

**OPIS IZUMA****Područje izuma**

5 Predloženi izum odnosi se na određene trisupstituirane arilne i heteroarilne derivate koji su modulatori metabolizma glukoze. S tim u skladu, spojevi predloženog izuma mogu se upotrijebiti u profilaksi ili liječenju metaboličkih poremećaja i njihovih komplikacija, kao što su dijabetes i debljina.

**Pozadina izuma**

10 Dijabetes melitus je ozbiljna bolest koja pogoda preko 100 milijuna ljudi širom svijeta. U Sjedinjenim Državama Amerike postoji više od 12 milijuna dijabetičara, sa 600.000 novih slučajeva koji se dijagnosticiraju svake godine.

15 Dijabetes melitus je dijagnostički pojam za skupinu poremećaja koje karakterizira nenormalna homeostaza glukoze, čija posljedica je povišen šećer u krvi. Postoji više tipova dijabetesa, među kojima su dva najčešća, tip I (koji se također naziva i dijabetes melitus, ovisan o inzulinu ili IDDM), i tip II (koji se također naziva dijabetes melitus koji ne ovisi o inzulinu ili NIDDM).

20 Etiologija različitih tipova dijabetesa nije jednaka; međutim, svi dijabetičari imaju dvije stvari zajedničke: prekomjerna proizvodnja glukoze u jetri i mala ili nikakva sposobnost prenošenja glukoze iz krvi u stanice u kojima ona postaje primarno gorivo tijela.

25 Ljudi koji nemaju dijabetes računaju na inzulin, hormon koji nastaje u pankreasu, koji pomiče glukozu iz krvi u stanice tijela. Međutim, ljudi koji imaju dijabetes ne proizvode inzulin ili ne mogu učinkovito upotrijebiti inzulin koji proizvedu; zbog toga oni ne mogu pomaknuti glukozu u svoje stanice. Glukosa se akumulira u krvi stvarajući atanje koje se naziva hiperglikemija, i koja tijekom vremena može uzrokovati ozbiljne zdravstvene probleme.

30 Dijabetes je sindrom s međusobno povezanim metaboličkim, vaskularnim i neuropatskim komponentama. Metabolički sindrom, kojeg općenito karakterizira hiper-glikemija, uključuje promjene metabolizma ugljikohidrata, masti i proteina uzrokovane s nedostatkom ili značajno smanjenim izlučivanjem inzulina i/ili neučinkovitim djelovanjem inzulina. Vaskularni sindrom se sastoji od nenormalnosti u krvnim žilama koje dovode do kardio-vaskularnih, retinalnih i bubrežnih komplikacija. Nenormalnosti u perifernim i autonomnim živčanim sistemima su također dio dijabetičkog sindroma.

35 Ljudi s IDDM-om, koji predstavljaju približno 5% do 10% od onih koji imaju dijabetes, ne proizvode inzulin i zbog toga moraju ubrizgavati inzulin da održe u svojoj krvi normalne razine glukoze. IDDM karakteriziraju niske ili nedokazive količine endogene proizvodnje inzulina uzrokovane s destrukcijom  $\beta$  stanica pankreasa koje proizvode inzulin, karakteristika po kojoj se najbrže razlikuje IDDM od NIDDM. IDDM, koji se je nekad nazivao dijabetes mladih, pogoda podjednako mlade i starije odrasle.

40 45 50 Približno 90 do 95% ljudi s dijabetesom ima tip II (ili NIDDM). Osobe s NIDDM-om proizvode inzulin, ali su stanice u njihovom tijelu otporne prema inzulinu: stanice ne reagiraju pravilno na hormon, pa se tako glukosa skuplja u njihovoj krvi. NIDDM karakterizira relativan nesrazmjer između endogene proizvodnje inzulina i inzulinskih potreba, što dovodi do povišenih količina glukoze u krvi. Suprotno od IDDM-a, kod NIDDM-a je uvijek prisutna stanovita endogena proizvodnja inzulina; mnogi pacijenti s NIDDM-om imaju normalne ili povišene količine inzulina u krvi, dok drugi pacijenti s NIDDM-om imaju neodgovarajuću proizvodnju inzulina (Rotwein, R. et al., N. Engl. J. Med. 308, 65-71 (1983)). Većina ljudi s dijagozom NIDDM-a su stari 30 godina ili više, i polovica od svih novih slučajeva su stari 55 i više godina. U usporedbi bijelaca i Azijanata, NIDDM je češći među domorodačkim Amerikancima, Afro-Amerikancima, Latino i Hispano Amerikancima. K tome, bolest može biti podmukla ili čak klinički nevidljiva, što otežava dijagnozu.

55 Primarna patogena lezija kod NIDDM-a ostala je varljiva. Mnogi su sugerirali da je prva pojava primarna inzulinska rezistencija perifernog tkiva. Genetičke epidemiološke studije su potkrijepile takovo stajalište. Slično tome, bilo je uvjeravanja da nenormalnosti izlučivanja inzulina predstavljaju primarni defekt kod NIDDM-a. Vjerojatno je, da su te obje pojave važne u doprinosu bolesnom procesu (Rimoin, D. L., et. al., Emery i Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics, 3. izd., 1:1401-1402 (1996)).

60 Mnogi ljudi s NIDDM-om imaju sjedilački način života i debeli su; njihova težina je približno 20% iznad preporučene težine za njihovu visinu i gradu. Osim toga, debljinu karakterizira hiperinzulinemija i inzulinska rezistencija, značajka NIDDM-a, hipertenzija i ateroskleroza.

Debljina i dijabetes su među najčešćim ljudskim zdravstvenim problemima u industrijaliziranim društvima. U industrijaliziranim zemljama jedna trećina populacije je preteška za najmanje 20%. U Sjedinjenim državama, postotak debelih ljudi je porastao od 25% na kraju sedamdesetih godina dvadesetog stoljeća na 33% na početku devedesetih. Debljina je jedan od najvažnijih faktora rizika za NIDDM. Definicije debljine se razlikuju, ali općenito osoba koja ima težinu najmanje 20% iznad preporučene težine za svoju visinu i gradu smatra se debelom. Opasnost od razvoja NIDDM-a je trostruko veća kod osoba s 30%-tom prekomjernom težinom, a tri četvrtina osoba s NIDDM-om su preteške.

Debljina, koja ima za posljedicu neravnotežu između unosa kalorija i potrošnje energije, pokazuje visoku korelaciju s inzulinskom rezistencijom i dijabetesom kod pokusnih životinja i ljudi. Međutim, molekularni mehanizmi koji su uključeni u sindrome dijabetesa s debljinom nisu jasni. Tijekom ranog razvoja debljine, porast izlučivanja inzulina drži ravnotežu inzulinske rezistencije i štiti pacijenta od hiperglykemije (Le Stunff, et al. Diabetes 43, 696-702 (1989)). Međutim, nakon nekoliko dekada, funkcija  $\beta$  stanica se pogoršava i dijabetes koji ne ovisi o inzulinu se razvija u približno 20% debele populacije (Pederson, P. Diab. Metab. Rev. 5, 505-509 (1989)) i (Brancati, F. L., et al., Arch. Intern. Med. 159, 957-963 (1999)). S njezinim poznatim visokim prevladavanjem u suvremenim društвима, debljina je tako postala vodeći faktor rizika za NIDDM (Hill, J.O., et al., Science 280, 1371-1374 (1998)). Međutim, faktori koji su razlog da skupina pacijenata izmijeni izlučivanje inzulina kao reakciju na akumulaciju masti ostaje nepoznati.

Da bi se nekoga klasificiralo kao preteškog ili debelog to se općenito određuje na osnovi njegovog indeksa tjelesne mase (BMI) koji se računa tako da se tjelesnu težinu (kg) podijeli s kvadratom visine ( $m^2$ ). Tako, dakle, jedinice za BMI su  $kg/m^2$  i može se izračunati raspon BMI povezan s minimalnom smrtnošću u svakoj dekadi života. Prevelika težina je definirana kao BMI u području od 25-30  $kg/m^2$ , a debljina je definirana kao BMI veći od 30  $kg/m^2$  (vidi doljnju tablicu). Međutim, postoje problemi s tom definicijom, jer ona ne uzima u obzir udio tjelesne mase koju čine mišići u odnosu na mast (masno tkivo). Da bi se to uzelo u obzir, debljinu se može također definirati na osnovi sadržaja masti u tijelu: veći od 25% kod muškaraca i 30% kod žena.

#### Klasifikacija težine pomoću indeksa tjelesne mase (BMI)

BMI	Klasifikacija
<18,5	ispod normalne težine
18,5-24,9	normalno
25,0-29,9	debljina (razred I)
30,0-34,9	debljina (razred I)
35,0-39,9	debljina (razred II)
>40	ekstrema debljina (razred III)

S povećanjem BMI-a raste i opasnost od smrti od raznih uzroka koji su neovisni o drugim faktorima rizika. Najčešće bolesti s debljinom su kardiovaskularna bolest (posebno hipertenzija), dijabetes (debljina pojačava razvoj dijabetesa), bolest žučnog mjeđura (posebno rak) i bolesti reprodukcije. Istraživanja su pokazala da čak skromno smanjenje tjelesne težine može odgovarati značajnom smanjenju opasnosti od razvoja koronarne srčane bolesti.

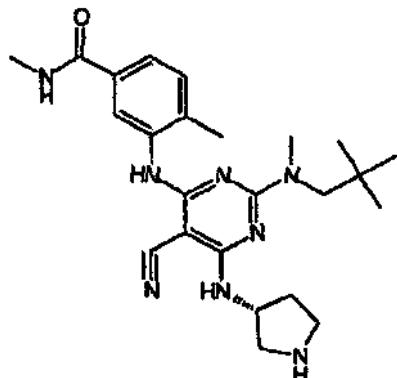
Spojevi koji se prodaju kao sredstva protiv debljine uključuju Orlistat (XENICAL™) i Sibutramin. Orlistat (inhibitor lipaze) inhibira izravnu apsorpciju masti i sklon je stvaranju visokog broja neugodnosti (iako su one relativno bezopasne) od sporednih učinaka kao što je diareja. Sibutramin (miješani inhibitor ponovnog vezanja 5-HT/noradrenalina) može kod nekih pacijenata povećati krvni tlak i brzinu rada srca. Za inhibitore oslobađanja/ponovnog vezanja serotonina, fenfluramin (Pondimin™) i deksfenfluramin (Redux™), objavljeno je da oni smanjuju unos hrane i tjelesnu težinu kroz dulji vremenski period (dulje od 6 mjeseci). Međutim, obadva proizvoda su povućena nakon izvještaja o preliminarnim dokazima nenormalnosti srčanog zaliska povezanog s njihovom upotrebotom. S tim u skladu, postoji potreba za razvojem sigurnijeg sredstva protiv debljine.

Debljina također značajno povećava rizik od razvoja kardiovaskularnih bolesti. Koronarna insuficijencija, ateromatozna bolest i kardijalna insuficijencija su istaknute kardiovaskularne komplikacije uzrokovane s debljinom. Utvrđeno je da ako cijela populacija ima idealnu težinu, rizik od koronarne insuficijencije će se smanjiti za 25%, a rizik od kardijalne insuficijencije i cerebro-vaskularnih slučajeva će se smaniti za 35%. Broj slučajeva koronarnih bolesti je podvostručen kod osoba mlađih od 50 godina starosti koje su preteške za 30%. Pacijenti s dijabetesom suočavaju se s 30% kraćim trajanjem života. Nakon 45 godina, kod ljudi s dijabetesom približno tri puta veća vjerojatnost da će imati značajnu srčanu bolest, nego kod ljudi bez dijabetesa i do pet puta je veća vjerojatnost da će doživjeti udar kapi. Ti nalazi potvrđuju međusobnu povezanost između faktora rizika za NIDDM i koronarne srčane bolesti, i moguća vrijednost cjelovitog pristupa prevenciji tih stanja temelji se na prevenciji debljine (Perry, I.J., et al., BMJ 310, 560-564 (1995)).

Dijabetes također ima utjecaja na razvoj bubrežne bolesti, očnih bolesti i problema nervnog sistema. Bolest bubrega, koja se također naziva nefropatija, pojavljuje se kad je bubrežni "filtarski mehanizam" oštećen i protein istječe u urin u prevelikim količinama i bubrezi eventualno otkazuju. Dijabetes je također vodeći uzrok oštećenja retine u stražnjem

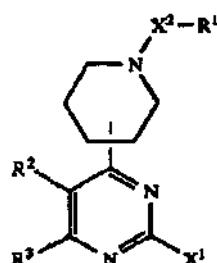
dijelu oka i povećane opasnosti od katarakta i glaukoma. Konačno, dijabetes je povezan s oštećenjem živaca, posebno u nogama i stopalima, što interferira sa sposobnošću osjećaja bola i doprinosi ozbiljnim infekcijama. Sve u svemu, dijabetičke komplikacije su jedan od nacionalnih vodećih uzroka smrti.

5 WO 03/002544 A1 (Bristol-Myers Squibb Company) opisuje određene spojeve koji jasno blokiraju proizvodnju citokina putem inhibicije p38 kinaze, i koji su očigledno upotrebljivi za liječenje stanja povezanih s nepravilnim djelovanjem p38 kinaze ili ekspresijom TNF- $\alpha$  kao što je reumatoидni artritis. Primjer 60 na strani 65 tamo opisuje slijedeći spoj:



10

US patent br. 5,948,786 (Fujiwara et al.; Sumitomo Pharmaceuticals Company Limited) opisuje spojeve koji jasno inhibiraju proizvodnju i/ili izlučivanja tumorskog nekroznog faktora (TNF), i koji se očigledno mogu upotrijebiti za liječenje niza stanja (vidi npr. stupac 14, i tamo retke 14-26), uključiv dijabetes melitus koji ne ovisi inzulinu. Spojevi imaju slijedeću formulu, u kojoj X<sup>1</sup> je amino ili hidroksil, i R<sup>3</sup> je alkil, aril, supstituirani aril, hetero-aryl ili -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>, -A', gdje A' predstavlja područje skupina koje uključuju aril i heteroaryl:

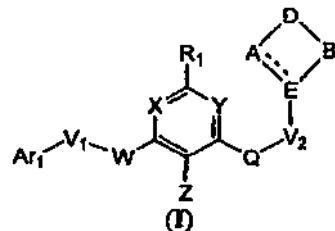


### Kratki opis izuma

20 Predloženi izum se odnosi na spojeve koji vežu i moduliraju djelovanje GPCR-a, koji se ovdje spominje kao RUP3, i na njihovu upotrebu. Pojam RUP3, kako se ovdje rabi, uključuje humane sekvene pronađene u GeneBank pod pristupnim brojevima XM\_066873 i AY288416, i prirodno nastale alelne inačice, ortologe sisavca, i njihove rekombinantne mutante. Humani RUP3, kojem se daje prednost za upotrebu u pretraživanju i ispitivanju spojeva izuma, osiguran je u nukleotidnoj sekvenci Seq. ID.No:1 i odgovarajućoj sekvenci amino kiselina u Seq. ID.No:2.

25

U jednom obliku predloženi izum obuhvaća trisupstituirane arilne i heteroarilne derivate koje prikazuje formula (I):



ili njihove farmaceutski prihvatljive soli, hidrate ili solvate, ili N-oksid; u kojoj formuli:

svaki A i B je neovisno C<sub>1-3</sub>-alkilen prema potrebi supstituiran s 1 do 4 supstituenta odabrana iz skupine koju čine: C<sub>1-3</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, karboksi, cijano, C<sub>1-3</sub>-halo-alkil i halogen;

D je N-R<sub>2</sub>;

E je N, C ili CR<sub>4</sub>;

— je jednostruka veza ako E predstavlja N ili CR<sub>4</sub>, ili je dvostruka veza ako E predstavlja je C;

V<sub>1</sub> je veza;

V<sub>2</sub> je C<sub>3-6</sub>-cikloalkilen ili C<sub>1-3</sub>-alkilen, i svaki je prema potrebi supstituiran s 1 do 4 supstituenta odabrana iz niza koji čine: C<sub>1-3</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, karboksi, cijano, C<sub>1-3</sub>-haloalkil i halogen; ili:

V<sub>2</sub> je veza;

W je NR<sub>5</sub>, O, S, S(O) ili S(O)<sub>2</sub>; ili:

W je odsutan;

Q je NR<sub>6</sub>, O, S, S(O) ili S(O)<sub>2</sub>;

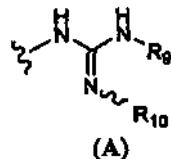
X je N ili CR<sub>7</sub>;

Y je N ili CR<sub>8</sub>;

Z je odabran iz niza koji čine: C<sub>1-5</sub>-acil, C<sub>1-5</sub>-acil-oksi, C<sub>2-6</sub>-alkenil, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkil-karboksamid, C<sub>2-6</sub>-alkinil, C<sub>1-4</sub>-alkiltiokarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, C<sub>1-4</sub>-alkiltiourel, C<sub>1-4</sub>-alkilureil, amino, C<sub>1-2</sub>-alkilamino, C<sub>2-4</sub>-dialkilamino, karbamimidoil, karbo-C<sub>1-6</sub>-alkoksi, karboksamid, karboksi, cijano, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, C<sub>4-8</sub>-diacilamino, C<sub>2-6</sub>-dialkilkarboksamid, C<sub>2-6</sub>-dialkiltio-karboks-amid, C<sub>2-6</sub>-dialkil-sulfonamid, C<sub>2-6</sub>-dialkilsulfonil-amino, formil, C<sub>1-4</sub>-halo-alkoksi, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, C<sub>1-4</sub>-halo-alkil-karboksamid, C<sub>1-4</sub>-haloalkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-haloalkil-sulfonil, C<sub>1-4</sub>-halo-alkiltio, halogen, aril, heterocikl, heteroaril, hidroksil, hidroksikarbamimidoil, hidroksil-amino, nitro i tetrazolil,

pri čemu svaki C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil i heterocikl je prema potrebi supstituiran s 1, 2, 3 ili 4 skupine odabrane iz niza koji čine: C<sub>1-5</sub>-acil, C<sub>1-5</sub>-aciloksi, C<sub>1-7</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilkarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkil-sulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, C<sub>1-4</sub>-alkilureil, amino, C<sub>1-2</sub>-alkilamino, C<sub>2-4</sub>-di-alkilamino, karbo-C<sub>1-6</sub>-alkoksi, karboksamid, karboksi, cijano, formil, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi, C<sub>1-4</sub>-haloalkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-halo-alkil-sulfonil, C<sub>1-4</sub>-haloalkiltio, halogen, hidroksil, hidroksil-amino i nitro, i pri čemu je spomenuti C<sub>1-7</sub> alkil prema potrebi supstituiran s amino; ili:

Z je skupina formule (A):



u kojoj:

R<sub>9</sub> je H, C<sub>1-8</sub>-alkil, ili C<sub>3-7</sub>-cikloalkil; i

R<sub>10</sub> je H, nitro ili nitril;

Ar<sub>1</sub> je fenil, naftil, piridil, benzofuranil, pirazinil, piridazinil, pirimidinil, triazinil, kinolin, benzoksazol, benzotiazol, 1H-benzimidazol, izokinolin, kinazolin ili kinoksalin, i svaki je prema potrebi supstituiran s R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> i R<sub>15</sub>; pri čemu:

R<sub>11</sub> je odabran iz niza koji čine: C<sub>1-5</sub>-acil, C<sub>1-6</sub>-acil-sulfonamid, C<sub>1-5</sub>-aciloksi, C<sub>2-6</sub>-alkenil, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilamino, C<sub>1-6</sub> alkilkarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkiltio-karboksamid, C<sub>2-6</sub>-alkinil, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkil-sulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, C<sub>1-4</sub>-alkiltio-ureil, C<sub>1-4</sub>-alkilureil, amino, arilsulfonil, karbamimidoil, karbo-C<sub>1-6</sub>-alkoksi, karboksamid, karboksi, cijano, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, C<sub>3-7</sub>-cikloalkoksi, C<sub>2-6</sub>-dialkilamino, C<sub>2-6</sub>-di-alkilkarboksamid, C<sub>2-6</sub>-dialkiltiokarboksamid, gvanidinil, halogen, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, C<sub>1-4</sub>-haloalkil-sulfonil, C<sub>1-4</sub>-haloalkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-haloalkiltio, hetero-cikl, heterocikl-oksi, heterocikl-sulfonil, heterocikl-karbonil, heteroaril, heteroarilkarbonil, hidroksil, nitro, C<sub>4-7</sub>-okso-cikloalkil, fenoksi, fenil, sulfonamid, sulfonska kiselina i tiol, i pri čemu:

C<sub>1-5</sub>-acil, C<sub>1-6</sub> acilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilamino, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkil-sulfonil,

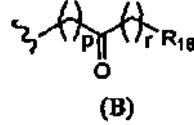
C<sub>1-4</sub>-alkiltio, arilsulfonil, karbamimidoil, C<sub>2-6</sub>-dialkilamino, heterocikl, heterocikl-karbonil, heteroaril, fenoksi i fenil su prema potrebi supstituirani s 1 do 5 supstituenata odabranih neovisno iz skupine koju čine: C<sub>1-5</sub>-acil, C<sub>1-5</sub>-aciloksi, C<sub>2-6</sub>-alkenil, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-7</sub> alkil, C<sub>1-4</sub>-alkil-amino, C<sub>1-4</sub>-alkilkarboks-amid, C<sub>2-6</sub>-alkinil, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfon-amid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio,

C<sub>1-4</sub>-alkilureil, karbo-C<sub>1-6</sub>-alkoksi, karboksamid, karboksi, cijano, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, C<sub>3-7</sub>-cikloalkiloksi, C<sub>2-6</sub>-dialkil-amino, C<sub>2-6</sub>-dialkilkarboks-amid, halogen, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi,

C<sub>1-4</sub>-haloalkil, C<sub>1-4</sub>-halo-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-haloalkil-sulfonil, C<sub>1-4</sub>-haloalkiltio, heteroaril, heterocikl, hidroksil, nitro, fenil i fosfono-oksi, pri čemu:

svaki spomenuti C<sub>1-7</sub> alkil i C<sub>1-4</sub>-alkilkarboksamid je prema potrebi supstituirani s 1 do 5 supstituenata odabranih iz niza koji čine C<sub>1-4</sub>-alkoksi i hidroksi; ili:

R<sub>11</sub> je skupina formule (B):



50

u kojoj:

"p" i "r" su međusobno neovisno 0, 1, 2 ili 3; i

R<sub>16</sub> je H, C<sub>1-5</sub>-acil, C<sub>2-6</sub>-alkenil, C<sub>1-4</sub>-alkil-karboksamid, C<sub>2-6</sub>-alkinil, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonamid, karbo-C<sub>1-6</sub>-alkoksi, carboksamid, karboksi, cijano, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, C<sub>2-6</sub>-dialkilkarboksamid, halogen, heteroaril ili fenil, i pri čemu heteroaril ili fenil su prema potrebi supstituirani s 1 do 5 supstituenata odabranih neovisno iz skupine koju čine: C<sub>1-4</sub>-alkoksi, amino, C<sub>1-4</sub>-alkilamino, C<sub>2-6</sub>-alkinil, C<sub>2-8</sub>-dialkilamino, halogen, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi, C<sub>1-4</sub>-haloalkil i hidroksil; i

R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> i R<sub>15</sub> su međusobno neovisno odabrani iz niza koji čine: C<sub>1-5</sub>-acil, C<sub>1-5</sub>-aciloksi, C<sub>2-6</sub>-alkenil, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilkarboksamid, C<sub>2-6</sub>-alkinil, C<sub>1-4</sub>-alkil-sulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, C<sub>1-4</sub>-alkilureil, karbo-C<sub>1-6</sub>-alkoksi, carboksamid, karboksi, cijano, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, C<sub>2-6</sub>-dialkilkarboksamid, halogen, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, C<sub>1-4</sub>-haloalkil-sulfonil, C<sub>1-4</sub>-haloalkiltio, hidroksil i nitro;

10 dvije susjedne skupine odabrance između R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> i R<sub>15</sub> zajedno s atomima na koje su one povezane mogu tvoriti 5-, 6-ili 7-članu cikloalkilnu, cikloalkenilnu ili heterocikličku skupinu kondenziranu na Ar<sub>1</sub>, pri čemu 5-, 6- ili 7-člana skupina je prema potrebi supstituirana s halogenim;

svaki od R<sub>1</sub>, R<sub>7</sub> i R<sub>8</sub> je H;

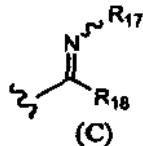
15 R<sub>2</sub> je odabran iz niza koji čine C<sub>1-8</sub>-alkil, amino, aril, carboksamid, karboksi, cijano, C<sub>3-6</sub>-cikloalkil, C<sub>1-4</sub>-halo-alkoksi, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, halogen, heteroaril i hidroksil; i

pri čemu C<sub>1-8</sub>-alkil, aril ili heteroaril je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih iz niza koji čine: C<sub>1-5</sub>-acil, C<sub>1-5</sub>-aciloksi, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilkarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkiltio-karboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, C<sub>1-4</sub>-alkiltiourel, C<sub>1-4</sub>-alkil-ureil, amino, karbo-C<sub>1-6</sub>-alkoksi, karboksamid, karboksi, cijano, C<sub>3-6</sub>-ciklo-alkil, C<sub>2-6</sub>-cikloalkil-C<sub>1-3</sub>-heteroalkilen, C<sub>2-8</sub>-dialkilamino, C<sub>2-6</sub>-dialkilkarboksamid, C<sub>2-6</sub>-dialkiltio-karboksamid, C<sub>2-6</sub>-di-alkilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkiltiourel, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, C<sub>1-4</sub>-haloalkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, C<sub>1-4</sub>-haloalkiltio, halogen, heterocikl, hidroksil, hidroksilamino i nitro; ili

R<sub>2</sub> je -Ar<sub>2</sub>-Ar<sub>4</sub>, pri čemu:

Ar<sub>2</sub> i Ar<sub>3</sub> su međusobno neovisno aril ili heteroaril prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih iz skupine koju čine: H, C<sub>1-5</sub>-acil, C<sub>1-5</sub>-aciloksi, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilkarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkiltio-karboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, amino, C<sub>1-4</sub>-alkilamino, karbo-C<sub>1-6</sub>-alkoksi, karboks-amid, karboksi, cijano, C<sub>3-6</sub>-cikloalkil, C<sub>2-8</sub>-di-alkilamino, C<sub>2-6</sub>-dialkilkarboksamid, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, halogen, hidroksil i nitro; ili

R<sub>2</sub> je skupina formule (C):



30

u kojoj:

R<sub>17</sub> je H, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, aril, heteroaril ili OR<sub>19</sub>;

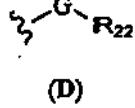
R<sub>18</sub> je F, Cl, Br, CN ili NR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>; pri čemu:

R<sub>19</sub> je H, C<sub>1-8</sub>-alkil ili C<sub>3-7</sub>-cikloalkil; i

35

R<sub>20</sub> i R<sub>21</sub> su međusobno neovisno H, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, aril ili heteroaril; ili

R<sub>2</sub> je skupina formule (D):



u kojoj

G je -CR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>C(O)-, -C(O)-, -CR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>C(O)NR<sub>25</sub>-, -C(O)NR<sub>23</sub>-, -C(O)O-, -C(S)-, -C(S)NR<sub>23</sub>-, -C(S)O-, -CR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>- ili veza, pri čemu:

40

R<sub>23</sub>, R<sub>24</sub> i R<sub>25</sub> su međusobno neovisno H ili C<sub>1-8</sub>-alkil; i

45 R<sub>22</sub> je H, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>2-6</sub>-alkinil, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, fenil, heteroaril ili heterocikl, i svaki je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih iz niza koji čine: C<sub>1-5</sub>-acil, C<sub>1-5</sub>-aciloksi, C<sub>2-6</sub>-alkenil, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-7</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilamino, C<sub>1-4</sub>-alkilkarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkil-tiokarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkil-sulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, C<sub>1-4</sub>-alkiltio-ureil, C<sub>1-4</sub>-alkil-ureil, amino, karbo-C<sub>1-6</sub>-alkoksi, karboks-amid, karboksi, cijano, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, C<sub>2-8</sub>-dialkilamino, C<sub>2-6</sub>-di-alkil-karboksamid, C<sub>2-6</sub>-dialkiltiokarboksamid, C<sub>2-6</sub>-dialkil-sulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkiltiourel, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi, C<sub>1-4</sub>-halo-alkil, C<sub>1-4</sub>-haloalkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-haloalkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, C<sub>1-4</sub>-haloalkiltio, halogen, heteroaril, heterocikl, hidroksil, hidroksilamino, nitro, fenil, fenoksi i sulfonska kiselina,

50

pri čemu je svaki spomenuti C<sub>1-7</sub>-alkil, heteroaril, fenil i fenoksi prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih iz niza koji čine: C<sub>1-5</sub>-acil, C<sub>15</sub> aciloksi, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilamino, C<sub>1-4</sub>-alkilkarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkiltiokarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkil-sulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, C<sub>1-4</sub>-alkiltio-ureil, C<sub>1-4</sub>-alkilureil, amino, karbo-C<sub>1-6</sub>-alkoksi, karboks-amid, karboksi, cijano, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, C<sub>2-8</sub>-dialkilamino, C<sub>2-6</sub>-dialkilkarboksamid, C<sub>2-6</sub>-dialkiltiokarboksamid, C<sub>2-6</sub>-di-alkilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkil-tioureil, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, C<sub>1-4</sub>-haloalkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, C<sub>1-4</sub>-haloalkiltio, halogen,

haloalkil, C<sub>1-4</sub>-haloalkil-sulfinil, C<sub>1-4</sub>-haloalkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, C<sub>1-4</sub>-halo-alkiltio, halogen, heterocikl, hidroksil, hidrosilamino i nitro; i

R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> i R<sub>6</sub> su međusobno neovisno H, C<sub>1-8</sub>-alkil ili C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, pri čemu spomenuti C<sub>1-8</sub>-alkil je prema potrebi supstituiran sa C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>3-7</sub>-cikloalkilom ili heteroarilom.

5

Jedan oblik predloženog izuma odnosi se na farmaceutske sastave koji sadrži najmanje jedan spoj predloženog izuma i farmaceutski prihvativ nosač.

Ovdje su također opisane metode za liječenje pojedinca od poremećaja povezanih s metabolizmom po kojima se osobi kojoj je to potrebno takovo liječenje daje terapeutski učinkovitu količinu spoja predloženog izuma ili njegovog farmaceutskog sastava.

Ovdje su također opisane metode za smanjenje unosa hrane prema kojima se pojedincu kojem je to potrebno daje terapeutski učinkovitu količine spoja predloženog izuma ili njegovog farmaceutskog sastava.

15

Ovdje su također opisane metode za izazivanje osjećaja sitosti po kojima se osobi kojoj je to potrebno daje terapeutski učinkovitu količinu spoja predloženog izuma ili njegovog farmaceutskog sastava.

Ovdje su također opisane metode za kontrolu ili smanjenje povećanja težine po kojima se osobi kojoj je to potrebno daje terapeutski učinkovitu količinu spoja predloženog izuma ili njegovog farmaceutskog sastava.

Ovdje su također opisane metode za modulaciju RUP3 receptora u osobi, po kojima se receptor dovodi u dodir sa spojem predloženog izuma. U nekim izvedbama, spoj je agonist za RUP3 receptor. U nekim izvedbama, modulacija RUP3 receptora je liječenje poremećaja povezanog s metabolizmom.

25

Ovdje su također opisane metode za modulaciju RUP3 receptora u osobi po kojima se receptor dovodi u dodir sa spojem predloženog izuma, pri čemu modulacija RUP3 receptora kod pojedinca reducira unos hrane.

Ovdje su također opisane metode za modulaciju RUP3 receptora u pojedincu po kojoj se receptor dovodi u dodir sa spojem predloženog izuma, pri čemu modulacija RUP3 receptora izaziva kod pojedinca osjećaj sitosti.

Ovdje su također opisane metode za modulaciju RUP3 receptora u pojedincu po kojima se receptor dovodi u dodir sa spojem predloženog izuma, pri čemu modulacija RUP3 receptora suzbija ili reducira povećanje težine pojedinca.

35

U jednom obliku predloženi izum se odnosi na upotrebu spoja predloženog izuma za proizvodnju lijeka koji se upotrebljava za liječenje poremećaja povezanih s metabolizmom.

U jednom obliku predloženi izum se odnosi na upotrebu spoja predloženog izuma za proizvodnju lijeka koji se upotrebljava da bi pojedinac smanjio unos hrane.

40

U jednom obliku predloženi izum se odnosi na upotrebu spoja predloženog izuma za proizvodnju lijeka koji se upotrebljava za izazivanje osjećaja sitosti kod pojedinca.

45

U jednom obliku predloženi izum se odnosi na upotrebu spoja predloženog izuma za proizvodnju lijeka koji se upotrebljava za kontrolu ili smanjenje porasta težine pojedinca.

U jednom obliku predloženi izum se odnosi na spoj predloženog izuma koji se upotrebljava u postupku liječenja ljudskog ili životinjskog tijela terapijom.

50

U jednom obliku predloženi izum se odnosi na spoj predloženog izuma koji se upotrebljava u postupku liječenja ljudskog ili životinjskog tijela od poremećaja povezanog s metabolizmom terapijom.

U jednom obliku predloženi izum se odnosi na spoj predloženog izuma koji se upotrebljava u postupku terapije sa ciljem smanjenja unosa hrane u ljudsko ili životinjsko tijelo.

55

U jednom obliku predloženi izum se odnosi na spoj predloženog izuma koji se upotrebljava u postupku terapije sa ciljem izazivanja osjećaja sitosti u ljudskom ili životinjskom tijelu.

U jednom obliku predloženi izum se odnosi na spoj predloženog izuma koji se upotrebljava u postupku kontrole ili smanjenja povećanja težine ljudskog ili životinjskog tijela terapijom.

Neke izvedbe predloženog izuma odnose se na metode kad čovjek ima indeks tjelesne mase od približno 18,5 do približno 45. U nekim izvedbama, čovjek ima indeks tjelesne mase od približno 25 do približno 45. U nekim izvedbama, čovjek ima indeks tjelesne mase od približno 30 do približno 45. U nekim izvedbama, čovjek ima indeks tjelesne mase od približno 35 do približno 45.

5

U nekim izvedbama pojedinac je sisavac. U nekim izvedbama sisavac je čovjek.

U nekim izvedbama, poremećaj povezan s metabolizmom je hiperlipidemija, tip I dijabetesa, tip 2 dijabetesa melitusa, idiopatski tip 1 dijabetesa (tip 1b), latentni autoimunosni dijabetes kod odlaslih (LADA), tip 2 dijabetesa koji se pojavljuje u mladosti (EOD), atipičan dijabetes mladih (YOAD), zreli dijabetes mladih (MODY), dijabetes povezan s nepravilnom prehranom, dijabetes u trudnoći, koronarna srčana bolest, ishemijski udar kapi, restenoza nakon angioplastije, periferna vaskularna bolest, intermitentna klaudikacija, miokardijalni infarkt (npr. nekroza i apoptoza), dislipidemija, post-prandijalna lipemija, stanja oslabljenje tolerancije glukoze (IGT), stanja oslabljenog trošenja glukoze u plazmi, metabolička acidoza, ketoza, artritis, debljina, osteoporozna, hipertenzija, kongestivno otkazivanje srca, lijeva ventrikularna hipertrofija, periferna arterijska bolest, dijabetička retinopatija, makularna degeneracija, katarakt, dijabetička nefropatija, glomeruloskleroza, kronično otkazivanje bubrega, dijabetička neuropatija, metabolički sindrom, sindrom X, predmenstrualni sindrom, koronarna srčana bolest, angina pektoris, tromboza, ateroskleroza, miokardijalni infarkt, prolazni ishemijski napadi, udar kapi, vaskularna restenoza, hiperglukemija, hiperinzulinemija, hiperlipidemija, hipertrigliceridemija, inzulinska rezistencija, oslabljen metabolism glukoze, stanja oslabljene tolerancije glukoze, stanja oslabljenog trošenja glukoze u plazmi, debljina, erektilna disfunkcija, poremećaji kože i veznog tkiva, ulceracija stopala i ulcerativni kolitis, endotelna disfunkcija i oslabljena vaskularna mekoća.

10

15

20

30

35

40

45

50

U nekim izvedbama, poremećaj povezan s metabolizmom je tip I dijabetesa, tip II dijabet, nedovoljna tolerancija glukoze, inzulinska rezistencija, hiperglukemija, hiper-lipidemija, hipertrigliceridemija, hipercolesterolemija, dislipidemija ili sindrom X. U nekim izvedbama, poremećaj povezan s metabolizmom je tip II dijabetesa. U nekim izvedbama, poremećaj povezan s metabolizmom je hiper-glikemija. U nekim izvedbama, poremećaj povezan s metabolizmom je hiperlipidemija. In nekim izvedbama, poremećaj povezan s metabolizmom je hipertrigliceridemija. U nekim izvedbama, poremećaj povezan s metabolizmom je tip I dijabetesa. U nekim izvedbama, poremećaj povezan s metabolizmom je dislipidemija. U nekim izvedbama, poremećaj povezan s metabolizmom je sindrom X.

Jedan oblik predloženog izuma odnosi se na postupak za proizvodnju farmaceutskog sastava koji sadrži mješavinu najmanje jednog spoja, kako je ovdje opisan, i farmaceutski prihvatljive nosač.

Ova prijava povezuje se na dvije US privremene patentne prijave serijskog broja 60/486,728 koja je podnesena 11. srpnja 2003.g. i 60/487,370 koja je podnesena 14. srpnja 2003.

Izumitelj zadržava pravo da isključi jedan ili više spojeva iz bilo koje izvedbe izuma. Izumitelj dodatno zadržava pravo da isključi bilo koju bolest, stanje ili poremećaj iz bilo koje izvedbe izuma.

#### Kratki opis slika

- Slika 1A prikazuje RT-PCR analizu ekspresije RUP3 u ljudskom tkivu. Analizirana su ukupno dvadeset dva (22) ljudska tkiva.
- Slika 1B prikazuje analizu cDNA Dot-Blot ekspresije RUP3 u ljudskim tkivima.
- Slika 1C prikazuje analizu RUP3 pomoću RT-PCR s izoliranim ljudskim Langerhansovim otočićima pankreasa.
- Slika 1D prikazuje analizu ekspresije RUP3 s cDNA štakora pomoću RT-PCR.
- Slika 2A prikazuje poliklonska anti-RUP3 antitijela proizvedena u zečevima.
- Slika 2B prikazuje ekspresiju RUP3 u β stanicama pankreasnih otočića koje proizvode inzulin.
- Slika 3 prikazuje in vitro funkcionalne aktivnosti RUP3.
- Slika 4 prikazuje RUP3 RNA blot.

#### Opis izuma u pojedinostima

##### Definicije

55

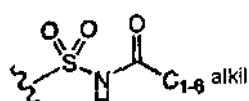
Znanstvena literatura koja je nastala oko receptora sadrži prihvaćen broj pojnova koji se odnose na ligande koji imaju različite učinke na receptore. Zbog jasnoće i dosljednosti, u ovom patentnom dokumentu koriste se slijedeće definicije. AGONISTI su jedinice koje stupaju u interakciju i aktiviraju receptor, kao što je RUP3 receptor i iniciraju fiziološke ili farmakološke reakcije karakteristične za taj receptor. Na primjer, kad jedinica aktivira intracelularnu reakciju nakon vezanja na receptor, ili pojačava GTP vezanje na membrane.

KRATICE AMINO KISELINA koje se ovje koriste navedene su u tablici 1:

Tablica 1

ALANIN	ALA	A
ARGININ	ARG	R
ASPARAGIN	ASN	N
ASPARTINSKA KISELINA	ASP	D
CISTEIN	CYS	C
GLUTAMINSKA KISELINA	GLU	E
GLUTAMIN	GLN	Q
GLICIN	GLY	G
HISTIDIN	HIS	H
IZOLEUCIN	ILE	I
LEUCIN	LEU	L
LIZIN	LYS	K
METIONIN	MET	M
FENILALANIN	PHE	F
PROLIN	PRO	P
SERIN	SER	S
TREONIN	THR	T
TRIPTOFAN	TRP	W
TIROZIN	TYR	Y
VALIN	VAL	V
ALANIN	ALA	A

- 5 Pojam ANTAGONISTI znači jedinice koje se kompetitivno vežu na receptor na istom mjestu kao i agonisti (na primjer, endogeni ligand), ali oni ne aktiviraju intracelularnu reakciju iniciranu s aktivnim oblikom receptora, i time mogu inhibirati intracelularne reakcije izazvane s agonistima ili djelomičnim agonistima. Antagonisti ne umanjuju osnovnu intracelularnu reakciju u odsutnosti agonista ili djelomičnog agonista.
- 10 Kemijkska skupina, jedinica ili radikal:  
Pojam "C<sub>1-5</sub>-acil" označava C<sub>1-3</sub>-alkilni radikal povezan na karbonil, pri čemu je alkil definiran jednako kao što je ovdje opisano; neki primjeri uključuju, ali nisu ograničeni samo na acetil, propionil, n-butanoil, izo-butanoil, sek-butanoil, t-butanoil (tj. pivaloil), pentanoil i slično.
- 15 Pojam "C<sub>1-5</sub>-aciloksi" označava acil radikalni povezan na kisikov atom pri čemu acil ima istu definiciju kao što je ovdje opisana; neki primjeri uključuju, ali nisu ograničeni samo na acetiloksi, propioniloksi, butanoiloksi, izo-butanoiloksi, sek-butanoiloksi, t-butanoiloksi i slično.
- 20 Pojam "C<sub>1-6</sub>-acilsulfonamid" odnosi se na C<sub>1-6</sub>-acil povezan izravno na dušik sulfonamida, pri čemu definicije za C<sub>1-6</sub>-acil i sulfonamid imaju isto značenje kao što je ovdje opisano, i C<sub>1-6</sub>-acilsulfonamid se može prikazati sa slijedećom formulom:



25 U nekim izvedbama predloženog izuma acilsulfonamid je C<sub>1-5</sub>-acilsulfonamid, u nekim izvedbama to je C<sub>1-4</sub>-acilsulfonamid, u nekim izvedbama to je C<sub>1-3</sub>-acilsulfonamid i u nekim izvedbama to je C<sub>1-2</sub>-acilsulfonamid. Primjeri acilsulfonamida uključuju, ali nisu ograničeni samo na acetilsulfamoil [-S(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)Me], propionilsulfamoil [-S(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)Et], izobutirilsulfamoil, butirilsulfamoil, 2-metilbutirilsulfamoil, 3-metil-butirilsulfamoil, 2,2-dimetil-propionil-sulfamoil, pentanoilsulfamoil, 2-metil-pentanoilsulfamoil, 3-metil-pentanoilsulfamoil, 4-metil-pentanoilsulfamoil i slično.

30 Pojam "C<sub>2-6</sub>-alkenil" označava radikal koji sadrži 2 do 6 ugljika pri čemu je prisutna najmanje jedna dvostruka veza ugljik-ugljik, u nekim izvedbama 2 do 4 ugljika, u nekim izvedbama 2 do 3 ugljika, i u nekim izvedbama ima 2 ugljika. Pojam "alkenil" uključuje obadva, E i Z, izomers. Osim toga, pojam "alkenil" uključuje di- i tri-alkenile. S tim u skladu, ako je prisutno više od jedne dvostrukе veze, tada sve veze mogu biti E ili Z ili smjesa E i Z. Primjeri alkenila uključuju vinil, alil, 2-butenil, 3-butenil, 2-pentenil, 3-pentenil, 4-pentenil, 2-heksenil, 3-heksenil, 4-heksenil, 5-heksanil, 2,4-heksadienil i slično.

Pojam "C<sub>1-4</sub>-alkoksi", kako se ovdje rabi, označava radikal alkil, definiran kao ovdje, povezan izravno na kisikov atom. Primjeri uključuju metoksi, etoksi, n-propokksi, izopropokksi, n-butoksi, t-butoksi, izo-butoksi, sek-butoksi i slično.

Pojam "alkil" označava ravan ili razgranat ugljikov radikal koji sadrži 1 do 8 ugljika, u nekim izvedbama 1 do 7 ugljika, u nekim izvedbama 1 do 6 ugljika, u nekim izvedbama 1 do 3 ugljika, i nekim izvedbama 1 ili 2 ugljika. Primjeri alkila uključuju, ali nisu ograničeni samo na metil, etil, n-propil, izo-propil, n-butil, sek-butil, izobutil, t-butil, pentil, izopentil, t-pentil, neo-pentil, 1-metilbutil [tj. -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>], 2-metilbutil [tj. -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>], n-heksil i slično.

10 Pojam "C<sub>1-6</sub>- ili C<sub>1-4</sub>-alkilkarboksamido" ili "alkil-karboksamid" označava jednu C<sub>1-6</sub>- ili C<sub>1-4</sub>-alkilnu skupinu povezану на dušik ili ugljik amidne skupine, pri čemu alkil ima istu definiciju kao što se nalazi ovdje. Alkilkarboks-amid se može prikazati slijedećim formulama:



15 Primjeri uključuju, ali nisu ograničeni samo na N-metilkarboksamid, N-etilkarboksamid, N-n-propilkarboksamid, N-izo-propilkarboksamid, N-n-butilkarboksamid, N-sek-butil-karboksamid, N-izo-butilkarboksamid, N-t-butilkarboksamid i slično.

20 Pojam "C<sub>1-3</sub>-alkilen" odnosi se na C<sub>1-3</sub>-dvovalentnu ravnu ugljikovu skupinu. U nekim izvedbama C<sub>1-3</sub>-alkilen se odnosi, na primjer, na -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- i slično. U nekim izvedbama C<sub>1-3</sub>-alkilen se odnosi na -CH-, -CHCH<sub>2</sub>-, -CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- i slično, pri čemu se ti primjeri odnose općenito na "A".

25 Pojam "C<sub>1-4</sub>-alkilsulfinitil" označava C<sub>1-4</sub>-alkilni radikal povezan na sulfoksidni radikal formule -S(O)-, pri čemu alkilni radikal ima istu definiciju kao što je ovdje opisana. Primjeri uključuju, ali nisu ograničeni samo na metil-sulfinitil, etilsulfinitil, n-propilsulfinitil, izo-propilsulfinitil, n-butilsulfinitil, sek-butilsulfinitil, izo-butilsulfinitil, t-butil i slično.

Pojam "C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonamid" odnosi se na skupine



pri čemu C<sub>1-4</sub>-alkil ima istu definiciju kao što je ovdje opisana.

30 Pojam "C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil" označava C<sub>1-4</sub>-alkilni radikal povezan na sulfonski radikal formule -S(O)<sub>2</sub>-, pri čemu alkilni radikal ima istu definiciju kao što je ovdje opisana. Primjeri uključuju, ali nisu ograničeni samo na metil-sulfonil, etilsulfonil, n-propilsulfonil, izo-propilsulfonil, n-butilsulfonil, sek-butilsulfonil, izo-butilsulfonil, t-butil i slično.

35 Pojam "C<sub>1-4</sub>-alkiltio" označava C<sub>1-4</sub>-alkilni radikal povezan na sulfid formule: -S-, pri čemu alkilni radikal ima istu definiciju kao što je ovdje opisana. Primjeri uključuju, ali nisu ograničeni samo na metilsulfanil (tj. CH<sub>2</sub>S-), etil-sulfanil, n-propilsulfanil, izo-propilsulfanil, n-butil-sulfanil, sek-butilsulfanil, izo-butilsulfanil, t-butil i slično.

Pojam "C<sub>1-4</sub>-alkiltiokarboksamid" označava tioamid slijedećih formula:



pri čemu C<sub>1-4</sub>-alkil ima istu definiciju kao što je ovdje opisana.

Pojam "C<sub>1-4</sub>-alkiltioureil" označava skupinu formule:

-NC(S)N-, pri je jedan ili su obadva dušika supstituirana s jednakim ili različitim C<sub>1-4</sub>-alkilnim skupinama i alkil ima istu definiciju kao što je ovdje opisana. Primjeri alkiltio-ureila uključuju, ali nisu ograničeni samo na CH<sub>3</sub>NHC(S)NH-, NH<sub>2</sub>C(S)NCH<sub>3</sub>-, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N(S)NH-, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N(S)NH-, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N(S)NCH<sub>3</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>NHC(S)NH-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>NHC(S)NCH<sub>3</sub>- i slično.

Pojam "C<sub>1-4</sub>-alkilureil" označava skupinu formule:

-NC(O)N-, pri čemu je jedan ili su obadva dušika supstituirana s jednakim ili različitim C<sub>1-4</sub>-alkilnim skupinama, pri čemu alkil ima istu definiciju kao što je ovdje opisana. Primjeri alkilureila uključuju, ali nisu ograničeni samo na

$\text{CH}_3\text{NHC(O)NH}_2$ ,  $\text{NH}_2\text{C(O)NCH}_3$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{N(O)NH}_2$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{N(O)NH}_2$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{N(O)NCH}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHC(O)NH}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHC(O)NCH}_3$  i slično.

Pojam "C<sub>2-6</sub>-alkinil" označava radikal koji sadrži 2 do 6 ugljika i najmanje jednu trostruku vezu ugljik-ugljik, neke izvedbe imaju 2 do 4 ugljika, neke izvedbe imaju 2 do 3 ugljika, i neke izvedbe imaju 2 ugljika. Primjeri alkinil uključuju, ali nisu ograničeni samo na etinil, 1-propinil, 2-propinil, 1-butinil, 2-butinil, 3-butinil, 1-pentinil, 2-pentinil, 3-pentinil, 4-pentinil, 1-heksinil, 2-heksinil, 3-heksinil, 4-heksinil, 5-heksinil i slično. Pojam "alkinil" uključuje di- i tri-ine.

10 Pojam "amino" označava skupinu -NH<sub>2</sub>.

Pojam "C<sub>1-4</sub>-alkilamino" označava alkilni radikal povezan na amino radikal, pri čemu alkilni radikal ima isto značenje kao što je ovdje opisano. Neki primjeri uključuju, ali nisu ograničeni samo na metilamino, etilamino, npropilamino, izo-propilamino, n-butilamino, sek-butilamino, izo-butilamino, t-butilamino i slično. Neke izvedbe su "C<sub>1-2</sub>-alkilamino."

15 Pojam "aril" označava aromatski prstenasti radikal koji sadrži 6 do 10 ugljika u prstenu. Primjeri uključuju fenil i naftil.

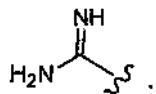
Pojam "arilalkil" definira C<sub>1-C<sub>4</sub></sub>-alkilen, kao što je -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- i slično, koji je dalje supstituiran s arilnom skupinom. Primjeri "arilalkila" uključuju benzil, fenetilen i slično.

20 Pojam "arilkarboksamido" označava jednu arilnu skupinu povezану на dušik amidne skupine, pri čemu aril ima istu definiciju kao se može naći ovdje. Primjer je N-fenilkarboks-amid.

Pojam "arilureil" označava skupinu -NC(O)N- u kojoj je jedan od dušikovih atoma supstituiran s arilom.

25 Pojam "benzil" označava skupinu -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

Pojam "karbamimidoil" se odnosi se na skupinu slijedeće kemijske formule:



30 i u nekim izvedbama je jedan ili su obadva vodika zamijenjena s drugom skupinom. Na primjer, jedan vodik se može zamijeniti s hidroksilnom skupinom, čime se dobije N-hidroksikarbamimidoilnu skupinu, ili jedan se vodik može zamijeniti s alkilnom skupinom, čime se dobije N-metil-karbamimidoil, N-etilkarbamimidoil, N-propilkarbamimidoil, N-butil-karbamimidoil i slično.

35 Pojam "karbo-C<sub>1-6</sub>-alkoksi" odnosi se na C<sub>1-6</sub>-alkil ester karboksilne kiseline, pri čemu alkil skupina je definirana kao ovdje. Primjeri uključuju, ali nisu ograničeni samo na karbometoksi, karboetoksi, karbopropoksi, karboizopropoksi, karbobutoksi, karbo-sek-butoksi, karbo-izo-butoksi, karbo-t-butoksi, karbo-n-pentoksi, karbo-izo-pentoksi, karbo-t-pentoksi, karbo-neo-pentoksi, karbo-n-heksiloksi i slično.

40 Pojam "karboksamid" odnosi se na skupinu -CONH<sub>2</sub>.

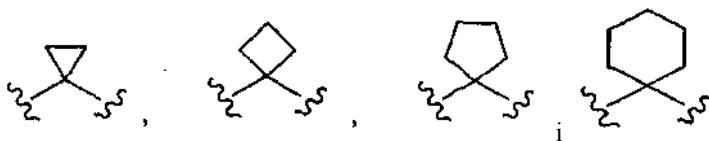
Pojam "karboksi" ili "karboksil" označava skupinu -CO<sub>2</sub>H; on se također spominje i kao skupina karboksilne kiseline.

Pojam "cijano" označava skupinu -CN.

45 Pojam "C<sub>3-7</sub>-cikloalkenil" označava nearomatski prstenasti radikal koji sadrži 3 do 6 ugljika u prsten i najmanje jednu dvostruku vezu; neke izvedbe imaju 3 do 5 ugljika; neke izvedbe imaju 3 do 4 ugljika. Primjeri uključuju ciklo-propenil, ciklobutenil, ciklopentenil, ciklo-heksilen i slično.

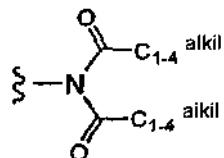
50 Pojam "C<sub>3-7</sub>-cikloalkil" označava zasićen prstenasti radikal koji sadrži 3 do 6 ugljika; neke izvedbe imaju 3 do 5 ugljika; neke izvedbe sadrže 3 do 4 ugljika. Primjeri uključuju ciklopropil, ciklobutil, ciklopentil, ciklopenil, cikloheksil, cikloheptil i slično.

55 Pojam "C<sub>3-6</sub>-cikloalkilen" odnosi se na dvovalentan ciklo-alkilni radikal, gdje je cikloalkil definiran kao ovdje, koji sadrži 3 do 6 ugljika; neke izvedbe sadrže 3 do 5 ugljika; neke izvedbe sadrže 3 do 4 ugljika. U nekim izvedbama, dvije vezne skupine su na istom ugljiku, na primjer:



U nekim izvedbama, dvije vezne skupine su na različitim ugljikovim atomima.

- 5 Pojam "C<sub>4,8</sub>-diacilamino" označava amino skupinu povezanu s dvije acilne skupine definirane kao ovdje, pri čemu acilne skupine mogu biti jednake ili različite, kao što je:



Primjeri C<sub>4,8</sub>-diacilamino skupina uključuju, ali nisu ograničeni samo na diacetilamino, dipropionilamino, acetil-propionilamino i slično.

10

Pojam "C<sub>2,6</sub>-dialkilamino" označava amino supstituiran s dva jednakih ili različitih alkilnih radikala, pri čemu je alkilni radikal definiran jednakim kao što je ovdje opisano. Neki primjeri uključuju, ali nisu ograničeni samo na dimetil-amino, metiletamilino, dietilamino, metilpropilamino, metil-izopropilamino, etilpropilamino, etilizopropilamino, di-propilamino, propilizopropilamino i slično. Neke izvedbe su "C<sub>2,4</sub>-dialkilmilino."

15

Pojam "C<sub>1,4</sub>-dialkilkarboksamido" ili "C<sub>1,4</sub>-dialkil-karboksamid" označava dva alkilna radikala koji su jednakih ili različitih, povezani su na amidnu skupinu, pri čemu je alkil definiran jednakim kao što je ovdje opisano. C<sub>1,4</sub>-dialkilkarboksamido se može predstaviti sa sljedećim skupinama:



20

pri čemu je C<sub>1,4</sub>- definiran jednakim kao što je ovdje opisano. Primjeri dialkilkarboksamida uključuju, ali nisu ograničeni samo na N,N-dimetilkarboksamid, N-metil-N-etilkarboksamid, N,N-dietilkarboksamid, N-metil-N-izopropilkarboksamid i slično.

Pojam "C<sub>2,6</sub>-dialkilsulfonamid" odnosi se na jednu od sljedećih dolje prikazanih skupina:



25

pri čemu C<sub>1,3</sub>- ima istu definiciju kao što je ovdje opisano, na primjer, ali bez ograničenja samo na metil, etil, n-propil, izopropil i slično.

30

Pojam "C<sub>2,6</sub>-dialkiltiokarboksamido" ili "C<sub>2,6</sub>-dialkiltio-karboksamid" označava dva alkilna radikala koji su jednakih ili različitih, povezani na tioamidnu skupinu, pri čemu alkil ima istu definiciju kao što je ovdje opisano. C<sub>1,4</sub>-dialkiltiokarboksamido se može predstaviti sa sljedećim skupinama:



35

Primjeri dialkiltiokarboksamida uključuju, ali nisu ograničeni samo na N,N-dimetiltiokarboksamid, N-metil-N-etiltiokarboksamid i slično.

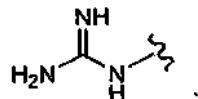
Pojam "C<sub>2,6</sub>-dialkilsulfonilamino" odnosi se na amino skupinu povezanu s dvije C<sub>1,3</sub>-alkilsulfonilne skupine kao što su ovdje definirane.

Pojam "etinilen" odnosi se na skupinu s trostrukom vezom ugljik-ugljik kao što je dolje predstavljena:



Pojam "formil" odnosi se na -CHO.

- 5 Pojam "gvanidin" odnosi se na skupinu slijedeće kemijske formule:



Pojam " $C_{1-4}$ -haloalkoksi" označava haloalkil, definiran kao ovdje, koji je izravno povezan na kisikov atom. Primjeri uključuju, ali nisu ograničeni samo na difluormetoksi, trifluormetoksi, 2,2,2-trifluoretoksi, pentafluoretoksi i slično.

- 10 Pojam " $C_{1-4}$ -haloalkil" označava  $C_{1-4}$ -alkilnu skupinu, definiranu kao ovdje, pri čemu je alkil supstituiran s halogenim sve do potpune supstitucije i potpuno supstituirani  $C_{1-4}$ -haloalkil može se predstaviti s formulom  $C_nL_{2n+1}$ , pri čemu L je halogen i "n" je 1, 2, 3 ili 4; ako je prisutno više od jednog halogenog, tada oni mogu biti jednakci ili različiti i odabrani su iz skupine koju čine F, Cl, Br i I, ponajprije F. Primjeri  $C_{1-4}$ -haloalkilne skupine uključuju, ali nisu ograničeni samo na fluorometil, difluormetil, trifluormetil, klordifluormetil, 2,2,2-trifluoretil, pentafluoretil i slično.

- 20 Pojam " $C_{1-4}$ -haloalkilkarboksamid" označava alkilkarboks-amidnu skupinu, definiranu kao ovdje, pri čemu je alkil supstituiran s jednim halogenim pa sve do potpune supstitucije predstavljene s formulom  $C_nL_{2n+1}$ , pri čemu L je halogen i "n" je 1, 2, 3 ili 4; ako je prisutno više od jednog halogenog, tada oni mogu biti jednakci ili različiti i odabrani su iz skupine koju čine F, Cl, Br i I, ponajprije F.

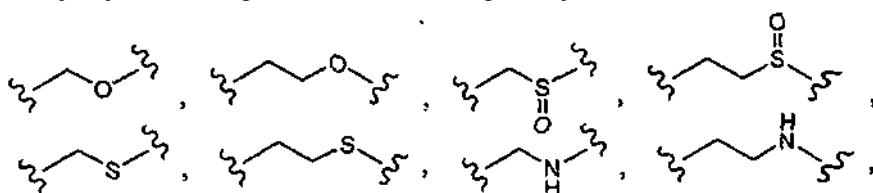
- 25 Pojam " $C_{1-4}$ -haloalkilsulfinil" označava haloalkilni radikal povezan na sulfoksidnu skupinu formule:  $-S(O)-$ , pri čemu haloalkilni radikal ima istu definiciju kao što je ovdje opisano. Primjeri uključuju, ali nisu ograničeni samo na, trifluormetilsulfinil, 2,2,2-trifluoretilsulfinil, 2,2-di-fluoretilsulfinil i slično.

- 30 Pojam " $C_{1-4}$ -haloalkilsulfonil" označava haloalkilni radikal povezan na sulfonsku skupinu formule:  $-S(O)_2-$ , pri čemu haloalkil ima istu definiciju kao što je ovdje opisano. Primjeri uključuju, ali nisu ograničeni samo na trifluormetilsulfonil, 2,2,2-trifluoretilsulfonil, 2,2-difluoretil-sulfonil i slično.

- 35 Pojam " $C_{1-4}$ -haloalkiltio" označava haloalkilni radikal izravno povezan na sumpor, pri čemu haloalkil ima isto značenje kao što je ovdje opisano. Primjeri uključuju, ali nisu ograničeni samo na, trifluormetiltio (tj.  $CF_3S-$ ), 1,1-difluoretiltio, 2,2,2-trifluoretiltio i slično.

Pojam "halogen" ili "halo" označava skupinu fluora, klora, broma ili joda.

- 40 Pojam " $C_{1-2}$ -heteroalkilen" odnosi se na  $C_{1-2}$ -alkilen povezan na heteroatom odabran između O, S, S(O), S(O)<sub>2</sub> i NH. Neki tipični primjeri uključuju, ali nisu ograničeni samo na, skupine slijedećih formula:

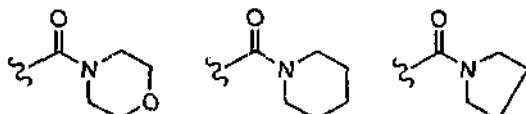


i slično.

- 45 Pojam "heteroaril" označava aromatski prstenasti sistem koji može biti jedan prsten, dva kondenzirana prstena ili tri kondenzirana prstena, pri čemu je najmanje jedan ugljik prstena zamijenjen s heteroatomom odabranim između O, S i N, pri čemu N može biti prema potrebi supstituiran s H,  $C_{1-4}$ -acilom ili  $C_{1-4}$ -alkilom. Primjeri heteroarilnih skupina uključuju, ali nisu ograničeni samo na piridil, benzo-furanil, pirazinil, piridazinil, pirimidinil, triazinil, kinolin, benzoksazol, benzotiazol, 1H-benzimidazol, izokinolin, kinazolin, kinoksalin i slično. U nekim izvedbama, heteroarilni atom je O, S, NH, a primjeri uključuju, ali nisu ograničeni samo na pirol, indol i slično. Drugi primjeri uključuju, ali nisu ograničeni samo na one iz tablice 2a, tablice 4 i slično.

Pojam "heterocikl" označava nearomatski ugljikov prsten (tj. cikloalkil ili cikloalkenil definiran kao ovdje), pri čemu jedan, dva ili tri ugljika u prstenu su zamjenjena s heteroatomom odabran između O, S, N, pri čemu N može biti prema potrebi supstituiran s H, C<sub>1-4</sub>-acilom ili C<sub>1-4</sub>-alkilom, i ugljikovi atomi prstena su prema potrebi supstituirani s okso ili tiookso tvoreći tako karbonilnu ili tiokarbonilnu skupinu. Heterociklička skupina je 3-, 4-, 5-, 6-ili 7-člana koja sadrži prsten. Primjeri heterocikličkih skupina uključuju, ali nisu ograničeni samo na aziridin-1-il, aziridin-2-il, azetidin-1-il, azetidin-2-il, azetidin-3-il, piperidin-1-il, piperidin-4-il, morfolin-4-il, piperzin-1-il, piperzin-4-il, piroolidin-1-il, piroolidin-3-il, [1,3]-di-oksolan-2-il i slično. Dodatni primjeri heterocikličkih skupina su prikazani dolje u tablicama 2B, 2C, 2D, 2E, 2F i 2G.

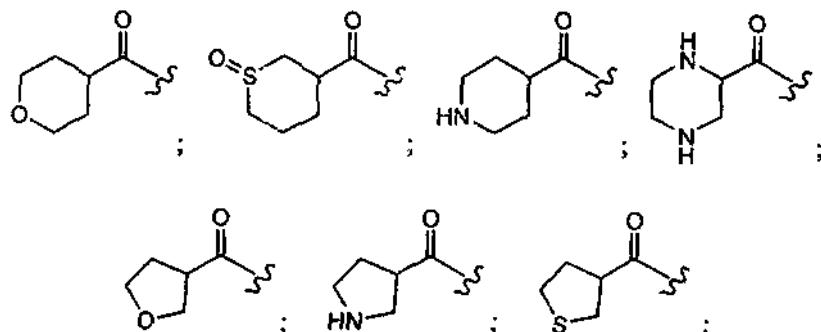
- 10 Pojam "heterocikl-karbonil" označava heterocikličku skupinu, definiranu kao ovdje, izravno povezana na ugljik karbonilne skupine (tj. C=O). U nekim izvedbama, dušik prstena heterocikličke skupine je povezan na karbonilnu skupinu tvoreći amid. Primjeri uključuju, ali nisu ograničeni samo na



i slično.

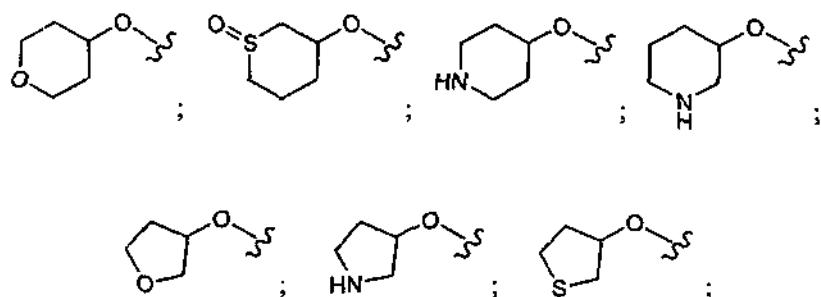
15

U nekim izvedbama, ugljik iz prstena je povezan na karbonilnu skupinu tvoreći ketonsku skupinu. Primjeri uključuju, ali nisu ograničeni samo na



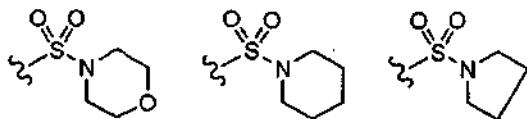
20 i slično.

Pojam "heterocikl-oksi" odnosi se na heterocikličku skupinu definiranu kao ovdje, koja je izravno povezana na atom kisika. Primjeri uključuju slijedeće:



25 i slično.

Pojam "heterociklsulfonil" označava heterocikličku skupinu definiranu kao ovdje, s dušikom u prstenu, gdje je dušik iz prstena povezan izravno na skupinu SO<sub>2</sub> tvoreći sulfonamid. Primjeri uključuju, ali nisu ograničeni samo na



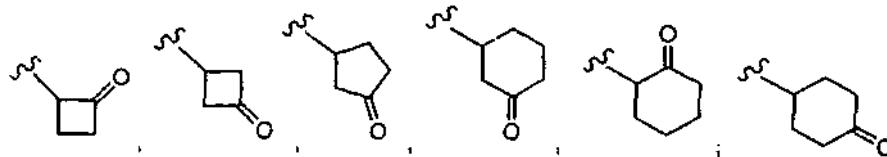
30 i slično.

Pojam "hidroksil" odnosi se na skupinu -OH.

Pojam "hidrosilamino" odnosi se na skupinu -NHOH.

Pojam "nitro" odnosi se na skupinu  $-NO_2$ .

Pojam "C<sub>4-7</sub>-okso-cikloalkil" odnosi se na C<sub>4-7</sub>-ciklo-alkil, definiran kao ovdje, pri čemu jedan ugljik iz prstena je zamijenjen s karbonilom. Primjeri C<sub>4-7</sub>-okso-cikloalkila uključuju, ali nisu ograničeni na 2-okso-ciklobutil, 3-okso-ciklobutil, 3-okso-ciklopentil, 4-okso-cikloheksil i slično i predstavljaju ih slijedeće strukture:



Pojam "perfluoralkil" označava skupinu formule  $-C_nF_{2n+1}$ ; rečeno drugačije, perfluoralkil je alkil definiran kao ovdje, pri čemu je alkil potpuno supstituiran s atomima fluora i stoga se smatra podskupinom haloalkila. Primjeri perfluor-alkila uključuju CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CF(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CF(CF<sub>3</sub>)CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> i slično.

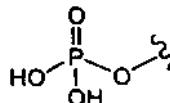
10

Pojam "fenoksi" odnosi se na skupinu C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O-.

Pojam "fenil" odnosi se na skupinu C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-.

15

Pojam "fosfonooksi" odnosi se na skupinu slijedeće kemijske strukture:

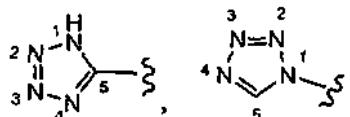


Pojam "sulfonamid" odnosi se na skupinu -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

Pojam "sulfonska kiselina" odnosi se na skupinu -SO<sub>3</sub>H.

20

Pojam "tetrazolil" odnosi se na peteročlani heteroaryl slijedećih formula:



U nekim izvedbama, tetrazolilna skupina je dalje supstituirana na položaju 1 ili položaju 5 sa skupinom odabranom iz niza koji čine C<sub>1-3</sub>-alkil, C<sub>1-3</sub>-haloalkil i C<sub>1-3</sub>-alkoksi.

25

Pojam "tiol" označava skupinu -SH.

KODON znači skupinu od tri nukleotida (ili ekvivalenta nukleotida) koja općenito obuhvaća nukleozid (adenozin (A), gvanozin (G), citidin (C), uridin (U) i timidin (T)) povezan na fosfatnu skupinu i koja, kad je translatirana, kodira amino kiselinu.

SASTAV znači materijal koji sadrži najmanje dva spoja ili dvije komponente; na primjer, i bez ograničenja, farmaceutski sastav je sastav koji sadrži spoj predloženog izuma i farmaceutski prihvatljiv nosač.

35

DODIR ili U DODIRU znači dovođenje navedenih skupina zajedno, u in vitro sistemu ili in vivo sistemu. Tako, "u dodiru" RUP3 receptora sa spojem izuma uključuje davanje spoja predloženog izuma pojedincu, ponajprije čovjeku, koji ima RUP3 receptor, kao također, na primjer, uvođenje spoja izuma u uzorak koji sadrži staničan ili više pročišćen pripravak koji sadrži RUP3 receptor.

40

KOJEM JE POTREBNA PROFILKSA ILI LIJEČENJE, kako se ovdje rabi, odnosi se na procjenu njegovatelja (npr. liječnika, sestre, sestre u praksi, itd. u slučaju čovjeka; veterinara u slučaju životinja, uključiv i obične sisavce koji nisu ljudi) da je pojedincu ili životinji potrebna ili će biti korisna profilaksa ili liječenje. Ta procjena je učinjana na osnovi više faktora koji spadaju u okvir stručnog znanja njegovatelja, ali koja uključuju znanje da je pojedinac ili da je životinja bolesna ili da će biti bolesna i to kao posljedica bolesti, stanja ili poremećaja koji se može liječiti sa spojevima izuma.

45

Općenito, "kojem je potrebna profilaksa" odnosi se na procjenu njegovatelja da će pojedinac biti bolestan. U tom smislu, spojevi izuma se upotrebljavaju u na zaštitan ili preventivan način. Međutim, "kojem je potrebno liječenje" odnosi se na procjenu njegovatelja da je pojedinac već bolestan, i zbog toga se spojevi predloženog izuma upotrebljavaju za uklanjanje, inhibiciju ili za ublažavanje bolesti, stanja ili poremećaja.

POJEDINAC, kako se ovdje rabi, odnosi se na svako biće, uključiv sisavce, ponajprije miševe, štakore, druge glodavce, zečeve, pse, mačke, svinje, goveda, ovce, konje ili primate, i uglavnom ponajprije ljudе.

INHIBIRATI ili INHIBICIJA, u odnosu na pojam "odgovor" znači da odgovor je smanjenje ili prevencija u prisutnosti spoja za razliku prema odsutnosti spoja.

INVERZNI AGONISTI su skupine koje vežu endogeni oblik receptora ili konstitutivno aktivirani oblik receptora, i koji inhibiraju osnovnu intracelularnu reakciju izazvanu s aktivnim oblikom receptora ispod normalne osnovne razine aktivnosti koja se opaža u odsutnosti agonista ili djelomičnog agonista, ili smanjenje GTP-a koji se veže na membrane. Ponajprije, osnovnu intracelularnu reakciju se inhibira u prisutnosti inverznog agonista za najmanje 30%, još bolje za najmanje 50%, i ponajbolje za najmanje 75% u usporedbi s osnovnom reakcijom u odsutnosti inverznog agonista.

LIGAND znači endogenu, prirodno nastalu molekulu specifičnu za endogeni, prirodno nastali receptor.

Kako se ovdje rabi, pojmovi MODULIRATI ili MODULACIJA znače porast ili smanjenje količine, kvalitete, odgovora ili učinka posebne aktivnosti, funkcije ili molekule.

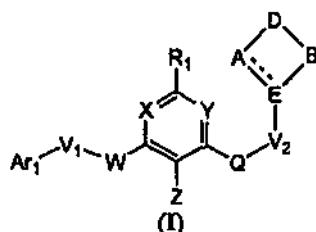
FARMACEUTSKI SASTAV znači sastav koji sadrži najmanje jedan aktivni sastojak, pri čemu je sastav odgovoran za istraživanje specifičnog, učinkovitog ishoda u sisavcu (na primjer, bez ograničenja, u čovjeku). Prosječan stručnjak će razumjeri i procijeniti tehnike prikladne za utvrđivanje da li aktivni sastojak ima željeni učinkovit ishod na temelju potreba stručnjaka.

TERAPEUTSKI UČINKOVITA KOLIČINA, kako se ovdje rabi, odnosi se na količinu aktivnog spoja ili farmaceutskog sredstva koje pokazuje biološku ili medicinsku reakciju u tkivu, sistemu, životinji, pojedincu ili čovjeku, i koju istraživač, veterinar, liječnik ili drugi kliničar traži, koja uključuje jedno ili više od slijedećeg:

- (1) prevenciju bolesti; na primjer, prevenciju bolesti, stanja ili poremećaja u pojedincu koji može biti sklon bolesti, stanju ili poremećaju, ali još nije doživio ili ne pokazuje patologiju ili simptome bolesti,
- (2) inhibiciju bolesti; na primjer, inhibiciju bolesti, stanja ili poremećaja u pojedincu koji je doživio ili pokazao patologiju ili simptomatologiju bolesti, stanja ili poremećaja (tj. zaustavljanje daljnog razvoja patologije i/ili simptomatologije), i
- (3) ublažavanje bolesti; na primjer, ublažavanje bolesti, stanja ili poremećaja u pojedincu koji je doživio ili pokazao patologiju ili simptomatologiju bolesti, stanja ili poremećaja (tj. poništenje patologije i/ili simptomatologije).

Spojevi predloženog izuma:

Jedan oblik predloženog izuma obuhvaća trisupstituirane arilne i heteroarylne derivate formule (I):



ili njihove farmaceutski prihvatljive soli, ili N-okside; pri čemu  $\text{Ar}_1$ ,  $\text{V}_1$ ,  $\text{V}_2$ ,  $\text{W}$ ,  $\text{Q}$ ,  $\text{X}$ ,  $\text{Y}$ ,  $\text{Z}$ ,  $\text{A}$ ,  $\text{B}$ ,  $\text{D}$ ,  $\text{E}$ ,  $\text{---}$  i  $\text{R}_1$  imaju iste definicije kao što je ovdje opisano, gore i dolje.

Neke izvedbe predloženog izuma obuhvaćaju trisupstituirane arilne i heteroarylne derivate formule (I) pri čemu: A i B su međusobno neovisno  $\text{C}_{1-3}$ -alkilen prema potrebi supstituiran s 1 do 4 supstituenta odabrana iz skupine koju čine  $\text{C}_{1-3}$ -alkil,  $\text{C}_{1-4}$ -alkoksi, karboksi, cijano,  $\text{C}_{1-3}$ -haloalkil i halogen;

D je  $\text{N-R}_2$ ;

E je  $\text{N, C ili CR}_4$ ;

$\text{---}$  je jednostruka veza ako B je N ili  $\text{CR}_4$ , ili dvostruka veza ako E je C;

$\text{V}_1$  je veza;

$\text{V}_2$  je odabran iz skupine koju čine  $\text{C}_{1-3}$ -alkilen prema potrebi supstituiran s 1 do 4 supstituenta odabrana iz skupine koju čine  $\text{C}_{1-3}$ -alkil,  $\text{C}_{1-4}$ -alkoksi, karboksi, cijano,  $\text{C}_{1-3}$ -haloalkil i halogen; ili  $\text{V}_2$  je veza;

W je  $\text{NR}_5$ , O, S,  $\text{S(O)}$  ili  $\text{S(O)}_2$ ; ili W je odsutan;

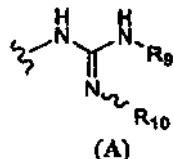
Q je  $\text{NR}_6$ , O, S,  $\text{S(O)}$  ili  $\text{S(O)}_2$ ;

X je N ili  $\text{CR}_7$ ;

Y je N ili  $\text{CR}_8$ ;

Z je odabran iz skupine koju čine C<sub>1-5</sub>-acil, C<sub>1-5</sub>-acil-oksi, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilkarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkiltiokarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, C<sub>1-4</sub>-alkiltiourel, C<sub>1-4</sub>-alkilureil, amino, C<sub>1-2</sub>-alkilamino, C<sub>2-4</sub>-dialkilamino, karbo-C<sub>1-6</sub>-alkoksi, karboksamid, karboksi, cijano, C<sub>4-8</sub>-diacilamino, C<sub>2-6</sub>-dialkilkarboksamid, C<sub>2-6</sub>-dialkiltiokarboksamid, C<sub>2-6</sub>-di-alkilsulfonamid, C<sub>2-6</sub>-dialkilsulfonilamino, formil, C<sub>1-4</sub>-halo-alkoksi, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, C<sub>1-4</sub>-haloalkilkarboksamid, C<sub>1-4</sub>-halo-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-haloalkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-haloalkiltio, halogen, aril, heterocikl, heteroaril, hidroksil, hidroksil-amino, nitro i tetrazolil, pri čemu C<sub>1-8</sub>-alkil je prema potrebi supstituiran s 1, 2, 3 ili 4 skupine odabrane iz niza koji čine C<sub>1-5</sub>-acil, C<sub>1-5</sub>-aciloksi, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-4</sub>-alkil-karboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, C<sub>1-4</sub>-alkilureil, amino, C<sub>1-2</sub>-alkilamino, C<sub>2-4</sub>-dialkilamino, karbo-C<sub>1-6</sub>-alkoksi, karboks-amid, karboksi, cijano, formil, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi, C<sub>1-4</sub>-halo-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-haloalkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-haloalkiltio, halogen, hidroksil, hidroksilamino i nitro; ili

10 Z je skupina formule (A):



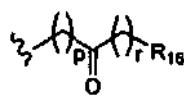
u kojoj:

R<sub>9</sub> je H, C<sub>1-8</sub>-alkil ili C<sub>3-7</sub>-cikloalkil; i

15 R<sub>10</sub> je H, nitro ili nitril;

Ar<sub>1</sub> je fenil, naftil, piridil, benzofuranil, pirazinil, pirimidinil, triazinil, kinolin, benzoksazol, benzotiazol, 1H-benzimidazol, izokinolin, kinazolin ili kinoksalin, i svaki je prema potrebi supstituiran s R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> i R<sub>15</sub>; gdje R<sub>11</sub> je odabran iz skupine koju čine C<sub>1-5</sub>-acil, C<sub>1-5</sub>-aciloksi, C<sub>2-6</sub>-alkenil, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilkarboksamid, C<sub>2-6</sub>-alkinil, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, C<sub>1-4</sub>-alkil-ureil, amino, arilsulfonil, karbo-C<sub>16</sub>-alkoksi, karboksamid, karboksi, cijano, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, C<sub>2-6</sub>-dialkilkarboksamid, halogen, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, C<sub>1-4</sub>-haloalkil-sulfonil, C<sub>1-4</sub>-haloalkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-haloalkiltio, hetero-cikl, heterociklicsulfonil, heteroaril, hidroksil, nitro, C<sub>4-7</sub>-okso-cikloalkil, fenoksi, fenil, sulfonamid i sulfonska kiselina, i pri čemu C<sub>1-5</sub>-acil, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonamid, alkilsulfonil, arilsulfonil, heteroaril, fenoksi ili fenil je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih neovisno iz skupine koju čine C<sub>1-5</sub>-acil, C<sub>1-3</sub>-aciloksi, C<sub>2-6</sub>-alkenil, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilkarboksamid, C<sub>2-6</sub>-alkinil, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, C<sub>1-4</sub>-alkil-ureil, karbo-C<sub>1-6</sub>-alkoksi, karboksamid, karboksi, cijano, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, C<sub>2-6</sub>-dialkilkarboksamid, halogen, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, C<sub>1-4</sub>-haloalkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-haloalkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-haloalkiltio, heteroaril, heterocikl, hidroksil, nitro i fenil; ili

20 R<sub>11</sub> je skupina formule (B):



30

u kojoj:

"p" i "r" su međusobno neovisno 0, 1, 2 ili 3; i

R<sub>16</sub> je H, C<sub>1-5</sub>-acil, C<sub>2-6</sub>-alkenil, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkil-karboksamid, C<sub>2-6</sub>-alkinil, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonamid, karbo-C<sub>1-6</sub>-alkoksi, karboksamid, karboksi, cijano, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, C<sub>2-6</sub>-dialkilkarboksamid, halogen, heteroaril ili fenil, i pri čemu heteroaril ili fenil je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih neovisno iz skupine koju čine C<sub>1-4</sub>-alkoksi, amino, C<sub>1-4</sub>-alkilamino, C<sub>2-6</sub>-alkinil, C<sub>2-8</sub>-dialkil-amino, halogen, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi, C<sub>1-4</sub>-haloalkil i hidroksil;

35

R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> i R<sub>15</sub> su međusobno neovisno odabranii iz skupine koju čine C<sub>1-5</sub>-acil, C<sub>1-5</sub>-aciloksi, C<sub>2-6</sub>-alkenil, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilkarboksamid, C<sub>2-6</sub>-alkinil, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, C<sub>1-4</sub>-alkilureil, karbo-C<sub>1-6</sub>-alkoksi, karboksamid, karboksi, cijano, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, C<sub>2-6</sub>-dialkilkarboksamid, halogen, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, C<sub>1-4</sub>-haloalkil-sulfonil, C<sub>1-4</sub>-haloalkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-haloalkiltio, hidroksil i nitro; ili dvije susjedne skupine odabrance između R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> i R<sub>15</sub> tvore 5-, 6- ili 7-člani cikloalkilnu, ciklo-alkenilnu ili heterocikličku skupinu s Ar<sub>1</sub>, pri čemu 5-, 6- ili 7-člana skupina je prema potrebi supstituirana s halogenim; R<sub>1</sub>, R<sub>7</sub> i R<sub>8</sub> su međusobno neovisno H;

40

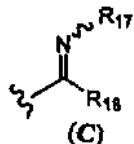
R<sub>2</sub> je odabran iz skupine koju čine H, C<sub>1-8</sub>-alkil, amino, aril, karboksamid, karboksi, cijano, C<sub>3-6</sub>-cikloalkil, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, halogen, heteroaril i hidroksil; i pri čemu C<sub>1-8</sub>-alkil, aril ili heteroaril je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih iz skupine koju čine C<sub>1-5</sub>-acil, C<sub>1-5</sub>-aciloksi, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilamino, C<sub>1-4</sub>-alkilkarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkiltiokarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, C<sub>1-4</sub>-alkiltiourel, C<sub>1-4</sub>-alkilureil, amino, karbo-C<sub>1-6</sub>-alkoksi, karboksamid, karboksi, cijano, C<sub>3-6</sub>-ciklo-alkil, C<sub>3-6</sub>-cikloalkil-C<sub>1-3</sub>-heteroalkilen, C<sub>2-8</sub>-dialkilamino, C<sub>2-6</sub>-dialkilkarboksamid, C<sub>2-6</sub>-dialkiltiokarboksamid, C<sub>2-6</sub>-di-alkilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkiltiourel, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, C<sub>1-4</sub>-haloalkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, C<sub>1-4</sub>-haloalkiltio, halogen, heterocikl, hidroksil, hidroksilamino i nitro; ili

50

R<sub>2</sub> je -Ar<sub>2</sub>-Ar<sub>3</sub>, pri čemu Ar<sub>2</sub> i Ar<sub>3</sub> su međusobno neovisno aril ili heteroaril prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih iz skupine koju čine H, C<sub>1-5</sub>-acil, C<sub>1-5</sub>-aciloksi, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilkarboksamid,

$C_{1-4}$ -alkiltiokarboksamid,  $C_{1-4}$ -alkilsulfinil,  $C_{1-4}$ -alkil-sulfonil,  $C_{1-4}$ -alkiltio, amino,  $C_{1-4}$ -alkilamino, karbo- $C_{1-6}$ -alkoksi, karboksamid, karboksi, cijano,  $C_{3-6}$ -cikloalkil,  $C_{2-8}$ -dialkilamino,  $C_{2-6}$ -dialkilkarboksamid,  $C_{1-4}$ -haloalkoksi,  $C_{1-4}$ -haloalkil, halogen, hidroksil i nitro; ili

R<sub>2</sub> je skupina formule (C):

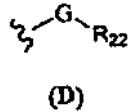


5

u kojoj:

R<sub>17</sub> je H,  $C_{1-8}$ -alkil,  $C_{3-7}$ -cikloalkil, aril, heteroaril ili OR<sub>19</sub>; i R<sub>18</sub> je F, Cl, Br, CN ili NR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>; gdje R<sub>19</sub> je H,  $C_{1-8}$ -alkil ili  $C_{3-7}$ -cikloalkil, i R<sub>20</sub> i R<sub>21</sub> su međusobno neovisno H,  $C_{1-8}$ -alkil,  $C_{3-7}$ -cikloalkil, aril ili heteroaril; ili

R<sub>2</sub> je skupina formule (D):



10

u kojoj:

G je:

C(O), C(O)NR<sub>23</sub>, C(O)O, C(S), C(S)NR<sub>23</sub>, C(S)O, CR<sub>23</sub>R<sub>24</sub> ili S(O)<sub>2</sub>, gdje R<sub>23</sub> i R<sub>24</sub> su međusobno neovisno H ili  $C_{1-8}$ -alkil; i

15

R<sub>22</sub> je  $C_{1-8}$ -alkil,  $C_{3-7}$ -cikloalkil, fenil ili heteroaril prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih iz skupine koju čine  $C_{1-5}$ -acil,  $C_{1-5}$ -acyloksi,  $C_{1-4}$ -alkoksi,  $C_{1-7}$ -alkil,  $C_{1-4}$ -alkilamino,  $C_{1-4}$ -alkilkarboksamid,  $C_{1-4}$ -alkiltiokarboksamid,  $C_{1-4}$ -alkilsulfonamid,  $C_{1-4}$ -alkilsulfinil,  $C_{1-4}$ -alkilsulfonil,  $C_{1-4}$ -alkiltio,  $C_{1-4}$ -akiltioureil,  $C_{1-4}$ -alkil-ureil, amino, karbo- $C_{1-6}$ -alkoksi, karboksamid, karboksi, cijano,  $C_{3-6}$ -cikloalkil,  $C_{2-8}$ -dialkilamino,  $C_{2-6}$ -dialkil-karboksamid,  $C_{2-6}$ -dialkiltiokarboksamid,  $C_{2-6}$ -dialkilsulfon-amid,  $C_{1-4}$ -alkiltioureil,  $C_{1-4}$ -haloalkoksi,  $C_{1-4}$ -haloalkil,  $C_{1-4}$ -haloalkilsulfinil,  $C_{1-4}$ -haloalkilsulfonil,  $C_{1-4}$ -haloalkil,  $C_{1-4}$ -haloalkiltio, halogen, hidroksil, hidroksilamino i nitro; i svaki od R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> i R<sub>6</sub> je međusobno neovisno H, ili  $C_{1-8}$ -alkil; ili njihove farmaceutski prihvatljive soli, hidrate ili solvate.

20

Ocijenit će se da određene značajke izuma, koje su zbog jasnoće opisane u smislu odvojenih izvedbi, mogu također biti predviđene i u kombinaciji kao jedna izvedba. Obrnuto, razne značajke izuma, koje su zbog sažetosti opisane u smislu jedne izvedbe, mogu također biti predviđene odvojeno ili u bilo kojoj prikladnoj podkombinaciji.

25

Kako se ovdje rabi, "supstituiran" znači da je najmanje jedan vodikov atom kemijske skupine zamijenjen sa supstituentom koji nije vodik ili sa skupinom, pri čemu supstituent koji nije vodik ili skupina može biti monovalentna ili dvovalentna. Ako je supstituent ili ako skupina je dvovalentna, tada se podrazumijeva da je ta skupina dalje supstituirana s drugim supstituentom ili skupinom. Kad je ovdje kemijska skupina "supstituirana", ona može biti supstituirana do potpune valancije; na primjer, metilna skupina može biti supstituirana s 1, 2, ili 3 supstituenta, metilenska skupina može biti supstituirana s 1 ili 2 supstituenta, fenilna skupina može biti supstituirana s 1, 2, 3, 4 ili 5 supstituenta, naftilna skupina može biti supstituirana s 1, 2, 3, 4, 5, 6 ili 7 supstituenata i slično. Također, "supstituiran s jednim ili više supstituenata" odnosi se na supstituciju skupine s jednim supstituentom pa sve do ukupnog broja supstituenata koje skupina može fizički dopustiti. Nadalje, ako je skupina supstituirana s više nego jednom skupinom, one mogu biti jednakе ili različite.

30

Podrazumijeva se i procjenjuje da spojevi formule (I) mogu imati jedno ili više središta kiralnosti, i stoga mogu postojati kao enantiomeri i/ili diastereomeri. Podrazumijeva se da se izum proteže na NJIH i da obuhvaća sve takove enantiomere, diastereomere i njihove smjese, uključiv, ali ne ograničavajući se samo na racemate. S tim u skladu, neke izvedbe predloženog izuma odnose se na spojeve formule (I) i formula upotrijebljениh u ovom opisu koji su R enantiomeri. Nadalje, neke izvedbe predloženog izuma se odnose na spojeve formule (I) i formula upotrijebljениh u ovom opisu koji su S enantiomeri. U primjerima gdje postoji više od jednog kiralnog središta, u nekim izvedbama predloženog izuma uključeni su spojevi koji su RS ili SR enantiomeri. U dalnjim izvedbama, spojevi predloženog izuma su RR ili SS enantiomeri. Podrazumijeva se da spojevi formule (I) i formula upotrijebljениh u ovom opisu predstavljaju sve pojedinačne enantiomere i njihove smjese, ako nije navedeno i prikazano drugačije.

35

Mnogi geometrijski izomeri olefina, C=N dvostrukе veze, disupstituirani cikloalkil (tj. 1,4-cikloheksilna skupina) i slično mogu također biti prisutni u ovdje opisanim spojevima, i svi takovi stabilni izomeri se smatraju obuhvaćeni predloženim izumom. Opisani su cis i trans geometrijski izomeri spojeva predloženog izuma i mogu se izolirati kao smjesa izomera ili kao odvojeni izomerni oblici.

Spojevi izuma mogu također uključiti tautomerne oblike, kao što su keto-enolni tautomeri i slično. Tautomerni oblici mogu biti u ravnoteži ili mogu biti prostorno zaprijećeni u jednom obliku s odgovarajućom supstitucijom. Podrazumijeva se da su razni tautomerni oblici u opsegu smisla spojeva predloženog izuma.

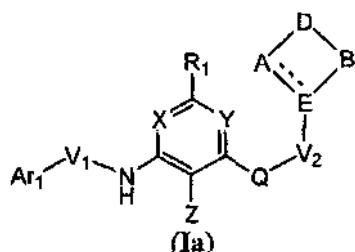
- 5 Spojevi izuma mogu također uključiti sve izotope atoma koji se pojavljuju u intermedijatima i/ili u krajnjim spojevima. Izotopi uključuju one atome koji imaju isti atomski broj, ali različite masene brojeve. Na primjer, izotopi vodika uključuju deuterij i tricij.

10 U nekim izvedbama, X i Y su međusobno neovisno N ili CH, pod uvjetom da, ako X ili Y predstavlja CH, tada drugi predstavlja N.

Neke izvedbe predloženog izuma odnose se na spojeve formule (I) u kojoj W je NR<sub>5</sub>. U nekim izvedbama R<sub>5</sub> je H.

15 U nekim izvedbama W je NH.

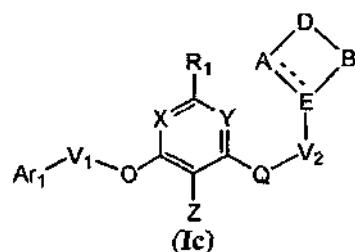
U nekim izvedbama spojevi predloženog izuma mogu se prikazati formulom (Ia) kako je dolje prikazano:



u kojoj svaka varijabla u formuli (Ia) ima isto značenje kao što je ovdje opisano, gore i dolje. U nekim izvedbama, V<sub>1</sub> je veza. Također, u dalnjim izvedbama, obadva, V<sub>1</sub> i V<sub>2</sub> su veze.

20 U nekim izvedbama W je O.

Neke izvedbe predloženog izuma odnose se na spojeve formule (I) u kojoj W je O i mogu se prikazati formulom (Ic) kao što je dolje prikazano:



25 pri čemu svaka varijabla u formuli (Ic) ima isto značenje kao što je ovdje opisano, gore i dolje. Neke izvedbe predloženog izuma odnose se na spojeve formule (Ic) u kojoj V<sub>1</sub> je odsutan. U nekim izvedbama, Q je atom kisika. Također u dalnjim izvedbama, Q je atom kisika i obadva, V<sub>1</sub> i V<sub>2</sub> su veze.

30 Neke izvedbe predloženog izuma odnose se na spojeve formule (I) u kojoj W je S, S(O) ili S(O)<sub>2</sub>.

Neke izvedbe predloženog izuma odnose se na spojeve formule (I) u kojoj W je odsutan.

Neke izvedbe predloženog izuma odnose se na spojeve formule (I) u kojoj Q je NR<sub>6</sub>.

35 U nekim izvedbama R<sub>6</sub> je H.

U nekim izvedbama R<sub>6</sub> je C<sub>1-8</sub>-alkil.

40 U neke izvedbama R<sub>6</sub> je odabran iz skupine koju čine metil, etil, izopropil i n-propil.

U nekim izvedbama R<sub>6</sub> je izopropil.

U nekim izvedbama R<sub>6</sub> je C<sub>3-7</sub>-cikloalkil.

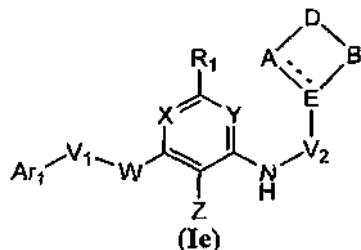
45 U nekim izvedbama R<sub>6</sub> je odabran iz skupine koju čine ciklopropil, ciklobutil i ciklopentil.

U nekim izvedbama R<sub>6</sub> je ciklopropil.

U nekim izvedbama Q je NH.

5 U nekim izvedbama R<sub>6</sub> je ciklopropilmetil.

Neke izvedbe predloženog izuma odnose se na spojeve formule (I) u kojoj Q je NH i mogu se predstaviti s formulom (Ie) kao što je dolje prikazano:



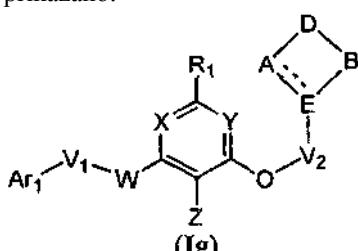
10

pri čemu svaka varijabla u formuli (Ie) ima isto značenje kao što je ovdje opisano, gore i dolje. U nekim izvedbama V<sub>2</sub> je veza.

U nekim izvedbama Q je O.

15

Neke izvedbe predloženog izuma odnose se na spojeve formule (I) u kojoj Q je O (tj. kisikov atom) i mogu se predstaviti s formulom (Ig) kao što je dolje prikazano:



20

pri čemu svaka variabla u formuli (Ig) ima isto značenje kao što je ovdje opisano, gore i dolje. U nekim izvedbama V<sub>2</sub> je veza. U nekim izvedbama V<sub>2</sub> je -CH<sub>2</sub>- . Također, u dalnjim izvedbama, V<sub>2</sub> je -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

Neke izvedbe predloženog izuma odnose se na spojeve formule (I) u kojoj Q je S, S(O) ili S(O)<sub>2</sub>.

U nekim izvedbama Q je S.

25

Neke izvedbe predloženog izuma odnose se na spojeve formule (I) u kojoj V<sub>1</sub> je veza.

Neke izvedbe predloženog izuma odnose se na spojeve formule (I) u kojoj V<sub>2</sub> je veza.

30

U nekim izvedbama, obadva, V<sub>1</sub> i V<sub>2</sub> su veza.

Neke izvedbe predloženog izuma odnose se na spojeve formule (I) u kojoj V<sub>2</sub> je -CH<sub>2</sub>-.

Neke izvedbe predloženog izuma odnose se na spojeve formule (I) u kojoj V<sub>2</sub> je -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

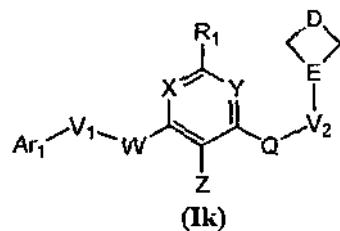
35

Neke izvedbe predloženog izuma odnose se na spojeve formule (I) u kojoj A i B su neovisno C<sub>1-2</sub>-alkilen prema potrebi supstituiran s 1 do 4 supstituenta odabrana iz skupine koju čine C<sub>1-3</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, karboksi, cijano, C<sub>1-3</sub>-haloalkil i halogen.

40

Neke izvedbe predloženog izuma odnose se na spojeve formule (I) u kojoj obadva, A i B su C<sub>1-2</sub>-alkilenske skupine i pri čemu su A i B prema potrebi supstituirani s 1 do 2 metilne skupine.

U nekim izvedbama, obadva, A i B su  $-CH_2-$ . U nekim izvedbama, spojevi predloženog izuma mogu se predstaviti s formulom (Ik) kao što je dolje prikazano:



pri čemu svaka varijabla u formuli (Ik) ima isto značenje kao što je ovdje opisano, gore i dolje.

U nekim izvedbama, obadva, A i B su  $-\text{CH}_2-$ , a E je CH.

U nekim izvedbama, obadva, A i B su  $-\text{CH}_2-$ , E je CH, i D je N-R<sub>2</sub>.

10 U nekim izvedbama A je  $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ , a B je  $\text{-CH}_2\text{-}$ .

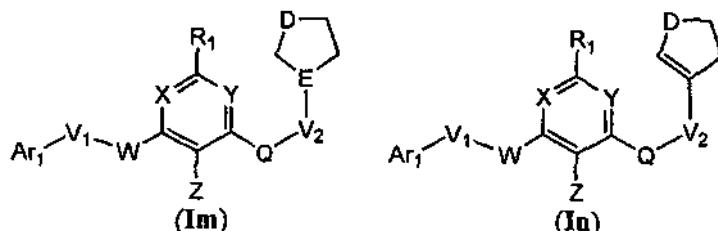
U nekim izvedbama A je  $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ , a B je  $\text{-CH}_2\text{-}$ , i E je CH.

U nekim izvedbama A je  $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ , B je  $\text{-CH}_2\text{-}$ , E je CH i D je N-R<sub>2</sub>.

15

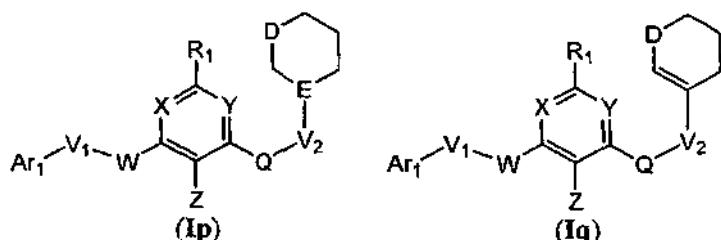
Neke izvedbe predloženog izuma odnose se na spojeve formule (I) u kojoj A je C<sub>1</sub>-alkilenska skupina, a B je C<sub>2</sub>-alkilenska skupina, pri čemu A je prema potrebi supstituiran s 1 do 2 metilne skupine i B je prema potrebi supstituiran s 1 do 4 metilne skupine.

20 U nekim izvedbama spojevi predloženog izuma mogu se predstaviti s formulama (Im) i (In), kako je dolje prikazano:



pri čemu svaka varijabla u formulama (Im) i (In) ima isto značenje kao što je ovdje opisano, gore i dolje. U nekim izvedbama A je  $-\text{CH}_2-$ , B je  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ . U daljnjim izvedbama A je  $-\text{CH}_2-$ , B je  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ , i V<sub>2</sub> je  $-\text{CH}_2-$  ili  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ .

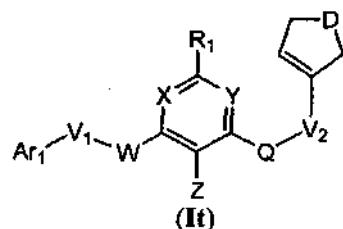
25 Neke izvedbe predloženog izuma odnose se na spojeve formule (I) u kojih A je C<sub>1</sub>-alkilenska skupina i B je C<sub>3</sub>-alkilenska skupina, pri čemu A je prema potrebi supstituiran s 1 do 2 metilne skupine i B je prema potrebi supstituiran s 1 do 4 metilne skupine. U nekim izvedbama, A je -CH<sub>2</sub>- ili -CH- i B je -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- i mogu se predstaviti s formulama (Ip) i (Iq) kako je dolje prikazano:



30 pri čemu svaka varijabla u formulama ( $I_p$ ) i ( $I_q$ ) ima isto značenje kao što je ovdje opisano, gore i dolje.

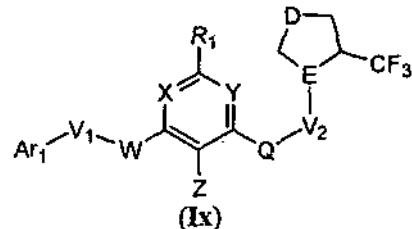
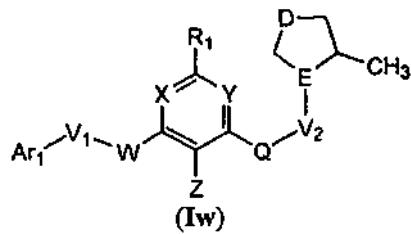
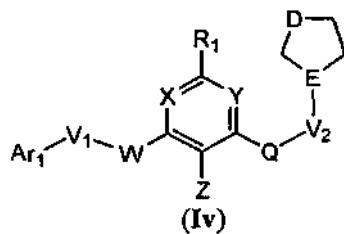
Neke izvedbe predloženog izuma odnose se na spojeve formule (I) u kojoj A je C<sub>2</sub>-alkilenska skupina i B je C<sub>1</sub>-alkilenska skupina, pri čemu A je prema potrebi supstituiran s 1 do 4 metilne skupine i B je prema potrebi supstituiran s 1 do 2 metilne skupine. U nekim izvedbama, A je -CHCH<sub>2</sub>- i B je -CH<sub>2</sub>-; te izvedbe se mogu predstaviti s formulom (It) kao što je dolje prikazano:

35 kao što je dolje prikazano:



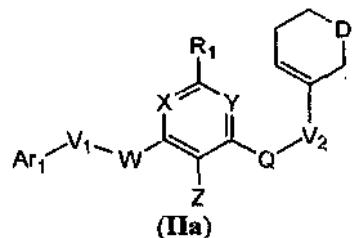
pri čemu svaka varijabla u formuli (It) ima isto značenje kao što je ovdje opisano, gore i dolje.

Neke izvedbe predloženog izuma odnose se na spojeve formule (I) u kojoj A je  $\text{CH}_2$  i B je  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  
5  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CF}_3)$ -ili- $\text{CH}(\text{CF}_3)\text{CH}_2-$ . U nekim izvedbama, spojevi izuma su predstavljeni s formulama (Iv), (Iw), i (Ix) kao što je dolje prikazano:



10 pri čemu svaka varijabla u formulama (Iv), (Iw) i (Ix) ima isto značenje kao što je ovdje opisano, *supra* i *infra*. U nekim izvedbama D je  $\text{N}-\text{R}_2$ . U dalnjim izvedbama D je  $\text{N}-\text{R}_2$ , pri čemu  $\text{R}_2$  je predstavljen s formulom (D). Također, u dalnjim izvedbama, D je  $\text{N}-\text{R}_2$ , pri čemu  $\text{R}_2$  je  $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-8}\text{-alkil}$ .

15 Neke izvedbe predloženog izuma odnose se na spojeve formule (I) pri čemu A je  $\text{C}_3\text{-alkilenska skupina}$  i B je  $\text{C}_1\text{- alkilenska skupina}$ , pri čemu A je prema potrebi supstituiran s 1 do 4 metilne skupine i B je prema potrebi supstituiran s 1 do 2 metilne skupine. U nekim izvedbama, A je  $-\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$  i B je  $-\text{CH}_2-$  i prikazuje ih formula (IIa) kao što je dolje prikazano:



pri čemu svaka varijabla u formuli (IIa) ima isto značenje kao što je ovdje opisano, *supra* i *infra*.

20

U nekim izvedbama, obadva, A i B su  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ .

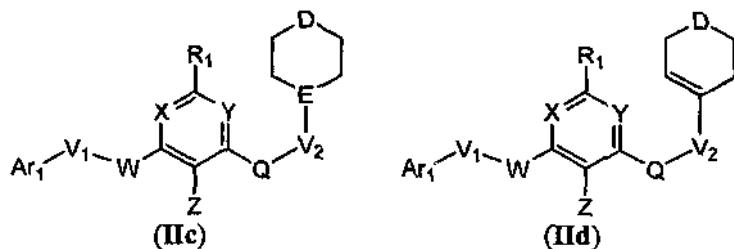
U nekim izvedbama, obadva, A i B su  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  i E je  $\text{CH}$ .

25

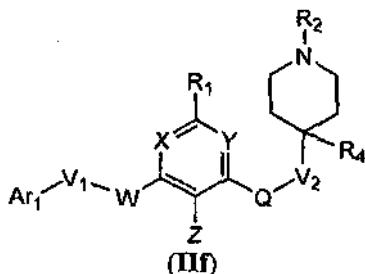
U nekim izvedbama, obadva, A i B su  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ , E je  $\text{CH}$ , i D je  $\text{N}-\text{R}_2$ .

Neke izvedbe predloženog izuma odnose se na spojeve formule (I) u kojoj obadva, A i B su  $\text{C}_2\text{-alkilenske skupine}$ , pri čemu A i B su prema potrebi supstituirani s 1 do 4 metilne skupine.

U nekim izvedbama, A je  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  ili  $-\text{CHCH}_2-$  i B je  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ . U nekim izvedbama, spojevi predloženog izuma mogu se predstaviti s formulama (IIc) i (IId) kao što je dolje prikazano:

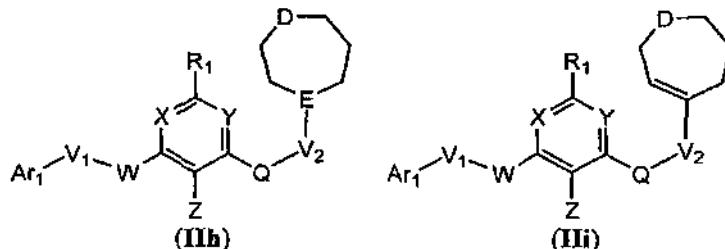


pri čemu svaka varijabla u formulama (IIc) i (IId) ima isto značenje kao što je ovdje opisano, *supra* i *infra*. U nekim izvedbama, A i B su oba  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ , D je  $\text{N}-\text{R}_2$ , i E je  $\text{CR}_4$ ; te se izvedbe mogu predstaviti s formulom (IIf) kao što je dolje prikazano:



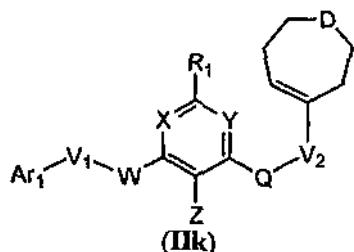
pri čemu svaka varijabla u formuli (IIf) ima isto značenje kao što je ovdje opisano, *supra* i *infra*. U nekim izvedbama spojevi imaju formulu (IIf) i R<sub>4</sub> je H. U daljnjoj izvedbi, V<sub>2</sub> je veza. Također, u dalnjim izvedbama, V<sub>2</sub> je -CH<sub>2</sub>- ili -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

Neke izvedbe predloženog izuma odnose se na spojeve formule (I) u kojoj A je C<sub>2</sub>-alkilenska skupina i B je C<sub>3</sub>-alkilenska skupina, pri čemu A i B su prema potrebi supsttituirani s 1 do 4 metilne skupine. U nekim izvedbama A je -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- ili -CHCH<sub>2</sub>- , a B je -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- i mogu se predstaviti s formulama (IIh) i (III) kao što je dolje prikazano:



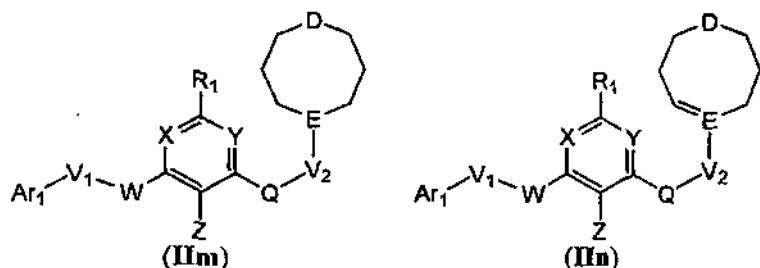
pri čemu svaka varijabla u formulama (IIh) i (III) ima isto značenje kao što je ovdje opisano, *supra i infra*.

Neke izvedbe predloženog izuma odnose se na spojeve formule (I), u kojoj A je C<sub>3</sub>-alkilenska skupina i B je C<sub>2</sub>-alkilenska skupina, pri čemu A i B su prema potrebi supstituirani s 1 do 4 metilne skupine. U nekim izvedbama A je -CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- i B je -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; te se izvedbe mogu predstaviti s formulom (IIk) kao što je dolje prikazano:



pri čemu svaka varijabla u formuli (IIk) ima isto značenje kao što je ovdje opisano, *supra* i *infra*.

Neke izvedbe predloženog izuma odnose se na spojeve formule (I) u kojoj obadva, A i B su C<sub>3</sub>-alkilenska skupina, pri čemu A i B su prema potrebi supstituirani s 1 do 4 metilne skupine. U nekim izvedbama A je -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- ili -CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- i B je -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- i predstavljeni su formulama (IIm) i (IIn) kao što je dolje prikazano:



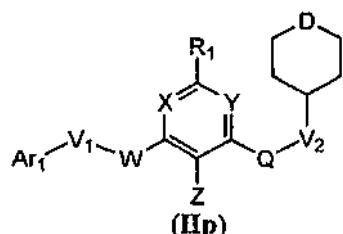
pri čemu svaka varijabla u formulama (IIm) i (IIn) ima isto značenje kao što je ovdje opisano, *supra* i *infra*.

Neke izvedbe predloženog izuma odnose se na spojeve formule (I) u kojoj --- je jednostruka veza.

5

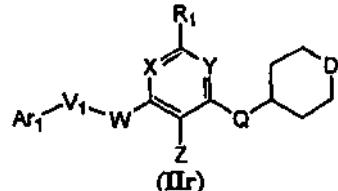
Neke izvedbe predloženog izuma odnose se na spojeve formule (I) u kojoj E je dušikov atom (tj. N).

Neke izvedbe predloženog izuma odnose se na spojeve formule (I) u kojih je  $E = CR_4$ . U nekim izvedbama  $R_4$  je  $H$  i može se predstaviti s formulom (IIp) kao što je dolje prikazano:



10

pri čemu svaka varijabla u formuli (IIp) ima isto značenje kao što je ovdje opisano, *supra* i *infra*. U daljnjim izvedbama,  $V_2$  je veza i prikazuje ih formula (IIr):



pri čemu svaka varijabla u formuli (IIr) ima isto značenje kao što je ovdje opisano, *supra* i *infra*. U nekim izvedbama, spojevi predloženog izuma imaju formulu (IIr) i Q je NH. U nekim izvedbama, spojevi imaju formulu (IIr) i Q je O (tj. kisikov atom).

Neke izvedbe predloženog izuma odnose se na spojeve formule (I) u kojoj  $\text{---}$  je dvostruka veza. Podrazumijeva se da ako  $\text{---}$  predstavlja dvostruku vezu, tada E predstavlja C (tj. ugljikov atom), a ne N (tj. dušikov atom).

20

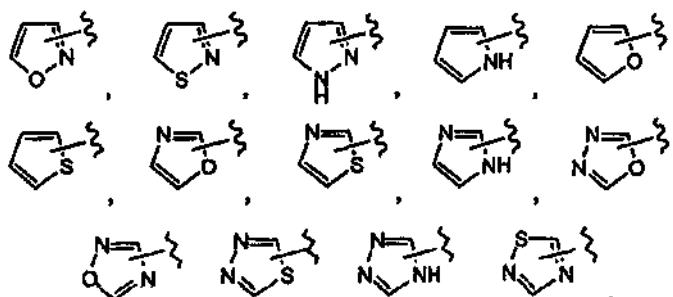
Neke izvedbe predloženog izuma odnose se na spojeve formule (I) u kojoj V<sub>2</sub> je CH<sub>3</sub> ili CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> skupina.

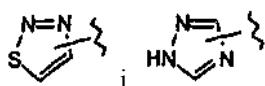
Neke izvedbe predloženog izuma odnose se na spojeve formule (I) u kojoj V<sub>1</sub> je veza i V<sub>2</sub> je CH<sub>3</sub> ili CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> skupina.

25

Jedan razred ovdje spomenutih skupina je heteroaril koji sadrži 5 atoma u aromatskom prstenu i prikazuju ih slijedeće formule:

Tablica 2a

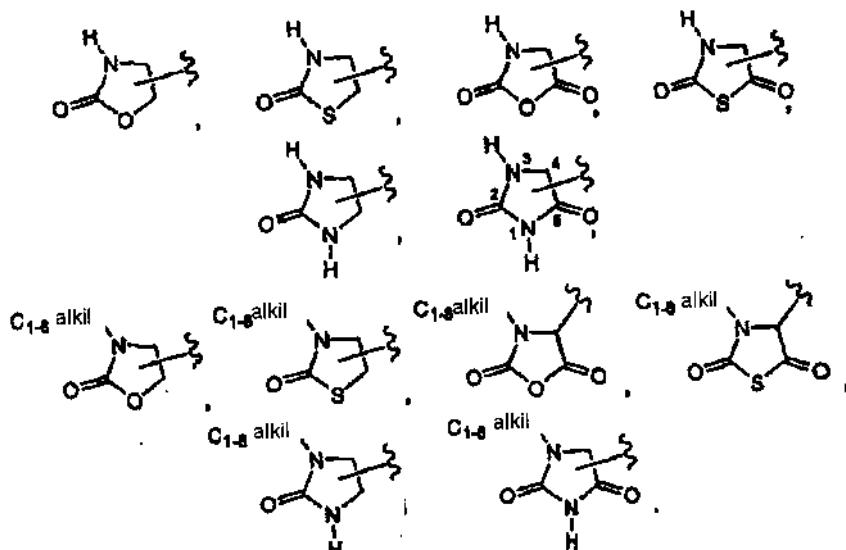




pri čemu 5-člani heteroaryl je povezan na bilo koje raspoloživo mjesto u prstenu, na primjer, imidazolilni prsten se može povezati na jedan dušik prstena (tj. skupina imidazol-1-il) ili na jedan ugljik prstena (tj. skupina imidazol-2-il, imidazol-4-il ili imidazol-5-il).

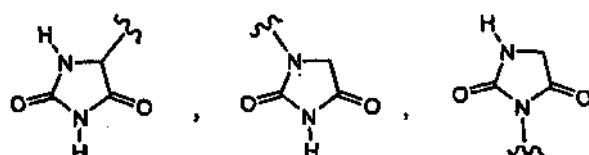
Jedan razred ovdje spomenutih skupina su heterocikličke skupine koje prikazuju, na primjer, formule u tablici 2B:

TABLICA 2B



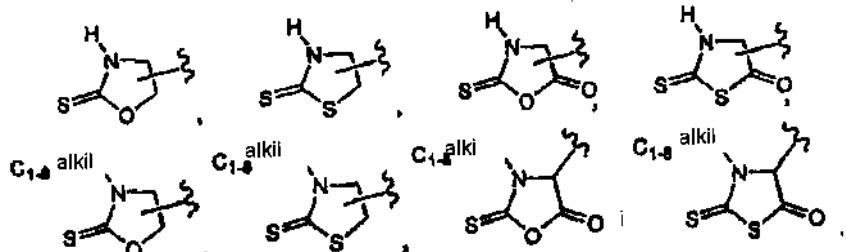
10

Porazumijeva se da svaka heterociklička skupina prikazana u TABLICAMA 2B do 2E mže biti povezana na svaki ugljikov ili dušikov atom prstena ukoliko je to moguće prema dotičnoj formuli, ako nije navedeno drugačije. Na primjer, 2,5-dioksoimidazolidinilna skupina može biti povezana na ugljik prstena ili na dva dušikova atoma prstena, čime se dobiju slijedeće formule:



Jedan razred ovdje spomenutih skupina su heterocikličke skupine koje prikazuju, na primjer, formule u TABLICI 2C.

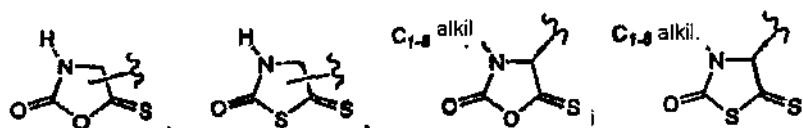
TABLICA 2C



20

Jedan razred ovdje spomenutih skupina su heterocikličke skupine koje prikazuju, na primjer, formule u TABLICI 2D.

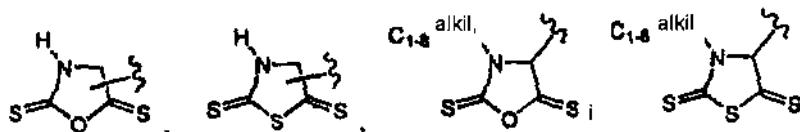
TABLICA 2D



25

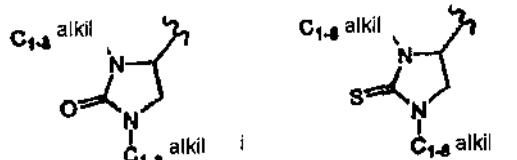
Jedan razred ovdje spomenutih skupina su heterocikličke skupine koje prikazuju, na primjer, formule u TABLICI 2E.

TABLICA 2E



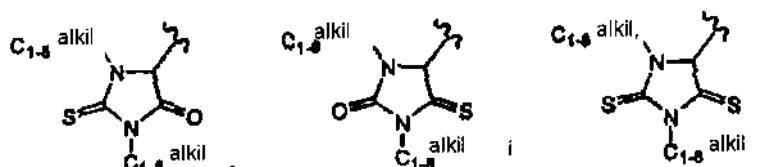
- 5 Jedan razred ovdje spomenutih skupina su heterocikličke skupine koje prikazuju, na primjer, formule u TABLICI 2F, pri čemu C<sub>1-6</sub>-alkilne skupine na dottičnim dušikovim atomima prstena mogu biti jednake ili različite.

TABLICA 2F



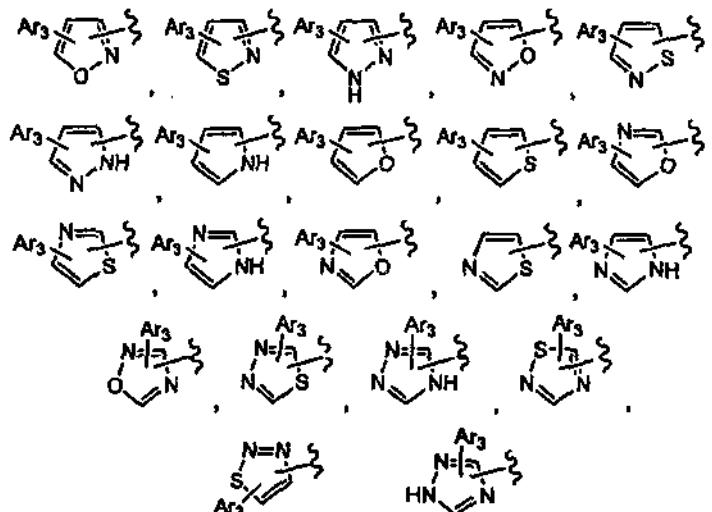
- 10 Jedan razred ovdje spomenutih skupina su heterocikličke skupine koje prikazuju, na primjer, formule u TABLICI 2G, pri čemu C<sub>1-6</sub>-alkilne skupine na dottičnim dušikovim atomima prstena mogu biti jednake ili različite.

TABLICA 2G



- 15 Jedan razred ovdje spomenutih skupina su heterocikličke skupine koje sadrže 5 atoma u aromatskom prstenu i prikazuju ih slijedeće formule iz TABLICE 3.

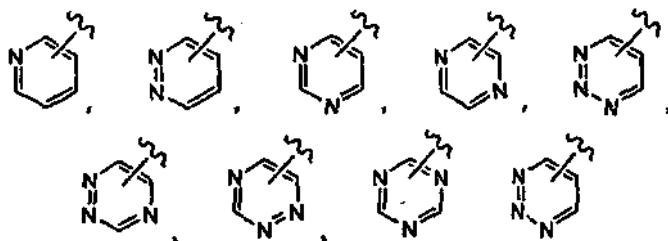
TABLICA 3



- 20 pri čemu 5-člani heteroaryl je povezan na bilo koji položaj u prstenu, na primjer, imidazolilni prsten može biti povezan na jedan dušik iz prstena (tj. skupina imidazol-1-il) ili na jedan ugljik prstena (tj. skupina imidazol-2-il, imidazol-4-il ili imidazol-5-il) i Ar<sub>3</sub> je povezan na bilo koji preostali dostupan atom prstena.

Jedan razred ovdje spomenutih skupina je 6-člani heteroaryl, na primjer 6-člani heteroarili prikazani u TABLICI 4:

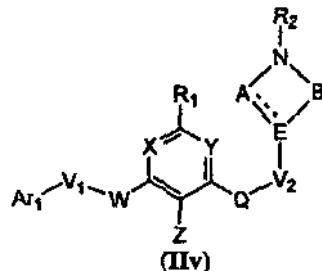
TABLICA 4



pri čemu heteroarilna skupina je povezana na bilo koji ugljik prstena.

5 U svim izvedbama D je N-R<sub>2</sub>.

Neke izvedbe predloženog izuma odnose se na spojeve u kojima D je N-R<sub>2</sub>i prikazuje ih formula (IIv):



pri čemu svaka varijabla u formuli (IIv) ima isto značenje kao što je ovdje opisano, *supra* i *infra*.

10

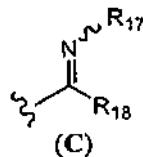
40

U nekim izvedbama spojevi imaju formulu (IIv) i R<sub>2</sub> je heteroaril koji sadrži 5 atoma u aromatskom prstenu i odabran je iz skupine prikazane u tablici 2A. U nekim izvedbama R<sub>2</sub> je 5-člani heteroaril prema potrebi supstituiran s 1 do 4 supstituenta odabrana iz skupine koju čine C<sub>1-5</sub>-acil, C<sub>1-5</sub>-aciloksi, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilamino, C<sub>1-4</sub>-alkil-karboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkiltiokarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, C<sub>1-4</sub>-alkiltioureil, C<sub>1-4</sub>-alkilureil, amino, karbo-C<sub>1-6</sub>-alkoksi, karboksamid, karboksi, cijano, C<sub>3-6</sub>-cikloalkil, C<sub>3-6</sub>-cikloalkil-C<sub>1-3</sub>-heteroalkilen, C<sub>2-8</sub>-dialkilamino, C<sub>2-6</sub>-dialkil-karboksamid, C<sub>2-6</sub>-dialktiokarboksamid, C<sub>2-6</sub>-dialkilsulfon-amid,

C<sub>1-4</sub>-alkiltioureil, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, C<sub>1-4</sub>-haloalkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, C<sub>1-4</sub>-haloalkiltio, halogen, heterocikl, hidroksil, hidroksil-amino i nitro. U nekim izvedbama R<sub>2</sub> je heteroaril odabran iz skupine koju prikazuje TABLICA 2A, ali nije ograničen samo na nju. U nekim izvedbama R<sub>2</sub> je 5-član heteroaril prema potrebi supstituiran s 1 do 4 supstituenta odabranu iz skupina koju čine C<sub>1-5</sub>-acil, C<sub>1-5</sub>-aciloksi, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilamino, C<sub>1-4</sub>-alkilkarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkiltiokarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkil-sulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, C<sub>1-4</sub>-alkiltioureil, C<sub>1-4</sub>-alkilureil, amino, karbo-C<sub>1-6</sub>-alkoksi, karboksamid, karboksi, cijano, C<sub>3-6</sub>-cikloalkil-C<sub>1-3</sub>-heteroalkilen, C<sub>2-8</sub> dialkilamino, C<sub>1-6</sub>-dialkil-karboksamid, C<sub>2-6</sub>-dialkiltiokarboksamid, C<sub>2-6</sub>-dialkilsulfon-amid, C<sub>1-4</sub>-alkil-tioureil, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, C<sub>1-4</sub>-haloalkil-sulfonil, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, C<sub>1-4</sub>-haloalkiltio, halogen, heterocikl, hidroksil, hidroksilamino i nitro. U nekim izvedbama R<sub>2</sub> je heterociklička skupina odabranu između skupina prikazanih u tablicama 2B do 2G.

Neke izvedbe predloženog izuma odnose se na spojeve formule (IIv) i R<sub>2</sub> je -Ar<sub>2</sub>-Ar<sub>3</sub>, pri čemu Ar<sub>2</sub> i Ar<sub>3</sub> su neovisno aril ili heteroaril prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranu iz skupine koju čine H, C<sub>1-5</sub>-acil, C<sub>1-5</sub>-aciloksi, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilkarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkiltiokarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, amino, karbo-C<sub>1-6</sub>-alkoksi, karboks-amid, karboksi, cijano, C<sub>3-6</sub>-cikloalkil, C<sub>2-6</sub>-dialkilkarboks-amid, C<sub>2-14</sub> haloalkoksi, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, halogen, hidroksil i nitro. U nekim izvedbama Ar<sub>2</sub> je heteroaril koji sadrži 5 atoma u aromatskom prstenu i odabran je iz skupine prikazane u tablici 3. U nekim izvedbama Ar<sub>2</sub> je heteroaril i Ar<sub>3</sub> je fenil. U nekim izvedbama, Ar<sub>2</sub> je fenil i Ar<sub>3</sub> je heteroaril (kao što je heteroaril odabran iz tablice 2A ili tablice 4, *supra*). U nekim izvedbama, heteroaril i fenil su prema potrebi supstituirani s 1 do 5 supstituenata odabranih iz skupine koju čine H, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkil-karboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, halogen, hidroksil, hidroksil i nitro.

Neke izvedbe predloženog izuma odnose se na spojeve formule (I) u kojoj D je N-R<sub>2</sub>. U nekim izvedbama R<sub>2</sub> ima formulu (C):



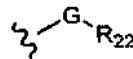
25

u kojoj:

R<sub>17</sub> je C<sub>1-8</sub>-alkil ili C<sub>3-7</sub>-cikloalkil; i R<sub>18</sub> je F, Cl, Br ili CN. U nekim izvedbama R<sub>17</sub> je C<sub>1-8</sub>-alkil i R<sub>18</sub> je F, Cl ili CN.

U nekim izvedbama R<sub>2</sub> je odabran iz skupine koju čine metoksikarbonil, etoksikarbonil, izo-propoksikarbonil, n-propoksikarbonil, n-butoksikarbonil, *terc*-butoksikarbonil, izo-butoksikarbonil i n-pentiloksikarbonil. U nekim izvedbama R<sub>2</sub> je izo-propoksikarbonil ili *terc*-butoksi-karbonil.

Neke izvedbe predloženog izuma odnose se na spojeve formule (I) u kojoj D je N-R<sub>2</sub>. U nekim izvedbama R<sub>2</sub> ima formulu (D):



(D)

35

u kojoj:

G je C(O), C(O)NR<sub>23</sub>, C(O)O, C(S), C(S)NR<sub>23</sub>, C(S)O, CR<sub>23</sub>R<sub>24</sub> ili S(O)<sub>2</sub>; gdje su R<sub>23</sub> i R<sub>24</sub> neovisno H ili C<sub>1-8</sub>-alkil; i R<sub>22</sub> je C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, fenil ili heteroaril prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih iz skupine koju čine C<sub>1-5</sub>-acil, C<sub>1-5</sub>-aciloksi, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilamino, C<sub>1-4</sub>-alkilkarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkiltiokarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, C<sub>1-4</sub>-alkiltioureil, C<sub>1-4</sub>-alkil-ureil, amino, karbo-C<sub>1-6</sub>-alkoksi, karboksamid, karboksi, cijano, C<sub>3-6</sub>-cikloalkil, C<sub>2-8</sub>-dialkilamino, C<sub>2-6</sub>-dialkil-karboksamid, C<sub>2-6</sub>-dialkiltiokarboksamid, C<sub>2-6</sub>-dialkilsulfon-amid, C<sub>1-4</sub>-alkiltioureil, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, C<sub>1-4</sub>-haloalkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, halogen, hidroksil, hidroksilamino i nitro.

45

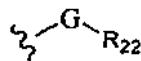
Neke izvedbe predloženog izuma odnose se na spojeve formule (I) u kojoj D je N-R<sub>2</sub>. U nekim izvedbama R<sub>2</sub> ima formulu (D) i R<sub>22</sub> je C<sub>1-8</sub>-alkil prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih iz skupine koju čine C<sub>1-5</sub>-acil, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-7</sub> alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilkarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkil-sulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>- alkiltio, karboksamid, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, C<sub>1-4</sub>-haloalkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, halogen i hidroksil. U nekim izvedbama, D je N-R<sub>2</sub> gdje R<sub>2</sub> ima formulu (D) (tj. -G-R<sub>22</sub>) i -G-R<sub>22</sub> je odabran iz skupine koju čine C(O)CH<sub>3</sub>, C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C(O)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, C(O)CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, C(O)NHCH<sub>3</sub>, C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C(O)NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(O)NHCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

C(O)N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C(O)NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> i  
CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

Neke izvedbe predloženog izuma odnose se na spojeve formule (I) u kojoj D je N-R<sub>22</sub>. U nekim izvedbama, R<sub>2</sub> ima  
5 formulu (D) i R<sub>22</sub> je fenil prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstiuēata odabranih iz skupine koju čine C<sub>1-5</sub>-acil,  
C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-7</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilkarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkil-sulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkil-tio,  
karboksamid, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, C<sub>1-4</sub>-halo-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-haloalkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, halogen i  
hidroksil.

10 Neke izvedbe predloženog izuma odnose se na spojeve formule (I) u kojoj D je N-R<sub>2</sub>. U nekim izvedbama R<sub>2</sub> ima  
formulu (D) i R<sub>22</sub> je heteroaril prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstiuēata odabranih iz skupina koju čine C<sub>1-5</sub>-acil,  
C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilkarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkil-sulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkil-tio,  
karboksamid, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, C<sub>1-4</sub>-halo-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-haloalkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, halogen i  
15 hidroksil. U nekim izvedbama R<sub>22</sub> je odabran iz skupine koju čine piridinil, piridazinil, pirimidinil i pirazinil. U nekim  
izvedbama R<sub>22</sub> je piridinil.

U nekim izvedbama, R<sub>2</sub> je skupina formule (D):



(D)

u kojoj:

20 G je -CR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>C(O)-, -C(O)-, -CR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>C(O)NR<sub>3</sub>-, -C(O)NR<sub>3</sub>-, -C(O)O-, -C(S)-, -C(S)NR<sub>3</sub>-, -C(S)O-, -CR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>- ili  
veza; pri čemu R<sub>3</sub> i R<sub>4</sub> su međusobno neovisno H ili C<sub>1-8</sub>-alkil; i

R<sub>22</sub> je H, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, fenil, heteroaril ili heterocikl, i svaki je prema potrebi supstituiran s 1 do 5  
supstiuēata odabranih iz skupine koju čine C<sub>1-5</sub>-acil, C<sub>1-5</sub>-aciloksi, C<sub>2-6</sub>-alkenil, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-7</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilamino,  
25 C<sub>1-4</sub>-alkilkarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkiltiokarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio,  
C<sub>1-4</sub>-alkiltioureil, C<sub>1-4</sub>-alkilureil, amino, karbo-C<sub>1-6</sub>-alkoksi, karboksamid, karboksi, cijano, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil,  
C<sub>2-8</sub>-dialkilamino, C<sub>2-6</sub>-dialkilkarboksamid, C<sub>2-6</sub>-dialkiltio-karboksamid, C<sub>2-6</sub>-dialkilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkiltio-ureil,  
30 C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, C<sub>1-4</sub>-haloalkil-sulfonil, C<sub>1-4</sub>-haloalkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, C<sub>1-4</sub>-halo-alkiltio, halogen,  
heteroaril, heterocikl, hidroksil, hidrosilamino, nitro, fenil, fenoksi i sulfonska kiselina, pri čemu svaki spomenuti  
C<sub>1-7</sub>-alkil, fenil i fenoksi je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstiuēata odabranih iz skupine koju čine C<sub>1-5</sub>-acil,  
C<sub>1-5</sub>-aciloksi, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilamino, C<sub>1-4</sub>-alkilkarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkiltio-karboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfon-  
35 amid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, C<sub>1-4</sub>-alkiltioureil, C<sub>1-4</sub>-alkil-ureil, amino, karbo-C<sub>1-6</sub>-alkoksi,  
karboksamid, karboksi, cijano, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, C<sub>2-8</sub>-dialkil-amino, C<sub>2-6</sub>-dialkil-karboksamid, C<sub>2-6</sub>-dialkiltiokarboksamid,  
C<sub>2-6</sub>-dialkil-sulfon-amid, C<sub>1-4</sub>-alkiltioureil, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, C<sub>1-4</sub>-haloalkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-haloalkilsulfonil,  
C<sub>1-4</sub>-haloalkil, C<sub>1-4</sub>-haloalkiltio, halogen, heterocikl, hidroksil, hidrosilamino i nitro.

35 U nekim izvedbama formula (D) je -C(O)OR<sub>22</sub>.

U nekim izvedbama formula (D) je -C(O)R<sub>22</sub>.

40 U nekim izvedbama formula (D) je -CR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>-R<sub>22</sub>.

U nekim izvedbama formula (D) je -R<sub>22</sub> (tj. -G- je veza).

45 U nekim izvedbama formula (D) je -S(O)<sub>2</sub>R<sub>22</sub>.

U nekim izvedbama formula (D) je -CR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>C(O)R<sub>22</sub>.

U nekim izvedbama formula (D) je -CR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>C(O)NR<sub>25</sub>R<sub>22</sub>.

50 U nekim izvedbama R<sub>2</sub> je -C(O)OR<sub>22</sub> i R<sub>22</sub> je C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, fenil, heteroaril ili heterocikl, i svaki je prema  
potrebi supstituiran s 1 do 5 supstiuēata odabranih iz skupine koju čine C<sub>2-6</sub>-alkenil, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-7</sub>-alkil,  
C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, amino, karbo-C<sub>1-6</sub>-alkoksi, karboksi, cijano, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, C<sub>2-8</sub>-dialkilamino, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi,  
C<sub>1-4</sub>-haloalkil, halogen, heteroaril, heterocikl, hidroksil, fenil, fenoksi i sulfonska kiselina, pri čemu svaki spomenuti  
55 C<sub>1-7</sub>-alkil, fenil i fenoksi je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstiuēata odabranih iz skupine koju čine amino,  
C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi i heterocikl.

U nekim izvedbama R<sub>2</sub> je -C(O)OR<sub>22</sub> i R<sub>22</sub> je C<sub>1-8</sub>-alkil ili C<sub>3-7</sub>-cikloalkil i svaki je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih iz skupine koju čine C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-7</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, karboksi, cijano, C<sub>3-7</sub>-ciklo-alkil, C<sub>2-8</sub>-dialkilamino, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, halogen, heteroaril, heterocikl, hidroksil, fenil, fenoksi i sulfonska kiselina.

5

U nekim izvedbama, R<sub>2</sub> je -C(O)OR<sub>22</sub> i R<sub>22</sub> je C<sub>1-8</sub>-alkil, ili C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, pri čemu spomenuti C<sub>3-7</sub>-cikloalkil je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih iz skupine koju čine C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-7</sub> alkil, karboksi, C<sub>2-8</sub>-dialkilamino i halogen.

10

U nekim izvedbama R<sub>2</sub> je -C(O)OR<sub>22</sub> i R<sub>22</sub> je C<sub>1-8</sub>-alkil ili C<sub>3-7</sub>-cikloalkil.

15

U nekim izvedbama R<sub>2</sub> je -C(O)R<sub>22</sub> i R<sub>22</sub> je C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, fenil, heteroaril, ili heterocikl i svaki je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih iz skupine koju čine C<sub>2-6</sub>-alkenil, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-7</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, amino, karbo-C<sub>1-6</sub>-alkoksi, karboksi, cijano, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, C<sub>2-8</sub>-dialkilamino, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, halogen, heteroaril, heterocikl, hidroksil, fenil, fenoksi i sulfonska kiselina, pri čemu svaki spomenuti C<sub>1-7</sub>-alkil, fenil i fenoksi je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih iz skupine koju čine amino, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi i heterocikl.

20

U nekim izvedbama R<sub>2</sub> je -C(O)R<sub>22</sub> i R<sub>22</sub> je C<sub>1-8</sub>-alkil, heteroaril ili heterocikl i svaki je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih iz skupine koju čine H, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-7</sub>-alkil, amino, karboksi, halogen, heteroaril, hidroksil, fenoksi i sulfonska kiselina, pri čemu spomenuti C<sub>1-7</sub>-alkil i fenoksi su prema potrebi supstituirani s 1 do 5 supstituenata odabranih iz skupina koju čine amino, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi i heterocikl.

25

U nekim izvedbama R<sub>2</sub> je -CH<sub>2</sub>R<sub>22</sub> ili -R<sub>22</sub> i R<sub>22</sub> je C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, fenil, heteroaril ili heterocikl i svaki je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih iz skupine koju čine C<sub>1-5</sub>-acil, C<sub>2-6</sub>-alkenil, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-7</sub> alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, amino, karbo-C<sub>1-6</sub>-alkoksi, karboksi, cijano, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, C<sub>2-8</sub> dialkilamino, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, halogen, heteroaril, heterocikl, hidroksil, fenil, fenoksi i sulfonska kiselina, pri čemu svaki spomenuti C<sub>1-7</sub>-alkil, fenil i fenoksi je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih iz skupine koju čine amino, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi i heterocikl.

30

U nekim izvedbama R<sub>2</sub> je -CH<sub>2</sub>R<sub>22</sub> ili -R<sub>22</sub>, i R<sub>22</sub> je C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil ili heteroaril i svaki je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih iz skupine koju čine C<sub>1-5</sub>-acil, C<sub>2-6</sub>-alkenil, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, karbo-C<sub>1-6</sub>-alkoksi, karboksi, cijano, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil i hidroksil.

35

R<sub>2</sub> je -S(O)<sub>2</sub>R<sub>22</sub> i R<sub>22</sub> je C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, fenil, heteroaril ili heterocikl i svaki je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih iz skupine koju čine C<sub>2-6</sub>-alkenil, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-7</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, amino, karbo-C<sub>1-6</sub>-alkoksi, karboksi, cijano, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, C<sub>2-8</sub>-dialkilamino, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, halogen, heteroaril, heterocikl, hidroksil, fenil, fenoksi i sulfonska kiselina, pri čemu svaki spomenuti C<sub>1-7</sub>-alkil, fenil i fenoksi je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih iz skupine koju čine amino, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi i heterocikl.

40

U nekim izvedbama R<sub>2</sub> je -S(O)<sub>2</sub>R<sub>22</sub> i R<sub>22</sub> je C<sub>1-8</sub>-alkil, ili heteroaril i spomenuti heteroaril je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 C<sub>1-7</sub>-alkila.

45

U nekim izvedbama R<sub>2</sub> je -CR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>C(O)R<sub>22</sub> i pri čemu R<sub>23</sub> i R<sub>24</sub> su međusobno neovisno H ili C<sub>1-8</sub>-alkil; i R<sub>22</sub> je C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, fenil, heteroaril ili heterocikl i svaki je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih iz skupine koju čine C<sub>2-6</sub>-alkenil, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-7</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, amino, karbo-C<sub>1-6</sub>-alkoksi, karboksi, cijano, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, C<sub>2-8</sub> dialkilamino, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, halogen, heteroaril, heterocikl, hidroksil, fenil, fenoksi i sulfonska kiselina, pri čemu svaki spomenuti C<sub>1-7</sub>-alkil, fenil i fenoksi je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih iz skupine koju čine amino, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi i heterocikl.

50

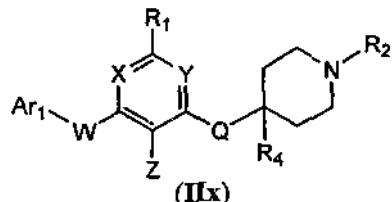
U nekim izvedbama R<sub>2</sub> je -CR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>C(O)R<sub>22</sub>, pri čemu R<sub>23</sub> i R<sub>23</sub> su međusobno neovisno H ili C<sub>1-8</sub>-alkil; i R<sub>22</sub> je fenil, heteroaril ili heterocikl i svaki je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih iz skupine koju čine C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-7</sub> alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, cijano, C<sub>2-8</sub>-dialkilamino, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, halogen, heteroaril i fenil.

55

R<sub>2</sub> je -CR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>C(O)NR<sub>25</sub>R<sub>22</sub>, pri čemu R<sub>23</sub>, R<sub>24</sub> i R<sub>25</sub> su međusobno neovisno H ili C<sub>1-8</sub>-alkil, R<sub>22</sub> je C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, fenil, heteroaril ili heterocikl i svaki je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih iz skupine koju čine C<sub>2-6</sub>-alkenil, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-7</sub> alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, amino, karbo-C<sub>1-6</sub>-alkoksi, karboksi, cijano, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, C<sub>2-8</sub>-dialkilamino, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi, C<sub>1-4</sub>-halo-alkil, halogen, heteroaril, heterocikl, hidroksil, fenil, fenoksi i sulfonska kiselina, pri čemu svaki spomenuti C<sub>1-7</sub>-alkil, fenil i fenoksi je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih iz skupine koju čine amino, C<sub>1-4</sub>-halo-alkoksi i heterocikl.

U nekim izvedbama R<sub>2</sub> je -CH<sub>2</sub>C(O)NHR<sub>22</sub>, pri čemu R<sub>22</sub> je fenil prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih iz skupine koju čine C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-7</sub> alkil, C<sub>1-4</sub>-haloalkil i halogen.

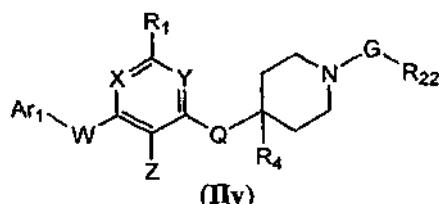
U nekim izvedbama, A i B su obadva -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, D je NR<sub>2</sub>, E je CR<sub>4</sub>, --- je jednostruka veza i V<sub>1</sub> i V<sub>2</sub> su obadva jednostrukе veze; ta se izvedba može predstaviti s formulom (IIx) kao što je dolje prikazano:



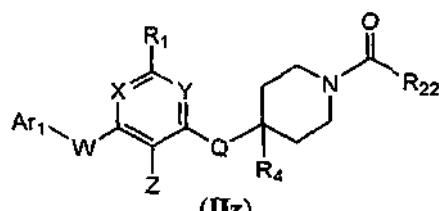
pri čemu svaka varijabla u formuli (IIx) ima isto značenje kao što je ovdje opisano, *supra* i *infra*. U nekim izvedbama spojevi imaju formulu (IIx) i W je NR<sub>5</sub>. U nekim izvedbama R<sub>5</sub> je H. U nekim izvedbama Z je cijano. U dalnjim izvedbama Q je NR<sub>6</sub>, O, S, S(O) ili S(O)<sub>2</sub>. Također, u dalnjim izvedbama, Q je NH ili O.

10

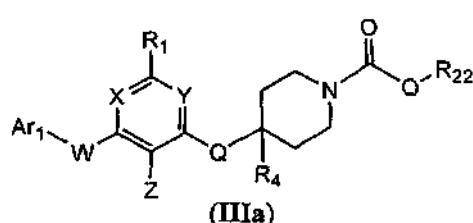
U nekim izvedbama, spojevi predloženog izuma imaju formulu (IIx) u kojoj R<sub>2</sub> ima formulu (D); te se izvedbe mogu predstaviti s formulom (IIy) kao što je dolje prikazano:



pri čemu svaka varijabla u formuli (IIy) ima isto značenje kao što je ovdje opisano, *supra* i *infra*. U nekim izvedbama G je C(O), C(O)NR<sub>3</sub>, C(O)O, C(S), C(S)NR<sub>3</sub>, C(S)O, CR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> ili S(O)<sub>2</sub>. U nekim izvedbama G je C(O) i može se predstaviti s formulom (IIz) kao što je dolje prikazano:



pri čemu svaka varijabla u formuli (IIz) ima isto značenje kao što je ovdje opisano, *supra* i *infra*. U nekim izvedbama G je C(O)O i može se predstaviti s formulom (IIIa) kao što je dolje prikazano:



20

pri čemu svaka varijabla u formuli (IIIa) ima isto značenje kao što je ovdje opisano, *supra* i *infra*.

U nekim izvedbama spojevi imaju formule (IIz) ili (IIIa) i R<sub>22</sub> je C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, fenil ili heteroaril prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih iz skupine koju čine C<sub>1-5</sub>-acil, C<sub>1-5</sub>-aciloksi, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-7</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilamino, C<sub>1-4</sub>-alkilkarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkil-tiokarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkil-sulfinil, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, C<sub>1-4</sub>-alkiltio-ureil, C<sub>1-4</sub>-alkilureil, amino, karbo-C<sub>1-6</sub>-alkoksi, karboks-amid, karboksi, cijano, C<sub>3-6</sub>-cikloalkil, C<sub>2-8</sub> dialkilamino, C<sub>2-6</sub>-dialkil-karboksamid, C<sub>2-6</sub>-dialkiliokarboksamid, C<sub>2-6</sub>-dialkilsulfon-amid, C<sub>1-4</sub>-alkiltioureil, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, C<sub>1-4</sub>-haloalkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-haloalkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, C<sub>1-4</sub>-haloalkiltio, halogen, hidroksil, hidroksilamino i nitro.

30

U nekim izvedbama spojevi imaju formule (IIz) ili (IIIa) i R<sub>22</sub> je C<sub>1-8</sub>-alkil prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih iz skupine koju čine C<sub>1-5</sub>-acil, C<sub>1-5</sub>-aciloksi, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-7</sub> alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilamino, C<sub>1-4</sub>-alkil-karboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkiltiokarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, C<sub>1-4</sub>-alkiltioureil, C<sub>1-4</sub>-alkilureil, amino, karbo-C<sub>1-6</sub>-alkoksi, karboksamid, karboksi, cijano, C<sub>3-6</sub>-cikloalkil, C<sub>2-8</sub>-dialkil-amino, C<sub>2-6</sub>-dialkilkarboksamid, C<sub>2-6</sub>-dialkiliokarboksamid, C<sub>2-6</sub>-dialkilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkiltioureil, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, C<sub>1-4</sub>-haloalkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-haloalkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-haloalkil,

35

$C_{1-4}$ -haloalkil,  $C_{1-4}$ -haloalkilsulfinit,  $C_{1-4}$ -haloalkilsulfonit,  $C_{1-4}$ -haloalkil,  $C_{1-4}$ -haloalkiltio, halogen, hidroksil, hidroksilamino i nitro.

U nekim izvedbama spojevi imaju formule (IIz) ili (IIIa) i  $R_{22}$  je fenil prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih iz skupine koju čine  $C_{1-5}$ -acil,  $C_{1-5}$ -aciloksi,  $C_{1-4}$ -alkoksi,  $C_{1-7}$  alkil,  $C_{1-4}$ -alkilamino,  $C_{1-4}$ -alkil-karboksamid,  $C_{1-4}$ -alkiltiokarboksamid,  $C_{1-4}$ -alkilsulfonamid,  $C_{1-4}$ -alkilsulfinit,  $C_{1-4}$ -alkilsulfonit,  $C_{1-4}$ -alkiltio,  $C_{1-4}$ -alkiltioureil,  $C_{1-4}$ -alkilureil, amino, karbo- $C_{1-6}$ -alkoksi, karboksamid, karboksi, cijano,  $C_{3-6}$ -cikloalkil,  $C_{2-8}$ -dialkil-amino,  $C_{2-6}$ -dialkiltiokarboksamid,  $C_{2-6}$ -dialkilsulfonamid,  $C_{1-4}$ -alkiltioureil,  $C_{1-4}$ -haloalkoksi,  $C_{1-4}$ -haloalkil,  $C_{1-4}$ -haloalkilsulfinit,  $C_{1-4}$ -haloalkilsulfonit,  $C_{1-4}$ -haloalkil,  $C_{1-4}$ -haloalkiltio, halogen, hidroksil, hidroksilamino i nitro. U nekim izvedbama fenil je supstituiran s 1 do 4 supstituenta odabrana iz skupine koju čine  $C_{1-5}$ -acil,  $C_{1-4}$ -alkoksi,  $C_{1-8}$ -alkil,  $C_{1-4}$ -alkilsulfinit,  $C_{1-4}$ -alkilsulfonit,  $C_{1-4}$ -alkiltio, karboksamid, karboksi,  $C_{3-7}$ -cikloalkil,  $C_{2-8}$  dialkilamino,  $C_{1-4}$ -haloalkoksi,  $C_{1-4}$ -halo-alkil,  $C_{1-4}$ -haloalkilsulfinit,  $C_{1-4}$ -haloalkilsulfonit,  $C_{1-4}$ -haloalkil,  $C_{1-4}$ -haloalkiltio i halogen. U nekim izvedbama, fenil je supstituiran s 1 to 4 supstituenta odabrana iz skupine koju čine  $C_{1-4}$ -alkilsulfonit,  $C_{1-4}$ -haloalkilsulfonit i halogen.

U nekim izvedbama spojevi imaju formule (IIz) ili (IIIa) i  $R_{22}$  je heteroaril prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih iz skupine koju čine  $C_{1-5}$ -acil,  $C_{1-5}$ -aciloksi,  $C_{1-4}$ -alkoksi,  $C_{1-7}$  alkil,  $C_{1-4}$ -alkilamino,  $C_{1-4}$ -alkil-karboksamid,  $C_{1-4}$ -alkiltiokarboksamid,  $C_{1-4}$ -alkilsulfon-amid,  $C_{1-4}$ -alkilsulfinit,  $C_{1-4}$ -alkilsulfonit,  $C_{1-4}$ -alkiltio,  $C_{1-4}$ -alkiltioureil,  $C_{1-4}$ -alkilureil, amino, karbo- $C_{1-6}$ -alkoksi, karboksamid, karboksi, cijano,  $C_{3-6}$ -cyloalkil,  $C_{2-8}$ -dialkil-amino,  $C_{2-6}$ -dialkiltiokarboksamid,  $C_{2-6}$ -dialkilsulfonamid,  $C_{1-4}$ -alkiltioureil,  $C_{1-4}$ -haloalkoksi,  $C_{1-4}$ -haloalkil,  $C_{1-4}$ -haloalkilsulfinit,  $C_{1-4}$ -haloalkilsulfonit,  $C_{1-4}$ -haloalkil,  $C_{1-4}$ -haloalkiltio, halogen, hidroksil, hidroksilamino i nitro. U nekim izvedbama heteroaril je supstituiran s 1 do 4 supstituenta odabrana iz skupine koju čine  $C_{1-5}$ -acil,  $C_{1-4}$ -alkoksi,  $C_{1-7}$ -alkil,  $C_{1-4}$ -alkilsulfinit,  $C_{1-4}$ -alkilsulfonit,  $C_{1-4}$ -alkiltio, karboksamid, karboksi,  $C_{3-7}$ -cikloalkil,  $C_{2-8}$ -dialkilamino,  $C_{1-4}$ -haloalkoksi,  $C_{1-4}$ -halo-alkil,  $C_{1-4}$ -haloalkilsulfinit,  $C_{1-4}$ -haloalkilsulfonit,  $C_{1-4}$ -haloalkil,  $C_{1-4}$ -haloalkiltio i halogen. U nekim izvedbama heteroaril je supstituiran s 1 do 4 supstituenta odabrana iz skupine koju čine  $C_{1-4}$ -alkilsulfonit,  $C_{1-4}$ -haloalkilsulfonit i halogen. U nekim izvedbama, heteroaril je 5-člani heteroaril, na primjer, kao što je prikazano u TABLICI 2A, *supra*. U nekim izvedbama, heteroaril je 6-člani heteroaril, na primjer, kao što je prikazano u TABLICI 4, *supra*. U nekim izvedbama heteroaril je odabran iz skupine koju čine piridinil, piridazinil, pirimidinil i pirazinil. U nekim izvedbama, heteroaril je piridinil.

U nekim izvedbama  $R_{22}$  je 1-metil-1H-imidazol-4-il ili 2,4-dimetil-tiazol-5-il.

U nekim izvedbama spojevi imaju formule (IIy), (IIx) ili (IIIa) i W je  $NR_5$ . U nekim izvedbama  $R_5$  je H. U nekim izvedbama, Z je cijano. U dalnjim izvedbama Q je  $NR_6$ , O, S, S(O) ili S(O)<sub>2</sub>. Također, u dalnjim izvedbama, Q je NH ili O.

Neke izvedbe predloženog izuma odnose se na spojeve formule (I) u kojoj D je O, S, S(O) ili S(O)<sub>2</sub>.

Neke izvedbe predloženog izuma odnose se na spojeve formule (I) u kojoj  $R_{23}$  i  $R_{24}$  su neovisno H ili  $C_{1-2}$ -alkil. U nekim izvedbama  $R_{23}$  i  $R_{24}$  su H.

U nekim izvedbama Z je odabran iz skupine koju čine  $C_{1-5}$ -acil,  $C_{1-8}$ -alkil,  $C_{2-6}$ -alkinil,  $C_{1-4}$ -alkilsulfonamid, amino, karbamimidoil, cijano,  $C_{3-7}$ -cikloalkil, heterocikl i hidroksikarbamimidoil, pri čemu svaki  $C_{1-8}$ -alkil,  $C_{3-7}$ -ciklo-alkil i heterocikl je prema potrebi supstituiran s 1, 2, 3 ili 4 skupine odabrane iz niza koji čine  $C_{1-5}$ -acil,  $C_{1-5}$ -acil-oksi,  $C_{1-4}$ -alkoksi,  $C_{1-7}$  alkil,  $C_{1-4}$ -alkilkarboksamid,  $C_{1-4}$ -alkilsulfonamid,  $C_{1-4}$ -alkilsulfinit,  $C_{1-4}$ -alkilsulfonit,  $C_{1-4}$ -alkiltio,  $C_{1-4}$ -alkilureil, amino,  $C_{1-2}$ -alkilamino,  $C_{1-4}$ -di-alkilamino, karbo- $C_{1-6}$ -alkoksi, karboksamid, karboksi, cijano, formil,  $C_{1-4}$ -haloalkoksi,  $C_{1-4}$ -haloalkilsulfinit,  $C_{1-4}$ -halo-alkilsulfonit,  $C_{1-4}$ -haloalkiltio, halogen, hidroksil, hidroksilamino i nitro, i pri čemu spomenuti  $C_{1-7}$ -alkil je prema potrebi supstituiran s amino.

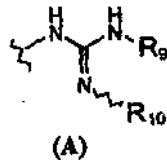
U nekim izvedbama, Z je odabran iz skupine koju čine  $C_{1-5}$ -acil,  $C_{1-8}$ -alkil,  $C_{2-6}$ -alkinil,  $C_{1-4}$ -alkilsulfonamid, amino, karbamimidoil, cijano,  $C_{3-7}$ -cikloalkil, heterocikl i hidroksikarbamimidoil, pri čemu spomenuti heterocikl je prema potrebi supstituiran sa - $CH_2NH_2$  skupinom.

U nekim izvedbama, Z je odabran iz skupine koju čine  $C(O)CH_3$ ,  $C(O)CH_2CH_3$ ,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $C\equiv CH$ ,  $NHS(O)_2CH_3$ , amino, karbamimidoil, cijano, ciklopropil, 4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il, 5-aminometil-4,5-dihidro-oksazol-2-il i hidroksikarb-amimidoil.

Neke izvedbe predloženog izuma odnose se na spojeve formule (I) u kojoj Z je odabran iz skupine koju čine  $C_{1-5}$ -acil,  $C_{1-4}$ -alkoksi,  $C_{1-8}$ -alkil,  $C_{1-4}$ -alkilkarboksamid,  $C_{1-4}$ -alkiltiokarboksamid,  $C_{1-4}$ -alkiltioureil,  $C_{1-4}$ -alkilureil, karboksamid, karboksi, cijano, formil, aril,  $C_{1-4}$ -haloalkil,  $C_{1-4}$ -haloalkilkarboksamid, heteroaril, hidroksil, hidroksil-amino, nitro i tetrazolil. U nekim izvedbama Z je odabran iz skupine koju čine formil,  $NHC(O)CH_3$ ,  $NHC(O)CH_2CH_3$ ,  $NHC(C)CH(CH_3)_2$ ,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $CH(CH_3)_2$ ,  $CH_2CH_2CH_2CH_3$ ,  $NHC(O)CF_3$ , karboksi, cijano,  $CF_3, CF_2CF_3$ , nitro i

1H-tetrazol-5-il. U nekim izvedbama Z je odabran iz skupine koju čine karboksi, CF<sub>3</sub>, nitro i 1H-tetrazol-5-il. U nekim izvedbama Z je cijano. Također, u dalnjim izvedbama, Z je formil [tj. -C(O)H].

Neke izvedbe predloženog izuma odnose se na spojeve formule (I) u kojoj Z ima formulu (A):



5

u kojoj:

R<sub>9</sub> je H, C<sub>1-8</sub>-alkil ili C<sub>3-7</sub>-cikloalkil; i R<sub>10</sub> je H, nitro ili nitril. U nekim izvedbama R<sub>9</sub> je H ili C<sub>1-8</sub>-alkil. Također, u dalnjim izvedbama R<sub>1</sub>, R<sub>7</sub> i R<sub>8</sub> su H.

10 U nekim izvedbama Ar<sub>1</sub> je fenil, naftil, piridil, benzo-furanil, pirazinil, piridazinil, pirimidinil, triazinil, kinolin, benzoksazol, benzotiazol, 1H-benzimidazol, izokinolin, kinazolin ili kinoksalin, i svaki je prema potrebi supstituiran s R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> i R<sub>15</sub>; pri čemu R<sub>11</sub> je odabran iz skupine koju čine C<sub>1-6</sub> acilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilamino, C<sub>1-6</sub>-alkilkarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, amino, karbamimidoil, karboksamid, karboksi, cijano, C<sub>2-6</sub>-dialkil-amino, halogen, heterocikl, heterocikl-oksi, heterocikl-karbonil, heteroaril, heteroarilkarbonil i sulfonamid, i pri čemu svaki C<sub>1-6</sub>-acilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkil-amino, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonamid, alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkil-tio, karbamimidoil, C<sub>2-6</sub>-dialkilamino, heterocikl, heterocikl-karbonil i heteroaril je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih neovisno iz skupine koju čine C<sub>1-6</sub>-acilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-7</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkil-karboks-amid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, karboksi, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil-oksi, C<sub>2-6</sub>-dialkilamino, C<sub>2-6</sub>-dialkilkarboksamid, heteroaril, heterocikl, hidroksil, fenil i fosfonooksi, pri čemu spomenuti svaki C<sub>1-7</sub>-alkil i C<sub>1-4</sub>-alkilkarboksamid je prema potrebi supstituiran s 1 to 5 supstituenata odabranih iz skupine koju čine C<sub>1-4</sub>-alkoksi i hidroksi; i

15 R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> i R<sub>15</sub> su međusobno neovisno odabrani iz skupine koju čine C<sub>1-6</sub>-acilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilamino, C<sub>1-4</sub>-alkilkarboksamid, C<sub>1-4</sub>-acilsulfon-amid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, amino, karb-amimidoil, karboksamid, cijano, C<sub>2-6</sub>-dialkilamino i halogen.

20

U nekim izvedbama Ar<sub>1</sub> je fenil ili naftil.

25 U nekim izvedbama Ar<sub>1</sub> je fenil prema potrebi supstituiran s R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> i R<sub>15</sub>; pri čemu R<sub>11</sub> je odabran iz skupine koju čine C<sub>1-6</sub>-acilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilamino, C<sub>1-6</sub>-alkilkarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkil-sulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, amino, karb-amimidoil, karboksamid, karboksi, cijano, C<sub>2-6</sub>-dialkilamino, halogen, heterocikl, heterocikl-oksi, heterocikl-karbonil, heteroaril, heteroarilkarbonil i sulfonamid, i pri čemu svaki C<sub>1-6</sub>-acilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilamino, C<sub>1-4</sub>-acilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, karb-amimidoil, C<sub>2-6</sub>-dialkilamino, heterocikl, heterocikl-karbonil, i heteroaril je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih neovisno iz skupine koju čine C<sub>1-6</sub>-acilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-7</sub> alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilkarboks-amid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, karboksi, C<sub>3-7</sub>-cikloalkiloksi, C<sub>2-6</sub>-dialkilamino, C<sub>2-6</sub>-dialkilkarboksamid, heteroaril, heterocikl, hidroksil, fenil i fosfonooksi, pri čemu spomenuti svaki C<sub>1-7</sub>-alkil i C<sub>1-4</sub>-alkilkarboksamid je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih iz skupine koju čine C<sub>1-4</sub>-alkoksi i hidroksi; i R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> i R<sub>15</sub> su međusobno neovisno odabrani iz skupine koju čine C<sub>1-6</sub>-acilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilamino, C<sub>1-4</sub>-alkilkarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, amino, karbamimidoil, karboksamid, cijano, C<sub>2-6</sub>-dialkilamino i halogen.

40

30 U nekim izvedbama Ar<sub>1</sub> je fenil prema potrebi supstituiran s R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> i R<sub>15</sub>; pri čemu R<sub>11</sub> je odabran iz skupine koju čine C<sub>1-6</sub>-acilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilamino, C<sub>1-6</sub> alkilkarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkil-sulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, karbamimidoil, karboksamid, karboksi, cijano, C<sub>2-6</sub>-dialkilamino, halogen, heterocikl, heterocikl-oksi, heterocikl-karbonil, heteroaril, heteroarilkarbonil i sulfonamid, i pri čemu svaki C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilamino, C<sub>1-6</sub> alkilkarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, karb-amimidoil, C<sub>2-6</sub>-dialkilamino, heterocikl, heterocikl-karbonil i heteroaril je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih neovisno iz skupine koju čine C<sub>1-6</sub>-acilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-7</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilkarboks-amid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, karboksi, C<sub>2-6</sub>-dialkilamino, C<sub>2-6</sub>-di-alkilkarboksamid, heteroaril, heterocikl, hidroksil, fenil i fosfonooksi, pri čemu svaki C<sub>1-7</sub>-alkil i C<sub>1-4</sub>-alkil-karboksamid je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih iz skupine koju čine C<sub>1-4</sub>-alkoksi i hidroksi; i R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> i R<sub>15</sub> su međusobno neovisno odabrani iz skupine koju čine C<sub>1-6</sub>-acilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilamino, C<sub>1-4</sub>-alkilkarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkil-sulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, amino, karb-amimidoil, karboksamid, cijano, C<sub>2-6</sub>-dialkilamino i halogen.

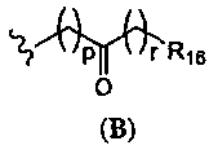
55

U nekim izvedbama  $\text{Ar}_1$  je fenil prema potrebi supstituiran s  $\text{R}_{11}$ ,  $\text{R}_{12}$ ,  $\text{R}_{13}$ ,  $\text{R}_{14}$  i  $\text{R}_{15}$ ; pri čemu  $\text{R}_{11}$  je odabran iz skupine koju čine  $\text{C}_{1-6}$ -acilsulfonamid,  $\text{C}_{1-4}$ -alkoksi,  $\text{C}_{1-8}$ -alkil,  $\text{C}_{1-4}$ -alkilamino,  $\text{C}_{1-6}$  alkilkarboksamid,  $\text{C}_{1-4}$ -alkil-sulfonamid,  $\text{C}_{1-4}$ -alkilsulfonil,  $\text{C}_{1-4}$ -alkiltio, karbamimidoil, karboksamid, karboksi, cijano,  $\text{C}_{2-6}$ -dialkilamino, halogen, heterocikl, heterocikl-oksi, heterocikl-karbonil, heteroaril, heteroarilkarbonil i sulfonamid, i pri čemu svaki  $\text{C}_{1-4}$ -alkoksi,  $\text{C}_{1-8}$ -alkil,  $\text{C}_{1-4}$ -alkilamino,  $\text{C}_{1-6}$  alkilkarboksamid,  $\text{C}_{1-4}$ -alkil-sulfonamid,  $\text{C}_{1-4}$ -alkilsulfonil,  $\text{C}_{1-4}$ -alkiltio, karbamimidoil,  $\text{C}_{2-6}$ -dialkilamino, heterocikl, heterocikl-karbonil i heteroaril je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstiuēnata odabranih neovisno iz skupine koju čine  $\text{C}_{1-6}$ -acilsulfonamid,  $\text{C}_{1-4}$ -alkoksi,  $\text{C}_{1-7}$  alkil,  $\text{C}_{1-4}$ -alkilkarboks-amid,  $\text{C}_{1-4}$ -alkilsulfonil, karboksi,  $\text{C}_{2-6}$ -dialkilamino,  $\text{C}_{2-6}$ -di-alkilkarboksamid, heteroaril, heterocikl, hidroksil, fenil i fosfonooksi, pri čemu svaki spomenuti  $\text{C}_{1-7}$ -alkil i  $\text{C}_{1-4}$ -alkil-karboksamid je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstiuēnata odabranih iz skupine koju čine  $\text{C}_{1-4}$ -alkoksi i hidroksi; i  $\text{R}_{12}$ ,  $\text{R}_{13}$ ,  $\text{R}_{14}$  i  $\text{R}_{15}$  su međusobno neovisno odabrani iz skupine koju čine  $\text{C}_{1-8}$ -alkil i halogen.

Neke izvedbe predloženog izuma odnose se na spojeve formule (I) u kojoj  $\text{Ar}_1$  je fenil. U nekim izvedbama fenil je prema potrebi supstituiran s  $\text{R}_{11}$ . U nekim izvedbama  $\text{R}_{11}$  je odabran iz skupine koju čine H,  $\text{C}_{1-5}$ -acil,  $\text{C}_{1-4}$ -alkoksi,

$\text{C}_{1-8}$ -alkil,  $\text{C}_{1-4}$ -alkilkarboksamid,  $\text{C}_{2-6}$ -alkinil,  $\text{C}_{1-4}$ -alkilsulfon-amid,  $\text{C}_{1-4}$ -alkilsulfonil,  $\text{C}_{1-4}$ -alkiltio, karboksamid,  $\text{C}_{3-7}$ -cikloalkil, halogen i sulfonamid. U nekim izvedbama  $\text{R}_{11}$  je odabran iz skupine koju čine  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ,  $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CCH}_3$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{NHCH}_3$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{NHCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ,  $(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{SCH}_3$ ,  $\text{SCH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{SCH}(\text{CH}_3)_2$  i  $\text{SCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ . U nekim izvedbama  $\text{R}_{11}$  je odabran iz skupine koju čine amino, arilsulfonil, karboksi, cijano,  $\text{C}_{3-7}$ -cikloalkil, halogen,  $\text{C}_{1-4}$ -haloalkoksi,  $\text{C}_{1-4}$ -haloalkil i  $\text{C}_{1-4}$ -haloalkiltio. U nekim izvedbama,  $\text{R}_{11}$  je odabran iz skupine koju čine fenilsulfonil, ciklopropil, ciklobutil, ciklo-pentil, cikloheksil, Cl, F, Br, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, SCF<sub>3</sub>, SCHF<sub>2</sub> i SCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>. U nekim izvedbama,  $\text{R}_{11}$  je odabran iz skupine koju čine heterocikl, heteroaril,  $\text{C}_{4-7}$ -okso-cikloalkil, fenoksi i fenil. U nekim izvedbama  $\text{R}_{11}$  je odabran iz skupine koju čine morfolin-4-il, tio-morfolin-4-il, 1-okso-1 $\lambda^4$ -tiomorfolin-4-il, 1,1-diokso-1 $\lambda^6$ -tiomorfolin-4-il, piperazin-1-il, 4-metil-piperazin-1-il, 4-etyl-piperazin-1-il, 4-propil-piperazin-1-il, piperidin-1-il, pirolidin-1-il, 2,5-diokso-imidazolidin-4-il, 2,4-diokso-tiazolidin-5-il, 4-okso-2-tiokso-tiazolidin-5-il, 3-metil-2,5-diokso-imid-azolidin-4-il, 3-metil-2,4-diokso-tiazolidin-5-il, 3-metil-4-okso-2-tiokso-tiazolidin-5-il, 3-etyl-2,5-dioksoimidazolidin-4-il, 3-etyl-2,4-diokso-tiazolidin-5-il i 3-etyl-4-okso-2-tiokso-tiazolidin-5-il. U nekim izvedbama  $\text{R}_{11}$  je odabran iz skupine koju čine 1H-imidazol-4-il, [1,2,4]triazol-1-il, [1,2,3]triazol-1-il, [1,2,4]triazol-4-il, pirol-1-il, pirazol-1-il, 1H-pirazol-3-il, imidazol-1-il, oksazol-5-il, oksazol-2-il, [1,3,4]oksadiazol-2-il, [1,3,4]-tiadiazol-2-il, [1,2,4]oksadiazol-3-il, [1,2,4]tiadiazol-3-il, tetrazol-1-il, pirimidin-5-il, pirimidin-2-il, pirimidin-4-il, piridazin-3-il, piridazin-4-il, pirazin-2-il, 1,3-diokso-1,3-dihidro-izoindol-2-il i [1,2,3]tiadiazol-4-il. U nekim izvedbama  $\text{R}_{11}$  je  $\text{C}_{1-8}$ -alkil ili  $\text{C}_{1-4}$ -alkoksi prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstiuēnata odabranih neovisno iz skupine koju čine  $\text{C}_{1-4}$ -alkoksi,  $\text{C}_{1-4}$ -alkilkarboks-amid,  $\text{C}_{1-4}$ -alkilsulfonamid,  $\text{C}_{1-4}$ -alkilsulfonil,  $\text{C}_{1-4}$ -alkil-sulfonil,  $\text{C}_{1-4}$ -alkiltio, karbo- $\text{C}_{1-6}$ -alkoksi, karboksamid, karboksi, cijano, heterocikl, hidroksil i fenil. U nekim izvedbama  $\text{R}_{11}$  je  $\text{C}_{1-4}$ -alkilsulfonil prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstiuēnata odabranih neovisno iz skupine koju čine  $\text{C}_{1-4}$ -alkoksi, karboksamid, heteroaril, heterocikl i fenil. U nekim izvedbama,  $\text{C}_{1-4}$ -alkilsulfonil je supstiuēnata odabranih neovisno iz skupine koju čine 1H-imidazol-4-il, [1,2,4]triazol-1-il, [1,2,3]-triazol-1-il, [1,2,4]triazol-4-il, pirol-1-il, pirazol-1-il, 1H-pirazol-3-il, imidazol-1-il, oksazol-5-il, oksazol-2-il, [1,3,4]oksadiazol-2-il, [1,3,4]tiadiazol-2-il, [1,2,4]oksa-diazol-3-il, [1,2,4]tiadiazol-3-il, tetrazol-1-il, pirimidin-5-il, pirimidin-2-il, pirimidin-4-il, piridazin-3-il, piridazin-4-il, pirazin-2-il, 1,3-diokso-1,3-dihidro-izo-indol-2-il i [1,2,3]tiadiazol-4-il. U nekim izvedbama,  $\text{R}_{11}$  je arilsulfonil, heteroaril, fenoksi ili fenil prema potrebi supstiuēnata odabranih neovisno iz skupine koju čine  $\text{C}_{1-5}$ -acil,  $\text{C}_{1-4}$ -alkoksi,  $\text{C}_{1-8}$ -alkil,  $\text{C}_{1-4}$ -alkilsulfonamid,  $\text{C}_{1-4}$ -alkilsulfonil,  $\text{C}_{1-4}$ -alkilsulfonil,  $\text{C}_{1-4}$ -alkiltio, karboksamid, karboksi, cijano, halogen,  $\text{C}_{1-4}$ -halo-alkoksi,  $\text{C}_{1-4}$ -haloalkil,  $\text{C}_{1-4}$ -haloalkiltio i hidroksil. U nekim izvedbama,  $\text{R}_{11}$  je arilsulfonil, heteroaril, fenoksi ili fenil prema potrebi supstiuēnata odabranih neovisno iz skupine koju čine  $\text{C}_{1-4}$ -alkoksi,  $\text{C}_{1-8}$ -alkil, cijano, halogen,  $\text{C}_{1-4}$ -haloalkoksi,  $\text{C}_{1-4}$ -haloalkil i hidroksil.

Neke izvedbe predloženog izuma odnose se na spojeve formule (I) u kojoj  $\text{Ar}_1$  je fenil. U nekim izvedbama, fenil je prema potrebi supstiuēnata odabranih neovisno iz skupine koju čine  $\text{R}_{11}$ . U nekim izvedbama,  $\text{R}_{11}$  je skupina formule (B):

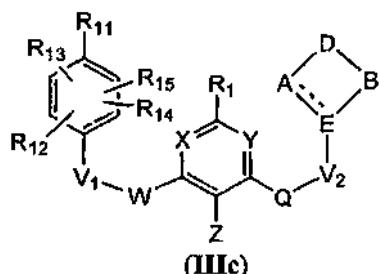


u kojoj:

"p" i "r" su neovisno 0, 1, 2 ili 3; i  $R_{16}$  je H, C<sub>1-5</sub>-acil, C<sub>2-6</sub>-alkenil, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilkarboksamid, C<sub>2-6</sub>-alkinil, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonamid, karbo-C<sub>1-6</sub>-alkoksi, karboks-amid, carboksi, cijano, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, C<sub>2-6</sub>-dialkilkarboks-amid, halogen, heteroaril ili fenil, i pri čemu heteroaril ili fenil može biti prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstiuennata odabranih neovisno iz skupine koju čine C<sub>1-4</sub>-alkoksi, amino, C<sub>1-4</sub>-alkilamino, C<sub>2-6</sub>-alkinil, C<sub>2-8</sub>-dialkilkil-amino, halogen, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi, C<sub>1-4</sub>-haloalkil i hidroksil. U nekim izvedbama, p = 0 i r = 0. U nekim izvedbama,  $R_{16}$  je heteroaril ili fenil prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstiuennata odabranih neovisno iz skupina koju čine C<sub>1-4</sub>-alkoksi, amino, C<sub>1-4</sub>-alkilamino, C<sub>2-6</sub>-alkinil, C<sub>2-8</sub>-dialkilkil-amino, halogen, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi, C<sub>1-4</sub>-haloalkil i hidroksil. U nekim izvedbama, heteroaril je odabran iz skupine koju čine 1H-imidazol-4-il, [1,2,4]triazol-1-il, [1,2,3]triazol-1-il, [1,2,4]triazol-4-il, pirol-1-il, pirazol-1-il, 1H-pirazol-3-il, imidazol-1-il, oksazol-5-il, oksazol-2-il, [1,3,4]oksa-diazol-2-il, [1,3,4]tiadiazol-2-il, [1,2,4]oksdiazol-3-il, [1,2,4]tiadiazol-3-il, tetrazol-1-il, pirimidin-5-il, pirimidin-2-il, pirimidin-4-il, piridazin-3-il, piridazin-4-il, pirazin-2-il, 1,3-diokso-1,3-dihidro-izoindol-2-il i [1,2,3]tiadiazol-4-il. U nekim izvedbama, p = 0 i r = 1. U nekim izvedbama,  $R_{16}$  je karbo-C<sub>1-6</sub>-alkoksi ili carboksi. U nekim izvedbama, p = 2 i r = 1. U nekim izvedbama,  $R_{16}$  je H, C<sub>1-5</sub>-acil ili C<sub>1-8</sub>-alkil.

Neke izvedbe predloženog izuma odnose se na spojeve formule (I) u kojoj Ar<sub>1</sub> je fenil. U nekim izvedbama, fenil je prema potrebi supstituiran s R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> i R<sub>15</sub>. U nekim izvedbama, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> i R<sub>15</sub> su neovisno odabranii iz skupine koju čine H, C<sub>1-5</sub>-acil, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilkarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkilureil, karbo-C<sub>1-6</sub>-alkoksi, carboksamid, carboksi, cijano, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, halogen, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi i C<sub>1-4</sub>-haloalkil.

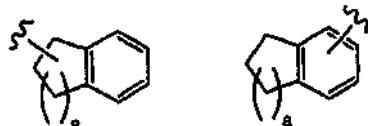
Neke izvedbe predloženog izuma odnose se na spojeve formule (I) u kojoj Ar<sub>1</sub> je fenil i R<sub>11</sub> je supstituiran u para položaju na fenilu; te se izvedbe mogu predstaviti s formulom (IIIc) kao što je dolje prikazano:



pri čemu svaka varijabla u formuli (IIIc) ima isto značenje kao što je ovdje opisano, *supra* i *infra*.

Neke izvedbe predloženog izuma odnose se na spojeve formule (I) u kojoj Ar<sub>1</sub> je fenil i dvije susjedne R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> i R<sub>15</sub> skupine zajedno s atomima na koje su one povezane tvore 5-, 6- ili 7-članu cikloalkilnu, ciklo-alkenilnu ili heterocikličku skupinu kondenziranu s Ar<sub>1</sub>, pri čemu 5-, 6- ili 7-člana skupina je prema potrebi supstituirana s halogenom. U nekim izvedbama, fenil i dvije susjedne skupine R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> i R<sub>15</sub> tvore 5-, 6- ili 7-člani cikloalkil kako je prikazano u tablici 5:

TABLICA 5



pri čemu "a" je 1, 3 ili 3, čime se dobije 5-, 5- ili 7-člani cikloalkil kondenziran zajedno s fenilnom skupinom, gdje su dva ugljika prstena podijeljena između cikloalkilne i fenilne skupine. U nekim izvedbama, 1, 2 ili 3 ugljika prstena su zamjenjena s heteroatom odabran između, ali ne ograničavajući se samo na O, S i N, pri čemu N je supstituiran s H ili C<sub>1-4</sub>-alkilom. U nekim izvedbama, dvije susjedne skupine tvore 5-članu heterocikličku skupinu s fenilnom skupinom. U nekim izvedbama, 5-člana heterociklička skupina zajedno s fenilnom skupinom je skupina 2,3-dihidro-benzofuran-5-il ili benzo[1,3]dioksol-5-il. U nekim izvedbama, dvije susjedne skupine s fenilnom skupinom tvore 6-članu heterocikličku skupinu. U nekim izvedbama, 6-člana heterociklička skupina zajedno s fenilnom skupinom je skupina 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioksin-6-il ili 2,3-dihidro-benzo-[1,,4]dioksin-2-il. U nekim izvedbama, dvije susjedne skupine s fenilnom skupinom tvore 7-članu heterocikličku skupinu. U nekim izvedbama, 7-člana heterociklička skupina zajedno s fenilnom skupinom je skupina 3,4-dihidro-2H-banzo-[1,4]di-oxepin-7-il.

U nekim izvedbama Ar<sub>1</sub> je piridil, benzofuranyl, pirazinil, piridazinil, pirimidinil, triazinil, kinolin, benzoksazol, benzotiazol, 1H-benzimidazol, izokinolin, kinazolin ili kinoksalin.

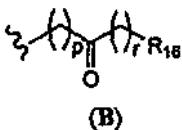
U nekim izvedbama, Ar<sub>1</sub> je piridil prema potrebi supstituiran s R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub> i R<sub>14</sub>; pri čemu R<sub>11</sub> je odabran iz skupine koju čine C<sub>1-6</sub>-acilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilamino, C<sub>1-6</sub>-alkilkarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkil-sulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, amino, karb-amimidoil, karboksamid, karboil, cijano, C<sub>2-6</sub>-dialkilamino, halogen, heterocikl, heterocikl-oksi, heterocikl-karbonil, heteroaril i sulfonamid, i pri čemu svaki C<sub>1-6</sub>-acilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilamino, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonamid, alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, karbamimidoil, C<sub>2-6</sub>-dialkiloamin, heterocikl, heterocikl-karbonil i heteroaril je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih neovisno iz skupine koju čine C<sub>1-6</sub>-acilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-7</sub> alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilkarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, karboksi, C<sub>3-7</sub>-cikloalkiloksi, C<sub>2-6</sub>-dialkilamino, C<sub>2-6</sub>-dialkil-karboksamid, heteroaril, heterocikl, hidroksil, fenil i fosfonooksi, pri čemu svaki spomenuti C<sub>1-7</sub>-alkil i C<sub>1-4</sub>-alkil-karboksamid je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih iz skupine koju čine C<sub>1-4</sub>-alkoksi i hidroksi; i R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub> i R<sub>14</sub> su međusobno neovisno odabrani iz skupine koju čine C<sub>1-6</sub>-acilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilamino, C<sub>1-4</sub>-alkilkarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkil-sulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, amino, karb-amimidoil, karboksamid, cijano, C<sub>2-6</sub>-dialkilamino i halogen.

U nekim izvedbama, Ar<sub>1</sub> je piridil prema potrebi supstituiran s R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub> i R<sub>14</sub>; pri čemu R<sub>11</sub> je odabran iz skupine koju čine C<sub>1-6</sub> acilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilamino, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, amino, C<sub>2-6</sub>-dialkilamino, halogen, heterocikl i sulfonamid, i pri čemu svaki C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilamino, alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, C<sub>2-6</sub>-dialkilamino i heterocikl je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih neovisno iz skupina koju čine C<sub>1-6</sub> acilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>3-7</sub>-cikloalkiloksi, hetero-aril, hidroksil, fenil i fosfonooksi; i R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub> i R<sub>14</sub> su međusobno neovisno odabrani iz skupine koju čine C<sub>1-6</sub>-acil-sulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilamino, C<sub>1-4</sub>-alkilkarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, amino, karbamimidoil, karboksamid, cijano, C<sub>2-6</sub>-dialkilamino i halogen.

U nekim izvedbama, Ar<sub>1</sub> je piridil prema potrebi supstituiran s R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub> i R<sub>14</sub>; pri čemu R<sub>11</sub> je odabran iz skupine koju čine C<sub>1-6</sub> acilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilamino, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, amino, C<sub>2-6</sub>-dialkilamino, halogen, heterocikl i sulfonamid, i pri čemu svaki C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilamino, alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, C<sub>2-6</sub>-dialkilamino i heterocikl je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih neovisno iz skupine koju čine C<sub>1-6</sub>-acilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>3-7</sub>-cikloalkiloksi, hetero-aril, hidroksil, fenil i fosfonooksi; i R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub> i R<sub>14</sub> su međusobno neovisno odabrani iz skupine koju čine C<sub>1-8</sub>-alkil i halogen. Neke izvedbe predloženog izuma odnose se na spojeve formule (I) u kojoj Ar<sub>1</sub> je piridil, benzofuranil, pirazinil, piridazinil, pirimidinil, triazinil, kinolin, benzoksazol, benzotiazol, 1H-benzimidazol, izokinolin, kinazolin ili kinoksalin. U nekim izvedbama, piridil, benzofuranil, pirazinil, piridazinil, pirimidinil, triazinil, kinolin, benzoksazol, benzotiazol, 1H-benzimidazol, izokinolin, kinazolin ili kinoksalin je prema potrebi supstituiran s R<sub>11</sub>. U nekim izvedbama, R<sub>11</sub> je odabran iz skupine koju čine C<sub>1-5</sub>-acil, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilkarboksamid, C<sub>2-6</sub>-alkinil, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkil-sulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, karboksamid, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, halogen i sulfonamid. U nekim izvedbama, R<sub>11</sub> je odabran iz skupine koju čine C(O)CH<sub>3</sub>, C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C(O)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>, C(O)NHCH<sub>3</sub>, C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C(O)NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(O)NHCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CCH, S(O)<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, S(O)<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, S(O)<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, S(O)<sub>2</sub>NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, S(O)<sub>2</sub>NHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, S(O)CH<sub>3</sub>, S(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, S(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, S(O)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, S(O)CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>, S(O)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, S(O)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, S(O)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> i SCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. U nekim izvedbama, R<sub>11</sub> je odabran iz skupine koju čine amino, arilsulfonil, karboksi, cijano, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, halogen, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi, C<sub>1-4</sub>-haloalkil i C<sub>1-4</sub>-haloalkiltio. U nekim izvedbama, R<sub>11</sub> je odabran iz skupine koju čine fenilsulfonil, ciklopropil, ciklobutil, ciklopentil, cikloheksil, Cl, F, Br, OCF<sub>3</sub>, OCBF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, SCF<sub>3</sub>, SCBF<sub>2</sub> i SCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>. U nekim izvedbama, R<sub>11</sub> je odabran iz skupine koju čine heterocikl, heteroaril, C<sub>4-7</sub>-okso-cikloalkil, fenoksi i fenil. U nekim izvedbama, R<sub>11</sub> je odabran iz skupine koju čine morfolin-4-il, tio-morfolin-4-il, 1-okso-1λ<sup>4</sup>-tiomorfolin-4-il, 1,1-diokso-1λ<sup>6</sup>-tiomorfolin-4-il, piperazin-1-il, 4-metil-piperazin-1-il, 4-etil-piperazin-1-il, 4-propil-piperazin-1-il, piperidin-1-il, pirolidin-1-il, 2,5-diokso-imidazolidin-4-il, 2,4-diokso-tiazolidin-5-il, 4-okso-2-tiokso-tiazolidin-5-il, 3-metil-2,5-diokso-imidazolidin-4-il, 3-metil-2,4-diokso-tia-zolidin-5-il, 3-metil-4-okso-2-tiokso-tiazolidin-5-il, 3-etyl-2,5-dioksoimidazolidin-4-il, 3-etyl-2,4-diokso-tiazolidin-5-il i 3-etyl-4-okso-2-tiokso-tiazolidin-5-il. U nekim izvedbama, R<sub>11</sub> je odabran iz skupine koju čine 1H-imid-azol-4-il, [1,2,4]triazol-1-il, [1,2,3]triazol-1-il, [1,2,4]-triazol-4-il, pirol-1-il, pirazol-1-il, 1H-pirazol-3-il, imidazol-1-il, oksazol-5-il, oksazol-2-il, [1,3,4]oksadiazol-2-il, [1,3,4]-tiadiazol-2-il, [1,2,4]oksadiazol-3-il, [1,2,4]-tiadiazol-3-il, tetrazol-1-il, pirimidin-5-il, pirimidin-2-il, pirimidin-4-il, piridazin-3-il, piridazin-4-il, pirazin-2-il, 1,3-di-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il i 1,2,3]tiadiazol-4-il. U nekim izvedbama R<sub>11</sub> je C<sub>1-8</sub>-alkil ili C<sub>1-4</sub>-alkoksi, prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih neovisno iz skupine koju čine C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-4</sub>-alkilkarboks-amid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkil-sulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, karbo-C<sub>1-6</sub>-alkoksi, karboksamid, karboksi, cijano, heterocikl, hidroksil i fenil. U nekim izvedbama R<sub>11</sub> je C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih neovisno iz skupine koju čine C<sub>1-4</sub>-alkoksi, karboksamid, heteroaril, heterocikl i fenil. U nekim izvedbama C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil je supstituiran s heteroarilnom skupinom. U nekim izvedbama, heteroaril je odabran iz skupine koju čine 1H-imidazol-4-il, [1,2,4]-triazol-1-il, [1,2,3]triazol-1-il, [1,2,4]triazol-4-il,

pirol-1-il, pirazol-1-il, 1H-pirazol-3-il, imidazol-1-il, oksazol-5-il, oksazol-2-il, [1,3,4]oksadijazol-2-il, [1,2,4]oksadijazol-3-il, [1,2,4]tiadijazol-3-il, tetrazol-1-il, pirimidin-5-il, pirimidin-2-il, pirimidin-4-il, piridazin-3-il, piridazin-4-il, pirazin-2-il, 1,3-di-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il i [1,2,3]tiadijazol-4-il. U nekim izvedbama  $R_{11}$  je arilsulfonil, heteroaril, fenoksi ili fenil prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih neovisno iz skupine koju čine  $C_{1-5}$ -acil,  $C_{1-4}$ -alkoksi,  $C_{1-8}$ -alkil  $C_{1-4}$ -alkilsulfonamid,  $C_{1-4}$ -alkilsulfonil,  $C_{1-4}$ -alkilsulfonil,  $C_{1-4}$ -alkiltio, karboksamid, karboksi, cijano, halogen,  $C_{1-4}$ -haloalkoksi,  $C_{1-4}$ -haloalkil,  $C_{1-4}$ -halo-alkiltio i hidroksil. U nekim izvedbama  $R_{11}$  je arilsulfonil, heteroaril, fenoksi ili fenil prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih neovisno iz skupine koju čine  $C_{1-4}$ -alkoksi,  $C_{1-8}$ -alkil, cijano, halogen,  $C_{1-4}$ -haloalkoksi,  $C_{1-4}$ -haloalkil i hidroksil.

- 10 Neke izvedbe predloženog izuma odnose se na spojeve formule (I) u kojoj  $Ar_1$  je piridil, benzofuranil, pirazinil, piridazinil, pirimidinil, triazinil, kinolin, benzoksazol, benzotiazol, 1H-benzimidazol, izokinolin, kinazolin ili kinoksalin. U nekim izvedbama, piridil, benzofuranil, pirazinil, piridazinil, pirimidinil, triazinil, kinolin, benzoksazol, benzotiazol, 1H-benzimidazol, izokinolin, kinazolin ili kinoksalin je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih neovisno iz skupine koju čine  $C_{1-4}$ -alkoksi, amino,  $C_{1-4}$ -alkilamino,  $C_{2-6}$ -alkinil,  $C_{2-8}$ -dialkil-amino, halogen,  $C_{1-4}$ -haloalkoksi,  $C_{1-4}$ -haloalkil i hidroksil. U nekim izvedbama,  $p = 0$  i  $r = 0$ . U nekim izvedbama,  $R_{16}$  je heteroaril ili fenil prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih neovisno iz skupine koju čine  $C_{1-4}$ -alkoksi, amino,  $C_{1-4}$ -alkilamino,  $C_{2-6}$ -alkinil,  $C_{2-8}$ -dialkil-amino, halogen,  $C_{1-4}$ -haloalkoksi,  $C_{1-4}$ -haloalkil i hidroksil. U nekim izvedbama, heteroaril je odabran iz skupine koju čine 1H-imidazol-4-il, [1,2,4]triazol-1-il, [1,2,3]triazol-1-il, [1,2,4]triazol-4-il, pirol-1-il, pirazol-1-il, 1H-pirazol-3-il, imidazol-1-il, oksazol-5-il, oksazol-2-il, [1,3,4]oksadijazol-2-il, [1,3,4]tiadijazol-3-il, [1,2,4]tiadijazol-3-il, tetrazol-1-il, pirimidin-5-il, pirimidin-2-il, pirimidin-4-il, piridazin-3-il, piridazin-4-il, pirazin-2-il, 1,3-diokso-1,3-dihidro-izoindol-2-il i [1,2,3]tiadijazol-4-il. U nekim izvedbama,  $p = 0$  i  $r = 1$ . U nekim izvedbama  $R_{16}$  je karbo- $C_{1-6}$ -alkoksi ili karboksi. U nekim izvedbama,  $p = 2$  i  $r = 1$ . U nekim izvedbama,  $R_{16}$  je H,  $C_{1-5}$ -acil ili  $C_{1-8}$ -alkil.



15

u kojoj:

- "p" i "r" su neovisno 0, 1, 2 ili 3; i  $R_{16}$  je H,  $C_{1-5}$ -acil,  $C_{2-6}$ -alkenil,  $C_{1-8}$ -alkil,  $C_{1-4}$ -alkilkarboksamid,  $C_{2-6}$ -alkinil,  $C_{1-4}$ -alkilsulfonamid, karbo- $C_{1-6}$ -alkoksi, karboks-amid, karboksi, cijano,  $C_{3-7}$ -cikloalkil,  $C_{2-6}$ -dialkilkarboks-amid, halogen, heteroaril ili fenil, i pri čemu heteroaril ili fenil može biti prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih neovisno iz skupine koju čine  $C_{1-4}$ -alkoksi, amino,  $C_{1-4}$ -alkilamino,  $C_{2-6}$ -alkinil,  $C_{2-8}$ -dialkil-amino, halogen,  $C_{1-4}$ -haloalkoksi,  $C_{1-4}$ -haloalkil i hidroksil. U nekim izvedbama,  $p = 0$  i  $r = 0$ . U nekim izvedbama,  $R_{16}$  je heteroaril ili fenil prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih neovisno iz skupine koju čine  $C_{1-4}$ -alkoksi, amino,  $C_{1-4}$ -alkilamino,  $C_{2-6}$ -alkinil,  $C_{2-8}$ -dialkil-amino, halogen,  $C_{1-4}$ -haloalkoksi,  $C_{1-4}$ -haloalkil i hidroksil. U nekim izvedbama, heteroaril je odabran iz skupine koju čine 1H-imidazol-4-il, [1,2,4]triazol-1-il, [1,2,3]triazol-1-il, [1,2,4]triazol-4-il, pirol-1-il, pirazol-1-il, 1H-pirazol-3-il, imidazol-1-il, oksazol-5-il, oksazol-2-il, [1,3,4]oksadijazol-2-il, [1,3,4]tiadijazol-2-il, [1,2,4]oksadijazol-3-il, [1,2,4]tiadijazol-3-il, tetrazol-1-il, pirimidin-5-il, pirimidin-2-il, pirimidin-4-il, piridazin-3-il, piridazin-4-il, pirazin-2-il, 1,3-diokso-1,3-dihidro-izoindol-2-il i [1,2,3]tiadijazol-4-il. U nekim izvedbama,  $p = 0$  i  $r = 1$ . U nekim izvedbama  $R_{16}$  je karbo- $C_{1-6}$ -alkoksi ili karboksi. U nekim izvedbama,  $p = 2$  i  $r = 1$ . U nekim izvedbama,  $R_{16}$  je H,  $C_{1-5}$ -acil ili  $C_{1-8}$ -alkil.

30

- Neke izvedbe predloženog izuma odnose se na spojeve formule (I) u kojoj  $Ar_1$  je piridil, benzofuranil, pirazinil, piridazinil, pirimidinil, triazinil, kinolin, benzoksazol, benzotiazol, 1H-benzimidazol, izokinolin, kinazolin ili kinoksalin. U nekim izvedbama, piridil, benzofuranil, pirazinil, piridazinil, pirimidinil, triazinil, kinolin, benzoksazol, benzotiazol, 1H-benzimidazol, izokinolin, kinazolin ili kinoksalin je prema potrebi supstituiran s  $R_{11}$ ,  $R_{12}$ ,  $R_{13}$ ,  $R_{14}$  i  $R_{15}$ . U nekim izvedbama,  $R_{11}$ ,  $R_{12}$ ,  $R_{13}$ ,  $R_{14}$  i  $R_{15}$  su neovisno odabrani iz skupine koju čine H,  $C_{1-5}$ -acil,  $C_{1-4}$ -alkoksi,  $C_{1-8}$ -alkil,  $C_{1-4}$ -alkilkarboksamid,  $C_{1-4}$ -alkilureil, karbo- $C_{1-6}$ -alkoksi, karboksamid, karboksi, cijano,  $C_{3-7}$ -cikloalkil, halogen,  $C_{1-4}$ -haloalkoksi i  $C_{1-4}$ -haloalkil.

- Neke izvedbe predloženog izuma odnose se na spojeve formule (I) u kojoj  $Ar_1$  je piridil, benzofuranil, pirazinil, piridazinil, pirimidinil, triazinil, kinolin, benzoksazol, benzotiazol, 1H-benzimidazol, izokinolin, kinazolin ili kinoksalin. U nekim izvedbama, piridil, benzofuranil, pirazinil, piridazinil, pirimidinil, triazinil, kinolin, benzoksazol, benzotiazol, 1H-benzimidazol, izokinolin, kinazolin ili kinoksalin je prema potrebi supstituiran s  $R_{11}$ ,  $R_{12}$ ,  $R_{13}$ ,  $R_{14}$  i  $R_{15}$ , pri čemu dvije susjedne skupine  $R_{11}$ ,  $R_{12}$ ,  $R_{13}$ ,  $R_{14}$  i  $R_{15}$  zajedno s atomima na koje su one povezane tvore 5-, 6- ili 7-člana cikloalkil, cikloalkenil ili hetero-cikličku skupinu kondenziranu s  $Ar_1$ , pri čemu 5-, 6- ili 7-člana skupina je prema potrebi supstituirana s halogenom. U nekim izvedbama, dvije susjedne skupine tvore 5-članu heterocikličku skupinu sa skupinom iz niza koji čine piridil, benzofuranil, pirazinil, piridazinil, pirimidinil, triazinil, kinolin, benzoksazol, benzotiazol, 1H-benzimidazol, izokinolin, kinazolin ili kinoksalin. U nekim izvedbama, dvije susjedne skupine tvore 6-članu heterocikličku skupinu sa skupinom iz niza koji čine piridil, benzofuranil, pirazinil, piridazinil, pirimidinil, triazinil, kinolin, benzoksazol, benzotiazol, 1H-benzimidazol, izokinolin, kinazolin ili kinoksalin. U nekim izvedbama, dvije susjedne skupine tvore 7-članu heterocikličku skupinu koju tvore skupine iz niza koji čine piridil, benzofuranil, pirazinil, piridazinil, pirimidinil, triazinil, kinolin, benzoksazol, benzotiazol, 1H-benzimidazol, izokinolin, kinazolin ili kinoksalin.

- Neke izvedbe predloženog izuma odnose se na spojeve formule (I) u kojoj  $R_4$ ,  $R_5$  i  $R_6$  su neovisno H ili  $CH_3$ .

55

Neke izvedbe predloženog izuma odnose se na spojeve formule (I) u kojoj X je N.

Neke izvedbe predloženog izuma odnose se na spojeve formule (I) u kojoj Y je N.

Neke izvedbe predloženog izuma odnose se na spojeve formule (I) u kojoj X je N i Y je CH.

Neke izvedbe predloženog izuma odnose se na spojeve formule (I) u kojoj X je CH i Y je N.

5 Neke izvedbe predloženog izuma odnose se na spojeve formule (I) u kojoj X i Y su N.

Neke izvedbe predloženog izuma odnose se na spojeve formule (I) u kojoj X i Y su CH.

Neke izvedbe predloženog izuma odnose se na spojeve formule (I) u kojoj:

10 A i B su međusobno neovisno -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- ili -CH<sub>2</sub>-;

D je N-R<sub>2</sub>;

V<sub>1</sub> je veza;

V<sub>2</sub> je -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>1</sub>CH<sub>2</sub>- ili veza;

W i Q su međusobno neovisno NH ili O;

15 X i Y su međusobno neovisno N ili CH, pod uvjetom da ako X ili Y predstavlja CH, tada je drugi N;

Z je odabran iz skupine koju čine nitro, C<sub>1-5</sub>-acil, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>2-6</sub>-alkinil, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonamid, amino, karb-amimidoil, cijano, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, heterocikl i hidroksikarb-amimidoil, pri čemu spomenuti heterocikl je prema potrebi supstituiran s -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> skupinom;

20 R<sub>2</sub> je -C(O)OR<sub>22</sub>, -C(O)R<sub>22</sub>, -CH<sub>2</sub>R<sub>22</sub>, -R<sub>22</sub>, -S(O)R<sub>22</sub>, -CR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>C(O)R<sub>22</sub> ili -CR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>C(O)NR<sub>25</sub>R<sub>22</sub>, pri čemu R<sub>22</sub> je C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, fenil, heteroaril ili heterocikl i svaki je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih iz skupine koju čine C<sub>2-6</sub>-alkenil, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-7</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, amino, karbo-C<sub>1-6</sub>-alkoksi, karboksi, cijano, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, C<sub>2-8</sub> dialkilamino, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, halogen, heteroaril, heterocikl, hidroksil, fenil, fenoksi i sulfonska kiselina, pri čemu svaki spomenuti C<sub>1-7</sub>-alkil, fenil i fenoksi je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih iz skupine koju čine amino, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi i heterocikl; i R<sub>23</sub> i R<sub>24</sub> su međusobno neovisno H ili C<sub>1-8</sub>-alkil;

25 Ar<sub>1</sub> je fenil, naftil, piridil, benzofuranil, pirazinil, piridazinil, pirimidinil, triazinil, kinolin, benzoksazol, benzotiazol, 1H-benzimidazol, izokinolin, kinazolin ili kinoksalin, i svaki je prema potrebi supstituiran s R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> i R<sub>15</sub>; pri čemu R<sub>11</sub> je odabran iz skupine koju čine C<sub>1-6</sub>-acilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>2-6</sub>-alkinil, C<sub>1-4</sub>-alkilaminino, C<sub>1-6</sub> alkilkarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, amino, karbamimidoil, karboksamid,

30 karboksi, cijano, C<sub>2-6</sub>-dialkilamino, halogen, heterocikl, heterocikl-oksi, heterocikl-karbonil, heteroaril i sulfonamid, i pri čemu svaki C<sub>1-6</sub>-acilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilaminino, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonamid, alkil-sulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, karbamimidoil, C<sub>2-6</sub>-dialkil-amino, heterocikl, heterocikl-karbonil i heteroaril je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih neovisno iz skupine koju čine C<sub>1-6</sub>-acilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-7</sub> alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilkarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, karboksi, C<sub>3-7</sub>-cikloalkiloksi, C<sub>2-6</sub>-dialkilamino, C<sub>2-6</sub>-dialkil-karboksamid,

35 heteroaril, heterocikl, hidroksil, fenil i fosfonooksi, pri čemu svaki spomenuti C<sub>1-7</sub>-alkil i C<sub>1-4</sub>-alkil-karboksamid je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih iz skupine koju čine C<sub>1-4</sub>-alkoksi i hidroksi; i

R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> i R<sub>15</sub> su međusobno neovisno odabrani iz skupine koju čine C<sub>1-6</sub>-acilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilaminino, C<sub>1-4</sub>-alkilkarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkil-sulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, amino, karb-amimidoil, karboksamid, cijano, C<sub>2-6</sub>-dialkilamino i halogen.

40

Neke izvedbe predloženog izuma odnose se na spojeve formule (I) u kojoj:

A i B su oba -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

D je N-R<sub>2</sub>;

V<sub>1</sub> i V<sub>2</sub> su obadva veza;

45 W i Q su međusobno neovisno NH ili O;

X i Y su obadva N;

Z je odabran iz skupine koju čine nitro, C(O)CH<sub>3</sub>, C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C≡CH, NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, amino, karbamimid-oil, cijano, ciklopropil, 4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il, 5-aminometil-4,5-dihidro-oksazol-2-il i hidroksikarbamimidoil;

50 R<sub>2</sub> je -C(O)OR<sub>22</sub>, pri čemu R<sub>22</sub> je C<sub>1-8</sub>-alkil ili C<sub>3-7</sub>-cikloalkil svaki prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabran iz skupine koju čine C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, amino, karboksi, cijano, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, C<sub>2-8</sub> dialkilamino, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi, C<sub>1-4</sub>-halo-alkil, halogen, i hidroksil;

Ar<sub>1</sub> je fenil prema potrebi supstituiran s R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, i R<sub>15</sub>;

pri čemu R<sub>11</sub> je odabran iz skupine koju čine C<sub>1-6</sub>-acil-sulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilaminino, C<sub>1-6</sub> alkilkarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, karbamimidoil, karboksamid, karboksi, cijano, C<sub>2-6</sub>-dialkilamino, halogen, heterocikl, heterocikl-oksi, heterocikl-karbonil, heteroaril, heteroarilkarbonil i sulfonamid, i pri čemu svaki C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkil-amino, C<sub>1-6</sub> alkilkarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkil-sulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, karbamimidoil, C<sub>2-6</sub>-dialkilamino, heterocikl, heterociklkarbonil i heteroaril je prema potrebi supstituiran s 1 to 5 supstituenata odabranih neovisno iz skupine koju čine C<sub>1-6</sub>-acilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-7</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilkarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, karboksi, C<sub>2-6</sub>-dialkilamino, C<sub>2-6</sub>-dialkilkarboksamid, heteroaril, heterocikl, hidroksil, fenil i fosfonooksi, pri čemu svaki spomenuti C<sub>1-7</sub>-alkil i C<sub>1-4</sub>-alkilkarboksamid je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih iz skupine koju čine C<sub>1-4</sub>-alkoksi i hidroksi; i

60

R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> i R<sub>15</sub> su međusobno neovisno odabrani iz skupine koju čine C<sub>1-8</sub>-alkil i halogen.

Neke izvedbe predloženog izuma odnose se na spojeve formule (I) u kojoj:

A i B su oba -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

5 D je N-R<sub>2</sub>;

V<sub>1</sub> i V<sub>2</sub> su obadva veza;

W je NH;

Q je O;

X i Y su obadva N;

10 Z je nitro, cijano, C(O)CH<sub>3</sub>, amino, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> ili C≡CH;

R<sub>2</sub> je -C(O)OR<sub>22</sub>, -C(O)R<sub>22</sub>, -R<sub>22</sub> ili -S(O)<sub>2</sub>R<sub>22</sub>, pri čemu R<sub>22</sub> je C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, fenil, heteroaril ili hetero-cikl i svaki je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih iz skupine koju čine C<sub>1-5</sub>-acil, C<sub>2-6</sub>-alkenil, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-7</sub> alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, amino, karbo-C<sub>1-6</sub>-alkoksi, karboksi, cijano, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, C<sub>2-8</sub>-di-alkilamino, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, halogen, hetero-aril, heterocikl, hidroksil, fenil, fenoksi i sulfonska kiselina, pri čemu svaki spomenuti C<sub>1-7</sub>-alkil, fenil i fenoksi je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih iz skupine koju čine amino, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi i heterocikl;

15 Ar<sub>1</sub> je fenil, 3-piridil ili 3-piridil i svaki je prema potrebi supstituiran s R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> i R<sub>15</sub>, pri čemu R<sub>11</sub> je odabran iz skupine koju čine C<sub>1-6</sub>-acilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilamino, C<sub>1-6</sub> alkilkarboksamid,

20 C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, karb-amimidoil, karboksamid, karboksi, cijano, C<sub>2-6</sub>-dialkilmilamino, halogen, heterocikl, heterocikl-oksi, heterocikl-karbonil, heteroaril, heteroarilkarbonil i sulfonamid, i pri čemu svaki

C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilamino, C<sub>1-6</sub>-alkilkarboks-amid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, karbamimidoil, C<sub>2-6</sub>-dialkilmilamino, heterocikl, heterocikl-karbonil i heteroaril je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih neovisno iz skupine koju čine C<sub>1-6</sub>-acilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-7</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkil-karboks-amid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, karboksi, C<sub>2-6</sub>-dialkilmilamino, C<sub>2-6</sub>-di-alkilkarboksamid, heteroaril, heterocikl, hidroksil, fenil i

25 fosfonooksi, pri čemu svaki spomenuti C<sub>1-7</sub>-alkil i C<sub>1-4</sub>-alkil-karboksamid je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih iz skupine koju čine C<sub>1-4</sub>-alkoksi i hidroksi; i

R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> i R<sub>15</sub> su međusobno neovisno CH<sub>3</sub> ili F.

Neke izvedbe predloženog izuma odnose se na spojeve formule (I) u kojoj:

30 A i B su oba -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

D je N-R<sub>2</sub>;

V<sub>1</sub> i V<sub>2</sub> su obadva veza;

W i Q su obadva O;

X i Y su obadva N;

35 Z je odabran iz skupine koju čine CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, ciklopropil ili C≡CH;

R<sub>2</sub> je -C(O)OR<sub>22</sub>, -C(O)R<sub>22</sub>, -R<sub>22</sub>, -CH<sub>2</sub>C(O)R<sub>22</sub> ili -CH<sub>2</sub>C(O)NHR<sub>22</sub>, pri čemu R<sub>22</sub> je C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, fenil, heteroaril ili heterocikl i svaki je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih iz skupine koju čine C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-7</sub> alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, amino, karboksi, cijano, C<sub>2-8</sub>-dialkilmilamino, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, halogen, heteroaril, hidroksil, fenil i fenoksi, pri čemu spomenuti C<sub>1-7</sub>-alkil je prema potrebi supstituiran s 1 ili 2 supstituenta odabrania iz skupine koju čine C<sub>1-4</sub>-halo-alkoksi i heterocikl;

40 Ar<sub>1</sub> je fenil, 2-piridil ili 3-piridil i svaki je prema potrebi supstituiran s R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> i R<sub>15</sub>, pri čemu R<sub>11</sub> je odabran iz skupine koju čine C<sub>1-6</sub>-acilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>2-6</sub>-alkinil, C<sub>1-4</sub>-alkilamino, C<sub>1-6</sub>-alkil-karboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, amino, karb-amimidoil, karboksi, cijano, C<sub>2-6</sub>-dialkilmilamino, halogen, heterocikl, heterocikl-oksi, heterocikl-karbonil, heteroaril, i sulfonamid, i pri čemu svaki C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilamino, C<sub>1-6</sub> alkilkarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, C<sub>2-6</sub>-dialkilmilamino i heteroaril je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih neovisno iz skupine koju čine C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-7</sub> alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilkarboks-amid, heteroaril, hidroksil i fosfonooksi pri čemu spomenuti svaki C<sub>1-7</sub>-alkil i C<sub>1-4</sub>-alkilkarboksamid je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih iz skupine koju čine C<sub>1-4</sub>-alkoksi i hidroksi; i

50 R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> i R<sub>15</sub> su međusobno neovisno odabran iz skupine koju čine C<sub>1-8</sub>-alkil i halogen.

U nekim izvedbama u spojevima predloženog izuma R<sub>11</sub> je odabran iz skupine koju čine:

sulfamoil [-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>],

acetilsulfamoil [-S(O)<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>3</sub>],

propionilsulfamoil [-S(O)<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>],

55 butirilsulfamoil [-S(O)<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>],

pentanoilsulfamoil [-S(O)<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>],

metansulfonil [-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>],

etansulfonil [-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>],

propan -1-sulfonil [-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>],

60 hidroksimetil (-CH<sub>2</sub>OH);

2-hidroksietil (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH);

3-hidroksipropil (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH);  
 4-hidroksi-butil (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH);  
 fosfonooksimetil [-CH<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>];  
 2-fosfonooksi-etil [-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>];  
 5 3-fosfonooksi-propil [-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>]; i  
 4-fosfonooksi-butil [-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>].

U nekim izvedbama, R<sub>11</sub> je metoksi, etoksi, izobutoksi ili 3-metil-butoksi.

10 U nekim izvedbama, R<sub>11</sub> je piridil prema potrebi supstituiran s C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilamino, halogenim hidroksilom.

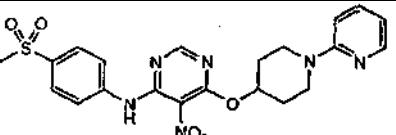
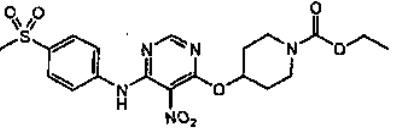
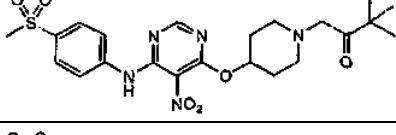
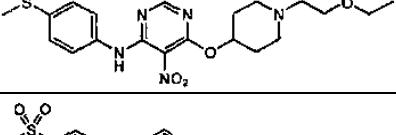
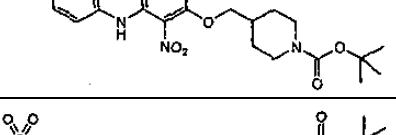
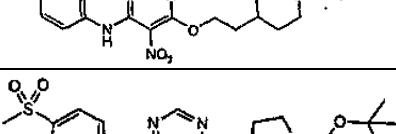
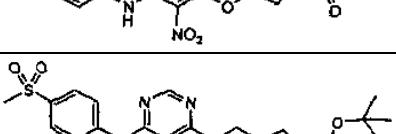
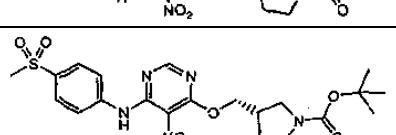
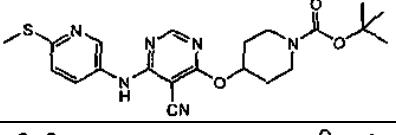
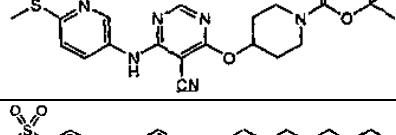
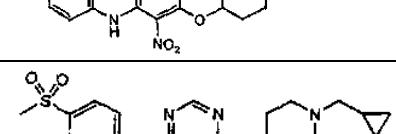
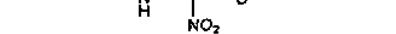
U nekim izvedbama, R<sub>11</sub> je 2-piridil prema potrebi supstituiran s C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkilom, C<sub>1-4</sub>-alkilamino, halogenim ili hidroksilom.

15 U nekim izvedbama, R<sub>11</sub> je 3-piridil prema potrebi supstituiran s C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkilom, C<sub>1-4</sub>-alkilamino, halogenim ili hidroksilom.

20 Neke izvedbe predloženog izuma uključuju jedan više spojeva prikazanih u TABLICAMA A, B, C, D i E; ove su TABLICE dolje prikazane, i u njima "(REF)" označava usporedbeni spoj.

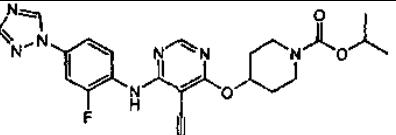
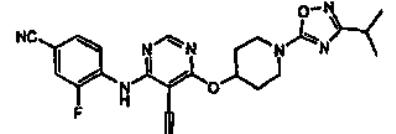
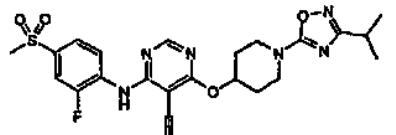
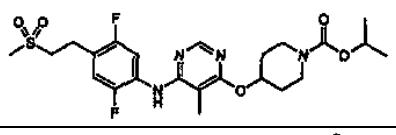
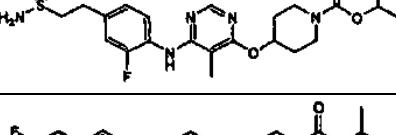
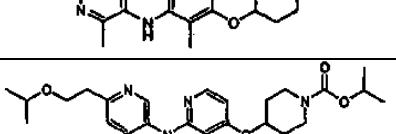
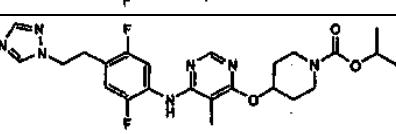
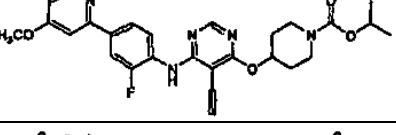
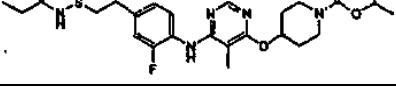
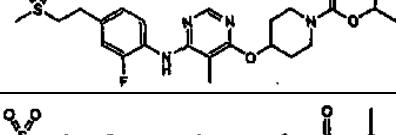
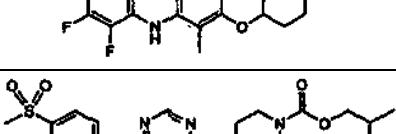
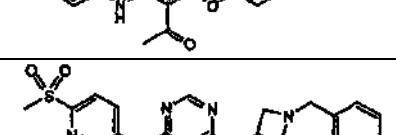
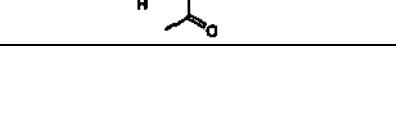
TABLICA A

Spoj	Struktura	Kemijski naziv
A1		4-[6-(4-metansulfonyl-fenil-amino)-5-nitro-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina terc-butil ester
A2		(4-metansulfonyl-fenil)-[5-nitro-6-(piperidin-4-iloksi)-pirimidin-4-il]-amin
A3		1-{4-[6-(4-metansulfonyl-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-3,3-dimetil-butan-1-on
A4		(4-metansulfonyl-fenil)-[5-nitro-6-(1-tiofen-3-ilmetil-piperidin-4-iloksi)-pirimidin-4-il]-tiofen-3-ilmetilamin
A5		(4-metansulfonyl-fenil)-[5-nitro-6-(1-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-iloksi)-pirimidin-4-il]-amin
A6		(4-metansulfonyl-fenil)-[5-nitro-6-(1-piridin-3-ilmetil-piperidin-4-iloksi)-pirimidin-4-il]-amin
A7		{6-[1-(3,3-dimetil-butil)-piperidin-4-iloksi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-metan-sulfonylfenil)-amin
A8		(4-metansulfonyl-fenil)-{6-[1-(3-metilbutil)-piperidin-4-iloksi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-amin

A9		(4-metansulfonyl-fenil)-[5-nitro-6-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridinil-4-iloksi)-pirimidin-4-il]-amin
A10		4-[6-(4-metansulfonyl-fenil-amino)-5-nitro-pirimidin-4-il-oksii]-piperidin-1-karboksilna kiselina etil ester
A11		1-{4-[6-(4-metansulfonyl-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-3,3-dimetil-butan-2-on
A12		{6-[1-(2-etoksi-etyl)-piperidin-4-iloksi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-metan-sulfonilfenil)-amin
A13		4-[6-(4-metansulfonyl-fenil-amino)-5-nitro-pirimidin-4-il-oksimetil]-piperidin-1-karboksilna kiselina terc-butil ester
A14		4-{2-[6-(4-metansulfonyl-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloksi]-etyl}-piperidin-1-karboksilna kiselina terc-butil ester
A15		3-[6-(4-metansulfonyl-fenil-amino)-5-nitro-pirimidin-4-iloksi]-pirolidin-1-karboksilna kiselina terc-butil ester
A16		3-[6-(4-metansulfonyl-fenil-amino)-5-nitro-pirimidin-4-iloksimetil]-pirolidin-1-karboksilna kiselina terc-butil ester
A17		3-[6-(4-metansulfonyl-fenil-amino)-5-nitro-pirimidin-4-il-oksimetil]-pirolidin-1-karboksilna kiselina terc-butil ester
A18		4-[5-cijano-6-(6-metil-sulfanil-piridin-3-il-amino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina terc-butil ester
A19		4-[5-cijano-6-(6-metan-sulfonil-piridin-3-il-amino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina terc-butil ester
A20		[6-(1-heksil-piperidin-4-il-oksii)-5-nitropirimidin-4-il]-(4-metansulfonylfenil)-amin
A21		[6-(1-ciklopropilmetil-piperidin-4-iloksi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-(4-metansulfonylfenil)-amin

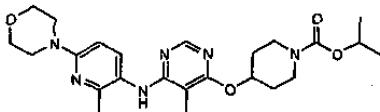
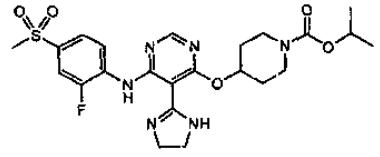
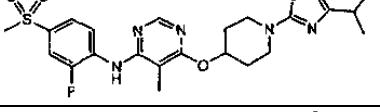
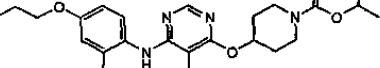
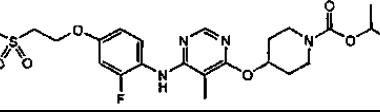
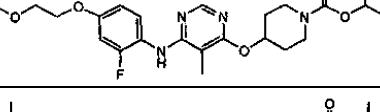
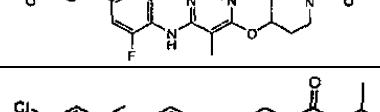
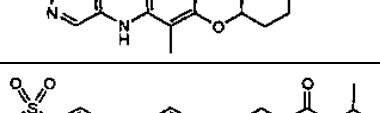
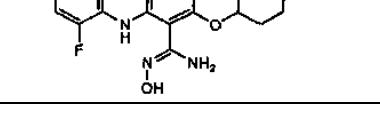
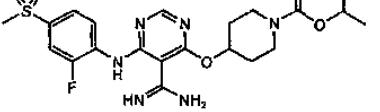
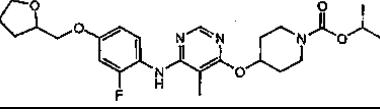
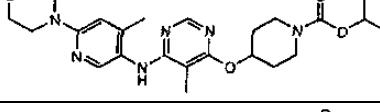
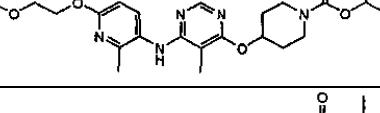
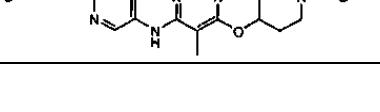
A22		4-[6-(4-metansulfonil-fenil-amino)-5-nitro-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
A23		4-[6-(4-metansulfonil-fenil-amino)-5-nitro-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina 2-izopropil-5-metilcikloheksil ester
A24		{4-[6-(4-metansulfonil-fenil-amino)-5-nitro-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-piridin-3-il-metanon
A25		(2-klor-piridin-3-il)-{4-[6-(4-metansulfonil-feni-lamino)-5-nitropirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-metanon
A26		{4-[6-(4-metansulfonil-fenil-amino)-5-nitro-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-piridin-2-il-metanon
A27		(4-metansulfonil-fenil)-[6-(1-metansulfonil-piperidin-4-il-oksii)-5-nitropirimidin-4-il]-amin
A28		(4-metansulfonil-fenil)-{5-nitro-6-[1-(propan-1-sulfonil)-piperidin-4-iloksi]-pirimidin-4-il}-amin
A29		{6-[1-(butan-1-sulfonil)-piperidin-4-iloksi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-metansulfonilfenil)-amin
A30		(4-metansulfonil-fenil)-{5-nitro-6-[1-(tiofen-2-sulfonil)-piperidin-4-iloksi]-pirimidin-4-il}-amin
A31		(4-metansulfonil-fenil)-{6-[1-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonil)-piperidin-4-iloksi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-amin
A32		{6-[1-(2,4-dimetil-tiazol-5-sulfonil)-piperidin-4-iloksi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-metansulfonil-fenil)-amin
A33		4-[5-cijano-6-(3-fluor-4-metansulfonilfenilamino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina terc-butil ester
A34		4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonilfenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina terc-butil ester

A35		4-[5-cijano-6-(4-metan-sulfonilfenilamino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina terc-butil ester
A36		4-[6-(6-metansulfonil-piridin-3-ilamino)-5-nitro-pirimdin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina terc-butil ester
A37		4-[5-acetyl-6-(6-metan-sulfonil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina terc-butil ester
A38		4-[5-amino-6-(2-fluor-4-metansulfonilfenilamino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina terc-butil ester
A39		4-[5-cijano-6-(4-metan-sulfonilfenilamino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
A40		4-[5-cijano-6-(4-metan-sulfonilfenilamino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina etil ester
A41		4-[5-cijano-6-(4-metan-sulfonilfenilamino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izobutil ester
A42		4-(4-metansulfonil-fenil-amino)-6-[1-(tetrahidro-furan-2-karbonil)-piperidin-4-il-oxsi]-pirimidin-5-karbonitril
A43		4-[1-(3,3-dimetil-2-okso-butil)-piperidin-4-iloksi]-6-(4-metansulfonilfenilamino)-pirimidin-5-karbonitril
A44		4-(4-metansulfonil-fenil-amino)-6-[1-(piridin-3-karbonil)-piperidin-4-iloksi]-pirimidin-5-karbonitril
A45		4-(1-formil-piperidin-4-il-oxsi)-6-(4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-5-karbonitril
A46		4-(4-metansulfonil-fenilamino)-6-[1-(piridin-2-karbonil)-piperidin-4-iloksi]-pirimidin-5-karbonitril
A47		4-[6-(4-cijano-2-fluor-fenil-amino)-5-etinil-pirimdin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester

A48		4-[5-etinil-6-(2-fluor-4-[1,2,4]triazol-1-ilfenil-amino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
A49		4-{5-etinil-6-[1-{3-izopropil-[1,2,4]oksadiazol-5-il}-piperidin-4-iloksi]-pirimidin-4-ilamino}-3-fluorbenzonitril
A50		{5-etinil-6-[1-(3-izopropil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-piperidin-4-iloksi]-pirimidin-4-il}-(2-fluor-4-metan-sulfonilfenil)-amin
A51		4-{6-[2,5-difluor-4-(2-metan-sulfoniletil)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
A52 (REF)		4-{6-[2-fluor-4-(2-sulfamoiletil)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
A53		4-{6-[6-(2-fluor-etyl)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
A54		4-{2-[4-fluor-6-(2-izo-propoksietyl)-piridin-3-il-amino]-3-metil-piridin-4-il-oksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
A55		4-{6-[2,5-difluor-4-(2-[1,2,4]triazol-1-il-letil)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
A56		4-{5-etinil-6-[2-fluor-4-(4-metoksipiridin-2-il)-fenilamino]-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
A57 (REF)		4-{6-[2-fluor-4-(2-propionil-sulfamoiletil)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
A58		4-{6-[2-fluor-4-(2-metan-sulfoniletil)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
A59		4-{6-[2,3-difluor-4-(2-metan-sulfoniletil)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
A60		4-[5-acetil-6-(6-metan-sulfonil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izobutil ester
A61		1-[4-(1-benzil-azetidin-3-iloksi)-6-(6-metan-sulfonil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-5-il]-etanon

A62		4-[5-cijano-6-(6-propilamino-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
A63		4-[5-cijano-6-(2-fluor-4-izopropilaminofenilamino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
A64		4-[5-cijano-6-(2-fluor-4-propilaminofenilamino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
A65		4-[5-cijano-6-(2-fluor-4-propoksifenilamino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
A66		4-[5-cijano-6-(6-propil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
A67		4-{5-cijano-6-[4-(2-dimetil-aminoetilsulfanil)-2-fluor-fenilamino]-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
A68		4-{5-cijano-6-[4-(2-dimetil-aminoetansulfonil)-2-fluor-fenilamino]-3-oksi-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
A69		4-{5-cijano-6-[2-fluor-4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
A70		4-{5-cijano-6-[2-fluor-4-(3-metilbutilamino)-fenilamino]-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
A71		4-[5-cijano-6-(2-fluor-4-morfolin-4-ilfenilamino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
A72		4-{5-cijano-6-[4-(2-dimetil-aminoetilamino)-2-fluorfenil-amino]-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
A73		4-[5-cijano-6-(4-dimetilamino-2-fluorfenilamino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
A74		4-{5-cijano-6-[2-fluor-4-(2-pirolidin-1-iletilamino)-fenilamino]-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
A75		4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonilfenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
A76		4-(5-cijano-6-[2-fluor-4-(2-morfolin-4-iletilamino)-fenilamino]-pirimidin-4-iloksi)-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester

A77		4-[6-(2-fluor-4-iodo-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
A78		4-[5-cijano-6-(2-fluor-4-metansulfonilfenilamino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
A79		4-[6-(2-fluor-4-morfolin-4-ilfenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
A80		4-[6-(2,5-difluor-4-propoksi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
A81		4-[6-(2-fluor-4-propilamino-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
A82		4-[6-(2-fluor-4-(2-metoksi-etilamino)-fenilamino)-5-metilpirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
A83		4-(6-{2-fluor-4-[(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amino]-fenilamino}-5-metilpirimidin-4-iloksi)-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
A84		4-[6-{2-fluor-4-(2-metan-sulfoniletilamino)-fenilamino}-5-metilpirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
A85		4-(6-{2-fluor-4-[(2-metansulfoniletil)-metil-amino]-fenilamino}-5-metil-pirimidin-4-iloksi)-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
A86		4-[6-(4-brom-2,5-difluor-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
A87		4-[6-(4-cijano-2-fluor-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
A88		4-[6-(4-cijano-2,5-difluor-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
A89		4-[6-(2,5-difluor-4-morfolin-4-ilfenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
A90		4-[6-(6-klor-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester

A91		4-[5-metil-6-(2-metil-6-morfolin-4-ilpiridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
A92		4-[5-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-6-(2-fluoro-4-methanesulfonilfenilamino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
A93		(2-fluoro-4-methanesulfonil-phenyl)-{6-[1-(3-isopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)piperidin-4-ylamino]-5-methyl-pirimidin-4-il}-amin
A94		4-[6-(2-fluoro-4-propoxymethylamino)-5-methyl-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
A95		4-{6-[2-fluoro-4-(2-methanesulfonylethoxy)phenylamino]-5-methyl-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
A96		4-{6-[2-fluoro-4-(2-methoxyethylamino)phenylamino]-5-methyl-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
A97		4-{6-[2-fluoro-4-(2-isopropoxymethylamino)phenylamino]-5-methyl-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
A98		4-[6-(6-chloro-4-methyl-pirimidin-3-ylamino)-5-methyl-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
A99		4-[6-(2-fluoro-4-methanesulfonilfenilamino)-5-(N-hydroxysuccinimidyl)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
A100		4-[5-(2-fluoro-4-methanesulfonylethoxy)phenylamino]-6-(2-fluoro-4-methanesulfonilethoxy)phenylamino-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
A101		4-{6-[2-fluoro-4-(tetrahydrofuran-2-ylmethoxy)phenylamino]-5-methyl-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
A102		4-[5-methyl-6-(2-methyl-6-morpholin-4-ylpiridin-3-ylamino)-2-methoxyphenyl]piperidin-1-carboxylic acid isopropyl ester
A103		4-{6-[2-(2-methoxyethylamino)-4-methyl-pirimidin-3-ylamino]-5-methyl-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
A104		4-{6-[2-(2-methoxyethylamino)-4-methyl-pirimidin-3-ylamino]-5-methyl-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester

A105		4-[6-[2,5-difluor-4-(2-metoksietoksi)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
A106		4-[6-[2-fluor-4-(2-izopropoksietilsulfamoil)-fenilamino]-5-metilpirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
A107		4-[6-[2,5-difluor-4-(N-hidroksikarbamimidoil)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
A108		4-[6-(4-karbamoil-2,5-difluorfenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
A109		4-[6-[(2-fluor-4-metansulfonilfenil)-(2-metoksi-etyl)-amino]-5-metilpirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
A110		4-[6-(4-karbamimidoil-2,5-difluorfenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
A111		4-[6-[4-(2-etoksi-etoksi)-2-fluorfenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
A112		4-[6-[2-fluor-4-(tetrahidro-piran-4-iloksi)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
A113		4-[6-[2-fluor-4-(2-hidroksi-etoksi)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
A114		1-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonilfenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-butan-1-on
A115		1-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonilfenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-pentan-1-on
A116		1-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonilfenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-3-metil-butan-1-on
A117		4-[6-[2-fluor-4-(piridin-2-ilmetoksi)-fenilamino]-5-metilpirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
A118		4-[2-(2-fluor-4-metansulfonilfenilamino)-3-metil-piridin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
A119		4-[6-(6-klor-4-fluor-piridin-3-ilamino)-5-cijano-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester

A120		4-[5-amino-6-(2-fluor-4-metansulfonilfenilamino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna izopropil ester
------	--	--

TABLICA B

Spoj	Struktura	Kemijski naziv
B1		4-[6-(4-metansulfonil-fenil-amino)-5-nitropirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-karboksilna kiselina terc-butil ester
B2		N-(4-metansulfonil-fenil)-5-nitro-N'-piperidin-4-il-pirimidin-4,6-diamin
B3		1-{4-[6-(4-metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-il}-etanon
B4		1-{4-[6-(4-metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-ilaminol]-piperidin-1-il}-2,2-dimetil-propan-1-on
B5		4-({[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-izopropilamino}-metil)-piperidin-1-karboksilna kiselina terc-butil ester

5 TABLICA C

Spoj	Struktura	Kemijski naziv
C1		4-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-6-[1-(3-metoksi-propil)-piperidin-4-iloksi]-5-metil-pirimidin
C2		1-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-3-metoksi-propan-2-ol
C3		4-[6-(2-fluor-4-morfolin-4-il-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C4		{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-[6-(2-pirolidin-1-il-ethyl)-piridin-3-il]-metanon
C5		(6-amino-piridin-3-il)-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-metanon

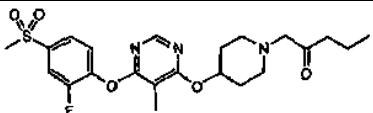
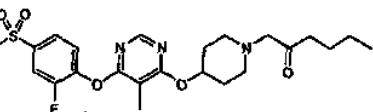
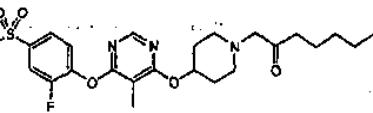
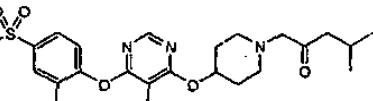
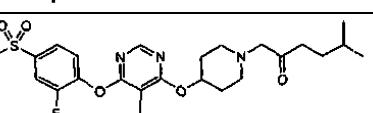
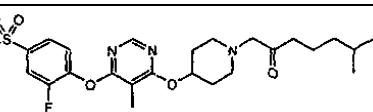
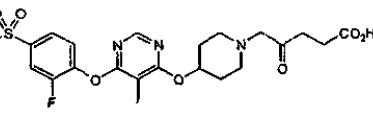
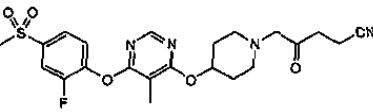
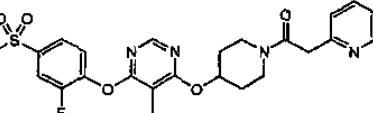
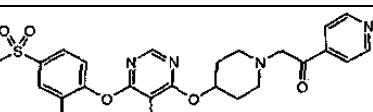
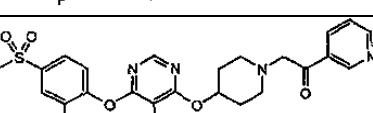
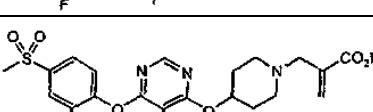
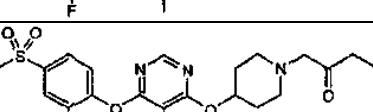
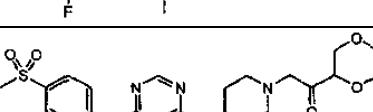
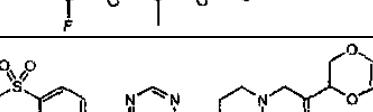
C6		4-[5-ethyl-6-(2-fluor-4-metansulfonilfenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C7		4-{6-[2-fluor-4-(5-isopropoximethyl-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C8		4-{6-[2-fluor-4-(5-metoksi-pirimidin-2-il)-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C9		4-[6-(2-fluor-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C10		4-{6-[6-(2-izopropoxi-etylamino)-2-metilpiridin-3-iloksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C11		4-{6-[6-(2-ciklopropoxi-etylamino)-2-metilpiridin-3-iloksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C12		4-{6-[6-(2-hidroksi-etyl-sulfani)-2-metilpiridin-3-iloksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C13		4-{6-[2-fluor-4-(piridin-2-karbonil)-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C14		4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metan-sulfonilamino-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C15		4-[5-metil-6-(2-metil-6-pentil-piridin-3-iloksi)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C16		2-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-1-(3-fluor-fenil)-etanon
C17		4-[6-(4-metoksi-6'-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-5'-iloksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C18		4-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-6-[1-(2-piridin-3-il-etyl)-piperidin-4-iloksi]-pirimidin
C19		1-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-2-(4-trifluor-metoksi-fenoksi)-propan-1-on
C20		1-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-2-(4-trifluor-metoksi-fenoksi)-etanon

C21		2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-1-(4-trifluor-metoksi-fenil)-etanon
C22		2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-1-piridin-2-il-etanon
C23		N-(4-klor-fenil)-2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-acetamid
C24		4-{6-[6-(2-metoksietan-sulfonil)-2-metilpiridin-3-iloksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C25		N-(3-klor-fenil)-2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-acetamid
C26		N-(3,5-diklor-fenil)-2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-acetamid
C27		4-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-6-[1-(3-izopropil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-piperidin-4-iloksi]-5-metil-pirimidin
C28		2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-N-(4-trifluormetil-fenil)-acetamid
C29		2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-N-fenil-acetamid
C30		2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-N-(4-izopropil-fenil)-acetamid
C31		4-(6-{2-fluor-4-[(2-hidroksietilkarbamoil)-metil]-fenoksi}-5-metilpirimidin-4-iloksi)-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C32		2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-N-(4-metoksi-fenil)-acetamid
C33		2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-N-(3-trifluormetil-fenil)-acetamid
C34		4-[6-(5-jod-piridin-2-iloksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C35		4-{6-[2-fluor-4-(3-metoksi-propane-1-sulfonil)-fenoksi}-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C36		4-(6-{2-fluor-4-[N-(2-izopropoksietyl)-karbam-imidoil]-fenoksi}-5-metilpirimidin-4-iloksi)-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester

C37		4-[6-[6-(2-isopropoxymethyl)-2-methyl-pyridin-3-yl]-5-methyl-pyrimidin-4-yl]-piperidin-1-carboxylic acid isopropyl ester
C38		4-[6-(4-carboxy-2-fluorophenoxy)-5-methylpyrimidin-4-yl]-piperidin-1-carboxylic acid isopropyl ester
C39		4-[5-methyl-6-[2-methyl-6-(2-pyridylmethoxy)pyridin-3-yl]-5-methylpyrimidin-4-yl]-piperidin-1-carboxylic acid isopropyl ester
C40		4-(4-bromo-2-fluorophenoxy)-6-[1-(3-isopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)piperidin-4-yl]-5-methylpyrimidin-4-yl]-piperidin-1-carboxylic acid isopropyl ester
C41		4-[6-[2-fluoro-4-(thiophen-2-ylmethyl)phenoxy]-5-methylpyrimidin-4-yl]-piperidin-1-carboxylic acid isopropyl ester
C42		4-[6-(5-methanesulfonophenoxy)-5-methylpyrimidin-4-yl]-piperidin-1-carboxylic acid isopropyl ester
C43		4-[6-[6-(2-hydroxyethylamino)-2-methylpyridin-3-yl]-5-methylpyrimidin-4-yl]-piperidin-1-carboxylic acid isopropyl ester
C44		4-[5-cyclopropyl-6-(2-fluoro-4-methanesulfonophenoxy)-5-methylpyrimidin-4-yl]-piperidin-1-carboxylic acid isopropyl ester
C45		4-[6-[6-(2-isopropoxymethylamino)-2-methylpyridin-3-yl]-5-methylpyrimidin-4-yl]-piperidin-1-carboxylic acid isopropyl ester
C46		4-[6-[6-(2-methanesulfonylethylamino)-2-methylpyridin-3-yl]-5-methylpyrimidin-4-yl]-piperidin-1-carboxylic acid isopropyl ester
C47		4-[6-[6-(2-isopropoxymethylsulfonyl)-2-methylpyridin-3-yl]-5-methylpyrimidin-4-yl]-piperidin-1-carboxylic acid isopropyl ester
C48		4-[6-[6-(2-hydroxyethylsulfonyl)-2-methylpyridin-3-yl]-5-methylpyrimidin-4-yl]-piperidin-1-carboxylic acid isopropyl ester
C49		4-[6-(2-amino-2-methylpyridin-3-yl)-5-methylpyrimidin-4-yl]-piperidin-1-carboxylic acid isopropyl ester
C50		4-[2-fluoro-4-methanesulfonophenoxy)-5-methyl-6-(3-methylbutyl)piperidin-4-yl]-pyrimidin-4-yl]-piperidin-1-carboxylic acid isopropyl ester
C51		4-[4-[6-(2-fluoro-4-methanesulfonophenoxy)-5-methylpyrimidin-4-yl]-4-oxobutyl]-piperidin-1-carboxylic acid

C52		2-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-1-morfolin-4-il-etonon
C53		1-(3,4-diklor-fenil)-2-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-etonon
C54		1-(3-klor-fenil)-2-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-etonon
C55		2-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-1-(3-trifluormetil-fenil)-etonon
C56		4-{6-[6-(2-metoksi-etyl-sulfanil)-2-metilpiridin-3-iloksi]-5-metil-pirimidin-4-il-oxsi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C57		2-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-1-tiofen-3-il-etonon
C58		2-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-1-fenil-etonon
C59		1-(2,4-dimetoksi-fenil)-2-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-etonon
C60		1-(2,5-dimetoksi-fenil)-2-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-etonon
C61		2-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-1-piridin-2-il-etonon
C62		4-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-6-[1-(4-metil-pentil)-piperidin-4-iloksi]-pirimidin
C63		1-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-3-izopropoksi-propan-1-on
C64		1-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-4-izopropoksi-butanol-1-on
C65		4-[6-(6-klor-2-metil-piridin-3-iloksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C66		1-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-3-hidroksi-propan-1-on

C67		2-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-1-(4-fluor-fenil)-etanon
C68		2-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-1-(4-trifluormetil-fenil)-etanon
C69		2-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-1-(5-piridin-2-il-tiofen-2-il)-etanon
C70		4-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-6-[1-(5-metil-heksil)-piperidin-4-iloksi]-pirimidin
C71		3-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-3-okso-propan-1-sulfonska kiselina
C72		2-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-1-tiofen-2-il-etanon
C73		4-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-6-(1-pentil-piperidin-4-iloksi)-pirimidin
C74		4-(1-butil-piperidin-4-il-oxi)-6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin
C75		4-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-cikloheksan-karboksilna kiselina
C76		1-(4-dietilamino-fenil)-2-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-etanon
C77		2-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-1-(2-metil-4-fenil-furan-3-il)-etanon
C78		1-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-3,3-dimetil-butan-2-on
C79		4-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-6-(1-heksil-piperidin-4-iloksi)-5-metil-pirimidin
C80		4-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-maslačna kiselina

C81		1-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-pentan-2-on
C82		1-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-heksan-2-on
C83		1-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-heptan-2-on
C84		1-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-4-metil-pantan-2-on
C85		1-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-5-metil-heksan-2-on
C86		1-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-6-metil-heptan-2-on
C87		5-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-4-okso-pentanska kiselina
C88		5-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-4-okso-pantan-nitril
C89		1-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-2-piridin-2-il-etanon
C90		2-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-1-piridin-4-il-etanon
C91		2-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-1-piridin-3-il-etanon
C92		2-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-1-metil-akrilna kiselina
C93		1-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-butan-2-on
C94		1-[1,4]dioksan-2-il-2-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-etanon
C95		1-(2,3-dihidro-[1,4]dioksin-2-il)-2-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-etanon

C96		2-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-1-p-tolil-etanon
C97		2-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-1-(4-metoksi-fenil)-etanon
C98		1-(2-klor-fenil)-2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-etanon
C99		3-(2-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonilfenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-acetil)-benzonitril
C100		1-(2,4-dimetil-fenil)-2-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-etanon
C101		4-(6-{2-fluor-4-[(2-izo-propoksietilkarbamoil)-metil]-fenoksi}-5-metil-pirimidin-4-iloksi)-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C102		2-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-1-(4-metansulfonil-fenil)-etanon
C103		1-(4-klor-3-metil-fenil)-2-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metilpirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-etanon
C104		1-(4-difluormetoksi-fenil)-2-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-etanon
C105		1-(4-klor-fenil)-2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-etanon
C106		4-(2-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonilfenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-acetil)-benzonitril
C107		1-(3,4-difluor-fenil)-2-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-etanon
C108 (REF)		1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]-dioksin-6-il)-2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metilpirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-etanon
C109		2-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-1-(5-fenil-tiofen-2-il)-etanon

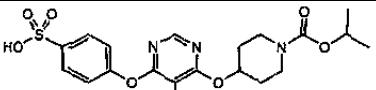
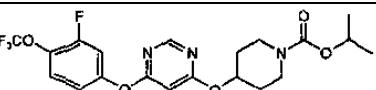
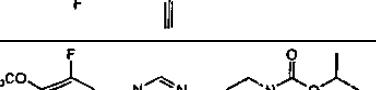
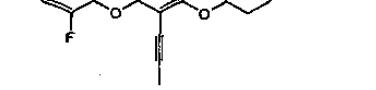
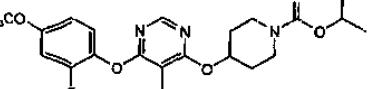
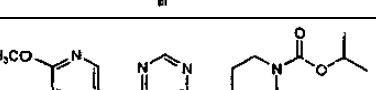
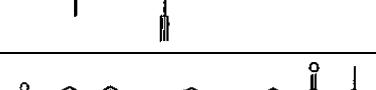
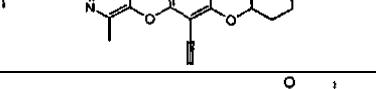
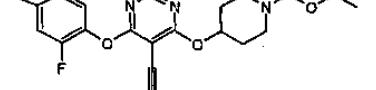
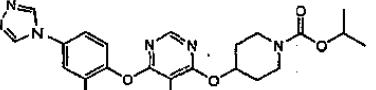
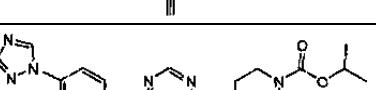
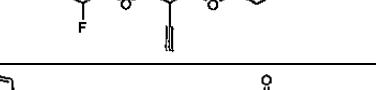
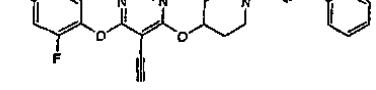
C110		2-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-1-tiofen-2-il-etanon
C111		{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-octena kiselina etil ester
C112		1-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-3-metoksi-propan-2-ol
C113 (REF)		4-{6-[2-fluor-4-(2-izopropoksietilkarbamoil)-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C114		4-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-6-[1-(4-metoksi-cikloheksil)-piperidin-4-iloksi]-5-metil-pirimidin
C115		1-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-butan-1-on
C116		1-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-pentan-1-on
C117		4-[6-(2,4-difluor-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C118		1-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-heksan-1-on
C119		1-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-3-metil-butan-1-on
C120		1-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-4-metil-pentan-1-on
C121		1-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-5-metil-heksan-1-on
C122		4-{6-[2-fluor-4-(2-metoksi-etilkarbamoil)-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C123		4-{6-[2-fluor-4-(2-izobutoksi-etoksi)-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C124		4-{6-[4-(2-ciklopropoksi-etoksi)-2-fluorfenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester

C125		4-[6-{4-(2-ethoxy-2-fluoro-phenoxyl)-5-methyl-pirimidin-4-yl}-piperidin-1-yl]-N-isopropyl-carboxylic acid ester
C126		4-[6-{2-fluoro-4-(3-methoxy-propoxy)-phenoxyl}-5-methyl-pirimidin-4-yl]-piperidin-1-yl-N-isopropyl-carboxylic acid ester
C127		4-[6-(2-fluoro-4-methanesulfonyloxy-phenoxyl)-5-methyl-pirimidin-4-yl]-piperidin-1-yl-N-isopropyl-carboxylic acid ester
C128		4-[6-{2-fluoro-4-(2-pyridylmethyl)-phenoxyl}-5-methyl-pirimidin-4-yl]-piperidin-1-yl-N-isopropyl-carboxylic acid ester
C129		4-[6-{2-fluoro-4-(tetrahydrofuran-4-yl)-phenoxyl}-5-methyl-pirimidin-4-yl]-piperidin-1-yl-N-isopropyl-carboxylic acid ester
C130		4-[6-(4-bromo-2-fluoro-phenoxyl)-5-methyl-pirimidin-4-yl]-piperidin-1-yl-N-isopropyl-carboxylic acid ester
C131		4-[6-{4-(2-tert-butyl-ethoxy)-phenoxyl}-5-methyl-pirimidin-4-yl]-piperidin-1-yl-N-isopropyl-carboxylic acid ester
C132 (REF)		4-[6-{2-fluoro-4-(dimethylcarbamoyloxy)-phenoxyl}-5-methyl-pirimidin-4-yl]-piperidin-1-yl-N-isopropyl-carboxylic acid ester
C133		1-{4-[6-(2-fluoro-4-methanesulfonyloxy-phenoxyl)-5-methyl-pirimidin-4-yl]-piperidin-1-yl}-3-methoxy-propan-1-one
C134		4-[6-(4-cyano-2-fluoro-phenoxyl)-5-methyl-pirimidin-4-yl]-piperidin-1-yl-N-isopropyl-carboxylic acid ester
C135		4-[5-(5-aminomethyl-4,5-dihydro-oxazol-2-yl)-6-(2-fluoro-4-methanesulfonyloxy-phenoxyl)-5-methyl-pirimidin-4-yl]-piperidin-1-yl-N-isopropyl-carboxylic acid ester
C136		4-[6-{2-(2-methoxy-ethylamino)-5-methyl-pirimidin-3-yl}-phenoxyl]-piperidin-1-yl-N-isopropyl-carboxylic acid ester
C137		4-[6-{3-methanesulfonyl-pyrrolidin-1-yl}-5-methyl-pirimidin-4-yl]-piperidin-1-yl-N-isopropyl-carboxylic acid ester
C138		4-[6-(6-benzylamino-2-methyl-pirimidin-3-yl)-5-methyl-pirimidin-4-yl]-piperidin-1-yl-N-isopropyl-carboxylic acid ester
C139		4-[6-(4-carbamoyl-2-fluoro-phenoxyl)-5-methyl-pirimidin-4-yl]-piperidin-1-yl-N-isopropyl-carboxylic acid ester

C140		4-[6-{2-fluor-4-(2-izo-propoksiethylamino)-fenoksi}-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropilester
C141		4-(6-{2-fluor-4-[(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amino]-fenoksi}-5-metil-pirimidin-4-iloksi)-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C142		4-(6-{6-[(2-metansulfonil-etyl)-metilamino]-2-metil-pirimidin-3-iloksi}-5-metilpirimidin-4-iloksi)-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C143 (REF)		4-[6-(2-fluor-4-hidroksikarbamoil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C144 (REF)		4-{6-[2-fluor-4-(2-pirolidin-1-iletikarbamoil)-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C145		4-{6-[2-fluor-4-(4-izopropil-piperazin-1-karbonil)-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C146		4-{6-[2-fluor-4-(2-morfolin-4-iletil)-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C147		4-{6-[2-fluor-4-(2-metan-sulfoniletil)-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C148		4-{6-[2-fluor-4-(2-hidroksi-etyl)-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C149		4-[6-(4-karboksimetil-2-fluor-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C150		4-[6-(4-dimetilkarbamoilmethyl-2-fluorfenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C151		4-[6-(2-fluor-4-sulfamoil-fenoksi)-5-metilpirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C152		4-[6-(2-fluor-4-propionil-sulfamoil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C153		4-[5-etinil-6-(2-fluor-4-metansulfonilfenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C154		4-{6-[2-fluor-4-(2-fosfono-oksietil)-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester

C155		4-[5-brom-6-(2-fluor-4-metan-sulfonilfenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C156 (REF)		4-(6-{2-fluor-4-[2-(2-metansulfonilpirolidin-1-il)-2-okso-etil]-fenoksi}-5-metilpirimidin-4-iloksi)-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C157		4-[6-(4-karbamoiilmetil-2-fluor-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C158 (REF)		4-[6-(2-fluor-4-{{[tetrahidro-furan-2-ilmetil]-karbamoiil}-metil}-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C159		4-[6-(2-fluor-3-sulfamoil-fenoksi)-5-metilpirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C160 (REF)		C-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-C-(4-fluor-fenil)-metilenamin
C161		3-terc-butoksi-1-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-propan-1-on
C162		4-[6-(2-fluor-4-sulfo-fenoksi)-5-metilpirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C163		2-etoksi-1-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonilfenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-etanon
C164		{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-(tetrahidro-furan-2-il)-metanon
C165		(S)-1-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonilfenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-3-metil-2-metilamino-butan-1-on
C166 (REF)		4-(6-{2-fluor-4-[2-(3-hidroksi-piperidin-1-il)-2-okso-etil]-fenoksi}-5-metil-pirimidin-4-iloksi)-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C167 (REF)		4-{6-[2-fluor-4-(2-morfolin-4-il-2-oksoetil)-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C168		4-{6-[2-fluor-4-(2-imidazol-1-iletil)-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C169		4-{6-[2-fluor-4-(2-[1,2,3]-triazol-1-iletil)-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester

C170		(R)-1-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonilfenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-3-metil-2-metilamino-butan-1-on
C171		(S)-1-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonilfenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-3-hidroksi-butan-1-on
C172		(R)-N-(1-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonilfenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karbonil}-2-metilpropil)-acetamid
C173		(S)-N-(1-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonilfenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karbonil}-2-meti)-propil)-acetamid
C174		(R)-N-(2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonilfenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-1-metil-2-okso-etil)-acetamid
C175		(S)-N-(2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonilfenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-1-metil-2-okso-etil)-acetamid
C176		4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina (S)-tetrehidro-furan-3-il ester
C177		4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina (R)-tetrahidro-furan-3-il ester
C178		4-[6-(2-amino-4-etansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C179		4-[6-(4-metansulfonil-fenoksi)-5-metilpirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C180 (REF)		(1-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karbonil}-2-metil-propil)-karbaminska kiselina terc-butil ester
C181		4-{6-[2-fluor-4-(6-metoksi-piridin-3-il)-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C182		3-amino-1-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonilfenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-4-metil-pentan-1-on
C183		2-amino-1-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonilfenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-3-metil-butan-1-on
C184		4-{6-[2-fluor-4-(2-izopropoksietoksi)-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester

C185		4-[5-metil-6-(4-sulfo-fenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C186		4-[6-(2,5-difluor-4-trifluoromethoxy-phenoxyl)-5-ethynyl-pyrimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C187		4-[6-(2,5-difluor-4-trifluoromethoxy-phenoxyl)-5-prop-1-enyl-pyrimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C188		4-[5-ethynyl-6-(2-fluoro-4-methoxy-phenoxyl)-pyrimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C189		4-[5-ethynyl-6-(6-methoxy-4-methyl-pyridin-3-oxyl)-pyrimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C190		4-{5-ethynyl-6-[6-(2-isopropoxyethyl)-2-methylpyridin-3-oxyl]-pyrimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C191		4-[6-(4-cyano-2-fluoro-phenoxyl)-5-ethynylpyrimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C192		4-[5-ethynyl-6-(2-fluoro-4-[1,2,4]triazol-4-ilfenoxyl)-pyrimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C193		4-[5-ethynyl-6-(2-fluoro-4-[1,2,4]triazol-1-ilfenoxyl)-pyrimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C194		1-{4-[5-ethynyl-6-(2-fluoro-4-[1,2,4]triazol-1-ilfenoxyl)-pyrimidin-4-oxyl]-piperidin-1-il}-3-pyridin-2-il-propan-1-on
C195		4-{5-ethynyl-6-[1-(3-isopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-pyrimidin-4-oxyl]-pyrimidin-4-iloksi}-3-fluorobenzonitrile
C196		5-ethynyl-4-(2-fluoro-4-methanesulfonilfenoxyl)-6-[1-(3-isopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-pyrimidin-4-oxyl]-pyrimidin
C197		4-[1-(3-ethyl-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il-oxo]-5-ethynyl-6-(2-fluoro-4-methanesulfonilfenoxyl)-pyrimidin

C198		4-[1-(3-ethyl-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloksi]-6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin
C199		4-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-6-[1-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloksi]-pirimidin
C200		4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonilaminofenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C201 (REF)		cis-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonilfenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-ciklo-heksil}-karbaminska kiselina izopropil ester
C202 (REF)		trans-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonilfenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-ciklo-heksil}-karbaminska kiselina izopropil ester
C203 (REF)		N-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-ciklo-heksil}-3-metil-butiramid
C204 (REF)		N-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-cikloheksil}-izobutiramid
C205		4-{6-[2,5-difluor-4-(2-metan-sulfoniletil)-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C206		4-{6-[4-fluor-6-(2-metan-sulfoniletil)-piridin-3-iloksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C207		4-{5-ciklopropil-6-[2,5-difluor-4-(2-hidroksietil)-fenoksi]-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C208 (REF)		4-(5-ciklopropil-6-{2,5-difluor-4-[2-(4-metoksi-piperidin-1-il)-etil]-fenoksi}-pirimidin-4-iloksi)-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C209		4-{6-[2,5-difluor-4-(2-morfolin-4-iletil)-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C210 (REF)		4-(6-{2-fluor-4-[2-(4-metoksi-piperidin-1-il)-etil]-fenoksi}-5-metil-pirimidin-diloksi)-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C211		4-{6-[2-fluor-4-(2-metil-piridin-3-iloksi)-2-metil-piridin-3-iloksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C212 (REF)		4-{6-[2-fluor-4-(1-hidroksi-ciklopropilmetil)-fenoksi]-5-metilpirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester

C213		4-{2-[2,5-difluor-4-(2-metan-sulfoniletil)-fenoksi]-3-metil-piridin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C214 (REF)		(R)-4-(6-{2-fluor-4-[2-(3-metoksi-piperidin-1-il)-etil]-fenoksi}-5-metil-pirimidin-4-iloksi)-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C215 (REF)		(S)-4-(6-{2-fluor-4-[2-(3-metoksi-piperidin-1-il)-etil]-fenoksi}-5-metil-pirimidin-4-iloksi)-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C216 (REF)		(R)-4-(5-etinil-6-{2-fluor-4-[2-(2-metokspiperidin-1-il)-etil]-fenoksi}-pirimidin-4-iloksi)-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C217 (REF)		(S)-4-(2-{2-fluor-4-[2-(2-metoksi-piperidin-1-il)-etil]-fenoksi}-3-metil-piridin-4-iloksi)-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C218		4-{6-[4-fluor-6-(2-morfolin-4-iletil)-piridin-3-iloksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C219		4-{5-etinil-6-[4-fluor-6-(2-metansulfoniletil)-piridin-3-iloksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C220		4-{2-[2,5-difluor-4-(2-izopropoksietil)-fenoksi]-3-metil-piridin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C221 (REF)		4-{6-[2-fluor-4-(2-propionil-sulfamoiletil)-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C222 (REF)		4-{6-[2-fluor-4-(2-sulfamoiletil)-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C223 (REF)		4-{6-[2,5-difluor-4-(2-sulfamoiletil)-fenoksi]-5-etinil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C224		4-{6-[2,5-difluor-4-(2-[1,2,4]triazol-1-iletil)-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C225		4-{6-[2,3-difluor-4-(2-metansulfoniletil)-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C226 (REF)		4-(2-{2-fluor-4-[2-(6-metoksi-piridin-2-il)-etil]-fenoksi}-3-metil-piridin-4-iloksi)-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C227 (REF)		4-(6-{2-fluor-4-[2-(3-metoksi-piridin-2-il)-etil]-fenoksi}-5-metil-pirimidin-4-iloksi)-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester

C228		4-[6-(3-fluor-1-oxi-piridin-4-iloksi)-5-meti-lpirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C229		4-[6-(5'-metoksi-6-metil-[2,2']bipiridinil-5-iloksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C230		4-{5-etinil-6-[2-fluor-4-(4-metoksi-piridin-2-il)-fenoksi]-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C231		4-{6-[2-fluor-4-(3-metoksi-piridin-2-il)-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C232 (REF)		4-{6-{2,5-difluor-4-[2-(3-metoksi-piperidin-1-il)-etil]-fenoksi}-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C233 (REF)		4-{6-{2,5-difluor-4-[2-(3-metoksi-piperidin-1-il)-etil]-fenoksi}-5-etimil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C234		4-{6-[2-fluor-4-(5-metoksi-piridin-3-il)-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C235		4-[6-(2-fluor-4-piridin-4-il-fenoksi)-5-metilpirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C236		4-[6-(3-fluor-bifenil-4-iloksi)-5-metilpirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C237		4-[6-(2-fluor-4-piridin-3-il-fenoksi)-5-metilpirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C238		4-[6-(2-fluor-4-pirimidin-5-il-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C239		4-[6-(2-fluor-4-tiofen-3-il-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C240		4-[6-(4-etimil-2-fluor-fenoksi)-5-metilpirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
C241		(R)-4-{6-[2-fluor-4-(2-okso-oksazolidin-4-il)-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester

C242		(S)-4-{6-[2-fluor-4-(2-oxo-oksazolidin-4-il)-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
------	--	--

TABLICA D

Spoj	Struktura	Kemijski naziv
D1		4-(ciklopropil-[6-(2-fluor-4-metansulfonilfenoksi)-5-metil-pirimidin-4-il]-amino)-metil-piperidin-1-karboksilna kiselina terc-butil ester
D2		4-(ciklopropil-[6-(2-fluor-4-metansulfonilfenoksi)-5-metil-pirimidin-4-il]-amino)-metil-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
D3		4-([6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-il]-izopropil-amino)-metil-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester
D4		4-(ciklopropilmetil-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-il]-amino)-metil-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester

5 TABLICA E

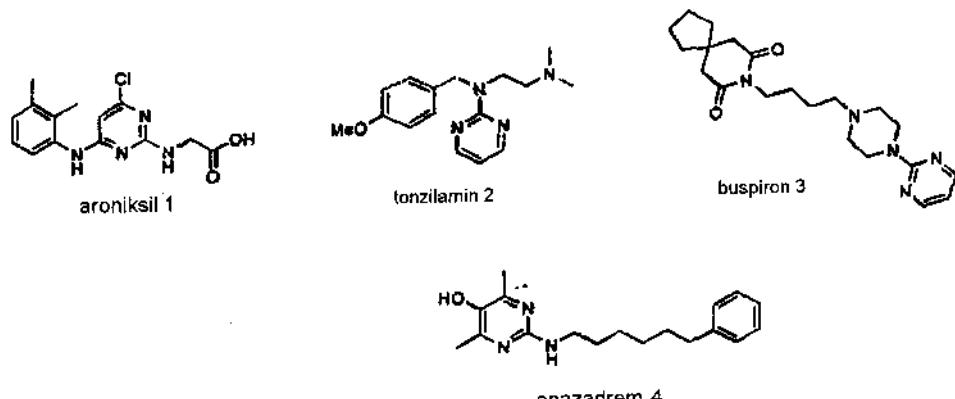
Spoj	Struktura	Kemijski naziv
E1		4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-il-sulfanil]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester

K tome, spojevi predloženog izuma obuhvaćaju sve njihove farmaceutski prihvatljive soli, solvate i posebno hidrate.

#### 10 Opće metode sinteze

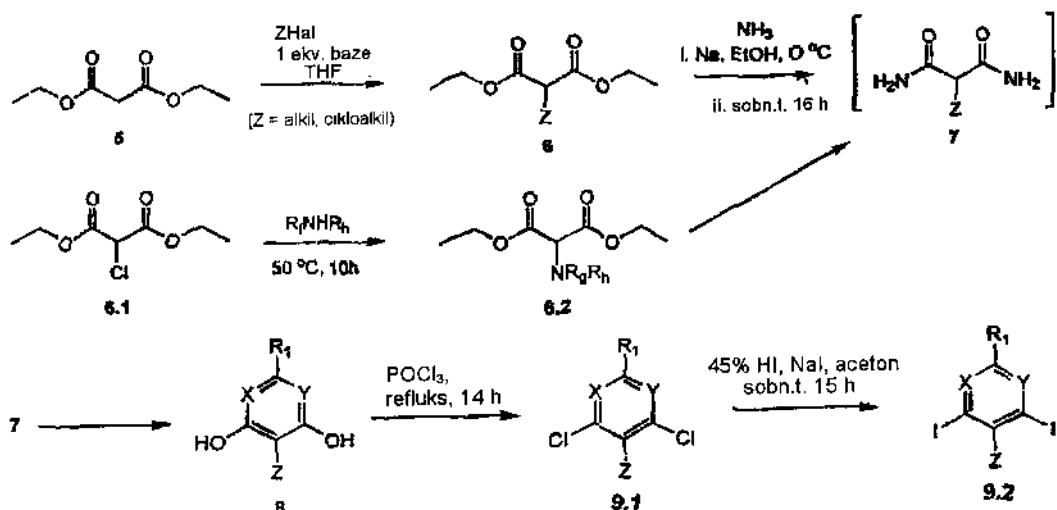
Kao rezultat njihovog istaknutog značaja u višim eukariotima i upotrebe pirimidinske jezgre u brojnim komercijalnim lijekovima (shema 1) i drugim medicinski važnim spojevima, pirimidini i piridini imaju ključne uloge kao kemotipovi u kampanjama za otkrivanje lijekova. Izravna posljedica toga je svjetska znanstvena literatura koja opisuje sintetičku konstrukciju, kao također kemijsku modifikaciju i elaboraciju tog razreda heterocikla.

15

Shema 1

Novi supstituirani pirimidini i piridini predloženog izuma mogu se proizvesti u skladu s raznim postupcima sinteze, od kojih su svi poznati stručnjaku za sintezu u organskoj kemiji. Određeni postupci priprave spojeva predloženog izuma uključuju, ali nisu ograničeni samo na one koji su opisani u shemama 2-13 dalje u ovom dijelu opisa i dolje u primjerima.

Opći dihalo-supstituirani intermedijati 9.1 i 9.2, upotrijebljeni kao polazni materijali za sintezu spojeva predloženog izuma, su komercijalno dostupni ili se mogu pripraviti postupcima koji su u struci poznati, na primjer kako je prikazano u shemi 2a.

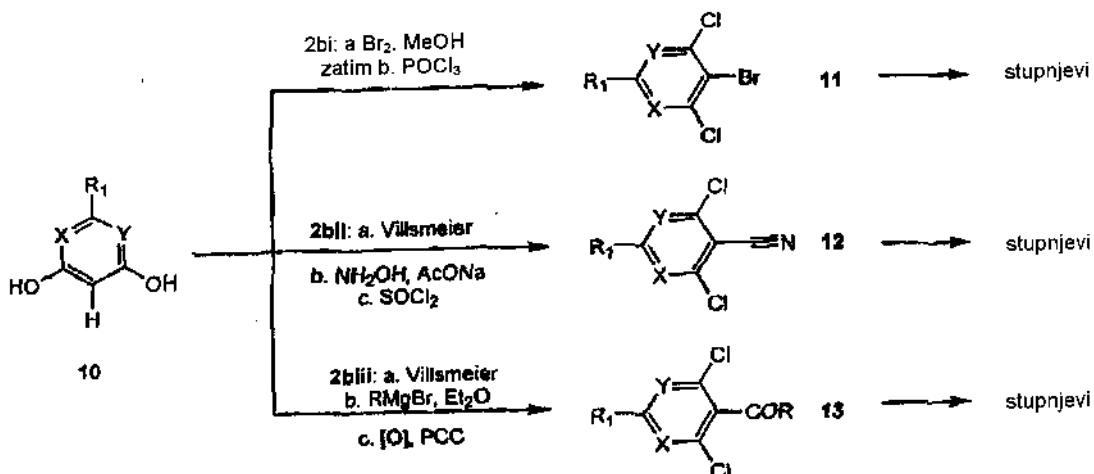
Shema 2a

Ovo se provodi u dva stupnja od di-C<sub>1-6</sub>-alkilmalonata, pri čemu jedan posebno koristan di-C<sub>1-6</sub>-alkilmalonat je dietil malonat 5. Ciklizaciju u C5-Z-supstituirani-4,6-dihidroksi-pirimidin 8 postiže se preko početnog deprotoniranja s alkalijskim metalom kao bazičnim katalizatorom, alkiliranjem ili stvaranjem monoaniona upotreboom natrij/EtOH i zatim alkiliranjem upotreboom Z-Hal, zatim reakcijom monoalkila 6 s formamidinom u prisutnosti alkoksida alkalijskog metala, miješanjem malonata i cijelog ili djelomičnog formamidina s alkoxsidom ili s alkoksidom i ostatkom formamida. Alternativni reagenti kao što je dimetilmalonat, natrijev metoksid, formamid, u alkoholnim otapalima niske molekulske mase, uključiv metanol, etanol, 2-propanol i slično, mogu se upotrijebiti u sintezi s grijanjem pri temperaturi u području između približno 80°C do približno 100°C tijekom približno 30 minuta do približno 90 minuta i zatim obradom s mineralnom kiselinom. U inačici kojoj se daje prednost, klorirani intermedijat 6.1 može se upotrijebiti kao polazni materijal za dobivanje pirimidina, pri čemu su izmjenjeni C5 supstituenti, kao što je R<sub>g</sub>R<sub>h</sub>N uvode provedbom toplinskog nukleofilnog premještanja. Priprava dihidrosipirimidina može se također postići upotreboom mikroorganizama kao što je *Rhodococcus* (za literaturu vidi WO 97008152 A1). Da se olakša C3-alkiliranje odgovarajuće 2,4-diklorpiridilne jezgre 15 može se primijeniti strategiju orto metaliranja. Upotreboom n-BuLi pri -78°C pod bezvodnim/inertnim uvjetima i zatim hvatanjem dobivenog monoaniona s odgovarajućim alkil bromidom ili jodidom (shema 2c) [za literaturu vidi Mongin, F.; Queguiner, G. Advances in directed metallation of azines and diazines (piridini, pirimidini, pirazini, piridazini, kinolini, benzodiazini i karbolini). Dio 1: Metaliranje piridina, kinolina i karbolina, Tetrahedron (2001), 57(19), 4059-4090. Turck, A.; P1e, N.; Mongin, F.; Queguiner, G., Advances in directed metallation of azines and diazines (piridini, pirimidini, pirazini, piridazini, kinolini, benzodiazini i karbolini). Dio 2. Metaliranje pirimidina, pirazina, piridazina i benzodiazina, Tetrahedron (2001), 57(21), 4489-4505] [0289].

Kloriranje položaja 4 i 6 u prstenu, da se dobije intermedijat 8, može se provesti reakcijom spoja 8 s reagentom za kloriranje, kao što je fozgen,  $\text{POCl}_3$  (za literaturu vidi A. Gomtsyan et al., J. Med. Chem. 2002, 45, 3639-3648), tional klorid, oksalil klorid i smjesa gornjih reagenata, uključiv  $\text{PCl}_3/\text{POCl}_3$  pri povišenim reakcijskim temperaturama.

5

### Shema 2b



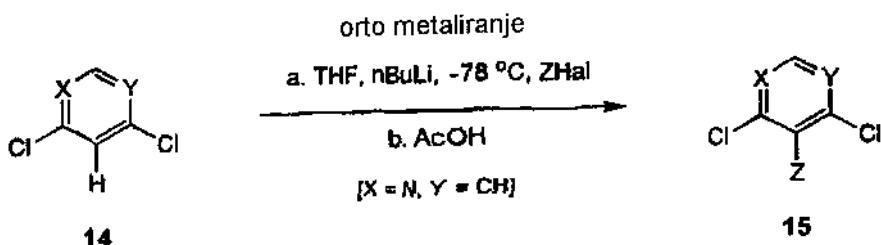
U nekim izvedbama sadašnjeg izuma, za postizanje željenog biološkog ishoda potrebne su drugačije funkcionalne skupine u položaju C5 pirimidinila. Takove funkcionalne skupine se mogu uvesti pomoću širokog raspona postupaka organske sinteze. Neke primjeri su prikazani u shemi 2b, pri čemu se opći intermedijat 10 može biti prevesti u intermedijate kao što su 11, 12, 13 postupcima kemijske sinteze koji su stručnjacima poznati. Sheme 2bii i 2biii su početno pouzdane nakon inačice Vilsmeier-Haackove reakcije formiliranja s kloriranjem u jednoj posudi, po kojoj inačici se uvodi "sintetičko pomoćno sredstvo" istovremeno u položaje 3, 4 i 5 prstena jezgre (za literaturu vidi: Chlorinating formulation reacitons with pyrimidines, Kloetzer, W.; Herberz, M., Monatshefte fuer Chemie (1965), 96(5), 1567-72. Vidi također Gomtsyan et al, Journal of Medicinal Chemistry, 2002, 45, 3639-3648 i tamo navedenu literaturu). Tamo gdje  $Z = \text{nitro}$ , može se upotrijebiti komercijalno dostupan 2,6-di-klor-5-nitropirimidin. Ako je potrebno, svi diklor intermedijarni pirimidini (9,11, 12, 13 itd.), koji su upotrijebljeni kao blokovi za gradnju jezgre u predloženom izumu, mogu se prema potrebi prevesti u 4,6-dijodopirimidine zamjenom halogenog upotrebom natrijevog jodida i 45%-tne jodovodične kiseline, kako je prikazano u shemi 2a.

10

15

20

### Shema 2c



Konvencionalne toplinske reakcije aromatske supstitucije amina i alkohola s halogeniranim pirimidinima su dobro dokumentirane (vidi na primjer A.G. Arvanitis et al., J. Medicinal Chemistry, 1999, 42, 805-818 i tamo citiranu literaturu). Reakcije nukleofilne aromatske (SNAr) supstitucije halogeniranih pirimidina s nedostatkom elektrona su obično brze i imaju visoko iskorištenje. Međutim, u nekim skučajevima, kao što su s elektronima bogati ili neutralni halogenirani heterocikli, uspešnu supstituciju se postiže s produljenim grijanjem.

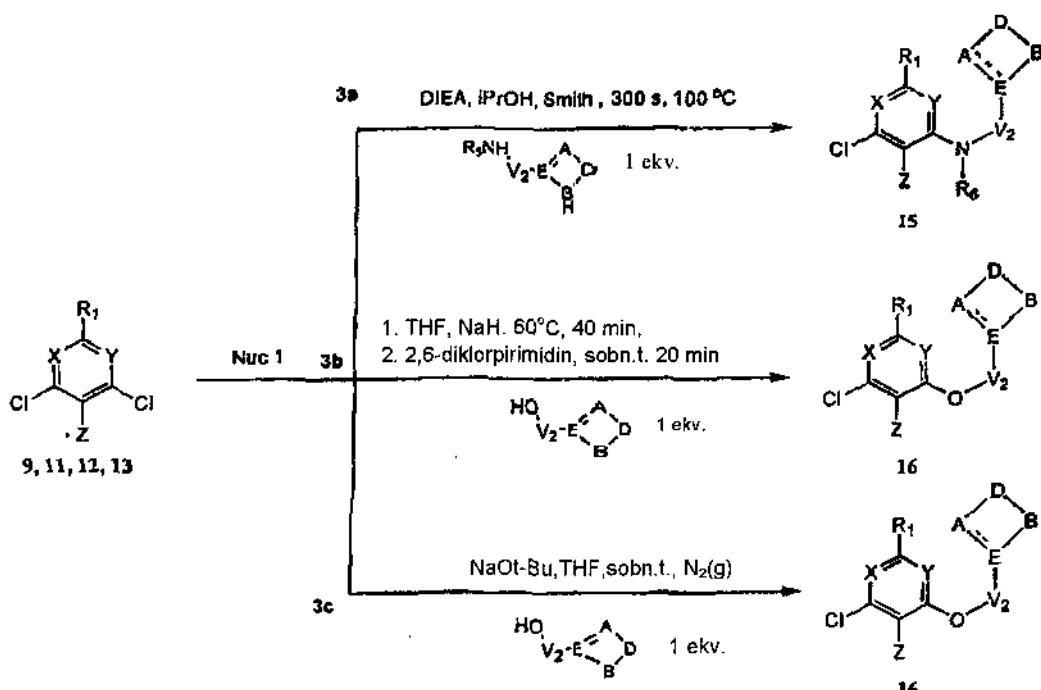
25

30

35

Da se olakša brzi ulazak u mnoge spojeve izuma, upotrijebljen je sistem mikrovalne sinteze (sheme 3 i 4). Smithov sintetizer tvrtke Personal Chemistry je komercijalno dostupan instrument za grijanje usmjereno polja koji osigurava sigurnije i ujednačenije uvjete za provedbu reakcija supstitucije s bazičnim katalizatorom prikazana je u shemama 3a, 3b i 3c. Baze koje se upotrebljavaju za takove pretvorbe (gdje Q = N) uključuju tercijarne amine kao što je trietilamin, Hunig'ovu bazu (tj. diizopropil-etylamin), N-metilmorfolin i slično. Alternativno, stručnjak može upotrijebiti hidride alkalijskih metala, karbonate alkalijskih metala (kao što su  $\text{Li}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  i slično), hidrogen karbonat alkalijskog metala (kao što je  $\text{LiHCO}_3$ ,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{KHCO}_3$  i slično). Tamo gdje Q = N, kao inertno otapalo se može upotrijebiti niži alkilni alkohol (kao što je MeOH, EtOH, i-PrOH, n-BuOH i slično) ili gdje Q = O, može se upotrijebiti eterško otapalo kao što je tetrahidrofuran, 1,4-dioksan i slično. Vrijeme reakcije za dobivanje tipičnog monosupstituiranog intermedijata, kao što su 15 i 16, može biti u području od približno 300 s do približno 3000 s, a ako se koriste uobičajene toplinske metode (pri čemu Q = O), tada je vrijeme približno 20 minuta do približno 120 minuta.

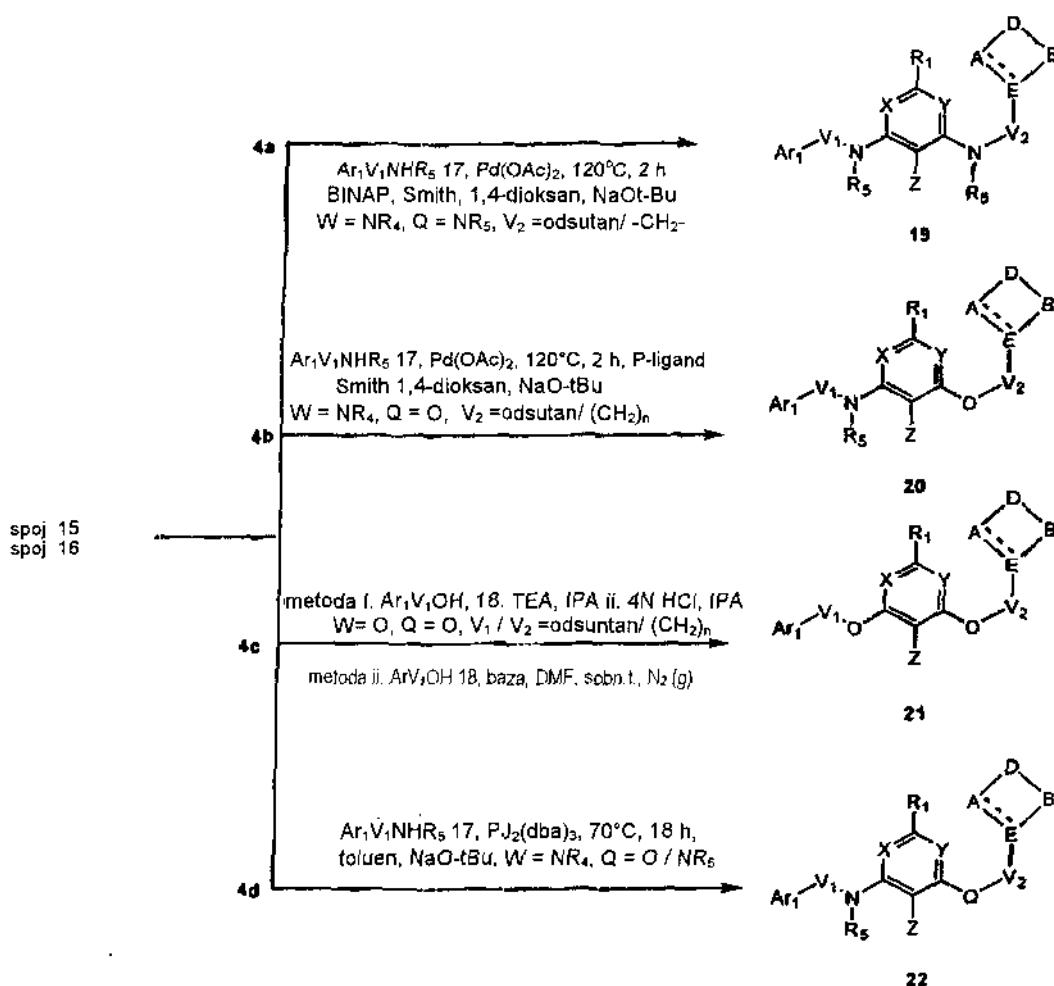
Shema 3



Metode za pretvorbu intermedijata monosupstituiranih pirimidina i piridina 15 i 16 prikazane su u shemi 4. Primjeri u kojima Q = NR<sub>6</sub> (sheme 4a, 4b i 4d) dobiveni su aminiranjem s paladijem kao katalizatorom. Ta strategija sinteze se je u novije vrijeme pokazala kao snažan alat za sintezu supstituiranih arilnih i heteroarilnih anilina (za literaturu vidi S. L. Buchwald., Top. Curr. Chem., 2002, 219, 131 i tamo citiranu literaturu). Reakcija prikladno supstituiranog amina (kao što je intermedijat 17) u prisutnosti paladija ili drugog prijelaznog metala kao katalizatora odabranih između Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>, CuI, Cu(OTf)<sub>2</sub>, Ni(COD)<sub>2</sub>, Ni(acac)<sub>2</sub>, ali neograničavajući se samo na njih, u prikladnom bezvodnom otapalu (kao što je THF, 1,4-dioksan i slično) s alkoksidom alkalijskog metala kao jakom bazom (kao što je NaOtBu, KOtBu i slično). Prikidan ligand koji se upotrebljava u ovom stupnju može se odabrati između BINAP, P(o-tolyl)<sub>3</sub>, tBu<sub>3</sub>P, DPPF, P[N(iBu)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>]<sub>3</sub>N i slično, ako je katalizator kompleks dobiven s paladijem.

Alternativno, za "Ullmanov način" aminiranja arila s kompleksom dobivenim s bakrom kao katalizatorom može se odabratati karbonat alkalijskog metala u aprotonskom polarnom otapalu (kao što je N,N-dimetilacetamid, DMF, DMSO i slično) s L-prolinom, N-metilglicinom ili dietilsaliciklamidom kao ligandom (za literaturu vidi D. Ma, Organic Lett., 2003, 5, 14, 2453-2455).

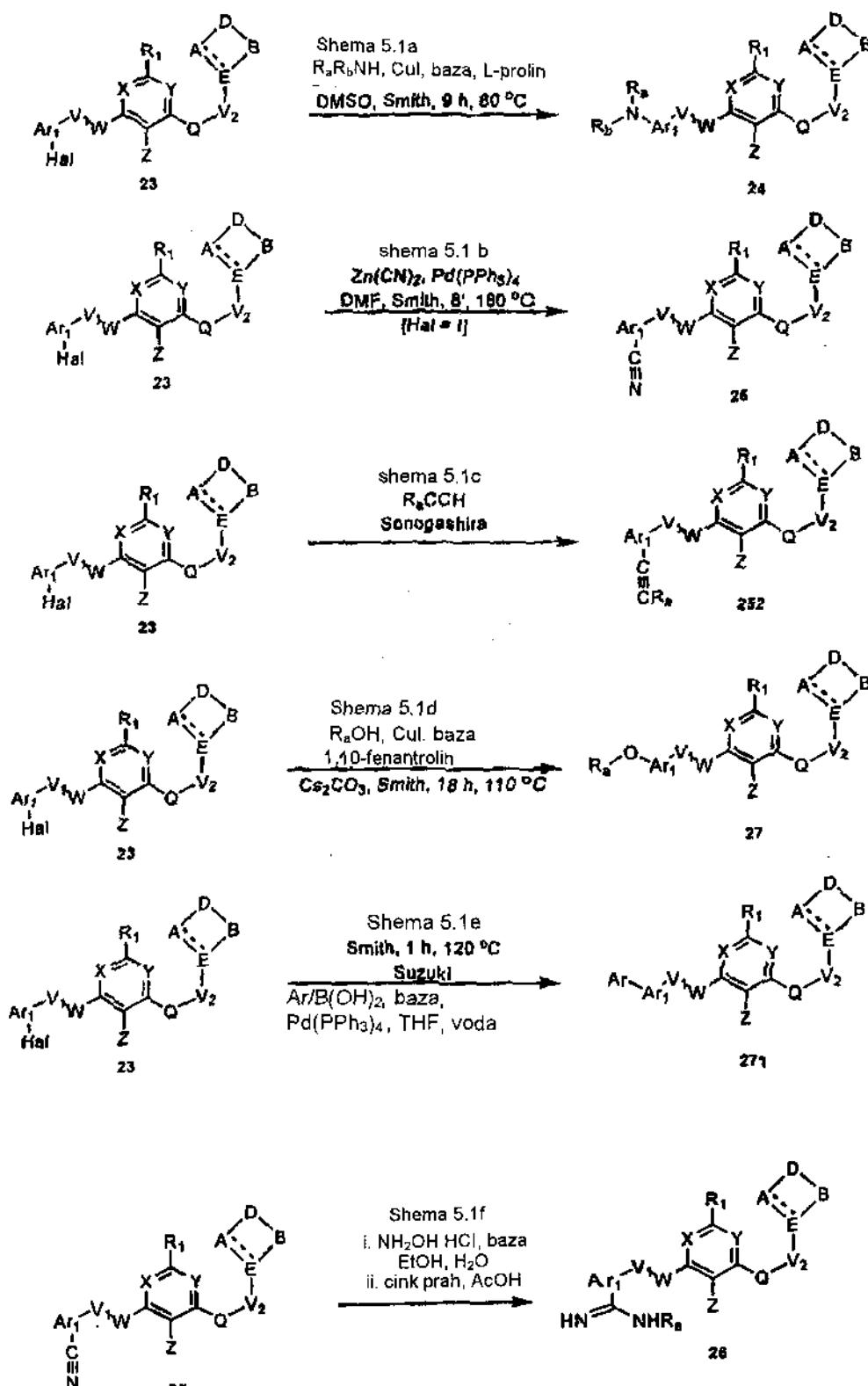
Shema 4



Spojevi općih formula 19 do 22 mogu se također dobiti obrnutim redoslijedom reakcijskih koraka (tj. uvođenjem W i zatim Q), pri čemu početni korak uključuje uvođenje intermedijata 17 ili 18 upotreboom baze u iPrOH i zatim i zatim dodatkom 4N HCl u dioksanu.

Kako je prikazano u shemi 5, slična povezivanja s prijelaznim metalom kao katalizatorom upotrijeljena su za dobivanje molekula općih formula 24 i 27 (shema 5.1), pri čemu je supstituent Ar<sub>1</sub> (Hal = Br, I) u intermedijatu 23 modificiran tako da se dobiju analozi s alkil amino supstituentima (tj. NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, pri čemu R<sub>a</sub> i R<sub>b</sub> su međusobno neovisno H, C<sub>1-6</sub>-alkil ili supstituirani C<sub>1-6</sub>-alkil, ili R<sub>a</sub> i R<sub>b</sub> zajedno s dušikom tvore heterociklički prsten, kao što je ovdje opisano). Alternativno, atom linker može biti kisik uz upotrebu postupka sa CuI kao katalizatorom za tvorbu aromatskog C-O kako je opisao Buchwald (za literaturu vidi S.L. Buchwald; Organic Lett., 2002, 4, 6, 973-976) upotreboom, na primjer, 10 mol %-tnog CuI, 20 mol %-tnog 1,10-fenan-trolina, 2 ekvivalenta Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, pri 110°C kroz 18 h (shema 5d), s Ar<sub>1</sub> jed supstitucijom u supstratu. Dodatne važne organometalne transformacije iz halo intermedijata 23 u aktivne analoge sadažnjeg izuma uključuju dobro poznate "Suzuki reakcije povezivanja" (shema 5e) odgovarajuće supstituiranih aril bornih kiselina putem s paladijem kao katalizatorom.

Shema 5.1



Shema 5.1f

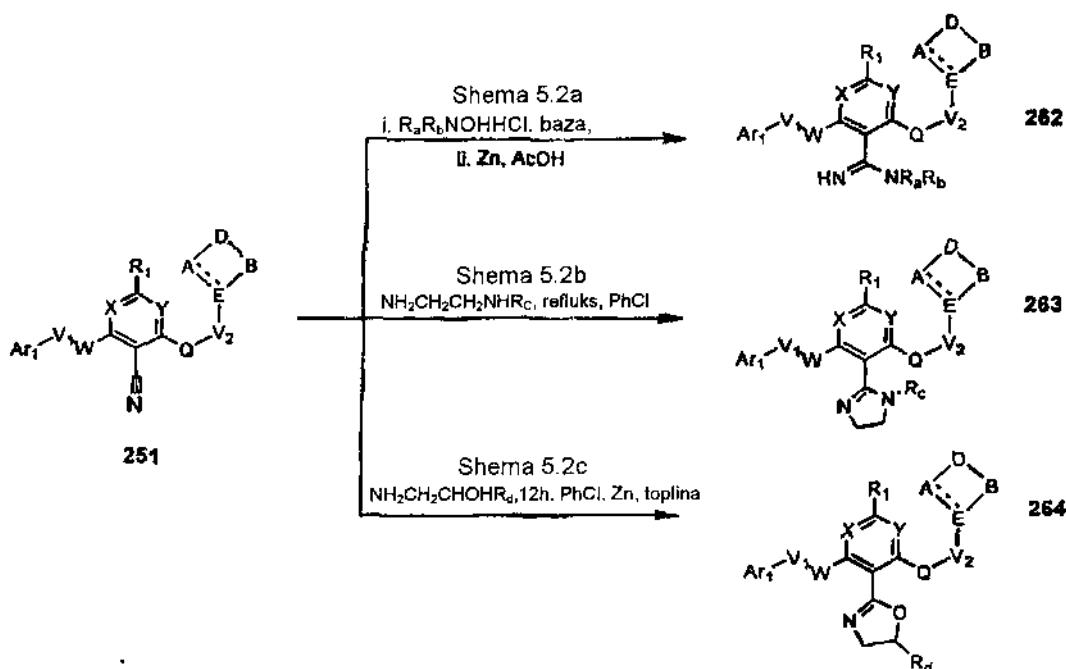
5

Suzukijevo povezivanje predstavlja metodu koja se naširoko koristi za sintezu biarilnih spojeva i ona se već primjenjuje u industrijskom mjerilu. Zbog dugog trajanja ova se reakcija ograničava na upotrebu aril bromida, aril jodida ili aril klorida s manjkom elektrona kao polaznih materijala. Tako, dakle, opći pristup željenim biarilnim spojevima upotrebom jeftinih i lako dostupnih aril klorida nije moguć. U posljednje dvije godine, međutim, razvijeno je nekoliko novih protokola za Suzukijevo povezivanje s aril kloridima. Te metode omogućuju učinkovitu sintezu biarila, neovisno o modelu supstitucije i elektronskim svojstvima polaznih materijala. Ti koncepti, koje je razvila razvojno-istraživačka skupina Fu, Buchwald, Guram, Beller, kao također i Trudell i Nolan, su rasvijetljene u "Modern methods of the Suzuki cross coupling: long expected general synthetic routes using aryl chlorides (Suvremene metode Suzukijevog unakrsnog

10

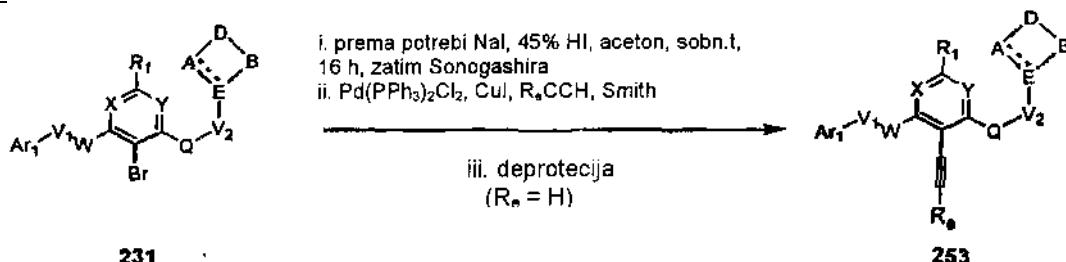
povezivanjam dugo očekivani opće putevi sinteze upotrebom aril klorida), Groger, Harald, Journal fuer Praktische Chemie (Weinheim, Germany) (2000), 342(4), 334-339. Alternativno, dodatnu funkcionalnu skupinu se može uvesti upotrebom drugih transformacija s metalnim katalozatorom, kao što je cijanacija upotrebom cink(II) cijanida pod uvjetima mikrovalnog zračenja, čime se dobiju spojevi opće formule 25 ili također dokumentirana "Sonogashira reakcija" s Pd kao katalizatorom (shema 5c) za uvođenje terminalnih alkina. U najnovije vrijeme, za Sonogashira povezivanje je bilo objavljeno da ono daje gotovo kvantitativno iskorištenje željenog proizvoda upotrebom odgovarajućih uvjeta reakcije u potpunoj odsutnosti paladijevog katalizatora (za literaturu vidi "First Examples of Transition-metal Free Sonogashira-Type Couplings" (Prvi primjeri Sonogashira povezivanja bez prijelaznog metala), Leadbeater, Nicholas E.; Marco, Maria; Tominack, Bonnie J, Organic Letters (2003), 5(21), 3919-3922, i također Transition-metal-free Sonogashira-type coupling reactions in water (Sonogashira reakcije povezivanja u vodi i bez prijelaznog metala), Appukuttan, Prasad; Dehaen, Wim; Van der Eycken, Erik, European Journal of Organic Chemistry (2003), (24), 4713-4716. U drugim izvedbama predloženog izuma, kojima se daje prednost, može se primijeniti takovu kemiju organotranzicijskih metala za uvođenje slične funkcionalne skupine na C5 položaj ili C3 položaj dotične pirimidinske i piridilne jezgre. Na primjer C5 brom ili jod intermedijati mogu se cijanirati ili alkinilirati, kako je prikazano u shemama 5.2 i 5.3. U stvari, istaknuti nitrilni derivati predloženog izuma mogu se prema potrebi modificirati sintetskim postupcima prikazanim u shemi 5.1f i shemama 5.2a-c.

Shema 5.2



O posebnoj izvedbi se radi kad se Hal skupina na Ar nalazi u para položaju fenilnog prstena (Ar). U drugoj posebnoj izvedbi izuma, Hal skupina je klor u položaju 2 trisupstituirane piridilne skupine (intermedijat 28). Postupci supstitucije tog halogenog s organotranzicijskim metalom kao katalizatorom prikazani su u shemama 6.

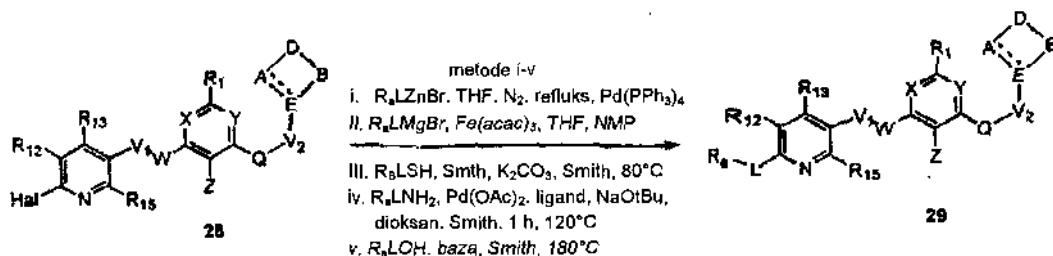
Shema 5.3



O posebnoj supstituciji za spojeve 19-29 radi se kad D = NCOORC, pri čemu RC je  $C_{1-6}$ -alkil ili  $C_{3-7}$ -cikloalkil, od kojih svaki može biti dalje supstituiran. Uretani tog tipa mogu se dobiti izravno iz intermedijata prikazanih u shemama 3 i 4 ako D = NH. U određenim reakcijama upotreba prikladne dušikove zaštitne skupine (kao što je tBoc, Cbz, Moz, Alloc, Fmoc i slično) može biti nužna tijekom daljnje kemijske modifikacije jezgre. Deprotekciju se može provesti upotrebom standardnih reagenata poznatih stručnjaku (oni mogu uključiti TFA, mineralnu kiselinu, plin vodik na paladiju i slično u

alkoholnom ili eterskom sistemu otapala odabranom iz skupine koju čine metanol, etanol, *terc*-butanol, THF, 1,4-dioksan i slično). U slučaju da ciljna molekula sadrži 2 zaštitne skupine, može se prilagoditi strategiju ortogonalne zaštite. Zatim se s tim u skladu može modificirati i deprotekciju sekundarnog amina ( $D = NH$ ).

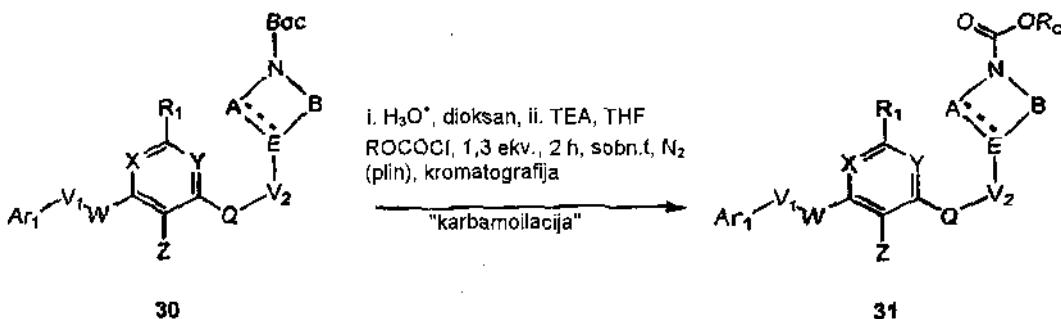
### Shema 6



Takovu kemiju prikazuju sheme 7, 8 i 9, pri čemu se stvaranje karbamata, uree ili amida može postići provedbom reakcije u prisutnosti baze, na primjer, tercijarnog amina kao što je TEA, DIEA i slično, u inertnom sistemu otapala.

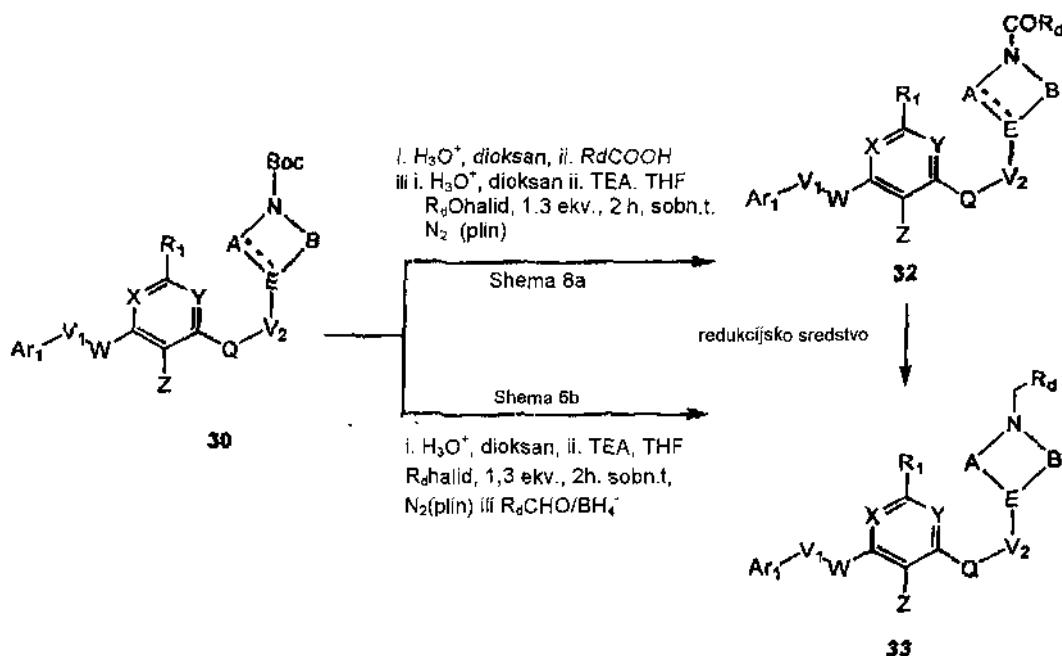
Kako je prikazano u shemi 7, uretan 19 može se dobiti reakcijom uretana upotrebom RCOCO-halida (pri čemu R<sub>a</sub> je kao gore opisan, a halid je klor, brom ili jod, posebno je prikidan klor) u inertnom otapalu sa ili bez baze. Prikladne baze uključuju karbonat alkalijskog metala (kao što je natrijev karbonat, kalijev karbonat i slično), hidrogen karbonat alkalijskog metala (kao što je natrijev hidrogen karbonat, kalijev hidrogen karbonat i slično), alkalijski hidroksid (kao što je natrijev hidroksid, kalijev hidroksid i slično), tercijarni amin (kao što je N,N-diizo-propil-etyl-amin, trietilamin, N-metilmorfolin i slično), ili aromatski amin (kao što je piridin, imidazol, poli-(4-vinil-piridin) i slično). Inertno otapalo uključuje niža halogenirana ugljikovodična otapala (kao što je diklormetan, dikloretan, klorform i slično), eterska otapala (kao što je tetrahidro-furan, dioksan i slično), aromatska otapala (kao što je benzen, toluen i slično), ili polarna otapala (kao što je N,N-dimetilformamid, dimetil sulfoksid i slično). Reakcijska temperatura se kreće u rasponu od približno -20°C do 120°C, ponajprije približno od 0°C do 100°C.

Schema 7



Kako je prikazano u shemi 8a, aminski intermedijat dobiven kiselom deprotekcijom spoja 30 može dobiti amidnu funkcionalnu skupinu koju predstavlja spoj 32. Karbamat 20 je najprije reagirao sa 4N HCl u dioksanu, ili alternativno sa TFA-om u diklormetanu, i dalje je reagirao s karboksilnom kiselinom ( $R_dCO_2H$ , gdje, kao u shemi 8a,  $R_d$  je Ar ili  $C_{1-6}$ -alkilen-Ar; Ar može biti supstituiran ili nesupstituiran i ima isto značenje kao što je ovdje opisano) sa sredstvom za kondenzacijsku dehidrataciju u inertnom otapalu sa ili bez baze, čime je dobiven amid 23 predloženog izuma. Sredstvo za kondenzacijsku dehidrataciju uključuje dicikloheksilkarbodi-imid (DCC), 1,3-diizopropilkarbodiimid (DIC), 1-etil-3-(3-di-metilaminopropil)karbodiimid hidroklorid (EDC-HCl), brom-tris-pirolidino-fosfonij heksafluorfosfat (PyBroP), benzotri-azoloioksitriskimetilamino-fosfonij heksafluorfosfat (BOP), O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,3,3,3-tetrametiluronij heksafluorfosfat (HATU) ili 1-cikloheksil-3-metilpolistiren-karbodiimid. Te baze uključuju terciarni amin (kao što je N,N-diizopropiletamin, trietylamin i slično). Inertna otapala uključuju niža halogenirana uljikovodična otapala (kao što je diklormetan, dikloretan, klorform i slično), eterska otapala (kao što je tetrahidrofuran, dioksan i slično), nitrilna otapala (kao što je acetonitril i slično), amidna otapala (N,N-dimetilformamid, N,N-dimetilacetamid i slično) i njihove smjese. Prema potrebi, 1-hidroksibenzotri-azol (HOBT), HOBT-6-karboksaamidometil polistiren ili 1-hidroksi-7-azabenzotriazol (HOAT) može se upotrijebiti kao reaktant. Reakcijska temperatura kreće se u rasponu od približno -20°C do 50°C, ponajprije od približno 0°C do 40°C.

Shema 8



Alternativno, amidi 32 predloženog izuma mogu se dobiti reakcijom amidacije upotrebom kiselinskog halida (kao što je  $R_dCOCl$ ) i baze u inertnom otapalu (shema 8a). Baza uključuje karbonat alkalijskog metala (kao što je natrijev karbonat, kalijev karbonat i slično), hidrogen karbonat alkalijskog metala (kao što je natrijev hidrogen karbonat, kalijev hidrogen karbonat i slično), alkalijski hidroksid (kao što je natrijev hidroksid ili kalijev hidroksid i slično), tercijarni amin (kao što je  $N,N$ -diizopropiletilamin, trietil-amin,  $N$ -metilmorfoline i slično) ili aromatski amin (kao što je piridin, imidazol, poli-(4-vinilpiridin) i slično). Inertno otapalo uključuje niže halogenirana ugljikovodična otapala (kao što je diklormetan, dikloreten, klorform i slično), eterska otapala (kao što je tetrahidrofuran, dioksan i slično), amidna otapala (kao što je  $N,N$ -dimetilacetamid,  $N,N$ -dimetilformamid i slično), aromatska otapala (benzen, toluen, piridin i slično) i njihove smjese. Reakcijska temperatura kreće se u rasponu od približno -20°C do 50°C, ponajprije od približno 0°C do 40°C.

U shemi 8 je također prikazano kako amid 32 može reagirati s reduksijskim sredstvom u inertnom otapalu, čime se dobije amin 33 predloženog izuma. Redukcijsko sredstvo uključuje hidride alkalijskog metala i aluminija (kao što je litij aluminijev hidrid i slično), borhidride alkalijskih metala (kao što je litijev borhidrid i slično), hidride alkalijskog metala i trialkoksialuminija (kao što je litij tri-terc-butoksialuminij hidrid i slično), dialkilaluminij hidride (kao što je di-izobutilaluminij hidrid i slično), boran, dialkilborane (kao što je di-izoamil boran i slično), hidride alkalijskog metala trialkilbora (kao što je litij trietilbor hidrid i slično). Inertna otapala uključuju eterska otapala (kao što je tetrahidrofuran, dioksan i slično), aromatska otapala (kao što je toluen i slično) i njihove smjese. Reakcijska temperatura kreće se u području od približno -78°C do 200°C, kao što je približno 50°C do 120°C.

Alternativno, amin 33 predloženog izuma može se dobiti reakcijom reduksijskog aminiranja primjenom kisele deprotekcije sekundarnog aminskog intermedijata s aldehidom ( $R_6CHO$ ) i s reduksijskim sredstvom u inertnom otapalu sa ili bez kiseline. Redukcijsko sredstvo uključuje natrijev triacetoksiborhidrid, natrijev cijanoborhidrid, natrijev borhidrid, kompleks bor-piridina i slično. Inertno otapalo uključuje niže alkilno alkoholno otapalo (kao što je metanol, etanol i slično), niže halogenirano ugljikovodično otapalo (kao što je diklormetan, dikloreten, klorform i slično), etersko otapalo (kao što je tetrahidrofuran, dioksan i slično), aromatsko otapalo (kao što je benzen, toluen i slično) i njihove smjese. Kiselina uključuje anorgansku kiselinu (kao što je solna kiselina, sumporna kiselina i slično) ili organsku kiselinu (kao što je octena kiselina i slično). Reakcijska temperatura kreće se u rasponu od približno -20°C do 120°C, ponajprije od približno 0°C do 100°C. K tome, ta se reakcija može prema potrebi provesti pod mikrovalnim uvjetima.

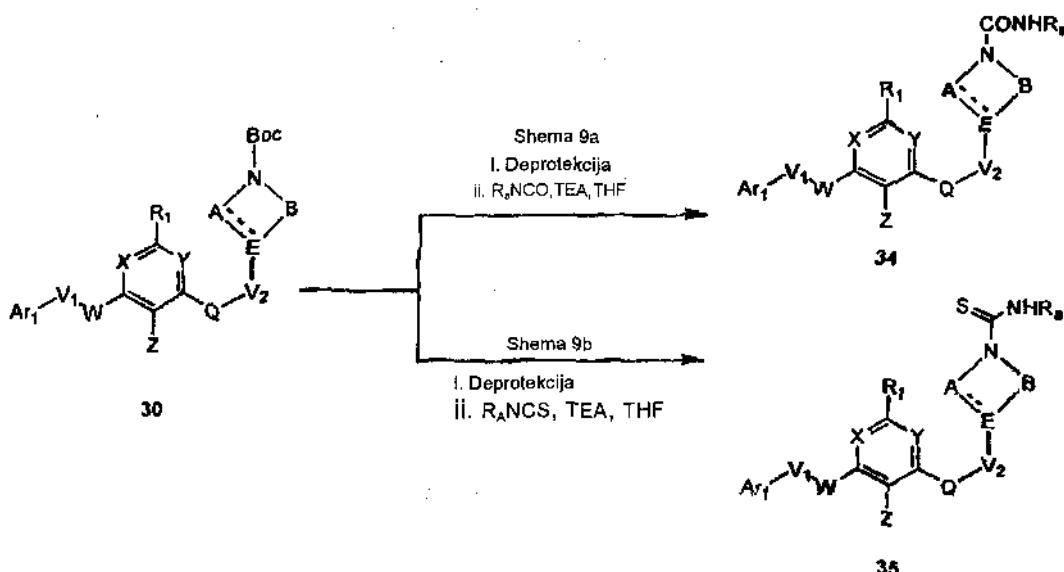
Prema alternativnom načinu, intermedijarni aminski proizvod kisele deprotekcije 30 može se izravno alkilirati sa sredstvom za alkiliranje, kao što je  $R_6$ -halid (pri čemu  $R_6$  je supstituirani ili nesupstituirani  $C_{1-6}$ -alkil ili supstituirani ili nesupstituirani  $C_{1-6}$ -alkil-Ar, i halid je klor, brom i jod), u prisutnosti baze i u inertnom otapalu, čime se dobije amin 33. Baza uključuje karbonat alkalijskog metala (kao što je natrijev karbonat, kalijev karbonat i slično), hidrid alkalijskog metala (kao što je natrijev hidrid, kalijev hidrid i slično), alkoksidi alkalijskog metala (kao što je kalijev *terc*-butoksidi, natrijev *terc*-butoksid i slično); alkil litij (kao što je *terc*-butil litij, *n*-butil litij i slično). Inertna otapala uključuju eterska otapala (kao što je tetrahidrofuran, dioksan), aromatska otapala (kao što je benzen, toluen i slično), amidna otapala (kao

što je N,N-di-metilformamid i slično) i njihove smjese. Reakcijska temperatura kreće se od približno -20°C do 120°C, ponajprije od približno 0°C do 100°C.

U shemi 8 je također prikazana priprava dodatnih spojeva izuma preko alkiliranja dušika u ureama, a to predstavlja spoj 32 s alkil-halidom (pri čemu halid je klor, brom i jod) u prisutnosti baze u inertnom otapalu, čime se dobije di-supstituiranu ureu. Baza uključuje hidrid alkalijskog metala (kao što je natrijev hidrid, kalijev hidrid i slično), alkoksid alkalijskog metala (kao što je kalijev *terc*-butoksid, natrijev *terc*-butoksid i slično); alkil litij (kao što je *terc*-butil litij, *n*-butil litij i slično). Inertna otapala uključuju eterska otapala (kao što je tetrahidro-furan, dioksan), aromatska otapala (kao što je benzen, toluen i slično), amidna otapala (kao što je N,N-dimetilformamid i slično) i njihove smjese. Reakcijska temperatura se kreće u rasponu od približno -20°C do 120°C, ponajprije od približno 0°C do 100°C.

K tome, kako je prikazano u shemi 9a, urea 34 može se dobiti deprotekcijom zajedničkog intermedijata 30 i tako da se amin (tj. D = NH) pusti reagirati s različitim izocijanatima ( $R_aNCO$ , pri čemu  $R_a$  ima isto značenje kao ovdje opisano) u inertnom otapalu sa ili bez baze. Prikladne baze uključuju karbonat alkalijskog metala (kao što je natrijev karbonat, kalijev karbonat i slično), hidrogen karbonat alkalijskog metala (kao što je natrijev hidrogen karbonat, kalijev hidrogen karbonat i slično), alkalijski hidroksid (kao što je natrijev hidroksid, kalijev hidroksid i slično), tercijarni amin (kao što je N,N-diizopropiletilamin, trietilamin, N-metilmorfoline i slično) ili aromatski amin (kao što je piridin, imidazol i slično). Inertno otapalo uključuje niža halogenirana ugljikovodična otapala (kao što je dikalormetan, dikloretan, klorform i slično), eterska otapala (kao što je tetrahidrofuran, dioksan i slično), aromatska otapala (kao što je benzen, toluen i slično) ili polarna otapala (kao što je N,N-dimetilformamid, dimetil sulfoksid i slično). Reakcijska temperatura se kreće u rasponu od približno -20°C do 120°C, ponajprije od približno 0°C do 100°C.

### Shema 9

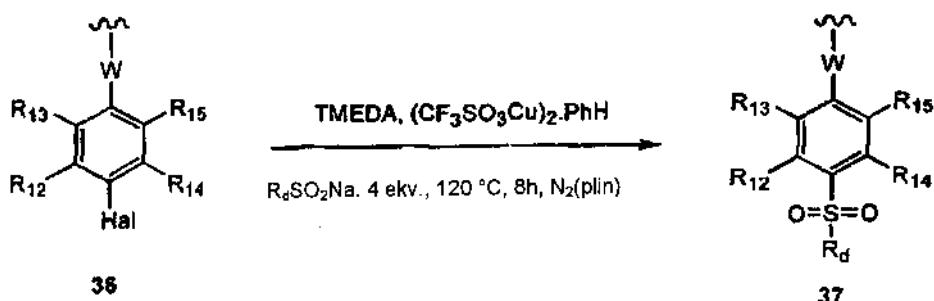


Nadalje, kako je prikazano u shemi 9b, tiourea 35 može se dobiti deprotekcijom zajedničkog intermedijata 30 i zatim tako da se amin (tj. D = NH) pusti reagirati s različitim tioizocijanatima ( $R_aNCS$ , pri čemu  $R_a$  ima isto značenje kao što je ovdje opisano) u inertnom otapalu sa ili bez baze. Prikladne baze uključuju karbonat alkalijskog metala (kao što je natrijev karbonat, kalijev karbonat i slično), hidrogen karbonat alkalijskog metala (kao što je natrijev hidrogen karbonat, kalijev hidrogen karbonat i slično), alkalijski hidroksid (kao što je natrijev hidroksid, kalijev hidroksid, i slično), tercijarni amin (kao što je N,N-diizopropiletil-amin, trietilamin, N-metilmorfolin i slično) ili aromatski amin (kao što je piridin, imidazol i slično). Inertno otapalo uključuje niža halogenirana ugljikovodična otapala (kao što je dikalormetan, dikloretan, klorform i slično), eterska otapala (kao što je tetrahidrofuran, dioksan i slično), aromatska otapala (kao što je benzen, toluen i slično) ili polarna otapala (kao što je N,N-dimetilformamid, dimetil sulfoksid i slično). Reakcijska temperatura se kreće u rasponu od približno -20°C do 120°C, ponajprije od približno 0°C do 100°C.

Shema 10 prikazuje sintezu para-alkil sulfona (37) koji se koriste kao arilni dogradni blokovi u shemi 4 predloženog izuma, pri čemu  $R_{10}-R_{13}$  imaju ista značenja kao što je ovdje opisano. Opće metode za pripravu tih sulfona uključuju oksidaciju sulfida ili sulfoniliranje arena upotrebom aril sulfonil halida ili aril sulfonskih kiselina u prisutnosti jake kiseline kao katalizatora (vidi opću literaturu: Organic Chemistry of Sulfur; Oae S., Izd.: Plenum Press, New York, 1977). Optimalna pretvorba u prema potrebi 2,5-di-supstituiranom arenu 37 postiže se pomoću topline, pri čemu Hal je ponajprije jod, upotrebom 5 mol %-tnog  $(CuOTf)_2\cdot PhH$  i 10 mol %-tnog N,N'-dimetiletenediamina u DMSO metodom

Wang-a et al. (vidi za literaturu Wang Z.; Baskin J.M., Org. Lett., 2002, 4, 25, 4423-4425). U nekim izvedbama, R<sub>10</sub> i R<sub>13</sub> su međusobno neovisno H, halogen ili C<sub>1-6</sub>-alkil; R<sub>11</sub> i R<sub>12</sub> su oba H; Hal = Br, I; i Q 1 = OH ili NH<sub>2</sub>.

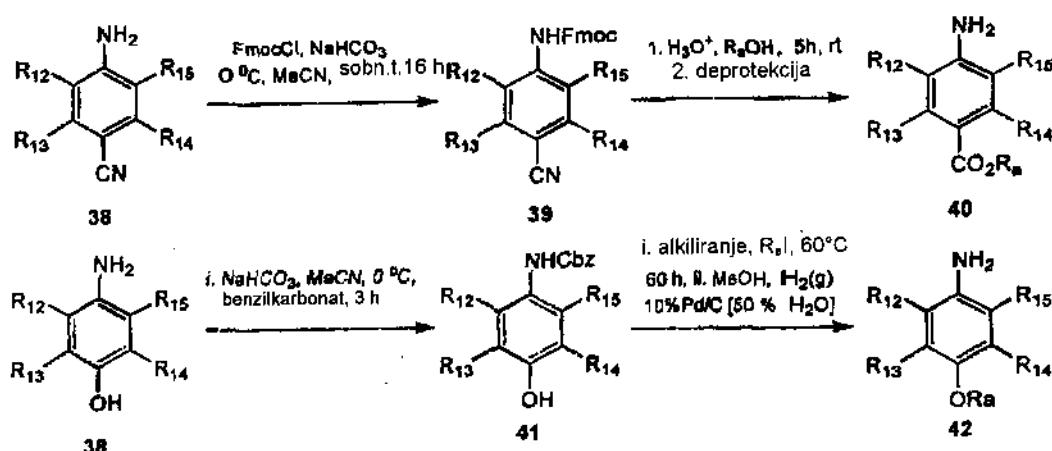
Shema 10



5

Alternativne standardne metode organske sinteze mogu se primijeniti za uvođenje drugih supstituenata u Ar komponentu. U jednom primjeru, gdje atom linker je Q = N, postupak se može provesti zaštitom anilinske amino funkcionalne skupine upotrebom standardne FmocCl i CbzCl zaštite i deprotekcijom, koja je stručnjaku poznata (shema 11, pri čemu R<sub>10</sub>-R<sub>13</sub> imaju isto značenje kao što je ovdje opisano) i zatim deprotekcijom anilina u slijedećim 10 stupnjevima, kao što su stupnjevi prikazani u shemi 4. Nitril 39 se može alternativno prevesti u amidine (vidi tablicu spojeva) upotrebom hidroksilamin/HCl i zatim redukcijom pomoću cink/octene kiseline. U nekim izvedbama izuma R<sub>10</sub> je halogen, i R<sub>13</sub> je H ili halogen.

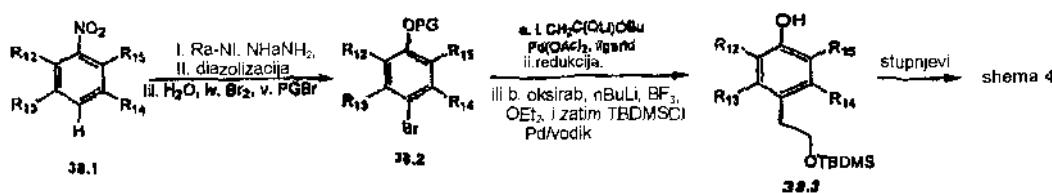
Shema 11



15

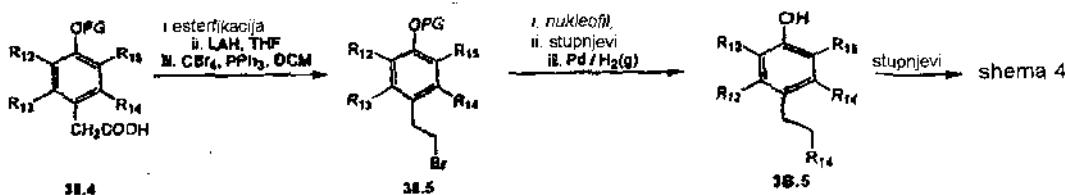
Shema sinteze 11.1 prikazuje neke strategije organske sinteze ovog izuma za uspješno dobivanje aromatskih dogradnih blokova potrebnih za upotrebu u shemi 4c, pri čemu R<sub>10</sub>-R<sub>13</sub> su ponajprije halogen, alkoksi ili kratki alkil. Nakon ugradnje u analoge predloženog izuma, metodologijom prikazanom u shemi 4c, intermedijati kao što je su oni tipa 38.3 mogu se deprotektirati upotrebom prikladnih sililnih sredstava za deprotekciju, kao što je TBAF ili HF. Dobiveni terminalni alkoholi se mogu prema potrebi dalje modificirati (za literaturu vidi T. Matsui et al., Biorg. Med. Chem., 10, 2002, 3787).

Shema 11.1



25

Shema 11.2

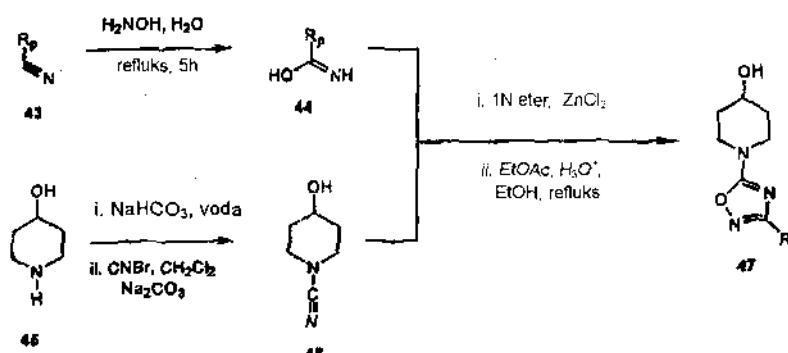


Inačica sinteze 3,5-oksadiazola prikazana je u shemi 12.

Povezivanjem amidoksima 44 sa 4-hidroksipiperidinom uz cink(II) klorid kao katalizator, CNBr, nakon kisele obrade dobiven je 46, koji daje dogradni blok 47, koji se zatim koristi u reakcijskoj sekvenci prikazanoj kao u shemi 3.

5

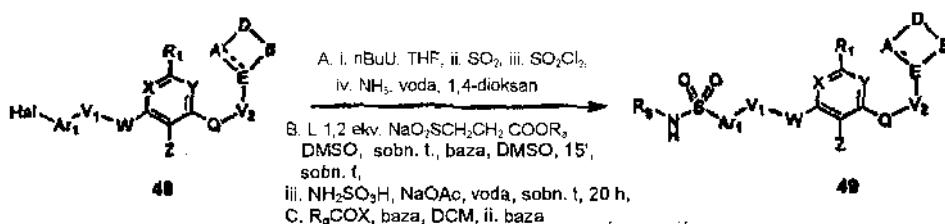
Shema 12



U izvedbi predloženog izuma, kojoj se daje prednost, sulfonamidnu skupinu se može uvesti u meta ili para Ar položaj. To se može provesti kroz nekoliko provedivih postupaka sinteze, koji se sastoje iz više stupnjeva i koji uključuju reakciju amonija sa sulfonil kloridima (shema 13A), ili, alternativno, sulfonamidi se mogu dobiti reakcijom soli sulfinske kiseline s izvorom elektrofilnog dušika kao što je hidroksilamin-O-sulfonska kiselina ili bis-(2,2,2-triklor-etil)-azodikarboksilat. Ponajprije, 3-metoksi-3-oksa-propan-1-sulfinat može poslužiti kao donor sulfinatne skupine jednostavnim alkiliranjem i zatim se može odstraniti reakcijom beta-eliminacije. Reakcijom dobivenog sulfinata s izvorom elektrofilnog dušika dobije se primarni sulfonamidni analog ovog izuma. Takovi intermedijati se mogu prema potrebi dalje modificirati uamide kao što su oni koje prikazuje opća formula 49. Acilsulfonamidi tog tipa mogu se dobiti reakcijom amidacije upotrebom kiselinskog halogenida ili anhidrida (kao što je R<sub>6</sub>COCl ili (R<sub>6</sub>CO)<sub>2</sub>O) i baze u inertnom otapalu (shema 13C). Baza uključuje karbonat alkalijanskog metala (kao što je natrijev karbonat, kalijev karbonat i slično), hidrogen karbonat alkalijanskog metala (kao što je natrijev hidrogen karbonat, kalijev hidrogen karbonat i slično), alkalinski hidroksid (kao što je natrijev hidroksid ili kalijev hidroksid i slično), tercijarni amin (kao što je, N,N-diizo-propiletilamin, trietilamin, N-metilmorfoline i slično) ili aromatski amin (kao što je piridin, imidazol, poli-(4-vinil-piridin) i slično). Inertno otapalo uključuje niža halogenirana ugljikovodična otapala (kao što je diklormetan, dikloretan, klorform i slično), eterska otapala (kao što je tetrahidrofuran, dioksan i slično), amidna otapala (kao što je, N,N-dimetilacetamid, N,N-dimetilformamid i slično), aromatska otapala (benzen, toluen, piridin i slično) i njihove smjese. Reakcijska temperatura se kreće u rasponu od približno -20°C do 50°C, ponajprije približno 0°C do 40°C.

10

Shema 13



15

Spojevi predloženog izuma mogu se proizvesti u skladu s općim shemama sinteze kako je ovdje opisano, kao također i postupcima objavljenim u relevantnoj literaturi s kojom se stručnjak služi. Primjeri reagenata i postupaka za te reakcije pojavljuju se ovdje kasnije u radnim primjerima. Uvođenje i odstranjanje zaštite može se provesti postupcima koji su općenito poznati u struci (vidi na primjer, Greene, T.W. and Wuts, P.G.M., Protecting Groups in Organic Synthesis, 3. izdanje, 1999 [Wiley].)

20

Predloženi izum također obuhvaća diastereomere kao također i optičke izomere, npr. smjesu enantiomera uključiv racemične smjese, kao također pojedinačne enantiomere i diastereomere, koji se pojavljuju kao posljedica strukturne asimetrije u određenim spojevima formule (I). Rastavljanje pojedinačnih izomera ili selektivnu sintezu pojedinačnih izomera provodi se primjenom raznih metoda koje su dobro poznate praktičarima u struci.

Predloženi izum također obuhvaća diastereomere kao također i optičke izomere, npr. smjesu enantiomera uključiv racemične smjese, kao također pojedinačne enantiomere i diastereomere, koji se pojavljuju kao posljedica strukturne asimetrije u određenim spojevima formule (I). Rastavljanje pojedinačnih izomera ili selektivnu sintezu pojedinačnih izomera provodi se primjenom raznih metoda koje su dobro poznate praktičarima u struci.

### Indikacije i metode profilakse i/ili liječenja

Dodatno uz prethodne korisne upotrebe ovdje opisanih spojeva predloženog izuma, spojevi izuma mogu se upotrijebiti za liječenje i drugih bolesti. Bez ograničenja na njih, te bolesti uključuju slijedeće.

5 Najznačajnije patologije tipa II dijabetesa su pogoršana inzulinska signalizacije kod njegovih ciljnih tkiva ("inzulinska rezistencija") i prestanak izlučivanja odgovarajućeg stupnja inzulina kao odgovor na hiperglikemijski signal u stanicama pankreasa koje proizvode inzulin. Sadašnje terapije liječenja potonjem uključuju inhibitore ATP-osjetljivog kalijevog kanala  $\beta$ -stanica da se izazove oslobađanje endogene zalihe inzulina, ili davanje egzogenog inzulina. Ništa od toga ne dovodi do točne normalizacije razine glukoze u krvi i obadva pristupa nose rizik od izazivanja hipoglikemije. Zbog tih razloga bilo je mnogo intenzivnog zanimanja u razvoju lijekova čija funkcija je djelovanje ovisno o glukozi, tj. koji pojačavaju signalizaciju glukoze. Sistemi fiziološke signalizacije koji djeluje na taj način su dobro karakterizirani i oni uključuju gut peptide GLP1, GIP i PACAP. Ti hormoni djeluju preko njihovog receptora povezanog na poznati G-protein tako da stimuliraju proizvodnju cAMP u  $\beta$  stanicama pankreasa. Čini se da porast cAMP nema za posljedicu stimulaciju oslobadanja inzulina tijekom gladovanja ili predprandijalnog stanja. Medutim, niz biokemijskih ciljeva cAMP signalizacije, uključiv ATP-osjetljiv kalijev kanal, naponski osjetljive kalijeve kanale i egzocitotički ustroj, se modificiraju na taj način da je odgovor u smislu izlučivanja inzulina na postprandijalnu stimulaciju glukoze značajno pojačan. S tim u skladu, agonisti novog, sličnog djelovanja GPCR-a  $\beta$ -stanica, uključiv RUP3, će također stimulirati oslobađanje endogenog inzulina i kao posljedicu će unaprijediti normoglikemiju kod tipa II dijabetesa.

20 Takoder je poznato da porast cAMP, na primjer kao posljedica stimulacije GLP1, unapređuje proliferaciju  $\beta$  stanica, inhibira smrt  $\beta$  stanica i time poboljšava masu otočića. Očekuje se da će taj pozitivan učinak na masu  $\beta$  stanica biti koristan za obadva tipa II dijabeta, kod kojeg se proizvodi nedovoljno inzulina, i kod tipa I dijabetesa kod kojeg su  $\beta$  stanice uništene zbog neodgovarajuće autoimunosne reakcije.

25 Neki GPCR  $\beta$  stanica, uključiv RUP3, su također prisutni u hipotalamusu, gdje oni moduliraju glad, sitost, smanjenje unosa hrane, kontrolu ili smanjenje težine i trošenje energije. Stoga, s njihovom funkcijom unutar hipotalamičkog kruga, agonisti ili inverzni agonisti tih receptora ublažavaju glad, potiču sitost i stoga moduliraju težinu.

30 35 Takoder se dobro zna da metaboličke bolesti imaju negativan utjecaj na druge fiziološke sisteme. Stoga je čest istovremeni razvoj višestrukih bolesnih stanja (npr. tip I dijabetesa, tip II dijabetesa, neodgovarajuća tolerancija glukoze, inzulinska rezistencija, hiperglikemija, hiper-lipidemija, hipertrigliceridemija, hipercolesterolemija, dislipidemija, debljina ili kardiovaskularna bolest u "sindromu X") ili sekundarne bolesti koje se jasno pojavljuju kao sekundarne bolesti kod dijabetesa (npr. bolest bubrega, periferna neuropatija). Stoga se može očekivati da će učinkovito liječenje diabetičnog stanja biti sa svoje strane korisno i za takova međusobno povezana bolesna stanja.

U nekim izvedbama predloženog izuma poremećaj povezan s metabolizmom je hiperlipidemija, tip 1 dijabetesa, tip 2 dijabetesa melitus, idiopatski tip 1 dijabetesa (tip 1b), latentni autoimunosni dijabetes odraslih (LADA), rano nastali tip 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 dijabetesa (EOD), atipičan dijabetes kod mlađih (YOAD), zreli dijabetes mlađih (MODY), dijabetes povezan s pogrešnom ishranom, gestacionalni dijabetes, koronarna srčana bolest, ishemski udar kapi, restenoza nakon angioplastije, periferna vaskularna bolest, intermitentna klaudikacija, miokardijalni infarkt (npr. nekroza i apoptoza), dislipidemija, post-prandijalna lipemija, stanja pogoršane tolerancije glukoze (IGT), stanja pogoršane glukoze u plazmi pri gladovanju, metabolička acidoza, ketoza, artritis, debljina, osteoporoz, hipertenzija, kongestivno otkazivanje srca, lijeva ventrikularna hipertrfija, periferna arterijska bolest, dijabetička retinopatija, makularna degeneracija, katarakt, dijabetička nefropatija, glomeruloskleroza, kronično otkazivanje bubrega, dijabetička neuropatija, metabolički sindrom, sindrom X, predmenstrualni sindrom, koronarna srčana bolest, angina pektoris, tromboza, ateroskleroza, miokardijalni infarkt, prolazni ishemski napadi, udar kapi, vaskularna restenoza, hiperglikemija, hiperinzulinemija, hiperlipidemija, hipertrigliceridemija, inzulinska rezistencija, pogoršani metabolizam glukoze, stanja pogoršane tolerancije glukoza, stanja pogoršane glukoze u plazmi pri gladovanju, debljina, erektilna disfunkcija, kožni i poremećaji vezivnog tkiva, ulceracija stopala i ulcerativni kolitis, endotelna disfunkcija i pogoršana vaskularna popustljivost.

Ovdje su također opisane metode za liječenje poremećaja povezanih s metabolizmom pojedinca po kojima se osobi kojoj je potrebno takovo liječenje daje terapeutski učinkovitu količinu spoja kako je ovdje opisan ili njegovog farmaceutskog sastava. U nekim izvedbama poremećaj povezan s metabolizmom je tip I dijabetesa, tip II dijabetesa, nedovoljna tolerancija glukoze, inzulinska rezistencija, hiperglikemija, hiperlipidemija, hipertrigliceridemija, hipercolesterolemija, dislipidemija ili sindrom X. U nekim izvedbama poremećaj povezan s metabolizmom je tip II dijabetesa. U nekim izvedbama poremećaj povezan s metabolizmom je hiper-glikemija. U nekim izvedbama poremećaj povezan s metabolizmom je hiperlipidemija. U nekim izvedbama poremećaj povezan s metabolizmom je hipertrigliceridemija. U nekim izvedbama poremećaj povezan s metabolizmom je tip I dijabetesa. U nekim izvedbama poremećaj povezan s metabolizmom je dislipidemija. U nekim izvedbama poremećaj povezan s metabolizmom je sindrom X. U nekim izvedbama pojedinac je sisavac.<sup>1</sup> U nekim izvedbama sisavac je čovjek.

Ovdje su također opisane metode za smanjenje unosa hrane pojedinca po kojima se osobi kojoj je to potrebno daje terapeutski učinkovitu količinu spoja predloženog izuma ili njegovog farmaceutskog sastava. U nekim izvedbama pojedinac je sisavac. U nekim izvedbama sisavac je čovjek.

5 Ovdje su također opisane metode za izazivanje sitosti pojedinca po kojima se osobi kojoj je potrebno takovo liječenje daje terapeutski učinkovitu količinu spoja predloženog izuma ili njegovog farmaceutskog sastava. U nekim izvedbama pojedinac je sisavac. U nekim izvedbama sisavac je čovjek.

10 Ovdje su također opisane metode za kontrolu ili smanjenje porasta težine pojedinca po kojima se osobi kojoj je potrebno takovo liječenje daje terapeutski učinkovitu količinu spoja predloženog izuma ili njegovog farmaceutskog sastava. U nekim izvedbama pojedinac je sisavac. U nekim izvedbama sisavac je čovjek.

15 Neke izvedbe predloženog izuma odnose se na metode pri čemu čovjek ima indeks tjelesne mase od približno 18,5 do približno 45. U nekim izvedbama, čovjek ima indeks tjelesne mase od približno 25 do približno 45. U nekim izvedbama, čovjek ima indeks tjelesne mase od približno 30 do približno 45. U nekim izvedbama, čovjek ima indeks tjelesne mase od približno 35 do približno 45.

20 Ovdje su također opisane metode za modulaciju RUP3 receptora u pojedincu po kojima se receptor dovodi u dodir sa spojem predloženog izuma ili s njegovim farmaceutskim sastavom. U nekim izvedbama, spoj je agonist. U nekim izvedbama, spoj je inverzni agonist. U nekim izvedbama, spoj je antagonist. U nekim izvedbama, modulacija RUP3 receptora je liječenje poremećaja povezanog s metabolizmom i njegovih komplikacija. U nekim izvedbama, poremećaj povezan s metabolizmom je tip I dijabetesa, tip II dijabetesa, nedovoljna tolerancija glukoze, inzulinska rezistencija, hiperglikemija, hiperlipidemija, hipertrigliceridemija, hiperkolesterolemija, dislipidemija ili sindrom X. U nekim izvedbama, poremećaj povezan s metabolizmom je tip II dijabetesa. U nekim izvedbama, poremećaj povezan s metabolizmom je hiperglikemija. U nekim izvedbama, poremećaj povezan s metabolizmom je hiperlipidemija. U nekim izvedbama, poremećaj povezan s metabolizmom je hipertrigliceridemija. U nekim izvedbama, poremećaj povezan s metabolizmom je dislipidemija. U nekim izvedbama, poremećaj povezan s metabolizmom je sindrom X. U nekim izvedbama, pojedinac je sisavac. U nekim izvedbama, sisavac je čovjek.

30 Ovdje su također opisane metode za modulaciju RUP3 receptora u pojedincu, po kojima se receptor dovodi u dodir sa spojem predloženog izuma, pri čemu modulacija RUP3 receptora smanjuje unos hrane kod pojedinca. U nekim izvedbama pojedinac je sisavac. U nekim izvedbama sisavac je čovjek. U nekim izvedbama čovjek ima indeks tjelesne mase od približno 18,5 do približno 45. U nekim izvedbama čovjek ima indeks tjelesne mase od približno 25 do približno 45. U nekim izvedbama čovjek ima indeks tjelesne mase od približno 30 do približno 45. U nekim izvedbama čovjek ima indeks tjelesne mase od približno 35 do približno 45.

40 Ovdje su također opisane metode za modulaciju RUP3 receptora u pojedincu, po kojima se receptor dovodi u dodir sa spojem predloženog izuma, pri čemu modulacija RUP3 receptora izaziva osjećaj sitosti kod pojedinca. U nekim izvedbama pojedinac je sisavac. U nekim izvedbama sisavac je čovjek. U nekim izvedbama čovjek ima indeks tjelesne mase od približno 18,5 do približno 45. U nekim izvedbama čovjek ima indeks tjelesne mase od približno 25 do približno 45. U nekim izvedbama čovjek ima indeks tjelesne mase od približno 30 do približno 45. U nekim izvedbama čovjek ima indeks tjelesne mase od približno 35 do približno 45.

45 Ovdje su također opisane metode za modulaciju RUP3 receptora u pojedincu po kojima se receptor dovodi u dodir sa spojem predloženog izuma, pri čemu modulacija RUP3 receptora suzbija ili smanjuje porast težine pojedinca. U nekim izvedbama pojedinac je sisavac. U nekim izvedbama sisavac je čovjek. U nekim izvedbama čovjek ima indeks tjelesne mase od približno 18,5 do približno 45. U nekim izvedbama čovjek ima indeks tjelesne mase od približno 25 do približno 45. U nekim izvedbama čovjek ima indeks tjelesne mase od približno 30 do približno 45. U nekim izvedbama čovjek ima indeks tjelesne mase od približno 35 do približno 45.

55 Jedan oblik predloženog izuma odnosi se na upotrebu spoja, kao što je ovdje opisan, za proizvodnju lijeka koji se koristi za liječenje poremećaja povezanog s metabolizmom. U nekim izvedbama, poremećaj povezan s metabolizmom je tip II dijabetesa, nedovoljna tolerancija glukoze, inzulinska rezistencija, hiperglikemija, hiperlipidemija, hiper-trigliceridemija, hiperkolesterolemija, dislipidemija ili sindrom X.

60 Jedan oblik predloženog izuma odnosi se na upotrebu spoja, kao što je ovdje opisan, za proizvodnju lijeka koji se upotrebljava za smanjenje unosa hrane pojedinca. U nekim izvedbama, pojedinac je sisavac. U nekim izvedbama, sisavac je čovjek. U nekim izvedbama, čovjek ima indeks tjelesne mase od približno 18,5 do približno 45. U nekim izvedbama, čovjek ima indeks tjelesne mase od približno 25 do približno 45. U nekim izvedbama, čovjek ima indeks tjelesne mase od približno 30 do približno 45. U nekim izvedbama, čovjek ima indeks tjelesne mase od približno 35 do približno 45.

Jedan oblik predloženi izum odnosi se na upotrebu spoja kao što je ovdje opisan, za proizvodnju lijeka koji se upotrebljava za izazivanje sitosti u pojedincu. U nekim izvedbama, pojedinac je sisavac. U nekim izvedbama, sisavac je čovjek. U nekim izvedbama, čovjek ima indeks tjelesne mase od približno 18,5 do približno 45. U nekim izvedbama, čovjek ima indeks tjelesne mase od približno 25 do približno 45. U nekim izvedbama, čovjek ima indeks tjelesne mase od približno 30 do približno 45. U nekim izvedbama, čovjek ima indeks tjelesne mase od približno 35 do približno 45.

Jedan oblik predloženog izuma odnosi se na upotrebu spoja kao što je ovdje opisano, za proizvodnju lijeka koji se koristi za suzbijanje ili smanjenje porasta težine pojedinca. U nekim izvedbama, pojedinac je sisavac. U nekim izvedbama, sisavac je čovjek. U nekim izvedbama, čovjek ima indeks tjelesne mase od približno 18,5 do približno 45. U nekim izvedbama, čovjek ima indeks tjelesne mase od približno 25 do približno 45. U nekim izvedbama, čovjek ima indeks tjelesne mase od približno 30 do približno 45. U nekim izvedbama, čovjek ima indeks tjelesne mase od približno 35 do približno 45.

Jedan oblik predloženog izuma odnosi se na spoj, kao što je ovdje opisan, koji se upotrebljava za metodu liječenja čovječjeg ili životnjskog tijela terapijom.

Jedan oblik predloženog izuma odnosi se na spoj, kao što je ovdje opisan, koji se upotrebljava za metodu liječenja poremećaja povezanog s metabolizmom čovječjeg ili životnjskog tijela terapijom.

Jedan oblik predloženog izuma odnosi se na spoj, kao što je ovdje opisan, za upotrebu u metodi smanjenja unosa hrane u čovječe ili životnjsko tijelo terapijom.

Jedan oblik predloženog izuma odnosi se na spoj, kao što je ovdje opisan, koji se koristi za metodu izazivanja osjećaja sitosti u čovječjem ili životnjskom tijelu terapijom.

Jedan oblik predloženog izuma odnosi se na spoj, kao što je ovdje opisan, koji se upotrebljava u metodi suzbijanja ili smanjenja porasta težine čovječjeg ili životnjskog tijela terapijom.

### Farmaceutski sastavi

Daljnji oblik predloženog izuma odnosi se na farmaceutske sastave koji sadrže jedan ili više spojeva formule (I) ili bilo koje ovdje opisane formule, i jedan ili više farmaceutski prihvatljivih nosača. Neke izvedbe predloženog izuma odnose se na farmaceutske sastave koji sadrže spoj formule (I) i farmaceutski prihvatljiv nosač.

Neke izvedbe predloženog izuma uključuju metodu proizvodnje farmaceutskog sastava koja uključuje miješanje najmanje jednog spoja prema bilo kojoj ovdje opisanoj izvedbi spoja i farmaceutski prihvatljiv nosač.

Formulacije se mogu pripraviti bilo kojim prikladnim postupkom, tipično ujednačenim miješanjem aktivnog spoja (spojeva) s tekućim ili fino usitnjениm krutim nosačima, ili s obojem, u potrebnim omjerima, i zatim, ako je potrebno, davanje dobivenoj smjesi željenog oblika.

Uobičajena pomoćna sredstva, kao što su veziva, punila, prihvatljiva sredstva za kvašenje, lubrikanti za tabletiranje i sredstva za dezintegraciju mogu se upotrijebiti u tabletama i kapsulama za oralno davanje. Tekući pripravci za oralno davanje mogu biti u obliku otopina, emulzija, vodenih ili uljnih suspenzija i sirupa. Alternativno, oralni pripravci mogu biti u obliku suhog praha koji se može pomiješati s vodom ili s drugim prikladnim tekućim vehiklom prije upotrebe.

U tekuće pripravke se mogu dodati dodaci kao što su sredstva za suspendiranje ili emulgiranje, nevodenja vehikla (uključiv jestiva ulja), konzervansi, začini i bojila. Parenteralni oblici doziranja mogu se pripraviti otapanjem spoja izuma u prikladnom tekućem vehiklu i sterilizacijom otopine filtriranjem prije punjenja i zatvaranja odgovarajuće boćice ili ampule. To je samo nekoliko primjera od mnogih odgovarajućih metoda koje su dobro poznate u struci za pripravu oblika doziranja.

Spoj predloženog izuma može se formulirati u farmaceutske sastave upotrebotom tehnika koje su dobro poznate ljudima struke. Prikladni farmaceutski prihvatljivi nosači, osim onih koji su ovdje spomenuti, su poznati u struci; vidi na primjer Remington, Science and Practice of Pharmacy, 20. izdanje, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, (izdavači: Gennaro, A.R., et al.).

Iako se spoj izuma može upotrijebiti za profilaksu ili liječenje, u alternativnoj upotrebi, kao sirova ili čista kemikalija, međutim prednost se daje upotrebi predloženog spoja ili aktivnog sastojaka kao farmaceutske formulacije ili sastava koji sadrži, nadalje, farmaceutski prihvatljiv nosač.

Izum stoga, nadalje, osigurava farmaceutske formulacije koje sadrže spoj izuma ili njegove farmaceutski prihvatljive soli ili derivate zajedno s jednim ili više farmaceutski prihvatljivih nosača i/ili profilaktičkih sastojaka. Nosač(i) mora biti "prihvatljiv" u smislu da je kompatibilan s drugim sastojcima formulacije i da ne djeluje štetno na njegovog primaoca.

5 Farmaceutske formulacije uključuju one koje su prikladne za oralno, rektalno, nazalno, lokalno (uključiv bukalno i suplingvalno), vaginalno ili parenteralno (uključiv intra-muskularno, supkutano i intravensko) davanje ili u obliku prikladnom za davanje inhalacijom, insuflacijom ili s transdermalnim flasterom. Transdermalni flasteri oslobađaju lijek kontroliranom brzinom oslobađajući lijek za apsorpciju na učinkovit način s minimalnom razgradnjom lijeka. Tipično, transdermalni flasteri sadrže nepropustan stražnji sloj, jedno tlačno osjetljivo ljepilo i zaštitni sloj koji se može odstraniti s prvim slojem. Prosječan stručnjak će razumjeti i ocijeniti odgovarajuće tehnike za proizvodnju želenog učinkovitog transdermalnog flastera na temelju potreba liječnika.

10 15 Spojevi izuma, zajedno s uobičajenim pomoćnim sredstvom, nosačem ili sredstvom za razređivanje, mogu se tako dovesti u oblik farmaceutske formulacije i njezinog jediničnog doziranja, i u takovom obliku se mogu upotrijebiti kao krutina, kao što su tablete ili pune kapsule, ili tekućine kao što su otopine, suspenzije, emulzije, eliksiri, gelovi ili s njim napunjene kapsule, sve za oralnu upotrebu, u obliku čepića za rektalno davanje; ili u obliku sterilnih injekcijskih otopina za parenteralnu (uključiv supkutanu) upotrebu. Takovi farmaceutski sastavi i njihovi jedinični oblici doziranja mogu sadržavati uobičajene sastojke u uobičajenim omjerima, sa ili bez dodatnih aktivnih spojeva ili načela, i takovi jedinični oblici doziranja mogu sadržavati bilo koju prikladnu učinkovitu količinu aktivnog sastojka koji odgovara predviđenom rasponu dnevног doziranja koje se želi upotrijebiti.

20 25 Za oralno davanje, farmaceutski sastav može biti u obliku, na primjer, tablete, kapsule, suspenzije ili tekućine. Farmaceutski sastav se ponajprije radi u obliku jediničnog doziranje koje sadrži određenu količinu aktivnog sastojka. Primjeri takovih jedinica doziranja su kapsule, tablete, prah, granule ili suspenzija, s uobičajenim dodacima kao što je laktoza, manitol, kukuruzni škrob ili krumpirov škrob; s vezivima kao što je kristalinična celuloza, celulozni derivati, akacija, kukuruzni škrob ili želatine; sa sredstvima za dezintegraciju kao što je kukuruzni škrob, krumpirov škrob ili natrijeva karboksimetil-celuloza; i s lubrikantima kao što je talk ili magnezijev stearat. Aktivan sastojak se također može dati s injekcijom kao sastav u kojem se kao prikladan farmaceutski prihvatljiv nosač može upotrijebiti, na primjer, otopine soli, dektroze ili voda.

30 35 Spojevi predloženog izuma ili njihovi solvati ili njihovi fiziološki funkcionalni derivati mogu se upotrijebiti kao aktivni sastojci u farmaceutskim sastavima, posebno kao modulatori RUP3 receptora. Pojmom "aktivan sastojak" u smislu "farmaceutskog sastava" definirana je komponentu farmaceutskog sastava koja osigurava primarni farmakološki učinak, za razliku id "neaktivnog sastojka" koji se općenito prepoznaje kao onaj od kojeg nema nikakve farmaceutske koristi.

Doza, kad se koristi zajedno sa spojevima predloženog izuma, može se mijenjati u širokim granicama, i kao što je uobičajeno i poznato liječnicima, ona se odmjerava prema pojedinačnim uvjetima u svakom pojedinačnom slučaju. Ona ovisi, na primjer, o naravi i težini bolesti koju se želi liječiti, o stanju pacijenta, o upotrijebljrenom spoju ili o tome da li se liječi akutno ili kronično bolesno stanje ili se provodi profilaksu ili, da li se daljnji aktivni spojevi daju dodatno sa spojevima predloženog izuma. Tipične doze predloženog izuma uključuju, ali nisu ograničene samo na, približno 0,001 mg do približno 5000 mg, približno 0,001 do približno 2500 mg, približno 0,001 do približno 1000 mg, 0,001 do približno 500 mg, 0,001 mg do približno 250 mg, približno 0,001 mg do 100 mg, približno 0,001 mg do približno 50 mg i približno 0,001 mg do približno 25 mg. Višestruke doze mogu se dati tijekom dana, posebno kad se smatraju potrebнима velike količine, na primjer 2, 3 ili 4 doze. Ovisno o pojedincu, kao i mišljenu liječnika ili njegovatelja o dozi koja bi odgovarala pacijentu, može se pokazati nužnim odstupiti na više ili na niže od ovdje opisanih doza.

50 55 Količina aktivnog sastojka ili njegove aktivne soli ili njegovog derivata potrebnog za upotrebu u liječenju mijenjat će se ne samo s obzirom na posebno odabranu sol, već također i s obzirom na način davanja, narav stanja koje se liječi, te starost i stanje pacijenta i bezuvjetno mora biti pod prosudbom nadležnog liječnika ili kliničara. Općenito, stručnjak će znati kako ekstrapolirati podatke dobivene in vivo u sistemu modela, tipično modelu životinja, na drugi model kao što je čovjek. Tipično, modeli na životinjama uključuju, ali nisu ograničeni na modele dijabetesa glodavaca kao što je opisano dolje u primjeru 5, (kao također i druge životinjske modele poznate u struci, kao što su oni koje su opisali Reed i Scribner u Diabetes, Obesity and Metabolism, 1, 1999, 75-86). U nekim okolnostima, te ekstrapolacije se mogu u velike temeljiti na težini životinjskog modela u usporedbi s drugim modelom, kao što je sisavac, ponajprije čovjek, međutim, češće te ekstrapolacije se ne temelje jednostavno na težinama, već one uključuju mnoštvo faktora. Tipični faktori uključuju tip, starost, težinu, spol, ishranu i medicinsko stanje pacijente, ozbiljnost bolesti, način davanja, farmakološka razmatranja kao što je aktivnost, učinkovitost, profili farmakokinetike i toksikologije posebnog upotrijebjenog spoja, sistem koji se koristi za isporuku lijeka, da li se liječi akutno ili kronično bolesno stanje ili se provodi profilaksu ili da li se daju daljnji aktivni spojevi dodatno uz spojeve formule (I) i kao dio kombiniranog lijeka. Režim doziranja za liječenje bolesnog stanja sa spojevima i/ili sastavima ovog izuma bira se u skladu s mnoštvom gore navedenih faktora. Tako se stvarno upotrijebljeni režim doziranja može široko mijenjati i stoga on može odstupati od režima doziranja

kojem se daje prednost i stručnjak će prepoznati da doziranje i režini doziranja izvan ovih tipičnih se mogu ispitati i, ako to odgovara, mogu se upotrijebiti prema metodama ovog izuma.

Željena doza može se dati uobičajeno kao jednostruka doza ili se ona može dati podijeljena u više doza u odgovarajućim razmacima, na primjer, kao dvije, tri, četiri ili više manjih doza dnevno. Te manje doze mogu se sa svoje strane dalje podijeliti, npr. u više odvojenih slobodno raspoređenih davanja. Dnevnu dozu se može pobijeliti, posebno ako se smatraju potrebnim relativno velike količine, u nekoliko, na primjer 2, 3 ili 4 djelomična davanja. Ako to odgovara, ovisno o pojedinačnom ponašanju, može se pokazati nužnim odstupiti od navedene dnevne doze na više ili na manje.

10 Spojevi predloženog izuma mogu se dati u velikom mnoštvu oralnih i parenteralnih oblika doziranja. Stručnjaku će biti očigledno da slijedeći oblici doziranja mogu kao aktivnu komponentu sadržavati spoj izuma ili farmaceutski prihvativljiv sol spoja izuma.

15 Za pripravu farmaceutskih sastava sa spojevima predloženog izuma, prikladan farmaceutski prihvativljiv nosač se može odabrati kao krutina, tekućina ili njihova mješavina. Kruti oblik pripravaka uključuje prah, tablete, pilule, kapsule, kašete, čepiće i granule koje se mogu dispergirati. Kruti nosač može biti jedna ili više tvari koje također mogu djelovati kao sredstva za razređivanje, začinska sredstva, sredstva za pospješivanje otapanja, lubrikanti, sredstva za suspendiranje, veziva, konzervansi, sredstva za dezintegraciju tableta ili materijal za izradu kapsula.

20 U slučaju praha, nosač je fino podijeljena kruta tvar koja je pomiješana s fino podijeljenom aktivnom komponentom.

Kod tableta, aktivnu komponentu se pomiješa u prikladnom omjeru s nosačem koji ima potrebna vezna svojstva i preša se u željeni oblik i veličinu.

25 Prah i tablete mogu sadržavati razne postotke količine aktivnog spoja. Tipična količina u prahu ili tabletu može biti od 0,5 do približno 90% aktivnog spoja; međutim, stručnjak će znati kad su nužne količine izvan tog raspona. Prikladni nosači za prah i tablete su magnezijev karbonat, magnezijev stearat, talk, šećer, laktosa, pektin, dekstrin, škrob, želatina, tragakant, metilceluloza, natrijeva karboksimetil celuloza, vosak niskog tališta, kakao maslac i slično. Smatra se da pojам "pripravak" uključuju formulaciju aktivnog spoja s materijalom za tvorbu kapsula i to kao nosač koji osigurava kapsulu u kojoj se nalazi aktivna komponenta, sa ili bez nosača, koja je okružena s nosačem, koji je tako povezan s njim. Slično tako su uključene kašete i pastile. Tablete, prah, kapsule, pilule, kašete i pastile mogu se upotrijebiti kao kruti oblici prikladni za oralno davanje.

35 Za pripravu čepića najprije se rastali vosak niskog tališta, kao što je mješavina glicerida masne kiseline ili kakao maslaca i zatim se u tome homogeno dispergira aktivnu komponentu, na primjer miješanjem. Homogenu rastaljenu smjesu se zatim prelije u kalupe odgovarajuće veličine, pusti se ohladiti i time skrunuti.

Formulacije prikladne za vaginalno davanje mogu se izraditi kao kao pesarije, tamponi, kreme, gelovi, paste, pjene ili sprejevi koji osim aktivne tvari sadrže dodatno i takove nosače za koje se u struci znade da će biti odgovarajući.

40 Tekući oblici pripravaka uključuju otopine, suspenzije, i emulzije, na primjer, vodu ili otopine vode i propilen glikola. Na primjer, parenteralni injekcijski tekući pripravci mogu se formulirati kao otopine u vodenoj otopini polietilen glikola. Injekcijski pripravci, na primjer sterilne injekcijske vodene ili uljne suspenzije mogu se formulirati u skladu s upotrebotom prikladnih sredstava za dispergiranje ili kvašenje i sredstvima za suspendiranje koja su poznata u struci. Sterilni injekcijski pripravak može također biti sterilna injekcijska otopina ili suspenzija u netoksičnom parenteralno prihvativljivom sredstvu za razređivanje ili otapalu, na primjer kao otopina u 1,3-butan-diolu. Među prihvativljiva vehikla i otapala koja se mogu upotrijebiti spada voda, Ringerova otopina i izotonična otopina natrijevog klorida. K tome, kao otapala ili sredstva za suspendiranje uobičajeno se koriste i ulja. Za tu svrhu može se upotrijebiti bilo koje miješano ulje uključiv sintetičke mono- ili diglyceride. K tome, za pripravu injekcija mogu se upotrijebiti i masne kiseline kao što je oleinska kiselina.

55 Spojevi prema predloženom izumu mogu se tako formulirati za parenteralno davanje (npr. injekcija, na primjer bolus injekcija ili kontinuirana infuzija) i mogu biti u obliku jediničnog doziranja u ampulama, prethodno napunjениm boćicama, spremnicima malog volumena za infuziju ili u spremnicima za višestruke doze s dodatkom konzervansa. Farmaceutski sastavi mogu imati takove oblike kao što su suspenzije, otopine ili emulzije u ulju ili u vodenom vehiklu, i mogu sadržavati sredstva za formuliranje kao što su sredstva za suspendiranje, stabilizaciju i/ili dispergiranje. Alternativno, aktivni sastojak može biti u obliku praha, dobiven aseptičkom izolacijom sterilne krute tvari ili liofilizacijom iz otopine, koji se prije upotrebe pomiješa s prikladnim vehiklom, npr. sa sterilnom vodom bez pirogena.

60 Vodene formulacije prikladne za oralnu upotrebu mogu se proizvesti otapanjem ili suspendiranjem aktivne komponente u vodi i dodatkom prikladnih bojila, začina, stabilizatora i sredstava za zgušnjavanje, po želji.

Vodene suspenzije prikladne za oralnu upotrebu mogu se proizvesti dispergiranjem fino usitnjene aktivne komponente u vodi s viskoznim materijalom, kao što je prirodna ili sintetička guma, smole, metilceluloza, natrijeva karboksimetilceluloza ili druga dobro poznata sredstva za suspendiranje.

- 5 Takoder su uključeni pripravci krutog oblika koji su predviđeni da se kratko prije upotrebe prevedu u tekući oblik pripravka za oralno davanje. Takovi tekući oblici uključuju otopine, suspenzije i emulzije. Pored aktivne komponente ti pripravci mogu sadržavati bojila, začine, stabilizatore, pufere, umjetna i prirodna sladila, dispergatore, sredstva za zgušnjavanje, sredstva pospješivanje otapanja i slično.
- 10 Za lokalno površinsko davanja na epidermu spojevi prema izumu mogu se formulirati kao pomasti, kreme ili losioni, ili kao transdermalni flaster.

Pomasti i kreme mogu se formulirati, na primjer, s vodenom ili uljnom osnovom s dodatkom prikladnog sredstva za zgušnjavanje i/ili geliranje. Losioni se mogu formulirati s vodenom ili uljnom osnovom i općenito će također sadržavati jedan ili više emulgatora, stabilizatora, dispergatora, sredstava za suspendiranje, sredstava za zgušnjavanje ili bojila.

15 Formulacije prikladne za površinsko davanje u usta uključuju bombone koje sadrže aktivno sredstvo u začinjenoj osnovi, obično saharozi i akaciji ili tragakantu; pastile koje sadrže aktivni sastojak u inertnoj osnovi kao što je želatina i glicerin ili saharoza i akacija; i sredstvo za ispiranje ustiju koje sadrži aktivan sastojak u prikladnom tekućem nosaču.

20 Otopine ili suspenzije se apliciraju izravno u nosnu šupljinu pomoću uobičajenih sredstava, na primjer s kapalicom, pipetom ili sprejem. Formulacije se mogu dobiti u obliku jednostrukе doze ili za višestruko doziranje. U potonjem slučaju pacijent može sam pomoću kapalice ili pipete uzeti odgovarajući, prethodno određen volumen otopine ili suspenzije. U slučaju spreja, to se može postići, na primjer, pomoću pumpice za odmjerenu atomizaciju spreja.

25 Davanje u respiratori trakt se može također postići pomoću formulacije aerosola u kojoj se aktivan sastojak nalazi u komprimiranom pakovanju s prikladnim potisnim sredstvom.

Ako se spojevi formule (I) ili farmaceutski sastavi koji ih sadrže daju kao aerosoli, na primjer kao nazalni aerosoli ili 30 inhalacijom, to se može provesti, na primjer, upotrebom spreja, atomizera, atomizera s pumpicom, aparata za inhalaciju, odmjernog inhalatora ili inhalatora za suhi prah. Farmaceutski oblici za davanje spojeva formula (I) kao aerosola mogu se pripraviti postupcima koji su dobro poznati stručnjacima. Za njihovu pripravu mogu se upotrijebiti, na primjer, otopine ili disperzije spojeva formule (I) u vodi, mješavinama vode i alkohola ili prikladne otopine soli uz upotrebu uobičajenih dodataka, na primjer benzil alkohola ili drugog prikladnog konzervansa, sredstva za pojačavanje apsorpcije 35 zbog povećanja biološke dostupnosti, sredstva za pospješivanje otapanja, dispergatori i drugo, i, ako to odgovara, uobičajeni potisni plinovi, koji na primjer uključuju ugljikov dioksid, CFC plinove, kao što je dikloridi-fluorometan, triklorfluorometan ili diklortetrafluoretan; i slično. Aerosol može prikladno također sadržavati tenzid kao što je lecitin. Dozu lijeka se može kontrolirati pomoću odmjenog ventila.

40 U formulacijama predviđenim za davanje u respiratori trakt, uključiv intranasalne formulacije, spoj će općenito imati malu veličinu čestica, na primjer reda veličine od 10 mikrona ili manju. Takvu veličinu čestica se može dobiti pomoću sredstava koja su u struci poznata, na primjer mikronizacijom. Po želji, mogu se upotrijebiti i formulacije prilagođene za usporeno oslobođanje aktivnog sastojka.

45 Alternativno, aktivni sastojci se mogu osigurati u obliku suhog praha, na primjer, kao mješavina praha spoja u prikladnoj osnovi za prah kao što je lakoza, škrob, škrobeni derivati kao što je hidroksipropilmetil celuloza i polivinil-pirolidon (PVP). Uobičajeno nosač praha će u nosnoj šupljini stvoriti gel. Praškasti sastav može biti u oblik jediničnog doziranja, na primjer u kapsulama ili u umecima, npr. od želatine, ili u blister paketićima iz kojih se prah može dati pomoću inhalatora.

50 Farmaceutski pripravci su ponajprije u jediničnim oblicima doziranja. U takovom obliku, pripravak je dalje podijeljen na jedinične doze koje sadrže odgovarajuće količine aktivne komponente. Oblik jediničnog doziranja može biti zapakirani pripravak, paketić koji sadrži odvojene količine pripravka, kao što je pakovanje tableta, kapsula i praha u boćicama ili ampulama. Također, oblik jediničnog doziranja može biti sama kapsula, tablet, bombon ili pastila, ili to može biti odgovarajući broj bilo kojeg gore spomenutog zapakiranog oblika.

Tablete ili kapsule za oralno davanje i tekućine za intravensko davanje su sastavi kojima se daje prednost.

Spojevi prema izumu mogu prema potrebi biti u obliku farmaceutski prihvataljivih soli koje uključuju farmaceutski prihvataljive kiselinske adicijske soli pripravljene od farmaceutski prihvataljivih netoksičnih kiselina koje uključuju anorganske i organske kiseline. Tipične kiseline uključuju, ali se ne ograničavaju samo na octenu, benzen-sulfonsku, benzojevu, kamforsulfonsku, limunsku, eten-sulfonsku, dikloroctenu, mravlju, fumarnu, glukonsku, glutaminsku,

hipurinsku, bromovodičnu, solnu, izetionsku, mlječnu, maleinsku, jabučnu, bademovu, metansulfonsku, mucinsku, dušičnu, oksalnu, pamoinsku, pantoteninsku, fosforunu, sukcinsku, sulfirinsku, vinsku, oksalnu, p-toluen-sulfonsku i slično, kao što su one farmaceutski prihvatljive soli koje su navevene u *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977).

5 Kiselinske adicijske soli mogu se dobiti kao izravni proizvodi sinteze spoja. Alternativno, slobodnu bazu se može otopiti u prikladnom otapalu koje sadrži odgovarajuću kiselinu, i sol se može izolirati isparavanjem otapala ili drugačijim postupkom rastavljanja soli i otapala. Spojevi ovog izuma mogu se dobiti u obliku solvata sa standardnim otapalom niske molekulske mase primjenom metoda koje su stručnjaku poznate.

10 Spojevi predloženog izuma mogu se prevesti u "pred-lijekove." Pojam "predlijeka" odnosi se na spojeve koji su bili modificirani sa specifičnom kemijskom skupinom poznatom u struci i kad se daju pojedincu te se skupine podvrgavaju biološkoj pretvorbi, čime se dobije izvorni spoj. Predlijekovi se tako mogu gledati kao spojevi izuma koji sadrže jednu ili više posebnih netoksičnih zaštitnih skupina upotrijebljenih na privremen način, tako da promijene ili da uklone svojstvo spoja. U jednom općem obliku, pristup s "predlijekom" koristi se za olakšavanje oralne apsorpcije. Temeljitu raspravu se može naći u T. Higuchi i V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Sv. 14 od A.C.S. Symposium Series; i u Bioreversible carriers in Drug Design, izd. Edward B. Roche, American Pharmaceutic Association and Pergamon Press, 1987.

20 Neke izvedbe predloženog izuma uključuju postupak proizvodnje farmaceutskog sastava za "kombiniranu terapiju" koji sadrži mješavinu od najmanje jednog spoja prema bilo kojoj ovdje opisanoj izvedbi spoja, zajedno s najmanje jednim poznatim farmaceutskim sredstvom kao što je ovdje opisano i s farmaceutski prihvatljivim nosačem.

25 U nekim izvedbama to farmaceutsko sredstvo je odabранo iz skupine koju čine: inhibitori proteina apolipoprotein-B sekrecije/prijenosu mikrosomalnog triglicerida (apo-B/MTP), MCR-4 agonisti, kolesistokinin-A (CCKA) agonisti, inhibitori ponovnog vezanja serotonina i norepinefrina (na primjer, sibutramin), simpatomimetička sredstva, agonisti  $\beta_3$  adrenergognog receptora, dopamin agonisti (na primjer bromo-kriptin), analozi receptora hormona koji stimulira melanocite, kanabinoid 1 receptor antagonisti [na primjer, SR141716: *N*-(piperidin-1-il)-5-(4-klorfenil)-1-(2,4-diklorfenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-karboksamid], antagonisti hormona koji koncentriraju melanin, leptoni (OB protein), leptin analozi, leptin receptor agonisti, galanin antagonisti, inhibitori lipaze (kao što je tetrahidrolipstatin, tj. Orlistat), 30 anorektična sredstva (kao što je bombesin gonist), neuropeptid-Y antagonisti, tiromimetička sredstva, dehidro-epiandrosteron ili njegov analog, glukokortikoid receptor agonisti ili antagonisti, oreksin receptor antagonisti, antagonisti proteina koji veže urokortin, agonisti receptora peptida-1 sličnog glukagonu, cilijarni neutrotrofni faktori (kao što je Axokine<sup>TM</sup>), humani proteini srođni zamorcu (AGRP), grelin receptor antagonisti, histamin 3 receptor antagonisti ili reverzni agonisti, neuromedin U receptor agonisti, noradrenergna anorektična sredstva (na primjer fentermin, mazindol i slično), sredstva za potiskivanje apetita (na primjer bupropion) i slično. U dalnjim izvedbama farmaceutsko sredstvo je odabранo iz skupine koju čine orlistat, sibutramin, bromokriptin, efedrin, leptin i pseudoefedrin.

40 U nekim izvedbama farmaceutsko sredstvo je odabранo iz skupine koju čine: sulfonilurea, meglitinidi, bigvanidi, inhibitori  $\alpha$ -glukozidaze, aktivirani receptor- $\gamma$  proliferatora peroksisoma (tj. PPAR- $\gamma$ ) agonisti, inzulin, inzulinski analozi, inhibitori HMG-CoA reduktaze, lijekovi za sniženje kolesterola (na primjer fibrati koji uključuju fenofibrat, bezafibrat, gemfibrozil, klofibrat i slično; sekvestranti žučne kiseline koji uključuju kolestiranin, kolestipol i slično; i niacin), sredstva protiv trombocita (na primjer, aspirin i adenozin difosfat receptor antagonisti koji uključuju klopidogrel, tiklopidin i slično), inhibitori enzima koji pretvara angiotenzin, angiotensin II receptor antagonisti i adiponektin.

45 Treba napomenuti da ako se kao aktivni sastojci u farmaceutskom sastavu koriste modulatori RUP3 receptora, oni nisu predviđeni za upotrebu samo za ljudе, već su oni predviđeni također i za druge ne-humanе sisavace. U stvari, novija napredovanja u području održavanja zdravlja životinja nalažu da se uzme u obzir upotrebu aktivnih sredstava, kao što su modulatori RUP3 receptora, za liječenje debljine domaćih životinja (npr. mačaka i pasa) i modulatora RUP3 receptora drugih domaćih životinja gdje još nije vidljiva bolest ili poremećaj (npr. životinje predviđene za hranu kao što su krave, pilići, ribe itd.). Ovi stručnjaci se već pouzdaju u podrazumijevanje upotrebe takovih spojeva u takovim ulaganjima.

### Kombinirana terapija-profilaksa i liječenje

55 U smislu predloženog izuma, spoj formule (I) ili njegov farmaceutski sastav može se upotrijebiti za bolesti posredovanih s modulacijom aktivnosti RUP3 receptora, stanja i/ili poremećaja kao što je ovdje opisano. Primjeri bolesti posredovanih s modulacijom aktivnosti RUP3 receptora uključuju profilaksu ili liječenje s metabolizmom povezanih poremećaja kao što je, ali ne ograničavajući se samo na tip I dijabetesa, tip II dijabetesa, nedovoljnu toleranciju glukoze, inzulinsku rezistenciju, hiperglikemiju, hiper-lipidemiju, hipertrigliceridemiju, hipercolesterolemiju, dislipidemiju i sindrom X. Drugi primjeri bolesti posredovanih s modulacijom aktivnosti RUP3

receptora uključuju profilaksu ili liječenje debljine i/ili prekomjerne težine smanjenjem unosa hrane, izazivanje osjećaja sitosti (tj. osjećaja punine), kontrolu povećanja težine, smanjenje težine tijela i/ili utjecanje na metabolizam tako da primaoc gubi na težini i/ili održava težinu.

- 5 Spojevi izuma mogu se dati kao jedno jedino aktivno farmaceutsko sredstvo (tj. monoterapija), međutim oni se također mogu upotrijebiti u kombinaciji s drugim farmaceutskim sredstvima (tj. kombinirana terapija) za liječenje ovdje opisanih bolesti/stanja/poremećaja.

Ovdje su također opisane metode profilakse i/ili liječenja poremećaja povezanog s metabolizmom ili poremećaja povezanog s težinom, kao što je debljina, po kojima se osobi kojoj je potrebna profilaksa i/ili liječenje daje terapeutski učinkovitu količinu spoja predloženog izuma, na primjer formule (I), u kombinaciji s jednim ili više dodatnih farmaceutskih sredstava kao što je ovdje opisano.

Prikladna farmaceutska sredstva koja se mogu upotrijebiti u kombinaciji sa spojevima predloženog izuma uključuju sredstva protiv debljine kao što su inhibitori izlučivanja apolipoproteina-B/proteina za prijenos mikro-somalnih triglicerida (apo-B/MTP), MCR-4 agonisti, kolescistokinin-A (CCK-A) agonisti, inhibitori ponovnog vezanja serotoninu i norepinefrina (na primjer sibutramin), simpatomimetička sredstva, agonisti  $\beta_3$  adrenergognog receptora, dopamin agonisti (na primjer bromokriptin), analozi receptora hormona koji stimulira melanocite, kanabinoid 1 receptor antagonisti [na primjer SR141716: N-(piperidin-1-il)-5-(4-klomfenil)-1-(2,4-diklorfenil)-4-metil-1H-pirazol-3-karboksamid], antagonisti hormona koji koncentrira melanin, leptoni (OB protein), leptin analozi, leptin receptor agonisti, galanin antagonisti, inhibitori lipaze (kao što je tetrahidrolipstatin, tj. orlistat), anorektična sredstva (kao što je bombesin agonist), Neuropeptid-Y antagonisti, tiromimetička sredstva, dehidroepiandrosteron ili njegov analog, glukokortikoid receptor agonisti ili antagonisti, oreksin receptor antagonisti, antagonisti proteina koji veže urokortin, agonisti receptora glukagonu sličnog peptida 1, ciliarni neutrotrofni faktori (kao što je Axokine<sup>TM</sup> dostupan od tvrtke Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY i Procter & Gamble Company, Cincinnati, OH), humani proteini srođni zamocu (AGRP), grelin receptor antagonisti, histamin 3 receptor antagonisti ili reverzni agonisti, neuromedin U receptor agonisti, noradrenergna anorektična sredstva (na primjer fentermin, mazindol i slično) i sredstva za potiskivanje apetita (na primjer bupropion).

- 30 Druga sredstva protiv debljine, uključiv sredstva koja su dolje iznesena, su dobro poznata ili će biti odmah očigledna prosječnom stručnjaku u svjetlu ovog opisa.

U nekim izvedbama, sredstva protiv debljine su odabrana iz skupine koju čine orlistat, sibutramin, bromokriptin, efedrin, leptin i pseudoefedrin. U daljnjoj izvedbi, spojevi predloženog izuma i kombinirane terapije daju se zajedno s vježbanjem i/ili osjetljivom prehranom.

Podrazumijeva se da svrha kombinirane terapije sa spojevima predloženog izuma i drugim sredstvima protiv debljine, anorektičnim sredstvima, sredstvima za potiskivanjem apetita i sličnim sredstvima, nije ograničena na gore navedena sredstva, već ona također načelno uključuje bilo koju kombinaciju s bilo kojim farmaceutskim sredstvom ili farmaceutskim sastavom koji se može upotrijebiti za liječenje prekomjerne težine i debljine pojedinaca.

Druga prikladna farmaceutska sredstva, dodatno uz sredstva protiv debljine, koja se mogu upotrijebiti u kombinaciji sa spojevima predloženog izuma uključuju sredstva koja se koriste u liječenju poremećaja povezanih s metabolizmom i/ili njihovih popratnih bolesti. To su, na primjer, ali bez ograničenja samo na njih, kongestivno otkazivanje srca, tip I dijabetesa, tip II dijabetesa, nedovoljna tolerancija glukoze, inzulinska rezistencija, hiperlipidemija, hipertrigliceridemija, hipercolesterolemija, dislipidemija, sindrom X, retinopatija, nefropatija i neuropatija. Profilaksa ili liječenje jedne ili više ovdje navedenih bolesti uključuje upotrebu jednog ili više farmaceutskih sredstava za koje se u struci zna da spadaju u razred spomenutih lijekova, ali se ne ograničavaju samo na slijedeće: sulfoniluree, meglitinidi, bigvanidi, inhibitori  $\alpha$ -glukozidaze, agonisti aktiviranog receptora  $\gamma$  proliferačnog peroksida (tj. PPAR- $\gamma$ ), inzulin, inzulinski analozi, inhibitori reduktaze HMG-CoA, lijekovi za smanjenje kolesterolja (na primjer fibrati koji uključuju fenofibrat, bezafibrat, gemfibrozil, klofibrat i slično; sekvestranti žučne kiseline koji uključuju kolestiramin, kolestipol i slično; i niacin), sredstva protiv trombocita (na primjer, aspirin i adenozin difosfat receptor antagonisti koji uključuju klopitogrel, tiklopidin i slično), inhibitori enzima koji pretvara angiotenzin, angiotenzin II receptor antagonisti, adiponektin i slično. U skladu s jednim oblikom predloženog izuma, predloženi spoj se može upotrijebiti u kombinaciji s farmaceutskim sredstvom ili sredstvima koja spadaju u jedan ili više razreda ovdje spomenutih lijekova.

Podrazumijeva se da kombinirana terapija upotrebom spojeva predloženog izuma s drugim farmaceutskim sredstvima nije ograničena na ovdje gore i dolje navedena sredstva, već ona uključuje načelno bilo koju kombinaciju s bilo kojim farmaceutskim sredstvom ili farmaceutskim sastavom koji se može upotrijebiti za profilaksu ili liječenje bolesti, stanja ili poremećaja koji ima vezu s poremećajem povezanim s metabolizmom.

Ovdje su također opisane metode profilakse ili liječenja bolesti, poremećaja, stanja ili njihovih komplikacija kao što je ovdje opisano, po kojima se osobi kojoj je potrebna takova profilaksa ili liječenje daje terapeutski učinkovitu količinu ili dozu spoja predloženog izuma u kombinaciji s najmanje jednim farmaceutskim sredstvom odabranim iz skupina koju čine sulfoniluree, meglitinidi, bigvanidi, inhibitori  $\alpha$ -glukozidaze, agonisti aktiviranog receptora  $\gamma$  proliferatora peroksisoma (tj. PPAR- $\gamma$ ), inzulin, inzulinski analozi, inhibitori HMG-CoA reduktaze, lijekovi za smanjenje kolesterola (na primjer fibrati koji uključuju fenofibrat, bezafibrat, gemfibrozil, klofibrat i slično; sekvestranti žučne kiseline koji uključuju kolestiramin, kolestipol i slično; i niacin), sredstva protiv trombocita (na primjer aspirin i adenozin difosfat receptor antagonisti koji uključuju: klopigidrel, tiklopidin i slično), inhibitore enzima koji pretvara angiotenzin, angiotenzin II receptor antagoniste i adiponektin. U nekim izvedbama, metode predloženog izuma uključuju spojeve predloženog izuma i farmaceutska sredstva koja se daju odvojeno. U dalnjim izvedbama, spojevi predloženog izuma i farmaceutska sredstva se daju zajedno.

Prikladna farmaceutska sredstva koja se mogu potrijebiti zajedno sa spojevima predloženog izuma uključuju sulfoniluree. Sulfoniluree (SU) su lijekovi koji potiču izlučivanje inzulina iz  $\beta$  stanica pankreasa prenošenjem signala izlučivanja inzulina preko SU receptora u stanica membrana. Primjeri sulfonilurea uključuju gliburid, glipizid, glimepirid i druge u struci poznate sulfoniluree.

Prikladna farmaceutska sredstva koja se mogu upotrijebiti zajedno sa spojevima predloženog izuma uključuju meglitinide. Meglitinidi su derivati benzojeve kiseline koji predstavljaju novi razred sredstava za izlučivanje inzulina. Ta sredstva ciljaju na postprandijalnu hiperglikemiju i pokazuju učinkovitost usporedivu sa sulfonilureama u smanjenju HbA1c. Primjeri meglitinida uključuju repaglinid, nateglinid i druge u struci poznate meglitinide.

Prikladna farmaceutska sredstva koja se mogu upotrijebiti zajedno sa spojevima predloženog izuma uključuju bigvanide. Bigvanidi predstavljaju razred spojeva koji stimuliraju anaerobnu glikolizu, porast senzibilnosti prema inzulinu u perifernim tkivima, inhibiraju apsorpciju glukoze u crijevima, potiskuju hepatičku glukoneogenezu i inhibiraju oksidaciju masne kiseline. Primjeri bigvanida uključuju fenfonin, metformin, buformin i bigvanide koji su poznati u struci.

Prikladna farmaceutska sredstva koja se mogu upotrijebiti zajedno sa spojevima predloženog izuma uključuju inhibitore  $\alpha$ -glukozidaze. Inhibitori  $\alpha$ -glukosidaze kompetitivno inhibiraju probavne enzime kao što je  $\alpha$ -amilaza, maltaza,  $\alpha$ -dekstrinaza, sukraza, itd. u pankreasu i ili tankom crijevu. Reverzibilna inhibicija s inhibitorima  $\alpha$ -glukosidaze usporava, umanjuje ili na drugi način reducira količinu glukoze u krvi usporavanjem probave škroba i šećera. Primjeri inhibitora  $\alpha$ -glukozidaze uključuju akarbozu, N-(1,3-dihidroksi-2-propil)valiolamin (generički naziv vogliboza), miglitol, i u struci poznate inhibitore  $\alpha$ -glukozidaze.

Prikladna farmaceutska sredstva koja se mogu upotrijebiti zajedno sa spojevima predloženog izuma uključuju agoniste aktiviranog  $\gamma$  receptora proliferatora peroksisoma (tj. PPAR- $\gamma$ ). Agoniste aktiviranog  $\gamma$  receptora proliferatora peroksisoma predstavljaju razred spojeva koji aktiviraju nuklearni receptor PPAR- $\gamma$  i stoga reguliraju transkripciju gena odgovornih za inzulin i uključenih u kontrolu proizvodnje, transport i upotrebu glukoze. Sredstva tog razreda također olakšavaju regulaciju metabolizma masne kiseline. Primjeri PPAR- $\gamma$  agonista uključuju rosiglitazon, pioglitazon, tesagliptazar, netagliptazon, GW-409544, GW-501516 i u struci poznate PPAR- $\gamma$  agoniste.

Prikladna farmaceutska sredstva koja se mogu upotrijebiti zajedno sa spojevima predloženog izuma uključuju inhibitore HMG-CoA reduktaze. Inhibitori HMG-CoA reduktaze su sredstva koja se također spominju kao Statinovi spojevi koji spadaju u razred lijekova koji snizuju količinu kolesterola u krvi inhibicijom hidroksimetilglutalil CoA (HMG-CoA) reduktaze. HMG-CoA reduktaza je enzim koji ograničava brzinu biosinteze kolesterola. Statini snizuju koncentracije LDL u serumu nadregulacijom djelovanja LDL receptora i oni su odgovorni za čišćenje LDL iz krvi. Neki tipični primjeri spojeva statina uključuju rosuvastatin, pravastatin i njegovu natrijevu sol, simvastatin, lovastatin, atorvastatin, fluvastatin, cerivastatin, rosuvastatin, pitavastatin, BMS's "superstatin", i u struci poznate inhibitore HMG-CoA reduktaze.

Prikladna farmaceutska sredstva koja se mogu upotrijebiti zajedno sa spojevima predloženog izuma uključuju fibrate. Fibrati su spojevi koji spadaju u razred lijekova koji snizuju količinu kolesterola u krvi inhibicijom sinteze i izlučivanja triglicerida u jetri i aktivacijom lipo-proteinske lipaze. Za fibrate se zna da oni aktiviraju aktivirane receptore proliferatora peroksisoma i da izazivaju ekspresiju lipoproteinske lipaze. Primjeri fibratnih spojeva uključuju bezafibrat, beklofibrat, binifibrat, kiplofibrat, klinofibrat, klofibrat, klofibrinsku kiselinu, etofibrat, fenofibrat, gemfibrozil, nikofibrat, pirifibrat, ronifibrat, simfibrat, teofibrat i u struci poznate fibre.

Prikladna farmaceutska sredstva koja se mogu upotrijebiti zajedno sa spojevima predloženog izuma uključuju inhibitore enzima koji pretvara angiotenzin (ACE). Inhibitori enzima koji pretvara angiotenzin (ACE) spadaju u razred lijekova koji djelomično snizuju količinu glukoze u krvi kao također koji snizuju krvni tlak inhibicijom enzima koji pretvara

angiotensin. Primjeri inhibitora enzima koji pretvara angiotenzin uključuju kaptopril, enalapril, alacepril, delapril, ramipril, lisinopril, imidapril, benazepril, ceronapril, cilazapril, enalaprilat, fosinopril, movalopril, perindopril, kinapril, spirapril, temokapril, trandolapril i u struci poznate inhibitore enzima koji pretvara angiotenzin.

5 Prikladna farmaceutska sredstva koja se mogu upotrijebiti zajedno sa spojevima predloženog izuma uključuju angiotenzin II receptor antagoniste. Angiotenzin II receptor antagonisti ciljaju podtip 1 angiotenzin II receptora (tj. AT1) i pokazuju koristan učinak na hipertenziju. Primjeri angiotenzin II receptor antagonista uključuju losartan (i njegovu kalijevu sol) i u struci poznate angiotenzin II receptor antagoniste.

10 Druga liječenja jedne ili više ovdje navedenih bolesti uključuju upotrebu farmaceutskih sredstava za koja se u struci znade da spadaju u razred spomenutih lijekova, ali nisu ograničeni samo na slijedeće: amilin agonisti (na primjer pramlintid), inzulinski sekretageni (na primjer, GLP-1 agonisti; eksendin-4; inzulinotropin (NN2211); inhibitori dipeptil peptidaze (na primjer, NVP-DPP-728), inhibitori acil CoA kolesterol acetiltransferaze (na primjer ezetimib, flucimib i slični spojevi), inhibitori apsorpcije kolesterola (na primjer ezetimibe, pamakvesid i slični spojevi), inhibitori proteina koji prenosi kolesterol ester (na primjer CP-529414, JTT-705, CETi-1 i slični spojevi), inhibitori proteina prijenosa mikrosomalnih triglicerida (na primjer implitapid i slični spojevi), modulatori kolesterola (na primjer NO-1886 i slični spojevi), modulatori žučne kiseline (na primjer GT103-279 i slični spojevi) i inhibitori skvalen sintaze.

15 Inhibitori skvalen sinteze spadaju u razred lijekova koji snizuju količinu kolesterola u krvi inhibicijom sinteze skvalena. Primjeri inhibitora sinteze skvalena uključuju (S)- $\alpha$ -[bis[2,2-dimetil-1-oksopropoksi]metoksi]fosfinil]-3-fenoksibenzenbutansulfonsku kiselinu, njezinu mono kalijevu sol (BMS-188494) i u struci poznate inhibitore sinteze skvalena.

20 U skladu s predloženim izumom, kombinaciju se može upotrijebiti miješanjem dotičnih aktivnih komponenata svih zajedno, ili neovisno, s fiziološki prihvatljivim nosačem, pomoćnim sredstvima, vezivom, sredstvom za razređivanje, itd., kao što je opisano ovdje gore, i davanjem smjese ili smjesa kao farmaceutskog sastava oralno ili ne-oralno. Ako se spoj ili smjesu spojeva formule (I) daje kao kombiniranu terapiju s drugim aktivnim spojem, terapeutika sredstva se mogu formulirati kao odvojeni farmaceutski sastavi koji se daju istovremeno ili u različito vrijeme, ili se terapeutika sredstva mogu dat kao jedan sastav.

#### Druge upotrebe

25 Ovdje su također opisani radioaktivno obilježeni spojevi formule (I) koji se mogu upotrijebiti ne samo u pokušima radioaktivnog slikanja, već također u pokušima in vitro i in vivo za utvrđivanje položaja i količine RUP3 receptora u 30 uzorcima tkiva, uključiv ljudsko tkivo, i za identifikaciju liganda RUP3 receptora inhibicijom vezanja radioaktivno obilježenog spoja. Daljnji predmet ovog izuma je razvoj novih ispitivanja RUP3 receptora u kojima se koriste takovi radioaktivno obilježeni spojevi.

35 Predloženi izum obuhvaća spojeve formule (I) obilježene s izotopima i svaku njihovu podskupinu koji ovdje nisu ograničeni samo na spojeve formula (Ia) pa sve do formule (Is). "S izotopom" ili "radioaktivno obilježeni" podrazumijevaju se spojevi koji su identični ovdje opisanim spojevima, ali ih karakterizira činjenica da je jedan ili je više atoma zamijenjeno ili supstituirano s atomom koji ima atomsku masa ili maseni broj različit od atomske mase ili masenog broja tipičnog za spoj koji nastaje prirodno (tj. koji se pojavljuje prirodno). Prikladni radionuklidi koji se mogu ugraditi u spojeve predloženog izuma uključuju, ali nisu ograničeni samo na  $^2\text{H}$  (koji se također piše i kao D za deuterij),  $^3\text{H}$  (koji se također piše i kao T za tricij),  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  i  $^{131}\text{I}$ . Radionuklid koji je ugrađen u već radioaktivno obilježene spojeve ovisi o specifičnoj primjeni tog radioaktivno obilježenog spoja. Na primjer, za in vitro obilježavanje RUP3 receptora i za pokuse kompeticije, općenito se najčešće upotrebljavaju spojevi koji ugrađuju  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{35}\text{S}$  ili za slikanja radioaktivno obilježenih spojeva općenito će se najčešće upotrijebiti  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$  ili  $^{77}\text{Br}$ .

40 Porazumijeva se da "radioaktivno obilježen" ili "obilježen spoj" je spoj formule (I) u koji je ugrađen najmanje jedan radionuklid; u nekim izvedbama radionuklid je odabran iz skupine koju čine  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{35}\text{S}$  i  $^{82}\text{Br}$ . Određeni s izotopima obilježeni spojevi predloženog izuma mogu se upotrijebiti u pokušima sa spojevima i/ili pokušima razdiobe u supstratu tkiva. U nekim izvedbama radionuklid  $^3\text{H}$  i/ili  $^{14}\text{C}$  izotopi se mogu upotrijebiti za te studije. Nadalje, supstitucija s težim izotopima kao što je deuterij (tj.  $^2\text{H}$ ) može dati određenu terapeutsku prednost dobivenu iz veće metaboličke postojanosti (npr. povećano in vivo trajanje vremena poluraspada ili smanjeni zahtjevi za doziranjem) i stoga u nekim okolnostima može imati prednost. S izotopom obilježeni spojevi predloženog izuma mogu se općenito pripraviti postupcima koji su analogni onim opisanim u gornjim shemama i u dolnjim primjerima, zamjenom reagenta koji nije obilježen s izotopom s reagentom koji je obilježen s izotopom. Dolje su spomenute i druge metode sinteze koje se mogu primijeniti. Osim toga, podrazumijeva se da svi atomi prikazani u spojevima izuma mogu biti oni koji se općenito pojavljuju kao izotopi takovih atoma ili teži radioaktivni izotopi ili ne-radioaktivni izotopi.

Metode sinteze za ugradnju radioaktivnih izotopa u organske spojeve mogu se primijeniti na spojeve izuma i one su dobro poznate u struci. Te metode sinteze jesu, na primjer, ugradnja razine aktivnosti tricija u ciljne molekule, kako slijedi:

- A. Katalitička redukcija s plinom tricijem. - Taj postupak daje normalno visoku specifičnu aktivnost proizvoda i zahtjeva halogenirane ili nezasićene predkurzore.
- B. Redukcija s natrijevim bor hidridom [ $^3\text{H}$ ]. - Taj postupak je nije skup i on zahtjeva predkurzore koji sadrže funkcionalne skupine koje se mogu reducirati kao što su aldehidi, ketoni, laktone, esteri i slično.
- C. Redukcija s litij aluminijskim hidridom [ $^3\text{H}$ ] – Taj postupak daje proizvode s gotovo teorijski specifičnim djelovanjem. On također zahtjeva predkurzore koji sadrže funkcionalne skupine koje se mogu reducirati kao što su aldehidi, ketoni, laktone, esteri i slično.
- D. Izlaganje obilježenja plinu triciju. – Taj postupak uključuje izlaganje predkurzora koji sadrži izmjenljive protone plinu triciju u prisutnosti prikladnog katalizatora.
- E. N-metiliranje upotrebom metil jodida [ $^3\text{H}$ ]. – Taj postupak je obično koristi za pripravu O-metil ili N-metil ( $^3\text{H}$ ) proizvoda reakcijom odgovarajućeg predkurzora s visoko specifično aktivnim metil jodidom ( $^3\text{H}$ ). Ta metoda općenito omogućuje višu specifičnu aktivnost, kao što je, na primjer, približno 70-90 Ci/mmolu.

Metode sinteze za ugradnju razina aktivnosti  $^{125}\text{I}$  u ciljnim molekulama uključuju:

- A. Sandmeyerovu i slične reakcije. – Tim se postupkom aril ili heteroaryl amin pretvara u diazonijevu sol, kao što je tetrafluorboratna sol, i zatim u spoj obilježen sa  $^{125}\text{I}$  upotrebom  $\text{Na}^{125}\text{I}$ . Tipičan postupak su opisali Zhu, D.-G. i suradnici u J. Org. Chem. 2002, 67, 943-948.
- B. Orto  $^{125}\text{I}$ -jodiranje fenola. Taj postupak koji omogućuje ugradnju  $^{125}\text{I}$  u orto položaj fenola opisali su Collier, T.L. i suradnici u J. Labeled Compd Radiopharm. 1999, 42, S264-S266.
- C. Zamjena aril i heteroaryl bromida sa  $^{125}\text{I}$ . – Ta metoda ima općenito dva stupnja. Prvi stupanj je pretvorba aril ili heteroaryl bromida u odgovarajući trialkilkositreni intermedijat upotrebom, na primjer, reakcije s Pd katalizatorom [tj.  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ ] ili preko aril ili heteroaryl litija, u prisutnosti tri-alkilkositrenog halogenida ili heksaalkildikositra [npr.  $(\text{CH}_3)_3\text{SnSn}(\text{CH}_3)_3$ ]. Tipičan postupak su opisali Bas, M.-D. i suradnici u J. Labeled Compd Radiopharm. 2001, 44, S280-S282.

Radioaktivno obilježen spoj formule (I) koji je RUP3 receptor može se upotrijebiti za pokus pretraživanja sa ciljem identifikacije i ocjenjivanja spojeva. Govoreći općenito, novi sintetizirani ili identificirani spoj (tj. ispitni spoj) može se ocijeniti u pogledu njegove sposobnosti da reducira vezanje "radioaktivno obilježenog spoja formule (I)" na RUP3 receptor. S tim u skladu, sposobnost ispitnog spoja da se nadmeće s "radioaktivno obilježenim spojem formule (I)" u vezanju na RUP3 receptor izravno korelira s njegovim afinitetom vezanja.

Obilježeni spojevi predloženog izuma vežu se na RUP3 receptor. U jednoj izvedbi obilježeni spoj ima  $\text{IC}_{50}$  ispod približno  $500 \mu\text{M}$ , u drugoj izvedbi obilježeni spoj ima  $\text{IC}_{50}$  ispod približno  $100 \mu\text{M}$ , također u drugoj izvedbi obilježeni spoj ima  $\text{IC}_{50}$  ispod približno  $1 \mu\text{M}$ , također u drugoj izvedbi obilježeni inhibitor ima  $\text{IC}_{50}$  ispod približno  $0,1 \mu\text{M}$ .

Druge upotrebe opisanih receptora i metode bit će stručnjaku jasne na temelju, između ostalog, čitanja ovog opisa.

Kako će se vidjeti, stupnjevi postupaka predloženog izuma ne moraju se provoditi bilo koji poseban broj puta ili u bilo kojoj posebnoj sekvenci. Dodatni predmeti, prednosti i nove značajke ovog izuma bit će stručnjaku jasne nakon ispitivanja njegovih slijedećih primjera, koji su predviđeni kao ilustracije, a ne kao ograničenje.

## PRIMJERI

Primjeri su dati zbog daljnje definicije izuma ali bez namjere ograničenja izuma na specifičnosti ovih primjera.

### Primjer 1

96-jamični ciklički AMP pokus na membranama za RUP3

Materijali:

- 1) Garnitura s pločom za osvjetljavanje za pokus aktivacije adenil ciklaze tvrtke Perkin Elmer - 96 jamica (SMP004B) i tragač  $^{125}\text{I}$  (NEX130) koji dolazi s garniturom. Drži se u frižideru, u kutiji, i pločicu za osvjetljavanje se ne smije izlagati svjetlu.
- 2) Fosfokreatin - Sigma P-7936.
- 3) Kreatin fosfokinaza - Sigma C-3755.
- 4) GTP-Sigma G-8877.
- 5) ATP-Sigma A-2383.
- 6) IBMX-Sigma I-7018.

- 7) Hepes - 1M otopina u destiliranoj vodi - Gibco # 15630080.  
 8) MgCl<sub>2</sub> - Sigma M-1028- 1M otopina.  
 9) NaCl - Sigma-S6546- 5M otopina.  
 10) Garnitura za Bradford proteinski pokus - Biorad # 5000001.  
 11) Proclin 300 - Sigma #4-8126.

Vezni pufer – filtrira se kroz filter Nalgene od 45 mikrona i drži se u frižideru. Tijekom provedbe ispitivanja svi puferi i membrane se moraju držati na hladnom (u ledenom okruženju).

- 10 20 mM Hepes, pH 7,4,  
 1 mM MgCl<sub>2</sub>,  
 100 mM NaCl,  
 2x pufer za regeneraciju (napravljen u veznom puferu),  
 20 mM fosfokreatin (1,02 gm/200 ml vezognog pufera),  
 15 20 jedinica kreatin fosfokinaze (4 mg/200 ml),  
 20 uM GTP (napravi se 10,46 mg/ml u veznom puferi i doda 200 mL /200 ml),  
 0,2 mM ATP (22,04 mg/200 ml),  
 100 mM IBMX (44,4 mg IBMX se otopi najprije u 1 ml 100% DMSO i zatim se doda cijelu količinu u 200 ml pufera).  
 Pufer za regeneraciju se može uzimati u alikvotima u obrocima od 40-45 ml (u sterilnim epruvetama od 50 ml) i držati  
 20 smrznut sve do 2 mjeseca.

Na dan pokusa se epruvetu jednostavno stavi u vrč vode sobne temperature da se pufer za regeneraciju otopi.

#### A. Postupak ispitivanja

- 25 1) Pipetirati 50 µL pufera za regeneraciju u svih 96 jamica upotreboom Matrix 1250 8-kanalnog uređaja za pipetiranje.  
 2) Pipetirati 5 µL DMSO u stupce I i stupce 11 i 12.  
 3) Pipetirati 50 µL cAMP standarda u stupce I 1 i 12 na slijedeći način: 50 pmola/jamici u niz A, 25 pmola/jamici u niz B, 12,5 pmol/jamici u niz C, 5 pikomola/jamici u niz D, 2,5 pmola/jamici u niz E, 1,25 pmola/jamici u niz F, 0,5 pmola/jamici u niz G, i 0 pmola/jamici (samo pufer) u niz H.  
 30 4) Pipetirati 5 µL spoja iz svake jamice pločice razređenja spoja za IC<sub>50</sub> po slijedećoj shemi razređivanja:  
 jamica H: 400 µM spoja (krajnja koncentracija spoja u reakcijskoj smjesi = 5/100 x 400 µM = 20 µM)  
 jamica G: 1:10 razređenja jamice H (tj. 5 µL spoja iz jamice H + 45 µL 100% DMSO) (krajnja koncentracija = 2 µM)  
 jamica F: 1:10 razređenja jamice G (krajnja koncentracija = 0,2 µM)  
 jamica E: 1:10 razređenja jamice F (krajnja koncentracija = 0,02 µM)  
 35 jamica D: 1:10 razređenja jamice E (krajnja koncentracija = 0,002 µM)  
 jamica C: 1:10 razređenja jamice D (krajnja koncentracija = 0,0002 µM)  
 jamica B: 1:10 razređenja jamice C (krajnja koncentracija = 0,00002 µM)  
 jamica A: 1:10 razređenja jamice B (krajnja koncentracija = 0,000002 µM)  
 Vrijednosti IC<sub>50</sub> ili EC<sub>50</sub> se rade po tri puta. Zbog toga se jednu pločicu za snimanje može namjestiti za obradu 3 spoja  
 40 (tj. stupci 2, 3 i 4 su za spoj br. 1, stupci 5, 6 i 7 su za spoj br. 2 i stupci 8, 9 i 10 su za spoj br. 3.).  
 5) Dodati 50 µL RUP3 membrana u sve jamice u stupcima 2 do 10. (Prije početka pokusa, smrznuti talozi membrana za obadva slučaja, RUP3 i CMV (stanice transficirane s ekspresijskim plazmidom koji ne sadrži RUP3 sekvene), se suspendiraju u veznom puferu, obično 1 ml vezognog pufera za 1 pločicu membrana. Membrane se drže sve vrijeme u iee, i za dobivanje homogene suspenzije membrana koristi se politron (Brinkmann politron, model # PT-3100) (namješten na 6-7, kroz 15-20 sekundi).) Koncentraciju proteina se utvrđi s Bradfordovom garniturom za ispitivanje proteina prema uputama datim u garnituri, upotreboom standarda isporučenog zajedno s garniturom kao usporedbom. Koncentraciju proteina membrana se namjesti s veznim puferom, tako da 50 µL membrana = 15 µg proteina (tj. 0,3 mg/ml proteina).  
 45 6) U stupcu 1, u jamice A, B, C i D dodaje se po 50 µL RUP3 membrana. U jamice E, F, G i H dodaje se po 50 µL CMV  
 50 membrana (CMV membrane imaju istu koncentraciju proteina kao RUP3 membrane).  
 7) Inkubira se 1 sat pri sobnoj temperaturi s miješanjem na ploči rotacijske mješalice. Tijekom miješanja se pokrije s folijom.  
 8) Nakon 1 sata, doda se (u svih 96 jamica), 100 µL, <sup>125</sup>I tragača u puferu za detekciju koji se isporučuje zajedno s garniticom ploče za snimanje, plus proklin, koji se izradi na slijedeći način:  
 55 Pipetira se po 10 ml u pločicu za snimanje: 100 ml pufera za detekciju + 1 ml <sup>125</sup>I + 0,2 ml proklina (proklin pomaže u zaustavljanju proizvodnje cAMP). Za manji broj pločica pripravi se manju količinu mješavine detekcijskog pufera.  
 9) Pločice se mučkaju 2 sata na rotacijskoj ploči mučkalice, pri čemu se pločice pokriju s olovnom pločom.  
 10) Pločice se začepi s ljepljivim plastičnim filmom koji se dobije s garniticom ploče za snimanje.  
 11) Pločice se izbroje pomoću brojača TRILUX 1450 Microbeta. Na vratima brojača se nalazi određen protokol za brojenje koji treba upotrijebiti.

12) Podaci se analiziraju na Arena Database u skladu s RUP3 bez fuzije, IC<sub>50</sub> i EC<sub>50</sub> za ispitivanje cAMP membrana u 96 jamica, pri čemu korisnik mora unijeti brojeve spojeva i koncentracije spojeva.

#### B. Kriteriji za membransku ciklazu

##### 5 1) Signal prema šumu:

Prihvatljiv omjer signala prema šumu za RUP3 može se mijenjati od 4 do 6. Nizovi cpm su približno 1800 do 2500 za RUP3 i 3500-4500 za CMV. Ti cpm (ili krajnji pmolovi cAMP/jamici) ne mogu biti izvan standardne krivulje, i ne smiju prilaziti jamici A standardne krivulje (50 pmola/jamici) i jamici H (bez cAMP). Općenito, pmolovi cAMP koje proizvede RUP3 receptor su oko 11 do 13 pmola/jamici (za 15 µg/jamici proteina), i za CMV su između 2 do 3 pmola/jamici (za 15 µg proteina/jamici).

##### 10 2) Standardna krivulja:

Nagib mora biti linearan i granice pogreške za dvostruko određivanje moraju biti vrlo uske. Receptor i CMV kontrole ne smiju biti izvan ljestvice standardne krivulje, kao što je gore opisano. Ako su kontrole receptora izvan visokog kraja standardne krivulje, tj. 50 pmole/jamici ili više, pokus se mora ponoviti upotrebom manje proteina. Međutim, takav slučaj nije opažen s privremenim transfektiranim RUP3 membranama (10 µg DNA/15 cm pločice, upotrebom 60 µL lipofektamina, i pripravom membrana 24 sata nakon transfekcije.)

15 3) Krivulje IC<sub>50</sub> ili EC<sub>50</sub> moraju biti pri 100% (+ ili -20%) od kontrolnih RUP3 membrana pri vrhu, i moraju ići prema dolje do 0 (ili do 20%) pri dnu. Standardna greška trostrukog određivanja mora biti + ili -10%.

#### 20 C. Stimulacija cAMP u stanicama HIT-T15

HIT-T15 (ATCC CRL#1777) je stanična linija neuginulog hrčka koja proizvodi inzulin. Te stanice ekspresioniraju RUP3 i zbog toga se mogu upotrijebiti za ispitivanje sposobnosti RUP3 liganda da stimulira ili inhibira akumulaciju cAMP preko svog endogeno ekspresioniranog receptora. U ovom pokusu, stanice su rasle do 80%-tne konfluencije i zatim su podijeljene u pločice za snimanje s 96 jamica (50.000 stanica po jamici) za detekciju cAMP pomoću "pokusa na pločici za snimanje cAMP" (NEN, kat. br. SMP004). Ukratko, stanice se stave u jamice premazane s anti-cAMP antitijelom koje sadrže vehikal, ispitni ligand (ligande) zanimljive koncentracije ili 1 µM forskolina. Potonji je izravan aktivator adenilil ciklaze i služi kao pozitivna kontrola stimulacije cAMP u stanicama HIT-T15. Svi uvjeti su ispitani tri puta. Nakon 1 sata inkubacije da se omogući stimulacija cAMP, u svaki jamici se doda smjesa za detekciju koja sadrži <sup>125</sup>I-cAMP i pločice se inkubiraju još 1 sat. Zatim se jamice odsiju da se odstrani nevezani <sup>125</sup>I-cAMP. Vezani <sup>125</sup>I-cAMP se dokazuje pomoću brojača Wallac Microbeta. Količina cAMP u svakom uzorku se utvrđuje usporednom sa standardnom krivuljom, dobivenom stavljanjem poznatih koncentracija cAMP u neke jamice pločice.

Gore opisanim ispitivanjem istražen je određen broj ovdje opisanih spojeva. Tipični spojevi i njihove odgovarajuće vrijednosti EC<sub>50</sub> prikazane su dolje u tablici 6:

35 TABLICA 6

Spoj	RUP3 (EC <sub>50</sub> ) (µM)
A1	0,020
A34	0,027
A35	0,050

#### D. Stimulacija izlučivanja inzulina u stanicama HIT-T15

Poznato je da stimulacija cAMP u stanicama HIT-T15 uzrokuje porast u izlučivanju inzulina kad se koncentraciju glukoze u mediju kulture promijeni od 3 mM na 15 mM. Tako se, dakle, RUP3 ligandi mogu također ispitati u pogledu njihove sposobnosti da stimuliraju izlučivanja inzulina ovisno o glukozi (GSIS) u stanicama HIT-T15. U ovom ispitivanju, 30.000 stanica/jamici pločice s 12 jamica inkubira se 2 sata u mediju za kulturu koji sadrži 3 mM glukoze i ništa seruma. Medij se zatim promijeni; u jamice se stavi medij koji sadrži 3 mM ili 15 mM glukoze, i u obadva slučaja medij sadrži vehikal (DMSO) ili RUP3 ligand zanimljive koncentracije. U neke jamice se stavi medij koji sadrži 1 µM forskolin kao pozitivnu kontrolu. Svi uvjeti se ispitaju po tri puta. Stalice se inkubiraju 30 minuta, i količinu inzulina izlučenog u medij utvrđuje pomoću ELISA, upotrebom garniture tvrtke Peninsula Laboratories (kat. br. ELIS-7536) ili Crystal Chem Inc. (kat. br. 90060).

#### E. Stimulacija izlučivanja inzulina u izoliranim otočićima štakora

50 Kao kod stanica HIT-T15, poznato je da stimulacija cAMP u izoliranim otočićima štakora uzrokuje porast izlučivanja inzulina kad se koncentraciju glukoze u mediju za kulturu promijeni od 60 mg/dl na 300 mg/dl. RUP3 je endogeno ekspresionirani GPCR u stanicama koje proizvode inzulin štakorskih otočića. Tako se, dakle, RUP3 ligandi mogu također ispitati u pogledu njihove sposobnosti da stimuliraju GSIS u kulturama otočića štakora. Ovo ispitivanje se provodi kako slijedi:

55 A. Pomoću mikroskopa za disekciju odvoji se po 75-150 ekvivalenta otočića (IEQ) za svaki uvjet ispitivanja. Inkubira se preko noći u mediju za kulturu niskog sadržaja glukoze. (Proizvoljno.)

B. Otočići se pojedijele jednakom na uzorke za tri pokusa i to po 25-40 ekvivalenta otočića za svaki uzorak. To se prenese u cijedilo za sterilizaciju stanicu od 40 µm meša u jamice pločice sa 6 jamicama s 5 ml pokusnog medija Krebs-Ringersovog pufera (KRB) niskog sadržaja (60 mg/dl) glukoze.

5 C. Inkubira se 30 minuta (1 sat ako je preskočen stupanj držanja preko noći) pri 37°C i 5% CO<sub>2</sub>. Supernatanti se spreme ako se želi pozitivnu kontrolu za RIA.

D. Cijedilo s otočićima se stavi u nove jamice sa po 5 ml/jamici KRB-a s niskim sadržajem glukoze. To je druga prethodna inkubacija i ona služi za odstranjenje zaostalog ili prenešenog inzulina iz medija za kulturu. Inkubira se 30 minuta.

E. Cijedila se prenesu u sljedeće jamicu (nisko 1) sa 4 ili 5 ml KRB-a niskog sadržaja glukoze. Inkubira se 30 minuta pri 10 37°C. Supernatanti se skupe u polipropilenske epruvete niskog vezanja koje su prethodno obilježene za identifikaciju i drže se na hladnom.

F. Cijedila se prenesu u jamicu visokog sadržaja glukoze (300 mg/dl, što je ekvivalent za 16,7 mM). Inkubira se i supernatanti se skupe kao i ranije. Otočići se isperu u njihovim cijedilima niske glukoze da se odstrani zaostali inzulin. Ako se eluat želi skupiti za analizu, tada se za svaki uvjet uzima po jedan eluat jamicu (tj. skupinu od tri uzorka.)

15 G. Cijedila se prenesu u krajnje jamicu s pokusnim medijem niskog sadržaja glukoze (nisko 2). Inkubira se i supernatanti se skupe kao ranije.

H. Drži se na hladnom, supernatanti se centrifugiraju 5 minuta pri 1800 okr/min i 4-8°C da se odstrane mali otočići/ komadići otočića koji su prošli kroz mrežicu od 40 mm. Odstrani se sve, ali manje od 0,5-1 ml i podijeli se na dva uzorka u prethodno obilježene epruvete za nisko vezanje. Smrzne se i pohrani pri <-20°C sve dok se budu mogli odrediti koncentracije inzulina.

20 I. Utvrđivanje inzulina vrši se kao gore, ili uslugom tvrke Linco Labs, upotrebom njihovog štakorskog inzulina RIA (kat. br. RI-13K).

## Primjer 2

25 A. RT-PCR analiza ekspresije RUP3 u ljudskim tkivima (slika 1A)

Za utvrđivanje razdiobe RUP3 u tkivu koristi se RT-PCR. Oligonukleotidi upotrijebljeni za PCR imali su sljedeće sekvence:

ZC47: 5'-CATTGCCGGCTGTGGTTAGTGTG-3' (prednji primer), (SEQ ID NO:3);

30 ZC48: 5'-GGCATAGATGAGTGGGTTGAGCAG-3' (stražnji primer), (SEQ ID NO:4);

i cDNA pločice s višestrukim ljudskim tkivom (MTC, Clontech) su upotrijebljene kao modeli (1 ng cDNA po povećanju PCR). Analizirana su dvadesetdva ljudska tkiva. PCR se provodi upotrebom Platinum PCR SuperMix (Life Technologies, Inc.). Upute proizvođača su bile sljedeće: u 50 µl reakcijske smjese sa sljedećim sekvencama: stupanj 1, 4 min pri 95°C; stupanj 2, 1 min pri 95°C; stupanj 3, 30 sek pri 60°C; stupanj 4, 1 min pri 72°C; i stupanj 5, 7 min pri 35 72°C. Stupnjevi 2 do 4 se ponavljaju 35 puta.

Dobivene PCR reakcijske smjese (15 µl) stave su na 1,5%-tni gel agaroze za analizu RT-PCR proizvoda, i specifičnog DNA fragmenta od 466 parova baza koji predstavlja RUP3 koji se specifično povećava iz cDNA koja potječe iz pankreasa. Niska ekspresija se također vidi u supregijama mozga.

40 B. cDNA Dot-Blot analiza ekspresije RUP3 u ljudskim tkivima (slika 1B).

Rezultati RT-PCR analize su dalje potvrđeni cDNA dot-blot analizom. U tom ispitivanju, dot-blot membrana koja sadrži cDNA iz 50 ljudskih tkiva (Clontech) se hibridizira s <sup>32</sup>P-radioaktivno obilježenim uzorkom DNA koji ima sekvence dobivene iz ljudskog RUP3. Signali hibridizacije se vide u pankreasu i fetalnoj jetri, iz čega se može zaključiti da ta tkiva ekspresioniraju RUP3. U drugim analiziranim tkivima nije dokazana značajna ekspresija.

C. Analiza RUP3 pomoću RT-PCR s izoliranih ljudkih Langerhansovih otočića pankreasa (slika 1C)

Daljnja analiza RUP3 pomoću RT-PCR s izoliranih ljudskih Langerhansovih otočića pankreasa pokazala je snažnu ekspresiju RUP3 u stanicama otočića, ali ne i u kontrolnim uzorcima.

50 D. Analiza RUP3 ekspresije sa cDNA koje potrebuju od štakora pomoću RT-PCR (slika 1D)

RUP3 ekspresija je dalje analizirana s cDNA štakorskog porijekla pomoću tehnike RT-PCR. Tkiva cDNA upotrijebljena za ovo ispitivanje dobivena su od tvrtke Clontech, osim onih za hipotalamus i otočice, koja su pripravljena u vlastitoj kući.

55 Prije ispitivanja RUP3 ekspresije, koncentracije svakog cDNA uzroka su normalizirane pomoću kontrolne RT-PCR analize gena GAPDH koji se drži u kući. Oligonukleotidi upotrijebljeni za PCR imali su sljedeće sekvence:

Štakorski RUP3 ("rRUP3") prednji:

5'-CATGGGCCCTGCACCTTCTTG-3' (SEQ ID NO:5);

60 rRUP3 stražnji:

5'-GCTCCGGATGGCTGATGATAGTGA-3' (SEQ ID NO:6).

PCR se provodi upotrebom Platinum PCR SuperMix (Life Technologies, Inc.; upute prozvođača su bile slijedeće): u 50 ml reakcijske smjese sa slijedećim sekvencama: stupanj 1, 4 min pri 95°C; stupanj 2, 1 min pri 95°C; stupanj 3, 30 sek pri 60°C; stupanj 4, 1 min pri 72°C; i stupanj 5, 7 min pri 72°C. Stupnjevi 2 do 4 se ponavljaju 35 puta.

- 5 Dobivene PCR reakcijske smjese (15 ml) stave se na 1,5%-tni gel agaroze za analizu RT-PCR proizvoda, i specifičan DNA fragment od 547 parova baza koji predstavlja štakorski RUP3 se specifično poveća iz cDNA koja potječe iz pankreasa, čime se dobije profil ekspresije sličan ljudskom. Posebno se može napomenuti da se u izoliranim otočićima i hipotalamusu vidi snažnu ekspresiju.

10 **Primjer 3**

Ekspresija RUP3 proteina je ograničena na liniju β stanica pankreasnih otočića (slika 2)

A. Poliklonsko anti-RUP3 antitijelo je pripravljeno u zečevima (slika 2A).

Zečevi su imunizirani s antigenim peptidom sa sekvencom dobivenom od štakorskog RUP3 ("rRUP3"). Peptidna sekvenca bila je RGPERTRESAYHIVTISHPELDG i ona dijeli 100% identitet s mišjim RUP3 u odgovarajućem području. Cisteinski ostatak se ugradи na N-terminalnom kraju tog antigenog peptida da se olakša KLH unakrsno povezivanje prije ubrizgavanja u zečeve. Dobiveni antisera ("anti-rRUP3") i odgovarajući predimunski sera ("pre-rRUP3") su ispitani u pogledu imunosne reaktivnosti prema mišjem RUP3 ispitivanjem pomoću imuno-blota (prolazi 1 do 4). U tom ispitivanju, fizijski protein GSTRUP3 se odmah prepozna pomoću anti-rRUP3 antisera (prolaz 4), ali ne i s predimunosnim sera (lane 2). Imunoreaktivni signal može se učinkovito eliminirati ako se ispitivanje s imunooblottom provodi u prisutnosti suviška antigenog peptida (crtica 6).

B. RUP3 ekspresija u β stanicama pankreasnih otočića koji proizvode inzulin (slika 2B)

Pankreas štakora se perfundira sa 4%-tnim paraform-aldehidom (PFA) u PBS-u i uroni se u OCT medij za uranjanje. Priprave se odsječi od deset mikrona, učvrste se na klizna stakalca i imuno se oboje s pred-rRUP3 (slika 2B, pločical a) ili s anti-rRUP3 antisera (slika 2B, pločice c i e) i zatim sa sekundarnom bojom s majmuskog antizečjeg IgG konjugiranim na fluorkrom Cy-3. Svaki odsječak se također istovremeno imuno oboji i s monoklonim anti-inzulin antitijelom (Santa Cruz, slika 2B, pličice b i d) u primarnoj boji i zatim sa sekundarnom bojom s majmunskog antimišjeg IgG konjugiranim na FITC, ili s kozjim anti-glukagon antitijelom (Santa Cruz, slika 2B, pličica f) i majmunske anti-kozjim IgG povezanim na FITC. Signali imunofluorescije se ispituju pod mikroskopom za fluorescenciju. Nađeno je da se RUP3 ekspresionira u stanicama koje proizvode inzulin (pločice c i d), ali ne i u stanicama koje proizvode glukagone (pličice e i f). Ti podaci pokazuju da se RUP3 ekspresionira u β stanicama, ali ne i u β stanicama otočića pankreasa štakora. Analogni rezultati su dobiveni pri istraživanju mišjih odsječaka pankresa u pogledu ekspresije RUP3.

35 **Primjer 4**

Funkcionalna djelovanja RUP3 in vitro (slika 3)

Utvrđeno je da RUP3 stimulira proizvodnju cAMP kotransfekcijom stanica 293 s: (1) reporterom CRE-luciferaze, pri čemu sposobnost stimulacije proizvodnje luciferaze kriesnice ovisi o porastu cAMP u stanicama, i (2) plasmidom ekspresije koji kodira humani oblik RUP3 (slika 3A). Treba primjetiti da stanice koje su istovremeno transfektirane s plasmidom ekspresije koji ne sadrži RUP3 sequence ("CMV" na slici 3A) proizvode vrlo malo aktivnosti luciferaze, dok stanice transfektirane s plasmidom ekspresije koji kodira RUP3 ("RUP3" na slici 3A) imaju najmanje 10-struki porast aktivnosti luciferaze. To pokazuje da RUP3 stimulira proizvodnju cAMP kad se uvede u stanice 293. To svojstvo RUP3 je očuvano po vrstama, jer hrčkov RUP3 stimulira djelovanje luciferase kad se uvede u stanice 293 na način analogan onom koji je opisan za humani RUP3 (slika 3B).

Utvrđeno je da kad cAMP poraste u stanicama pankreasa koje proizvode inzulin, te stanice pokazuju pojačanu sposobnost izlučivanja inzulina kad rastu koncentracije glukoze. Za ispitivanje da li RUP3 može pogoršati pojačano oslobođanje inzulina ovisno o glukozi, za stvaranje Tu6 stanica koje ekspresioniraju velike količine RUP3 upotrijebljen je retrovirus koji sadrži humani RUP3. Tu6 stanice proizvode inzulin, ali ne ekspresioniraju zamjetne količine RUP3 i normalno ne pokazuju porast oslobođanja inzulina kad je u mediju za kulturu prisutno više glukoze. Kako se vidi na slici 3C, stanice Tu6 transducirane s kontrolnim virusom koji ne sadrži receptor su još uvek sposobne proizvesti inzulin, ali ne pokazuju porast izlučivanja inzulina kad se u mediju za kulturu koncentracija glukoze pomakne od 1 mM na 16 mM. Suprotno tome, Tu6 stanice transducirane s RUP3 - koji sadrži retrovirus – pokazuju značajno izlučivanje inzulina ovisno o glukozi (slika 3C).

**Primjer 5**

In vivo učinci RUP3 agonista na homeostazu glukoze u štakorima

## A. Ispitivanje oralne tolerancije glukoze (oGTT)

Mužjacima štakora Sprague Dawley težine približno 200 g –250 g uskraćena je hrana na 15 sati i zatim su nasumice podijeljeni u skupine (n = 6) za primanje RUP3 agonista (spojevi A78, A88 ili A118) dozom od 3, 10 ili 30 mg/kg. Spojevi su dati oralno pomoću grlene igle (p.o., volumen 3 ml/kg). U trenutku 0 količina glukoze u krvi utvrđena je pomoću glukometra (Elite XL, Bayer) i štakorima je dat vehikl (20%-ni hidroksipropil-beta-ciklodekstrin) ili ispitni spoj.

Trideset minuta nakon davanja ispitnog spoja ponovno su izmjerene količine glukoze u krvi, i štakorima je data dekstroza, oralno, dozom od 2 g/kg. Zatim su mjerena glukoza u krvi izvršena nakon 30 min, 60 min i nakon 120 min. Tablica 7 prikazuje sredju vrijednost postotka inhibicije provale glukoze za svaki ispitni spoj, prosjek za šest životinja u tretiranim skupinama. Ti rezultati pokazuju da RUP3 agonisti, spojevi A78, A88 i A118 snizuju glukozu u krvi nakon pobude s glukozom.

TABLICA 7

Prosječna vrijednost % inhibicije provale glukoze	
Spoj	% inhibicije provale glukoze, (doza, mg/kg)
A78	39%, (10)
A88	38%, (30)
A118	43%, (30)

**Primjer 6**

Stvaranje postojanih linija Tu6/RUP3

Da bi se proizvele Tu6 stanice koje ekspresioniraju visoke količine RUP3, stvorena je kazeta ekspresije za RUP3 koja nosi retrovirus. Ukratko, sekvenca koja kodira RUP3 klonira se u retrovirusni vektor pLNCX2 (Clontech, kat. br. 6102-1). Zatim se amfotropno pakiranu staničnu liniju PT-67 (Clontech, K1060-D) transfektira s parentalnim vektorom pLNCX2 ili sa pLNCX2/RUP3 upotreboom kipofektamina i stabilne linije se utvrde pomoću smjernica koje osigurava davalac PT-67. Supernatant koji sadrži retrovirus dobiven je skupljanjem medija od dobivenog uzgoja po uputama proizvođača. Stanice Tu6, u zdjelicama od 10 cm, se zatim infektiraju s retrovirusom inkubacijom 24 sata u otopini od 1 ml virusnog supernatanta u 9 ml medija za kulturu koji sadrži 40 ug/ml polibrena. Medij se zatim zamjeni s medijem za kulturu koji sadrži 300 ug/ml G418. Klonovi otporni prema G418 stvoreni su na kraju djelovanjem genske kazete otporne prema neomicinu, koja je prisutna u pLNCX2 vektoru, što pokazuje uspješnu integraciju retrovirusa u Tu6 genom. Ekspresija RUP3 u Tu6/RUP3 kolonijama otpornim na G418 potvrđi se pomoću Northern blota.

**Primjer 7**

Izlučivanje inzulina, uzgoji Tu6

Za mjerjenje izlučivanja inzulina iz staničnih linija glodavca koje proizvode inzulin, stanice su najprije uzbunjane preko noći u mediju bez seruma i s nedostatkom glukoze. Zatim su slijedeće jutra stanice stavljene u isti medij nadopunjeno s 1 mM ili 16 mM glukozom. Nakon 4 sata inkubacije, medij je skupljen i analiziran na sadržaj inzulina upotreboom sistema Rat Inzulin Enzyme-Immunoassay (EIA) (Amersham Pharmacia Biotech, kat. br. RPN 2567). Tipično, ispitivanje se provodi s višestrukim razređenjima uzorka medija da se osigura da mjerjenja uzorka dođu unutar granica standardne krivulje (napravljene upotreboom poznatih količina inzulina), prema preporukama proizvođača.

**Primjer 8**

Ispitivanje vezanja receptora

Osim ovdje opisanih metoda, drugi način za ocjenu ispitnog spoja je utvrđivanje afiniteta vezanja s RUP3 receptorom. Ta vrsta ispitivanja općenito zahtjeva radioaktivno obilježen ligand za RUP3 receptor. Osim upotrebe poznatih liganada za RUP3 receptor i njih kao radioaktivno obilježenih, spojevi formule (I) mogu se obilježiti s radioaktivnim izotopom i upotrijebiti u ispitivanju za ocjenjivanje afiniteta ispitnog spoja prema RUP3 receptoru.

Radioaktivno obilježen RUP3 spoj formule (I) može se upotrijebiti u pokusima pretraživanja zbog identifikacije i ocjenjivanja spojeva. Govoreći općenito, novi sintetizirani ili identificirani spoj (tj. ispitni spoj) može se ocijeniti u pogledu njegove sposobnosti da smanji vezanje "radioaktivno obilježenog spoja formule (I)" na RUP3 receptor. S tim u skladu, sposobnost za nadmetanje s "radioaktivno obilježenim spojem formule (I)" ili s radioaktivno obilježenim RUP3 ligandom u vezanju na RUP3 receptor izravno korelira s afinitetom vezanja ispitnog spoja na RUP3 receptor.

**Protokol pokusa za utvrđivanja vezanja receptora za RUP3:****A. Pripravak RUP3 receptora**

Stanice 293 (ljudski bubreg, ATCC), privremeno transfektirane s 10 µg ljudskog RUP3 receptora i 60 µL lipofektamina (po zdjelici veličine 15 cm) rasle su u zdjelici 24 sata (75%-tna konfluencija) pri čemu je medij zamijenjen s 10 ml/zdjelici pufera Hepes-EDTA (20 mM Hepes + 10 mM EDTA, pH 7,4). Stanice su zatim centrifugirane 20 minuta u centrifugi Beckman Coulter pri 17.000 okr/min (rotor JA-25.50). Zatim je talog ponovno suspendiran u 20 mM Hepesa + 1 mM EDTA, pH 7,4 i homogeniziran s 50 ml Dounce homogenizera i ponovno centrifugiran. Nakon odstranjivanja supernatanta, talog je pohranjen pri -80°C do upotrebe za pokus vezanja. Prije upotrebe za ispitivanje, membrane se otope za 20 minuta na ledu i zatim se doda 10 mL pufera za inkubaciju (20 mM Hepes, 1 mM MgCl<sub>2</sub>, 100 mM NaCl, pH 7,4). Membrane se zatim izvitljaju da se ponovno suspendira talog sirovih membrana i homogeniziraju se 15 sekundi s homogenizerom Brinkmann PT-3100 Polytron namještenim na 6. Koncentraciju membranskog proteina utvrdi se pokusom za određivanje proteina upotrebom garniture BRL Bradford.

**B. Ispitivanje vezanja**

Za ukupno vezanje, ukupni volumen od 50 mL odgovarajuće razrijedenih membrana (razrijedenih u pokusnom puferu koji sadrži 50 mM Tris HCl (pH 7,4), 10 mM MgCl<sub>2</sub> i 1 mM EDTA; 5-50 µg proteina) doda se u poliproilenske mikrotatarske pločice s 96 jamica i zatim se doda 100 µL pokusnog pufera i 50 µL radioaktivno obilježenog RUP3 liganda. Za nespecifično vezanje, umjesto 100 µL doda se 50 µL pokusnog pufera i dodatnih 50 µL 10 mM hladnog RUP3 i to prije 50 µL radioaktivno obilježenog RUP3 liganda. Pločice se zatim inkubiraju 60-120 minuta pri sobnoj temperaturi. Reakciju vezanja se zaustavi filtriranjem ispitnih pločica kroz ploču za filtraciju Microplate Devices GF/C Unifilter s napravom za skupljanje Brandell za pločice s 96 jamica i zatim se ispere s hladnim 50 mM Tris HCl, pH 7,4 koji sadrži 0,9% NaCl. Zatim, se dno ploče za filtraciju začepi, u svaku jamicu se doda 50 mL Optiphase Supermix-a, gornji dio pločica se začepi i pločice se izbroje u Trilux MicroBeta scintilacijskom brojaču. Za proučavanje kompeticije spoja, umjesto dodatka 100 µL pokusnog pufera, u odgovarajuće jamice se doda 100 µL odgovarajuće razrijedenog ispitnog spoja i zatim se doda 50 µL radioaktivno obilježenog RUP3 liganda.

**C. Izračunavanje**

Ispitni spojevi su najprije ispitani pri 1 i 0,1 mM i zatim u području koncentracija odabranom tako da srednja doza uzrokuje približno 50% inhibicije vezanja radio-RUP3 liganda (tj. IC<sub>50</sub>). Specifično vezanje u odsutnosti ispitnog spoja (BO) je razlika ukupnog vezanja (BT) minus ne-specifično vezanje (NSB) i slično specifično vezanje (u prisutnosti ispitnog spoja) (B) je razlika premeštanja vezanja (BD) minus ne-specifično vezanje (NSB). Vrijednost IC<sub>50</sub> je određena iz krivulje reakcije inhibicije, grafičkog prikaza logit-log za % B/BO u ovisnosti o koncentraciji ispitnog spoja.

K<sub>i</sub> se izračuna po Cheng-Prustoffoj formuli:

$$K_i = IC_{50}/(1+[L]/K_D)$$

gdje [L] je koncentracija radio-RUP3 liganda upotrijebljenog za ispitivanje i K<sub>D</sub> je konstanta disocijacije radio-RUP3 liganda utvrđena neovisno pod istim uvjetima vezanja.

**Kemija****Sinteza spojeva predloženog izuma****Primjer 9**

Spojevi izuma i njihova sinteza dalje su prikazani pomoću slijedećih primjera. Sijedeći primjeri su dati zbog daljnje definicije izuma, ali se, međutim izum ne ograničava posebno na te primjere. Ovdje gore i dolje opisani spojevi nazvani su u skladu sa CS Chem Draw Ultra, verzija 7.0.1, AutoNom verzija 2.2. U određenim slučajevima upotrijebljeni su opći nazivi i podrazumijeva se da će stručnjak prepoznati te opće nazive.

Kemija: Spektri protonke nuklearne magnetske rezonancije (<sup>1</sup>H NMR) zapisani su na uređaju Varian Mercury Vx-400 opremljenom sa 4 nukleusa za automatsko prebacivanje uzorka i z-gradijentom ili na uređaju Bruker Avance-400 opremljenom s QNP (Quad Nucleus Probe) ili na BBI (Broad Band Inverse) i z-gradijentom. Kemijски pomaci su dati u broju čestica na milijun (ppm) sa signalom zaostalog otapala kao usporedbom. NMR kratice su upotrijebljene kako slijedi: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = kvartet, m = multiplet, br = širok. Mikrovalno ozračivanje je izvršeno pomoću Emrys Synthesizer-a (Personal Chemistry). Tankoslojna kromatografija (TLC) je provedena na silika gelu 60 F254 (Merck), preparativna tankoslojna kromatografija (prep TLC) je provedena na pločicama PK6F silika gela 60 1 mm (Whatman), i kromatografija na stupcu je provedena na stupcu silika gela upotrebom Kieselgel-a 60, 0,063-0,200 mm (Merck). Isparavanja su provedena na rotacijskom uređaju za isparavanje u vakuumu Buchi rotary evaporator. Za filtriranje paladija upotrijebljen je Celite 545®.

LCMS specs: 1) PC: HPLC-pumpe: LC-10AD VP, Shimadzu Inc.; HPLC sistemski kontrolor: SCL-10A VP, Shimadzu Inc; UV-detektor: SPD-10AVP, Shimadzu Inc; Autosampler: CTCHTS, PAL, Leap Scientific; Maseni spektrometar: API 150EX s turbo izvorom ionskog spreja, AB/MDS Sciex; Software: Analyst 1.2. 2) Mac: HPLC-pumpice: LC-8A VP, Shimadzu Inc; HPLC sistemski kontrolor: SCL-10A VP, Shimadzu Inc. UV-detektor: SPD-10A VP, Shimadzu Inc; Autosampler: 215 Liquid Handler, Gilson Inc; Maseni spektrometar: API 150EX s turbo izvorom ionskog spreja, AB/MDS Sciex Software: Masschrom 1.5.2.

### **Primjer 9.1:**

Priprava 4-[6-(4-metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina terc-butil estera (spoј A1)

4-hidroksi-piperidin-1-karboksilna kiselina terc-butil ester (3,03 mmola, 610 mg) i natrijev hidrid (10,6 mmola, 255 mg) se otope u suhom THF-u (20 mL) i miješaju se 30 minuta pri sobnoj temperaturi. Zatim se doda (6-klor-5-nitro-pirimidin-4-il)-(4-metansulfonil-fenil)-amin (3,03 mmola, 1,0 g). Reakcijsku smjesu se miješa 30 minuta pri sobnoj temperaturi. Napredovanje reakcije se prati tankoslojnom kromatografijom i LCMS-om. Natrijev hidrid se razrijedi s vodom i željeni spoј se ekstrahira u etil acetat. Organska otapala se ispare u vakuumu. Vakuumskom kromatografijom (silika gel 60; 30/70 EtOAc/heksan) dobije se spoј A1 kao žuta kruta tvar (1,2 g, 68%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) δ (ppm): 10,10 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,79 (d, 2H), 5,51 (heptet, 1H), 3,58 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 1,84 (m, 4H), 1,36 (s, 9H), LCMS (ESI), m/z 494,4 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100%).

### **Primjer 9.2:**

Priprava (4-metansulfonil-fenil)-[5-nitro-6-(piperidin-4-iloksi)-pirimidin-4-il]-amina (spoј A2)

Spoј A1 (1,42 mmola, 700 mg) se otopi u komercijalno dostupnoj 4M otopini HCl u 1,4-dioksanu (25 mL). Smjesu se miješa 1,0 sat pri 40°C. Odstranjivanjem organskog otapala u vakuumu dobije se spoј A2 kao žutu krutu tvar (580 mg, 100%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ ) δ (ppm): 8,29 (s, 1H), 7,81 (kvartet, 4H), 5,56 (m, 1H), 3,21 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 2,07 (m, 4H), LCMS (ESI), m/z 394,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100%).

### **Primjer 9.3:**

Priprava 1-{4-[6-(4-metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-3,3-dimetil-butan-1-ona (spoј A3)

Spoј A2 (0,12 mmola, 50 mg), 3,3-dimetil-butiril klorid (0,18 mmola, 24 mg) i trietilamin (0,63 mmola, 88 L) se otope u DMF-u i drže se 5 minuta u mikrovalnom sintetizeru pri 80°C. Reakcijsku smjesu se razrijedi s vodom i ekstrahira s etil acetatom. Odstranjivanjem organskog otapala u vakuumu dobije se spoј A3 kao žuta kruta tvar (46 mg, 78%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) δ (ppm): 9,98 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,64 (d, 2H), 5,44 (heptet, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,48 (m, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,11 (kvartet, 2H), 1,76 (m, 4H), 0,85 (s, 9H), LCMS (ESI), m/z 492,4 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100%).

### **Primjer 9.4:**

Priprava (4-metansulfonil-fenil)-[5-nitro-6-(1-tiofen-3-ilmetil-piperidin-4-iloksi)-pirimidin-4-il]-tiofen-3-ilmetil-amina (spoј A4)

Spoј A2 (0,12 mmola, 50 mg), 3-klormetil-tiofen (0,12 mmola, 16 mg) i trietilamin (0,63 mmol, 88 mL) se otope u DMF-u i smjesu se drži 10 minuta u mikrovanoj pećnici pri 80°C. Reakcijsku smjesu se razrijedi s vodom i ekstrahira s etil acetatom. Čišćenjem pomoću HPLC dobije se spoј A4 kao žuta kruta tvar (24 mg, 34%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) δ (ppm): 8,35 (s, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,79 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,08 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 4,08 (m, 4H), 3,36 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,86 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), LCMS (ESI), m/z 586,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100%).

### **Primjer 9.5:**

Priprava (4-metansulfonil-fenil)-[5-nitro-6-(1-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-iloksi)-pirimidin-4-il]-amina (spoј A5)

Spoј A2 (0,12 mmola, 50 mg), 2-klormetil-piridin (0,12 mmola, 20 mg) i trietilamin (0,63 mmola, 88 mL) se otope u DMF-u i drže se 10 minuta u mikrovalnom sintetizeru pri 80°C. Reakcijsku smjesu se razrijedi s vodom i ekstrahira s etil acetatom. Odstranjivanjem organskog otapala u vakuumu dobije se čisti spoј A5 kao žuta kruta tvar (27 mg, 47%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) δ (ppm): 10,09 (s, 1H), 8,51 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 7,60 (t, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,13 (t, 1H), 5,40 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,72 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), LCMS (ESI), m/z 484,5 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100%).

**Primjer 9.6:**

Priprava (4-metansulfonil-fenil)-[5-nitro-6-(1-piridin-3-ilmetil-piperidin-4-iloksi)-pirimidin-4-il]-amina (spoj A6)

Spoj A2 (0,12 mmola, 50 mg), 3-klormetil-piridin (0,12 mmola, 20 mg) i trietilamin (0,63 mmola, 88 mL) se otope u DMF-u i drže se 10 minuta u mikrovalnom sintetizeru pri 80°C. Reakcijsku smjesu se razrijedi s vodom i ekstrahira s etil acetatom. Odstranjivanjem organskog otapala u vakuumu dobije se čisti spoj A6 kao žuta kruta tvar (39 mg, 66%).  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 10,09 (s, 1H), 8,45 (m, 2H), 8,33 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 5,41 (heptet, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,65 (m, 2H), 2,47 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), LCMS (ESI), m/z 484,3 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

10

**Primjer 9.7:**

Priprava {6-[1-(3,3-dimetil-butil)-piperidin-4-iloksi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-metansulfonil-fenil)-amina (spoj A7)

Spoj A2 (0,20 mmola, 80 mg) i 3,3-dimetil-butiraldehid (0,24 mmola, 30 mL) se otope u metanolu (2 mL) i miješaju se 5 minuta pri sobnoj temperaturi. Zatim se doda natrijev borhidrid (0,25 mmola, 8,7 mg) i miješa se još 10 minuta pri sobnoj temperaturi. Reakcijsku smjesu se razrijedi sa zasićenom otopinom amonijevog klorida (1 mL) i zatim se ekstrahira s diklormetanom. Odstranjivanjem organskog otapala u vakuumu i čišćenjem pomoću prep-LCMS dobije se spoj A7 kao žuta kruta tvar (12 mg, 13%).  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 10,17 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 5,71 (s široki 1H), 3,51 (d, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,97 (m, 5H), 2,38 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 0,85 (s, 9H), LCMS (ESI), m/z 478,3 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

**Primjer 9.8:**

Priprava (4-metansulfonil-fenil)-{6-[1-(3-metil-butil)-piperidin-4-iloksi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-amina (spoj A8)

Spoj A2 (0,15 mmola, 60 mg) i 3-metil-butiraldehid (0,15 mmola, 13 mg) se otopi u metanolu (2 mL) i miješa se 5 minuta pri sobnoj temperaturi. Zatim se pri 0°C doda natrijev borhidrid (0,18 mmola, 6,3 mg). Reakcija je gotova neposredno nakon dodatka natrijevog borhidrida. Smjesu se razrijedi sa zasićenom otopinom amonijevog klorida (1 mL) i zatim se ekstrahira s diklormetanom. Odstranjivanjem organskog otapala u vakuumu i čišćenjem pomoću HPLC dobije se spoj A8 kao žuta kruta tvar (25 mg, 36%).  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 10,17 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 5,72 (s široki 1H), 3,65 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 2,96 (m, 5H), 2,40 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,60 (m, 3H), 0,85 (d, 6H), LCMS (ESI), m/z 464,4 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

**Primjer 9.9:**

Priprava (4-metansulfonil-fenil)-[5-nitro-6-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-iloksi)-pirimidin-4-il]-amina (spoj A9)

Spoj A2 (0,13 mmola, 50 mg) i 2-brom-piridin (0,53 mmola, 53 mL) se otope u DMF-u (1 mL) i trietilaminu (0,46 mmola, 63 mL). Reakcijsku smjesu se grie u mikrovalnom sintetizeru 40 minuta pri 165°C. Smjesu se razrijedi s vodom i ekstrahira s etil acetatom. Odstranjivanjem organskog otapala u vakuumu i čišćenjem pomoću prep-TLC dobije se spoj A9 kao žuta kruta tvar (12 mg, 20%).  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 10,10 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,81 (d, 2H), 7,42 (m, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,55 (m, 1H), 5,58 (heptet, 1H), 3,78 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,02 (m, 2H), 1,91 (m, 2H). LCMS (ESI), m/z 471,4 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

**Primjer 9.10:**

Priprava 4-[6-(4-metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina etil estera (spoj A10)

Spoj A2 (0,13 mmola, 50 mg) i etil kloroformat (0,13 mmola, 13 mL) se otope u DMF-u (1 mL) i trietilaminu (0,36 mmola, 50 mL). Reakcijsku smjesu se grie u mikrovalnom sintetizeru 4 minute pri 80°C. Smjesu se razrijedi s vodom i ekstrahira s etil acetatom. Odstranjivanjem organskog otapala u vakuumu dobije se spoj A10 kao žuta kruta tvar (50 mg, 89%).  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 9,97 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,66 (d, 2H), 5,41 (heptet, 1H), 3,96 (q, 2H), 3,47 (m, 4H), 2,88 (s, 3H), 1,72 (m, 4H), 1,08 (t, 3H), LCMS (ESI), m/z 466,3 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

**Primjer 9.11:**

Priprava 1-{4-[6-(4-metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-3,3-dimetil-butan-2-ona (spoj A11)

Spoj A2 (0,12 mmola, 50 mg) i 1-brom-3,3-dimetil-butan-2-on (0,12 mmola, 16 mL) se otope u DMF-u (1 mL) i trietilaminu (0,36 mmola, 50 mL). Reakcijsku smjesu se grie u mikrovalnom sintetizeru 4 minute pri 80°C. Smjesu se razrijedi s vodom i ekstrahira s etil acetatom. Odstranjivanjem organskog otapala u vakuumu i čišćenjem pomoću HPLC dobije se spoj A11 kao žuta kruta tvar (15 mg, 25%).  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 10,11 (s, 1H), 8,32 (s, 1H),

7,89 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 5,49 (s široki 1H), 3,53 (s široki 2H), 3,01 (s, 3H), 2,78 (m, 4H), 2,18 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,20 (s, 9H), LCMS (ESI), m/z 492,3 (M+H+, 100%).

**Primjer 9.12:**

Priprava {6-[1-(2-etoksi-etyl)-piperidin-4-il-oksi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-metansulfonil-fenil)-amina (spoj A12)

Spoj A2 (0,13 mmola, 50 mg) i 1-brom-2-etoksi-eten (0,65 mmola, 99 mg) se otope u DMF-u (1 mL) i trietilaminu (0,91 mmola, 127 mL). Reakcijsku smjesu se grie u mikrovalnom sintetizeru 20 minuta pri 80°C. Smjesu se razrijedi s vodom i ekstrahira s etil acetatom. Odstranjivanjem organskog otapala u vakuumu i čišćenjem pomoću prep-TLC dobije se spoj A12 kao žuta kruta tvar (20 mg, 33%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 10,06 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,84 (d, 2H), 7,74 (d, 2H), 5,39 (s široki 1H), 3,53 (m, 2H), 3,39 (q, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,77 (m, 2H), 2,65 (m, 3H), 2,04 (m, 2H), 1,92 (m, 3H), 1,09 (m 3H), LCMS (ESI), m/z 466,3 (M+H+, 100%).

**Primjer 9.13:**

Priprava 4-[6-(4-metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloksimetil]-piperidin-1-karboksilna kiselina terc-butil estera (spoj A13)

4-hidroksimetil-piperidin-1-karboksilna kiselina terc-butil ester (1,0 mmola, 226 mg) i natrijev hidrid (1,0 mmol, 25 mg) se otope u dimetil acetamidu (1,0 mL) i miješaju se 30 minuta pri sobnoj temperaturi. Zatim se doda (6-klor-5-nitro-pirimidin-4-il)-(4-metansulfonil-fenil)-amin (0,21 mmola, 70 mg). Reakcijsku smjesu se miješa 20 minuta pri 70°C i napredovanje reakcije se prati s tankoslojnom kromatografijom i LCMS-om. Natrijev hidrid se razrijedi s vodom i željeni spoj se ekstrahira u etil acetat. Organsko otapalo se ispari u vakuumu. Vakuumskom kromatografijom (silika gel 60; 40/60 EtOAc/heksan) dobije se spoj A13 kao žuta kruta tvar (10 mg, 10%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 10,21 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,97 (d, 2H), 7,86 (d, 2H), 4,39 (d, 2H), 4,17 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,76 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,59 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,30 (m, 2H), LCMS (ESI), m/z 408,2 (M+H+, 100%).

**Primjer 9.14:**

Priprava 4-[2-[6-(4-metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloksi]-etyl}-piperidin-1-karboksilna kiselina terc-butil estera (spoj A14)

4-(2-hidroksi-etyl)-piperidin-1-karboksilna kiselina terc-butil ester (1,0 mmola, 230 mL) i natrijev hidrid (1,0 mmol, 26 mg) se otope u dimetil acetamidu (1,0 mL) i miješaju se 30 minuta pri sobnoj temperaturi. Zatim se doda (6-klor-5-nitro-pirimidin-4-il)-(4-metansulfonil-fenil)-amin (0,21 mmola, 70 mg). Reakcijsku smjesu se miješa 20 minuta pri 70°C. Njezino napredovanje se prati tankoslojnom kromatografijom i LCMS-om. Natrijev hidrid se razrijedi s vodom i željeni spoj se ekstrahira u etil acetat. Organsko otapalo se ispari u vakuumu. Vakuumskom kromatografijom (silika gel 60; 40/60 EtOAc/heksan) dobije se spoj A14 kao žuto ulje (90 mg, 82%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 10,26 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,98 (d, 2H), 7,86 (d, 2H), 4,51 (t, 2H), 4,09 (m, 2H), 3,73 (t, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,72 (m, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,55 (q, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,15 (m, 2H), LCMS (ESI), m/z 422,2 (M+H+, 100%).

**Primjer 9.15:**

Priprava 3-[6-(4-metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloksi]-pirolidin-1-karboksilna kiselina terc-butil estera (spoj A15)

3-hidroksi-pirolidin-1-karboksilna kiselina terc-butil ester (1,0 mmola, 197 mg) i natrijev hidrid (1,0 mmola, 26 mg) se otope u THF-u (1,5 mL) i miješaju se 30 minuta pri sobnoj temperaturi. Zatim se doda (6-klor-5-nitro-pirimidin-4-il)-(4-metansulfonil-fenil)-amin (0,21 mmola, 70 mg). Reakcijsku smjesu se miješa 30 minuta pri 0°C. Njezino napredovanje se prati tankoslojnom kromatografijom i LCMS-om. Natrijev hidrid se razrijedi s vodom i željeni spoj se ekstrahira u etil acetat. Organsko otapalo se ispari u vakuumu. Vakuumskom kromatografijom (silika gel 60; 50/50 EtOAc/heksan) dobije se spoj A15 kao žuto ulje (60 mg, 60%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 10,18 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,98 (d, 2H), 5,78 (m, 2H), 5,78 (m, 1H), 4,46 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,26 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), LCMS (ESI), m/z 480,4 (M+H+, 100%).

**Primjer 9.16:**

Priprava 3-[6-(4-metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloksimetil]-pirolidin-1-karboksilna kiselina terc-butil estera (spoj A16)

3-hidroksimetil-pirolidin-1-karboksilna kiselina terc-butil ester (0,65 mmola, 131 mg) i natrijev hidrid (1,3 mmola, 31 mg) se otope u N,N-dimetil acetamidu (1,5 mL) i miješaju se 30 minuta pri sobnoj temperaturi. Zatim se doda (6-klor-5-nitro-pirimidin-4-il)-(4-metansulfonilfenil)-amin (0,26 mmola, 84 mg). Reakcijsku smjesu se miješa 30 minuta pri 70°C. Njezino napredovanje se prati tankoslojnom kromatografijom i LCMS-om. Natrijev hidrid se razrijedi s vodom i željeni spoj se ekstrahira u etil acetat. Organsko otapalo se ispari u vakuumu. Vakuumskom kromatografijom (silika gel

60; 50/50 EtOAc/heksan) dobije se spoj A16 kao žuta kruta tvar (96 mg, 54%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 10,21 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,97 (d, 2H), 7,86 (d, 2H), 4,52 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,75 (m, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), LCMS (ESI), m/z 394,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100%).

**Primjer 9.17:**

Priprava 3-[6-(4-metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloksimetil]-pirolidin-1-karboksilna kiselina terc-butil estera (spoј A17)

(S)-3-hidroksimetil-pirolidin-1-karboksilna kiselina terc-butil ester (0,65 mmola, 131 mg) i natrijev hidrid (1,3 mmola, 31 mg) se otope u N,N-dimetil acetamidu (1,5 mL) i miješaju se 30 minuta pri sobnoj temperaturi. Zatim se doda (6-klor-5-nitro-pirimidin-4-il)-(4-metansulfonilfenil)-amin (0,26 mmola, 84 mg). Reakcijsku smjesu se miješa 30 minuta pri 70°C. Njezino napredovanje se prati tankoslojnom kromatografijom i LCMS-om. Natrijev hidrid se razrijedi s vodom i željeni spoj se ekstrahira u etil acetat. Organsko otapalo se ispari u vakuumu. Vakuumskom kromatografijom (silika gel 60; 50/50 EtOAc/heksan) dobije se spoј A17 kao žuta kruta tvar (26 mg, 15%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 10,22 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,97 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 4,52 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,75 (m, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), LCMS (ESI), m/z 394,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100%).

**Primjer 9.18:**

Priprava 4-[5-cijano-6-(6-metilsulfanil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina terc-butil estera (spoј A18)

U otopinu 4-hidroksi-piperidin-1-karboksilna kiselina terc-butil estera (304 mg, 1,51 mmola) u DMF-u doda se natrijev hidrid (36 mg, 1,51 mmola) i dobivenu smjesu se pusti miješati pri sobnoj temperaturi. Nakon 30 minuta doda se 4-klor-6-(6-metilsulfanil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-5-karbo-nitril i dobivenu smjesu se grie 1 sat pri 70°C. Obradi se s etil acetatom, natrijevim bikarbonatom, osuši se s magnezijevim sulfatom i ispari, čime se dobije bijelu krutu tvar kao spoј A18 (80,0 mg, 59,8%).  $^1\text{H}$  NMR 400 MHz DMSO-d<sub>6</sub>  $\delta$  (ppm): 9,90 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,40 (s, 1H, pirimidin), 7,78 (m, 1H), 7,29 (d, 1H), 5,75 (s, 3H), 5,35 (m, 1H), 3,58 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), LCMS (ESI) za  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{ClN}_6\text{OS}$ : m/z 443,4 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100%).

Intermedijarni 4-klor-6-(6-metilsulfanil-piridin-3-il-amino)-pirimidin-5-karbonitril je pripravljen na slijedeći način:

A. 4,6-diklor-pirimidin-5-karbaldehid

Fosforni oksiklorid (200 mL, 2184,8 mmola) doda se kap po kap (kroz lijevak za dodavanje) u DMF ohlađen na 0°C. Nakon 1 sata doda se 4,6 dihidroksipirimidin (50,0 g, 446,1 mmolova) i smjesu se pusti zagrijati na sobnu temperaturu. Dobivenu heterogenu smjesu se refluktira 3 sata. Hlapljivo se odstrani pod smanjenim tlakom i ostatak se prelije u ledenu vodu i ekstrahira s  $\text{CHCl}_3/\text{Et}_2\text{O}$ , ispere s natrijevim bikarbonatom i koncentrira pod visokim vakuumom. Krajnji proizvod se pročisti kroz silika čep upotrebom  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , čime se dobije žutu krutu tvar (54,0 g),  $^1\text{H}$  NMR 400 MHz  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  (ppm): 10,3 (s, 1H, aldehid), 8,7 (s, 1H, pirimidin).

B. 4,6-diklor-pirimidin-5-karbonitril

4,6-diklor-pirimidin-5-karbaldehid (15,0 g, 84,75 mmola, 1,0 ekvivalent) se otopi u etil acetatu (150 mL), pomiješa se s hidroksilamin hidrokloridom u vodi (30 mL) i doda se natrijev acetat. Reakcijsku smjesu se pri pusti 1,5 sata pri sobnoj temperaturi. Obradi se s etil acetatom, natrijevim bikarbonatom, osuši s magnezijevim sulfatom, ispari se na rotacijskom uređaju za isparavanje i osuši pod visokim vakuumom, čime se dobije bijelu krutu tvar (14,593 g). Bijelu krutu tvar (iminohidroksi intermedijat) se doda u tionil klorid (100 mL) pri 0°C uz miješanje i pusti se zagrijati na sobnu temperaturu kroz 3 sata. Reakcijsku smjesu se razrijedi u ledu (500 g) i talog se odfiltrira, ispere s hladnom vodom i osuši pod visokim vakuumom, čime se kao proizvod dobije bijelu krutu tvar (10,739g, 72,8%).  $^1\text{H}$  NMR 400 MHz  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  (ppm): 8,95 (s, 1H, pirimidin).

C. 4-klor-6-(6-metilsulfanil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-5-karbonitril

6-metilsulfanil-piridin-3-ilamin (500,0 mg, 3,57 mmola, 1,0 ekvivalent) u DMF-u (1 mL) doda se kap po kap u suspenziju 4,6-diklor-pirimidin-5-karbonitrla (616,9 mg, 3,57 mmola, 1,0 ekvivalent) i kalijevog karbonata (542,1 mg, 3,92 mmol, 1,1 ekvivalenta) pri 0°C uz miješanje. Reakcijsku smjesu se pusti reagirati 1,5 sata pri sobnoj temperaturi. Proizvod kristalizira s etil acetatom i heksanom, čime se kao proizvod dobije žutu krutu tvar (650,00 mg, 65,62%). LCMS (ESI) za  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{ClN}_5\text{S}$ : m/z 278,0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100%).

**Primjer 9.19:**

Priprava 4-[5-cijano-6-(6-metansulfonil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina terc-butil estera (spoј A19)

U otopinu spoja A18 (52,0 mg, 0,11 mmola) u  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) doda se mCPBA (101,5 mg, 0,59 mmola) i dobivenu smjesu se grie do refluksa. Nakon 30 minuta, smjesu se obradi s vodom (bazični uvjeti uz upotrebu amonijevog

hidroksida, pH = 10), diklormetanom i natrijevim bikarbonatom, osuši se s magnezijevim sulfatom i ispari, čime se dobije spoj A19 kao bijelu krutu tvar (24,9 mg, 43,9%).  $^1\text{H}$  NMR 400 MHz  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  (ppm): 8,92 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,46 (s, 1H, pirimidin), 8,10 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,45 (m, 1H), 3,77 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,24 (m, 3H), 1,98 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), LCMS (ESI) za  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{CIN}_6\text{OS}$ : m/z 474,9 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 100%).

5

**Primjer 9.20:**

Priprava [6-(1-heksil-piperidin-4-iloksi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-(4-metansulfonil-fenil)-amina (spoј A20)

Opcí postupak

Alkoksidna supsticija (6-klor-5-nitro-pirimidin-4-il)-(4-metansulfonil-fenil)-amina: U reakcijsku tikvicu od 16 mL stavi se natrijev hidrid (25 mg, 60% u ulju, 0,625 mmola) i 1,5 mL THF-a. U suspenziju se doda 1-heksil-piperidin-4-il (30 mg, 0,162 mmola) i smjesu se miješa 20 min pod  $\text{N}_2$  pri sobnoj temperaturi, zatim se doda (6-klor-5-nitro-pirimidin-4-il)-(4-metansulfonil-fenil)-amin (41 mg, 0,125 mmola). Nakon miješanja preko noći pod  $\text{N}_2$  pri sobnoj temperaturi, sav polazni klorpirimidin je potpuno preveden, što pokazuje LCMS. Reakcijsku smjesu se zatim koncentrira pod vakuumom i očisti pomoću preparativne HPLC, čime se dobije spoј A20.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  0,89 (m, 2H), 1,37 (m, 6H), 1,80 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,18 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 5,79 (m, 1H), 7,86 (d, 2H), 7,98 (d, 2H), 8,40 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 12,5 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$  477,20, nađeno 478,4 ( $\text{MH}^+$ ).

20

**Primjer 9.21:**

Priprava [6-(1-ciklopropilmetil-piperidin-4-il-oksi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-(4-metansulfonil-fenil)-amina (spoј A21)

Spoј A21 je pripravljen na sličan način kao što je gore opisano upotrebom N-ciklopropanil-4-hidroksipiperidina.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  0,43 (m, 2H), 0,82 (m, 2H), 1,18 (m, 1H), 2,26 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,25 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 5,80 (m, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,97 (d, 2H), 8,44 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 12,0 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$  447,16, nađeno 448,3 ( $\text{MH}^+$ ).

25

**Primjer 9.22:**

Priprava 4-[6-(4-metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoј A22)

Opći postupak za sintezu karbamata, piridinamide i sulfonamide: U reakcijsku tikvicu od 16 mL stavi se (4-metansulfonil-fenil)-[5-nitro-6-(piperidin-4-iloksi)-pirimidin-4-il]-amin (tj. spoј A2) (42 mg, 0,1 mmola) i trietilamin (90 ml) i doda se DMF (1,5 mL) da se kruti materijal potpuno otopi. U otopinu se doda izopropil kloroformat (0,15 mL), 1,0 M u toluenu) i smjesu se miješa 30 min pod  $\text{N}_2$  pri sobnoj temperaturi. Kad se prema LCMS sav polazni amin potpuno prevede, reakciju se zaustavi razredivanjem s vodom. Reakcijsku smjesu se koncentrira pod vakuumom i očisti pomoću preparativne HPLC, čime se dobije spoј A22.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,26 (d, 6H), 1,89 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,63 (m, 2H), 3,67 (m, 2H), 4,94 (m, 1H), 5,61 (m, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,97 (d, 2H), 8,40 (s, 1H), 10,18 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$  479,15, nađeno 480,4 ( $\text{MH}^+$ ).

30

**Primjer 9.23:**

Priprava 4-[6-(4-metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina 2-izopropil-5-metil-cikloheksil estera (spoј A23)

Spoј A23 je pripravljen na sličan način kao što je gore opisano upotrebom (4-metansulfonil-fenil)-[5-nitro-6-(piperidin-4-iloksi)-pirimidin-4-il]-amina (tj. spoј A2) (15 mg, 0,035 mmola), trietilamina (50 ml), mentil kloroformata (10 mg, 0,046 mmola) i DMF-a (0,6 mL).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  0,81 (d, 3H), 0,92 (d, 6H), 1,06 (m, 1H), 1,10 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,51 (m, 1H), 1,67 (m, 2H), 1,94 (m, 4H), 2,08 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 4,58 (m, 1H), 5,60 (m, 1H), 7,86 (d, 2H), 7,97 (d, 2H), 8,41 (s, 1H), 10,18 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$  575,24, nađeno 576,4 ( $\text{MH}^+$ ).

40

**Primjer 9.24:**

Priprava {4-[6-(4-metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-piridin-3-il-metanona (spoј A24)

Spoј A24 je pripravljen na sličan način kao što je gore opisano upotrebom (4-metansulfonil-fenil)-[5-nitro-6-(piperidin-4-iloksi)-pirimidin-4-il]-amina (tj. spoј A2) (16 mg, 0,037 mmola), trietilamina (50 ml), nikotinoil klorida (10 mg, 0,046 mmola) i DMF-a (1 mL).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,95 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,55 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 4,13 (m, 1H), 5,72 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,97 (d, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,70 (m, 2H), 10,20 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$  498,13, nađeno 499,3 ( $\text{MH}^+$ ).

50

**Primjer 9.25:**

Priprava (2-klor-piridin-3-il)-{4-[6-(4-metan-sulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-metanona (spoј A25)

5 Spoj A25 je pripravljen na sličan način kao što je gore opisano upotrebom (4-metansulfonil-fenil)-[5-nitro-6-(piperidin-4-iloksi)-pirimidin-4-il]-amina (tj. spoja A2) (16 mg, 0,037 mmola), trietilamina (50ml), 2-klornikotinoil klorida (10 mg, 0,046 mmola) i DMF-a (1 mL).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,91 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 2,14 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,36 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 4,13 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 5,72 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,97 (d, 2H), 8,41 (m, 1H), 8,47 (m, 1H), 10,20 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClN}_6\text{O}_6\text{S}$  532,09, nađeno 533,3 (MH $^+$ ).

10

**Primjer 9.26:**

Priprava {4-[6-(4-metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-piridin-2-il-metanona (spoј A26)

15 Spoj A26 je pripravljen na sličan način kao što je gore opisano upotrebom (4-metansulfonil-fenil)-[5-nitro-6-(piperidin-4-iloksi)-pirimidin-4-il]-amina (tj. spoja A2) (16 mg, 0,037 mmola), trietilamina (50 ml) i piridin-2-karbonil klorida (10 mg, 0,046 mmola), [piridin-2-karbonil klorid je pripravljen refluktiranjem pikolinske kiseline sa  $\text{SOCl}_2$  kroz 3 sata i obradom po općoj metodi] i DMF-a (1 mL).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,95 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,65 (m, 2H), 3,79 (m, 2H), 4,13 (m, 1H), 5,72 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,97 (d, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,60 (m, 2H), 10,19 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{D}_6\text{S}$  498,13, nađeno 499,3 (MH $^+$ ).

20

**Primjer 9.27:**

Priprava (4-metansulfonil-fenil)-[6-(1-metan-sulfonil-piperidin-4-iloksi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-amina (spoј A27)

25 Spoj A27 je pripravljen na sličan način kao što je gore opisano upotrebom (4-metansulfonil-fenil)-[5-nitro-6-(piperidin-4-iloksi)-pirimidin-4-il]-amina (tj. spoja A2) (15 mg, 0,035 mmola), trietilamina (50ml), metansulfonil klorida (10 mg, 0,087 mmola) i DMF-a (1 mL).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  2,13 (m, 4H), 2,85 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,31 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 4,13 (m, 1H), 5,69 (m, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,98 (d, 2H), 8,42 (s, 1H), 10,21 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}_2$  471,09, nađeno 472,3 (MH $^+$ ).

30

**Primjer 9.28:**

Priprava (4-metansulfonil-fenil)-{5-nitro-6-[1-(propan-1-sulfonil)-piperidin-4-iloksi]-pirimidin-4-il}-amina (spoј A28)

35 Spoj A28 je pripravljen na sličan način kao što je gore opisano upotrebom (4-metansulfonil-fenil)-[5-nitro-6-(piperidin-4-iloksi)-pirimidin-4-il]-amina (tj. spoja A2) (15 mg, 0,035 mmola), trietilamina (20 ml), propan-1-sulfonil klorida (8 mg, 0,056 mmola) i DMF-a (0,6 mL).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,09 (t, 3H), 1,90 (m, 2H), 2,07 (m, 4H), 2,95 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,40 (m, 2H), 3,57 (m, 1H), 5,67 (m, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,98 (d, 2H), 8,41 (s, 1H), 10,21 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}_2$  499,12, nađeno 500,3 (MH $^+$ ).

40

**Primjer 9.29:**

Priprava {6-[1-(butan-1-sulfonil)-piperidin-4-iloksil-5-nitro-pirimidin-4-il]}-(4-metansulfonil-fenil)-amina (spoј A29)

45 Spoj A29 je pripravljen na sličan način kao što je gore opisano upotrebom (4-metansulfonil-fenil)-[5-nitro-6-(piperidin-4-iloksi)-pirimidin-4-il]-amina (tj. spoja A2) (15 mg, 0,035 mmola), trietilamina (20ml), butan-1-sulfonil klorida (8 mg, 0,056 mmola) i DMF-a (0,6 mL).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  0,98 (t, 3H), 1,51 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 2,07 (m, 4H), 2,97 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,40 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 5,68 (m, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,98 (d, 2H), 8,41 (s, 1H), 10,21 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}_2$  513,14, nađeno 514,4 (MH $^+$ ).

55

**Primjer 9.30:**

Priprava (4-metansulfonil-fenil)-{5-nitro-6-[1-(tiofen-2-sulfonil)-piperidin-4-iloksi]-pirimidin-4-il}-amina (spoј A30)

55 Spoj A30 je pripravljen na sličan način kao što je gore opisano upotrebom (4-metansulfonil-fenil)-[5-nitro-6-(piperidin-4-iloksi)-pirimidin-4-il]-amina (tj. spoja A2) (15 mg, 0,035 mmola), trietilamina (20 ml), tiofen-2-sulfonil klorida (9 mg, 0,049 mmola) i DMF-a (0,6 mL).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  2,07 (m, 4H), 3,08 (s, 3H), 3,14 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 5,53 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,95 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 10,14 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}_3$  539,06, nađeno 540,2 (MH $^+$ ).

**Primjer 9.31:**

Priprava (4-metansulfonil-fenil)-{6-[1-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonil)-piperidin-4-iloksi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-amina (spoј A31)

Spoј A31 je pripravljen na sličan način kao što je gore opisano upotrebom (4-metansulfonil-fenil)-[5-nitro-6-(piperidin-4-iloksi)-pirimidin-4-il]-amina (tj. spoј A2) (15 mg, 0,035 mmola), trietilamina (20 mL), 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonil klorida (9 mg, 0,050 mmola) i DMF-a (0,6 mL).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  2,07 (m, 4H), 3,08 (s, 3H), 3,32 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 5,55 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,97 (d, 2H), 8,38 (s, 1H), 10,16 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_7\text{S}_2$  537,11, nađeno 538,4 ( $\text{MH}^+$ ).

10

**Primjer 9.32:**

Priprava {6-{1-(2,4-dimetil-tiazol-5-sulfonil)-piperidin-4-iloksil-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-metansulfonil-fenil)-amina (spoј A32)}

Spoј A32 je pripravljen na sličan način kao što je gore opisano upotrebom (4-metansulfonil-fenil)-[5-nitro-6-(piperidin-4-iloksi)-pirimidin-4-il]-amina (tj. spoј A2) (15 mg, 0,035 mmola), trietilamina (20 mL), 2,4-dimetil-tiazol-5-sulfonil klorida (10 mg, 0,047 mmola) i DMF-a (0,6 mL).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  2,09 (m, 4H), 2,67 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,21 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 5,58 (m, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,97 (d, 2H), 8,38 (s, 1H), 10,14 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_7\text{S}_3$  568,09, nađeno 569,4 ( $\text{MH}^+$ ).

20

**Primjer 9.33:**

Priprava 4-[5-cijano-6-(3-fluor-4-etansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina terc-butil estera (spoј A33)

Spoј A33 je pripravljen na sličan način kao što je opisano u primjeru 9.1 kao žuta kruta tvar (78%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,48 (s, 9H), 1,80-1,86 (m, 2H), 1,90-1,98 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,34-3,40 (m, 2H), 3,73-3,78 (m, 2H), 5,44-5,46 (m, 1H), 7,34-7,37 (m, 2H), 7,92-7,96 (m, 1H), 8,04-8,07 (m, 1H), 8,55 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O}_5\text{S}$  491,1, nađeno 492,3 ( $\text{MH}^+$ ).

30

**Primjer 9.34:**

Priprava 4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenil-amino)-5-nitro-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina terc-butil estera (spoј A34)

Spoј A34 je pripravljen na sličan način kao što je opisano u primjeru 9.1 kao žuta kruta tvar (287 mg, 93%).  $^1\text{H}$  NMR 400 MHz  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  (ppm): 10,3 (s, NH), 8,69 (t, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,78 (t, 2H), 5,60 (m, 1H), 3,64-3,61 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 1,97 (m, 2H), 1,88-1,84 (m, 2H), 1,48 (s, 9H). Točna masa izračunata za  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O}_7$  511,15, LCMS (ESI) m/z 534,3 ( $\text{M}+\text{H}^+/\text{Na}$ , 100%).

**Primjer 9.35:**

Priprava 4-[5-cijano-6-(4-metansulfonil-fenil-amino)-pirimidin-4-iloksil-piperidin-1-karboksilna kiselina terc-butil estera (spoј A35)

Spoј A35 je pripravljen na sličan način kao što je opisano u primjeru 9.1 kao bijela kruta tvar (1,930 g, 72%).  $^1\text{H}$  NMR 400 MHz  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  (ppm): 8,51 (s, 1H), 7,96 (d, 2H), 7,86 (d, 2H), 7,37 (s, NH), 5,44 (m, 1H), 3,78-3,73 (m, 2H), 3,40-3,33 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,99 (m, 2H), 1,85-1,82 (m, 2H), 1,48 (s, 9H). Točna masa izračunata za  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$  473,17, LCMS (ESI) m/z 474,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100%).

**Primjer 9.36:**

Priprava 4-[6-(6-metansulfonil-piridin-3-il-amino)-5-nitro-pirimidin-4-iloksil-piperidin-1-karboksilna kiselina terc-butil estera (spoј A36)

Spoј A36 je pripravljen na sličan način kao što je opisano u primjeru 9.1 kao žuta kruta tvar (1,848 g, 76%).  $^1\text{H}$  NMR 400 MHz  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  (ppm): 10,2 (s, NH), 8,92 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 5,61 (m, 1H), 3,64-3,61 (m, 2H), 3,56-3,51 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 1,96 (m, 2H), 1,91-1,88 (m, 2H), 1,48 (s, 9H). Točna masa izračunata za  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_7\text{S}$  494,16, LCMS (ESI) m/z 495,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100%).

55

**Primjer 9.37:**

Priprava 4-[5-acetyl-6-(6-metansulfonil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina terc-butil estera (spoj A37)

5 4-hidroksi-piperidin-1-karboksilna kiselina terc-butil ester (3,2 mmola, 633 mg) i natrijev hidrid (3,2 mmola, 76 mg) se otope u N,N-dimetil acetamidu (1,5 mL) i miješaju se 30 minuta pri sobnoj temperaturi. Zatim se doda spoj 1-[4-klor-6-(6-metansulfonil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-5-il]-etanon (0,63 mmola, 207 mg). Reakcijsku smjesu se miješa 30 minuta pri 70°C. Napredovanje reakcije se prati tankoslojnom kromatografijom i LCMS-om. Natrijev hidrid se oprezno razrijedi s vodom i željeni spoj se ekstrahira s etil acetatom. Organska otapala se ispare u vakuumu i ostatak se očisti vakuumskom kromatografijom (silika gel 60; 50/50 EtOAc/heksan), čime se dobije spoj A37 kao žuta kruta tvar (156 mg, 50%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) δ (ppm): 12,19 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 5,56 (h, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,1 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), LCMS (ESI), m/z 492,4 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100%).

**Primjer 9.38:**

Priprava 4-[5-amino-6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina terc-butil estera (spoj A38)

Spoj A34 se podvrgne uvjetima za hidrogeniranje s  $\text{H}_2$  u prisutnosti 10% Pd/C i etil acetata, čime se dobije spoj A38 kao žuta kruta tvar (503 mg, 89%).  $^1\text{H}$  NMR 400 MHz  $\text{CDCl}_3$  δ (ppm): 8,63 (t, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,16 (s, NH), 5,32 (m, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,30-3,24 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,03 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,48 (s, 9H). Točna masa izračunata za  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{FN}_5\text{O}_5\text{S}$  481,18, LCMS (ESI) m/z 482,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100%).

**Primjer 9.39:**

Priprava 4-[5-cijano-6-(4-metansulfonil-fenil-amino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoj A39)

Spoj A39 se dobije na sličan način kao što je opisano u primjeru 9.10 kao kruta tvar (80%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) δ 1,26 (d, 6H), 1,82-1,86 (m, 2H), 1,90-1,99 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,39-3,45 (m, 2H), 3,76-3,82 (m, 2H), 4,94 (sept, 1H), 5,44-5,48 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,85-7,87 (m, 2H), 7,95-7,97 (m, 2H), 8,52 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$  459,2, nađeno 460,2 ( $\text{MH}^+$ ).

**Primjer 9.40:**

Priprava 4-[5-cijano-6-(4-metansulfonil-fenil-amino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina etil estera (spoj A40)

Spoj A40 se dobije na sličan način kao što je opisano u primjeru 9.10 kao kruta tvar (75%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) δ 1,28 (t, 3H), 1,82-1,86 (m, 2H), 1,90-1,99 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,39-3,45 (m, 2H), 3,76-3,82 (m, 2H), 4,16 (q, 2H), 5,44-5,48 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,85-7,87 (m, 2H), 7,95-7,97 (m, 2H), 8,52 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$  445,1, nađeno 446,2 ( $\text{MH}^+$ ).

**Primjer 9.41:**

Priprava 4-[5-cijano-6-(4-metansulfonil-fenil-amino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izobutil estera (spoj A41)

Spoj A41 je dobiven na sličan način kao što je opisano u primjeru 9.10 kao kruta tvar (76%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) δ 0,95 (d, 6H), 1,82-1,86 (m, 2H), 1,90-1,99 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,42-3,48 (m, 2H), 3,76-3,82 (m, 2H), 3,89 (d, 2H), 5,44-5,48 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,85-7,87 (m, 2H), 7,95-7,97 (m, 2H), 8,52 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$  473,2, nađeno 474,3 ( $\text{MH}^+$ ).

**Primjer 9.42:**

Priprava 4-(4-metansulfonil-fenilamino)-6-[1-(tetrahidro-furan-2-karbonil)-piperidin-4-iloksi]-pirimidin-5-karbonitrila (spoj A42)

Spoj A42 je dobiven na sličan način kao što je opisano u primjeru 9.24 kao kruta tvar (75%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) δ 1,87-2,06 (m, 8H), 2,31-2,34 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 3,49-3,50 (m, 1H), 3,74-3,99 (m, 4H), 4,64 (t, 1H), 5,54-5,56 (m, 1H), 7,40-7,42 (m, 1H), 7,85-7,88 (m, 2H), 7,95-7,97 (m, 2H), 8,52 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$  471,2, nađeno 472,2 ( $\text{MH}^+$ ).

**Primjer 9.43:**

Priprava 4-[1-(3,3-dimetil-2-okso-butil)-piperidin-4-iloksi]-6-(4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-5-karbonitrila (spoј A43)

5 Spoj A43 je dobiven na sličan način kao što je opisano u primjeru 9.5 kao kruta tvar (70%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,17 (s, 9H), 1,95-1,99 (m, 2H), 2,00-2,11 (m, 2H), 2,48-2,52 (m, 2H), 2,70-2,75 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 5,44-5,48 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,85-7,87 (m, 2H), 7,95-7,97 (m, 2H), 8,52 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$  471,2, nađeno 472,2 ( $\text{MH}^+$ ).

**Primjer 9.44:**

Priprava 4-(4-metansulfonil-fenilamino)-6-[1-(piridin-3-karbonil)-piperidin-4-iloksi]-pirimidin-5-karbo-nitrila (spoј A44)

10 Spoj A44 je dobiven na sličan način kao što je opisano u primjeru 9.24 kao kruta tvar (88%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,80-2,14 (m, 4H), 3,07 (s, 3H), 3,40-4,01 (m, 4H), 5,56-5,60 (m, 1H), 7,38-7,44 (m, 2H), 7,79-7,81 (m, 1H), 15 7,85-7,87 (m, 2H), 7,95-7,97 (m, 2H), 8,52 (s, 1H), 8,70 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$  478,1, nađeno 479,3 ( $\text{MH}^+$ ).

**Primjer 9.45:**

20 Priprava 4-(1-formil-piperidin-4-iloksi)-6-(4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-5-karbonitrila (spoј A45)

Spoj A45 je dobiven na sličan način kao što je opisano u primjeru 9.24 kao kruta tvar (60%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,93-2,07 (m, 4H), 3,07 (s, 3H), 3,42-3,48 (m, 1H), 3,66-3,76 (m, 3H), 5,56-5,60 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,85-7,87 (m, 2H), 7,96-7,98 (m, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,53 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$  401,1, 402,4 ( $\text{MH}^+$ ).

25

**Primjer 9.46:**

Priprava 4-(4-metansulfonil-fenilamino)-6-[1-(piridin-2-karbonil)-piperidin-4-iloksi]-pirimidin-5-karbo-nitrila (spoј A46)

30 Spoj A46 je dobiven na sličan način kao što je opisano u primjeru 9.24 kao kruta tvar (23%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,90-2,14 (m, 4H), 3,07 (s, 3H), 3,46-3,48 (m, 1H), 3,69-3,97 (m, 3H), 5,56-5,60 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,54-7,58 (m, 1H), 7,70-7,72 (m, 1H), 7,85-7,87 (m, 2H), 7,95-7,97 (m, 2H), 8,01-8,03 (m, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,73-8,74 (m, 1H). Točna masa izračunata za  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$  478,1, nađeno 479,2 ( $\text{MH}^+$ ).

35

**Primjer 9.47:**

Priprava 4-[5-cijano-6-(2-fluor-4-izopropil-amino-fenilamino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoј A63)

40 4-[5-cijano-6-(2-fluor-4-jod-fenilamino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester (250 mg, 0,48 mmola), izopropilamin (408 mL, 4,8 mmola), prolin (99 mg, 0,86 mmola), bakreni jodid (92 mg, 0,48 mmola) i kalijev karbonat (152 mg, 1,1 mmola) se pomiješaju zajedno u DMSO (4 mL). Reakcijsku tikvicu se grieje u mikrovalnom sintetizeru 1,0 sat pri 80°C. Napredovanje reakcije se prati pomoću TLC i LCMS. Čišćenjem pomoću HPLC dobije se spoј A63 kao bijela kruta tvar (50 mg, 23%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8,37 (s, 1H), 7,99 (t, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,93 (t, 2H), 5,38 (h, 1H), 4,87 (h, 1H), 3,72 (m, 2H), 3,52 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,26 (d, 6H), 1,13 (d, 6H). Točna masa izračunata za  $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{FN}_6\text{O}_3$  456,51, nađeno 457,1 ( $\text{MH}^+$ ).

45

**Primjer 9.48:**

Priprava 4-[5-cijano-6-(2-fluor-4-propilamino-fenilamino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoј A64)

50

4-[5-cijano-6-(2-fluor-4-jod-fenilamino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester (250 mg, 0,48 mmola), *n*-propilamin (408 mL, 4,8 mmola), prolin (99 mg, 0,86 mmola), bakreni jodid (92 mg, 0,48 mmola) i kalijev karbonat (152 mg, 1,1 mmola) se pomiješaju zajedno u DMSO-u (4 mL). Reakcijsku tikvicu se grieje u mikrovalnom sintetizeru 30 min pri 80°C. Napredovanje reakcije se prati pomoću TLC i LCMS. Čišćenjem pomoću HPLC dobije se spoј A64 kao bijela kruta tvar (80 mg, 37%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  9,37 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 6,91 (t, 1H), 6,91 (m, 2H), 5,27 (h, 1H), 4,71 (h, 1H), 3,53 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,54 (m, 4H), 1,13 (d, 6H), 0,88 (t, 3H). Točna masa izračunata za  $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{FN}_6\text{O}_3$  456,51, nađeno 457,4 ( $\text{MH}^+$ ).

**Primjer 9.49:**

Priprava 4-[5-cijano-6-(2-fluor-4-propoksi-fenilamino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoj A65)

Smjesu 4-[5-cijano-6-(2-fluor-4-jod-fenilamino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (250 mg, 0,48 mmola), propan-1-ol (2 mL, suvišak), bakrenog jodida (9,1 mg, 0,48 mmola), 1,10-fenan-trolina (18,1 mg, 0,096 mmola) i cezijevo karbonata (313 mg, 0,96 mmola) u dioksanu (3,5 mL) grije se pod mikrovanim zračenjem 30 min pri 90°C. Sirovu smjesu se koncentrira u vakuumu i očisti pomoću HPLC, čime se dobije spoj A65 kao bijelu krutu tvar (10 mg, 12%). Točna masa izračunata za  $C_{23}H_{28}FN_5O_4$  457,50, nađeno 458,8 ( $MH^+$ ).

10

**Primjer 9.50:**

Priprava 4-[5-cijano-6-(6-propil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester (spoj A66)

U tikvicu s okruglim dnom od 25 mL opremljenu s kondenzatotom i dovodom  $N_2$  stavi se 4-[6-(6-klor-piridin-3-ilamino)-5-cijano-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester (100 mg, 1,3 mmola), *n*-propil-cinkov bromid (0,5 M u THF-u, 0,72 mL), tetrakis (trifenilfosfino)-paladij (28 mg, 0,024 mmola) i THF (3,5 mL). Reakcijsku smjesu se refluktira preko noći pod atmosferom  $N_2$ . Proizvod se očisti pomoću preparativne HPLC.  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz) δ 1,03 (t, 3H), 1,26 (d, 6H), 1,85 (m, 4H), 1,98 (m, 2H), 3,04 (t, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 4,94 (m, 1H), 5,46 (m, 1H), 7,57 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 9,42 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $C_{22}H_{28}N_6O_3$  424,22, nađeno 425,2 ( $MH^+$ ).

20

**Primjer 9.51:**

Priprava 4-{5-cijano-6-[4-(2-dimetilamino-etilsulfanil)-2-fluor-fenilamino]-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoj A67)

U mikrovalni sintetizer stavi se reakcijsku epruvetu sa 4-[5-cijano-6-(2-fluor-4-jod-fenilamino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil esterom (10 mg, 0,19 mmola), 2-dimetilamino-etantiolom (27 mg, 0,19 mmola), di-*m*-brom-bis(tri-*t*-butilfosfino)dipaladijem(I) (8 mg, 0,0095 mmola), natrijevim *t*-butoksidom (55 mg, 0,57 mmola) i DMSO (0,5 mL). Reakcijsku smjesu se grije 4 sata pri 120°C u mikrovalnom sintetizeru. Dobivenu smjesu se filtrira kroz filter za štrcaljku i očisti se pomoću preparativne HPLC.  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz) δ 1,26 (d, 6H), 1,86 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 2,86 (s, 6H), 3,20 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 4,94 (m, 1H), 5,44 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 8,11 (t, 1H), 8,45 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $C_{24}H_{31}FN_6O_3S$  502,22, nađeno 503,2 ( $MH^+$ ).

35

**Primjer 9.52:**

Priprava 4-{5-cijano-6-[4-(2-dimetilamino-etansulfonil)-2-fluor-fenilamino]-3-oksipirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoj A68)

U tikvicu od 50 mL s okruglim dnom uronjenu u ledenu kupelj stavi se štapić za miješanje, 4-{5-cijano-6-[4-(2-dimetilaminoetilsulfanil)-2-fluor-fenilamino]-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester (25 mg, 0,04 mmola) i  $CH_2Cl_2$  (15 mL). Pri 0°C doda se kap po kap mCPBA (20 mg, 0,089 mmola) otopljen u  $CH_2Cl_2$  (2 mL). Dobivenu smjesu se miješa 1 h pri 0°C i zatim se razrijedi s otopinom natrijevog bisulfita. Organski sloj se odvoji. Vodeni sloj se ekstrahira sa  $CH_2Cl_2$ . Sjedinjeni organski ekstrakti se osuše i koncentriraju pod vakuumom, čime se dobije sirov proizvod. Sirov proizvod se očisti pomoću preparativne HPLC. Točna masa izračunata za  $C_{24}H_{31}FN_6O_6S$  550,20, nađeno 551,2 ( $MH^+$ ).

45

**Primjer 9.53:**

Priprava 4-(5-cijano-6-(2-fluor-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-iloksi)-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoj A71)

Smjesu od 4-[5-cijano-6-(2-fluor-4-jod-fenilamino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izo-propil estera (60 mg, 0,114 mmola), morfolina (50 mL, 0,571 mmola), CuI (21 mg, 0,114 mmol), prolina (23 mg, 0,205 mmola) i kalijevog karbonata (36 mg, 0,262 mmola) u DMSO (1 mL) grije se 30 minuta u mikrovalnom sintetizeru pri 80°C. Smjesu se očisti pomoću HPLC, čime dobije se spoj A71 kao kruta tvar (25,1 mg, 45%).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz) δ (ppm): 8,31 (s, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,69 (m, 2H), 5,35 (m, 1H), 4,86 (m, 1H), 3,82 (m, 4H), 3,68 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,19 (m, 4H), 1,90 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,18 (d, 6H). Točna masa izračunata za  $C_{24}H_{29}FN_6O_4$  484,22, nađeno 485,2 ( $MH^+$ ).

**Primjer 9.54:**

Priprava 4-[5-cijano-6-(4-dimetilamino-2-fluor-fenilamino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoj A73)

Spoj A73 je pripravljen sličnim postupkom kao što je opisano u primjeru 9.53 kao smeđasta kruta tvar (20 mg, 39,6%).  
 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 8,41 (s, 1H), 7,97 (t, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,99 (m, 2H), 5,42 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 3,73 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,09 (s, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,23 (d, 6H). Točna masa izračunata za  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{FN}_6\text{O}_3$  442,49, nađeno 443,3 ( $\text{MH}^+$ ).

**Primjer 9.55:**

Priprava 4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenil-amino)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoj A75)

Spoj A75 dobiven je kao žuto-smeđa kruta tvar ( $\text{HCl}$  sol, 219 mg, 21%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{MeOH-d}_4$ , 400 MHz)  $\delta$  1,17-1,18 (d, 6H), 1,66-1,78 (m, 2H), 1,87-2,01 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,18-3,234 (m, 1H), 3,36 (m, 2H), 3,53-3,73 (m, 2H), 5,28-5,39 (m, 1H), 7,73-7,88 (m, 3H), 8,25 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{O}_5\text{S}$  466,17, nađeno 467,5 ( $\text{MH}^+$ ).

**Primjer 9.56:**

Priprava 4-[6-(2-fluor-4-jod-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoj A77)

Stupanj 1: Priprava 4-(6-klor-5-metil-pirimidin-4-iloksi)-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera  
U otopinu -hidroksi-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (6,26 g, 33,4 mmola) i 4,6-diklor-5-metil-pirimidina (5,45 g, 33,4 mmola) u 100 mL THF-a, polako pomoću pumpice štrcaljke doda se 1M kalijev *terc*-butoksid u THF-u (40 mL, 40 mmolova). Nakon 1 sata, kad se sve doda, smjesu se koncentrira. Ostatak se ekstrahira s metilen kloridom i vodom. Organske faze se osuše preko magnezijevog sulfata, profiltriraju i koncentriraju, čime se dobije 4-(6-klor-5-metil-pirimidin-4-iloksi)-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester kao bijelo žuta kruta tvar (10,3 g, 98%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,22-1,24 (d, 6H), 1,74-1,81 (m, 2H), 1,95-2,04 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 3,40-3,45 (m, 2H), 3,74-3,81 (m, 2H), 4,90-4,98 (m, 1H), 5,31-5,37 (m, 1H), 8,40 (s, 1H).

Stupanj 2: Priprava 4-[6-(2-fluor-4-jod-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoj A77)

Smjesu 4-(6-klor-5-metil-pirimidin-4-iloksi)-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (2,58 g, 8,22 mmolova), paladijevog acetata (185 mg, 0,82 mmola), bifenil-3-il-di-*terc*-butil-fosfana (25 mg, 0,08 mmola), natrijevog *terc*-butokksida (2,4 g, 21,2 mmola) i 4-jod-2-fluor anilina (2,0 g, 8,4 mmolova) u 15 mL dioksana grije se u mikrovalnom sintetizeru 1 sat pri 120°C. Kruto se odfiltrira i smjesu se očisti kromatografijom na stupcu i taloženjem iz heksan/ $\text{AcOEt}$ , čime dobije se spoj A77 kao žuto-smeđa kruta tvar (1,99 g, 47%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,15-1,16 (d, 6H), 1,61-1,71 (m, 2H), 1,85-1,90 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 3,27-3,33 (m, 2H), 3,63-3,66 (m, 2H), 4,82-4,85 (m, 1H), 5,20-5,23 (m, 1H), 6,35-6,36 (d, 1H), 7,33-7,36 (m, 2H), 8,08-8,13 (m, 1H), 8,22 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $\text{C}_{10}\text{H}_{24}\text{F}_1\text{N}_4\text{O}_3$  514,09, nađeno 515,2 ( $\text{MH}^+$ ).

**Primjer 9.57:**

Priprava 4-[6-(2-fluor-4-morfolin-4-il-fenil-amino)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoj A79)

Spoj A79 je dobiven na sličan način kao što je opisano u primjeru 9.47 kao bijela kruta tvar ( $\text{HCl}$  sol, 401 mg, 38%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{MeOH-d}_4$ , 400 MHz)  $\delta$  1,03-1,05 (d, 6H), 1,53-1,68 (m, 3H), 1,79-1,88 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 3,05-3,09 (m, 3H), 3,15-3,25 (m, 2H), 3,49-3,57 (m, 3H), 3,62-3,65 (m, 4H), 4,69-4,63 (m, 1H), 5,24-5,28 (m, 1H), 6,74-6,80 (m, 1H), 7,08-7,12 (m, 1H), 8,06 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{FN}_5\text{O}_4$  473,24, nađeno 474,7 ( $\text{MH}^+$ ).

**Primjer 9.58:**

Priprava 4-[6-(2,5-difluor-4-propoksi-fenil-amino)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoj A80)

Smjesu od 4-(6-klor-5-metil-pirimidin-4-iloksi)-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (330 mg, 1,05 mmol), paladijevog acetata (23,6 mg, 0,01 mmola), bifenil-3-il-di-*terc*-butil-fosfana (4 mg, 0,013 mmola), natrijevog *terc*-butokksida (330 mg, 3,43 mmola) i 2,5-difluor-4-propoksi-fenilamina ( $\text{HCl}$  sol, 235 mg, 1,05 mmola) u 15 mL dioksana grije se u mikrovalnom sintetizeru 1 sat pri 120°C. Smjesu se očisti pomoću HPLC i obradi s THF-om, čime dobije se spoj A80 kao bijelu krutu tvar ( $\text{HCl}$  sol, 140 mg, 27%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  0,88-0,92 (t, 3H), 1,08-1,09 (d, 6H), 1,62-1,73 (m, 4H), 1,83-1,91 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 3,22-3,30 (m, 2H), 3,53-3,60 (m, 2H), 3,88-3,91 (t, 2H), 4,70-

4,74 (m, 1H), 5,29-5,30 (m, 1H), 6,99-7,04 (m, 1H), 7,10-7,15 (m, 1H), 8,12 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $C_{23}H_{30}F_2N_4O_4$  464,22, nađeno 465,4 ( $MH^+$ ).

**Primjer 9.59:**

Priprava 4-[6-(2-fluor-4-propilamino-fenil-amino)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoј A81)

Smjesu od 4-[6-(2-fluor-4-jod-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (100 mg, 196 mmola), L-prolina (45 mg, 0,39 mmola), bakrenog jodida (37,6 mg, 0,198 mmola) i propilamina (321 ml, 3,91 mmola) u 4 mL DMSO-u grije se u mikrovalnom sintetizeru 1 sat pri 80°C. Smjesu se očisti pomoću HPLC, čime se dobije spoј A81 kao bijelu krutu tvar (TFA sol, 108,6 mg, 99%).  $^1H$  NMR (MeOH-d<sub>4</sub>, 400 MHz) δ 0,80-0,84 (1, 3H), 1,06-1,07 (d, 6H), 1,44-1,50 (m, 2H), 1,57-1,62 (m, 2H), 1,79-1,97 (m, 2H), 1,97 (s, 3H), 2,90-2,93 (m, 2H), 3,20-3,29 (m, 2H), 3,54-3,58 (m, 2H), 4,68-4,72 (m, 1H), 5,23-5,26 (m, 1H), 6,37-6,41 (m, 1H), 6,96-7,00 (m, 1H), 8,01 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $C_{22}H_{32}FN_5O_3$  445,25, nađeno 446,3 ( $MH^+$ ).

**Primjer 9.60:**

Priprava 4-{[2-fluor-4-(2-metoksi-ethylamino)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoј A82)

Smjesu od 4-[6-(2-fluor-4-jod-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izo-propil estera (100 mg, 196 mmola), 1-prolina (45 mg, 0,39 mmola), bakrenog jodida (37,6 mg, 0,198 mmola) i 2-metoksi-ethylamina (340 ml, 3,91 mmola) u 4 mL DMSO-a grije se u mikrovalnom sintetizeru 1 sat pri 80°C. Smjesu se očisti pomoću HPLC, čime dobije se spoј A82 kao bijelu krutu tvar (TFA sol, 101,7 mg, 90%).  $^1H$  NMR (MeOH-d<sub>4</sub>, 400 MHz) δ 1,21-1,22 (d, 6H), 1,71-1,78 (m, 2H), 1,96-2,01 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,34-3,45 (m, 2H), 3,53-3,56 (t, 2H), 3,70-3,73 (m, 2H), 4,81-4,87 (m, 1H), 5,38-5,42 (m, 1H), 6,64-6,57 (m, 1H), 7,09-7,13 (m, 1H), 8,17 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $C_{22}H_{32}FN_5O_3$  461,24, nađeno 462,4 ( $MH^+$ ).

**Primjer 9.61:**

Priprava 4-(6-{2-fluor-4-[(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amino]-fenilamino}-5-metilpirimidin-4-iloksi)-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoј A83)

Smjesu od 4-[6-(2-fluor-4-jod-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izo-propil estera (100 mg, 196 mmola), L-prolina (45 mg, 0,39 mmola), bakrenog jodida (37,6 mg, 0,198 mmola) i C-(tetra-hidrofuran-2-il)-metilamina (404 ml, 3,91 mmola) u 4 mL DMSO-a grije se u mikrovalnom sintetizeru 1 sat pri 80°C. Smjesu se očisti pomoću HPLC, čime dobije se spoј A83 kao bijelu krutu tvar (TFA sol, 119 mg, 100%).  $^1H$  NMR (MeOH-d<sub>4</sub>, 400 MHz) δ 1,51-1,53 (d, 6H), 1,90-2,10 (m, 3H), 2,12-2,38 (m, 5H), 2,43 (s, 3H), 3,40-3,49 (m, 2H), 3,75-3,83 (m, 2H), 3,98-4,06 (m, 3H), 4,10-4,19 (m, 1H), 4,30-4,38 (m, 1H), 5,13-5,17 (m, 1H), 5,69-5,72 (m, 1H), 6,85-6,87 (m, 2H), 7,37-7,41 (m, 1H), 8,47 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $C_{22}H_{32}FN_5O_3$  487,26, nađeno 488,3 ( $MH^+$ ).

**Primjer 9.62:**

Priprava 4-{6-[2-fluor-4-(2-metansulfonil-ethyl-amino)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester (spoј A84)

Smjesu od 4-[6-(2-fluor-4-jod-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izo-propil estera (100 mg, 196 mmola), 1-prolina (45 mg, 0,39 mmola), bakrenog jodida (37,6 mg, 0,198 mmola) i 2-metan-sulfonil-ethylamina (307 ml, 2,5 mmola) u 4 mL DMSO-a grije se u mikrovalnom sintetizeru 1 sat pri 80°C. Smjesu se očisti pomoću HPLC, čime dobije se spoј A84 kao bijelu krutu tvar (TFA sol, 52,9 mg, 44%).  $^1H$  NMR (MeOH-d<sub>4</sub>, 400 MHz) δ 1,17-1,18 (d, 6H), 1,68-1,72 (m, 2H), 1,91-1,95 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 3,28-3,37 (m, 4H), 3,58-3,67 (m, 4H), 4,78-4,82 (m, 1H), 5,32-5,36 (m, 1H), 6,48-6,53 (s, 2H), 7,06-7,10 (m, 1H), 8,11 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $C_{23}H_{32}FN_5O_5S$  509,21, nađeno 510,5 ( $MH^+$ ).

**Primjer 9.63:**

Priprava 4-(6-{2-fluor-4-[(2-metansulfonil-ethyl)-metil-amino]-fenilaminol-5-metil-pirimidin-4-iloksi})-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoј A85)

Smjesu od 4-[6-(2-fluor-4-jod-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izo-propil estera (100 mg, 196 mmola), L-prolina (45 mg, 0,39 mmola), bakrenog jodida (37,6 mg, 0,198 mmola) i (2-metan-sulfonil-ethyl)-metilamina (268 ml, 1,95 mmola) u 4 mL DMSO-a grije se u mikrovalnom sintetizeru 3 sata pri 80°C i 2 sata pri 90°C. Smjesu se očisti pomoću HPLC, čime dobije se spoј A85 kao bijelu krutu tvar (TFA sol, 22,4 mg, 18%).  $^1H$  NMR (MeOH-d<sub>4</sub>, 400 MHz) δ 1,04-1,06 (d, 6H), 1,51-1,62 (m, 2H), 1,78-1,89 (m, 2H), 1,95 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,82 (s,

3H), 3,19-3,23 (m, 4 H), 3,50-3,60 (m, 2H), 3,68-3,72 (t, 2H), 4,66-4,70 (m, 1H), 5,19-5,22 (m, 1H), 6,50-6,53 (m, 2H), 7,01-7,06 (m, 1H), 7,96 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $C_{24}H_{34}FN_5O_5S$  523,23, nađeno 524,4 ( $MH^+$ ).

**Primjer 9.64:**

Priprava 4-[6-(4-brom-2,5-difluor-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoј A86)

Smjesu od 4-(6-klor-5-metil-pirimidin-4-iloksi)-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (1,03 g, 3,28 mmola), paladijevog acetata (74 mg, 0,33 mmola), bifenil-3-il-di-terc-butil-fosfana (9,7 mg, 0,033 mmola), natrijevog terc-butoksida (708 mg, 7,36 mmola) i 4-brom-2,5-difluor-fenilamina (706 mg, 3,39 mmola) u 15 mL dioksana grije se u mikrovalnom sintetizeru 1 sat pri 120°C. Kruto se odfiltrira i smjesu se očisti kromatografijom na stupcu (heksan/AcOEt) i prekristalizira iz heksan/AcOEt, čime se dobije spoј A86 kao žuto-smeđu krutu tvar (652 mg, 41%).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,04-1,05 (d, 6H), 1,50-1,61 (m, 2H), 1,74-1,82 (m, 2H), 1,89 (s, 3H), 3,16-3,22 (m, 2H), 3,51-3,60 (m, 2H), 4,69-4,76 (m, 1H), 5,09-5,1 (m, 1H), 6,34-6,36 (m, 1H), 7,07-7,11 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,34-8,38 (m, 1H). Točna masa izračunata za  $C_{20}H_{23}BrF_2N_4O_3$  484,09, nađeno 485,2 ( $MH^+$ ).

**Primjer 9.65:**

Priprava 4-[6-(4-cijano-2-fluor-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoј A87)

Spoј A87 se dobije kao žuto smeđa kruta tvar (TFA sol, 387,1 mg, 28%).  $^1H$  NMR ( $MeOH-d_4$ , 400 MHz)  $\delta$  1,118-1,221 (d,  $J$  = 6,32 Hz, 6H), 1,608-1,724 (m, 2H), 1,859-1,966 (m, 2H), 2,064 (s, 3H), 3,289-3,404 (m, 2H), 3,607-3,727 (m, 2H), 4,73-4,82 (m, 1H), 5,220-5,310 (m, 1H), 7,409 (d, 1H), 7,545 (d, 1H), 7,954-8,031 (t,  $J$  = 8,08 Hz, 1H), 8,145 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $C_{21}H_{24}FN_5O_3$  413,19, nađeno 414,4 ( $MH^+$ ).

**Primjer 9.66:**

Priprava 4-[6-(4-cijano-2,5-difluor-fenil-amino)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoј A88)

Spoј A88 se dobije kao bijelu krutu tvar (TFA sol, 309,8 mg, 22%).  $^1H$  NMR ( $DMSO-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  1,18-1,20 (d,  $J$  = 6,32 Hz, 6H), 1,57-1,66 (m, 2H), 1,89-1,94 (m, 2H), 2,1 (s, 3H), 3,30-3,35 (m, 2H), 3,59-3,65 (m, 1H), 4,73-4,82 (m,  $J$  = 6,32 Hz, 2H), 5,24-5,30 (m,  $J$  = 3,79 Hz, 1H), 7,88-7,93 (dd,  $J$  = 11,37, 6,57 Hz, 1H), 7,93-7,98 (dd,  $J$  = 10,36, 6,06 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,72 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $C_{21}H_{23}F_2N_5O_3$  431,18, nađeno 432,3 ( $MH^+$ ).

**Primjer 9.67:**

Priprava-4-[6-(2,5-difluor-4-morfolin-4-il-fenilamino)-5-metil pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoј A89)

Smjesu od 4-[6-(4-brom-2,5-difluor-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izo-propil estera (645 mg, 1,33 mmola), L-prolina (306 mg, 2,66 mmola), bakrenog jodida (253 mg, 1,33 mmola), kalijevoj karbonata (211 mg, 1,53 mmola) i morfolina (2,3 mL, 26 mmolova) u 15 mL DMSO-a se grije u mikrovalnom sintetizeru 18 sati pri 80°C. Smjesu se očisti pomoću HPLC, čime dobije se spoј A89 kao žuto smeđu krutu tvar (HCl sol, 251 mg, 30%).  $^1H$  NMR ( $MeOH-d_4$ , 400 MHz)  $\delta$  1,05-1,07 (d, 6H), 1,52-1,63 (m, 2H), 1,80-1,89 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 2,94-2,96 (m, 4H), 3,21-3,-29 (m, 2H), 3,54-3,70 (m, 6H), 5,22-5,29 (m, 1H), 6,82-6,86 (m, 1H), 7,03-7,08 (m, 1H), 8,10 (s, 1H). Točna masa izračunato za  $C_{24}H_{31}F_2N_5O_4$  491,23, nađeno 492,5 ( $MH^+$ ).

**Primjer 9.68:**

Priprava 4-[6-(6-klor-2-metil-piridin-3-il-amino)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoј A90)

Smjesu od 4-(6-klor-5-metil-pirimidin-4-iloksi)-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (1,546 g, 4,93 mmol), paladijevog acetata (110 mg, 0,49 mmola), bi-fenil-3-il-di-terc-butil-fosfana (18,5 mg, 0,062 mmola), natrijevog terc-butoksida (1,20 g, 12,5 mmola) i 6-klor-2-metil-piridin-3-ilamina (709 mg, 4,97 mmola) u 15 mL dioksana grije se u mikrovalnom sintetizeru 2 sata pri 120°C. Kruto se odfiltrira i smjesu se očisti, čime dobije se spoј A90 kao žuto-smeđu krutu tvar (640 mg, 31%).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,11-1,12 (d, 6H), 1,52-1,62 (m, 2H), 1,81-1,89 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 2,23 (m, 3H), 3,21-3,-30 (m, 2H), 3,59-3,70 (m, 3H), 5,14-5,17 (m, 1H), 6,83-6,91 (m, 1H), 7,14-7,16 (d, 1H), 7,55-7,57 (d, 1H), 7,87 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $C_{20}H_{26}ClN_5O_3$  419,17, nađeno 419,9 ( $MH^+$ ).

**Primjer 9.69:**

Priprava 4-[5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoј A92)

U otopinu cinkovog klorida (28 mg, 0,149 mmola) i 4-[5-cijano-6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (1 g, 2,09 mmola) u klorbenzenu (15 mL) doda se etan-1,2-diamin (0,100 mL, 1,463 mmola). Smjesu se grie 24 h pod refluksom. LCMS pokazuje željeni proizvod. Sirovo se koncentrira pod vakuumom i pročisti pomoću HPLC, čime se dobije spoј A92 kao žuta kruta tvar (303 mg, 23%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,23 (d, 6H), 1,68-1,77 (m, 2H), 2,05-2,09 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,16-3,23 (m, 2H), 3,84-3,92 (m, 2H), 4,07 (s, 4H), 4,87-4,92 (m, 1H), 5,42-5,47 (m, 1H), 7,50-7,62 (m, 2H), 7,79-7,83 (m, 1H), 8,35 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{FN}_6\text{O}_5\text{S}$  520,19, nađeno 521,5 ( $\text{MH}^+$ ).

**Primjer 9.70:**

Priprava 2-fluor-4-metansulfonil-fenil)-{6-[1-(3-izopropil-[1,2,4]oksadijazol-5-il)-piperidin-4-iloksi]-5-metil-pirimidin-4-il}-amina (spoј A93)

Smjesu od (6-klor-5-metil-pirimidin-4-il)-(2-fluor-4-metansulfonil-fenil)-amina ( $\text{HCl}$  sol, 1,76 g, 5,0 mmola) i 1-(3-izopropil-[1,2,4]oksadijazol-5-il)-piperidin-4-ola (1,05 g, 5,0 mmola) u bezvodnom THF (10 mL) pomiješa se s kalijevim *t*-butoksidom (20 mL, 20 mmolova), stavi se pod inertnu atmosferu i refluktira 4 sata i tada se reakcija zaustavi kod 60%-tne pretvorbe. Reakcijsku smjesu se ohladi, razrijedi s vodom (30 mL) i ekstrahira s eterom (2 x 50 mL). Sjedinjeni organski ekstrakt se ispere s vodom (20 mL), zatim sa zas. otop.  $\text{NaCl}$  (20 mL) i osuši se preko  $\text{MgSO}_4$ . Ostatak nakon odstranjivanja otapala se ispere s kipućim eterom (2 x 20 mL) i sjedinjeni eluati se puste ohladiti. Kristalizacijom se dobije bijelu krutu tvar (91%-tna čistoća prema LCMS) koju se tritura u vrućem eteru i vruće se profiltrira, čime se dobije oplemenjen spoј A93 kao bijelu krutu tvar čistoće iznad 95% (731 mg, 30%-tno iskorištenje). Taj materijal se preuzeće u  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL), k čemu se doda 1 N  $\text{HCl}$ /eter (1,5 mL). Nakon odstranjivanja otapala, dobije se svjetlo sivu pjenu (800 mg):  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10,26 (brs, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,83-7,71 (m, 3 H), 5,33 (m, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,83 (m 1H), 2,13 (s, 3H), 2,04 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,20 (d, 6H,  $J = 6,9$  Hz), MS  $m/z$  491,2 ( $\text{M}^+$ ).

**Primjer 9.71:**

Priprava 4-{6-[2-fluor-4-(2-metansulfonil-etoksi)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoј A95)

Opći postupak za povezivanje alkohola s aril halidima: smjesu od 4-[6-(2-fluor-4-jod-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (103 mg, 0,2 mmole), cezijevog karbonata (130 mg, 0,4 mmola), bakrenog jodida (8 mg, 0,04 mmola) i 1,10-fenantrolina (14 mg, 0,08 mmola) u 2-metansulfoniletanolu (3 mL) se grie pod mikrovalnim zračenjem 1 sat pri 150°C. Sirovu smjesu se očisti pomoću HPLC, čime se dobije spoј A95 kao žuta kruta tvar (3 mg, 3%). Točna masa izračunata za  $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{FN}_4\text{O}_6\text{S}$  510,2, nađeno 511,3 ( $\text{MH}^+$ ).

**Primjer 9.72:**

Priprava 4-[6-(2-fluor-4-propoksi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoј A94)

Spoј A94 je dobiven na sličan način kao što je opisano u primjeru 9.71 kao kruta tvar (38 mg, 84%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,04 (t, 3H), 1,26 (d, 6H), 1,75-1,84 (m, 7H), 1,97-2,02 (m, 2H), 3,35-3,41 (m, 2H), 3,74-3,77 (m, 2H), 3,91 (t, 2H), 4,93 (sept, 1H), 5,37-5,40 (m, 1H), 6,67-6,72 (m, 2H), 7,27-7,30 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 9,30 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{FN}_4\text{O}_4$  446,2, nađeno 447,3 ( $\text{MH}^+$ ).

**Primjer 9.73:**

Priprava 4-{6-[2-fluor-4-(2-metoksi-etoksi)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoј A96)

Spoј A96 je dobiven na sličan način kao što je opisano u primjeru 9.71 kao žuto-smeđa kruta tvar (76 mg, 83%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,25 (d,  $J = 6,3$  Hz, 6H), 1,74-1,79 (m, 2H), 1,81 (s, 3H), 1,97-2,05 (m, 2H), 3,35-3,41 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,75-3,77 (m, 4H), 4,10-4,12 (m, 2H), 4,93 (sep,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 5,36-5,41 (m, 1H), 6,72-6,75 (m, 2H), 7,36 (t,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 9,15 (s, NH). Točna masa izračunata za  $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{FN}_4\text{O}_5$  462,2, nađeno 463,5 ( $\text{MH}^+$ ).

**Primjer 9.74:**

Priprava 4-[6-[2-fluor-4-(2-izopropoksi-etoksi)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester (spoј A97)

Spoј A97 je dobiven na sličan način kao što je opisano u primjeru 9.71 kao žuta kruta tvar (86 mg, 88%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,21 (d,  $J = 6,1$  Hz, 6H), 1,25 (d,  $J = 6,3$  Hz, 6H), 1,75-1,79 (m, 2H), 1,80 (s, 3H), 1,97-2,02 (m, 2H), 3,35-3,42 (m, 2H), 3,70 (sep,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 3,76 (dd,  $J = 4,0$  Hz, 4,8 Hz, 4H), 4,09 (t,  $J = 4,8$  Hz, 2H), 4,93 (sep,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 5,37-5,41 (m, 1H), 6,73 (dd,  $J = 11,6$  Hz, 2H), 7,26 (t,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 9,36 (s, NH). Točna masa izračunata za  $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{FN}_4\text{O}_5$  490,3, nađeno 491,4 ( $\text{MH}^+$ ).

10

**Primjer 9.75:**

Priprava 4-[6-(6-klor-4-metil-piridin-3-il-amino)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoј A98)

Smjesu od 4-(6-klor-5-metil-pirimidin-4-iloksi)-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (1,80 g, 5,74 mmolova), paladijevog acetata (155 mg, 0,69 mmola), bifenil-3-il-di-terc-butil-fosfana (21,5 mg, 0,072 mmola), natrijevog terc-butoksida (1,38 g, 14,4 mmola) i 6-klor-4-metil-piridin-3-ilamina (838 mg, 5,80 mmola) u 20 mL dioksana grije se u mikrovalnom sintetizeru 1 sat pri 120°C. Kruto se odfiltrira i smjesu se očisti pomoću kromatografije na stupcu (heksan/AcOEt), čime dobije se spoј A98 kao žuto-smeđu krutu tvar (702 mg, 29%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,24-1,26 (d, 6H), 1,72-1,81 (m, 2H), 1,95-2,02 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 3,37-3,43 (m, 2H), 3,74-3,77 (m, 2H), 4,90-4,97 (m, 1H), 5,29-5,34 (m, 1H), 5,91 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,57 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_3$  419,17, nađeno 420,4 ( $\text{MH}^+$ ).

**Primjer 9.76:**

Priprava 4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenil-amino)-5-(N-hidroksikarbamimidoil)-pirimidin-4-iloksil-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoј A99)

4-[5-cijano-6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izo-propil ester (0,5 g, 1,04 mmola) se otopi u mješavini etanola i vode (30 mL/14 mL) i grije se pri 80°C. Polako se doda hidroksilamin hidroklorid (7,22 g, 104 mmola) i kalijev karbonat (14,5 g, 105 mmolova) i smjesu se mijеša 1 h pri 80°C. Sirovo se profiltrira i dobivenu krutu tvar se temeljito ispera s acetonitrilom. Filtrate se koncentriра pod smanjenim tlakom, čime se dobije žuti kruti ostatak, koji se očisti pomoću HPLC, čime se dobije spoј A99 (0,51 g, 78%). Točna masa izračunata za  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{FN}_6\text{O}_6\text{S}$  510,17, nađeno 511,2 ( $\text{MH}^+$ ).

**Primjer 9.77:**

Priprava 4-[5-karbamimidoil-6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoј A100)

4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenilamino)-5-(N-hidroksi-karbamimidoil)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester (0,510 g, 0,816 mmola) se otopi u ledenoj octenoj kiselini (20 mL) i doda se cink u prahu (1 g, 16,32 mmola). Reakcijsku smjesu se grije 40 min pri 70°C. Sirovo se prfiltrira, filtrat se koncentriра pod smanjenim tlakom i ostatak se očisti pomoću HPLC, čime se dobije spoј A100 (43 mg, 8,65%). Točna masa izračunata za  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{FN}_6\text{O}_5\text{S}$  494,17, nađeno 495,5 ( $\text{MH}^+$ ).

**Primjer 9.78:**

Priprava 4-{6-[2-fluor-4-(tetrahidro-furan-2-ilmetoksi)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoј A101)

Spoј A101 je dobiven na sličan način kao što je opisano u primjeru 9.71 kao kruta tvar (35 mg, 24%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,15 (d, 6H), 1,66-1,73 (m, 5H), 1,87-2,02 (m, 6H), 3,27-3,34 (m, 2H), 3,66-3,89 (m, 6H), 4,19-4,21 (m, 1H), 4,85 (sept, 1H), 5,28-5,30 (m, 1H), 6,64-6,67 (m, 2H), 7,32 (t, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,90 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{FN}_4\text{O}_5$  488,2, nadeno 489,5 ( $\text{MH}^+$ ).

**Primjer 9.79:**

Priprava 4-{6-[2-(2-metoksi-etoksi)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoј A103)

Smjesu od 4-[6-(6-klor-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (507 mg, 1,21 mmola) i kalijevog karbonata (1,62 g, 12 mmolova) u 4,5 mL 2-metoksetanolu grije se u mikrovalnom sintetizeru 16,5 sati pri 180°C. Smjesu se očisti pomoću HPLC, čime dobije se spoј A103 kao žuto smeđu krutinu (HCl sol, 103,5 mg, 17%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{MeOH-d}_4$ , 400 MHz)  $\delta$  1,15-1,17 (d, 6H), 1,68-1,74 (m, 2H), 1,92-1,96

(m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,28-3,37 (m, 5H), 3,64-3,70 (m, 4H), 4,43-4,46 (m, 2H), 4,74-4,79 (m, 1H), 5,35-5,39 (m, 1H), 6,92-6,94 (d, 1H), 7,70-7,73 (d, 1H), 8,16 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $C_{23}H_{33}N_5O_5$  459,25, nađeno 460,5 ( $MH^+$ ).

#### 5 Primjer 9.80:

Priprava 4-{6-[6-(2-metoksi-etoksi)-4-metil-piridin-3-ilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoj A104)

Smjesu od 4-[6-(6-klor-4-metil-piridin-3-ilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (353 mg, 0,84 mmola) i kalijevog karbonata (1,1 g, 7,96 mmolova) u 4 mL 2-metoksietanola grije se u mikrovalnom sintetizeru 17 sati pri 180°C. Smjesu se očisti pomoću HPLC, čime dobije se spoj A104 kao žuto-smeđu krutinu (HCl sol, 61,8 mg, 15%).  $^1H$  NMR (MeOH-d<sub>4</sub>, 400 MHz) δ 1,07-1,08 (d, 6H), 1,60-1,65 (m, 2H), 1,83-1,87 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 3,21-3,32 (m, 5H), 3,54-3,61 (m, 4H), 4,34-4,36 (m, 2H), 4,67-4,73 (m, 1H), 5,27-5,31 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,09 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $C_{23}H_{33}N_5O_5$  459,25, nađeno 460,3 ( $MH^+$ ).

#### 15 Primjer 9.81:

Priprava 4-{6-[2-fluor-4-(2-izopropoksi-ethyl-sulfamoil)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoj A106)

Smjesu od 4-amino-3-fluor-N-(2-izopropoksi-ethyl)-benzen-sulfonamida (116 mg, 0,42 mmola), 4-(6-klor-5-metil-pirimidin-4-iloksi)-piperidin-1-karboksilna kiselina izo-propil estera (100 mg, 0,3 mmola), paladijevog acetata (3 mg, 0,017 mmola), bifenil-2-il-di-terc-butil-fosfana (7,1 mg, 0,034 mmola) i natrijevog *t*-butoksida (87 mg, 0,90 mmola) u dioksanu (2 mL) grije se pod mikrovanim zračenjem 60 min pri 150°C. Sirovu smjesu se koncentrira u vakuumu i očisti pomoću HPLC, čime se dobije spoj A106 kao smeđu krutu tvar (50 mg, 22%).  $^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1,04 (d, 6H), 1,19 (d, 6H), 1,67-1,78 (m, 2H), 1,89-1,99 (m, 5H), 3,05 (t, 2H), 3,30-3,40 (m, 4H), 3,42-3,52 (m, 1H), 3,66-3,76 (m, 1H), 4,87 (h, 1H), 5,19-5,38 (m, 2H), 7,58 (t, 3H), 7,90-7,98 (s široki 1H), 8,24 (t, 1H), 8,35 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $C_{23}H_{36}FN_5O_6S$  553,65, nađeno 554,6 ( $MH^+$ ).

#### 20 Primjer 9.82:

Priprava 4-{6-[2,5-difluor-4-(N-hidroksi-karb-amimidoil)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoj A107) i 4-[6-(4-karbamoil-2,5-difluor-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoj A108)

Smjesu od 4-[6-(4-cijano-2,5-difluor-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (TFA sol, 181 mg, 0,332 mmola), hidroksil-amina (283,8 mg, 4,08 mmola) i kalijevog karbonata (283,9 mg, 2,05 mmola u 6 mL EtOH/H<sub>2</sub>O (2:1 v/v) miješa se 45 min pri 75°C. Sirovu smjesu se očisti pomoću HPLC, čime se dobije spoj A107 kao ulje (TFA sol, 111 mg, 58%) i spoj A108 kao ulje i to kao sporedni proizvod (TFA sol, 74 mg, 40%).  $^1H$  NMR za A107 (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 1,19-1,20 (d, J = 6,32 Hz, 6H), 1,61-1,63 (m, 2H), 1,88-1,95 (m, 2H), 2,1 (s, 3H), 3,30-3,37 (m, 2H), 3,61-3,63 (m, 2H), 4,75-4,82 (m, J = 6,32 Hz, 1H), 5,25-5,29 (m, J = 3,79 Hz, 1H), 7,64-7,68 (dd, J = 10,36, 6,32 Hz, 1H), 7,72-7,76 (dd, J = 11,62, 6,32 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 9,11 (s, 1H). Točna masa izračunata za A107,  $C_{21}H_{26}F_2N_6O_4$  464,2, nađeno 465,5 ( $MH^+$ ) i za A108,  $C_{21}H_{25}F_2N_5O_4$  449,19, pronađeno 450,3 ( $MH^+$ ).

#### 45 Primjer 9.83:

Priprava 4-[6-(4-karbamimidoil-2,5-difluor-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoj A110)

Smjesu od spoja A107 (TFA sol, 107,5 mg, 0,186 mmola) i cinka u prahu (242,6 mg, 3,71 mmola) u octenoj kiselini (3 mL) se miješa 45 min pri 75°C. Sirovu smjesu se očisti pomoću HPLC, čime se dobije spoj A110 kao kruta tvar (TFA sol, 97,4 mg, 93%).  $^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1,24-1,26 (d, J = 6,32 Hz, 6H), 1,76-1,78 (m, 2H), 1,97-1,98 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 3,37-3,43 (m, 2H), 3,75-3,77 (m, 2H), 4,89-4,96 (m, 1H), 5,33-5,37 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,59-7,64 (dd, J = 10,61, 6,82 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,62-8,68 (m, 1H), 10,42 (s, 2H). Točna masa izračunata za  $C_{21}H_{26}F_2N_6O_3$  448,2, nađeno 449,2 ( $MH^+$ ).

#### 55 Primjer 9.84:

Priprava 4-{6-[4-(2-etoksi-etoksi)-2-fluor-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoj A111)

Spoj A11 je dobiven na sličan način kao što je opisano u primjeru 9.71 kao smađa kruta tvar (52 mg, 55%).  $^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,25 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,75-1,79 (m, 2H), 1,79 (s, 3H), 1,97-2,02 (m, 2H), 3,35-3,42 (m, 2H), 3,61 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,75-3,76 (m, 2H), 3,80 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,11 (t, J = 4,8 Hz, 2H),

4,93 (sep,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 5,36-5,40 (m, 1H), 6,72 (d,  $J = 2,02$  Hz, 1H), 6,75 (d,  $J = 2,02$  Hz, 1H), 7,32 (t,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 9,41 (s, NH). Točna masa izračunata za  $C_{24}H_{33}FN_4O_5$  476,2, nađeno 477,4 ( $MH^+$ ).

**Primjer 9.85:**

Priprava 4-{6-[2-fluor-4-(tetrahidro-piran-4-iloksi)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoj A112)

Spoj A112 je dobiven na sličan način kao što je opisano u primjeru 9.71 kao narančasta kruta tvar (71 mg, 49%).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,26 (d,  $J = 6,1$  Hz, 6H), 1,78-1,86 (m, 4H), 1,90 (s, 3H), 1,99-2,07 (m, 4H), 3,37-3,44 (m, 2H), 3,62-3,68 (m, 2H), 3,76-3,79 (m, 2H), 3,98-4,04 (m, 2H), 4,49 (m, 1H), 4,94 (sep,  $J = 6,1$  Hz, 1H), 5,42-5,44 (m, 1H), 6,72-6,74 (m, 1H), 6,74-6,76 (m, 1H), 7,25 (t,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,75 (s, NH). Točna masa izračunata za  $C_{25}H_{33}FN_4O_5$  488,2, nađeno 489,5 ( $MH^+$ ).

**Primjer 9.86:**

Priprava 4-{6-[2-fluor-4-(2-hidroksi-etoksi)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoj A113)

Spoj A113 je dobiven na sličan način kao što je opisano u primjeru 9.71 kao narančasta kruta tvar (76 mg, 84%).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,25 (d,  $J = 6,3$  Hz, 6H), 1,75-1,79 (m, 2H), 1,84 (s, 3H), 1,97-2,02 (m, 2H), 3,35-3,42 (m, 2H), 3,74-3,78 (m, 2H), 3,98 (t,  $J = 4,6$  Hz, 2H), 4,09 (t,  $J = 4,6$  Hz, 2H), 4,93 (sep,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 5,3 6-5,40 (m, 1H), 6,72-6,74 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,35 (t,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 9,15 (s, NH). Točna masa izračunata za  $C_{22}H_{29}FN_4O_5$  448,2, nađeno 449,3 ( $MH^+$ ).

**Primjer 9.87:**

Priprava 4-{6-[2-fluor-4-(piridin-2-ilmetoksi)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoj A117)

Spoj A117 je dobiven na sličan način kao što je opisano u primjeru 9.71 kao bijela kruta tvar (11 mg, 11%). Točna masa izračunata za  $C_{26}H_{30}FN_5O_4$  495,2, nađeno 496,3 ( $MH^+$ ).

**Primjer 9.88:**

Priprava 4-[2-(2-fluor-4-metansulfonil-fenil-amino)-3-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoj A118)

Stupanj 1: Priprava 2,4-diklor-3-metil-piridina

1,6 M n-butil litij u heksanu (3,75 mL, 6,0 mmolova) i bezvodnom THF-u (5 mL) se doda u tikvicu osušenu s plamenom pod dušikovom atmosferom. Tu otopina se ohladi na  $-78^\circ C$  i uz miješanje se doda kap po kap 2,4-diklor-piridin i smjesu se miješa 30 min pri  $-78^\circ C$ , nakon čega se pri  $-78^\circ C$  doda kap po kap metil jodid (0,374 mL, 6,0 mmolova). Tu smjesu se miješa 1 h pri  $-78^\circ C$  pod dušikovom atmosferom, nakon čega se doda ledenu AcOH (0,114 mL, 2,0 mmola) čime se dobije reakcijsku smjesu s pH (mokri pH papir) 5-6. Reakcijsku smjesu se otpoči u  $Et_2O$  (100 mL), organski sloj se ispera s vodom (10 mL), zatim sa zas. otopinom NaCl (10 mL), osuši se s  $MgSO_4$  i otapalo se ispari u vakuumu, čime se dobije ulje koje se očisti vakuumskom kromatografijom upotrebom heksan: $CH_2Cl_2$  (50:50 v/v) do heksan: $CH_2Cl_2$ :EtOAc (50:47:3 v/v/v), čime se dobije 2,4-diklor-3-metil-piridin kao bijelu krutu tvar (589 mg, 72%). Opaženo je da 2,4-diklor-3-metil-piridin odmah sublimira u vakuumu.  $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ , 400 MHz)  $\delta$  8,15 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 2,50 (s, 3H). LRMS izračunato za  $C_6H_5Cl_2N$ : 160,98, nađeno: ( $MH^+$ ) 161,9.

Stupanj 2: Priprava 4-(2-klor-3-metil-pirimidin-4-iloksi)-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera

4-hidroksi-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester (0,496 mL, 2,90 mmola) se otpoči u bezvodnom dimetil-acetamidu (DMA, 5 mL), doda se NaH (60%-tra uljna disperzija, 116 mg, 2,90 mmola) i tu smjesu se miješa 45 min pri  $23^\circ C$ . Zatim se tu smjesu doda kap po kap 2,4-diklor-3-metil-piridin, koji se otpoči u bezvodnom DMA (4 mL). Tu smjesu se miješa 2 h pri  $23^\circ C$  i zatim grijе 15 h pri  $50^\circ C$ , nakon čega se smjesu razrjedi s  $Et_2O$  (140 mL), ispera s vodom (14 mL) i zatim dva puta sa zas. otop. NaCl (2 x 14 mL). Organski sloj se odvoji, osuši se s  $MgSO_4$  i otapalo se ispari u vakuumu, čime se dobije ulje koje se očisti vakuumskom kromatografijom upotrebom heksan-EtOAc, 75:25, v/v i zatim heksan-EtOAc, 50:50, v/v, čime se dobije 4-(2-klor-3-metil-pirimidin-4-il-oxi)-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester kao krutu tvar (223 mg, 27%).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8,09 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 3,61 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,91 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,24 (d, 6H). LRMS izračunata za  $C_{15}H_{21}ClN_2O_3$ : 312,12, nađeno: ( $MH^+$ ) 313,4.

Stupanj 3: Priprava 4-[2-(2-fluor-4-metansulfonil-fenil-amino)-3-metil-piridin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoј A118)

Spoј A118 u obliku slobodne baze pripravljen je na sličan način kao što je opisano u primjeru 9.64, s izmjenom da je umjesto  $Pd(OAc)_2$  upotrijebljen  $Pd_2dba_3$  i toluen umjesto dioksana, i reakcijsku smjesu se grie 4 h umjesto 2 h. Osim toga, ne vrši se nikakva obrada i reakcijsku smjesu se čisti izravno vakuumskom kromatografiju uz upotrebu heksan: $CH_2Cl_2$ : EtOAc (10:30:60, v/v), čime se dobije spoј A118 u obliku slobodne baze kao krutinu (166 mg, 51%).

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,24 (d,  $J = 6,2$  Hz, 6H), 1,86 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,50 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 4,75 (septet,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 4,92 (m, 1H), 6,74 (d,  $J = 6,1$  Hz, 1H), 7,65 (m, 3H), 8,00 (d,  $J = 6,5$  Hz, 1H). LRMS izračunata za  $C_{22}H_{28}FN_3O_5S$ : 465,17, nađeno: 466,5 ( $MH^+$ ).

10

**Primjer 9.89:**

Priprava 1-[4-(1-benzil-azetidin-3-iloksi)-6-(6-metansulfonil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-5-il]-etanona (spoј A61)

Spoј A61 je pripravljen u način sličan kao što je opisano u primjeru 9.37 upotrebom 1-benzil-azetidin-3-ola. Točna masa izračunata za  $C_{22}H_{23}N_5O_4S$  453,15, nađeno 489,6 ( $MH^+$ ).

**Primjer 9.90:**

Priprava 4-[5-acetil-6-(6-metansulfonil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izobutil estera (spoј A60)

20

Smjesu od 1-[4-(6-metansulfonil-piridin-3-ilamino)-6-(piperidin-4-iloksi)-pirimidin-5-il]-etanona (48 mg, 0,11 mmola), izobutilkloroformata (14,0 mL, 0,11 mmola) i trietilamina (45 mL, 0,34 mmola) u DMF-u (1,0 mL) se grie pod mikrovalnim zračenjem 3 minute pri 80°C. Sirovu smjesu se očisti pomoću HPLC, čime se dobije spoј A60 kao bijela kruta tvar (35 mg, 65%).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  0,97 (d, 6H), 1,82-1,92 (m, 2H), 2,10-2,19 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,37 (m, 2H), 3,89-3,96 (m, 5H), 5,59 (h, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,49-8,57 (m, 2H), 8,92 (d, 2H). Točna masa izračunata za  $C_{22}H_{29}N_5O_6S$  491,18, nađeno 492,3 ( $MH^+$ ).

**Primjer 9.91:**

Priprava 4-[5-metil-6-(4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoј A102)

Otopina 4-[6-(6-klor-4-metil-piridin-3-ilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izo-propil estera (223 mg, 0,53 mmola) u 4,5 mL morfolina reagira pod mikrovalnim zračenjem 16 sati pri 180°C. Smjesu se koncentrira i očisti pomoću HPLC, čime se dobije spoј A102 kao bijelu krutu tvar (200 mg, 74%).  $^1H$  NMR ( $MeOH-d_4$ , 400 MHz)  $\delta$  1,16-1,18 (d, 6H), 1,64-1,71 (m, 2H), 1,89-1,98 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 3,31-3,-38 (m, 2H), 3,61-3,-69 (m, 6H), 3,78-3,80 (m, 4H), 4,77-4,82 (m, 1H), 5,28-5,35 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,16 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $C_{24}H_{34}N_6O_4$  470,26, nađeno 471,4 ( $MH^+$ ).

**Primjer 9.92:**

Priprava 4-[5-metil-6-(2-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoј A91)

Otopina 4-[6-(6-klor-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izo-propil estera (613 mg, 1,46 mmola) u 15 mL morfolina reagira pod mikrovalnim zračenjem 14 sati pri 180°C. Smjesu se koncentrira i očisti pomoću HPLC, čime dobije se spoј A91 kao bijelu krutu tvar (427 mg, 58%).  $^1H$  NMR ( $MeOH-d_4$ , 400 MHz)  $\delta$  1,03-1,05 (d, 6H), 1,51-1,60 (m, 2H), 1,78-1,85 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,19-3,25 (m, 2H), 3,54-3,58 (m, 6H), 3,65-3,67 (m, 4H), 4,65-4,70 (m, 1H), 5,20-5,25 (m, 1H), 7,08-7,10 (d, 1H), 7,68-7,71 (d, 1H), 8,07 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $C_{24}H_{34}N_6O_4$  470,26, nađeno 471,3 ( $MH^+$ ).

**Primjer 9.93:**

Priprava 4-[5-amino-6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoј A120)

Smjesu od 4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (197 mg, 0,3 mmola), Zn u praha (2,4 mmola, 8 ekv.) i 1 mL zas. otopine  $NH_2Cl$  u 2 mL THF-a i 2 mL  $H_2O$  miješa se 25 minuta pri sobnoj temperaturi. Zn prah se odfiltrira preko celita i ispere s etil acetatom. Sirov proizvod se očisti kromatografijom na stupcu (heksan/etil acetat = 1/2,  $R_f = 0,44$ ), čime se dobije spoј A120 kao žuto ulje (100 mg, 71%).  $^1H$  NMR ( $DMSO-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  1,19 (d, 6H), 1,62-1,68 (m, 2H), 1,88-1,93 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,33-3,39 (m, 2H), 3,64-3,70 (m, 2H), 4,77 (sep, 1H), 5,28-5,29 (m, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,06 (t, 1H), 8,41 (sb, NH). Točna masa izračunata za  $C_{20}H_{26}FN_5O_5S$  467,2, nađeno 468,5 ( $MH^+$ ).

**Primjer 9.94:**

Priprava 1-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-butan-1-on (spoj A114)

5 Opći postupak tvorbe amida

HBTU (1,2 ekv., 24 mg) se otopi u DMF-u (0,5 mL) i doda se maslačnu kiselinu (1,2 ekv., 5,8 mL) i zatim diizopropil etil amin (2,2 ekv., 20,3 mL). Nakon približno 3 min, doda se (2-fluor-4-metansulfonil-fenil)-[5-metil-6-(piperidin-4-iloksi)-pirimidin-4-il]-amin (0,053 mmola) i miješa se preko noći pri sobnoj temperaturi. Reakcijsku smjesu se filtrira kroz 0,1 mm filter za štrcaljku i očisti se pomoću prep-LCMS. Frakcije se smrznu i liofiliziraju u kruti proizvod. Točna masa: 450,2, nađeno: 451,3 ( $\text{MH}^+$ ).

**Primjer 9.95:**

Priprava 1-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-pentan-1-on (spoj A115)

15 Spoj A115 je pripravljen na sličan način kao što je opisano u primjeru 9.94. Točna masa: 464,2, nađeno: 465,4 ( $\text{MH}^+$ ).

**Primjer 9.96:**

Priprava 1-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-3-metil-butan-1-on (spoj A116)

Spoj A116 je pripravljen na sličan način kao što je opisano u primjeru 9.94. Točna masa: 464,2, nađeno: 465,6 ( $\text{MH}^+$ ).

**Primjer 9.97:**

Priprava 4-{6-[2,5-difluor-4-(2-metoksi-etoksi)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoj A105)

Spoj A105 je dobiven na sličan način kao što je opisano u primjeru 9.71 kao kruta tvar (TFA sol, 222,5 mg, 16%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,23-1,25 (d,  $J = 6,32$  Hz, 6H), 1,72-1,79 (m, 2H), 1,88 (s, 3H), 1,95-2,00 (m, 2H), 3,34-3,41 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,71-3,77 (m, 4H), 4,14-4,16 (m, 2H), 4,87-4,96 (sep,  $J = 6,32$  Hz, 1H), 5,31-5,37 (m, 1H), 6,79-6,84 (dd,  $J = 11,62, 7,58$  Hz, 1H), 7,50-7,55 (dd,  $J = 11,62, 7,58$  Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,56 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_5$  480,22, nađeno 481,3 ( $\text{MH}^+$ ).

**Primjer 10**

35 Sinteza spojeva predloženog izuma

**Primjer 10.1:**

Priprava 4-[6-(4-metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-karboksilna kiselina terc-butil estera (spoj B1)

40 Opći postupak za dodavanje amina pirimidinu

(6-klor-5-nitro-pirimidin-4-il)-(4-metansulfonil-fenil)-amin (132 mg, 0,4 mmola), 4-amino-piperidin-1-karboksilna kiselina terc-butil ester (0,4 mmola, 1 ekv.) i  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,4 mmole, 1 ekv.) se otopi u DMF-u i smjesu se miješa 1 sat pri 60°C. Krajnji proizvod se istaloži s vodom čime, se dobije spoj B1 kao žuta kruta tvar (152 mg, 77%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 10,8 (s, 1H), 9,18 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,85 (d, 2H), 4,39-4,32 (m, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,95-2,90 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,57-1,50 (m, 2H), 1,46 (s, 9H). Točna masa izračunata za  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$  492,18, LCMS (ESI) m/z 493,4 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100%).

**Primjer 10.2:**

50 Priprava N-(4-metansulfonil-fenil)-5-nitro-N'-piperidin-4-il-pirimidin-4,6-diamina (spoj B2)

Opći postupak deprotekcije

Smjesu spoja B1 i 4 M HCl u dioksanu se miješa preko noći pri 40°C i koncentrira. Suvišak HCl se ispari s izopropil alkoholom, čime se dobije spoj B2 kao žuta kruta tvar (261 mg, 97%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 10,9 (s, 1H), 8,96 (d, 2H), 8,17 (s, 1H), 7,84 (d, 4H), 4,40-4,37 (m, 1H), 3,25-3,22 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,01-2,93 (m, 2H), 2,04-2,01 (m, 2H), 1,88-1,78 (m, 2H). Točna masa izračunata za  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$  392,13, LCMS (ESI) m/z 393,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100%).

**Primjer 10.3:**

Priprava 1-[4-(6-(4-metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-il]-etanona (spoј B3)

Opći postupak acetiliranja

Smjesu od spoja B2 i acetil klorida se miješa 2 sata pri 180°C i u mikrovalnom sintetizeru, čime se dobije spoј B3 kao žuta kruta tvar (10 mg, 18%).  $^1\text{H}$  (400 MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9,06 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,70 (d, 2H), 4,42-4,37 (m, 1H), 4,35-4,30 (m, 1H), 3,74-3,71 (m, 1H), 3,19-3,13 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,82-2,76 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 2,00-1,97 (m, 2H), 1,46-1,37 (m, 2H). Točna masa izračunata za  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$  434,14, LCMS (ESI) m/z 435,4 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100%).

10

**Primjer 10.4:**

Priprava 1-[4-(6-(4-metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (spoј B4)

Spoј B4 je pripravljen na sličan način kao što je gore opisano kao žuta kruta tvar (7 mg, 11%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9,16 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,82 (d, 2H), 4,48-4,42 (m, 1H), 4,35-4,32 (m, 2H), 3,07-3,04 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,10-2,08 (m, 2H), 1,55-1,46 (m, 2H), 1,24 (s, 9H). Točna masa izračunata za  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$  476,18, LCMS (ESI) m/z 477,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100%).

15

4-([6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-izopropil-amino)-metil)-piperidin-1-karboksilna kiselina terc-butil ester (spoј B5)

Spoј B5 je pripravljen na sličan način kao što je opisano u primjeru 10.1 kao kruta tvar (24 mg, 23%). Točna masa izračunata za  $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{FN}_5\text{O}_4\text{S}$  535,2, nađeno 536,4 ( $\text{MH}^+$ ).

20

**Primjer 11**  
Sinteza spojeva predloženog izuma

Primjer 11.1:

25

Priprava 4-[6-(2-fluor-4-morfolin-4-il-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoј C3)

Smjesu od 4-[6-(4-brom-2-fluor-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izo-propil estera (spoј C130, 500 mg, 1,07 mmole), morfolina (121 mg, 1,39 mmola), paladijevog acetata (3 mg, 0,011 mmola), bifenil-2-il-di-terc-butil-fosfana (4 mg, 0,012 mmola) i natrijevog *t*-butokksida (257 mg, 2,14 mmola) u dioksanu (3 mL) grijе se pod mikrovalnim zračenjem 1 sat pri 150°C. Sirovu smjesu se očisti pomoću HPLC, čime se dobije spoј C3 kao žuto ulje (235 mg, 46%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,28 (d,  $J = 6,3$  Hz, 6H), 1,81-1,85 (m, 2H), 1,99-2,04 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 3,44-3,47 (m, 2H), 3,49-3,51 (m, 4H), 3,73-3,78 (m, 2H), 4,08-4,10 (m, 2H), 4,95 (sep,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 5,35-5,37 (m, 1H), 7,25 (d,  $J = 10,1$  Hz, 2H), 7,32 (t,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 8,26 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{FN}_4\text{O}_5$  474,2, nađeno 475,4 ( $\text{MH}^+$ ).

40

**Primjer 11.2:**

Priprava (6-amino-piridin-3-il)-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-metanona (spoј C5)

45

6-amino-nikotinska kiselina (21,5 mg, 0,155 mmola), HATU (59 mg, 0,155 mmola) i trietilamin (0,05 mL, 0,359 mmola) se pomiješaju u DMF-u i miješaju se 20 min pri sobnoj temperaturi. Zatim se doda 4-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-6-(piperidin-4-iloksi)-pirimidin i smjesu se miješa 2 h pri sobnoj temperaturi. Sirovo se očisti pomoću HPLC, čime se dobije spoј C5 kao žuta kruta tvar (67 mg, 90,7%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,88-1,87 (m, 2H), 1,99-2,01 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 3,58-3,60 (m, 2H), 3,77-3,78 (m, 2H), 5,37-5,41 (m, 1H), 6,78-6,82 (d, 1H), 7,33-7,38 (m, 1H), 7,69-7,74 (m, 2H), 7,87-7,96 (m, 2H), 8,14 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_5\text{S}$  501,15, nađeno 502,4 ( $\text{MH}^+$ ).

**Primjer 11.3:**

55

Priprava 4-[5-etyl-6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoј C6)

Stupanj 1: Priprava 4-(6-klor-5-etyl-pirimidin-4-iloksi)-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera  
U otopina 4,6-diklor-5-etyl-pirimidina (1 g, 5,65 mmolova) i 4-hidroksi-piperidin-1-karboksilna kiselina izo-propil estera (1,05 g, 5,65 mmolova) u suhom THF-u pod dušicom pri 0°C doda se kap po kap kalijev *terc*-butoksid (1M otopina u THF-u, 6,78 mL). Reakcijsku smjesu se miješa 30 min pri sobnoj temperaturi. Smjesu se razrjedi s vodom i

ekstrahira s EtOAc (3x). Organski sloj se ispere s vodom, sa zas. NH<sub>4</sub>Cl i sa zas. otop. NaCl, zatim se osuši preko natrijevog sulfata i koncentrira pod vakuumom. Dobiveno ulje se očisti pomoću HPLC, čime se dobije 4-(6-klor-5-etil-pirimidin-4-iloksi)-piperidin-1-karboksilna kiselina izo-propil ester (0,74 g, 39,8%) kao bezbojno ulje. Točna masa izračunata za C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 327,13, nađeno 328,2 (MH<sup>+</sup>).

5 Stupanj 2: Priprava 4-[5-etyl-6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoj C6)  
 10 4-(6-klor-5-etyl-pirimidin-4-iloksi)-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester (50 mg, 0,152 mmola), 2-fluor-4-metansulfonil-fenol (43,5 mg, 0,228 mmola) i natrijev hidrid (60%-tna disperzija u mineralnom ulju, 7,28 mg, 0,182 mmola) se otope u DMSO-u (2 mL) i smjesu se grije pod mikrovalnim zračenjem 1 h pri 150°C. Sirovo se razrijedi s vodom i ekstrahira s etil acetatom. Organski sloj se koncentrira i ostatak se očisti pomoću HPLC, čime se dobije spoj C6 (20,3 mg, 27,6%) kao bijeli prah. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1,13 (t, J=7,33 Hz, 3H), 1,18 (d, J=6,32 Hz, 6H), 1,72-1,76 (m, 2H), 1,89-1,94 (d, 2H), 2,64 (q, J=7,33 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 3,35-3,41 (m, 2H), 3,63-3,66 (m, 2H), 4,85-4,88 (m, 1H), 5,25-5,32 (m, 1H), 7,35-7,37 (m, 1H), 7,69-7,74 (m, 2H), 8,13 (s, 1H). Točna masa izračunata za C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S 481,17, nađeno 482,4 (MH<sup>+</sup>).

#### Primjer 11.4:

Priprava 4-{6-[6-(2-izopropoksi-ethylamino)-2-metil-piridin-3-iloksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoj C10)

20 Smjesu od 4-[6-(6-klor-2-metil-piridin-3-iloksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (60 mg, 0,143 mmola), paladijevog acetata (12 mg, 0,05 mmola), 2,8,9-triizobutil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfabiciklo[3,3,3]undekana (5 mL, 0,015 mmola), 2-izo-propoksi-ethylamina (35 mL, 0,28 mmola) i natrijevog *terc*-butoksida u 1,5 mL dioksana grije se pod mikrovalnim zračenjem 1 sat pri 120°C. Smjesu se očisti pomoću HPLC, čime se dobije spoj C10 kao žuto-smeđu krutu tvar (TFA sol, 44,1 mg, 51%). <sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>, 400 MHz) δ 1,01-1,03 (d, 6H), 1,09-1,11 (d, 6H), 1,58-1,63 (m, 2H), 1,82-1,90 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 3,22-3,30 (m, 2H), 3,46-3,63 (m, 7H), 4,70-4,75 (m, 1H), 5,21-5,27 (m, 1H), 6,82-6,85 (d, 1H), 7,60-7,62 (d, 1H), 8,01 (s, 1H). Točna masa izračunata za C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> 487,28, nađeno 488,6 (MH<sup>+</sup>).

#### Primjer 11.5:

Priprava 4-{6-[6-(2-hidroksi-ethylsulfanil)-2-metil-piridin-3-iloksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil esters (spoj C12)

30 Smjesu od 4-[6-(6-klor-2-metil-piridin-3-iloksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (835 mg, 1,98 mmola) i kalijevog karbonata (305 mg, 2,2 mmola) u 3 mL 2-merkapto-etanola miješa se u mikrovalnom sintetizeru pri 80°C. Nakon 17 sati, smjesu se nastavi miješati 30 minuta pri 100°C i zatim 30 minuta pri 120°C. Smjesu se očisti pomoću HPLC i kromatografijom na stupcu (heksan/AcOEt), čime se dobije spoj C12 kao bijelu krutu tvar (16,4 mg, 2%). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1,07-1,09 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,68-1,78 (m, 2H), 1,90-1,99 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,23-3,25 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,32-3,38 (m, 2H), 3,68-3,71 (m, 2H), 3,91-3,94 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 4,84-4,90 (m, 1H), 5,24-5,30 (m, 1H), 7,12-7,21 (m, 2H), 8,12 (s, 1H). Točna masa izračunata za C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S 462,19, nađeno 463,3 (MH<sup>+</sup>).

#### Primjer 11.6:

Priprava 4-[5-metil-6-(2-metil-6-pentil-piridin-3-iloksi)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoj C15)

45 U otopinu 4-[6-(6-klor-2-metil-piridin-3-iloksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (75,1 mg, 0,140 mmola) i željeznog (III) acetilacetonata (3,1 mg, 0,0088 mmola) u 1 mL THF-a i 0,1 mL NMP-a, doda se 2M otopinu pentilmagnezijevog bromida u dietil eteru (135 ml, 0,275 mol). Nakon miješanja nekoliko sati pri sobnoj temperaturi, smjesu se očisti pomoću HPLC, čime dobije se spoj C15 kao ulje (TFA sol, 1,8 mg, 2%). Točna masa izračunata za C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> 456,27, nađeno 457,4 (MH<sup>+</sup>).

#### Primjer 11.7:

Priprava 1-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-butan-2-ona (spoj C93)

55 4-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-6-(piperidin-4-iloksi)-pirimidin hidrokloridnu sol (42 mg, 0,1 mmola), 1-brom-butan-2-on (0,1 mmola, 1 ekv.) i trietil-amin (0,2 mmola, 2 ekv.) se otope u DMF-u (1 mL) i zatim se miješaju pri sobnoj temperaturi preko noći. Sirovo se profiltrira i zatim se očisti pomoću prep-LCMS 5-95%, čime se dobije spoj C93 kao ulje (39,6 mg, 88 %). Točna masa izračunata za C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S 451,2, nađeno 452,3 (MH<sup>+</sup>).

**Primjer 11.8:**

Priprava 4-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-6-[1-(2-piridin-3-il-etil)-piperidin-4-iloksi]-pirimidina (spoj C18)

Smjesu od 4-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-6-(piperidin-4-iloksi)-pirimidin (100 mg, 0,24 mmola), toluen-4-sulfonska kiselina 2-piridin-3-il-etil estera (133 mg, 0,48 mmola) i trietilamina (167 mL, 1,2 mmola) u DMF-u (2 mL) grijе se pod mikrovalnim zračenjem 60 min pri 150°C. Sirovu smjesu se koncentrira u vakuumu i očisti pomoću HPLC, čime se dobije spoj C18 kao ulje (15 mg, 13%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  2,15 (s, 3H), 2,18-2,38 (m, 4H), 3,04 (s, 3H), 3,07-3,22 (m, 2H), 3,29-3,43 (m, 4H), 3,44-3,65 (m, 2H), 5,43-5,51 (m, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,67-7,79 (m, 3H), 8,11 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,91 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{O}_4\text{S}$  486,56, nađeno 487,4 ( $\text{MH}^+$ ).

10

**Primjer 11.9:**

Priprava 2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-1-(4-trifluormetoksi-fenil)-etanona (spoj C21)

Spoj C21 je pripravljen sličnim postupkom kao što je opisano u primjeru 11.7 i očišćen pomoću preparativne HPLC.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  2,22 (s, 3H), 2,33 (m, 2H), 2,48 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,69 (m, 4H), 4,78 (s, 2H), 5,58 (m, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,44 (t, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,99 (d, 2H), 8,22 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$  583,14, nađeno 584,3 ( $\text{MH}^+$ ).

**Primjer 11.10:**

Priprava 4-{6-[6-(2-metoksi-etansulfonil)-2-metil-piridin-3-iloksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoj C24)

Otopinu 4-{6-(2-metoksi-ethylsulfanil)-2-metil-piridin-3-iloksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (8,8 mg, 0,0185 mmola) u 1 mL metilen klorida se ohladi u ledenoj kupelji i doda se 3-klorperoksibenzojevu kiselini (9,4 mg, 0,038 mmola). Nakon miješanja jedan sat u ledenoj kupelji, smjesu se razrijedi s vodenom otopinom bikarbonata i očisti pomoću HPLC, čime dobije se spoj C24 kao bijelu krutu tvar (TFA sol, 7,6 mg, 66%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{MeOH-d}_4$ , 400 MHz)  $\delta$  1,22-1,23 (d, 6H), 1,70-1,80 (m, 2H), 1,95-2,02 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 3,35-4,45 (m, 2H), 3,64-3,66 (t,  $J = 5,9$  Hz, 3H), 3,70-3,76 (m, 4H), 4,82-4,88 (m, 1H), 5,35-5,39 (m, 1H), 7,72-7,75 (d,  $J = 8,36$  Hz, 1H), 8,13 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$  508,20, nađeno 509,4 ( $\text{MH}^+$ ).

**Primjer 11.11:**

Priprava 4-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-6-[1-(3-izopropil-[1,2,4]oksadijazol-5-il)-piperidin-4-il-oksi]-5-metil-pirimidina (spoj C27)

**Stupanj 1: Priprava *N*-hidroksi-izobutiramidina**

Otopinu izobutironitrila (276 g, 4,0 mol) u EtOH (2,0 L) se pomiješa s hidrosilaminom (50%-tna vodena otopina, 1,1 L, 16 molova) i refluktira se 5 h. Otapalo se zatim odstrani u vakuumu i preostalu vodu se azeotropno odstrani s toluenom. Ostatak se zatim preuzme u  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , osuši se preko  $\text{MgSO}_4$  i otašalo se odstrani, čime se dobije bijelu krutu tvar (402 g, 98%-tno iskorištenje).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,94 (br s, 1 H), 4,55 (br s, 2 H), 2,47 (m, 1 H), 1,20 (d, 6 H,  $J = 7,1$  Hz).

**Stupanj 2: Priprava 1-cijano-4-hidroksipiperidina**

Trogrlu tikvicu od 5 litara se opremi s mehaničkom mješalicom, povratnim hladilom i lijevkom za dodavanje praha. Kroz lijevak za dodavanje praha uz miješanje se doda natrijev bikarbonat (840 g, 10 mmolova) i zatim vodu (pribl. 300-400 mL) postupno uz snažno miješanje, čime se dobije gustu ujednačenu kašu. Bocu se zatim stavi u ledenu kepelj i doda se otopinu 4-hidroksipiperidina (506 g, 5,00 molova) u  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,0 L) i sadržaj se snažno miješa uz hlađenje. Kap po kap tijekom 2 h doda se otopinu cijanogenog bromida (640 g, 6,0 molova) u  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (600 mL) i miješanje se nastavi još 30 min. Ledenu kupelj se odstrani i mehaničku mješalicu se zamijeni s magnetskom mješalicom, i reakcijsku smjesu se miješa 16 h. Tikvicu se ponovno stavi pod mehaničku mješalicu i doda se natrijev karbonat (100 g) da se osigura potpunu neutralizaciju. Doda se  $\text{MgSO}_4$  (500 g) i snažno miješanje se nastavi još 15 min. Dobivenu suspenziju se profiltrira i ispere sa  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2,0 L). Nakon odstranjivanja otašala dobije se svjetlo jantarno viskozno ulje, čime se dobije 1-cijano-4-hidroksipiperidin (574 g, 91 %-tno iskorištenje).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,80 (m, 1 H), 3,39 (m, 2 H), 3,05 (m, 2 H), 1,87 (m, 2 H), 1,70 (br s, 1 H), 1,62 (m, 2 H), MS  $m/z$  212,1 ( $\text{M}^+$ ).

55

**Stupanj 3: Priprava 1-(3-izopropil-[1,2,4]oksadijazol-5-il)-piperidin-4-ola**

Prema inaćici postupka koji su opisali Yarovenko et al, (Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci. 1991, 40, 1924)  $\text{ZnCl}_2$  (1 N u eteru, 120 mL, 120 mmolova) doda se kap po kap tijekom 15 min u s magnetskom mješalicom miješanu otopinu N-hidroksi-izobutiramidina (12,2 g, 120 mmolova) i 4-hidroksi-piperidin-1-karbonitrila (12,6 g, 100 mmolova) u etil acetatu (500 mL). Talog nastane neposredno nakon dodatka i tada se štapić za miješanje immobilizira u matrici, zbog čega reakcijsku smjesu treba ručno mučkati tijekom dalnjeg dodavanja. Nakon stajanja 15 min, tekućinu iznad taloga se

dekantira i profiltrira, a ostatak se ispere dva puta s eterom, čime se dobije tvrdi bijeli talog koji se skupi filtracijom. Taj materijal se preuzeće u kone. HCl (50 mL), razrijedi se na 4 N s EtOH (100 mL) i refluktira se 1 h. Kad se ohladi, bijeli talog se odstrani filtracijom i zatim se filtrat smanji na 50 mL i razrijedi sa 100 mL vode. Doda se toliko krutog Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> da se dobije bazičnu smjesu, zatim se doda CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i dobivenu smjesu se profiltrira i ispere sa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Organski ekstrakt se odvoji, osuši preko MgSO<sub>4</sub> i otapalo se odstrani, čime se dobije viskozno jantarno ulje kao 1-(3-izopropil-[1,2,4]-oksadiazol-5-il)-piperidin-4-ol (15,0 g, 71%-tno iskorištenje): <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3,95 (m, 3 H), 3,37 (m, 2 H), 2,88 (m, 1 H), 2,34 (br s, 1 H), 1,93 (m, 2 H), 1,63 (m, 2 H), 1,28 (d, 6 H, J = 7,1 Hz), MS m/z 212,3 (M<sup>+</sup>).

Stupanj 4: Priprava 4-klor-6-[1-(3-izopropil-[1,2,4]-oksadiazol-5-il)-piperidin-4-iloksi]-5-metil-pirimidina

U otopinu 1-(3-izopropil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-piperidin-4-ola (3,65 g, 17 mmolova) i 4,6-diklor-5-metil pirimidina (2,83 g, 17 mmolova) u THF-u (70 mL) doda se kap po kap 1M kalijev-t-butoksid u THF-u (16 mL, 16 mmolova). Smjesu se miješa 10 min pri sobnoj temperaturi. Sirovu smjesu se očisti kromatografijom na stupcu silika gela s heksan/etyl acetatom (3:1 v/v), čime se dobije 4-klor-6-[1-(3-izopropil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-piperidin-4-iloksi]-5-metil-pirimidin kao kruta tvar (4,15 g, 71 %). Točna masa izračunata za C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> 337,13, nađeno 338,2 (MH<sup>+</sup>).

Stupanj 5: Priprava 4-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-6-[1-(3-izopropil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-piperidin-4-iloksi]-5-metil-pirimidin (spoj C27)

Smjesu od 4-klor-6-[1-(3-izopropil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-piperidin-4-iloksi]-5-metilpirimidina (756 mg, 2,24 mmola), 2-fluor-4-metansulfonil-fenola (635 mg, 3,33 mmola) i natrijevog hidrida, 60%-tna disperzija u mineralnom ulju (232 mg, 5,81 mmolova) u DMAA-u (30 mL) se podijeli u dvije mikrovalne boćice od 20 mL i grije se pod mikrovalnim zračenjem 1 sat pri 150°C. Sirovu smjesu se očisti pomoću HPLC, čime se dobije spoj C27 kao kruta tvar (TFA sol, 75,5 mg, 5,6%). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1,28-1,31 (d, J = 6,32 Hz, 6H), 1,96-2,02 (m, 2H), 2,08-2,15 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,91-2,98 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 3,65-3,71 (m, 2H), 3,82-3,89 (m, 2H), 5,42-5,46 (m, 1H), 7,41-7,44 (m, 1H), 7,77-7,81 (m, 2H) 8,21 (s, 1H). Točna masa izračunata za C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S 491,16, nađeno 492,3 (MH<sup>+</sup>).

Primjer 11.12:

Priprava 4-(6-{2-fluor-4-[(2-hidroksi-ethyl-karbamoil)-metil]-fenoksi}-5-metil-pirimidin-4-iloksi)-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoj C31)

Spoj C31 je dobiven na sličan način kao što je opisano u primjeru 11.36 kao kruta tvar (39 mg, 24%). <sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>, 400 MHz) δ 1,20 (d, 6H), 1,63-1,72 (m, 2H), 1,89-1,99 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 3,19-3,26 (m, 3H), 3,33-3,43 (m, 2H), 3,44-3,56 (m, 4H), 3,64-3,73 (m, 2H), 4,80 (s, 1H), 5,30 (h, 1H), 7,02-7,16 (m, 3H), 8,03 (s, 1H). Točna masa izračunata za C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>6</sub> 490,52, nađeno 491,4 (MH<sup>+</sup>).

Primjer 11.13:

Priprava 4-[6-(5-jod-piridin-2-iloksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoj C34)

Smjesu od 4-(6-klor-5-metil-pirimidin-4-iloksi)-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (1,02 g, 3,25 mmola), 2-hidroksi-5-jodpiridina i kalijevog karbonata (903 mg, 6,53 mmolova) u 15 mL DMF-a grije se pod mikrovalnim zračenjem 1 sat pri 150°C. Smjesu se očisti pomoću HPLC, čime dobije se spoj C34 (TFA sol, 177 mg, 9%) kao bijelu krutinu. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1,24-1,25 (d, 6H), 1,75-1,83 (m, 2H), 1,97-2,03 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 3,40-3,45 (m, 2H), 3,71-3,79 (m, 2H), 4,91-4,97 (m, 1H), 5,33-5,39 (m, 1H), 6,93-6,95 (d, 1H), 8,04-8,07 (dd, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,51-8,52 (d, 1H), Točna masa izračunata za C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>IN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> 498,08, nađeno 499,2 (MH<sup>+</sup>).

Primjer 11.14:

Priprava 4-(6-{2-fluor-4-[N-(2-izopropoksi-ethyl)-karbamimidoil]-fenoksi}-5-metilpirimidin-4-iloksi)-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoj C36) i 4-[6-(4-karbamoil-2-fluor-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoj C139)

Stupanj 1: Priprava 4-[6-(2-fluor-4-fenilsulfanil-karbon-imidoil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera

Smjesu od 4-[6-(4-cijano-2-fluor-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izo-propil estera (TFA sol, 109 mg, 0,21 mmola) i tiofenola (27 ml, 0,21 mmola) u Et<sub>2</sub>O (1 mL) miješa se 30 min u ledenoj kupelji pod atmosferom HBr-a. Sirov spoj se koristi za slijedeći stupanj bez daljnog čišćenja. Točna masa izračunata za C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S 524,19, nađeno 525,3 (MH<sup>+</sup>).

Stupanj 2: Priprava 4-(6-{2-fluor-4-[N-(2-izopropoksi-ethyl)-karbamimidoil]-fenoksi}-5-metil-pirimidin-4-iloksi)-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoj C36) i 4-[6-(4-karbamoil-2-fluor-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoj C139)

Smjesu od 4-[6-(2-fluor-4-fenilsulfanilkarbonimidoil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (108,4 mg, 0,21 mmola) i 2-aminoetil izopropil etera (101 ml, 0,83 mmola) u MeOH (2 mL) miješa se 30 min pri sobnoj temperaturi. Doda se još 2-aminoetil izopropil etera (2 mL, 16,3 mmolova) i smjesu se miješa 10 min pri 70°C. Sirovu smjesu se očisti pomoću HPLC, čime se dobije spoj C36 kao krutu tvar (TFA sol, 19,6 mg, 15%) i spoj C139 kao krutu tvar, kao sporedni proizvod (TFA sol, 23,7 mg, 21%). Spoj C36:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,13-1,20 (m, 6H), 1,26-1,27 (d, 6H), 1,78-1,80 (m, 2H), 1,98-1,99 (m, 2H), 2,19-2,20 (d, 3H), 2,82 (s, 5H), 3,39-3,46 (m, 3H), 3,68-3,79 (m, 4H), 4,92-4,95 (m, 1H), 5,34-5,35 (m, 1H), 7,38-7,44 (m, 1H), 7,68-7,71 (t, 1H), 8,13-8,19 (d, 1H). Točna masa izračunata za spoj C36,  $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{FN}_5\text{O}_5$  517,27, nađeno 518,5 ( $\text{MH}^+$ ) i za spoj C139, točna masa izračunata za  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_5$  432,18, nađeno 433,1 ( $\text{MH}^+$ ).

10

**Primjer 11.15:**

Priprava 4-[6-(4-karboksi-2-fluor-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoј C38)

15

Smjesu od 4-(6-klor-5-metil-pirimidin-4-iloksi)-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (300 mg, 0,96 mmol), 2 (150 mg, 0,96 mmola) i kalijevog karbonata (160 mg, 1,15 mmola) u DMSO-u se grije pod mikrovalnim zračenjem 4 sata pri 160°C. Smjesu se očisti pomoću HPLC, čime se dobije spoј C38 (200 mg, 48%) kao krutu tvar i spoј C9 kao sporedni proizvod. Spoj C38:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{MeOH-d}_4$ , 400 MHz)  $\delta$  1,15 (d, 6H), 1,64-1,67 (m, 2H), 1,88-1,92 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 3,29-3,31 (m, 2H), 3,62-3,66 (m, 2H), 4,72-4,78 (m, 1H), 5,25-5,28 (m, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,02 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_6$  433,2, nađeno 434,3 ( $\text{MH}^+$ ). Spoj C9: Točna masa izračunata za  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_4$  389,2, nađeno 390,3 ( $\text{MH}^+$ ).

20

**Primjer 11.16:**

Priprava 4-(4-brom-2-fluor-fenoksi)-6-[1-(3-izopropil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-piperidin-4-iloksi]-5-metil-pirimidina (spoј C40)

25

Smjesu od 4-klor-6-[1-(3-izopropil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-piperidin-4-iloksi]-5-metilpirimidina (1,51 g, 4,46 mmola), kalijevog karbonata (1,25 g, 9,03 mmola) i 4-brom-2-fluorfenola (1,11 g, 5,82 mmola) u 15 mL DMF-a se grije u mikrovalnom sintetizeru 1 sat pri 150°C. Smjesu se očisti pomoću kromatografije na stupcu silika gela s heksan/etil acetatom 3:1 v/v, čime dobije se spoј C40 kao ulje (1,05 g, 48%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,20-1,22 (d, 6H), 1,83-1,91 (m, 2H), 1,98-2,05 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,77-2,87 (m, 1H), 3,53-3,59 (m, 2H), 3,74-3,80 (m, 2H), 5,31-5,36 (m, 1H), 6,99-7,03 (m, 1H), 7,22-7,29 (m, 2H), 8,13 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{BrFN}_5\text{O}_3$  491,1, nađeno 492,4 ( $\text{MH}^+$ ).

35

**Primjer 11.17:**

Priprava 4-[6-(5-metansulfonil-piridin-2-il-oksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoј C42)

40

Smjesu od 4-[6-(5-jod-piridin-2-iloksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izo-propil estera (TFA sol, 35,1 mg, 0,07 mmola), natrijevog metansulfonata (21,4 mg, 0,21 mmola), bekrenog(I) trifluor-metansulfonat benzen kompleksa (3,5 mg, 0,007 mmola) i N,N'-dimetil-etan-1,2-diamina u 1,5 mL DMSO-a grije se pod mikrovalnim zračenjem 30 minuta pri 160°C. Smjesu se očisti pomoću HPLC, čime dobije se spoј C42 kao bijelu krutinu (TFA sol, 11,5 mg, 30%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{MeOH-d}_4$ , 400 MHz)  $\delta$  1,21-1,22 (d, 6H), 1,71-1,79 (m, 2H), 1,96-2,07 (m, 5H), 3,16 (s, 3H), 3,35-4,42 (m, 2H), 3,80-3,87 (m, 2H), 4,80-4,86 (m, 1H), 5,38-5,42 (m, 1H), 7,32-7,34 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,35-8,37 (dd, 1H), 8,69 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$  450,16, nađeno 451,4 ( $\text{MH}^+$ ).

45

**Primjer 11.18:**

Priprava 4-{6-[6-(2-hidroksi-etylarnimo)-2-metil-piridin-3-iloksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoј C43)

50

U otopina od 4-{6-[2-metoksi-etylarnimo)-2-metil-piridin-3-iloksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (TFA sol, 87 mg, 0,152 mmola) u metilen kloridu doda se trimetilsilil jodid (300 ml, 1,5 mmola). Nakon miješanja 3 sata pri sobnoj temperaturi, smjesu se razrijedi s metanolom i očisti pomoću HPLC, čime dobije se spoј C43 kao bijelu krutu tvar (TFA sol, 40,6 mg, 48%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{MeOH-d}_4$ , 400 MHz)  $\delta$  1,22-1,23 (d,  $J = 6,2$  Hz, 6H), 1,69-1,77 (m, 2H), 1,94-2,02 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 3,32-3,40 (m, 2H), 3,52-3,55 (t,  $J = 5,1$  Hz, 2H), 3,70-3,80 (m, 4H), 4,84-4,88 (m, 1H), 5,34-5,38 (m, 1H), 6,93-6,95 (d,  $J = 9,6$  Hz, 1H), 7,70-7,73 (d,  $J = 9,6$  Hz, 1H), 8,13 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_5$  445,23, nađeno 446,3 ( $\text{MH}^+$ ).

**Primjer 11.19:**

Priprava 4-[5-ciklopropil-6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoj C44)

5 Stupanj 1: Priprava 4-(6-klor-5-ciklopropil-pirimidin-4-il-oksi)-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera U otopinu 4,6-diklor-5-ciklopropil-pirimidina (700 mg, 3,70 mmola) i 4-hidroksipiperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (636,6 mg, 3,70 mmola) u suhom THF-u pod duškom pri 0°C doda se kap po kap kalijev terc-butoksid (1M otopina u THF-u, 4,45 mL) Reakcijsku smjesu se miješa 30 min pri sobnoj temperaturi. Smjesu se razrijedi s vodom i ekstrahira s EtOAc (3x). Organski sloj se ispere s vodom, sa zas. NH<sub>4</sub>Cl i zas. otop. NaCl, zatim se osuši preko natrijevog sulfata i koncentrira pod vakuumom. Dobiveno ulje se očisti pomoću vakuumskе kromatografije (0-20% EtOAc/heksan), čime se dobije 4-(6-klor-5-ciklopropil-pirimidin-4-iloksi)-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester (0,927 g, 73,7%) kao bezbojno ulje. Točna masa izračunata za C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>CIN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 339,13, nađeno 340,3 (MH<sup>+</sup>).

10 Stupanj 2: Priprava 4-[5-ciklopropil-6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoj C44)

15 4-(6-klor-5-ciklopropil-pirimidin-4-iloksi)-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester (200 mg, 0,588 mmola), 2-fluor-4-metansulfonil-fenol (168 mg, 0,883 mmola) i natrijev hidrid (60%-tna disperzija u mineralnom ulju, 53 mg, 1,325 mmola) se otope u DMSO-u (2 mL) i smjesu se miješa pod duškom 10 min pri sobnoj temperaturi. Smjesu se zatim grije pod mikrovalnim zračenjem 1 h pri 150°C. Sirovo se razrijedi s vodom i ekstrahira s EtOAc (3x). Organski sloj se koncentrira i ostatak se očisti pomoću HPLC, čime se dobije spoj C44 (51 mg, 14,3%) kao ulje. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 0,90-0,97 (m, 2H), 1,01-1,06 (m, 2H), 1,23-1,27 (d, J = 6,06 Hz, 6H), 1,76-1,91 (m, 2H), 1,92-2,02 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,46-3,55 (m, 2H), 3,63-3,72 (m, 2H), 4,87-4,98 (m, 1H), 5,32-5,39 (m, 1H), 7,36-7,42 (m, 1H), 7,73-7,80 (m, 2H), 8,17 (s, 1H). Točna masa izračunata za C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S 493,17, nađeno 494,5 (MH<sup>+</sup>).

**Primjer 11.20:**

Priprava 4-{6-[6-(2-metansulfonil-etilamino)-2-metil-piridin-3-iloksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoj C46)

Primjenom sličnog postupka kao što je opisano u primjeru 11.4 za pripravu spoja C10, spoj C46 je dobiven kao žuto-smeđa kruta tvar (TFA sol, 27,0 mg, 30%). <sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>, 400 MHz) δ 1,05-1,06 (d, 6H), 1,64-1,72 (m, 2H), 1,88-1,97 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 3,29-3,37 (m, 2H), 3,43-3,46 (t, 2H), 3,65-3,71 (m, 2H), 3,86-3,89 (t, 2H), 4,78-4,82 (m, 1H), 5,29-5,33 (m, 1H), 6,90-6,92 (d, 1H), 7,72-7,74 (d, 1H), 8,07 (s, 1H). Točna masa izračunata za C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S 507,22, nađeno 508,6 (MH<sup>+</sup>).

**Primjer 11.21:**

Priprava 1-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-5-metil-heksan-1-ona (spoj C121)

4-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-6-(piperidin-4-iloksi)-pirimidin (42 mg, 0,1 mmola), 5-metil-heksanska kiselina (0,12 mmola, 1,2 ekv.), HATU (0,12 mmola, 1,2 ekv.) i trietilamin (0,2 mmola, 2 ekv.) se otope u DMF-u (1 mL) i zatim se miješa pri sobnoj temperaturi 1 sat. Sirovo se profiltrira i zatim očisti pomoću prep-LCMS 5-95%, čime se dobije spoj C121 kao bijeli prah (28,2 mg, 57%). Točna masa izračunata za C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S 493,2, nadeno LCMS (ESI) m/z 494,5 (MH<sup>+</sup>).

**Primjer 11.22:**

Priprava 4-{6-[6-(2-metoksi-ethylsulfanil)-2-metil-piridin-3-iloksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoj C56)

U otopinu spoja C12 (15 mg, 0,0324 mmola) u 1 mL THF-a doda se disperziju natrijevog hidrida (8 mg, 0,2 mmola). Nakon 10 minuta doda se metil jodid (20 ml, 0,32 mmola) i smjesu se miješa 17 sati pri sobnoj temperaturi. Smjesu se očisti kromatografijom na stupcu (AcOEt/heksan), čime se dobije spoj C56 kao bijela kruta tvar (10,1 mg, 65%). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1,25-1,27 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,75-1,85 (m, 2H), 1,95-2,05 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,37-3,45 (m, 7H), 3,65-3,68 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,75-3,81 (m, 2H), 4,91-4,97 (m, 1H), 5,32-5,36 (m, 1H), 7,07-7,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,22-7,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H). Točna masa izračunata za C<sub>33</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S 476,21, nađeno 477,4 (MH<sup>+</sup>).

**Primjer 11.23:**

Priprava 1-(2,5-dimetoksi-fenil)-2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-etanona (spoј C60)

- 5 Spoj C60 je pripravljen sličnim postupkom kao što je opisano u primjeru 11.7 i dobiven je kao ulje (35,9 mg, 64%). Točna masa izračunata za  $C_{27}H_{30}FN_3O_7S$  559,2, nađeno LCMS (ESI) m/z 560,4 ( $MH^+$ ).

**Primjer 11.24:**

Priprava 4-[6-(6-klor-2-metil-piridin-3-il-oksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoј C65)

Smjesu od 4-(6-klor-5-metil-pirimidin-4-iloksi)-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (1,03 g, 3,27 mmola), 6-klor-2-metil-piridin-3-ola (470 mg, 3,27 mmola) i kalijevog karbonata (903 mg, 6,53 mmola) u 15 mL DMF-a grie se u mikrovalnom sintetizeru 1 sat pri 150°C. Smjesu se očisti, čime dobije se spoј C65 kao bijelu krutinu (0,975 g, 71%).

15  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  0,92-0,94 (d, 6H), 1,74-1,82 (m, 2H), 1,95-2,02 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,39-3,45 (m, 2H), 3,74-3,79 (m, 2H), 4,91-4,97 (m, 1H), 5,33-5,36 (m, 1H), 7,21-7,23 (d, 1H), 7,36-7,38 (d, 1H), 8,19 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $C_{20}H_{25}ClN_4O_4$  420,16, nađeno 421,3 ( $MH^+$ ).

**Primjer 11.25:**

Priprava 1-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-3,3-dimetil-butan-2-ona (spoј C78)

Spoј C78 je pripravljen sličnim postupkom kao što je opisano u primjeru 11.7 i dobiven je kao ulje (26 mg, 54%). Točna masa izračunata za  $C_{23}H_{30}FN_3O_5S$  479,2, nađeno LCMS (ESI) m/z 480,4 ( $MH^+$ ).

25

**Primjer 11.26:**

Priprava 2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-1-piridin-2-il-etanona (spoј C22)

30 Spoj C22 je pripravljen sličnim postupkom kao što je opisano u primjeru 11.7 i očišćen je pomoću preparativne HPLC.

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  2,24 (s, 3H), 2,29 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,57 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,51 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 4,98 (s, 2H), 5,60 (m, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,91 (m, 1H), 8,23 (m, 1H), 8,67 (m, 1H). Točna masa izračunata za  $C_{24}H_{25}FN_4O_5S$  500,15, nađeno 501,3 ( $MH^+$ ).

35

**Primjer 11.27:**

Priprava 2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-1-(3-fluor-fenil)-etanona (spoј C16)

Spoј C16 je pripravljen sličnim postupkom kao što je opisano u primjeru 11.7 i očišćen je pomoću preparative HPLC.

40  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  2,31 (s, 3H), 2,34 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,68 (m, 4H), 4,78 (s, 2H), 5,59 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,82 (m, 2H), 8,22 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $C_{25}H_{25}F_2N_3O_5S$  517,15, nađeno 518,3 ( $MH^+$ ).

**Primjer 11.28:**

45 Priprava 4-(6-{2-fluor-4-[(2-izopropoksi-etylkarbamoil)-metil]-fenoksi}-5-metilpirimidin-4-iloksi)-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoј C101)

Spoј C101 je dobiven na sličan način kao što je opisano u primjeru 11.36 kao kruta tvar (30 mg, 20%).  $^1H$  NMR ( $DMSO-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  1,08 (d, 6H), 1,21 (d, 6H), 1,62-1,73 (m, 2H), 1,92-2,01 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 3,21 (q, 2H),

50 3,31-3,-41 (m, 4H), 3,48 (s, 2H), 3,50-3,60 (m, 1H), 3,61-3,-71 (m, 2H), 4,80 (h, 1H), 5,33 (h, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,22-7,30 (m, 2H), 8,17 (t, 1H), 8,26 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $C_{27}H_{37}FN_4O_6$  532,60, nađeno 533,4 ( $MH^+$ ).

(Usporedbeni)

**Primjer 11.29:**

55 Priprava 4-{6-[2-fluor-(2-izo-propoksi-etylkarbamoil)-fenoksi]-5-metilpirimidin-4-iloksi}-pipendin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoј C113)

Spoј C113 je dobiven na sličan način kao što je opisano u primjeru 11.36 kao kruta tvar (25 mg, 83%).  $^1H$  NMR ( $MeOH-d_4$ , 400 MHz)  $\delta$  1,03 (d, 6H), 1,12 (d, 6H), 1,62-1,65 (m, 2H), 1,86-1,91 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 3,25-3,31 (m,

60 3,38-3,44 (m, 2H), 3,48-3,53 (m, 3H), 3,60-3,68 (m, 2H), 4,74-4,76 (m, 1H), 5,24-5,27 (m, 1H), 7,21 (t, 1H), 4,56-7,59 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 8,43 (t, 1H). Točna masa izračunata za  $C_{26}H_{35}FN_4O_6$  518,2, nađeno 519,5 ( $MH^+$ ).

**Primjer 11.30:**

Priprava 1-[4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il]-butan-1-ona (spoj C115)

Spoj C115 je pripravljen na sličan način kao što je opisano u primjeru 11.21 i dobiven je kao bijeli prah (27,1 mg, 60%).  
Točna masa izračunata za  $C_{21}H_{26}FN_3O_5S$  451,2, nađeno 452,2 ( $MH^+$ ).

**Primjer 11.31:**

Priprava 1-[4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il]-pentan-1-ona (spoj C116)

Spoj C116 je pripravljen na sličan način kao što je opisano u primjeru 11.21 i dobiven je kao bijeli prah (29,9 mg, 64%).  
Točna masa izračunata za  $C_{22}H_{28}FN_2O_5S$  465,2, nađeno 466,4 ( $MH^+$ ).

**Primjer 11.32:**

4-[6-(2,4-difluor-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoj C117)

Smjesu od 4-(6-klor-5-metil-pirimidin-4-iloksi)-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (1,0 g, 3,19 mmola), 2,4-difluor-fenola (585 mg, 4,5 mmola) i kalijevog karbonata (882 mg, 6,38 mmolova) u DMF-u (11 mL) grije se pod mikrovalnim zračenjem 80 min pri 150°C. Sirovu smjesu se koncentriraju vakuumu i očisti pomoću HPLC, čime se dobije spoj C117 kao bez kruta tvar (890 mg, 69%).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,19 (d, 6H), 1,66-1,76 (m, 2H), 1,86-1,95 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 3,30-3,40 (m, 2H), 3,63-3,73 (m, 2H), 4,86 (m, 1H), 5,26 (m, 1H), 6,80-6,91 (m, 2H), 7,09 (q, 1H), 7,19 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $C_{20}H_{23}F_2N_3O_4$  407,41, nađeno 408,3 ( $MH^+$ ).

**Primjer 11.33:**

Priprava 1-[4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il]-3-metil-butan-1-ona (spoj C119)

Spoj C119 je dobiven na sličan način kao što je opisano u primjeru 11.21 kao bijeli prah (28,5 mg, 61%). Točna masa izračunata za  $C_{22}H_{28}FN_3O_5S$  465,2, nađeno 466,4 ( $MH^+$ ).

**Primjer 11.34:**

Priprava 1-[4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il]-4-metil-pantan-1-ona (spoj C120)

Spoj C120 je dobiven na sličan način kao što je opisano u primjeru 11.21 kao ulje (33,3 mg, 69%). Točna masa izračunata za  $C_{23}H_{30}FN_3O_5S$  479,2, nađeno LCMS (ESI) m/z 480,4 ( $MH^+$ ).

**Primjer 11.35:**

Priprava 4-[4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il]-4-okso-maslačne kiseline (spoj C51)

Spoj C51 je dobiven na sličan način kao što je opisano u primjeru 11.21 kao bijeli prah (11,9 mg, 25%). Točna masa izračunata za  $C_{21}H_{24}FN_3O_7S$  481,1, nađeno LCMS (ESI) m/z 482,2 ( $MH^+$ ).

**Primjer 11.36:**

Priprava 4-[6-[2-fluor-4-(2-metoksi-etil-karbamoil)-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoj C122)

Smjesu od 4-[6-(4-karboksi-2-fluor-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izo-propil estera (150 mg, 0,346 mmola), 2-metoksi-etilamina (31 mg, 0,41 mmola), HATU (157 mg, 0,42 mmola) i trietil amina (70 mg, 0,7 mmola) u DMF-u (5 mL) se miješa 2 h pri sobnoj temperaturi. Smjesu se očisti pomoću HPLC, čime se dobije spoj C122 (115 mg, 68%) kao krutinu.  $^1H$  NMR ( $MeOH-d_4$ , 400 MHz)  $\delta$  1,22 (d,  $J = 6,82$  Hz, 6H), 1,71-1,74 (m, 2H), 1,97-2,00 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,35-3,39 (m, 2H), 3,53 (s, 4H), 3,71-3,-74 (m, 2H), 4,81-4,-84 (m, 1H), 5,33-5,36 (m, 1H), 730 (t,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,66-7,69 (m, 2H), 8,09 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $C_{24}H_{31}FN_4O_6$  490,2, nađeno 491,4 ( $MH^+$ ).

**Primjer 11.37:**

Priprava 4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoj C127)

Stupanj 1: Priprava 4-[6-(4-brom-2-fluor-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera

Smjesu od 4-(6-klor-5-metil-pirimidin-4-iloksi)-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (1,0098 g, 3,2 mmola), kalijevog karbonata (889,5 mg 6,43 mmolova) i 4-brom-2-fluorfenola (458 ml, 4,18 mmola) u 15 mL DMF-a grije se u mikrovalnom sintetizeru 1 sat pri 150°C. Smjesu se očisti pomoću HPLC, čime se dobije 4-[6-(4-brom-2-fluor-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester kao žuto-smeđa kruta tvar, kao TFA sol (spoj C130, 741 mg, 39%). Točna masa izračunata za  $C_{20}H_{23}BrFN_3O_4$  467,09, nađeno 468,3 ( $MH^+$ ).

Stupanj 2: Priprava 4-[6-(4-brom-1-fluor-pbenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoj C127)

Smjesu od 4-[6-(4-brom-2-fluor-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izo-propil estera (741 mg, 1,27 mmola), natrijevog metan sulfinata (288,4 mg, 2,82 mmola) i N,N'-dimetil-etilen di-amina (28 mg, 0,317 mmola) i kompleksa bakar(I) trifluor-metan sulfonat benzena (95,6 mg, 0,190 mmola) u 10 mL DMSO-a se grije u mikrovalnom sintetizeru 30 min pri 160°C. Smjesu se očisti pomoću HPLC, čime dobije se spoj C127 kao bijelu krutinu (TFA sol, 327,1 mg, 44%).  $^1H$  NMR ( $CD_3CN-d_3$ , 400 MHz) δ 1,21-1,23 (d,  $J = 6,32$  Hz, 6H), 1,69-1,77 (m, 2H), 1,93-1,95 (m, 2H), 2,184 (s, 3H), 3,125 (s, 3H), 3,359-3,441 (m, 2H), 3,650-3,734 (m, 2H), 4,84 (hept,  $J = 6,32$  Hz, 1H), 5,313-5,380 (m, 1H), 7,470-7,526 (m, 1H), 7,781-7,846 (m, 2H) 8,158 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $C_{21}H_{26}FN_3O_6S$  467,15, nađeno 468,4 ( $MH^+$ ).

(Usporedbeni)

#### Primjer 11.38:

Priprava 4-{6-[2-fluor-4-(metoksi-metil-karbamoil)-fenoksi]-5-metilpirimidin-4-il-oksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoj C132)

Spoj C132 je dobiven na sličan način kao što je opisano u primjeru 11.36 kao ulje (40 mg, 85%).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz) δ 1,26 (d,  $J = 6,32$  Hz, 6H), 1,75-1,83 (m, 2H), 1,96-2,02 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 338 (s, 3H), 339-3,46 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,71-3-,77 (m, 2H), 4,93 (hept,  $J = 6,32$  Hz, 1H), 5,31-5,36 (m, 1H), 7,21-7,26 (m, 1H), 7,58-7,62 (m, 2H), 8,20 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $C_{23}H_{29}FN_4O_6$  476,2, nađeno 477,3 ( $MH^+$ ).

#### Primjer 11.39:

Priprava 1-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-ilory]-piperidin-1-il}-3-metoksi-propan-1-ona (spoj C133)

Spoj C132 je pripravljen na sličan način kao što je opisano u primjeru 11.21 i dobiven je kao bijeli prah (30,5 mg, 65%). Točna masa izračunata za  $C_{21}H_{26}FN_3O_6S$  467,1, nađeno LCMS (ESI) m/z 468,2 ( $MH^+$ ).

#### Primjer 11.40:

Priprava 4-[6-(4-cijano-2-fluor-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoj C134)

Kroz smjesu od 4-[6-(4-brom-2-fluor-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izo-propil estera (spoj C130, 1,14 g, 2,4 mmola), cinkovog cijanida (290 mg, 2,42 mmola) i tetrakistrifenilfosfin-paladija (0) (281 mg, 0,24 mmola) u DMF-u (15 mL) propušta se argon i grije se pod mikrovalnim zračenjem 8 min pri 180°C. Sirov smjesu se očisti pomoću HPLC, čime se dobije spoj C134 kao kruta tvar (TFA sol, 318 mg, 27%).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz) δ 1,27-1,28 (d,  $J = 6,32$  Hz, 6H), 1,81-1,84 (m, 2H), 1,99-2,02 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 3,43-3,49 (m, 2H), 3,75-3,77 (m, 2H), 4,94-4,97 (m,  $J = 6,32$  Hz, 1H), 5,35-5,36 (m,  $J = 3,79$  Hz, 1H), 7,33-7,37 (m, 1H), 7,49-7,54 (m, 2H), 8,21 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $C_{21}H_{23}FN_4O_4$  414,17, nađeno 415,4 ( $MH^+$ ).

#### Primjer 11.41:

Priprava 4-[5-(5-aminometil-4,5-dihidro-oksazol-2-il)-6-(2-fluor-4-metansulfonilfenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoj C135)

U tkvicu od 100 mL s okruglim dnom opremljenu s povratnim hladilom i dovodom dušika stavi se štapić za miješanje, 4-[5-cijano-6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenil-amino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester (1g, 2 mmola),  $ZnCl_2$  (30 mg, 0,2 mmola), 1,3-diamino-propan-2-ol (180 mg, 2 mmola) i klorbenzen (20 mL). Reakcijsku smjesu se grije pod refluksom preko noći. Nakon toga se ohladi na sobnu temperaturu i reakcijski smjesu se razrijedi s  $H_2O$ . Dobivenu suspenziju se ekstrahira s EtOAc. Organski ekstrakti se osuše i koncentriraju pod vakuumom. Sirov ostatak se očisti pomoću preparativne HPLC, čime dobije se spoj C135.  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz) δ 1,25 (d, 6H), 1,73 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 3,31 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,69 (m, 4H), 4,48 (m, 1H), 4,83 (m, 1H), 5,36 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 8,36 (t, 1H), 8,44 (s, 1H), 9,52 (m, 2H). Točna masa izračunata za  $C_{24}H_{31}FN_6O_6S$  550,20, nađeno 551,3 ( $MH^+$ ).

**Primjer 11.42:**

Priprava 4-{6-[6-(2-metoksi-etilamino)-2-metil-piridin-3-iloksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoј C136)

Sličnim postupkom kao što je opisano u primjeru 11.4 za pripravu spoja C10, spoј C136 je dobiven kao žuto-smeđa kruta tvar (TFA sol, 167,8 mg, 65%).  $^1\text{H}$  NMR (MeOH-d<sub>4</sub>, 400 MHz) δ 1,48-1,49 (d, 6H), 1,95-2,02 (m, 2H), 2,21-2,28 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 3,61-3,-67 (m, 5H), 3,85-3,89 (m, 4H), 3,95-4,03 (m, 2H), 5,10-5,13 (m, 1H), 7,20-7,22 (d, 1H), 7,98-8,00 (d, 1H), 7,98-8,00 (d, 1H), 8,40 (s, 1H). Točna masa izračunata za C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> 459,25, nađeno 460,3 (MH<sup>+</sup>).<sup>1</sup>

10

**Primjer 11.43:**

Priprava 4-{6-[6-(3-metansulfonil-pirolidin-1-il)-2-metil-piridin-3-iloksi]-5-metilpirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoј C137)

Sličnim postupkom kao što je opisano u primjeru 11.4 za pripravu spoja C10, spoј C137 je dobiven kao ulje (TFA sol, 54,4 mg, 58%).  $^1\text{H}$  NMR (MeOH-d<sub>4</sub>, 400 MHz) δ 1,22-1,23 (d, 6H), 1,69-1,77 (m, 2H), 1,95-2,02 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,52-2,70 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,32-3,42 (m, 2H), 3,71-4,-19 (m, 8H), 5,35-5,38 (m, 1H), 6,97-6,99 (d, 1H), 7,80-7,83 (d, 1H), 8,12 (s, 1H). Točna masa izračunata za C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S 533,23, nađeno 534,5 (MH<sup>+</sup>).

15

**Primjer 11.44:**

Priprava 4-[6-(6-benzilamino-2-metil-piridin-3-iloksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoј C138)

Sličnim postupkom kao što je opisano u primjeru 11.4 za pripravu spoja C10, spoј C138 je dobiven kao ulje (TFA sol, 80,8 mg, 61%).  $^1\text{H}$  NMR (MeOH-d<sub>4</sub>, 400 MHz) δ 1,07-1,10 (d, 6H), 1,68-1,77 (m, 2H), 1,93-1,91 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,31-3,-41 (m, 2H), 3,69-3,78 (m, 2H), 3,94 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 5,31-5,36 (m, 1H), 6,89-6,91 (d, 1H), 7,30-7,39 (m, 5H), 7,73-7,75 (d, 1H), 8,13 (s, 1H). Točna masa izračunata za C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> 491,25, nađeno 492,5 (MH<sup>+</sup>).

**Primjer 11.45:**

Priprava 2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-1-piridin-2-il-etanona (spoј C61)

Spoј C61 je pripravljen na sličan način kao što je opisano u primjeru 11.7.  $^1\text{H}$  NMR (CDC<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2,18 (s, 3H), 2,24 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,57 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,52 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 4,98 (s, 2H), 5,60 (m, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,91 (m, 1H), 8,10 (m, 1H), 8,23 (m, 1H), 8,67 (m, 1H). Točna masa izračunata za C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S 500,15, nađeno 501,1 (MH<sup>+</sup>).

**Primjer 11.46:**

Priprava 4-{6-[2-fluor-4-(2-izopropoksi-etil-amino)-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoј C140)

Spoј C140 je dobiven na sličan način kao što je opisano u primjeru 9.71 (spoј A95) kao narančasto ulje (54 mg, 55%).  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1,19 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,27 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,79-1,83 (m, 2H), 1,97-2,02 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 3,41-3,-48 (m, 2H), 3,65-3,69 (m, 3H), 3,73-3,78 (m, 2H), 4,95 (sept, J = 6,3 Hz, 1H), 5,33-5,36 (m, 1H), 6,91-6,97 (m, 2H), 7,18 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H). Točna masa izračunata za C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> 490,3, nađeno 491,4 (MH<sup>+</sup>).

**Primjer 11.47:**

Priprava 4-(6-{2-fluor-4-[(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amino]-fenoksi}-5-metil-pirimidin-4-iloksi)-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoј C141)

Spoј C141 je dobiven na sličan način kao što je opisano u primjeru 9.71 kao žuto-smeđa kruta tvar (62 mg, 63%).  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1,26 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,61-1,70 (m, 1H), 1,76-1,84 (m, 2H), 1,94-1,99 (m, 4H), 2,04-2,11 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 3,11 (dd, J = 12,4 Hz, 8,3Hz 1H), 3,29 (dd, J = 12,4 Hz, 3,8Hz, 1H), 3,41-3,-47 (m, 2H), 3,72-3,79 (m, 2H), 3,80-3,84 (m, 2H), 3,88-3,94 (m, 2H), 4,17 (qd, J = 8,5 Hz, 3,5Hz, 1H), 4,94 (sept, J = 6,3 Hz, 1H), 5,30-5,36 (m, 1H), 6,64 (dd, J = 12,1 Hz, 25Hz, 1H), 6,66 (dd, J = 14,9 Hz, 2,5Hz, 1H), 7,05 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H). Točna masa izračunato za C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> 488,2, nađeno 489,4 (MH<sup>+</sup>).

**Primjer 11.48:**

Priprava 4-(6-{(2-metansulfonil-etyl)-metil-amino}-2-metil-piridin-3-iloksi}-5-metil-pirimidin-4-iloksi)-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoј C142)

Sličnim postupkom kao što je opisano u primjeru 11.4 za pripravu spoja C10, spoј C142 je dobiven kao ulje (TFA sol, 54,1 mg, 50%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{MeOH-d}_4$ , 400 MHz)  $\delta$  1,00-1,02 (d, 6H), 1,70-1,77 (m, 2H), 1,95-2,02 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,34-3,41 (m, 2H), 3,49-3,53 (t, 2H), 3,70-3,76 (m, 2H), 3,94 (s, 1H), 4,09-4,12 (t, 2H), 5,33-5,36 (m, 1H), 6,84-6,86 (d, 1H), 7,53-7,55 (d, 1H), 8,10 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$  521,23, nađeno 522,5 ( $\text{MH}^+$ ).

10

(Usporedbeni)

**Primjer 11.49:**

Priprava 4-[6-(2-fluor-4-hidroksi-karbamoil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-pipendin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoј C143)

15

Spoј C143 je dobiven na sličan način kao što je opisano u primjeru 11.36 kao ulje (66 mg, 80%). Točna masa izračunata za  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_6$  448,2, nađeno 449,3 ( $\text{MH}^+$ ).

(Usporedbeni)

**Primjer 11.50:**

Priprava 4-{6-[2-fluor-4-(2-pirolidin-1-il-ethylkarbamoil)-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoј C144)

Spoј C144 je dobiven na sličan način kao što je opisano u primjeru 11.36 kao kruta tvar (30 mg, 58%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,13 (d, 6H), 1,65-1,69 (m, 2H), 1,83-1,87 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 2,13-2,22 (m, 4H), 2,90-2,93 (m, 2H), 3,28-3,37 (m, 4H), 3,58-3,65 (m, 2H), 3,70-3,79 (m, 4H), 4,81 (hept, 1H), 5,18-5,23 (m, 1H), 7,15-7,18 (m, 1H), 7,59-7,65 (m, 2H), 7,82 (t, 1H), 8,05 (s, 1H), 10,0 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{FN}_5\text{O}_5$  529,3, nađeno 530,3 ( $\text{MH}^+$ ).

30

**Primjer 11.51:**

Priprava 4-{6-[2-fluor-4-(4-izopropil-piperazin-1-karbooil)-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoј C145)

Spoј C145 je dobiven na sličan način kao što je opisano u primjeru 11.36 kao kruta tvar (29 mg, 53%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,17 (d, 6H), 1,33 (d, 6H), 1,62-1,77 (m, 2H), 1,85-1,95 (m, 6H), 2,10 (s, 3H), 2,70-2,80 (m, 1H), 3,31-3,51 (m, 6H), 3,58-3,69 (m, 2H), 4,84 (hept, 1H), 5,23-5,28 (m, 1H), 7,21-7,26 (m, 3H), 8,09 (s, 1H), 10,2 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{FN}_5\text{O}_5$  543,3, nađeno 544,5 ( $\text{MH}^+$ ).

**Primjer 11.52:**

Priprava 4-{6-[2-fluor-4-(2-morfolin-4-il-etyl)-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoј C146)

Stupanj 1: Priprava (3-fluor-4-hidroksi-fenil)-octena kiselina metil estera

U otopinu (3-fluor-4-hidroksi-fenil)-octene kiseline (20 g, 117,5 mmolova) u  $\text{MeOH}$  (150 mL) doda se  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (3 kapi).

Reakcijsku smjesu se zagrije do refluksa i održava se 2 sata. Reakcijsku smjesu se ohladi na sobnu temperaturu i u obrocima se doda 5 g  $\text{NaHCO}_3$ . Reakcijsku smjesu se koncentrira pod vakuumom i otopi u eteru (200 mL). Sloj u eteru se ispere sa zas.  $\text{NaHCO}_3$ . Sloj u eteru se osuši preko  $\text{MgSO}_4$  i koncentrira pod vakuumom, čime se dobije željeni spoј (19,9 g, 92%) kao ulje. Sirov spoј se koristi za slijedeći stupanj bez daljnog čišćenja.  $^1\text{H}$  NMR (400 Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,92 (s, 1H), 7,01-7,20 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,61 (s, 3H). LCMS 185,1 [ $\text{MH}^+$ ].

50

Stupanj 2: Priprava (4-benziloksi-3-fluor-fenil)-octena kiselina metil estera

U otopina (3-fluor-4-hidroksi-fenil)-octena kiselina metil estera (15 g, 54,3 mmola) i benzil bromida (9,28 g, 54,3 mmola) u DMF-u (50 mL) doda se  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (7,24 g, 54,3 mmola) pri sobnoj temperaturi. Reakcijsku smjesu se zagrije na

60°C i drži se 2 sata. Reakcijsku smjesu se ohladi na sobnu temperaturu i prelije u  $\text{H}_2\text{O}$  (150 mL). Organski spoј se ekstrahira s eterom (150 mL) i ispere sa zas.  $\text{NaHCO}_3$  (100 mL). Eterski sloj se osuši preko  $\text{MgSO}_4$  i koncentrira pod vakuumom, čime se dobije željeni spoј (12,9 g, 87,9 %) kao bijeli kristali. Sirov spoј se koristi za slijedeći stupanj bez daljnog čišćenja.  $^1\text{H}$  NMR (400 Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,41-7,49 (m, 5H), 7,15-7,23 (m, 2H), 7,02-7,04 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,63 (s, 3H). LCMS 273,4 [ $\text{MH}^+$ ].

## Stupanj 3: Priprava 2-(4-benziloksi-3-fluor-fenil)-etanola

U otopinu (4-benziloksi-3-fluor-fenil)-octena kiselina metil estera (7,1 g, 25,7 mmola) u eteru (150 mL) doda se u obrocima LAH (1,07 g, 28,3 mmola) pri 0°C. Reakcijsku smjesu se miješa 2 sata pri istoj temperaturi. Reakcijsku smjesu se razrijedi s H<sub>2</sub>O (5 mL) pri 0°C. Kruti materijal se odfiltrira i ispere s eterom (50 mL). Eter se osuši preko MgSO<sub>4</sub> i koncentrira pod vakuumom, čime se dobije željeni spoj (5,2 g, 82%) kao bijela krutina. Sirov spoj se koristi za slijedeći stupanj bez dalnjeg čišćenja. <sup>1</sup>H NMR (400 Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,34-7,48 (m, 5H), 7,09-7,17 (m, 2H), 6,96-6,98 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,66 (s, 1H), 3,60 (b, 2H), 2,68 (m, 2H). LCMS 246,3 [MH<sup>+</sup>].

## Stupanj 4: Priprava 1-benziloksi-4-(2-brom-etil)-2-fluor-benzena

U otopina 2-(4-benziloksi-3-fluor-fenil)-etanola (1,0 g, 4,0 mmola) i CBr<sub>4</sub> (1,5 g, 4,5 mmola) u CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) doda se u obrocima PPh<sub>3</sub> (1,2 g, 4,5 mmola) pri 0°C. Reakcijsku smjesu se miješa 2 sata pri istoj temperaturi. Reakcijsku smjesu se koncentrira pod vakuumom i ostatak se pomiješa u eter (10 mmolova). Krutinu, uglavnom trifenilfosfin oksid, se odfiltrira i filtrat se koncentrira pod vakuum. Ostatak se očisti preko SiO<sub>2</sub>, čime se dobije željeni spoj (1,15 g, 93,5%) kao bijele kristale. <sup>1</sup>H NMR (400 Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,36-7,49 (m, 5H), 7,17-7,23 (m, 2H), 7,03-7,05 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,72 (t, 2H), 3,08 (t, 2H). LCMS 273,4 [MH<sup>+</sup>].

## Stupanj 5: Priprava 2-fluor-4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenola

U otopinu 1-benziloksi-4-(2-brom-etil)-2-fluor-benzena (1,0 g, 3,2 mmola) i morfolina (278 mg, 3,2 mmola) u DMF-u (5 mL) doda se K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (432 mg, 3,2 mmola). Reakcijsku smjesu se zagrije na 60°C i drži se tako 6 sati. Reakcijsku smjesu se ohladi na sobnu temperaturu i prelije u H<sub>2</sub>O (50 mL). Organski spoj se ekstrahira s etil acetatom (50 mL) i osuši preko MgSO<sub>4</sub>. Sloj u etil acetatu se koncentrira pod vakuumom i otopi u metanolu (50 mL). Otopinu se pomiješa s Pd/C (20 mg) i miješa se 3 sata pod H<sub>2</sub> (1 atm). Kruti materijal se odfiltrira i filtrat se koncentrira pod vakuumom, čime se dobije željeni spoj (790 mg, 93%) kao bijelo ulje. Sirov spoj se koristi za slijedeći stupanj bez dalnjeg čišćenja. <sup>1</sup>H NMR (400 Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,33-7,45 (m, 5H), 7,09-7,15 (m, 2H), 6,97-7,01 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,56 (m, 4H), 2,64-2,68 (m, 2H), 2,44-2,50 (m, 2H), 2,39 (b, 2H). LCMS 310,5 [MH<sup>+</sup>].

## Stupanj 6: Priprava 4-[2-fluor-4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoј C146)

U otopinu 4-(6-klor-5-metil-pirimidin-4-iloksi)-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (270 mg, 0,84 mmola) i 2-fluor-4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenola (225 mg, 0,84 mmola) u DMF-u (5 mL) doda se K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (137 mg, 0,84 mmola). Reakcijsku smjesu se drži 1 sat u mikrovalnom sintetizeru pri 150°C. Reakcijsku smjesu se ohladi na sobnu temperaturu i prelije u H<sub>2</sub>O (50 mL) i ekstrahira s etil acetatom (50 mL). Etil acetat se osuši preko MgSO<sub>4</sub> i koncentrira pod vakuumom i očisti preko SiO<sub>2</sub>, čime se dobije spoј C146 (380 mg, 90%) kao bijela krutina. <sup>1</sup>H NMR (400Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,06 (s, 1H), 7,09-7,02 (m, 1H), 6,93-6,91 (m, 2H), 5,12 (m, 1H), 4,61 (m, 1H), 3,46-3,37 (m, 6H), 3,18-3,13 (m, 2H), 2,61-2,57 (m, 2H), 2,38-2,26 (m, 2H), 2,25 (b, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,79-1,74 (m, 2H), 1,49-1,45 (m, 2H), 1,03 (d, 6H). LCMS 503,5 [M+1].

**Primjer 11.53:**

Priprava 4-[6-[2-fluor-4-(2-metansulfonil-etil)-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoј C147)

## Stupanj 1: Priprava 1-benziloksi-2-fluor-4-(2-metansulfonil-etil)-benzena

U otopinu 1-benziloksi-4-(2-brom-etil)-2-fluor-benzena (1,9 g, 6,25 mmolova) u MeOH (150 mL) pri 0°C se doda NaSCH<sub>3</sub> (439 mg, 6,25 mmola). Reakcijsku smjesu se zagrije na sobnu temperaturu. Nakon miješanja 5 sati, reakcijsku smjesu se koncentrira pod vakuumom. Ostatak se otopi u CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) i pri 0°C u obrocima se doda mCPBA (2,7 g, 15,6 mmolova). Reakcijsku smjesu se zagrije na sobnu temperaturu i miješa se 3 sata. Reakcijsku smjesu se otopi u eteru (20 mL) i ispere sa zas. NaHCO<sub>3</sub>. Eterski sloj se osuši preko MgSO<sub>4</sub> i koncentrira pod vakuumom. Ostatak se očisti preko SiO<sub>2</sub>, čime se dobije željeni spoј (1,92 g, 89,6%) kao žučkaste kristale. <sup>1</sup>H NMR (400 Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,49-7,33 (m, 5H), 7,23-7,15 (m, 2H), 7,05-7,03 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,42-3,36 (m, 2H), 2,96-2,93 (m, 2H), 2,94 (s, 3H). LCMS 309,5 [MH<sup>+</sup>].

## Stupanj 2: Priprava 2-fluor-4-(2-metansulfonil-etil)-fenola

U otopinu 1-benziloksi-2-fluor-4-(2-metansulfonil-etil)-benzena (1,5 g, 4,87 mmola) u MeOH (25 mL) doda se Pd/C (50 mg). Reakcijsku smjesu se miješa pod vodikom (1 atm) 3 sata. Kruti materijal se odfiltrira i filtrat se koncentrira pod vakuumom, čime se dobije željeni spoј (981 mg, 92,4 %) kao žučkastu krutinu. Sirov spoj se koristi za slijedeći stupanj bez dalnjeg čišćenja. <sup>1</sup>H NMR (400 Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,73 (s, 1H), 7,14-7,11 (m, 1H), 6,94-6,87 (m, 2H), 3,43-3,37 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,95-2,91 (m, 2H). LCMS 228,2 [MH<sup>+</sup>].

Stupanj 3: Priprava 4-[6-[2-fluor-4-(2-metansulfonil-etyl)-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoj C147)

U otopinu 4-(6-klor-5-metil-pirimidin-4-iloksi)-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (270 mg, 0,84 mmola) i 2-fluor-4-(2-2-metilsulfonil-etyl)-fenola (218 mg, 0,84 mmola) u DMF-u (5 mL) doda se  $K_2CO_3$  (137 mg, 0,84 mmola).

Reakcijsku smjesu se drži 1 sat pod mikrovalnim zračenjem pri 150°C. Reakcijsku smjesu se ohladi na sobnu temperaturu i prelije u  $H_2O$  (50 mL) i ekstrahira s etil acetatom (50 mL). Etil acetat se osuši preko  $MgSO_4$ , koncentrira pod vakuumom i očisti preko  $SiO_2$ , čime se dobije spoj C147 (286 mg, 68%) kao bijela krutina.  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,25 (s, 1H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,21-7,18 (m, 1H), 5,31 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 3,67-3,65 (m, 2H), 3,64-3,47 (m, 2H), 3,37-3,31 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,00-1,93 (m, 2H), 1,68-1,64 (m, 2H), 1,23 (d, 6H). LCMS 496.5 [MH<sup>+</sup>].

#### Primjer 11.54:

Priprava 4-[6-[2-fluor-4-(2-hidroksi-etyl)-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoj C148)

Stupanj 1: Priprava 4-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloksi)-etyl]-2-fluor-fenola

U otopinu 2-(4-benziloksi-3-fluor-fenil)-etanola (9,2 g, 37,4 mmolova) u  $CH_2Cl_2$  (150 mL) i TBDMDS-Cl (5,6 g, 37,4 mmolova) pri 0°C u obrocima doda se  $Et_3N$  (5,2 mmol, 37,4 mmolova). Reakcijsku smjesu se zagrije na sobnu temperaturu i miješa se 2 sata pri istoj temperaturi. Reakcijsku smjesu se ispere s  $H_2O$  (150 mL).  $CH_2Cl_2$  se osuši preko  $MgSO_4$  i koncentrira pod vakuumom. U otopinu ostatka u  $MeOH$  (100 mL) doda se Pd/C (150 mg). Reakcijsku smjesu se miješa pod  $H_2$  (1 atm) 5 sati. Kruti materijal se odfiltrira i filtrat se koncentrira pod vakuumom, čime se dobije željeni spoj (8,9 g, 88,3%) kao sivkastu krutinu. Sirov spoj se koristi za sljedeći stupanj bez daljnog čišćenja.  $^1H$  NMR (400 Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,53 (s, 1H), 6,99-6,96 (m, 1H), 6,83-6,81 (m, 2H), 3,70 (t, 2H), 2,63 (t, 2H), 0,83 (s, 9H), 0,01 (s, 6H).

Stupanj 2: Priprava 4-[6-[2-fluor-4-(2-hidroksi-etyl)-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoj C148)

U otopinu 4-(6-klor-5-metil-pirimidin-4-iloksi)-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (270 mg, 0,84 mmola) i 4-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloksi)-etyl]-2-fluor-fenola (279 mg, 0,84 mmola) u DMF-u (5 mL) doda se  $K_2CO_3$  (137 mg, 0,84 mmola). Reakcijsku smjesu se drži 1 sat pri 150°C pod mikrovalnim zračenjem. Reakcijsku smjesu se ohladi na sobnu temperaturu i pomiješa s 1,0 M TBAF u THF-u (0,9 mL). Nakon miješanja 2 sata, reakcijsku smjesu se prelije u  $H_2O$  (50 mL) i ekstrahira s etil acetatom (50 mL). Etil acetat se osuši preko  $MgSO_4$  i koncentrira pod vakuumom i očisti preko  $SiO_2$ , čime se dobije željeni spoj (321 mg, 89%) kao bijelu krutinu.  $^1H$  NMR (400 Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,21 (s, 1H), 7,38-7,37 (m, 1H), 7,29-7,28 (m, 1H), 7,21-7,17 (m, 1H), 5,30 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 3,67-3,65 (m, 2H), 3,64-3,41 (m, 2H), 3,33-3,30 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 1,99-1,93 (m, 2H), 1,66-1,64 (m, 2H), 1,22 (d, 6H). LCMS 432,6 [MH<sup>+</sup>].

#### Primjer 11.55:

Priprava 4-[6-(4-karboksimetil-2-fluor-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoj C149)

Smjesu od 4-(6-klor-5-metil-pirimidin-4-iloksi)-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (1,6 g, 5,32 mmolova), (3-fluor-4-hidroksi-fenil)-octene kiseline (1,8 g, 10,64 mmolova) i natrijevog hidrida (638 mg, 26,61 mmolova) u dimetilacetamidu (18 mL) grije se pod mikrovalnim zračenjem 1 h pri 150°C. Reakcijsku smjesu se razrijedi s vodom i proizvod se ekstrahira u etil acetat. Organski sloj se koncentrira u vakuumu i očisti vakuumskom kromatografijom, čime se dobije spoj C149 kao bijelu krutu tvar (3,4 g, 48%).  $^1H$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 1,12 (d, 6H), 1,53-1,63 (m, 2H), 1,82-1,92 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 3,22-3,31 (m, 2H), 3,37-3,52 (m, 2H), 3,52-3,61 (m, 2H), 4,71 (h, 1H), 5,19-5,28 (h, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,16-7,23 (m, 2H), 8,17 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $C_{22}H_{26}FN_3O_6$  447,46, nađeno 448,3 ( $MH^+$ ).

#### Primjer 11.56:

Priprava 4-[6-(4-dimetilkarbamoilmethyl-2-fluor-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoj C150)

Smjesu od 4-[6-(4-karboksimetil-2-fluor-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (150 mg, 0,335 mmola) i HATU (178 mg, 0,469 mmola) u DMF-u (4 mL) miješa se 30 minuta pri sobnoj temperaturi. Zatim se doda dimetilamin (235 mL, 0,47 mmola) i reakcijsku smjesu se miješa 24 sata pri sobnoj temperaturi. Reakcijsku smjesu se razrijedi s vodom i proizvod se ekstrahira u etil acetat. Organski sloj se koncentrira u vakuumu i očisti pomoću HPLC, čime se dobije spoj C150 kao bijelu krutu tvar (40 mg, 25%).  $^1H$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 1,21 (d, 6H), 1,62-1,72 (m, 2H), 1,92-2,01 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 3,32-3,41 (m,

2H), 3,61-3,69 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 4,08 (h, 1H), 5,33 (h, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,23-7,33 (m, 2H), 8,27 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $C_{24}H_{31}FN_4O_5$  474,53, nađeno 475,5 ( $MH^+$ ).

**Primjer 11.57:**

5 Priprava 4-[6-(2-fluor-4-sulfamoil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoј C151)

Otopinu 4-[6-(4-brom-2-fluor-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (475 mg, 1,01 mmola) u 5 mL tetrahidrofurana se ohladi na -78°C i doda se n-butil litij. Nakon miješanja 30 minuta pri -78°C, kroz otopinu se 10 minuta propušta sumporni dioksid uz snažne mjehuriće. Otopina se pusti zagrijati na sobnu temperaturu i koncentrira se rotacijskom uređaju za isparavanje. Ostatak se otopi u 2 mL tetrahidrofurana i dodaje se heksan sve dok se istaloži bijelu krutu tvar. Krutu tvar se odfiltrira i osuši pod visokim vakuumom (bijela krutina, 265 mg). Bijelu krutu tvar se otopi u 15 mL metilen klorida i doda se sumporni klorid (100 ml, 1,2 mmola). Nakon miješanja 10 minuta pri sobnoj temperaturi, smjesu se koncentrira i ostatak se osuši pod visokim vakuumom. Ostatak se otopi u 1 mL dioksana, ohladi u ledenoj kupelji i doda se 5 mL amonijevog hidroksida (28-30% NH<sub>3</sub>). Nakon miješanja 5 minuta, smjesu se koncentrira i očisti pomoću HPLC, čime se dobije spoј C151 kao bijelu krutinu (46,7 mg, 10%). <sup>1</sup>H NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz) δ 1,26-1,27 (d,  $J$  = 6,3 Hz, 6H), 1,76-1,84 (m, 2H), 1,97-2,02 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 3,39-3,46 (m, 2H), 3,74-3,80 (m, 2H), 4,89 (s, 2H), 4,89-4,97 (m, 1H), 5,32-5,38 (m, 1H), 7,35-7,39 (m, 1H), 7,75-7,79 (m, 2H), 8,19 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $C_{20}H_{25}FN_4O_6S$  468,15, nađeno 469,4 ( $MH^+$ ).

20

**Primjer 11.58:**

Priprava 4-[6-(2-fluor-4-propionilsulfamoil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoј C152)

25 U otopinu spoja C151 (33,5 mg, 0,0715 mmola) u 3 mL metilen klorida, doda se trietilamin (30 ml, 0,215 mmola) i propionski anhidrid (27,7 ml, 0,215 mmola). Nakon miješanja 22 sata pri sobnoj temperaturi, otopinu se koncentrira i očisti pomoću HPLC. Frakcije koje sadrže intermedijat se koncentriraju i osuše pod visokim vakuumom. Ostatak se otopi u 2 mL metanola i doda se natrijev bikarbonat (6,9 mg, 0,082 mmola). Nakon miješanja 18 sati pri sobnoj temperaturi, otopinu se koncentrira, otopi u voda/acetonitrilu i liofilizira, čime se dobije spoј C152 kao bijelu krutu tvar (34,0 mg, 87%). <sup>1</sup>H NMR ( $DMSO-d_6$ , 400 MHz) δ 0,85-0,88 (t,  $J$  = 7,6, 3H), 1,19-1,20 (d,  $J$  = 6,2, 6H), 1,61-1,69 (m, 2H), 1,92-1,99 (m, 4H), 2,14 (s, 3H), 3,33-3,38 (m, 2H), 3,61-3,67 (m, 2H), 4,75-4,81 (m, 1H), 5,29-5,34 (m, 1H), 7,32-7,36 (m, 1H), 7,57-7,67 (m, 2H), 827 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $C_{23}H_{29}FN_4O_7S$  524,17, nađeno 525,2 ( $MH^+$ ).

30

**Primjer 11.59:**

Priprava 4-[5-etinil-6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoј C153)

35 4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-trimetil-silaniletinil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester (10 mg, 0,018 mmola) se otopi u THF-u (0,60 mL) i MeOH (0,30 mL), u reakcijsku smjesu se doda 1,0 N NaOH (0,036 mL, 0,036 mmola) i miješa 1 h pri sobnoj temperaturi. Zatim se doda ledeno AcOH (0,0041 mL, 0,072 mmola), čime se dobije pH 5. Zatim se otapala ispare u vakuumu, čime dobije se spoј C153 kao sirovu krutu tvar (11 mg) koja sadrži 2 mol ekv. AcONA i ima čistocu 80% (LCMS). LRMS izračunata za  $C_{22}H_{24}FN_3O_6S$ : 477,14. Nadeno: 478,3 ( $MH^+$ ).

40

**Primjer 11.60:**

Priprava 4-{6-[2-fluor-4-(2-fosfonooksi-etyl)-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoј C154)

45 Smjesu od 4-{6-[2-fluor-4-(2-hidroksi-etyl)-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (100 mg, 0,23 mmola) i fosfornog oksiklorida (0,105 mL, 1,15 mmola) u dikloretanu (5 mL) miješa se 5 sati pri sobnoj temperaturi. Nakon isparavanja organskog otapala, reakcijsku smjesu se razrijedi s vodom i proizvod se ekstrahira u etil acetat. Organski sloj se koncentrira u vakuumu i očisti pomoću HPLC, čime se dobije spoј C154 kao bijelu krutu tvar (40 mg, 33%). <sup>1</sup>H NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz) δ 1,23 (d, 6H), 1,71-1,81 (m, 2H), 1,90-2,01 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,89 (t, 2H), 3,34-3,44 (m, 2H), 3,66-3,77 (m, 2H), 4,16 (q, 2H), 4,90 (h, 1H), 5,31 (h, 1H), 6,96-7,09 (m, 3H), 7,38-7,58 (s široki 2H), 8,18 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $C_{22}H_{29}FN_3O_8P$  513,45, nađeno 514,3 ( $MH^+$ ).

50

(Usporedbeni)

**Primjer 11.61:**

Priprava 4-(6-{2-fluor-4-[2-(2-metansulfonil-pirolidin-1-il)-2-oksoetil]-fenoksi}-5-metil-pirimidin-4-iloksi)-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoј C156)

Spoј C156 je pripravljen na sličan način kao što je opisano u primjeru 11.56 kao kruta tvar (200 mg, 77%). Točna masa izračunata za  $C_{27}H_{35}FN_4O_7S$  578,65, nađeno 579,4 ( $MH^+$ ).

**Primjer 11.62:**

Priprava 4-[6-(4-karbamoilmetil-1-fluor-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoј C157)

Spoј C157 je pripravljen na sličan način kao što je opisano u primjeru 11.56 kao kruta tvar (80 mg, 40%). Točna masa izračunata za  $C_{22}H_{27}FN_4O_5$  446,47, nađeno 447,6 ( $MH^+$ ).

(Usporedbi)

**Primjer 11.63:**

Priprava 4-[6-(2-fluor-4-{{(tetra-hidro-furan-1-ilmetil)-karbamoil]-metil}-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoј C158)

Spoј C158 je pripravljen na sličan način kao što je opisano u primjeru 11.56 kao kruta tvar (230 mg, 97%). Točna masa izračunata za  $C_{27}H_{35}FN_4O_6$  530,59, nađeno 531,5 ( $MH^+$ ).

(Usporedbeni)

**Primjer 11.64:**

Priprava 4-(6-{2-fluor-4-[2-(3-hidroksi-piperidin-1-il)-2-okso-etil]-fenoksi}-5-metil-pirimidin-4-iloksi)-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoј C166)

Spoј C166 je pripravljen na sličan način kao što je opisano u primjeru 11.56 kao kruta tvar (150 mg, 62%). Točna masa izračunata za  $C_{27}H_{35}FN_4O_5$  530,59, nađeno 531,3 ( $MH^+$ ).

(Usporedbeni)

**Primjer 11.65:**

Priprava 4-{6-[2-fluor-4-(2-morfolin-4-il-2-okso-etil)-fenoksi]-5-metilpirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoј C167)

Spoј C167 je pripravljen na sličan način kao što je opisano u primjeru 11.56 kao kruta tvar (90 mg, 38%). Točna masa izračunata za  $C_{26}H_{33}FN_5O_6$  516,56, nađeno 517,4 ( $MH^+$ ).

**Primjer 11.66:**

Priprava 4-{6-[2-fluor-4-(2-imidazol-1-il-ethyl)-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoј C168)

Opći protokol alkiliranja

Smjesu od 4-{6-[4-(2-brom-ethyl)-2-fluor-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (30,0 mg, 0,44 mmola) i natrijevog hidrida (11,0 mg, 0,44 mmola) u DMF-u (4 mL) se miješa 30 minuta pri sobnoj temperaturi. Doda se imidazol (200 mL, 0,40 mmola) i reakcijsku smjesu se miješa 2 sata pri sobnoj temperaturi. Reakcijsku smjesu se razrijedi s vodom i proizvod se ekstrahiru u etil acetat. Organski sloj se koncentrira u vakuumu i očisti pomoću HPLC, čime se dobije spoј C168 kao bijelu krutu tvar (28 mg, 15%).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,17 (d, 6H), 1,66-1,76 (m, 2H), 1,85-1,96 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 3,06-3,14 (m, 2H), 3,30-3,37 (m, 2H), 3,62-3,72 (m, 2H), 3,33-3,40 (m, 2H), 4,86 (h, 1H), 5,24 (h, 1H), 6,80-6,95 (m, 3H), 7,09 (t, 1H), 7,32 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,72 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $C_{25}H_{30}FN_5O_4$  483,54, nađeno 484,4 ( $MH^+$ ).

**Primjer 11.67:**

Priprava 4-{6-[2-fluor-4-(2-[1,2,3]triazol-1-il-ethyl)-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoј C169)

Spoј C169 je pripravljen na sličan način kao što je opisano u primjeru 11.66 kao kruta tvar (105 mg, 54%). Točna masa izračunata za  $C_{24}H_{29}FN_6O_4$  484,52 nađeno 485,4 ( $MH^+$ ).

**Primjer 11.68:**

Priprava 4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina (R)-tetrahidro-furan-3-il estera (spoj C177)

5 U otopinu 1,1'-karbonildiimidazola (54,8 mg, 0,338 mmola) u 1 mL THF doda se (R)-(+)3-hidroksitetrahidrofuran (32 ml, 0,38 mmola). Nakon miješanja 30 minuta pri sobnoj temperaturi, doda se 1 mL trietilamina, 1 mL THF-a i 4-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-6-(piperidin-4-il-oksi)-pirimidin (70 mg, 0,166 mmola). Dobivenu smjesu se miješa 48 sati pri 60°C i očisti pomoću HPLC, čime dobije se spoj C177 kao bijelu krutinu (35,3 mg, 42%). <sup>1</sup>H NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) δ 1,81-1,88 (m, 2H), 1,96-2,09 (m, 3H), 2,12-2,20 (m, 4H), 3,10 (s, 3H), 3,42-3,48 (m, 2H), 3,75-3,81 (m, 2H), 3,84-3,97 (m, 4H), 5,27-5,31 (m, 1H), 5,34-5,38 (m, 1H), 7,41-7,45 (m, 1H), 7,77-7,82 (m, 2H), 8,20 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_7\text{S}$  495,15, nađeno 496,3 ( $\text{MH}^+$ ).

**Primjer 11.69:**

Priprava 4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina (S)-tetrahidro-furan-3-il estera (spoj C176)

Spoj C176 je pripravljen u sličan način kao što je opisano u primjeru 11.68 kao bijela kruta tvar (40.8 mg, 46%). <sup>1</sup>H NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) δ 1,81-1,88 (m, 2H), 1,96-2,09 (m, 3H), 2,12-2,20 (m, 4H), 3,10 (s, 3H), 3,42-3,48 (m, 2H), 3,75-3,81 (m, 2H), 3,84-3,97 (m, 4H), 5,27-5,31 (m, 1H), 5,34-5,38 (m, 1H), 7,41-7,45 (m, 1H), 7,77-7,82 (m, 2H), 8,20 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_7\text{S}$  495,15, nađeno 496,3 ( $\text{MH}^+$ ).

**Primjer 11.70:**

Priprava 4-{6-[2-fluor-4-(6-metoksi-piridin-3-il)-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoj C181)

25 Smjesu od 4-[6-(4-brom-2-fluor-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izo-propil estera (184 mg, 0,393 mmola), 6-metoksipiridin-3-borne kiseline (67,3, 0,396 mmola), kalijevog karbonata (164 mg, 1,24 mmola) i tetrakis (trifenilfosfin) paladija (20 mg, 0,046 mmola) u 4 mL THF-a i 0,4 mL  $\text{H}_2\text{O}$  grijе se pod mikrovalnim zračenjem 1 sat pri 120°C. Smjesu se očisti pomoću HPLC, čime dobije se spoj C181 kao bezbojno ulje (TFA sol, 186 mg, 78%). <sup>1</sup>H NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) δ 1,27-1,29 (d,  $J = 6,3$  Hz, 6H), 1,80-1,88 (m, 2H), 1,98-2,05 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 3,44-3,50 (m, 2H), 3,74-3,80 (m, 2H), 4,12 (s, 3H), 4,93-4,99 (m, 1H), 5,34-5,39 (m, 1H), 5,34-5,39 (m, 1H), 7,06-7,08 (m, 1H), 7,33-7,39 (m, 3H), 8,07-8,10 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,57-8,58 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H). Točna masa izračunata za  $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{FN}_4\text{O}_5$  496,21, nađeno 497,4 ( $\text{MH}^+$ ).

**Primjer 11.71:**

Priprava 4-[5-brom-6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoj C155)

40 4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-pirimidin-4-il-oksij]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester (1,02 g, 2,25 mmola) i NBS (601 mg, 3,38 mmola) u octenoj kiselini (10 mL) se miješaju tri dana pri 40°C. Smjesu se očisti pomoću HPLC, čime se dobije spoj C155 kao kruta tvar (685 mg, 50%). <sup>1</sup>H NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) δ 1,24 (d, 6H), 1,82-1,86 (m, 2H), 1,94-1,98 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,46-3,52 (m, 2H), 3,68-3,74 (m, 2H), 4,92 (hept, 1H), 5,38-5,42 (m, 1H), 7,42-7,46 (m, 1H), 7,77-7,81 (m, 2H), 8,18 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{FBrN}_3\text{O}_6\text{S}$  531,1, nađeno 532,4/534,4 ( $\text{MH}^+$ ).

**Primjer 11.72:**

Priprava 4-[6-(4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoj C179)

50 Spoj C179 je pripravljen na sličan način kao što je opisano u primjeru 11.15 kao kruta tvar (60 mg, 67%). <sup>1</sup>H NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) δ 1,26 (d, 6H), 1,77-1,85 (m, 2H), 1,98-2,03 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,41-3,47 (m, 2H), 3,74-3,80 (m, 2H), 4,95 (hept, 1H), 5,35-5,39 (m, 1H), 7,30-7,33 (m, 2H), 7,98-8,01 (m, 2H), 8,28 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$  449,2, nađeno 450,3 ( $\text{MH}^+$ ).

**Primjer 11.73:**

Priprava 4-[6-(2-amino-4-etansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoj C178)

60 Spoj C178 je pripravljen na sličan način kao što je opisano u primjeru 11.15 kao kruta tvar (66 mg, 69%). <sup>1</sup>H NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) δ 1,11 (t, 3H), 1,20 (d, 6H), 1,59-1,66 (m, 2H), 1,90-1,95 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 3,19 (kvart, 2H),

3,30-3,35 (m, 2H), 3,60-3,67 (m, 2H), 4,78 (hept, 1H), 5,24-5,30 (m, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,99 (s, 2H), 8,27 (s, 1H), 8,33 (d, 1H). Točna masa izračunata za  $C_{22}H_{20}N_4O_6S$  478,2, nađeno 479,2 ( $MH^+$ ).

**Primjer 11.74:**

Priprava 4-[5-metil-6-(4-sulfo-fenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoј C185)

Spoј C185 je pripravljen na sličan način kao što je opisano u primjeru 11.15 kao kruta tvar (21 mg, 23%).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz) δ 1,20 (d, 6H), 1,63-1,67 (m, 2H), 1,91-1,97 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 3,32-3,36 (m, 2H), 3,62-3,67 (m, 2H), 4,78 (kint, 1H), 5,30-5,32 (m, 1H), 7,06-7,09 (m, 2H), 7,61-7,64 (m, 2H), 8,24 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $C_{20}H_{25}N_3O_7S$  451,1, nađeno 452,3 ( $MH^+$ ).

**Primjer 11.75:**

Priprava 4-{6-[2-fluor-4-(2-izopropoksi-etoksi)-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoј C184)

Smjesu od 4-(6-klor-5-metil-pirimidin-4-iloksi)-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (147 mg, 0,47 mmola), 2-fluor-4-(2-izopropoksi-etoksi)-fenola (0,47 mmola, 1 ekv.) i  $K_2CO_3$  (0,75 mmola, 1,5 ekv.) u 2 mL DMSO-a grijе se pod mikrovalnim zračenjem 40 minuta pri 150°C. Smjesu se očisti pomoću HPLC, čime dobije se spoј C184 kao žuto ulje (273 mg, 96%).  $^1H$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 1,23 (d, 6H), 1,27 (d, 6H), 1,79-1,86 (m, 2H), 1,97-2,04 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 3,43-3,50 (m, 2H), 3,73-3,79 (m, 3H), 3,82 (t, 2H), 4,09 (t, 2H), 4,95 (sep, 1H), 5,33-5,36 (m, 1H), 6,70-6,78 (m, 2H), 7,08 (t, 1H), 8,27 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $C_{25}H_{34}FN_3O_6$  491,2, nađeno 492,4 ( $MH^+$ ).

**Primjer 11.76:**

Priprava 3-terc-butoksi-1-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-propan-1-ona (spoј C161)

Smjesu od 4-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-6-(piperidin-4-iloksi)-pirimidina (76 mg, 0,2 mmola), 3-terc-butoksi-propionske kiseline (0,26 mmola, 1,3 ekv.), HATU (0,26 mmola, 1,3 ekv.) i trietilamina (0,4 mmola, 2 ekv.) u 2 mL DMF-a se miješa 2 sata pri sobnjoj temperaturi. Smjesu se očisti pomoću HPLC, čime dobije se spoј C161 kao bijela kruta tvar (88 mg, 86%).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz) δ 1,20 (s, 9H), 1,91-1,96 (m, 2H), 2,02-2,10 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,72 (t, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,62-3,64 (m, 2H), 3,72 (t, 2H), 3,86-3,91 (m, 2H), 5,41-5,46 (m, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,78-7,82 (m, 2H), 8,23 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $C_{24}H_{32}FN_3O_6S$  509,2, nađeno 510,6 ( $MH^+$ ).

**Primjer 11.77:**

Priprava 2-etoksi-1-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-etanona (spoј C163)

Smjesu od 4-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-6-(piperidin-4-iloksi)-pirimidin (76 mg, 0,2 mmola), 2-etoksi-octene kiseline (0,26 mmola, 1,3 ekv.), HATU (0,26 mmola, 1,3 ekv.) i TEA (0,4 mmola, 2 ekv.) u 2 mL THF-a se grijе pod mikrovalnim zračenjem 30 minuta pri 120°C. Smjesu se očisti pomoću HPLC čime dobije se spoј C163 kao bijelu krutu tvar (55 mg, 59%).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz) δ 1,25 (t, 3H), 1,86-1,90 (m, 2H), 2,01-2,09 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,51-3,69 (m, 2H), 3,59 (q, 2H), 3,76-3,87 (m, 2H), 4,21 (s, 2H), 5,41-5,44 (m, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,78-7,82 (m, 2H), 8,21 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $C_{21}H_{26}FN_3O_6S$  467,2, nađeno 468,5 ( $MH^+$ ).

**Primjer 11.78:**

Priprava {4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-(tetrahidro-furan-2-il)-metanona (spoј C164)

Smjesu od 4-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-6-(piperidin-4-iloksi)-pirimidin (76 mg, 0,2 mmola), tetra-hidro-furan-2-karboksilne kiseline (0,26 mmola, 1,3 ekv.), HATU (0,26 mmola, 1,3 ekv.) i TEA (0,4 mmola, 2 ekv.) u 2 mL THF-a grijе se pod mikrovalnim zračenjem 30 minuta pri 120°C. Smjesu se očisti pomoću HPLC, čime se dobije spoј C164 kao žuta kruta tvar (78 mg, 81%).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz) δ 1,85-2,17 (m, 8H), 2,21 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,75-3,80 (m, 2H), 3,86-3,91 (m, 2H), 3,96-4,01 (m, 2H), 4,68 (t, 1H), 5,40-5,45 (m, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,78-7,82 (m, 2H), 8,21 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $C_{22}H_{26}FN_3O_6S$  479,2, nađeno 480,3 ( $MH^+$ ).

**Primjer 11.79:**

Priprava (S)-1-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-3-metil-2-metilamino-butan-1-ona (spoј C165)

Spoј C165 je dobiven na sličan način kao što je opisano u primjeru 11.78 kao žuta kruta tvar (7 mg, 7%). Točna masa izračunata za  $C_{23}H_{31}FN_4O_5S$  494,2, nađeno 495,5 ( $MH^+$ ).

**Primjer 11.80:**

Priprava (S)-1-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-3-hidroksi-butan-1-ona (spoј C171)

5 Spoj C171 je dobiven na sličan način kao što je opisano u primjeru 11.78 kao bijela kruta tvar (31 mg, 33%). Točna masa izračunata za  $C_{21}H_{26}FN_3O_6S$  467,2, nađeno 468,6 ( $MH^+$ ).

**Primjer 11.81:**

Priprava (R)-1-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-3-metil-2-metilamino-butan-1-ona (spoј C170)

10 Spoj C170 je dobiven na sličan način kao što je opisano u primjeru 11.78 kao žuta kruta tvar (16 mg, 16%). Točna masa izračunata za  $C_{23}H_{31}FN_4O_5S$  494,2, nađeno 495,5 ( $MH^+$ ).

**Primjer 11.82:**

Priprava (R)-N-(1-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karbonil}-2-metil-propil)-acetamida (spoј C172)

15 Spoj C172 je dobiven na sličan način kao što je opisano u primjeru 11.78 kao bijela kruta tvar (83 mg, 80%).  $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ , 400 MHz) δ 0,95-0,99 (m, 6H), 1,78-1,91 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 2,04-2,05 (m, 2H), 2,23 (d, 3H), 3,19 (s, 3H), 20 3,58-3,64 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 4,70 (d, 1H), 5,45-5,47 (m, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,84-7,88 (m, 2H), 8,16 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $C_{24}H_{31}FN_4O_6S$  522,2, nađeno 523,5 ( $MH^+$ ).

**Primjer 11.83:**

25 Priprava (S)-N-(1-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karbonil}-2-metil-propil)-acetamida (spoј C173)

30 Spoj C173 je dobiven na sličan način kao što je opisano u primjeru 11.78 kao bijela kruta tvar (89 mg, 80%).  $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ , 400 MHz) δ 0,96-0,99 (m, 6H), 1,77-1,82 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 2,04-2,10 (m, 2H), 2,23 (d, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,75-3,77 (m, 2H), 3,86-3,88 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 4,70 (d, 1H), 5,45-5,47 (m, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,85-7,89 (m, 2H), 8,17 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $C_{24}H_{31}FN_4O_6S$  522,2, nađeno 523,5 ( $MH^+$ ).

**Primjer 11.84:**

35 Priprava (R)-N-(2-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-1-metil-2-okso-etyl)-acetamida (spoј C174)

40 Spoj C174 je dobiven na sličan način kao što je opisano u primjeru 11.78 kao bijelu krutu tvar (84 mg, 85%).  $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ , 400 MHz) δ 1,32 (d, 3H), 1,79-1,91 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 2,04-2,10 (m, 2H), 2,23 (d, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,75-3,99 (m, 2H), 3,86-3,88 (m, 1H), 4,02 (m, 2H), 5,46-5,48 (m, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,85-7,89 (m, 2H), 8,17 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $C_{22}H_{27}FN_4O_6S$  494,2, nađeno 495,5 ( $MH^+$ ).

**Primjer 11.85:**

45 Priprava (S)-N-(2-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-1-metil-2-okso-etyl)-acetamida (spoј C175)

Soj C175 je dobiven na sličan način kao što je opisano u primjeru 11.78 kao bijela kruta tvar (81 mg, 82%).  $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ , 400 MHz) δ 1,32 (d, 3H), 1,82-1,99 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 2,05-2,15 (m, 2H), 2,24 (d, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,46-3,55 (m, 2H), 3,74-3,81 (m, 1H), 3,92-4,02 (m, 2H), 5,45-5,48 (m, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,85-7,90 (m, 2H), 8,17 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $C_{22}H_{27}FN_4O_6S$  494,2, nađeno 495,5 ( $MH^+$ ).

50

**Primjer 11.86:**

Priprava 3-amino-1-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-4-metil-pentan-1-ona (spoј C182)

55 Spoj C182 je dobiven na sličan način kao što je opisano u primjeru 11.78 kao bijela kruta tvar (3 mg, 3%). Točna masa izračunata za  $C_{23}H_{31}FN_4O_5S$  494,2, nađeno 495,5 ( $MH^+$ ).

(Usporedbeni)

**Primjer 11.87:**

Priprava (1-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karbonil}-2-metil-propil)-karbaminska kiselina terc-butil estera (spoј C180)

5

Spoј C180 je dobiven na sličan način kao što je opisano u primjeru 11.78 kao žuta kruta tvar (143 mg, 88%). Točna masa izračunata za  $C_{27}H_{37}FN_4O_7S$  580,2, nađeno 581,4 ( $MH^+$ ).

**Primjer 11.88:**

Priprava 2-amino-1-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-3-metil-butan-1-ona (spoј C183)

Smjesu spoja C180 (68 mg, 0,12 mmola) u 4M HCl u dioksantu (1,5 mL) i dioksana (2 mL) se miješa 40 minuta pri sobnoj temperaturi. Smjesu se očisti pomoću HPLC, čime dobije se spoј C183 kao bijelu krutu tvar (50 mg, 86%).  $^1H$

15 NMR ( $CD_3OD$ , 400 MHz)  $\delta$  1,04 (d, 3H), 1,13 (d, 3H), 1,87-1,92 (m, 2H), 2,04-2,14 (m, 3H), 2,24 (d, NH<sub>2</sub>), 2,82 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,52-3,65 (m, 2H), 3,81-3,83 (m, 2H), 4,36 (m, 1H), 5,49-5,51 (m, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,86-7,90 (m, 2H), 8,18 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $C_{22}H_{29}FN_4O_5S$  480,2, nađeno 411,3 ( $MH^+$ ).

**Primjer 11.89:**

Priprava 4-[6-(3-fluor-bifenil-4-iloksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidioe-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoј C236)

Spoј C236 je proizveden na sličan način kao što je opisano u primjeru 11.70 kao bijela kruta tvar (51 mg, 55%).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,28 (d, 6H), 1,81-1,86 (m, 2H), 1,99-2,04 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 3,44-3,50 (m, 2H), 3,74-3,80 (m, 2H), 4,96 (sep, 1H), 5,34-5,38 (m, 1H), 7,27 (t, 1H), 7,36-7,47 (m, 5H), 7,57 (d, 2H), 8,28 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $C_{26}H_{28}FN_3O_4$  465,2, nađeno 466,5.

**Primjer 11.90:**

Priprava 4-[6-(2-fluor-4-piridin-3-il-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoј C237)

Spoј C237 se dobije na sličan način kao što je opisano u primjeru 11.70 kao žuta kruta tvar (11 mg, 12%).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,27 (d, 6H), 1,80-1,83 (m, 2H), 1,98-2,02 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 3,41-3,47 (m, 2H), 3,74-3,79 (m, 2H), 4,94 (sep, 1H), 5,34-5,38 (m, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,90-7,94 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,43-8,46 (m, 1H), 8,83 (d, 1H), 9,12 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $C_{25}H_{27}FN_4O_4$  466,2, nađeno 467,6.

**Primjer 11.91:**

Priprava 4-[6-(2-fluor-4-piridin-4-il-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoј C235)

40

Spoј C235 se dobije na sličan način kao što je opisano u primjeru 11.70 kao žuta kruta tvar (13 mg, 14%).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,27 (d, 6H), 1,79-1,83 (m, 2H), 1,98-2,04 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 3,40-3,47 (m, 2H), 3,75-3,79 (m, 2H), 4,95 (sep, 1H), 5,34-5,38 (m, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,58-7,62 (m, 2H), 8,01 (d, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,90 (d, 2H). Točna masa izračunata za  $C_{25}H_{27}FN_4O_4$  466,2, nađeno 467,6.

45

**Primjer 11.92:**

Priprava 4-[6-(2-fluor-4-tiofen-3-il-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoј C239)

50

Spoј C239 se dobije na sličan način kao što je opisano u primjeru 11.70 kao bijela kruta tvar (29 mg, 31%).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,27 (d, 6H), 1,78-1,83 (m, 2H), 1,97-2,01 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 3,40-3,47 (m, 2H), 3,73-3,79 (m, 2H), 4,94 (sep, 1H), 5,34-5,36 (m, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,39-7,45 (m, 4H), 8,24 (s, 1H). Točna masa izračunata za  $C_{24}H_{26}FN_3O_4S$  471,2, nađeno 472,4.

55

**Primjer 11.93:**

Priprava 4-[6-(2-fluor-4-pirimidin-5-il-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoј C238)

60

Spoј C238 se dobije na sličan način kao što je opisano u primjeru 11.70 kao bijela kruta tvar (10 mg, 11%). Točna masa izračunata za  $C_{24}H_{26}FN_5O_4$  467,2, nađeno 468,6.

**Primjer 11.94:**

Priprava 4-[2-fluor-4-(5-metoksi-piridin-3-il)-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoј C234)

5 Spoј C234 se dobije na sličan način kao što je opisano u primjeru 11.70 kao bijela kruta tvar (TFA sol, 192 mg, 71%).  
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 1,26-1,28 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,77-1,83 (m, 2H), 1,98-2,06 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 3,40-3,46 (m, 2H), 3,76-3,85 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 4,92-4,98 (m, 1H), 5,33-5,38 (m, 1H), 7,37-7,45 (m, 3H), 7,77-7,78 (m, 1H), 8,23-8,24 (d, J = 4,67, 1H), 8,45-8,46 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H). Točna masa izračunata za C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> 496,21, nađeno 497,4.

10

**Primjer 11.95:**

Priprava 4-[6-(4-etinil-2-fluor-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoј C240)

15 Pd(II)(PhCN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mg, 0,039 mmola) i CuI (9 mg, 0,047 mmola) se otope u bezvodnom dioksanu (3 mL), i doda se 10 mas. % P(t-Bu)<sub>3</sub> u heksanu (0,200 mL, 13,6 mg, 0,067 mmola), NH(i-Pr)<sub>2</sub>, (0,085 mL, 0,60 mmola), 4-[6-(4-brom-2-fluor-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester (243 mg, 0,50 mmola) i TMS-acetilen (0,083 mL, 0,60 mmola) i reakcijsku smjesu se začepi, propuše se s dušikom i miješa se 12 h pri sobnoj temperaturi. Reakcijsku smjesu se razrijedi s EtOAc (15 mL), smjesu se filtrira kroz čep silika gela i otapalo se ispari u vakuumu pri 23°C, čime se dobije tamno ulje koje se otopi u THF-u (3,5 mL) i doda se MeOH (1,5 mL), 1,0 N NaOH (0,75 mL, 0,75 mmola) i nakon 5 min ledenu AcOH (0,086 mL, 1,5 mmola). Nakon dodatka silika gela (2,4 g) otapalo se ispari u vakuumu pri 25°C, čime se dobije krutu tvar koju se smrvi u prah s tučkom u tarioniku. Taj sirov proizvod se apsorbira na silika gel i očisti vakuumskom kromatografijom upotrebom heksan-EtOAc, 82:18, zatim heksan-EtOAc, 75:25, v/v, čime se dobije naslovni spoј C240 kao smola (67 mg, 32% u 2 stupnja). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,25 (d, J = 6 Hz, 6H), 1,78 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 3,07 (s, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 4,92 (m, 1H), 5,32 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,29 (m, 2H), 8,18 (s, 1H). LRMS izračunato za C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 413,18. Nađeno: 414,5 (M+H).

**Primjer 12**

Sinteza spojeva predloženog izuma

30

**Primjer 12.1:**

Priprava 4-(ciklopropil-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-il]-amino)-metil-piperidin-1-karboksilna kiselina terc-butil estera (spoј D1)

35 Smjesu od 4-[(6-klor-5-metil-pirimidin-4-il)-ciklo-propil-amino]-metil-piperidin-1-karboksilna kiselina terc-butil estera (200 mg, 0,5 mmola), kalijevog karbonata (208 mg, 1,5 mola) i 2-fluor-4-metansulfonil-fenola (95 mg, 0,5 mmola) u 2 mL DMF-a se grije pod mikrovalnim zračenjem 4 sata pri 160°C. Smjesu se očisti pomoću HPLC, čime se dobije spoј D1 kao žuta kruta tvar (93 mg, 35%). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 0,69-0,73 (m, 2H), 0,97-1,02 (m, 2H), 1,10-1,17 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,71 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 1,98-2,07 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,72 (t, J = 12,4 Hz, 2H), 40 3,07-3,11 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 3,52 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 4,12 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 7,45 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,80-7,84 (m, 2H), 8,34 (s, 1H). Točna masa izračunata za C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S 534,2, nađeno 535,4 (MH<sup>+</sup>).

**Primjer 12.2:**

Priprava 4-(ciklopropil-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-il]-amino)-metil-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoј D2)

50 Smjesu od ciklopropil-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-il]-piperidin-4-ilmetil-amina (65 mg, 0,15 mmola) i trietilamina (23 mg, 0,225 mmola) u 2 mL THF-a se miješa 10 minuta pri sobnoj temperaturi. U tu smjesu se doda kap po kap izopropil kloroformat (0,225 mmola). Smjesu se razrijedi s vodom, ekstrahiru s etil acetatom i osuši u vakuumu, čime dobije se spoј D2 kao žuta kruta tvar (65 mg, 83%). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 0,69-0,64 (m, 2H), 0,83-0,88 (m, 2H), 1,12-1,15 (m, 2H), 1,23 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,72 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 1,94-2,02 (m, 1H), 2,04 (s, 3 H), 2,73 (t, J = 12,4 Hz, 2H), 2,97-3,17 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 3,49-3,55 (m, 2H), 4,09-4,23 (m, 2H), 4,90 (sept, J = 6,3 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,76-7,80 (m, 2H), 8,12 (s, 1H). Točna masa izračunata za C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>FNO<sub>5</sub>S 520,2, nađeno 521,5 (MH<sup>+</sup>).

55

**Primjer 13**

Sinteza spojeva predloženog izuma

**Primjer 13.1:**

5 Priprava 4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenil-amino)-5-metil-pirimidin-4-ilsulfanil]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoj E1)

Stupanj 1: Priprava 4-(6-klor-5-metil-pirimidin-4-il-sulfanil)-piperidin-1-karboksilna kiselina *terc*-butil estera Smjesu od 4-merkapto-piperidin-1-karboksilna kiselina *terc*-butil estera (1,5352 g, 7,06 mmolova) i 4,6-diklor-5-metil-pirimidina (1,1512 g, 7,06 mmolova) u 15 mL THF-a s natrijevim t-butoksidom (1M u THF-u, 8,3 mL, 8,3 mmola) doda se kap po kap. Nakon 5 min, smjesu se koncentrira i ostatak se ekstrahira s CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i H<sub>2</sub>O. Organsku fazu se osuši preko MgSO<sub>4</sub>, profilirira i koncentrira, čime se dobije 4-(6-klor-5-metil-pirimidin-4-ilsulfanil)-piperidin-1-karboksilna kiselina *terc*-butil ester kao žućastu krutu tvar (2,3469 g, 97%). Točna masa izračunata za C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S 343,11, nađeno 344,1 (MH<sup>+</sup>).

15

Stupanj 2: Priprava 4-klor-5-metil-6-(piperidin-4-il-sulfanil)-pirimidina

Smjesu od 4-(6-klor-5-metil-pirimidin-4-ilsulfanil)-piperidin-1-karboksilna kiselina *terc*-butil estera (2,3469 g, 6,82 mmolova) i 40 mL 4M HCl u dioksanu se miješa pri sobnoj temperaturi preko noći. Smjesu se koncentrira, čime se dobije 4-klor-5-metil-6-(piperidin-4-ilsulfanil)-pirimidin kao žućastu krutu tvar (1,8985 g, 99%). Točna masa izračunata za C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>S 243,06, nađeno 244,1 (MH<sup>+</sup>).

20

Stupanj 3: Priprava 4-(6-klor-5-metil-pirimidin-4-il-sulfanil)-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera Smjesu od 4-klor-5-metil-6-(piperidin-4-ilsulfanil)-pirimidina (HCl sol, 1,8985 g, 6,77 mmolova) i trietilamina (2,825 mL, 0,02 mola) u 50 mL CH<sub>3</sub>CN se miješa pri sobnoj temperaturi. Nakon 15 min, pri 0°C se polako doda izopropil kloroformat (1M u toluenu, 8,13 mL, 8,13 mmola). Smjesu se miješa pri sobnoj temperaturi. Nakon 3 h, smjesu se koncentrira i ostatak se ekstrahira s EtOAc i zasićenim NaHCO<sub>3</sub>. Organsku fazu se osuši preko MgSO<sub>4</sub>, profilirira i koncentrira, čime se dobije 4-(6-klor-5-metil-pirimidin-4-ilsulfanil)-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester kao žućasto ulje (1,9143 g, 85%). Točna masa izračunata za C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S 329,1, nađeno 330,3 (MH<sup>+</sup>).

30

Stupanj 4: Priprava 4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenil-amino)-5-metil-pirimidin-4-ilsulfanil]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (spoj E1) Smjesu od 4-(6-klor-5-metil-pirimidin-4-ilsulfanil)-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil estera (1,2234 g, 3,7 mmola), 2-fluor-4-metansulfonil-fenilamina (702 mg, 3,7 mmola), paladijevog acetata (84,3 mg, 0,37 mmola), 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenila (11 mg, 0,037 mmola) i natrijevog *terc*-butokside (891,8 mg, 9,28 mmolova) u 15 mL 1,4-dioksanu se grije u mikrovalnom sintetizeru 2 sata pri 120°C. Smjesu se očisti pomoću HPLC, čime dobije se spoj E1 kao žuto-smeđu krutu tvar (TFA sol, 601,1 mg, 27%). <sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>, 400 MHz) δ 1,16-1,17 (d, J = 6,32 Hz, 6H), 1,49-1,58 (m, 2H), 2,00-2,04 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 3,21-3,-23 (m, 2H), 3,90-3,94 (m, 2H), 4,01-4,-08 (m, 1H), 4,75-4,81 (m, 1H), 7,66-7,68 (d, J = 8,08 Hz, 2H), 8,01-8,05 (m, 1H), 8,27 (s, 1H). Točna masa izračunata za C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> 482,15, nađeno 483,4 (MH<sup>+</sup>).

40

**Primjer 14**

Protokol za RUP3 reakcije na doze u melanoforama

Melanofore se održavaju u kulturi kako su opisali Potenza, M.N. i Lerner, M.R., u Pigment Cell Research, sv. 5, 372-378, 1992 i transfektiraju s RUP3 vektorom ekspresije (pCMV) elektroporacijom. Nakon elektroporacije, transfektirane stanice se stave u pločice s 96 jamica za ispitivanje. Stanice se zatim ostave da rastu 48 sati da se oporave od postupka elektroporacije i da se dobiju maksimalne razine ekspresije receptora.

Na dan ispitivanja, medij za rast stanica se zamjeni s puferom bez seruma koji je sadrži 10 nM melatonina. Melatonin djeluje preko endogenog Gi-povezanog GPCR-a u melanoforama na nižim intracelularnim cAMP razinama. U reakciji na smanjene razine cAMP, melanofore premještaju svoj pigment u sredinu stanice. Čisti učinak od toga je značajno smanjenje u očitanju apsorpcije staničnog monosloja u jamicu, izmjereno pri 600-650 nM.

50

Nakon 1 sata inkubacije u melatoninu, stanice postaju potpuno agregirani pigment. U tom trenutku skuplja se osnovnu liniju očitanja apsorpcije. Zatim se u pločicu dodaju serijska razređenja ispitnih spojeva i spojevi koji stimuliraju RUP3 uzrokuju porast u intracelularnim cAMP razinama. Kao reakciju na te povećane količine cAMP-a, melanofore premještaju svoj pigment natrag u periferiju stanice. Nakon jednog sata, stimulirane stanice imaju potpuno disperrirani pigment. Monosloj stanica u dispergiranom stanju apsorbira mnogo više svjetla u području od 600-650 nm. Izmjereno povećanje apsorpcije u usporedbi s očitanjem osnovne linije omogućuje brojčano stupnjevanje stimulacije receptora i grafički prikaz krivulje reakcije na dozu.

Spojevi iz gornjih primjera su ispitani pokusom s melanoforom. Tipični spojevi i njihove odgovarajuće vrijednosti EC<sub>50</sub> prikazane su dolje u tablici 8:

Tablica 8

Spoj	RUP3 (EC <sub>50</sub> ) (nM)
A11	86
A14	242
A24	185
A27	76,5
A32	43,5
A39	16,9
A90	52
B4	300
C168	28,3

5

Drugi spojevi iz primjera pokazali su aktivnosti EC<sub>50</sub> u pokusu membranske ciklaze manju od približno 10 mM.

### Primjer 15

Proučavanje unosa hrane

10

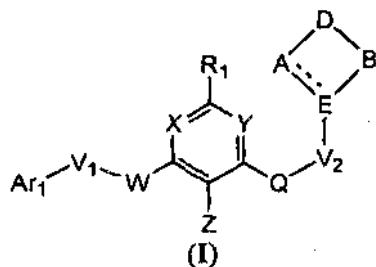
Mužjacima ZDF (Zucker diabetic fatty) štakora težine 350 g – 400 g dozirani su neovisno dva strukturno različita kemotipa koji pokazuju agonizam prema RUP3 receptoru. Štakori su dobivali dnevno s oralnom cjevčicom vehikl (100% PEG 400), prvi spoj (30 mg/kg, 100 mg/kg) ili drugi spoj (10 mg/kg, 30 mg/kg) s volumenom od 3 ml/kg. Svaki dan je praćena i zapisivana tjelesna težina i unos hrane. Dolnja tablica prikazuje tjelesnu težinu (g) i ukupan unos hrane (g) uzet nakon sedam dana i nakon 14 dana doziranja.

15

Tvar	Doza (mg/kg)	Zbirni unos hrane (g)		Tjelesna težina (g)	
		tjedan 1	tjedan 2	tjedan 1	tjedan 2
Prvi spoj	vehikl	321	672	390	395
	30 mg/kg	271	557	383	383
	100 mg/kg	211	457	361	376
Drugi spoj	vehikl	261	563	393	393
	10 mg/kg	217	459	388	390
	30 mg/kg	159	307	377	373

## PATENTNI ZAHTJEVI

1. Spoj odabran između spojeva formule (I):



5 i njegove farmaceutski prihvatljive soli, hidrati, solvati i N-oksidi;

**naznačen time**, da:

svaki A i B je neovisno C<sub>1-3</sub>-alkilen prema potrebi supstituiran s 1 do 4 supstituenta odabrana iz skupine koju čine: C<sub>1-3</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, karboksi, cijano, C<sub>1-3</sub>-halo-alkil, i halogen;

10 D je N-R<sub>2</sub>;

E je N, C ili CR<sub>4</sub>;

--- je jednostruka veza ako E predstavlja N ili CR<sub>4</sub>, ili:

--- je dvostruka veza ako E predstavlja je C;

V<sub>1</sub> je veza;

V<sub>2</sub> je C<sub>3-6</sub>-cikloalkilen ili C<sub>1-3</sub>-alkilen, i svaki je prema potrebi supstituiran s 1 do 4 supstituenta odabrana iz niza koji čine: C<sub>1-3</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, karboksi, cijano, C<sub>1-3</sub>-haloalkil i halogen; ili:

V<sub>2</sub> je veza;

W je NR<sub>5</sub>, O, S, S(O), ili S(O)<sub>2</sub>; ili:

W je odsutan;

Q je NR<sub>6</sub>, O, S, S(O) ili S(O)<sub>2</sub>;

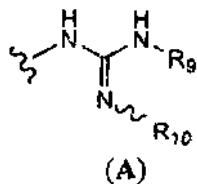
20 X je N ili CR<sub>7</sub>;

Y je N ili CR<sub>8</sub>;

Z je odabran iz niza koji čine: C<sub>1-5</sub>-acil, C<sub>1-5</sub>-aciloksi, C<sub>2-6</sub>-alkenil, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilkarboksamid, C<sub>2-6</sub>-alkinil, C<sub>1-4</sub>-alkiltiokarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfinil, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, C<sub>1-4</sub>-alkiltiourel, C<sub>1-4</sub>-alkilureil, amino, C<sub>1-2</sub>-alkilamino, C<sub>2-4</sub>-dialkilamino, karbamimidoil, karbo-C<sub>1-6</sub>-alkoksi, karboksamid, karboksi, cijano, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, C<sub>4-8</sub>-diacil-amino, C<sub>2-6</sub>-di-alkilkarboksamid, C<sub>2-6</sub>-dialkiltiokarboksamid, C<sub>2-6</sub>-dialkil-sulfonamid, C<sub>2-6</sub>-dialkilsulfonil-amino, formil, C<sub>1-4</sub>-halo-alkoksi, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, C<sub>1-4</sub>-haloalkilkarboksamid, C<sub>1-4</sub>-halo-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-haloalkil-sulfonil, C<sub>1-4</sub>-halo-alkiltio, halogen, aril, heterocikl, heteroaril, hidroksil, hidroksi-karbamimidoil, hidroksilamino, nitro i tetrazolil,

pri čemu svaki C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil i heterocikl je prema potrebi supstituiran s 1, 2, 3 ili 4 skupine odabrane iz niza koji čine: C<sub>1-5</sub>-acil, C<sub>1-5</sub>-aciloksi, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-7</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilkarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfon-amid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfinil, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, C<sub>1-4</sub>-alkilureil, amino, C<sub>1-2</sub>-alkilamino, C<sub>2-4</sub>-dialkilamino, karbo-C<sub>1-6</sub>-alkoksi, karboksamid, karboksi, cijano, formil, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi, C<sub>1-4</sub>-haloalkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-haloalkil-sulfonil, C<sub>1-4</sub>-haloalkiltio, halogen, hidroksil, hidroksil-amino i nitro, i pri čemu spomenuti C<sub>1-7</sub>-alkil je prema potrebi supstituiran s amino; ili:

35 Z je skupina formule (A):



u kojoj:

R<sub>9</sub> je H, C<sub>1-8</sub>-alkil, ili C<sub>3-7</sub>-cikloalkil; i

R<sub>10</sub> je H, nitro ili nitril;

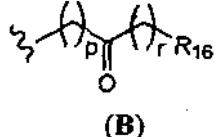
40 Ar<sub>1</sub> je fenil, naftil, piridil, benzofuranil, pirazinil, piridazinil, pirimidinil, triazinil, kinolin, benzoksazol, benzotiazol, 1H-benzimidazol, izokinolin, kinazolin ili kinoksalin, i svaki je prema potrebi supstituiran s R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> i R<sub>15</sub>; pri čemu:

R<sub>11</sub> je odabran iz niza koji čine: C<sub>1-5</sub>-acil, C<sub>1-6</sub>-acil-sulfonamid, C<sub>1-5</sub>-aciloksi, C<sub>2-6</sub>-alkenil, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilamino, C<sub>1-6</sub> alkilkarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkiltio-karboksamid, C<sub>2-6</sub>-alkinil, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkil-sulfinil, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, C<sub>1-4</sub>-alkiltiourel, C<sub>1-4</sub>-alkilureil, amino, arilsulfonil, karbamimidoil, karbo-C<sub>1-6</sub>-alkoksi, karboksamid, karboksi, cijano, C<sub>3-7</sub>-ciklo-alkil, C<sub>3-7</sub>-cikloalkoksi, C<sub>2-6</sub>-dialkilamino, C<sub>2-6</sub>-di-alkilkarboksamid, C<sub>2-6</sub>-dialkiltiokarboksamid, gvanidinil, halogen, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi, C<sub>1-4</sub>-haloalkil,

sulfinil, C<sub>1-4</sub>-haloalkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-haloalkiltio, heterocikl, heterocikl-oksi, heterociklsulfonil, heterocikl-karbonil, heteroaril, heteroarylkarbonil, hidroksil, nitro, C<sub>4-7</sub>-okso-cikloalkil, fenoksi, fenil, sulfonamid, sulfonska kiselina i tiol, i

pri čemu C<sub>1-5</sub>-acil, C<sub>1-6</sub> acilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilamino, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, arilsulfonil, karbamimidoil, C<sub>2-6</sub>-di-alkilamino, heterocikl, heterocikl-karbonil, heteroaril, fenoksi i fenil su prema potrebi supstituirani s 1 do 5 supstituenata odabranih neovisno iz skupine koju čine: C<sub>1-5</sub>-acil, C<sub>1-5</sub>-aciloksi, C<sub>2-6</sub>-alkenil, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-7</sub> alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilamino, C<sub>1-4</sub>-alkilkarboks-amid, C<sub>2-6</sub>-alkinil, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, C<sub>1-4</sub>-alkilureil, karbo-C<sub>1-6</sub>-alkoksi, karboksamid, karboksi, cijano, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, C<sub>3-7</sub>-cikloalkilocksi, C<sub>2-6</sub>-dialkilkilamino, C<sub>2-6</sub>-dialkilkarboks-amid, halogen, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, C<sub>1-4</sub>-halo-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-haloalkiltio, heteroaril, heterocikl, hidroksil, nitro, fenil i fosfono-oksi, pri čemu spomenuti C<sub>1-7</sub>-alkil i C<sub>1-4</sub>-alkilkarboksamid su svaki prema potrebi supstituirani s 1 do 5 supstituenata odabranih iz niza koji čine C<sub>1-4</sub>-alkoksi i hidroksi; ili:

R<sub>11</sub> je skupina formule (B):



u kojоj:

"p" i "r" su međusobno neovisno 0, 1, 2 ili 3; i

R<sub>16</sub> je H, C<sub>1-5</sub>-acil, C<sub>2-6</sub>-alkenil, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkil-karboksamid, C<sub>2-6</sub>-alkinil, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonamid, karbo-C<sub>1-6</sub>-alkoksi, karboksamid, karboksi, cijano, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, C<sub>2-6</sub>-dialkilkarboksamid, halogen, heteroaril ili fenil, i pri čemu heteroaril ili fenil su prema potrebi supstituirani s 1 do 5 supstituenata odabranih neovisno iz skupine koju čine: C<sub>1-4</sub>-alkoksi, amino, C<sub>1-4</sub>-alkilamino, C<sub>2-6</sub>-alkinil, C<sub>2-8</sub>-dialkilkilamino, halogen, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi, C<sub>1-4</sub>-haloalkil i hidroksil; i

R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> i R<sub>15</sub> su međusobno neovisno odabrani iz niza koji čine: C<sub>1-5</sub>-acil, C<sub>1-5</sub>-aciloksi, C<sub>2-6</sub>-alkenil, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilkarboksamid, C<sub>2-6</sub>-alkinil, C<sub>1-4</sub>-alkil-sulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkil-tio, C<sub>1-4</sub>-alkilureil, karbo-C<sub>1-6</sub>-alkoksi, karboksamid, karboksi, cijano, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, C<sub>2-6</sub>-dialkilkarboksamid, halogen, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, C<sub>1-4</sub>-haloalkil-sulfonil, C<sub>1-4</sub>-haloalkiltio, hidroksil i nitro;

dvije susjedne skupine odabранe između R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> i R<sub>15</sub> zajedno s atomima na koje su oni povezani mogu tvoriti 5-, 6-ili 7-članu cikloalkilnu, cikloalkenilnu ili heterocikličku skupinu kondenziranu na Ar<sub>1</sub>, pri čemu 5-, 6-ili 7-člana skupina je prema potrebi supstituirana s halogenim;

svaki od R<sub>1</sub>, R<sub>7</sub> i R<sub>8</sub> je H;

R<sub>2</sub> je odabran iz niza koji čine C<sub>1-8</sub>-alkil, amino, aril, karboksamid, karboksi, cijano, C<sub>3-6</sub>-cikloalkil, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, halogen, heteroaril i hidroksil; i

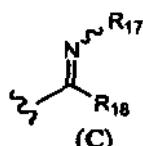
pri čemu C<sub>1-8</sub>-alkil, aril ili heteroaril je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih iz niza koji čine: C<sub>1-5</sub>-acil, C<sub>1-5</sub>-aciloksi, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilamino, C<sub>1-4</sub>-alkilkarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkiltiokarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, C<sub>1-4</sub>-alkiltioureil, C<sub>1-4</sub>-alkilureil, amino, karbo-C<sub>1-6</sub>-alkoksi, karboksamid, karboksi, cijano, C<sub>3-6</sub>-ciklo-alkil, C<sub>3-6</sub>-cikloalkil-C<sub>1-3</sub>-heteroalkilen, C<sub>2-8</sub>-dialkilkilamino, C<sub>2-6</sub>-dialkilkarboksamid, C<sub>2-6</sub>-dialkiltiokarboksamid, C<sub>2-6</sub>-di-alkilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkiltioureil, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, C<sub>1-4</sub>-haloalkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-haloalkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, C<sub>1-4</sub>-haloalkiltio, halogen, heterocikl, hidroksil, hidroksilamino i nitro; ili

R<sub>2</sub> je -Ar<sub>2</sub>-Ar<sub>4</sub>,

pri čemu:

Ar<sub>2</sub> i Ar<sub>3</sub> su međusobno neovisno aril ili heteroaril prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih iz skupine koju čine: H, C<sub>1-5</sub>-acil, C<sub>1-5</sub>-aciloksi, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilkarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkiltio-karboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, amino, C<sub>1-4</sub>-alkilamino, karbo-C<sub>1-6</sub>-alkoksi, karboksamid, karboksi, cijano, C<sub>3-6</sub>-cikloalkil, C<sub>2-8</sub>-dialkil-amino, C<sub>2-6</sub>-dialkilkarboksamid, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi, C<sub>1-4</sub>-halo-alkil, halogen, hidroksil i nitro;

iли R<sub>2</sub> je skupina formule (C):



u kojоj:

R<sub>17</sub> je H, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, aril, heteroaril ili OR<sub>19</sub>;

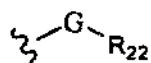
R<sub>18</sub> je F, Cl, Br, CN ili NR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>;

pri čemu:

R<sub>19</sub> je H, C<sub>1-8</sub>-alkil ili C<sub>3-7</sub>-cikloalkil; i

R<sub>20</sub> i R<sub>21</sub> su međusobno neovisno H, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, aril ili heteroaril; ili

R<sub>2</sub> je skupina formule (D):



(D)

5 u kojоj

G je -CR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>C(O)-, -C(O)-, -CR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>C(O)NR<sub>25</sub>-, -C(O)NR<sub>23</sub>-, -C(O)O-, -C(S)-, -C(S)NR<sub>23</sub>-, -C(S)O-, -CR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>- ili veza,

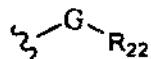
pri čemu:

R<sub>23</sub>, R<sub>24</sub> i R<sub>25</sub> su međusobno neovisno H ili C<sub>1-8</sub>-alkil; i

10 R<sub>22</sub> je H, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>2-6</sub>-alkinil, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, fenil, heteroaril ili heterocikl, i svaki je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstитuenata odabranih iz niza koji čine: C<sub>1-5</sub>-acil, C<sub>1-5</sub>-aciloksi, C<sub>2-6</sub>-alkenil, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-7</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilamino, C<sub>1-4</sub>-alkilkarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkil-tiokarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, C<sub>1-4</sub>-alkiltiourel, C<sub>1-4</sub>-alkil-ureil, amino, karbo-C<sub>1-6</sub>-alkoksi, karboksamid, karboksi, cijano, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, C<sub>2-8</sub>-dialkilamino, C<sub>2-6</sub>-dialkil-karboksamid, C<sub>2-6</sub>-dialkiltiokarboksamid, C<sub>2-6</sub>-dialkilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkiltiourel, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, C<sub>1-4</sub>-haloalkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, C<sub>1-4</sub>-haloalkiltio, halogen, heterocikl, hidroksil, hidroksilamino, nitro, fenil, fenoksi i sulfonska kiselina, pri čemu je svaki spomenuti C<sub>1-7</sub>-alkil, heteroaril, fenil i fenoksi prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstитuenata odabranih iz niza koji čine: C<sub>1-5</sub>-acil, C<sub>15</sub> aciloksi, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilamino, C<sub>1-4</sub>-alkilkarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkiltiokarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkil-sulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, C<sub>1-4</sub>-alkiltiourel, C<sub>1-4</sub>-alkilureil, amino, karbo-C<sub>1-6</sub>-alkoksi, karboks-amid, karboksi, cijano, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, C<sub>2-8</sub>-dialkilamino, C<sub>2-6</sub>-dialkilkarboksamid, C<sub>2-6</sub>-dialkiltiokarboksamid, C<sub>2-6</sub>-di-alkilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkiltiourel, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, C<sub>1-4</sub>-haloalkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-haloalkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, C<sub>1-4</sub>-haloalkiltio, halogen, heterocikl, hidroksil, hidroksilamino i nitro; i

20 R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> i R<sub>6</sub> su međusobno neovisno H, C<sub>1-8</sub>-alkil ili C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, pri čemu spomenuti C<sub>1-8</sub>-alkil je prema potrebi supstituiran sa C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>3-7</sub>-cikloalkilom ili hetero-arilom.

- 25 2. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da X je N.  
 3. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da Y je N.  
 4. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da ba, X i Y, predstavljaju N.  
 5. Spoj prema bilo kojem zahtjevu 1 do 4, **naznačen time**, da je jednostruka veza.  
 30 6. Spoj prema bilo kojem zahtjevu 1 do 5, **naznačen time**, da V<sub>2</sub> je veza.  
 7. Spoj prema bilo kojem zahtjevu 1 do 5, **naznačen time**, da V<sub>2</sub> je skupina -CH<sub>2</sub>- ili -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.  
 8. Spoj prema bilo kojem zahtjevu 1 do 7, **naznačen time**, da R<sub>2</sub> je skupina formule (D):



(D)

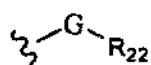
u kojоj:

35 G je -CR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>C(O)-, -C(O)-, -CR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>C(O)NR<sub>23</sub>-, -C(O)NR<sub>23</sub>-, -C(O)O-, -C(S)-, -C(S)NR<sub>23</sub>-, -C(S)O-, -CR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>- ili veza;

R<sub>23</sub> i R<sub>24</sub> su međusobno neovisno H ili C<sub>1-8</sub>-alkil; i

40 R<sub>22</sub> je H, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, fenil, heteroaril, ili heterocikl, i svaki je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstитuenata odabranih iz niza koji čine: C<sub>1-5</sub>-acil, C<sub>1-5</sub>-aciloksi, C<sub>2-6</sub>-alkenil, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-7</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilamino, C<sub>1-4</sub>-alkilkarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkiltiokarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, C<sub>1-4</sub>-alkiltiourel, C<sub>1-4</sub>-alkilureil, amino, karbo-C<sub>1-6</sub>-alkoksi, karboksamid, karboksi, cijano, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, C<sub>2-8</sub>-dialkilamino, C<sub>2-6</sub>-dialkilkarboksamid, C<sub>2-6</sub>-dialkiltiokarboksamid, C<sub>2-6</sub>-dialkilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkiltiourel, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, C<sub>1-4</sub>-haloalkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-haloalkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, C<sub>1-4</sub>-haloalkiltio, halogen, heteroaril, heterocikl, hidroksil, hidroksilamino, nitro, fenil, fenoksi i sulfonska kiselina, pri čemu svaki spomenuti C<sub>1-7</sub>-alkil, fenil i fenoksi je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstитuenata odabranih iz skupine koju čine: C<sub>1-5</sub>-acil, C<sub>1-5</sub>-aciloksi, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilamino, C<sub>1-4</sub>-alkilkarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkiltiokarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkil-sulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, C<sub>1-4</sub>-alkiltiourel, C<sub>1-4</sub>-alkilureil, amino, karbo-C<sub>1-6</sub>-alkoksi, karboks-amid, karboksi, cijano, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, C<sub>2-8</sub> dialkilamino, C<sub>2-6</sub>-dialkilkarboksamid, C<sub>2-6</sub>-dialkiltiokarboksamid, C<sub>2-6</sub>-di-alkilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkiltiourel, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, C<sub>1-4</sub>-haloalkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-haloalkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, C<sub>1-4</sub>-haloalkiltio, halogen, heterocikl, hidroksil, hidroksilamino i nitro.

9. Spoj prema bilo kojem zahtjevu 1 do 7, **naznačen time**, da:  
 $R_2$  ima formulu (D):



(D)

u kojоj:

5 G je C(O), C(O)NR<sub>3</sub>, C(O)O, C(S), C(S)NR<sub>23</sub>, C(S)O, CR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>, ili S(O)<sub>2</sub>;  
pri čemu:

R<sub>23</sub> i R<sub>24</sub> su neovisno H ili C<sub>1-8</sub>-alkil; i

10 R<sub>22</sub> je C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, fenil, ili heteroaril prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih iz skupine koju čine: C<sub>1-5</sub>-acil, C<sub>1-5</sub>-aciloksi, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilamino, C<sub>1-4</sub>-alkilkarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkiltiokarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, C<sub>1-4</sub>-alkiltiourel, C<sub>1-4</sub>-alkilureil, amino, karbo-C<sub>1-6</sub>-alkoksi, karboksamid, karboksi, cijano, C<sub>3-6</sub>-cikloalkil, C<sub>2-8</sub>-dialkilamino, C<sub>2-6</sub>-dialkil-karboksamid, C<sub>2-6</sub>-dialkiltiokarboksamid, C<sub>2-6</sub>-dialkilsulfon-amid, C<sub>1-4</sub>-alkiltiourel, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, C<sub>1-4</sub>-haloalkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, C<sub>1-4</sub>-haloalkiltio, halogen, hidroksil, hidroksilamino i nitro.

- 15 10. Spoj prema bilo kojem zahtjevu 1 do 7, **naznačen time**, da:

R<sub>2</sub> je heteroaril prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih iz niza koji čine: C<sub>1-5</sub>-acil, C<sub>1-5</sub>-aciloksi, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilamino, C<sub>1-4</sub>-alkil-karboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkiltiokarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, C<sub>1-4</sub>-alkiltiourel, C<sub>1-4</sub>-alkilureil, amino, karbo-C<sub>1-6</sub>-alkoksi, karboksamid, karboksi, cijano, C<sub>3-6</sub>-cikloalkil, C<sub>3-6</sub>-ciklo-alkil-C<sub>1-3</sub>-heteroalkilen, C<sub>2-8</sub>-dialkilamino, C<sub>2-6</sub>-dialkil-karboksamid, C<sub>2-6</sub>-dialkiltiokarboksamid, C<sub>2-6</sub>-dialkilsulfon-amid, C<sub>1-4</sub>-alkiltiourel, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, C<sub>1-4</sub>-haloalkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, C<sub>1-4</sub>-haloalkiltio, halogen, heterocikl, hidroksil, hidroksilamino i nitro.

11. Spoj prema bilo kojem zahtjevu 1 do 7, **naznačen time**, da:

25 R<sub>2</sub> je 5-člani heteroaril prema potrebi supstituiran s 1 do 4 supstituenata odabrana iz niza koji čine: C<sub>1-5</sub>-acil, C<sub>1-5</sub>-aciloksi, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilamino, C<sub>1-4</sub>-alkil-karboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkiltiokarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, C<sub>1-4</sub>-alkiltiourel, C<sub>1-4</sub>-alkilureil, amino, karbo-C<sub>1-6</sub>-alkoksi, karboksamid, karboksi, cijano, C<sub>3-6</sub>-cikloalkil-C<sub>1-3</sub>-hetero-alkilen, C<sub>2-8</sub>-dialkilamino, C<sub>2-6</sub>-dialkilkarboksamid, C<sub>2-6</sub>-di-alkiltiokarboksamid, C<sub>2-6</sub>-dialkilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkiltio-ureil, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, C<sub>1-4</sub>-haloalkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, C<sub>1-4</sub>-haloalkiltio, halogen, heterocikl, hidroksil, hidroksilamino i nitro.

12. Spoj prema bilo kojem zahtjevu 1 do 7, **naznačen time**, da:

R<sub>2</sub> je -C(O)OR<sub>22</sub>; i

30 R<sub>22</sub> je C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, fenil, heteroaril ili heterocikl, svaki prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih iz niza koji čine: C<sub>2-6</sub>-alkenil, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-7</sub> alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, amino, karbo-C<sub>1-6</sub>-alkoksi, karboksi, cijano, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, C<sub>2-8</sub>-dialkilamino, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, halogen, heteroaril, heterocikl, hidroksil, fenil, fenoksi i sulfonska kiselina, pri čemu svaki spomenuti C<sub>1-7</sub>-alkil, fenil i fenoksi je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih između amino, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi i heterocikla.

13. Spoj prema bilo kojem zahtjevu 1 do 7, **naznačen time**, da:

40 R<sub>2</sub> je -C(O)OR<sub>22</sub>; i

R<sub>22</sub> je C<sub>1-8</sub>-alkil ili C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, i svaki je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih iz niza koji čine: C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-7</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, karboksi, cijano, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, C<sub>2-8</sub>-dialkilamino, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, halogen, heteroaril, heterocikl, hidroksil, fenil, fenoksi i sulfonska kiselina.

14. Spoj prema bilo kojem zahtjevu 1 do 7, **naznačen time**, da:

45 R<sub>2</sub> je -C(O)OR<sub>22</sub>; i

R<sub>22</sub> je C<sub>1-8</sub>-alkil ili C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, pri čemu spomenuti C<sub>3-7</sub>-cikloalkil je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih iz niza koji čine: C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-7</sub>-alkil, karboksi, C<sub>2-8</sub>-dialkilamino i halogen.

15. Spoj prema bilo kojem zahtjevu 1 do 7, **naznačen time**, da:

50 R<sub>2</sub> je -C(O)OR<sub>22</sub>; i

R<sub>22</sub> je C<sub>1-8</sub>-alkil ili C<sub>3-7</sub>-cikloalkil.

16. Spoj prema bilo kojem zahtjevu 1 do 7, **naznačen time**, da:

R<sub>2</sub> je -C(O)R<sub>22</sub>; i

55 R<sub>22</sub> je C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, fenil, heteroaril ili heterocikl, od kojih je svaki prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih iz niza koji čine: C<sub>2-6</sub>-alkenil, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-7</sub> alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, amino, karbo-C<sub>1-6</sub>-alkoksi, karboksi, cijano, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, C<sub>2-8</sub>-dialkilamino, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, halogen, heteroaril, hetero-cikl, hidroksil, fenil, fenoksi i sulfonska kiselina,

pri čemu svaki spomenuti C<sub>1-7</sub> alkil, fenil i fenoksi je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih iz niza koji čine: amino, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi i heterocikl.

17. Spoj prema bilo kojem zahtjevu 1 do 7, **naznačen time**, da:

R<sub>2</sub> je -C(O)R<sub>22</sub>; i

R<sub>22</sub> je C<sub>1-8</sub>-alkil, heteroaryl ili heterocikl, od kojih je svaki prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih iz niza koji čine: H, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-7</sub> alkil, amino, karboksi, halogen, heteroaryl, hidroksil, fenoksi i sulfonska kiselina,

pri čemu su spomenuti C<sub>1-7</sub>-alkil i fenoksi prema potrebi supstituirani s 1 do 5 supstituenata odabranih iz niza koji čine: amino, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi i heterocikl.

18. Spoj prema bilo kojem zahtjevu 1 do 7, **naznačen time**, da:

R<sub>2</sub> je -CH<sub>2</sub>R<sub>22</sub> ili -R<sub>22</sub>; i

R<sub>22</sub> je C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, fenil, heteroaryl ili heterocikl, i svaki je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih iz niza koji čine: C<sub>1-5</sub>-acil, C<sub>2-6</sub>-alkenil, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-7</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, amino, karbo-C<sub>1-6</sub>-alkoksi, karboksi, cijano, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, C<sub>2-8</sub>-di-alkilamino, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, halogen, hetero-aryl, heterocikl, hidroksil, fenil, fenoksi i sulfonska kiselina,

pri čemu svaki spomenuti C<sub>1-7</sub>-alkil, fenil i fenoksi je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih između amino, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi i heterocikla.

19. Spoj prema bilo kojem zahtjevu 1 do 7, **naznačen time**, da:

R<sub>2</sub> je -CH<sub>2</sub>R<sub>22</sub> ili -R<sub>22</sub>; i

R<sub>22</sub> je C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil ili heteroaryl, i svaki je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih iz niza koji čine: C<sub>1-5</sub>-acil, C<sub>2-6</sub>-alkenil, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, karbo-C<sub>1-6</sub>-alkoksi, karboksi, cijano, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil i hidroksil.

20. Spoj prema bilo kojem zahtjevu 1 do 7, **naznačen time**, da:

R<sub>2</sub> je -S(O)<sub>2</sub>R<sub>22</sub>; i

R<sub>22</sub> je C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, fenil, heteroaryl ili heterocikl, i svaki je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih iz niza koji čine: C<sub>2-6</sub>-alkenil, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-7</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, amino, karbo-C<sub>1-6</sub>-alkoksi, karboksi, cijano, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, C<sub>2-8</sub>-dialkilamino, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, halogen, heteroaryl, hetero-cikl, hidroksil, fenil, fenoksi i sulfonska kiselina,

pri čemu svaki spomenuti C<sub>1-7</sub>-alkil, fenil i fenoksi je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih iz niza koji čine: amino, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi i heterocikl.

21. Spoj prema bilo kojem zahtjevu 1 do 7, **naznačen time**, da:

R<sub>2</sub> je -S(O)<sub>2</sub>R<sub>22</sub>; i

R<sub>22</sub> je C<sub>1-8</sub>-alkil ili heteroaryl, i spomenuti heteroaryl je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih između C<sub>1-7</sub>-alkila.

22. Spoj prema bilo kojem zahtjevu 1 do 7, **naznačen time**, da:

R<sub>2</sub> je -CR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>C(O)R<sub>22</sub>;

R<sub>23</sub> i R<sub>24</sub> su međusobno neovisno H ili C<sub>1-8</sub>-alkil; i

R<sub>22</sub> je C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, fenil, heteroaryl ili heterocikl, i svaki je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih iz niza koji čine: C<sub>2-6</sub>-alkenil, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-7</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, amino, karbo-C<sub>1-6</sub>-alkoksi, karboksi, cijano, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, C<sub>2-8</sub>-dialkilamino, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, halogen, heteroaryl, hetero-cikl, hidroksil, fenil, fenoksi i sulfonska kiselina,

pri čemu svaki spomenuti C<sub>1-7</sub>-alkil, fenil i fenoksi je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih između amino, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi i heterocikla.

23. Spoj prema bilo kojem zahtjevu 1 do 7, **naznačen time**, da:

R<sub>2</sub> je -CR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>C(O)R<sub>22</sub>;

R<sub>23</sub> i R<sub>24</sub> su međusobno neovisno H ili C<sub>1-8</sub>-alkil; i

R<sub>22</sub> je fenil, heteroaryl ili heterocikl, i svaki je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih iz niza koji čine: C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-7</sub> alkil, C<sub>1-4</sub>-alkil-sulfonil, cijano, C<sub>2-8</sub>-dialkilamino, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, halogen, heteroaryl i fenil.

24. Spoj prema bilo kojem zahtjevu 1 do 7, **naznačen time**, da:

R<sub>2</sub> je -CR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>C(O)NR<sub>25</sub>R<sub>22</sub>;

R<sub>23</sub>, R<sub>24</sub> i R<sub>25</sub> su međusobno neovisno H ili C<sub>1-8</sub>-alkil; i

R<sub>22</sub> je C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, fenil, heteroaryl ili heterocikl, i svaki je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih iz niza koji čine: C<sub>2-6</sub>-alkenil, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-7</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, amino, karbo-C<sub>1-6</sub>-alkoksi, karboksi, cijano, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, C<sub>2-8</sub>-dialkilamino, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, halogen, heteroaryl, hetero-cikl, hidroksil, fenil, fenoksi i sulfonska kiselina,

pri čemu je svaki spomenuti C<sub>1-7</sub> alkil, fenil i fenoksi prema potrebi supstituirani s 1 do 5 supstituenata odabranih između amino, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi i heterocikla.

25. Spoj prema bilo kojem zahtjevu 1 do 7, **naznačen time**, da:

R<sub>2</sub> je -CH<sub>2</sub>C(O)NHR<sub>22</sub>; i

R<sub>22</sub> je fenil prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih iz niza koji čine: C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-7</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-haloalkil i halogen.

26. Spoj prema bilo kojem zahtjevu 1 do 25, **naznačen time**, da E je CR<sub>4</sub>.

27. Spoj prema zahtjevu 26, **naznačen time**, da R<sub>4</sub> je H.

28. Spoj prema bilo kojem zahtjevu 1 do 27, **naznačen time**, da W je NR<sub>5</sub>.

29. Spoj prema zahtjevu 28, **naznačen time**, da  $R_5$  je H.
30. Spoj prema bilo kojem zahtjevu 1 do 27, **naznačen time**, da  $W$  je O.
31. Spoj prema bilo kojem zahtjevu 1 do 30, **naznačen time**, da  $Q$  je  $NR_6$ .
32. Spoj prema zahtjevu 31, **naznačen time**, da  $R_6$  je  $C_{1-8}$ -alkil.
33. Spoj prema zahtjevu 31, **naznačen time**, da  $R_6$  je  $C_{3-7}$ -cikloalkil.
34. Spoj prema zahtjevu 31, **naznačen time**, da  $R_6$  je H.
35. Spoj prema bilo kojem zahtjevu 1 do 30, **naznačen time**, da  $Q$  je O.
36. Spoj prema bilo kojem zahtjevu 1 do 30, **naznačen time**, da  $Q$  je S.
37. Spoj prema bilo kojem zahtjevu 1 do 36, **naznačen time**, da oba, A i B predstavljaju  $-CH_2-$ .
38. Spoj prema bilo kojem zahtjevu 1 do 36, **naznačen time**, da A je  $-CH_2CH_2-$  i B je  $-CH_2-$ .
39. Spoj prema bilo kojem zahtjevu 1 do 36, **naznačen time**, da obadva, A i B su  $-CH_2CH_2-$ .
40. Spoj prema bilo kojem zahtjevu 1 do 39, **naznačen time**, da:
- Ar<sub>1</sub> je fenil, naftil, piridil, benzofuranil, pirazinil, piridazinil, pirimidinil, triazinil, kinolin, benzoksazol, benzotiazol, 1H-benzimidazol, izokinolin, kinazolin ili kinoksalin, od kojih je svaki prema potrebi supstituiran s R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> i R<sub>15</sub>; pri čemu:
- R<sub>11</sub> je odabran iz niza koji čine: C<sub>1-6</sub> acilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilamino, C<sub>1-6</sub>-alkilkarboks-amid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, amino, karbamimidoil, karboksamid, karboksi, cijano, C<sub>2-6</sub>-di-alkilamino, halogen, heterocikl, heterocikl-oksi, heterocikl-karbonil, heteroaril, heteroarilkarbonil i sulfonamid, i
- pri čemu svaki C<sub>1-6</sub> acilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilamino, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonamid, alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, karbamimidoil, C<sub>2-6</sub>-dialkilamino, heterocikl, heterocikl-karbonil i heteroaril je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih neovisno iz niza koji čine: C<sub>1-6</sub>-acilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-7</sub> alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilkarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, karboksi, C<sub>3-7</sub>-cikloalkiloksi, C<sub>2-6</sub>-dialkilamino, C<sub>2-6</sub>-dialkilkarboksamid, heteroaril, heterocikl, hidroksil, fenil i fosfonooksi,
- pri čemu svaki spomenuti C<sub>1-7</sub>-alkil i C<sub>1-4</sub>-alkil-karboksamid je prema potrebi supstituirani s 1 do 5 supstituenata odabranih iz niza koji čine: C<sub>1-4</sub>-alkoksi i hidroksi; i
- R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> i R<sub>15</sub> su međusobno neovisno odabrani iz niza koji čine: C<sub>1-6</sub> acilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilamino, C<sub>1-4</sub>-alkilkarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, amino, karbamimidoil, karboksamid, cijano, C<sub>2-6</sub>-dialkilamino i halogen.
41. Spoj prema bilo kojem zahtjevu 1 do 39, **naznačen time**, da Ar<sub>1</sub> je fenil prema potrebi supstituiran s R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> i R<sub>15</sub>; pri čemu:
- R<sub>11</sub> je odabran iz niza koji čine: C<sub>1-6</sub> acilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilamino, C<sub>1-6</sub>-alkilkarboks-amid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, amino, karbamimidoil, karboksamid, karboksi, cijano, C<sub>2-6</sub>-dialkilamino, halogen, heterocikl, heterocikl-oksi, hetero-cikl-karbonil, heteroaril, heteroarilkarbonil i sulfonamid, i
- pri čemu svaki C<sub>1-6</sub>-acilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilamino, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkil-sulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, karbamimidoil, C<sub>2-6</sub>-dialkilamino, heterocikl, heterocikl-karbonil i heteroaril je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih neovisno iz skupine koju čine: C<sub>1-6</sub> acilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-7</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilkarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, karboksi, C<sub>3-7</sub>-cikloalkiloksi, C<sub>2-6</sub>-dialkilamino, C<sub>2-6</sub>-dialkilkarboks- amid, heteroaril, heterocikl, hidroksil, fenil i fosfonooksi, pri čemu svaki spomenuti C<sub>1-7</sub>-alkil i C<sub>1-4</sub>-alkilkarboks-amid je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih između C<sub>1-4</sub>-alkoksi i hidroksi; i
- R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> i R<sub>15</sub> su međusobno neovisno odabrani iz niza koji čine: C<sub>1-6</sub>-acilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilamino, C<sub>1-4</sub>-alkilkarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, amino, karbamimidoil, karboksamid, cijano, C<sub>2-6</sub>-dialkilamino, i halogen.
42. Spoj prema bilo kojem zahtjevu 1 do 39, **naznačen time**, da Ar<sub>1</sub> je fenil prema potrebi supstituiran s R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> i R<sub>15</sub>; pri čemu:
- R<sub>11</sub> je odabran iz niza koji čine: C<sub>1-6</sub> acilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilamino, C<sub>1-6</sub>-alkilkarboks-amid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, karbamimidoil, karboksamid, karboksi, cijano, C<sub>2-6</sub>-dialkil-amino, halogen, heterocikl, heterocikl-oksi, heterocikl-karbonil, heteroaril, heteroarilkarbonil i sulfonamid, i
- pri čemu svaki C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilamino, C<sub>1-6</sub>-alkilkarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkil-sulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, karbamimidoil, C<sub>2-6</sub>-dialkilamino, heterocikl, heterocikl-karbonil i heteroaril je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih neovisno iz skupine koju čine: C<sub>1-6</sub> acilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-7</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilkarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, karboksi, C<sub>2-6</sub>-dialkilamino, C<sub>2-6</sub>-dialkilkarboksamid, heteroaril, heterocikl, hidroksil, fenil i fosfonooksi,
- pri čemu svaki spomenuti C<sub>1-7</sub>-alkil i C<sub>1-4</sub>-alkil-karboksamid je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih iz niza koji čine: C<sub>1-4</sub>-alkoksi i hidroksi; i
- R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> i R<sub>15</sub> su međusobno neovisno odabrani iz niza koji čine: C<sub>1-6</sub> acilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilamino, C<sub>1-4</sub>-alkilkarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, amino, karbamimidoil, karboksamid, cijano, C<sub>2-6</sub>-dialkilamino i halogen.

43. Spoj prema bilo kojem zahtjevu 1 do 39, **naznačen time**, da  $\text{Ar}_1$  je fenil prema potrebi supstituiran s  $\text{R}_{11}$ ,  $\text{R}_{12}$ ,  $\text{R}_{13}$ ,  $\text{R}_{14}$  i  $\text{R}_{15}$ ; pri čemu:  
 $\text{R}_{11}$  je odabran iz niza koji čine:  $\text{C}_{1-6}$  acilsulfonamid,  $\text{C}_{1-4}$ -alkoksi,  $\text{C}_{1-8}$ -alkil,  $\text{C}_{1-4}$ -alkilamino,  $\text{C}_{1-6}$ -alkilkarboks-amid,  $\text{C}_{1-4}$ -alkilsulfonamid,  $\text{C}_{1-4}$ -alkilsulfonil,  $\text{C}_{1-4}$ -alkiltio, karbamimidooil, karboksamid, karboksi, cijano,  $\text{C}_{2-6}$ -dialkil-amino, halogen, heterocikl, heterocikl-oksi, heterocikl-karbonil, heteroaril, heteroarilkarbonil i sulfonamid, i pri čemu svaki  $\text{C}_{1-4}$ -alkoksi,  $\text{C}_{1-8}$ -alkil,  $\text{C}_{1-4}$ -alkilamino,  $\text{C}_{1-6}$ -alkilkarboksamid,  $\text{C}_{1-4}$ -alkilsulfonamid,  $\text{C}_{1-4}$ -alkilsulfonil,  $\text{C}_{1-4}$ -alkiltio, karbamimidooil,  $\text{C}_{2-6}$ -dialkilamino, heterocikl, heterocikl-karbonil i heteroaril je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih neovisno iz skupine koju čine:  $\text{C}_{1-6}$  acilsulfonamid,  $\text{C}_{1-4}$ -alkoksi,  $\text{C}_{1-7}$ -alkil,  $\text{C}_{1-4}$ -alkilkarboksamid,  $\text{C}_{1-4}$ -alkilsulfonil, karboksi,  $\text{C}_{2-6}$ -dialkilamino,  $\text{C}_{2-6}$ -dialkilkarboksamid, heteroaril, heterocikl, hidroksil, fenil i fosfonooksi, pri čemu svaki spomenuti  $\text{C}_{1-7}$ -alkil i  $\text{C}_{1-4}$ -alkilkarboks-amid je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih iz niza koji čine:  $\text{C}_{1-4}$ -alkoksi i hidroksi; i  $\text{R}_{12}$ ,  $\text{R}_{13}$ ,  $\text{R}_{14}$  i  $\text{R}_{15}$  su međusobno neovisno odabrani iz niza koji čine:  $\text{C}_{1-8}$ -alkil i halogen.
44. Spoj prema bilo kojem zahtjevu 1 do 39, **naznačen time**, da  $\text{Ar}_1$  je piridil prema potrebi supstituiran s  $\text{R}_{11}$ ,  $\text{R}_{12}$ ,  $\text{R}_{13}$  i  $\text{R}_{14}$ ; pri čemu:  
 $\text{R}_{11}$  je odabran iz niza koji čine:  $\text{C}_{1-6}$  acilsulfonamid,  $\text{C}_{1-4}$ -alkoksi,  $\text{C}_{1-8}$ -alkil,  $\text{C}_{1-4}$ -alkilamino,  $\text{C}_{1-6}$ -alkilkarboks-amid,  $\text{C}_{1-4}$ -alkilsulfonamid,  $\text{C}_{1-4}$ -alkilsulfonil,  $\text{C}_{1-4}$ -alkiltio, amino, karbamimidooil, karboksamid, karboksi, cijano,  $\text{C}_{2-6}$ -di-alkilamino, halogen, heterocikl, heterocikl-oksi, heterocikl-karbonil, heteroaril i sulfonamid, i pri čemu svaki  $\text{C}_{1-6}$  acilsulfonamid,  $\text{C}_{1-4}$ -alkoksi,  $\text{C}_{1-8}$ -alkil,  $\text{C}_{1-4}$ -alkilamino,  $\text{C}_{1-4}$ -alkilsulfonamid, alkilsulfonil,  $\text{C}_{1-4}$ -alkiltio, karbamimidooil,  $\text{C}_{2-6}$ -dialkilamino, heterocikl, heterocikl-karbonil i heteroaril je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih neovisno iz skupine koju čine:  $\text{C}_{1-6}$  acilsulfonamid,  $\text{C}_{1-4}$ -alkoksi,  $\text{C}_{1-7}$ -alkil,  $\text{C}_{1-4}$ -alkilkarboksamid,  $\text{C}_{1-4}$ -alkilsulfonil, karboksi,  $\text{C}_{3-7}$ -cikloalkiloksi,  $\text{C}_{2-6}$ -dialkilamino,  $\text{C}_{2-6}$ -dialkilkarboks-amid, heteroaril, heterocikl, hidroksil, fenil i fosfonooksi pri čemu svaki spomenuti  $\text{C}_{1-7}$  alkil i  $\text{C}_{1-4}$ -alkilkarboksamid je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih iz niza koji čine:  $\text{C}_{1-4}$ -alkoksi i hidroksi; i  $\text{R}_{12}$ ,  $\text{R}_{13}$  i  $\text{R}_{14}$  su međusobno neovisno odabrani iz niza koji čine:  $\text{C}_{1-6}$ -acilsulfonamid,  $\text{C}_{1-4}$ -alkoksi,  $\text{C}_{1-8}$ -alkil,  $\text{C}_{1-4}$ -alkilamino,  $\text{C}_{1-4}$ -alkilkarboksamid,  $\text{C}_{1-4}$ -alkilsulfonamid,  $\text{C}_{1-4}$ -alkilsulfonil,  $\text{C}_{1-4}$ -alkiltio, amino, karbamimidooil, karboks-amid, cijano,  $\text{C}_{2-6}$ -dialkilamino i halogen.
45. Spoj prema bilo kojem zahtjevu 1 do 39, **naznačen time**, da  $\text{Ar}_1$  je piridil prema potrebi supstituiran s  $\text{R}_{11}$ ,  $\text{R}_{12}$ ,  $\text{R}_{13}$  i  $\text{R}_{14}$ ; pri čemu:  
 $\text{R}_{11}$  je odabran iz niza koji čine:  $\text{C}_{1-6}$  acilsulfonamid,  $\text{C}_{1-4}$ -alkoksi,  $\text{C}_{1-8}$ -alkil,  $\text{C}_{1-4}$ -alkilamino,  $\text{C}_{1-4}$ -alkilsulfonil,  $\text{C}_{1-4}$ -alkiltio, amino,  $\text{C}_{2-6}$ -dialkilamino, halogen, heterocikl i sulfonamid, i pri čemu svaki  $\text{C}_{1-4}$ -alkoksi,  $\text{C}_{1-8}$ -alkil,  $\text{C}_{1-4}$ -alkilamino, alkilsulfonil,  $\text{C}_{1-4}$ -alkiltio,  $\text{C}_{2-6}$ -dialkilamino, i heterocikl je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih neovisno iz skupine koju čine:  $\text{C}_{1-6}$  acilsulfonamid,  $\text{C}_{1-4}$ -alkoksi,  $\text{C}_{1-4}$ -alkilsulfonil,  $\text{C}_{3-7}$ -cikloalkiloksi, hetero-aril, hidroksil, fenil i fosfonooksi; i  $\text{R}_{12}$ ,  $\text{R}_{13}$  i  $\text{R}_{14}$  su međusobno neovisno odabrani iz niza koji čine:  $\text{C}_{1-6}$ -acilsulfonamid,  $\text{C}_{1-4}$ -alkoksi,  $\text{C}_{1-8}$ -alkil,  $\text{C}_{1-4}$ -alkilamino,  $\text{C}_{1-4}$ -alkilkarboksamid,  $\text{C}_{1-4}$ -alkilsulfonamid,  $\text{C}_{1-4}$ -alkilsulfonil,  $\text{C}_{1-4}$ -alkiltio, amino, karbamimidooil, karboks-amid, cijano,  $\text{C}_{2-6}$ -dialkilamino i halogen.
46. Spoj prema bilo kojem zahtjevu 1 do 39, **naznačen time**, da  $\text{Ar}_1$  je piridil prema potrebi supstituiran s  $\text{R}_{11}$ ,  $\text{R}_{12}$ ,  $\text{R}_{13}$  i  $\text{R}_{14}$ ; pri čemu:  
 $\text{R}_{11}$  je odabran iz niza koji čine:  $\text{C}_{1-6}$  acilsulfonamid,  $\text{C}_{1-4}$ -alkoksi,  $\text{C}_{1-8}$ -alkil,  $\text{C}_{1-4}$ -alkilamino,  $\text{C}_{1-4}$ -alkilsulfonil,  $\text{C}_{1-4}$ -alkiltio, amino,  $\text{C}_{2-6}$ -dialkilamino, halogen, heterocikl i sulfonamid, i pri čemu svaki  $\text{C}_{1-4}$ -alkoksi,  $\text{C}_{1-8}$ -alkil,  $\text{C}_{1-4}$ -alkilamino, alkilsulfonil,  $\text{C}_{1-4}$ -alkiltio,  $\text{C}_{2-6}$ -dialkilamino i heterocikl je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih neovisno iz skupine koju čine:  $\text{C}_{1-6}$  acilsulfonamid,  $\text{C}_{1-4}$ -alkoksi,  $\text{C}_{1-4}$ -alkilsulfonil,  $\text{C}_{3-7}$ -cikloalkiloksi, hetero-aril, hidroksil, fenil i fosfonooksi; i  $\text{R}_{12}$ ,  $\text{R}_{13}$  i  $\text{R}_{14}$  su međusobno neovisno odabrani iz niza koji čine:  $\text{C}_{1-8}$ -alkil i halogen.
47. Spoj prema bilo kojem zahtjevu 1 do 46, **naznačen time**, da je Z odabran iz niza koji čine:  $\text{C}_{1-5}$ -acil,  $\text{C}_{1-8}$ -alkil,  $\text{C}_{2-6}$ -alkinil,  $\text{C}_{1-4}$ -alkilsulfonamid, aminokarbamimidooil, cijano,  $\text{C}_{3-7}$ -cikloalkil, heterocikl i hidroksikarbamimidooil, pri čemu svaki  $\text{C}_{1-8}$ -alkil,  $\text{C}_{3-7}$ -cikloalkil i heterocikl je prema potrebi supstituiran s 1, 2, 3 ili 4 skupine odabrance iz niza koji čine:  $\text{C}_{1-5}$ -acil,  $\text{C}_{1-5}$ -aciloksi,  $\text{C}_{1-4}$ -alkoksi,  $\text{C}_{1-7}$ -alkil,  $\text{C}_{1-4}$ -alkilkarboksamid,  $\text{C}_{1-4}$ -alkilsulfon-amid,  $\text{C}_{1-4}$ -alkilsulfonil,  $\text{C}_{1-4}$ -alkilsulfonil,  $\text{C}_{1-4}$ -alkiltio,  $\text{C}_{1-4}$ -alkilureil, amino,  $\text{C}_{1-2}$ -alkilamino,  $\text{C}_{2-4}$ -dialkilamino, karbo- $\text{C}_{1-6}$ -alkoksi, karboksamid, karboksi, cijano, formil,  $\text{C}_{1-4}$ -haloalkoksi,  $\text{C}_{1-4}$ -haloalkilsulfonil,  $\text{C}_{1-4}$ -haloalkil-sulfonil,  $\text{C}_{1-4}$ -haloalkiltio, halogen, hidroksil, hidroksil-amino i nitro, i pri čemu spomenuti  $\text{C}_{1-7}$  alkil je prema potrebi supstituiran s amino.
48. Spoj prema bilo kojem zahtjevu 1 do 46, **naznačen time**, da je Z odabran iz niza koji čine:  $\text{C}_{1-5}$ -acil,  $\text{C}_{1-8}$ -alkil,  $\text{C}_{2-6}$ -alkinil,  $\text{C}_{1-4}$ -alkilsulfonamid, amino, karb-amimidoil, cijano,  $\text{C}_{3-7}$ -cikloalkil, heterocikl i hidroksikarb-amimidoil, pri čemu spomenuti heterocikl je prema potrebi supstituiran s  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ .
49. Spoj prema bilo kojem zahtjevu 1 do 46, **naznačen time**, da je Z odabran iz niza koji čine:  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ,  $\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ , amino, karbamimidooil, cijano, ciklopropil, 4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il, 5-aminometil-4,5-dihidro-oksazol-2-il i hidroksikarbamimidooil.

50. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da:

A i B su međusobno neovisno  $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -ili  $-\text{CH}_2-$ ;

D je N- $\text{R}_2$ ;

V<sub>1</sub> je veza;

V<sub>2</sub> je  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  ili veza;

W i Q su međusobno neovisno NH ili O;

X i Y su međusobno neovisno N ili CH, pod uvjetom da ako: X ili Y je CH, tada je drugi N;

Z je odabran iz niza koji čine: nitro, C<sub>1-5</sub>-acil, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>2-6</sub>-alkinil, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonamid, amino, karbamimidoil, cijano, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, heterocikl i hidroksi-karbamimidoil, pri čemu spomenuti heterocikl je prema potrebi supstituiran sa  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$  skupinom;

R<sub>2</sub> je  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{22}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{22}$ ,  $-\text{CH}_2\text{R}_{22}$ ,  $-\text{R}_{22}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{22}$ ,  $-\text{CR}_{23}\text{R}_{24}\text{C}(\text{O})\text{R}_{22}$  ili  $-\text{CR}_{23}\text{R}_{24}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{25}\text{R}_{22}$ , pri čemu:

R<sub>22</sub> je C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>2-6</sub>-alkinil, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, fenil, heteroaril ili heterocikl, i svaki je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstiuēnata odabranih iz niza koji čine: C<sub>2-6</sub>-alkenil, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-7</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkil-sulfonil, amino, karbo-C<sub>1-6</sub>-alkoksi, karboksi, cijano, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, C<sub>2-8</sub>-di-alkilamino, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi, C<sub>1-4</sub>-halo-alkil, halogen, heteroaril, heterocikl, hidroksil, fenil, fenoksi i sulfonska kiselina,

pri čemu svaki spomenuti C<sub>1-7</sub> alkil, fenil i fenoksi je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstiuēnata odabranih iz skupine koju čine: amino, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi i heterocikl; i

R<sub>23</sub> i R<sub>24</sub> su međusobno neovisno H ili C<sub>1-8</sub>-alkil;

Ar<sub>1</sub> je fenil, naftil, piridil, benzofuranil, pirazinil, piridazinil, pirimidinil, triazinil, kinolin, benzoksazol, benzotiazol, 1H-benzimidazol, izokinolin, kinazolin ili kinoksalin, i svaki je prema potrebi supstituiran s R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> i R<sub>15</sub>, pri čemu:

R<sub>11</sub> je odabran iz niza koji čine: C<sub>1-6</sub> acilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilamino, C<sub>1-6</sub>-alkilkarboks-amid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, amino, karbamimidoil, karboksamid, karboksi, cijano, C<sub>2-6</sub>-di-alkilamino, halogen, heterocikl, heterocikl-oksi, heterocikl-karbonil, heteroaril i sulfonamid, i

pri čemu svaki C<sub>1-6</sub>-acilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilamino, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonamid, alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, karbamimidoil, C<sub>2-6</sub>-dialkilamino, heterocikl, heterocikl-karbonil i heteroaril je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstiuēnata odabranih neovisno iz niza koji čine: C<sub>1-6</sub> acilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-7</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilkarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, karboksi, C<sub>3-7</sub>-cikloalkiloksi, C<sub>2-6</sub>-dialkilamino, C<sub>2-6</sub>-dialkilkarboksamid, heteroaril, heterocikl, hidroksil, fenil i fosfonooksi,

pri čemu svaki spomenuti C<sub>1-7</sub> alkil i C<sub>1-4</sub>-alkil-karboksamid je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstiuēnata odabranih iz niza koji čine: C<sub>1-4</sub>-alkoksi i hidroksi; i

R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> i R<sub>15</sub> su međusobno neovisno odabran iz niza koji čine: C<sub>1-6</sub> acilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilamino, C<sub>1-4</sub>-alkilkarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, amino, karbamimidoil, karboks-amid, cijano, C<sub>2-6</sub>-dialkilamino i halogen.

51. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da:

A i B su, oba,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ;

D je N- $\text{R}_2$ ;

V<sub>1</sub> i V<sub>2</sub> su, oba, veza;

W i Q su međusobno neovisno NH ili O;

X i Y su obadva N;

Z je odabran iz niza koji čine: nitro, C(O)CH<sub>3</sub>, C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C≡CH, NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, amino, karbamimidoil, cijano, ciklopropil, 4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il, 5-amino-metil-4,5-dihidro-oksazol-2-il i hidroksikarb-amimidoil;

R<sub>2</sub> je  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{22}$ , pri čemu:

R<sub>22</sub> je C<sub>1-8</sub>-alkil ili C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, i svaki je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstiuēnata odabranih iz niza koji čine: C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, amino, karboksi, cijano, C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, C<sub>2-8</sub> dialkilamino, C<sub>1-4</sub>-haloalkoksi, C<sub>1-4</sub>-haloalkil, halogen i hidroksil;

Ar<sub>1</sub> je fenil prema potrebi supstituiran s R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> i R<sub>15</sub>; pri čemu:

R<sub>11</sub> je odabran iz niza koji čine: C<sub>1-6</sub>-acilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilamino, C<sub>1-6</sub>-alkilkarboks-amid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, karbamimidoil, karboksamid, karboksi, cijano, C<sub>2-6</sub>-dialkil-amino, halogen, heterocikl, heterocikl-oksi, heterocikl-karbonil, heteroaril, heteroarilkarbonil i sulfonamid, i

pri čemu svaki C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-8</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilamino, C<sub>1-6</sub>-alkilkarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkil-sulfonil, C<sub>1-4</sub>-alkiltio, karbamimidoil, C<sub>2-6</sub>-dialkilamino, heterocikl, heterocikl-karbonil i heteroaril je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstiuēnata odabranih neovisno iz skupine koju čine: C<sub>1-6</sub> acilsulfonamid, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-7</sub>-alkil, C<sub>1-4</sub>-alkilkarboksamid, C<sub>1-4</sub>-alkilsulfonil, karboksi, C<sub>2-6</sub>-dialkilamino, C<sub>2-6</sub>-dialkilkarboksamid, heteroaril, heterocikl, hidroksil, fenil i fosfonooksi,

pri čemu svaki spomenuti C<sub>1-7</sub> alkil i C<sub>1-4</sub>-alkil-karboksamid je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstiuēnata odabranih iz niza koji čine: C<sub>1-4</sub>-alkoksi i hidroksi; i

R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> i R<sub>15</sub> su međusobno neovisno odabran iz niza koji čine: C<sub>1-8</sub>-alkil i halogen.

52. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da:

- A i B su, oba,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ;
- D je  $\text{N}-\text{R}_2$ ;
- $V_1$  i  $V_2$  su obadva veza;
- 5 W je NH;
- Q je O;
- X i Y su obadva N;
- Z je nitro, cijano,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$ , amino,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  ili  $\text{C}=\text{CH}$ ;

R<sub>2</sub> je  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{22}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{22}$ ,  $-\text{R}_{22}$  ili  $-\text{S}(\text{O})\text{R}_{22}$  pri čemu:

10 R<sub>22</sub> je  $\text{C}_{1-8}\text{alkil}$ ,  $\text{C}_{3-7}\text{-cikloalkil}$ , fenil, heteroaril ili heterocikl, i svaki je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih iz niza koji čine:  $\text{C}_{1-5}\text{-acil}$ ,  $\text{C}_{2-6}\text{-alkenil}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{-alkoksi}$ ,  $\text{C}_{1-7}\text{-alkil}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{-alkilsulfonil}$ , amino, karbo- $\text{C}_{1-6}$ -alkoksi, karboksi, cijano,  $\text{C}_{3-7}\text{-cikloalkil}$ ,  $\text{C}_{2-8}\text{-di-alkilamino}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{-haloalkoksi}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{-haloalkil}$ , halogen, hetero-aril, heterocikl, hidroksil, fenil, fenoksi i sulfonska kiselina,

15 pri čemu svaki spomenuti  $\text{C}_{1-7}\text{-alkil}$ , fenil i fenoksi je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih iz skupine koju čine: amino,  $\text{C}_{1-4}\text{-haloalkoksi}$  i heterocikl;

Ar<sub>1</sub> je fenil, 3-piridil ili 2-piridil, i svaki je prema potrebi supstituiran s R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> i R<sub>15</sub>, pri čemu:

20 R<sub>11</sub> je odabran iz niza koji čine:  $\text{C}_{1-6}\text{-acilsulfonamid}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{-alkoksi}$ ,  $\text{C}_{1-8}\text{-alkil}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{-alkilamino}$ ,  $\text{C}_{1-6}\text{-alkilkarboks-amid}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{-alkilsulfonamid}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{-alkilsulfonil}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{-alkiltio}$ , karbamimidoil, karboksamid, karboksi, cijano,  $\text{C}_{2-6}\text{-dialkil-amino}$ , halogen, heterocikl, heterocikl-oxsi, heterocikl-karbonil, heteroaril, heteroarilkarbonil i sulfonamid, i pri čemu svaki  $\text{C}_{1-4}\text{-alkoksi}$ ,  $\text{C}_{1-8}\text{-alkil}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{-alkilamino}$ ,  $\text{C}_{1-6}\text{-alkilkarboksamid}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{-alkilsulfonamid}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{-alkil-sulfonil}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{-alkiltio}$ , karbamimidoil,  $\text{C}_{2-6}\text{-dialkilamino}$ , heterocikl, heterocikl-karbonil i heteroaril je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih neovisno iz skupine koju čine:  $\text{C}_{1-6}\text{-acilsulfonamid}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{-alkoksi}$ ,  $\text{C}_{1-7}\text{-alkil}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{-alkilkarboksamid}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{-alkilsulfonil}$ , karboksi,  $\text{C}_{2-6}\text{-dialkilamino}$ ,  $\text{C}_{2-6}\text{-dialkilkarboksamid}$ , heteroaril, heterocikl, hidroksil, fenil i fosfonooksi,

25 pri čemu svaki spomenuti  $\text{C}_{1-7}\text{-alkil}$  i  $\text{C}_{1-4}\text{-alkil-karboksamid}$  je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih iz niza koji čine:  $\text{C}_{1-4}\text{-alkoksi}$  i hidroksi; i

R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> i R<sub>15</sub> su međusobno neovisno  $\text{CH}_3$  ili F.

53. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da:

A i B su oba  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ;

D je  $\text{N}-\text{R}_2$ ;

$V_1$  i  $V_2$  su obadva veza;

W i Q su obadva O;

X i Y su obadva N;

Z je odabran iz niza koji čine:  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , ciklopropil, ili  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ;

35 R<sub>2</sub> je  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{22}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{22}$ ,  $-\text{R}_{22}$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}_{22}$  ili  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHR}_{22}$ , pri čemu:

40 R<sub>22</sub> je  $\text{C}_{1-8}\text{-alkil}$ ,  $\text{C}_{2-6}\text{-alkinil}$ ,  $\text{C}_{3-7}\text{-cikloalkil}$ , fenil, heteroaril ili heterocikl, i svaki je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih iz niza koji čine:  $\text{C}_{1-4}\text{-alkoksi}$ ,  $\text{C}_{1-7}\text{-alkil}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{-alkilsulfonil}$ , amino, karboksi, cijano,  $\text{C}_{2-8}\text{-dialkilamino}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{-haloalkoksi}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{-haloalkil}$ , halogen, heteroaril, hidroksil, fenil i fenoksi,

45 pri čemu spomenuti  $\text{C}_{1-7}\text{-alkil}$  je prema potrebi supstituiran s 1 ili 2 supstituenata odabrana iz niza koji čine:  $\text{C}_{1-4}\text{-haloalkoksi}$  i heterocikl;

Ar<sub>1</sub> je fenil, 2-piridil ili 3-piridil, i svaki je prema potrebi supstituiran s R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> i R<sub>15</sub>, pri čemu:

50 R<sub>11</sub> je odabran iz niza koji čine:  $\text{C}_{1-6}\text{-acilsulfonamid}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{-alkoksi}$ ,  $\text{C}_{1-8}\text{-alkil}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{-alkilamino}$ ,  $\text{C}_{1-6}\text{-alkilkarboks-amid}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{-alkilsulfonil}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{-alkiltio}$ , amino, karbamimidoil, karboksi, cijano,  $\text{C}_{2-6}\text{-dialkilamino}$ , halogen, heterocikl, heterocikl-oxsi, heterocikl-karbonil, heteroaril i sulfon-amid, i

55 pri čemu svaki  $\text{C}_{1-4}\text{-alkoksi}$ ,  $\text{C}_{1-8}\text{-alkil}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{-alkilamino}$ ,  $\text{C}_{1-6}\text{-alkilkarboksamid}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{-alkilsulfonil}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{-alkiltio}$ ,  $\text{C}_{2-6}\text{-di-alkilamino}$  i heteroaril je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih neovisno iz skupine koju čine:  $\text{C}_{1-4}\text{-alkoksi}$ ,  $\text{C}_{1-7}\text{-alkil}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{-alkilkarboksamid}$ , heteroaril, hidroksil i fosfonooksi,

60 pri čemu svaki spomenuti  $\text{C}_{1-7}\text{-alkil}$  i  $\text{C}_{1-4}\text{-alkil-karboksamid}$  je prema potrebi supstituiran s 1 do 5 supstituenata odabranih iz niza koji čine:  $\text{C}_{1-4}\text{-alkoksi}$  i hidroksi; i

R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> i R<sub>15</sub> su međusobno neovisno odabrani iz niza koji čine:  $\text{C}_{1-8}\text{-alkil}$  i halogen.

54. Spoj prema bilo kojem zahtjevu 50 to 53, **naznačen time**, da je R<sub>2</sub> odabran iz niza koji čine: metoksikarbonil, etoksikarbonil, *izo*-propoksikarbonil, *n*-propoksikarbonil, *n*-butoksikarbonil, *terc*-butoksikarbonil, *izo*-butoksikarbonil i *n*-pentiloksikarbonil.

55. Spoj prema bilo kojem zahtjevu 50 to 53, **naznačen time**, da je R<sub>11</sub> odabran iz niza koji čine: sulfamoil, acetil-sulfamoil, propionilsulfamoil, butirlsulfamoil, pentanoil-sulfamoil, metansulfonil, etansulfonil, propan-1-sulfonil, hidroksimetil; 2-hidroksietil; 3-hidroksipropil; 4-hidroksi-butil; fosfonooksimetil; 2-fosfonooksi-etyl; 3-fosfonooksi-propil; i 4-fosfonooksi-butil.

56. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da je spomenuti spoj odabran između slijedećih spojeva i njihovih farmaceutski prihvatljivih soli, hidrata, solvata i N-oksida:

60 3-[6-(4-metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloksimetil]-pirolidin-1-karboksilna kiselina *terc*-butil ester; 4-[5-cijano-6-(6-metilsulfanil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina *terc*-butil ester;

- 4-[5-cijano-6-(6-metansulfonil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina terc-butil ester;
- [6-(1-heksil-piperidin-4-iloksi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-[4-metansulfonil-fenil]-amin;
- [6-(1-ciklopropilmetil-piperidin-4-iloksi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-[4-metansulfonil-fenil]-amin;
- 5 4-[6-(4-metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;
- 4-[6-(4-metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina 2-izopropil-5-metil cikloheksil ester;
- {4-[6-(4-metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-piridin-3-il-metanon;
- (2-klor-piridin-3-il)-{4-[6-(4-metansulfonil-fenil-amino)-5-nitro-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-metanon;
- 10 {4-[6-(4-metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-piridin-2-il-metanon;
- (4-metansulfonil-fenil)-[6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloksi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-amin;
- (4-metansulfonil-fenil)-{5-nitro-6-[1-(propan-1-sulfonil)-piperidin-4-iloksi]-pirimidin-4-il}-amin;
- {6-[1-(butan-1-sulfonil)-piperidin-4-iloksi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-[4-metansulfonil-fenil]-amin;
- (4-metansulfonil-fenil)-{5-nitro-6-[1-(tiofen-2-sulfonil)-piperidin-4-iloksi]-pirimidin-4-il}-amin;
- 15 (4-metansulfonil-fenil)-{6-[1-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonil)-piperidin-4-iloksi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-amin;
- {6-[1-(2,4-dimetil-tiazol-5-sulfonil)-piperidin-4-il-oks]-5-nitro-pirimidin-4-il}-[4-metansulfonil-fenil]-amin;
- 4-[5-cijano-6-(3-fluor-4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina tertbutil ester;
- 20 4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina tertbutil ester;
- 4-[5-cijano-6-(4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina terc-butil ester;
- 4-[6-(6-metansulfonil-piridin-3-ilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina terc-butil ester;
- 25 4-[5-acetyl-6-(6-metansulfonil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina terc-butil ester;
- 4-[5-amino-6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina terc-butil ester;
- 4-[5-cijano-6-(4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;
- 30 4-[5-cijano-6-(4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina etil ester;
- 4-[5-cijano-6-(4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izobutil ester;
- 4-(4-metansulfonil-fenilamino)-6-[1-(tetrahidro-furan-2-karbonil)-piperidin-4-iloksi]-pirimidin-5-karbonitril;
- 4-[1-(3,3-dimetil-2-okso-butil)-piperidin-4-iloksi]-6-(4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-5-karbonitril;
- 4-(4-metansulfonil-fenilamino)-6-[1-(piridin-3-karbonil)-piperidin-4-iloksi]-pirimidin-5-karbonitril;
- 4-(1-formil-piperidin-4-iloksi)-6-(4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-5-karbonitril; i
- 35 57. 4-(4-metansulfonil-fenilamino)-6-[1-(piridin-2-karbonil)-piperidin-4-iloksi]-pirimidin-5-karbonitril.
57. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da je spomenuti spoj odabran između slijedećih spojeva, i njihovih farmaceutski prihvatljivih soli, hidrata, solvata i N-oksida:
- 4-[6-(4-metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina terc-butil ester;
- (4-metansulfonil-fenil)-[5-nitro-6-(piperidin-4-iloksi)-pirimidin-4-il]-amin;
- 1-{4-[6-(4-metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-3,3-dimetil-butan-1-on;
- 40 (4-metansulfonil-fenil)-[5-nitro-6-(1-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-iloksi)-pirimidin-4-il]-amin;
- (4-metansulfonil-fenil)-[5-nitro-6-(1-piridin-3-ilmetil-piperidin-4-iloksi)-pirimidin-4-il]-amin;
- {6-[1-(3,3-dimetil-butil)-piperidin-4-iloksi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-[4-metansulfonil-fenil]-amin;
- (4-metansulfonil-fenil)-{6-[1-(3-metil-butil)-piperidin-4-iloksi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-amin;
- 45 (4-metansulfonil-fenil)-[5-nitro-6-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-iloksi)-pirimidin-4-il]-amin;
- 4-[6-(4-metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina etil ester;
- 1-{4-[6-(4-metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-3,3-dimetil-butan-2-on;
- 50 {6-[1-(2-etoksi-etyl)-piperidin-4-iloksi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-[4-metansulfonil-fenil]-amin;
- 4-[6-(4-metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloksimetil]-piperidin-1-karboksilna kiselina terc-butil ester;
- 4-{2-[6-(4-metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloksi]-etyl}-piperidin-1-karboksilna kiselina tertbutil ester;
- 3-[6-(4-metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloksi]-pirolidin-1-karboksilna kiselina terc-butil ester; i
- 3-[6-(4-metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloksimetil]-pirolidin-1-karboksilna kiselina terc-butil ester.
- 55 58. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da je spomenuti spoj odabran između slijedećih spojeva, i njihovih farmaceutski prihvatljivih soli, hidrata, solvata i N-oksida:
- 4-[6-(4-metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-karboksilna kiselina terc-butil ester;
- N-(4-metansulfonil-fenil)-5-nitro-N'-piperidin-4-il-pirimidin-4,6-diamin;
- 1-{4-[6-(4-metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-il}-etanon; i
- 1-{4-[6-(4-metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-il}-2,2-dimetil-propan-1-on.
- 60 59. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da je spomenuti spoj odabran između slijedećih spojeva, i njihovih farmaceutski prihvatljivih soli, hidrata, solvata i N-oksida:
- 4-[6-(4-cijano-2-fluor-fenilamino)-5-ethinil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

- 4-[5-etinil-6-(2-fluor-4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil-amino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;
- 4-{5-etinil-6-[1-(3-izopropil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-piperidin-4-iloksi]-pirimidin-4-ilamino}-3-fluor-benzonitril; {5-etinil-6-[1-(3-izopropil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-piperidin-4-iloksi]-pirimidin-4-il}-(2-fluor-4-metansulfonil-fenil)-amin;
- 5 4-{6-[2,5-difluor-4-(2-metansulfonil-etyl)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;
- 10 4-{6-[6-(2-fluor-etyl)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;
- 15 4-{2-[4-fluor-6-(2-izopropoksi-etyl)-piridin-3-ilamino]-3-metil-piridin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;
- 20 4-{5-etinil-6-[2-fluor-4-(4-metoksi-piridin-2-il)-fenil-amino]-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;
- 25 4-{6-[2-fluor-4-(2-metansulfonil-etyl)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester; i
- 30 4-{6-[2,3-difluor-4-(2-metansulfonil-etyl)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester.
- 35 60. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da je spomenuti spoj odabran između slijedećih spojeva, i njihovih farmaceutski prihvatljivih soli, hidrata, solvata i N-oksida:
- 4-[5-acetil-6-(6-metansulfonil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izobutil ester;
- 1-[4-(1-benzil-azetidin-3-iloksi)-6-(6-metansulfonil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-5-il]-etanon;
- 4-[5-cijano-6-(6-propilamino-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;
- 4-[5-cijano-6-(2-fluor-4-izopropilamino-fenilamino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;
- 4-[5-cijano-6-(2-fluor-4-propilamino-fenilamino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;
- 4-[5-cijano-6-(2-fluor-4-propoksi-fenilamino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;
- 4-[5-cijano-6-(6-propil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;
- 4-[5-cijano-6-[4-(2-dimetilamino-etilsulfanil)-2-fluor-fenilamino]-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;
- 4-[5-cijano-6-[4-(2-dimetilamino-etansulfonil)-2-fluor-fenilamino]-3-oksi-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;
- 35 4-[5-cijano-6-[2-fluor-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil-amino]-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;
- 4-[5-cijano-6-[2-fluor-4-(3-metil-butilamino)-fenil-amino]-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;
- 4-[5-cijano-6-(2-fluor-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;
- 40 4-[5-cijano-6-[4-(2-dimetilamino-etylamino)-2-fluor-fenilamino]-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;
- 4-[5-cijano-6-(4-dimetilamino-2-fluor-fenilamino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;
- 45 4-[5-cijano-6-[2-fluor-4-(2-pirolidin-1-il-etylamino)-fenilamino]-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;
- 4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;
- 50 4-[5-cijano-6-[2-fluor-4-(2-morfolin-4-il-etylamino)-fenilamino]-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;
- 4-[6-(2-fluor-4-jod-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;
- 4-[5-cijano-6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;
- 55 4-[6-(2-fluor-4-morfolin-4-il-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;
- 4-[6-(2,5-difluor-4-propoksi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;
- 4-[6-(2-fluor-4-propilamino-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;
- 60 4-[6-[2-fluor-4-(2-metoksi-etylamino)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

4-(6-{2-fluor-4-[(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amino]-fenilamino}-5-metil-pirimidin-4-iloksi)-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

4-{6-[2-fluor-4-(2-metansulfonil-etylamino)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

5 4-(6-{2-fluor-4-[(2-metansulfonil-etyl)-metil-amino]-fenilamino}-5-metil-pirimidin-4-iloksi)-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

4-[6-(4-brom-2,5-difluor-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

4-[6-(4-cijano-2-fluor-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

10 4-[6-(4-cijano-2,5-difluor-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

4-[6-(2,5-difluor-4-morfolin-4-il-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

15 4-[6-(6-klor-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

4-[5-metil-6-(2-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

20 4-[5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

(2-fluor-4-metansulfonil-fenil)-{6-[1-(3-izopropil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-piperidin-4-iloksi]-5-metil-pirimidin-4-il}-amin;

25 4-[6-(2-fluor-4-propoksi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

4-{6-[2-fluor-4-(2-metansulfonil-etoksi)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

4-[6-[2-fluor-4-(2-metoksi-etoksi)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

30 4-[6-[2-fluor-4-(2-izopropoksi-etoksi)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

4-[6-(6-klor-4-metil-piridin-3-ilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenilamino)-5-(N-hidroksi-karbamimidoil)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

35 4-[5-karbamimidoil-6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenil-amino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

4-[6-[2-fluor-4-(tetrahidro-furan-2-ilmetoksi)-fenil-amino]-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

4-[5-metil-6-(4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

40 35 4-[6-[6-(2-metoksi-etoksi)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

4-[6-[6-(2-metoksi-etoksi)-4-metil-piridin-3-ilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

4-[6-[2,5-difluor-4-(2-metoksi-etoksi)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

40 45 4-[6-[2-fluor-4-(2-izopropoksi-ethylsulfamoil)-fenil-amino]-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

4-[6-[2,5-difluor-4-(N-hidroksikarbamimidoil)-fenil-amino]-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

4-[6-(4-karbamoil-2,5-difluor-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

4-[6-[2-fluor-4-(2-metansulfonil-fenil)-(2-metoksi-ethyl)-amino]-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

4-[6-(4-karbamimidoil-2,5-difluor-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

50 55 4-[6-[4-(2-ekso-ekto)-2-fluor-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

4-[6-[2-fluor-4-(tetrahidro-piran-4-iloksi)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

4-[6-[2-fluor-4-(2-hidroksi-ekto)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

4-[6-[2-fluor-4-(piridin-2-ilmetoksi)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

60 65 1-[4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il]-butan-1-on;

1-[4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il]-pentan-1-on;

1-[4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il]-3-metil-butan-1-on;

4-[6-[2-fluor-4-(piridin-2-ilmetoksi)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

4-[2-(2-fluor-4-metansulfonil-fenilamino)-3-metil-piridin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

4-[6-(6-klor-4-fluor-piridin-3-ilamino)-5-cijano-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

1

4-[5-amino-6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester.

5 61. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da je on odabran između slijedećih spojeva, i njegovih farmaceutski prihvatljivih soli, hidrata, solvata i N-oksida:

4-( {[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-izopropil-amino}-metil)-piperidin-1-karboksilna kiselina terc-butil ester.

10 62. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da je spomenuti spoj odabran između slijedećih spojeva, i njihovih farmaceutski prihvatljivih soli, hidrata, solvata i N-oksida:

4-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-6-[1-(3-metoksi-propil)-piperidin-4-iloksi]-5-metil-pirimidin;

1-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-3-metoksi-propan-2-ol;

4-{6-[2-fluor-4-(5-izopropoksimetil-[1,2,4]oksadiazol-3-il)-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

15 4-{6-[2-fluor-4-(5-metoksi-pirimidin-2-il)-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

4-{6-[6-(2-ciklopropoksi-etilamino)-2-metil-pirimidin-3-iloksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

20 4-{6-[2-fluor-4-(piridin-2-karbonil)-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metansulfonil-amino-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

4-[6-(4-metoksi-6'-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-5'-iloksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

25 1-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-2-(4-trifluormetoksi-fenoksi)-propan-1-on;

1-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-2-(4-trifluormetoksi-fenoksi)-etanon;

N-(4-klor-fenil)-2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-acetamid;

30 N-(3-klor-fenil)-2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-acetamid;

N-(3,5-diklor-fenil)-2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-acetamid;

2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-N-(4-trifluormetil-fenil)-acetamid;

2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-N-fenil-acetamid;

35 2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-N-(4-izopropil-fenil)-acetamid;

2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-N-(4-metoksi-fenil)-acetamid;

2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-N-(3-trifluormetil-fenil)-acetamid;

40 4-{6-[2-fluor-4-(3-metoksi-propan-1-sulfonil)-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

4-{6-[6-(2-izopropoksi-etil)-2-metil-pirimidin-3-iloksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

4-{5-metil-6-[2-metil-6-(2-pirimidin-2-il-etoksi)-piridin-3-iloksi]-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

4-{6-[2-fluor-4-(tiofen-2-karbonil)-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

4-(6-{(2-izopropoksi-etil)-metil-amino}-2-metil-pirimidin-3-iloksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi)-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

50 4-{6-[2-izopropoksi-etansulfonil]-2-metil-pirimidin-3-iloksi}-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

4-{6-[2-hidroksi-etansulfonil]-2-metil-pirimidin-3-iloksi}-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

4-[6-(6-amino-2-metil-pirimidin-3-iloksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

4-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-6-[1-(3-metilbutil)-piperidin-4-iloksi]-pirimidin;

2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-1-morfolin-4-iletanon;

1-(3,4-diklor-fenil)-2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-etanon;

1-(3-klor-fenil)-2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-etanon;

2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-1-tiofen-3-il-etanon;

60 2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-1-fenil-etanon;

1-(2,4-dimetoksi-fenil)-2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-etanon;

4-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-6-[1-(4-metilpentil)-piperidin-4-iloksi]-pirimidin;  
 1-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-3-izopropoksi-propan-1-on;  
 1-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-4-izopropoksi-butana-1-on;  
 1-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-3-hidroksi-propan-1-on;  
 5 2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-1-(5-piridin-2-il-tiofen-2-il)-etanon;  
 4-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-6-[1-(5-metilheksil)-piperidin-4-iloksi]-pirimidin;  
 10 3-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-3-okso-propan-1-sulfonska kiselina;  
 2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-1-tiofen-2-il-etanon;  
 4-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-6-(1-pentil-piperidin-4-iloksi)-pirimidin;  
 15 4-(1-butil-piperidin-4-iloksi)-6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin;  
 4-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-cikloheksankarboksilna kiselina;  
 1-(4-dietilamino-fenil)-2-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-etanon;  
 20 2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-1-(2-metil-4-fenil-furan-3-il)-etanon;  
 4-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-6-(1-heksil-piperidin-4-iloksi)-5-metil-pirimidin;  
 4-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-maslačna kiselina;  
 1-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-pentan-2-on;  
 1-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-heksan-2-on;  
 1-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-heptan-2-on;  
 25 1-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-4-metil-pantan-2-on;  
 1-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-5-metil-heksan-2-on;  
 1-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-6-metil-heptan-2-on;  
 5-4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-4-okso-pentanska kiselina;  
 5-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-4-okso-pentan-nitril;  
 1-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-2-piridin-2-il-etanon;  
 30 2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-1-piridin-4-il-etanon;  
 2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-ilmetil}-akrilna kiselina;  
 1-[1,4]dioksan-2-il-2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-etanon;  
 1-(2,3-dihidro-[1,4]dioksin-2-il)-2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-etanon;  
 35 2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-1-p-tolil-etanon;  
 2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-1-(4-metoksi-fenil)-etanon;  
 1-(2-klor-fenil)-2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-etanon;  
 3-(2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-acetil)-benzonitril;  
 1-(2,4-dimetil-fenil)-2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-etanon;  
 40 1-(4-klor-3-metil-fenil)-2-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-etanon;  
 1-(4-difluormetoksi-fenil)-2-{4-[6-(2-fluor-4-metan-sulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-etanon;  
 2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-1-(5-fenil-tiofen-2-il)-etanon;  
 45 2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-1-tiofen-2-il-etanon;  
 {4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-octena kiselina etil ester;  
 1-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-3-metoksi-propan-2-ol;  
 4-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-6-[1-(4-metoksi-cikloheksil)-piperidin-4-iloksi]-5-metil-pirimidin;  
 1-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-heksan-1-on;  
 50 4-{6-[2-fluor-4-(2-izobutoksi-etoksi)-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna izopropil ester; kiselina  
 4-{6-[4-(2-ciklopropoksi-etoksi)-2-fluor-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna izopropil ester; kiselina  
 4-{6-[4-(2-etoksi-etoksi)-2-fluor-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester; kiselina  
 55 4-{6-[2-fluor-4-(3-metoksi-propoksi)-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna izopropil ester; kiselina  
 4-{6-[2-fluor-4-(2-piridin-2-il-etoksi)-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna izopropil ester; kiselina  
 60 4-{6-[2-fluor-4-(tetrahidro-piran-4-iloksi)-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna izopropil ester; kiselina

- 4-{6-[4-(2-terc-butoksi-etoksi)-2-fluor-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;
- 4-[6-(2-fluor-4-sulfo-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-il-oxsi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;
- 4-[6-(2,5-difluor-4-trifluormetoksi-fenoksi)-5-etinil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;
- 4-[6-(2,5-difluor-4-trifluormetoksi-fenoksi)-5-prop-1-inil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;
- 4-[5-etinil-6-(2-fluor-4-metoksi-fenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;
- 4-[5-etinil-6-(6-metoksi-4-metil-piridin-3-iloksi)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;
- 4-{5-etinil-6-[6-(2-izopropoksi-etyl)-2-metil-piridin-3-iloksi]-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;
- 4-[6-(4-cijano-2-fluor-fenoksi)-5-etinil-pirimidin-4-il-oxsi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;
- 4-[5-etinil-6-(2-fluor-4-[1,2,4]triazol-4-il-fenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;
- 4-[5-etinil-6-(2-fluor-4-[1,2,4]triazol-1-il-fenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;
- 1-{4-[5-etinil-6-(2-fluor-4-[1,2,4]triazol-1-il-fenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-3-piridin-2-il-propan-1-on;
- 4-{5-etinil-6-[1-(3-izopropil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-piperidin-4-iloksi]-pirimidin-4-iloksi}-3-fluor-benzonitril;
- 5-etinil-4-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-6-[1-(3-izopropil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-piperidin-4-iloksi]-pirimidin;
- 4-[1-(3-etyl-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-piperidin-4-iloksi]-5-etinil-6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-pirimidin;
- 4-[1-(3-etyl-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-piperidin-4-iloksi]-6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin;
- 4-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-6-[1-(3-metil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-piperidin-4-iloksi]-pirimidin;
- 4-[6-(2-fluor-4-metansulfonilamino-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;
- 4-{6-[2,5-difluor-4-(2-metansulfonil-etyl)-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;
- 4-{6-[4-fluor-6-(2-metansulfonil-etyl)-piridin-3-iloksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;
- 4-{5-ciklopropil-6-[2,5-difluor-4-(2-hidroksi-etyl)-fenoksi]-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;
- 4-{6-[2,5-difluor-4-(2-morfolin-4-il-etyl)-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;
- 4-{6-[6-(2-fluor-etyl)-2-metil-piridin-3-iloksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;
- 4-{2-[2,5-difluor-4-(2-metansulfonil-etyl)-fenoksi]-3-metil-piridin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;
- 4-{6-[4-fluor-6-(2-morfolin-4-il-etyl)-piridin-3-iloksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;
- 4-{5-etinil-6-[4-fluor-6-(2-metansulfonil-etyl)-piridin-3-iloksi]-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;
- 4-{2-[2,5-difluor-4-(2-izopropoksi-etyl)-fenoksi]-3-metil-piridin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;
- 4-{6-[2,5-difluor-4-(2-[1,2,4]triazol-1-il-etyl)-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;
- 4-{6-[2,3-difluor-4-(2-metansulfonil-etyl)-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;
- 4-[6-(3-fluor-1-oksi-piridin-4-iloksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;
- 4-[6-(5'-metoksi-6-metil-[2,2']bipiridinil-5-iloksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;
- 4-{5-etinil-6-[2-fluor-4-(4-metoksi-piridin-2-il)-fenoksi]-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester; i
- 4-{6-[2-fluor-4-(3-metoksi-piridin-2-il)-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester.
63. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da je spomenuti spoj odabran između slijedećih spojeva, i njihovih farmaceutski prihvatljivih soli, hidrata, solvata i N-oksida:
- 4-[6-(2-fluor-4-morfolin-4-il-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;
- {4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-[6-(2-pirolidin-1-iletil)-piridin-3-il]-metanon;
- (6-amino-piridin-3-il)-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-metanon;
- 4-[5-etyl-6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;
- 4-[6-(2-fluor-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

4-{6-[6-(2-izopropoksi-etilamino)-2-metil-piridin-3-iloksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

4-{6-[6-(2-hidroksi-etsilsulfanil)-2-metil-piridin-3-iloksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

5 4-[5-metil-6-(2-metil-6-pentil-piridin-3-iloksi)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-1-(3-fluor-fenil)-etanon;

4-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-6-[1-(2-piridin-3-il-etyl)-piperidin-4-iloksi]-pirimidin;

2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-1-(4-trifluormetoksi-fenil)-etanon;

10 2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-1-piridin-2-il-etanon;

4-{6-[6-(2-metoksi-etsansulfonil)-2-metil-piridin-3-iloksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

4-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-6-[1-(3-izopropil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-piperidin-4-iloksi]-5-metilpirimidin;

15 4-(6-{2-fluor-4-[{(2-hidroksi-etylkarbamoil)-metil]-fenoksi}-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

4-[6-(5-jod-piridin-2-iloksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

4-(6-{2-fluor-4-[N-(2-izopropoksi-etyl)-karbamimidol]-fenoksi}-5-metil-pirimidin-4-iloksi)-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

20 4-[6-(4-karboksi-2-fluor-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

4-(4-brom-2-fluor-fenoksi)-6-[1-(3-izopropil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-piperidin-4-iloksi]-5-metil-pirimidin;

4-[6-(5-metansulfonil-piridin-2-iloksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

25 4-{6-[6-(2-hidroksi-etylamino)-2-metil-piridin-3-il-aksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

4-[5-ciklopropil-6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

4-{6-[6-(2-metansulfonil-etylamino)-2-metil-piridin-3-iloksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

30 4-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-4-okso-maslačna kiselina;

2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-1-(3-trifluormetilfenil)-etanon;

4-{6-[6-(2-metoksi-etsilsulfanil)-2-metil-piridin-3-il-aksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

35 1-(2,5-dimetoksi-fenil)-2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-etanon;

2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-1-piridin-2-il-etanon;

4-[6-(6-klor-2-metil-piridin-3-iloksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

35 2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-1-(4-fluor-fenil)-etanon;

2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-1-(4-trifluormetilfenil)-etanon;

1-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-3,3-dimetil-butan-2-on;

2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-1-piridin-3-il-etanon;

40 1-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-butan-2-on;

4-(6-{2-fluor-4-[{(2-izopropoksi-etylkarbamoil)-metil]-fenoksi}-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-1-(4-metansulfonil-fenil)-etanon;

45 1-(4-klor-fenil)-2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-etanon;

4-(2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-acetil)-benzonitril;

1-(3,4-difluor-fenil)-2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-etanon;

1-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-butan-1-on;

50 1-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-pentan-1-on;

4-[6-(2,4-difluor-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

1-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-3-metil-butan-1-on;

1-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-4-metil-pantan-1-on;

1-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-5-metil-heksan-1-on;

55 4-{6-[2-fluor-4-(2-metoksi-etylkarbamoil)-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

4-[6-(4-brom-2-fluor-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

1-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-3-metoksi-propan-1-on;

4-[6-(4-cijano-2-fluor-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

60 4-[5-(5-aminometil-4,5-dihidro-oksazol-2-il)-6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

4-{6-[6-(2-metoksi-etilamino)-2-metil-piridin-3-iloksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

4-{6-[6-(3-metansulfonil-pirolidin-1-il)-2-metil-piridin-3-iloksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

5 4-[6-(6-benzilamino-2-metil-piridin-3-iloksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

4-[6-(4-karbamoil-2-fluor-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

10 4-{6-[2-fluor-4-(2-izopropoksi-etilamino)-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

4-(6-{2-fluor-4-[(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amino]-fenoksi}-5-metil-pirimidin-4-iloksi)-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

15 4-(6-{6-[(2-metansulfonil-etyl)-metil-amino]-2-metil-piridin-3-iloksi}-5-metil-pirimidin-4-iloksi)-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

4-{6-[2-fluor-4-(4-izopropil-piperazin-1-karbonil)-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

20 4-{6-[2-fluor-4-(2-morfolin-4-il-etyl)-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

4-{6-[2-fluor-4-(2-metansulfonil-etyl)-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

25 4-{6-[2-fluor-4-(2-hidroksi-etyl)-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

4-[6-(4-karboksimetil-2-fluor-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

4-[6-(4-dimetilkarbamoilmetil-2-fluor-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

30 4-[6-(2-fluor-4-sulfamoil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

4-[5-brom-6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

4-[6-(4-karbamoilmethyl-2-fluor-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

4-[6-(2-fluor-3-sulfamoil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

35 3-terc-butoksi-1-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-propan-1-on;

2-ekksi-1-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-etanon;

{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-(tetrahidro-furan-2-il)-metanon;

(S)-1-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-3-metil-2-metilamino-butan-1-on;

40 4-{6-[2-fluor-4-(2-imidazol-1-il-etyl)-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

4-{6-[2-fluor-4-(2-[1,2,3]triazol-1-il-etyl)-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

(R)-1-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-3-metil-2-metilamino-butan-1-on;

45 (S)-1-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-3-hidroksi-butan-1-on;

(R)-N-(1-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karbonil}-2-metil-propil)-acetamid;

(S)-N-(1-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karbonil}-2-metil-propil)-acetamid;

50 (R)-N-(2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-1-metil-2-okso-etyl)-acetamid;

(S)-N-(2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-1-metil-2-okso-etyl)-acetamid;

4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-pipefidin-1-karboksilna kiselina (S)-tetrahidrofuran-3-il ester;

55 4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina (R)-tetrahidrofuran-3-il ester;

4-[6-(2-amino-4-ethansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

4-[6-(4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

60 4-{6-[2-fluor-4-(6-metoksi-piridin-3-il)-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;

3-amino-1-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-4-metilpentan-1-on;

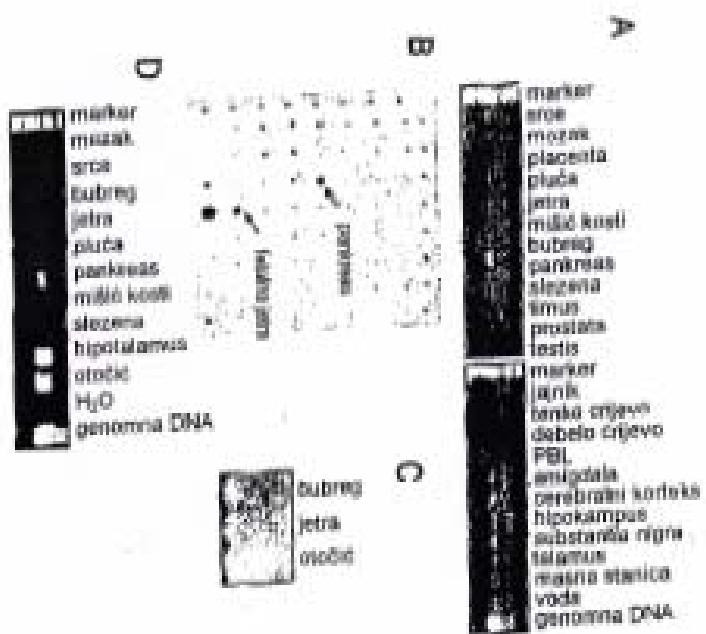
2-amino-1-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-il}-3-metilbutan-1-on;  
 4-{6-[2-fluor-4-(2-izopropoksi-etoksi)-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester; i

4-[5-metil-6-(4-sulfo-fenoksi)-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester.

- 5 64. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da je spomenuti spoj odabran između slijedećih spojeva, i njihovih farmaceutski prihvatljivih soli, hidrata, solvata i N-oksida:  
 4-{ciklopropil-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidin-1-karboksilna kiselina terc-butil ester;  
 4-{ciklopropil-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;  
 10 4-{ciklopropil-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester; i  
 4-{ciklopropilmetil-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester.  
 15 65. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da je on odabran između slijedećih spojeva, i njegovih farmaceutski prihvatljive soli, hidrata, solvata i N-oksida:  
 4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilsulfanil]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester.  
 20 66. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da je on odabran između slijedećih spojeva, i njegovih farmaceutski prihvatljive soli, hidrata, solvata i N-oksida:  
 (4-metansulfonil-fenil)-[5-nitro-6-(1-tiofen-3-ilmetil-piperidin-4-iloksi)-pirimidin-4-il]-tiofen-3-ilmetil-amin;  
 25 4-{6-[2-fluor-4-(5-metoksi-pirimidin-3-il)-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;  
 4-[6-(2-fluor-4-pirimidin-4-il-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;  
 30 4-[6-(3-fluor-bifenil-4-iloksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;  
 4-[6-(2-fluor-4-pirimidin-3-il-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;  
 4-[6-(2-fluor-4-pirimidin-5-il-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;  
 35 4-[6-(2-fluor-4-tiofen-3-il-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;  
 4-[6-(4-etinil-2-fluor-fenoksi)-5-metil-pirimidin-4-iloksi]-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester;  
 (R)-4-{6-[2-fluor-4-(2-okso-oksazolidin-4-il)-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester; i  
 (S)-4-{6-[2-fluor-4-(2-okso-oksazolidin-4-il)-fenoksi]-5-metil-pirimidin-4-iloksi}-piperidin-1-karboksilna kiselina izopropil ester.  
 40 67. Farmaceutski sastav, **naznačen time**, da on sadrži najmanje jedan spoj prema bilo kojem zahtjevu 1 do 66 i farmaceutski prihvatljiv nosač.  
 68. Postupak za proizvodnju farmaceutski sastava, **naznačen time**, da on obuhvaća miješanje najmanje jednog spoja prema bilo kojem zahtjevu 1 do 66 i farmaceutski prihvatljivog nosača.  
 69. Spoj prema bilo kojem zahtjevu 1 do 66, **naznačen time**, da se on koristi u postupku liječenja ljudskog ili životinjskog tijela terapijom.  
 70. Spoj prema bilo kojem zahtjevu 1 do 66, **naznačen time**, da se on koristi u postupku profilakse ili liječenja pojedinca od poremećaja povezanog s metabolizmom.  
 71. Spoj prema bilo kojem zahtjevu 1 do 66, **naznačen time**, da se on koristi u postupku profilakse ili liječenja tipa I dijabetesa, tipa II dijabetesa, nedovoljne tolerancije glukoze, inzulinske rezistencije, hiperglikemije, hiperlipidemije, hipertrigliceridemije, hipercolesterolemije, dislipidemije ili sindroma X.  
 72. Spoj prema bilo kojem zahtjevu 1 do 66, **naznačen time**, da se on koristi u postupku profilakse ili liječenja tipa II dijabetesa.  
 73. Spoj prema bilo kojem zahtjevu 1 do 66, **naznačen time**, da se on koristi u postupku smanjenja unosa hrane pojedinca.  
 74. Spoj prema bilo kojem zahtjevu 1 do 66, **naznačen time**, da se on koristi u postupku izazivanja osjećaja sitosti kod pojedinca.  
 75. Spoj prema bilo kojem zahtjevu 1 do 66, **naznačen time**, da se on koristi u postupku kontrole ili smanjenja prirasta težine pojedinca.  
 76. Upotreba spoja prema bilo kojem zahtjevu 1 do 66, **naznačena time**, da se on koristi za proizvodnju lijeka za liječenje pojedinca od poremećaja povezanog s metabolizmom.  
 77. Upotreba spoja prema bilo kojem zahtjevu 1 do 66, **naznačena time**, da se on koristi za proizvodnju lijeka liječenje tipa I dijabetesa, tipa II dijabetesa, nedovoljne tolerancije glukoze, inzulinske rezistencije, hiperglikemije, hiperlipidemije, hipertrigliceridemije, hipercolesterolemije, dislipidemije ili sindroma X.  
 78. Upotreba spoja prema bilo kojem zahtjevu 1 do 66, **naznačena time**, da se on koristi za proizvodnju lijeka za liječenje tipa II dijabetesa.  
 79. Upotreba spoja prema bilo kojem zahtjevu 1 do 66, **naznačena time**, da se on koristi za proizvodnju lijeka za smanjenje unosa hrane pojedinca.

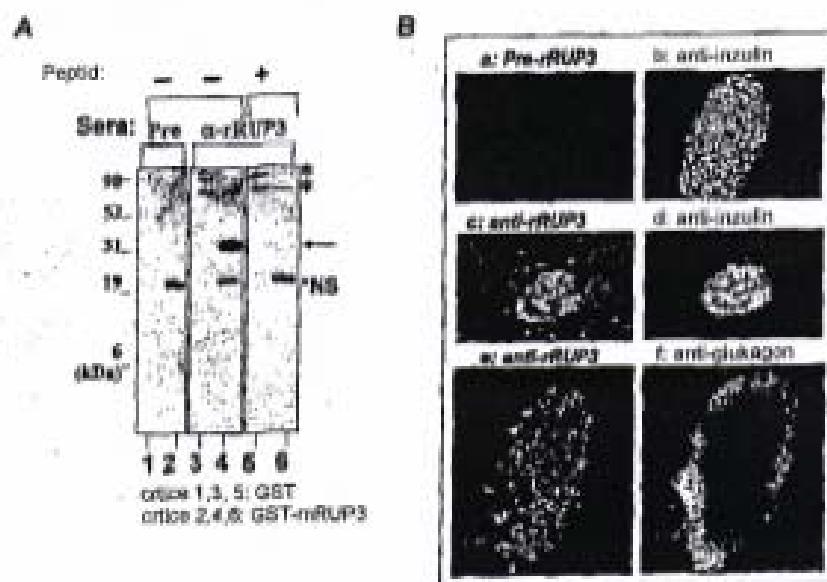
80. Upotreba spoja prema bilo kojem zahtjevu 1 do 66, **naznačena time**, da se on koristi za proizvodnju lijeka za izazivanje osjećaja sitosti kod pojedinca.
81. Upotreba spoja prema bilo kojem zahtjevu 1 do 66, **naznačena time**, da se on koristi za proizvodnju lijeka za suzbijanje ili smanjenje prirasta težine pojedinca.

1 / 4



Slika 1

2 / 4



Slika 2

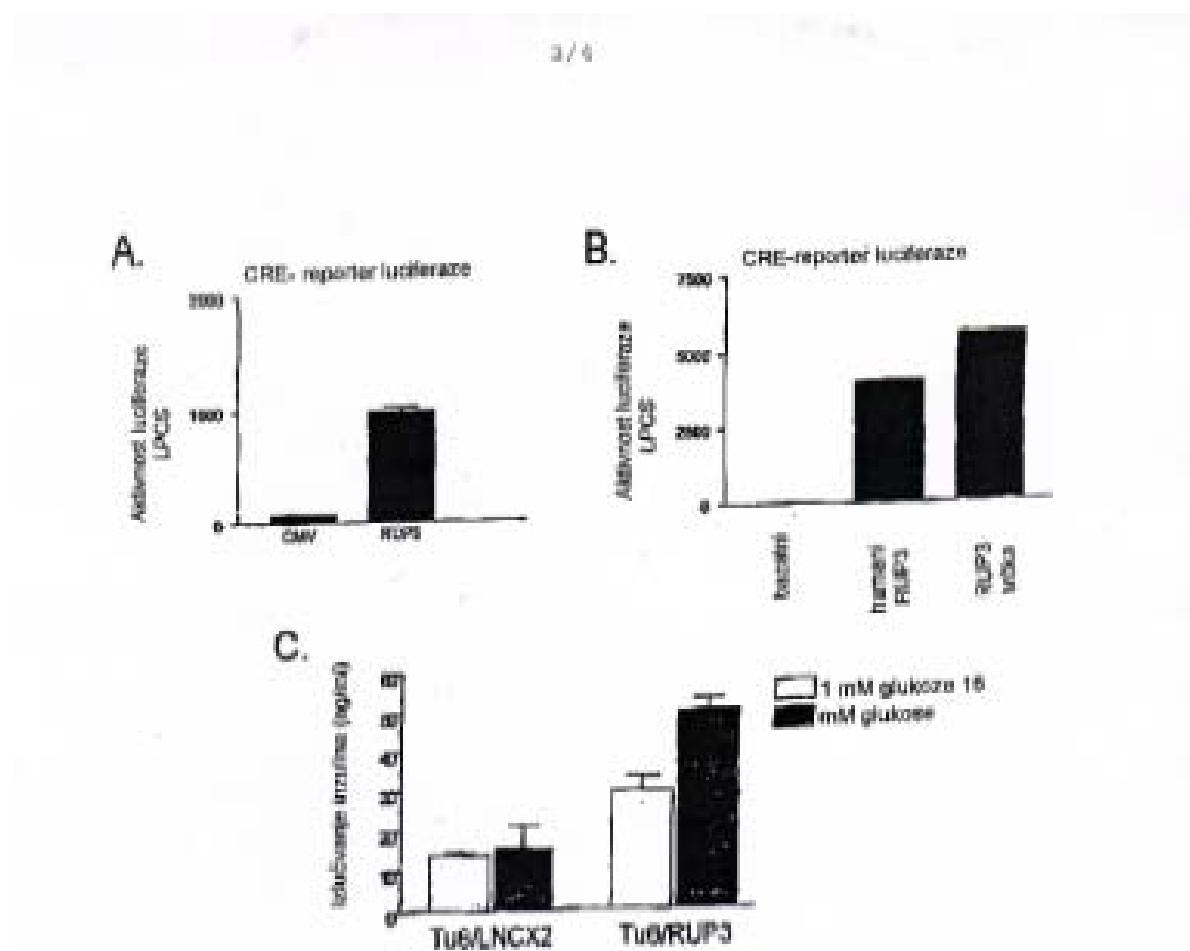


Figure 3

4 / 4

**RUP3 RNA Blot**

HIT-T15  
NIT<sup>1</sup>  
RIN-5F  
Tu6  
 $\alpha$ TC-9  
RIN-14B  
ARIP  
AR42J  
Panc-1  
BxPC3  
293  
3T3

Slide 4

**ISPIS SEKVENCI**

<110> Arena Pharmaceuticals, Inc.  
Jones, Robert M.  
Semple, Graeme  
Xiong, Yifeng  
shin, Young-Jun  
Ren, Albert S.  
Calderon, Imelda  
Fioravanti, Beatriz  
Choi, Jin Sun Karoline  
Lehmann, Juerg  
Bruce, Marc A.

<120> TRISUBSTITUTED ARYL AND HETEROARYL DERIVATIVES AS MODULATORS OF METABOLISM AND THE PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF DISORDERS RELATED THERETO

<130> 69.WO1

<150> 60/487,370  
<151> 2003-07-14

<150> 60/486,728  
<151> 2003-07-11

<160> 7

<170> PatentIn version 3.2

<210> 1  
<211> 1191  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<400> 1

atgtacccat acgacgtccc agactacgct ggaagcttgg aatcatctt ctcatttgg	60
gtgatccttg ctgtcctggc ctcccctcatc attgctacta acacactagt ggctgtggct	120
gtgctgctgt tgatccacaa gaatgatggt gtcaagtctct gcttcacctt gaatctggct	180
gtggctgaca ccttgattgg tgtggccatc tctggcctac tcacagacca gctctccagc	240
ccttctcggc ccacacagaa gaccctgtgc agcctgcgga tggcatttgt cacttcctcc	300
gcagctgcct ctgtcctcac ggtcatgctg atcaccttg acaggtacct tgccatcaag	360
cagcccttcc gctacttgaa gatcatgagt gggttcgtgg ccggggcctg cattgccggg	420
ctgtggtag tgtcttacct cattggcttc ctcccactcg gaatccccat gttccagcag	480
actgccttaca aagggcagtg cagcttctt gctgtatttc accctcaatt cggtctgacc	540
ctctccctgcg ttggcttctt cccagccatg ctcccttttgc tcttcttcta ctgcgacatg	600
ctcaagatttgc cttccatgca cagccagcag attcgaaaga tggAACATGC aggagccatg	660
gctggaggtt atcgatcccc acggactccc agcgaattca aagctctccg tactgtgtct	720
gttcttcatgg agagcttgc tctatcctgg accccccttcc ttatcactgg cattgtgcag	780
gtggccctgccc aggagtgtca cctctaccta gtgtggAAC ggtacctgtg gctgtctggc	840

gtggggcaact ccctgctcaa cccactcatc tatgcctatt ggcagaagga ggtgcgactg	900
cagctctacc acatggccct aggagtgaag aaggtgctca cctcatttcct cctctttctc	960
tcggccagga attgtggccc agagaggccc agggaaagtt cctgtcacat cgtcaactatc	1020
tccagctcag agtttgcattgg cgaattcggta tccaaggggca attctgcaga tatccagcac	1080
agtggggccc gctcgagtct agagggcccgg cggttcgaag gtaaggcttat ccctaaccct	1140
ctccctcggtc tcgattctac gcgtaccgggt catcatcacc atcaccatttgc	1191

<210> 2  
 <211> 396  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 2

Met Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Gly Ser Leu Glu Ser Ser  
1 5 10 15

Phe Ser Phe Gly Val Ile Leu Ala Val Leu Ala Ser Leu Ile Ile Ala  
20 25 30

Thr Asn Thr Leu Val Ala Val Ala Val Leu Leu Leu Ile His Lys Asn  
35 40 45

Asp Gly Val Ser Leu Cys Phe Thr Leu Asn Leu Ala Val Ala Asp Thr  
50 55 60

Leu Ile Gly Val Ala Ile Ser Gly Leu Leu Thr Asp Gln Leu Ser Ser  
65 70 75 80

Pro Ser Arg Pro Thr Gln Lys Thr Leu Cys Ser Leu Arg Met Ala Phe  
85 90 95

Val Thr Ser Ser Ala Ala Ala Ser Val Leu Thr Val Met Leu Ile Thr  
100 105 110

Phe Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Lys Gln Pro Phe Arg Tyr Leu Lys Ile  
115 120 125

Met Ser Gly Phe Val Ala Gly Ala Cys Ile Ala Gly Leu Trp Leu Val  
130 135 140

Ser Tyr Leu Ile Gly Phe Leu Pro Leu Gly Ile Pro Met Phe Gln Gln  
145 150 155 160

Thr Ala Tyr Lys Gly Gln Cys Ser Phe Phe Ala Val Phe His Pro His  
165 170 175

Phe Val Leu Thr Leu Ser Cys Val Gly Phe Phe Pro Ala Met Leu Leu  
 180 185 190

Phe Val Phe Phe Tyr Cys Asp Met Leu Lys Ile Ala Ser Met His Ser  
 195 200 205

Gln Gln Ile Arg Lys Met Glu His Ala Gly Ala Met Ala Gly Gly Tyr  
 210 215 220

Arg Ser Pro Arg Thr Pro Ser Asp Phe Lys Ala Leu Arg Thr Val Ser  
 225 230 235 240

Val Leu Ile Gly Ser Phe Ala Leu Ser Trp Thr Pro Phe Leu Ile Thr  
 245 250 255

Gly Ile Val Gln Val Ala Cys Gln Glu Cys His Leu Tyr Leu Val Leu  
 260 265 270

Glu Arg Tyr Leu Trp Leu Leu Gly Val Gly Asn Ser Leu Leu Asn Pro  
 275 280 285

Leu Ile Tyr Ala Tyr Trp Gln Lys Glu Val Arg Leu Gln Leu Tyr His  
 290 295 300

Met Ala Leu Gly Val Lys Lys Val Leu Thr Ser Phe Leu Leu Phe Leu  
 305 310 315 320

Ser Ala Arg Asn Cys Gly Pro Glu Arg Pro Arg Glu Ser Ser Cys His  
 325 330 335

Ile Val Thr Ile Ser Ser Ser Glu Phe Asp Gly Glu Phe Gly Ser Lys  
 340 345 350

Gly Asn Ser Ala Asp Ile Gln His Ser Gly Gly Arg Ser Ser Leu Glu  
 355 360 365

Gly Pro Arg Phe Glu Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu  
 370 375 380

Asp Ser Thr Arg Thr Gly His His His His His His  
 385 390 395

<210> 3  
 <211> 24  
 <212> DNA  
 <213> Artificial

<220>  
 <223> Homo sapiens Primer

<400> 3

cattgccggg ctgtgggttag tgtc 24

<210> 4  
<211> 24  
<212> DNA  
<213> Artificial

<220>  
<223> Homo sapiens Primer

<400> 4  
ggcatagatg agtgggtga gcag 24

<210> 5  
<211> 22  
<212> DNA  
<213> Artificial

<220>  
<223> Rat Primer

<400> 5  
catggccct gcaccccttt tg 22

<210> 6  
<211> 24  
<212> DNA  
<213> Artificial

<220>  
<223> Rat Primer

<400> 6  
gctccggatg gctgtatgata gtga 24

<210> 7  
<211> 23  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Chemically synthesized peptide

<400> 7

Arg Gly Pro Glu Arg Thr Arg Glu Ser Ala Tyr His Ile Val Thr Ile  
1 5 10 15

Ser His Pro Glu Leu Asp Gly  
20