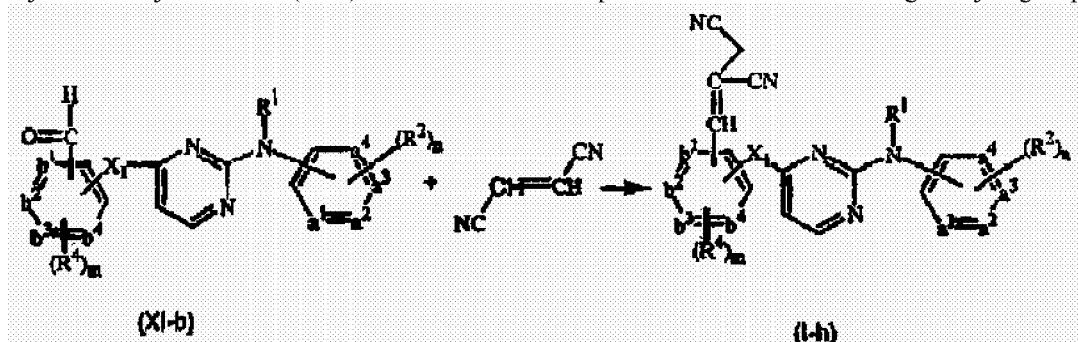
20 pri čemu su $R^1, R^2, R^3, R^4, X_1, m, n, -a^1=a^2-a^3=a^4-$, i $-b^1=b^2-b^3=b^4-$ kako su definirani u zahtjevu 1, R^c predstavlja vodik ili C_{1-4} alkil, R^c predstavlja vodik, C_{1-4} alkil ili R^7 , uz uvjet da je $CR^c=CR^c$ ograničeno na C_{2-6} alkenil, i R^b predstavlja (fenil) $_3P^+-Cl^-$ ili $(CH_3CH_2-O)_2P(=O)$;

h) reakciju intermedijara formule (XI) s intermedijarom formule (XIII) u prisutnosti odgovarajućeg otapala



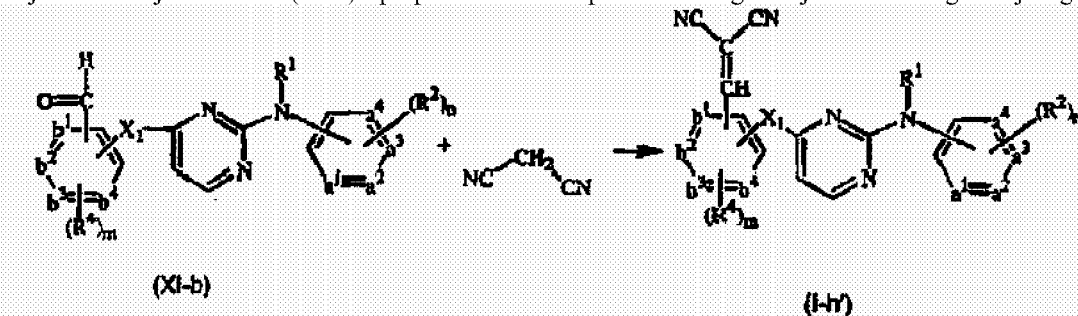
pri čemu su R^1 , R^2 , R^4 , R^7 , X_1 , m , n , $-a^1=a^2-a^3=a^4$, i , $-b^1=b^2-b^3=b^4$ - kako su definirani u zahtjevu 1, a R^c predstavlja vodik ili C_{1-6} alkil; R^c predstavlja NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ alkil ili R^7 ;

i) reakciju intermedijara formule (XI-b) s 2-buten dinitrilom u prisutnosti tributilfosfina i odgovarajućeg otapala

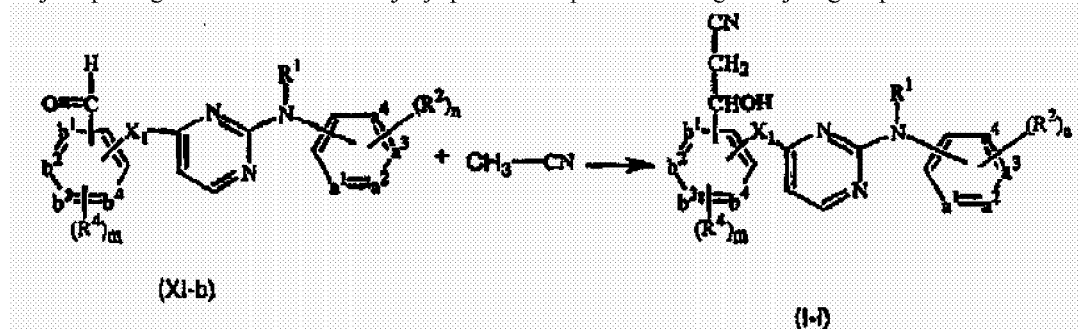


pri čemu su R^1 , R^2 , R^4 , X_1 , m , n , $-a^1=a^2-a^3=a^4$, i , $-b^1=b^2-b^3=b^4$ - kako su definirani u zahtjevu 1;

j) reakciju intermedijara formule (XI-b) s propan dinitrilom u prisutnosti odgovarajuće baze i odgovarajućeg otapala

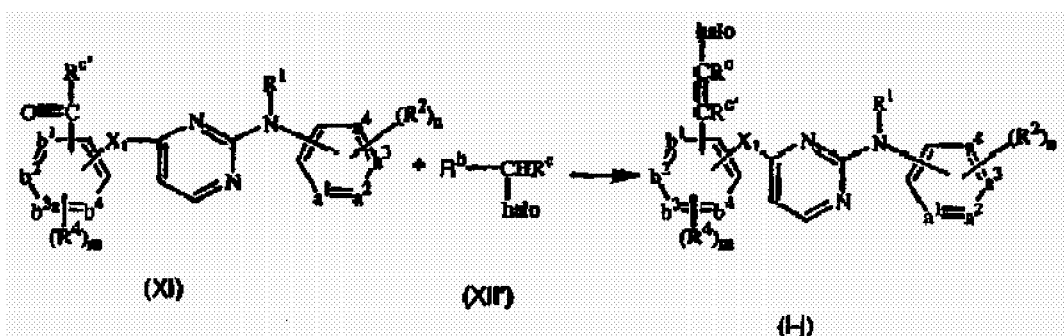


k) reakciju intermedijara formule (XI-b) s CH_3-CN u prisutnosti odgovarajućeg sredstva za uklanjanje protona, odgovarajuće podloge za sredstvo za uklanjanje protona i u prisutnosti odgovarajućeg otapala



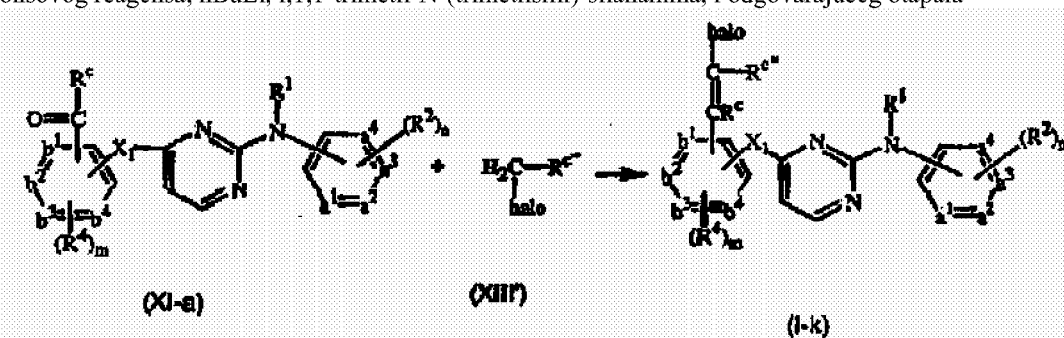
pri čemu su R^1 , R^2 , R^4 , X_1 , m , n , $-a^1=a^2-a^3=a^4$, i , $-b^1=b^2-b^3=b^4$ - kako su definirani u zahtjevu 1;

l) reakciju intermedijara formule (XI) s Wittigovim ili Horner-Emmonsovim reagensom formule (XII') koji je prikladan prethodnik fosforova ilida u prisutnosti $n\text{BuLi}$ i odgovarajućeg otapala



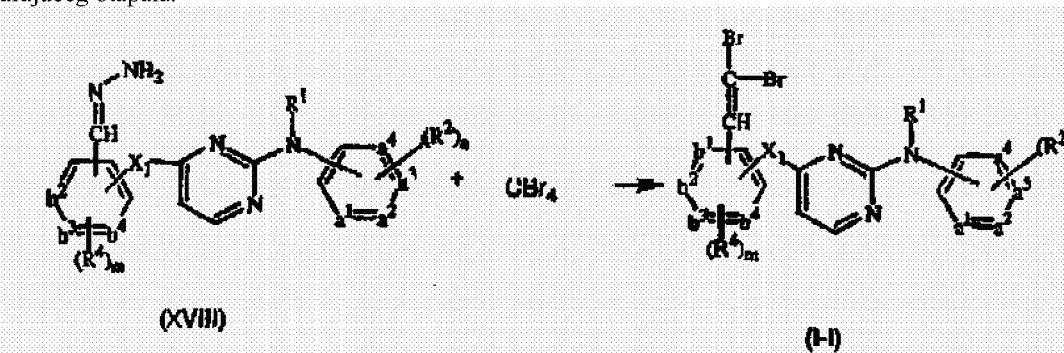
pri čemu su R^1 , R^2 , R^4 , X_1 , m , n , $-a^1=a^2-a^3=a^4-$, i $-b^1=b^2-b^3=b^4-$ kako su definirani u zahtjevu 1, R^c predstavlja vodik ili C_{1-4} -alkil, $R^{c'}$ predstavlja vodik, C_{1-4} -alkil ili R^7 uz uvjet da je $CR^{c'}=CR^c$ ograničen na C_{2-6} -alkenil, a R^b predstavlja (fenil)₃P⁺-Cl⁻ ili (CH₃CH₂-O)₂P(=O)-;

5 m) reakciju intermedijara formule (XI-a) s intermedijarom formule (XIII') u prisutnosti odgovarajućeg Horner-Emmonsovog reagensa, nBuLi, 1,1,1-trimetil-N-(trimetilsilil)-silanamina, i odgovarajućeg otapala

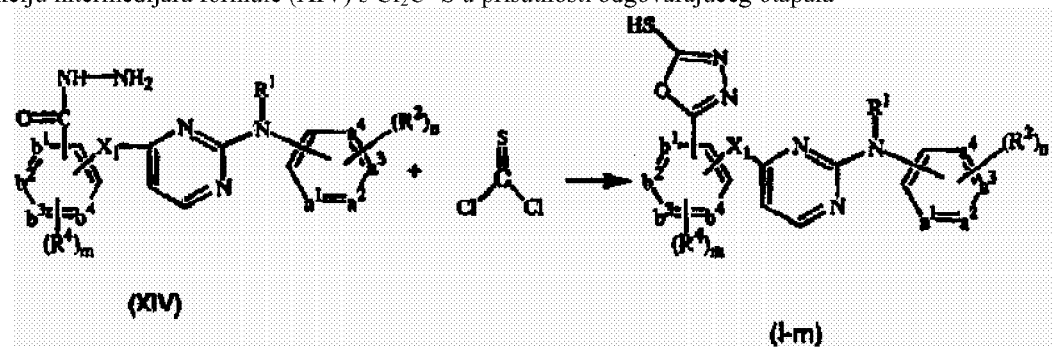


pri čemu su R^1 , R^2 , R^4 , X_1 , m , n , $-a^1=a^2-a^3=a^4-$, i $-b^1=b^2-b^3=b^4-$ kako su definirani u zahtjevu 1, R^c predstavlja vodik ili C_{1-4} -alkil, $R^{c'}$ predstavlja CN, NR⁹R¹⁰, -C(-O)-NR⁹R¹⁰, -C(-O)-C₁₋₆alkil ili R⁷;

10 n) reakciju intermedijara formule (XVIII) s CBr₄ u prisutnosti odgovarajuće katalitičke soli, odgovarajuće baze i odgovarajućeg otapala.

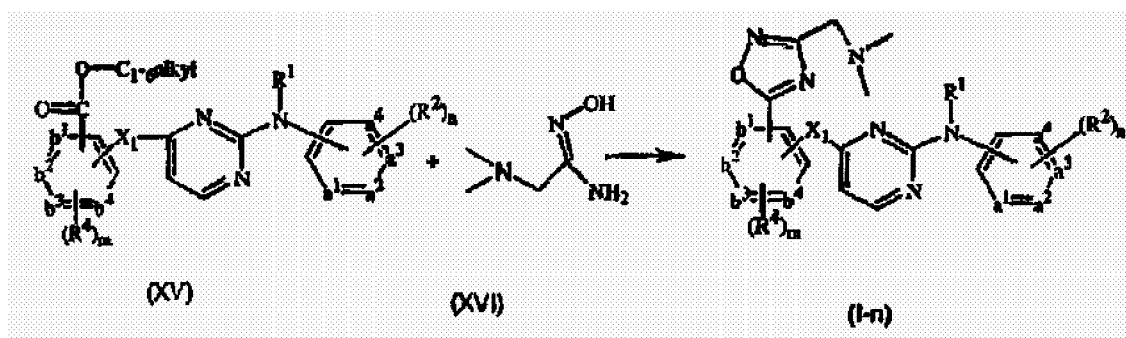


o) reakciju intermedijara formule (XIV) s Cl₂C=S u prisutnosti odgovarajućeg otapala



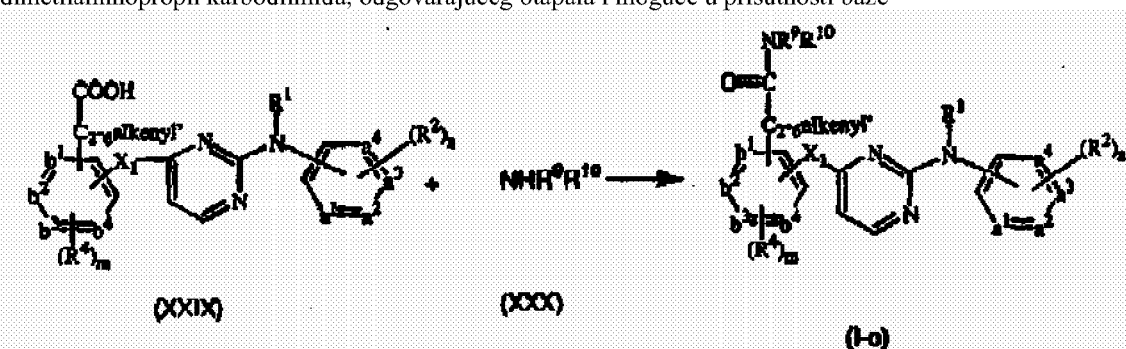
15 pri čemu su R^1 , R^2 , R^4 , X_1 , m , n , $-a^1=a^2-a^3=a^4-$, i $-b^1=b^2-b^3=b^4-$ kako su definirani u zahtjevu 1;

p) reakciju intermedijara formule (XV) s intermedijarom formule (XVI) u prisutnosti odgovarajućeg otapala



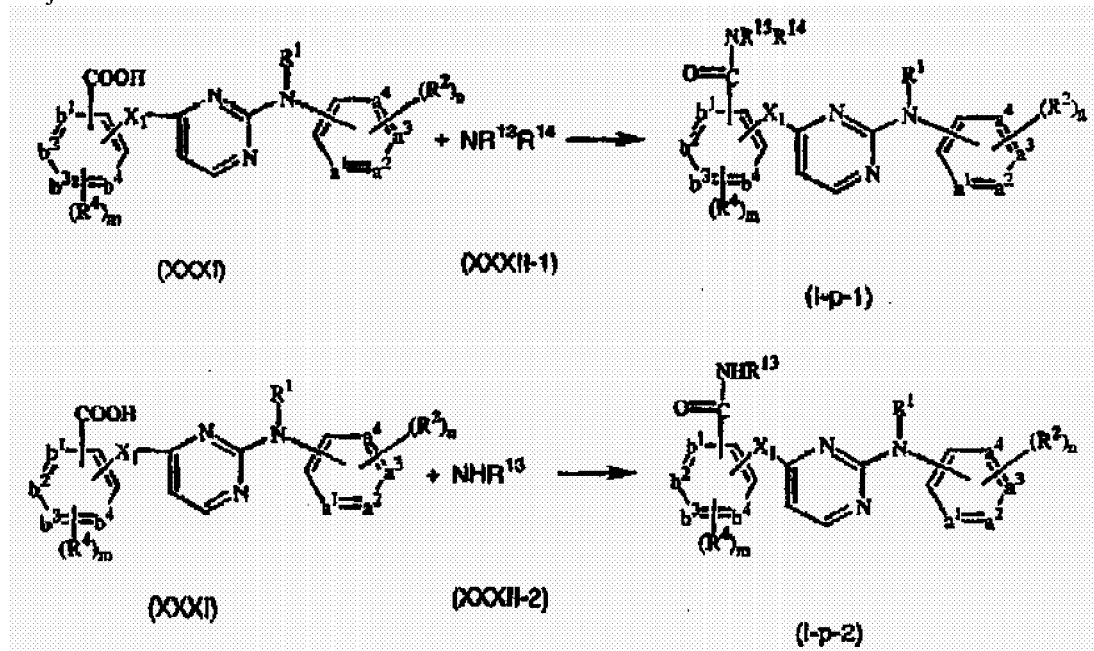
pri čemu su R^1 , R^2 , R^4 , X_1 , m , n , $-a^1=a^2-a^3=a^4$, i $-b^1=b^2-b^3=b^4$ kako su definirani u zahtjevu 1;

q) reakciju intermedijara formule (XXIX) s intermedijarom formule (XXX) u prisutnosti hidroksibenzotriazola i etildimetilaminopropil karbodiimida, odgovarajućeg otapala i moguće u prisutnosti baze



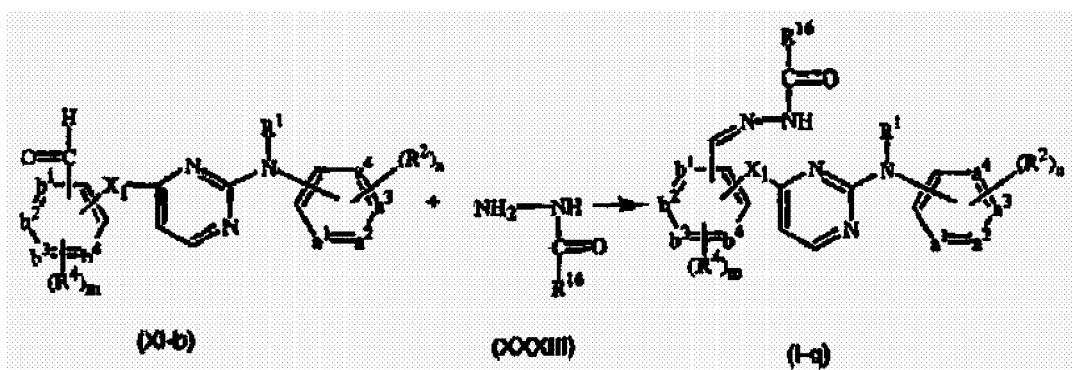
pri čemu su R^1 , R^2 , R^4 , X_1 , m , n , $-a^1=a^2-a^3=a^4$, i $-b^1=b^2-b^3=b^4$ kako su definirani u zahtjevu 1, a $C_{2,6}$ alkenil' predstavlja $C_{2,6}$ alkenil moguće supstituiran s cijano;

r) reakciju intermedijara formule (XXXI) s intermedijarom formule (XXXII-1) ili (XXXII-2) u prisutnosti hidroksibenzotriazola i etildimetilaminopropil karbodiimida i odgovarajućeg otapala, i moguće u prisutnosti odgovarajuće baze

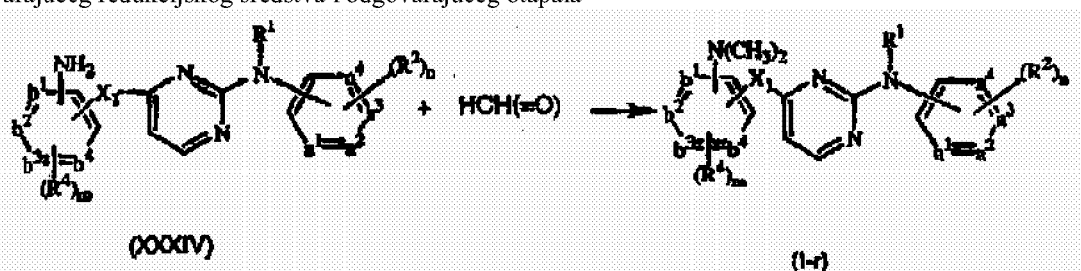


pri čemu su R^1 , R^2 , R^4 , X_1 , m , n , $-a^1=a^2-a^3=a^4$, i $-b^1=b^2-b^3=b^4$ kako su definirani u zahtjevu 1;

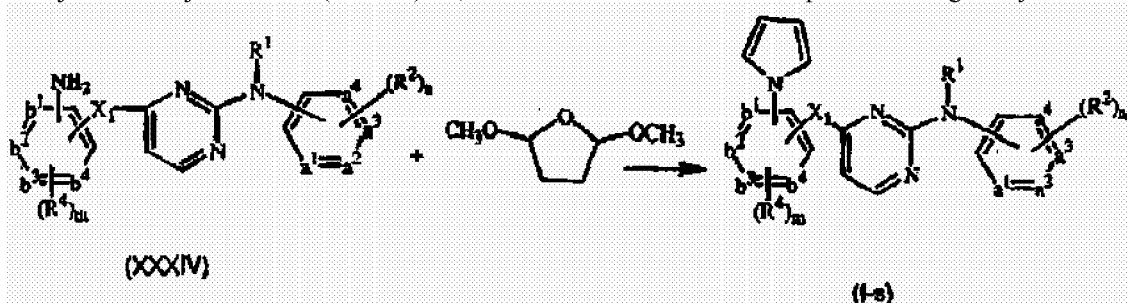
s) reakciju intermedijara formule (XI-b) s intermedijarom formule (XXXIII) u prisutnosti odgovarajućeg otapala



pri čemu su R^1 , R^2 , R^4 , X_1 , m , n , $-a^1=a^2-a^3=a^4$, i , $-b^1=b^2-b^3=b^4$ kako su definirani u zahtjevu 1;
 t) reduktivno metiliranje intermedijara formule (XXXIV) s formaldehidom u prisutnosti odgovarajućeg katalizatora, odgovarajućeg redukcijskog sredstva i odgovarajućeg otapala

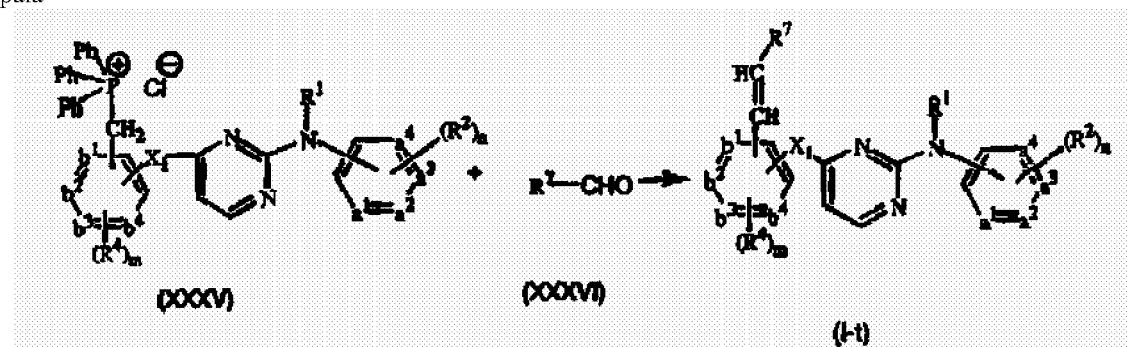


pri čemu su R^1 , R^2 , R^4 , X_1 , m , n , $-a^1=a^2-a^3=a^4$, i , $-b^1=b^2-b^3=b^4$ kako su definirani u zahtjevu 1;
 u) reakciju intermedijara formule (XXXIV) s 2,5-dimetoksitetrahydrofuranom u prisutnosti odgovarajuće kiseline



pri čemu su R^1 , R^2 , R^4 , X_1 , m , n , $-a^1=a^2-a^3=a^4$, i , $-b^1=b^2-b^3=b^4$ kako su definirani u zahtjevu 1;

v) reakciju intermedijara formule (XXXV) s intermedijarom formule (XXXVI) u prisutnosti $nBuLi$ i odgovarajućeg otapala



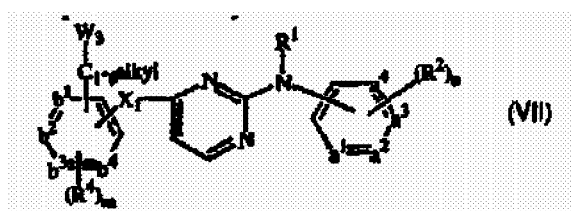
pri čemu su R^1 , R^2 , R^4 , X_1 , m , n , $-a^1=a^2-a^3=a^4$, i , $-b^1=b^2-b^3=b^4$ kako su definirani u zahtjevu 1;

i ako se želi, pretvaranje spojeva formule (I) jedan u drugi slijedeći u struci poznate reakcije transformacija; i nadalje, ako se želi, pretvaranje spojeva formule (I) u terapijski aktivnu netoksičnu kiselinsku adicijsku sol obradom s kiselinom, ili obrnuto, pretvaranje oblika kiselinske adicijske soli u slobodnu bazu obradom s alkalijama; i, ako se želi, pripremljanje njihovih stereokemijski izomernih oblika, N-oksidnih oblika ili kvaternih amina.

13. Produkt, **naznačen time**, da (a) sadrži spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 6, i (b) drugi antiretrovirusni spoj, kao kombinirani pripravak za istovremenu, odvojenu ili sekvencijalnu primjenu u liječenju infekcije HIV-om.

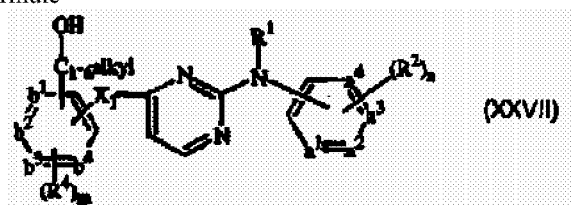
14. Farmaceutski pripravak, **naznačen time**, da obuhvaća farmaceutski prihvatljiv prijenosnik i kao aktivna sredstva (a) spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 6, i (b) drugi antiretrovirusni spoj.

15. Spoj, **naznačen time**, da je formule



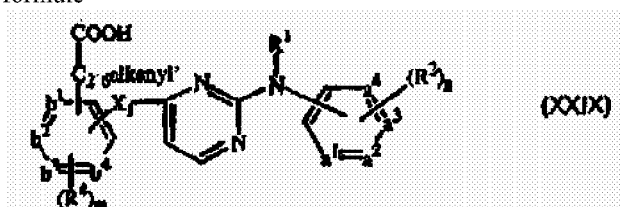
njegov N-oksida, farmaceutski prihvatljiva adicijska sol, kvaterni amin i stereokemijski izomerni oblik, pri čemu su R^1 , R^2 , R^4 , X_1 , m , n , $-a^1=a^2-a^3=a^4-$, i $-b^1=b^2-b^3=b^4-$ kako je definirano u zahtjevu 1, a W_3 je odgovarajuća izlazna skupina.

- 5 16. Spoj, **naznačen time**, da je formule



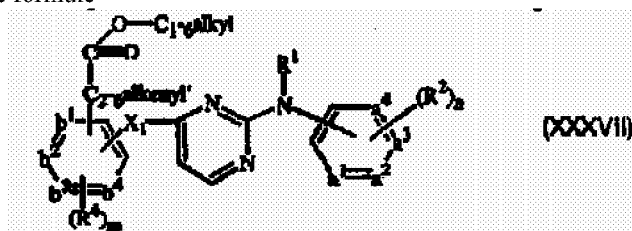
njegov N-oksida, farmaceutski prihvatljiva adicijska sol, kvaterni amin i stereokemijski izomerni oblik, pri čemu su R^1 , R^2 , R^4 , X_1 , m , n , $-a^1=a^2-a^3=a^4-$, i $-b^1=b^2-b^3=b^4-$ kako je definirano u zahtjevu 1.

17. Spoj, **naznačen time**, da je formule



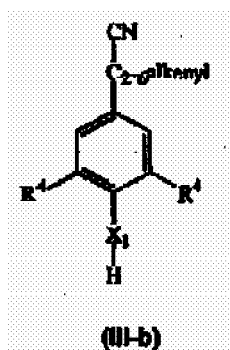
10 njegov N-oksida, farmaceutski prihvatljiva adicijska sol, kvaterni amin i stereokemijski izomerni oblik, pri čemu su R^1 , R^2 , R^4 , X_1 , m , n , $-a^1=a^2-a^3=a^4-$, i $-b^1=b^2-b^3=b^4-$ kako je definirano u zahtjevu 1, a C_{2-6} alkenil' predstavlja C_{2-6} alkenil' moguće supstituiran s cijano.

18. Spoj, **naznačen time**, da je formule



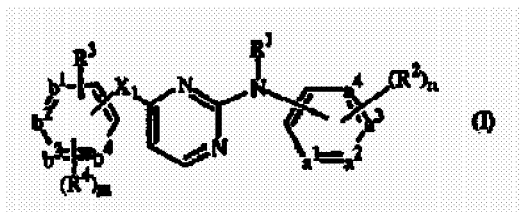
15 njegov N-oksida, farmaceutski prihvatljiva adicijska sol, kvaterni amin i stereokemijski izomerni oblik, pri čemu su R^1 , R^2 , R^4 , X_1 , m , n , $-a^1=a^2-a^3=a^4-$, i $-b^1=b^2-b^3=b^4-$ kako je definirano u zahtjevu 1, C_{2-6} alkenil' predstavlja C_{2-6} alkenil' moguće supstituiran s cijano.

19. Spoj, **naznačen time**, da je formule



20 njegov N-oksida, farmaceutski prihvatljiva adicijska sol, kvaterni amin i stereokemijski izomerni oblik, pri čemu su R^4 i X_1 kako je definirano u zahtjevu 1.

SAŽETAK



Ovaj izum bavi se inhibitorima replikacije HIV-a formule (I), njihovim N-oxidima, farmaceutski prihvatljivim adicijskim solima, kvaternarnim aminima i stereokemijski izomernim oblicima, pri čemu prsten koji sadrži -a¹=a²-a³=a⁴ - i -b¹=b²-b³=b⁴ predstavlja fenil, piridil, pirimidinil, pirazinil, piridazinil; n je 0 do 5; m je 1 do 4; R¹ je vodik; aril; formil; C₁₋₆alkilkarbonil; C₁₋₆alkil; C₁₋₆alkiloksikarbonil; supstituirani C₁₋₆alkil, C₁₋₆alkilkarbonil; R² je hidroksi, halo, moguće supstituirani C₁₋₆alkil, C₃₋₇cikloalkil, moguće supstituirani C₂₋₆alkenil, moguće supstituirani C₂₋₆alkinil, C₁₋₆alkiloksi, C₁₋₆alkiloksikarbonil, karboksil, cijano, nitro, amino, mono- ili di(C₁₋₆alkil)amino, polihalometil, polihalometiloksi, polihalometiltio, -S(=O)_pR⁶, -NH-S(=O)_pR⁶, -C(=O)R⁶, -NHC(=O)H, -C(=O)NHHH₂, -NHC(=O)R⁶, -C(=NH)R⁶ ili 5-člani heterocikl; X₁ je -NR³-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, C₁₋₄alkandiil, -CHOH-, -S-, -S(=O)_p-, -X₂-C₁₋₄alkandiil ili -C₁₋₄alkandiil-X₂-; R³ je NHR¹³; NR¹³R¹⁴; -C(=O)-NHR¹³; -C(=O)-NR¹³R¹⁴; -C(=O)-R¹⁵; -CH=N-NH-C(=O)-R¹⁶; supstituirani C₁₋₆alkil; moguće supstituirani C₁₋₆alkiloksiC₁₋₆alkil, supstituirani C₂₋₆alkenil, supstituirani C₂₋₆alkinil, C₁₋₆alkil supstituiran s hidroksi i još jednim supstituentom, -C(=N-O-R⁸)-C₁₋₄alkil; R⁷ ili -X₃-R⁷; R⁴ je halo, hidroksi, C₁₋₆alkil, C₃₋₇cikloalkil, C₁₋₆alkiloksi, cijano, nitro, polihaloC₁₋₆alkil, polihaloC₁₋₆alkiloksi, aminokarbonil, C₁₋₆alkiloksikarbonil, C₁₋₆alkilkarbonil, formil, amino, mono- ili di (C₁₋₄alkil); njihovom uporabom kao lijeka, postupcima njihova pripravljanja i farmaceutskim priprevcima koji ih uključuju.