



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20120132 B1



HR P20120132 B1

(12) PATENTNI SPIS

(51) MKP:

A61K 31/445 (2006.01)
A61K 31/46 (2006.01)
C07D 451/04 (2006.01)

(45) Datum objavljivanja patenta:

26.01.2018.

(21) Broj prijave patenta: P20120132A

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 09.02.2012.

(43) Datum objavljivanja prijave patenta u HR: 31.03.2012.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/IB99/02048
Datum podnošenja međunarodne prijave 23.12.1999.

(87) Broj međunarodne objave: WO 00/38680
Datum međunarodne objave 06.07.2000.

(31) Broj prve prijave: 9828420.1
9921375.3

(32) Datum podnošenja prve prijave: 23.12.1998.
10.09.1999.

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

(62) Broj i datum prvobitne prijave u slučaju podjele patenta: P20010468A 19.6.2001.

(73) Nositelj patenta:

(72) Izumitelj:

Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, 10017 New York, NY 10017, US
Duncan Robert Armour, Pfizer Central Research, Ramsgate Road,
Sandwich, Kent, CT13 9NJ, GB
David Anthony Price, Pfizer Central Research, Ramsgate Road,
Sandwich, Kent, CT13 9NJ, GB
Blanda Luzia Christa Stammen, Pfizer Central Research, Ramsgate
Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, GB
Anthony Wood, Pfizer Central Research, Ramsgate Road, Sandwich,
Kent, CT13 9NJ, GB
Manoussos Perros, Pfizer Central Research, Ramsgate Road, Sandwich,
Kent, CT13 9NJ, GB
Martin Paul Edwards, Pfizer Central Research, Ramsgate Road,
Sandwich, Kent, CT13 9NJ, GB

(74) Zastupnik:

Hraste & Partneri odvjetničko društvo, 10000 Zagreb, HR

(56) Citirana literatura/dokumenti:

EP 0 630 887 A
WO 97/19060 A

(54) Naziv izuma:

AZABICIKLOALKANI U SVOJSTVU MODULATORA CCR5

HR P20120132 B1

OPIS IZUMA

Ovaj izum se odnosi na nove kemijske spojeve. Ove spojeve se upotrebljava osobito, iako ne isključivo, kao farmaceutske proizvode, osobito u svojstvu modulatora CCR5 (*CC chemokine receptor 5*, CC kemokinski receptor 5).

Ovaj izum se također odnosi na formulacije i oblike doziranja koji sadrže ove spojeve, na upotrebu ovih spojeva u proizvodnji farmaceutskih formulacija ili oblika doziranja i na postupke tretiranja, osobito na tretiranje protuupalnih bolesti i stanja zatim na tretman i prevenciju protiv virusa HIV-1 i infekcija genetski srodnim retrovirusima.

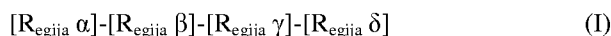
Spojevi iz ovog izuma mogu biti modulatori, a osobito antagonisti, aktivnosti kemokinskih CCR5 receptora, osobito onih koji djeluju na površinama nekih stanica u ljudskom organizmu. Modulatori CCR5 receptora može se upotrijebiti u tretmanu i prevenciji različitih upalnih bolesti i stanja, kao i u tretmanu i prevenciji infekcije virusom HIV-1 i genetski srodnim retrovirusima.

Ime kemokin je kratica od "*kemotaktički citokin*". Kemokini obuhvaćaju veliku porodicu proteina kojima su zajednička važna strukturna svojstva i mogu privući leukocite. Kao činitelji leukocitne kemotaksije, kemokini su nezamjenjivi u privlačenju leukocita u razna tjelesna tkiva, u procesu bitnom i u upali i u tjelesnom odgovoru na infekciju. Kako su kemokini i njihovi receptori ključni u patofiziologiji upalnih i infektivnih bolesti, modulacijski aktivna sredstva, po mogućnosti antagonisti, aktivnosti kemokina i njihovih receptora, upotrebljiva su terapiji takvih upalnih i infektivnih bolesti.

Kemokinski CCR5 receptor je od osobite važnosti u kontekstu tretiranja upalnih i infektivnih bolesti. CCR5 receptor je za kemokine, posebno za makrofagne upalne proteine (*macrophage inflammatory proteins*, MIP), označene kao MIP-1 α i MIP-1 β , zatim za protein reguliran nakon aktiviranja kojeg normalna T-stanica eksprimira i luči (*protein regulated upon activation and is normal T-cell expressed and secreted*, RANTES). Veza između modulatora, osobito antagonista aktivnosti CCR5 i terapijske upotrebljivosti u tretiranju upalnih i HIV infekcija, i način na koji se ta veza može demonstrirati, objašnjeni su detaljnije u nastavku.

U ovom području tehnike u tijeku je temeljito ispitivanje različitih klasa modulatora aktivnosti kemokinskih receptora, osobito kemokinskih CCR5 receptora. Reprezentativan prikaz dali su Mills i drugi: Međunarodni patent Međunarodni patent WO 98/25617, koji se odnosi na supstituirane arilpiperazine u svojstvu modulatora aktivnosti kemokinskih receptora. Međutim, pripremi koje se tamo opisuju nisu isti, niti podsjećaju na one iz ovog izuma. Ostali opisi su: Međunarodni patent Međunarodni patent WO 98/025605; Međunarodni patent WO 98/025604; Međunarodni patent WO 98/002151; Međunarodni patent WO 98/004554; i Međunarodni patent WO 98/024325.

Ovaj izum se odnosi na spojeve za koje se pogodno može smatrati da imaju četiri neovisno varijabilne regije, idući s lijeva na desno navedenog spoja: R_{egija} α , R_{egija} β , R_{egija} γ i R_{egija} δ , formule (I):



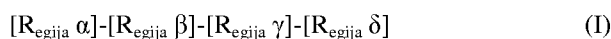
i na njihove farmaceutski prihvatljive soli i derivate predlijejkova. Spojevi iz ovog izuma mogu biti selektivni modulatori CCR5 receptora, a po strukturi nisu peptidi.

Spojevi navedeni kao primjer formulom (I), mogu sadržavati jedan ili više stereogenih centara, a ovaj izum obuhvaća navedene spojeve u njihovim razdvojenim oblicima i nerazdvojenim oblicima. Razdvojene oblike može se dobiti konvencionalnim načinima, npr. asimetričnom sintezom, tekućinskom kromatografijom visoke performanse, uz upotrebu kiralne stacionarne faze, ili kemijskim razdvajanjem stvaranjem prikladnih soli ili derivata. Podrazumijeva se da posebni optički aktivni oblici priprema iz ovog izuma, kao i njihove racemske smjese, variraju na uobičajen način, u pogledu njihovih bioloških svojstava, zbog kiralno ovisne konformacije aktivnog mjesta enzima, receptora itd.

Slijedeći opis daje detalje o posebnim ostatacima koje sadrži svaka od navedenih R_{egija}. Kako bi se navedene detalje prikazalo na središnjem i koncizan način, svaka glavna grupa u svakoj Regiji prikazana je pojedinačnom crticom (" - "), a svaka iduća podijela unutar navedene grupe prikazana je s dvije, tri itd. crtice, po potrebi.

U ovoj prijavi i u zahtjevima navođenje raspona ili klase grupa, npr. (C₁-C₃)alkila, podrazumijeva se kao iskaz opisa i kao navođenje svakog člana raspona ili klase, uključujući izomere.

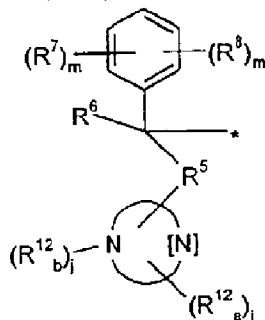
U skladu s ovim izumom iznosi se spoj formule (I):



gdje se [R_{egija} α] bira iz grupe koju čine:

-A. komponente arilheterocikličkog supstituenta koje su:

--1. heterofenilmetilenski ostaci parcijalne formule (1.0.0):



(1.0.0.)

---gdje: simbol "*" označuje vezno mjesto ostatka parcijalne formule (1.0.0) za $R_{egiju} \beta$, kao što je definirano u nastavku;

--- R^5 je član, kojeg se bira iz grupe koju čine izravna veza; $-O-$; $-C(=O)-$; $-NR^4-$; i $-S(=O)_p-$; gdje:

---- R^4 je vodik ili (C_1-C_2) alkil;

--- R^6 je član, kojeg se bira iz grupe koju čine vodik; (C_1-C_2) alkil; (C_1-C_2) alkoksi; $-CN$; $-OH$; i $-C(=O)NH_2$;

--- j je cijeli broj kojeg se bira između 0, 1 i 2;

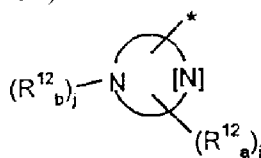
--- m je cijeli broj kojeg se bira između 0, 1 i 2;

--- R^7 i R^8 su svaki, član, kojeg se bira iz grupe koju čine $-F$, $-Cl$, $-CO_2R^4$, $-OH$, $-CN$, $-CONR^4_aR^4_b$, $-NR^4_aR^4_b$, $-NR^4_aC(=O)R^4_b$, $-NR^4_aC(=O)OR^4_b$, $-NR^4_aS(=O)_pR^4_b$, $-S(=O)_pNR^4_aR^4_b$, (C_1-C_4) alkil i (C_1-C_4) alkoksi, gdje su navedeni alkil i alkoksi, svaki supstituirani s 0-3 supstituenta, koje se neovisno bira između F i Cl, zatim (C_1-C_2) alkoksikarbonil, (C_1-C_2) alkilkarbonil i (C_1-C_2) alkilkarboniloksi, gdje:

--- p je cijeli broj kojeg se bira između 0, 1 i 2;

--- R^4_a i R^4_b se svaki neovisno bira između vodika i (C_1-C_2) alkila;

---ostatak predstavljen parcijalnom formulom (1.0.1)



(1.0.1)

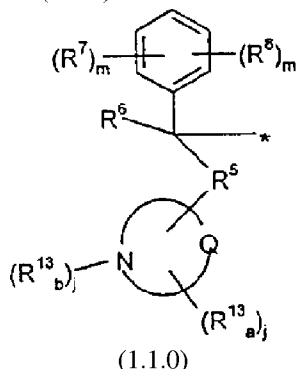
u parcijalnoj formuli (1.0.0) predstavlja monocikličku heterocikličku grupu ili biciklički sustav prstenova s kondenziranim benzo, koji sadrži heterocikličku grupu, gdje navedena heterociklička grupa sadrži ukupno 5-6 članova, od kojih su 1-2 navedena člana dušik, a prisustvo izbornog drugog atoma dušika je predstavljeno s "[N]", gdje se navedenu heterocikličku grupu ili sustav prstenova bira iz grupe koju čine: pirolil, pirazolil, imidazolil, piridinil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, piperazinil, indolil, indazolinil, benzimidazolil, kinolinil, *izo*-kinolinil i kinazolinil; gdje:

--- R^12_a je član, kojeg se bira iz grupe koju čine vodik; F, Cl; $-CO_2R^4$; okso; $-OH$; CN; NH_2 ; $NH(C_1-C_2)$ alkil; $N(C_1-C_2)_2$ dialkil; $-CF_3$; (C_1-C_2) alkil; (C_2-C_4) alkenil; (C_1-C_4) alkoksi; (C_3-C_7) cikloalkil i fenil; gdje su navedeni alkil, alkenil, alkoksi, cikloalkil i fenil izborno supstituirani s 0-2 supstituenta R^9 , gdje

--- R^9 je član, kojeg se neovisno bira iz grupe koju čine F; Cl; $-CO_2R^4$; $-OH$; cijano; $-CONR^4_aR^4_b$; $-NR^4_aR^4_b$; $-NR^4_aC(=O)R^4_b$; $-NR^4_aC(=O)OR^4_b$; $-NR^4_aS(=O)_pR^4_b$; $-S(=O)_pNR^4_aR^4_b$; (C_1-C_4) alkil, uključujući dimetil, i (C_1-C_4) alkoksi, gdje su navedeni alkil i alkoksi, svaki neovisno, supstituirani s 0-3 supstituenta, koje se neovisno bira između F i Cl; (C_1-C_2) alkoksikarbonila; (C_1-C_2) alkilkarbonila i (C_1-C_2) alkilkarboniloksi; a

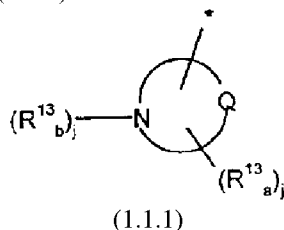
---R¹²_b je odsutan ili je član, kojeg se bira iz grupe koju čine vodik, (C₁-C₄)alkil; (C₂-C₄)alkenil; (C₁-C₂)alkoksi; (C₃-C₇)cikloalkil i fenil; gdje su navedeni alkil, alkenil, alkoksi, cikloalkil i fenil supstituirani s 0-2 supstituenta R⁹, gdje R⁹ ima istu vrijednost kao gore, s izuzetkom što se bira neovisno; a

5 2. heterofenilmetilenski ostaci parcijalne formule (1.1.0):



---gdje: simbol "*", R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, j i m su definirani gore, s izuzetkom što se sve gore navedene supstituente bira neovisno u odnosu na gore navedenu selekciju;

---ostatak predstavljen parcijalnom formulom (1.1.1):



u parcijalnoj formuli (1.1.0) predstavlja:

15 ----a. monocikličku heterocikličku grupu, koja sadrži ukupno 5 ili 6 članova, a jedan od navedenih članova je dušik, a Q se bira između O i S, gdje S može izborno biti u sulfoniranom obliku, -S(=O)₂; gdje se navedenu heterocikličku grupu bira iz grupe koju čine oksazolil, oksazolidinil, *izo*-oksazolil, tiazolil, tiazolidinil, *izo*-tiazolinil, morfolinil i tiomorfolinil; ili

20 ----b. monocikličku heterocikličku grupu, koja sadrži ukupno 5 ili 6 članova, od kojih su dva navedena člana dušik, a treći ili četvrti navedeni član se neovisno bira između N, O i S, gdje S može izborno biti u sulfoniranom obliku, -S(=O)₂; gdje se navedenu heterocikličku grupu bira iz grupe koju čine triazolil, triazinil, tetrazolil, oksadiazolil, tiadiazolil; a

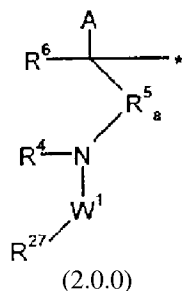
25 ----R¹³_a se bira iz grupe koju čine vodik; F; Cl; -CO₂R⁴; okso; -OH; CN; NH₂; NH(C₁-C₂)alkil; N(C₁-C₂)₂dialkil; CF₃; (C₁-C₄)alkil; (C₂-C₄)alkenil; (C₁-C₂)alkoksi; (C₃-C₇)alkoksi; (C₃-C₇)cikloalkil; i fenil; gdje su navedeni alkil, alkenil, alkoksi, cikloalkil i fenil supstituirani s 0-2 supstituenta R¹¹; gdje:

30 ----R¹¹ je član, kojeg se bira iz grupe koju čine F; Cl; -CO₂R⁴; -OH; -CN; -CONR⁴_aR⁴_b; -NR⁴_aR⁴_b; -NR⁴_aC(=O)R⁴_b; -NR⁴_aC(=O)OR⁴_b; -NR⁴_aS(=O)_pR⁴_b; -S(=O)_pNR⁴_aR⁴_b; (C₁-C₄)alkil, uključujući dimetil, i (C₁-C₄)alkoksi, gdje su navedeni alkil i alkoksi, svaki neovisno, supstituirani s 0-3 supstituenta, koje se neovisno bira između F i Cl; (C₁-C₂)alkoksikarbonila; (C₁-C₂)alkilkarbonila i (C₁-C₂)alkilakarboniloksi; a

35 ----R¹³_b je član, kojeg se bira iz grupe koju čine vodik; (C₁-C₄)alkil; C₂-C₄)alkenil; (C₁-C₂)alkoksi; (C₃-C₇)cikloalkil; C(=O)(C₁-C₄)alkil; S(=O)₂(C₁-C₄) alkil; i fenil; gdje su navedeni alkil, alkenil, alkoksi, cikloalkil i fenil supstituirani s 0-2 supstituenta R¹¹, gdje R¹¹ ima istu vrijednost kao gore, izuzev što se bira neovisno;

-B. (supstituirani)-amido-arilni ili heterociklički ostatak, kojeg se bira iz grupe koja se sastoji od

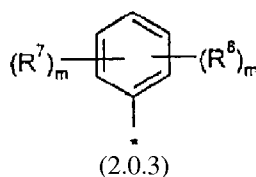
40 --1. alkil-, alkenil- i alkinil-supstituiranih-amido-arilnih ostataka parcijalne formule (2.0.0):



---gdje: simboli "*", R^4 i R^6 su definirani gore, izuzev što se sve gore navedene supstituente bira neovisno u njihovim selekcijama gore;

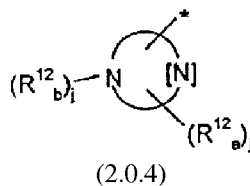
---A je član, kojeg se bira iz grupe koja se sastoji od:

----1. ostatka parcijalne formule (2.0.3)



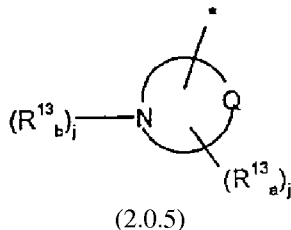
----gdje: simboli R^7 , R^8 i m su definirani gore, s izuzetkom što se sve gore navedene supstituente bira neovisno u njihovim selekcijama gore; a simbol "*" označuje vezno mjesto ostatka A za preostale dijelove parcijalne formule (2.0.0);

----2. ostatak parcijalne formule (2.0.4):



koja predstavlja monocikličku heterocikličku grupu, koju se bira iz grupe koju čine pirolil; pirazolil; imidazolil; piridinil; pirazinil; pirimidinil; gdje simboli R^{12}_a i R^{12}_b su definirani gore, s izuzetkom što se gore navedene supstituente bira neovisno u njihovim selekcijama gore; a simbol "*" označuje vezno mjesto ostatka A za druge, preostale dijelove parcijalne formule (2.0.0);

----3. ostatak parcijalne formule (2.0.5):



koja predstavlja

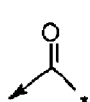
----a. monocikličku heteroaromatsku grupu, koja sadrži ukupno 5 članova, od kojih je jedan navedeni član dušik, a Q se bira između O i S, gdje S može izborno biti u sulfoniranom obliku, $-S(=O)_2$; koju se bira iz grupe koju čine oksazolil, *izo*-oksazolil, tiazolil i *izo*-tiazolil; ili

----b. monocikličku heterocikličku grupu, koja sadrži ukupno 5 ili 6 članova, od kojih su dva navedena člana dušik, a treći ili četvrti navedeni član se neovisno bira između N, O i S, gdje S može izborno biti u sulfoniranom obliku, $-S(=O)_2$; koju se bira iz grupe koju čine triazolil, triazinil, tetrazolil; oksadiazolil i tiadiazolil;

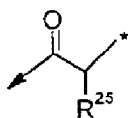
-----gdje: R^{13}_a i R^{13}_b i j su definirani gore, izuzev što se sve gore navedene supstituente bira neovisno u njihovoj selekciji gore; a simbol "*" pokazuje vezno mjesto ostatka A za druge, preostale dijelove parcijalne formule (2.0.2);

--- R^5_a je član, kojeg se bira iz grupe koju čine izravna veza; $-C(=O)-$ i $-S(=O)_2-$;

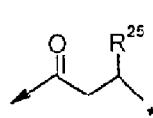
- 5 ---W¹ je (1.) izravna veza; (2.) u slučaju kada R⁵_a predstavlja -C(=O)- ili -S(=O)₂, W¹ je izravna veza ili -(C₁-C₃)alkilen-, gdje je svaki pojedini atom ugljika supstituiran s 0-2 supstituenta R²³, gdje R²³ je član, kojeg se bira iz grupe koju čine -F, -Cl; -CO₂R⁴; -OH; -CN; (C₁-C₄)alkoksi; (C₃-C₇)cikloalkil; i fenil; gdje su navedeni alkoksi, cikloalkil i fenil supstituirani s 0-2 supstituenta R¹¹, gdje je navedeni R¹¹ definiran gore, izuzev što se sve gore navedene supstituente bira neovisno u njihovoj selekciji gore; ili (3.) član, kojeg se neovisno bira iz grupe koju čine ostaci parcijalnih formula (2.0.6) do uključujući (2.0.16):



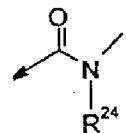
(2.0.6)



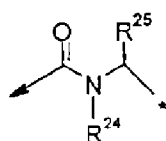
(2.0.7)



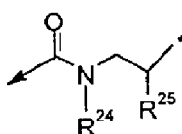
(2.0.8)



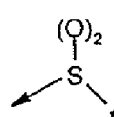
(2.0.9)



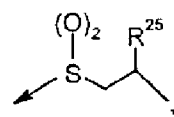
(2.0.10)



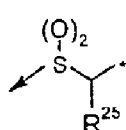
(2.0.11)



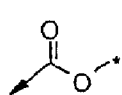
(2.0.12)



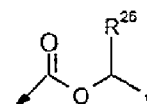
(2.0.13)



(2.0.14)



(2.0.15)



(2.0.16)

- 10 ----gdje: simbol "→" označuje vezno mjesto ostatka W¹ za atom dušika u parcijalnoj formuli (2.0.0), a simbnol "*" označuje vezno mjesto ostatka W¹ za druge, preostale dijelove parcijalne formule (2.0.0); i R⁴ je definiran gore, ali se bira na neovisnoj osnovi;

----R²⁴ se bira iz grupe koju čine vodik i (C₁-C₄)alkil; a

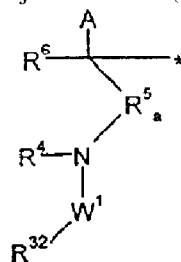
- 15 ----R²⁵ i R²⁶ se svaki neovisno bira iz grupe koju čine -OH; (C₁-C₂)alkil, supstituiran s 0-3 supstituenta, kojeg se bira između F i OH; i (C₁-C₂)alkoksi; a

---R²⁷ se bira iz grupe koju čine (C₁-C₆)alkil; (C₂-C₆)alkenil i (C₂-C₆)alkinil; gdje su navedene alkinilne, alkenilne i alkinilne grupe koje sadrže R²⁷, supstituirane s 0-3 supstituenta R²⁸, gdje:

- 20 ----R²⁸ se bira iz grupe koju čine fenil; F ili Cl; okso; hidroksi; (C₁-C₂)alkil; (C₁-C₃)alkoksi; -C(=O)OR²⁹; -C(=O)(C₁-C₄)alkil; -S(=O)₂(C₁-C₄)alkil; -C(=O)NR²⁹R³⁰; -NR²⁹R³⁰; -NR²⁹C(=O)R³⁰; -NR²⁹C(=O)OR³⁰; -NR²⁹S(=O)₂R³⁰ i -S(=O)₂NR²⁹R³⁰, gdje:

- 25 ----R²⁹ i R³⁰ su svaki neovisno, član, kojeg se bira iz grupe koju čine vodik i (C₁-C₄)alkil, supstituiran s 0-3 supstituenta kojeg se bira iz grupe koju čine F i Cl;

--2. cikloalkil-supstituirani-amido-arilni ostaci parcijalne formule (2.1.0):

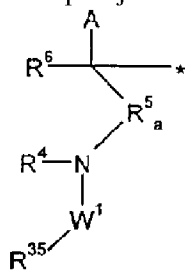


(2.1.0)

- 30 gdje: A, W¹, simbol "*", R⁴, R⁵_a i R⁶ imaju istu vrijednost kao što je navedeno gore, izuzev što se sve gore navedene supstituente bira neovisno u njihovoj selekciji gore; a

---R³² je član, kojeg se bira iz grupe koju čine -(CH₂)_n-(C₃-C₇)cikloalkil, gdje n je cijeli broj kojeg se bira između 0, 1 i 2; u slučaju kada je n 0, tada je atom α-ugljika navedenog (C₃-C₇)cikloalkila supstituiran s 0 ili 1 (C₁-C₄)alkila ili fenila, gdje su navedeni alkil ili fenil supstituirani s 0, 1 ili 2 CH₃, OCH₃, OH ili NH₂; a u slučaju kada je n 1 ili 2, nastali metilen ili etilen je supstituiran s 0 ili 1 F; NH₂; N(CH₃)₂; OH; OCH₃; (C₁-C₄)alkil ili fenil; gdje su navedeni alkil ili fenil supstituirani s 0, 1 ili 2 CH₃, OCH₃, OH i NH₂; a zatim gdje je navedeni (C₃-C₇) cikloalkil supstituiran s 0-3 supstituenta R²⁸, gdje je R²⁸ definiran gore, ali se bira neovisno;

--3. arilni i heterociklo-supstituirani-amido-arilni ostaci parcijalne formule (2.2.0):

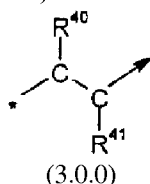


(2.2.0)

---gdje: A; W¹; simbol "*" ; R⁴; R⁵_a i R⁶ imaju iste vrijednosti ko što je navedeno gore, izuzev što se sve gore navedene supstituente bira neovisno u njihovim selekcijama gore; a

---R³⁵ se bira iz grupe koju čine fenil; furil; tetrahidrofuranil; tetrahidropiranil; oksetanil; tienil; pirolil; pirolidinil; oksazolil; izoksazolil; tiazolil; izotiazolil; imidazolil; pirazolil; oksadiazolil; tiadiazolil; triazolil; piridil; pirazinil; piridazinil; piperazinil; pirimidinil; piranil; azetidil; morfolinil; paratiazinil; indolil; indolinil; benzo[b]furanil; 2,3-dihidrobenzofuranil; benzotienil; 1H-indazolil; benzimidazolil; benzoksazolil; benzizoksazolil; benzotiazolil; kinolinil; izokinolinil; ftalazinil; kinazolinil i kinoksalinil; gdje (1.) navedena grupa R³⁵ može biti supstituirana na jednom ili više njenih atoma ugljika s 0-3 supstituenta R²⁸, gdje R²⁸ je definiran gore, izuzev što se bira neovisno; (2.) navedena grupa R³⁵ je supstituirana na bilo kojem od svojih atoma dušika, koji nije vezno mjesto navedenog arilnog ili heterocikličkog ostatka, s 0-3 supstituenta R¹³_b, gdje je R¹³_b definiran gore, izuzev što se bira neovisno; i (3.) navedena grupa R³⁵ na svakom atomu sumpora, koji nije vezno mjesto sa navedenim heterocikličkim ostatkom, je supstituiran s 0-2 atoma kisika;

[R_{egija} β] je alkilna premoštenje parcijalne formule (3.0.0):



(3.0.0)

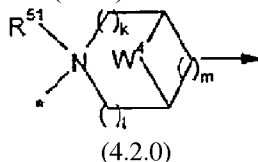
gdje:

--"*" je simbol koji predstavlja vezno mjesto ostatka parcijalne formule (3.0.0) za R_{egiju} α;

--"→" je simbol koji predstavlja vezno mjesto ostatka parcijalne formule (3.0.0) za R_{egiju} γ;

--R⁴⁰ i R⁴¹ se neovisno bira iz grupe koju čine vodik; (C₁-C₂)alkil, uključujući dimetil; hidroksi i (C₁-C₃)alkoksi;

[R_{egija} γ] je aza-biciklički ostatak parcijalne formule (4.2.0):



(4.2.0)

--gdje:

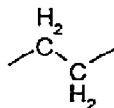
--"*" je simbol koji predstavlja vezno mjesto ostatka parcijalne formule (4.2.0) za R_{egiju} β;

--"→" je simbol koji predstavlja kovalentnu vezu bilo kojeg od atoma ugljika ostatka parcijalne formule (4.2.0) i R_{egije} δ;

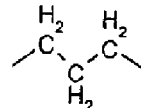
--W⁴ je izravna veza ili je član, kojeg se neovisno bira iz grupe koju čine parcijalne formule (4.2.1) do (4.2.6):



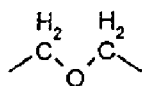
(4.2.1)



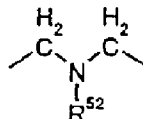
(4.2.2)



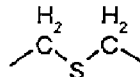
(4.2.3)



(4.2.4)



(4.2.5)



(4.2.6)

---gdje:

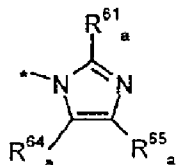
---R⁵² je član, kojeg se bira iz grupe koju čine vodik; fenil; (C₁-C₄)alkil, supstituiran s 0 ili 1 supstituentom, kojeg se neovisno bira između (C₁-C₂)alkoksi i -CO₂R⁴; (C₃-C₆)cikloalkil; -CO₂R⁴; →O; C(=O)(C₁-C₃)alkil; -C(=O)NR⁴_aR⁴_b; -S(=O)(C₁-C₄)alkil i (C₁-C₂)alkilkarbonil; gdje R⁴, R⁴_a i R⁴_b su definirani gore, ali ih se bira na neovisnoj osnovi;

-R⁵¹ je odsutan ili je član, kojeg se bira iz grupe koju čine (C₁-C₄)alkil, supstituiran s 0 ili 1 supstituentom, kojeg se neovisno bira između (C₁-C₂)alkoksi i -CO₂R⁴, gdje je R⁴ definirano gore i →O; a podrazumijeva se da u slučaju kada je prisutan supstituent R⁵¹ da je atom dušika u kvaternarnom obliku; a

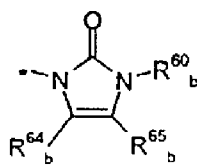
--k, l i m su svaki, cijeli broj kojeg se bira između 0, 1, 2 i 3:

[R_{egija} δ] je član, kojeg se bira iz grupe koju čine:

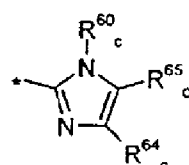
-A. dva peteročlana heterociklička ostatka, koji sadrže po dva atoma dušika, parcijalnih formula (5.0.0) do (5.0.10):



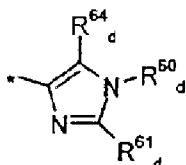
(5.0.0)



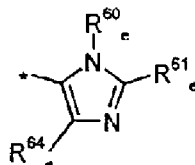
(5.0.1)



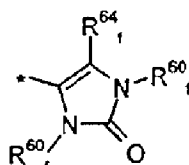
(5.0.2)



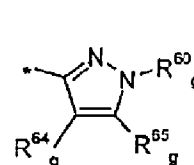
(5.0.3)



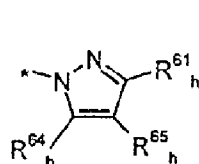
(5.0.4)



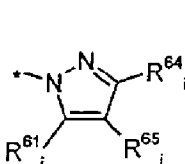
(5.0.5)



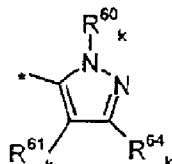
(5.0.6)



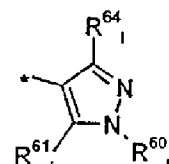
(5.0.7)



(5.0.8)



(5.0.9)



(5.0.10)

--gdje: simbol "*" označuje vezno mjesto svakog od ostataka parcijalnih formula (5.0.0) do uključujući (5.0.10), za R_{egiju} γ;

--R⁶⁰_a do uključujući R⁶⁰_g, R⁶⁰_k i R⁶⁰_l, svaki neovisno, su članovi koje se bira iz grupe koju čine vodik; -CO₂R⁴; -C(=O)NR⁴_aR⁴_b; -S(=O)_pNR⁴_aR⁴_b, gdje su R⁴, R⁴_a i R⁴_b definirani gore, ali ih se bira na neovisnoj osnovi; →O; (C₁-C₂)alkilkarbonil; -(C₁-C₄)alkil; -(CH₂)_n(C₃-C₇)cikloalkil; -(C₂-C₃)alkenil; -(CH₂)_n(fenil) i -(CH₂)_n(HET₁); gdje n je cijeli broj kojeg se neovisno bira između 0, 1 i 2; gdje su navedene (C₁-C₄)alkilne, alkenilne, cikloalkilne, fenilne i heterocikličke grupe neovisno supstituirane s 0-3 supstituenta R⁶⁶; gdje:

---HET₁ je heterociklička grupa, koju se bira iz grupe koju čine tienil; oksazolil; izoksazolil; tiazolil; izotiazolil; pirazolil; oksadiazolil; tiadiazolil; triazolil; piridil; pirazinil; piridazinil; pirimidinil; paratiazinil i morfolinil; gdje

---R⁶⁶ je član, kojeg se bira iz grupe koju čine -F; -Cl; -OH; cijano; -C(=O)OR⁶⁸; -C(=O)NR⁶⁸R⁶⁹; -NR⁶⁸R⁶⁹; -NR⁶⁸C(=O)R⁶⁹; -NR⁶⁸C(=O)OR⁶⁹; -NR⁶⁸S(=O)₂R⁶⁹; -S(O)₂NR⁶⁸R⁶⁹; (C₁-C₄)alkil, uključujući dimetil; i (C₁-C₄)alkoksi, gdje su navedeni alkil i alkoksi, svaki neovisno, supstituirani s 0-3 supstituenta, koje se neovisno bira između F i Cl; (C₁-C₂)alkoksikarbonila; (C₁-C₂) alkilkarbonila i (C₁-C₂)alkilkarboniloksi, gdje:

---R⁶⁸ i R⁶⁹ su svaki neovisno, član, kojeg se bira iz grupe koju čine vodik i (C₁-C₂)alkil; a gdje su navedeni:

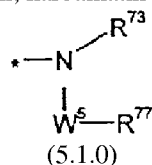
--R⁶¹_a; R⁶¹_d; R⁶¹_e i R⁶¹_h do uključujući R⁶¹_i; R⁶⁴_a do uključujući R⁶⁴_i; R⁶⁵_a do uključujući R⁶⁵_C i R⁶⁵_g do uključujući R⁶⁵_i, svaki član, kojeg se bira iz grupe koju čine vodik; -OH; -CF₃; cijano; -(C₁-C₃)alkoksi, -C(=O)OR⁴; -C(=O)NR⁴_aR⁴_b; -NR⁴_aR⁴_b; -NR⁴_aC(=O)R⁴_b; -NR⁴_aC(=O)OR⁴_b; -NR⁴_aS(O)_pR⁴_b; -S(=O)_pNR⁴_aR⁴_b; gdje su R⁴; R⁴_a i R⁴_b definirani gore, ali ih se bira na neovisnoj osnovi; -(C₁-C₄)alkil; -(CH₂)_n(C₃-C₇)cikloalkil; -(C₂-C₃)alkenil; -(CH₂)_n(fenil) i -(CH₂)_n(HET₁), gdje n je cijeli broj, kojeg se bira između 0, 1 i 2; gdje su navedene (C₁-C₄)alkilne, alkenilne, cikloalkilne, fenilne i heterocikličke grupe definirane gore, a neovisno su supstituirane s 0-3 supstituenta R⁶⁶, gdje:

---R⁶⁶ je definiran gore, ili:

--R⁶⁴_a do uključujući R⁶⁴_C; R⁶⁴_g do uključujući R⁶⁴_i; R⁶⁵_a do uključujući R⁶⁵_C i R⁶⁵_g do uključujući R⁶⁵_i, se može uzeti zajedno u parovima s istim nazivom indeksa i preostalim dijelovima ostatka parcijalnih formula (5.0.0) do (5.0.2) i (5.0.6) do (5.0.8), tako tvoriti kondenzirani biciklički sustav prstenova koji sadrži član, kojeg se neovisno bira iz grupe koju čine benzimidazolil, purinil, tj. imidazopirimidinil, i imidazopiridinil; gdje je navedeni kondenzirani biciklički sustav prstenova neovisno supstituiran s 0-3 supstituenta R⁶⁶, gdje R⁶⁶ ima istu vrijednost koja je navedena gore, izuzev što se bira neovisno;

-B. (supstituirani)-amidni, karbamatni ili ostatak uree, kojeg se bira iz grupe koju čine:

--1. alkil-, cikloalkil- i alkenil-(supstituirani)-amidni, karbamatni ili ostatak uree, parcijalne formule (5.1.0):



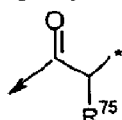
---gdje: simbol "*" je definiran gore;

---R⁷³ je član, kojeg se bira iz grupe koju čine vodik i (C₁-C₂)alkil;

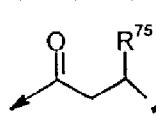
---W⁵ se bira iz grupe koju čine ostaci parcijalnih formula (5.1.1) do (5.1.12):



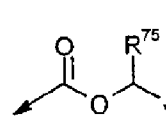
(5.1.1)



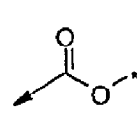
(5.1.2)



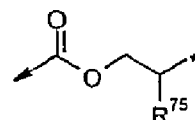
(5.1.3)



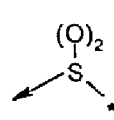
(5.1.4)



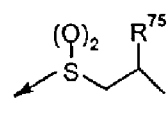
(5.1.5)



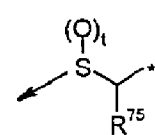
(5.1.6)



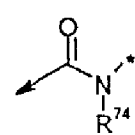
(5.1.7)



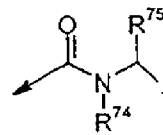
(5.1.8)



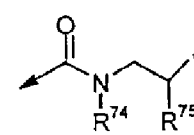
(5.1.9)



(5.1.10)



(5.1.11)



(5.1.12)

---gdje: simbol "→" označuje vezno mjesto ostatka W⁵, predstavljenog parcijalnim formulama (5.1.1) do uključujući (5.1.12), za atom dušika u parcijalnoj formuli (5.1.0), a simbol "*" označuje vezno mjesto ostatka W⁵ za R⁷⁷, definirano niže;

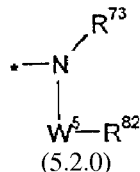
---R⁷⁴ i R⁷⁵ se svaki bira iz grupe koju čine vodik; (C₁-C₂)alkil, supstituiran s 0 do 1 supstituentom kojeg se neovisno bira između OH i (C₁-C₂)alkoksi; a

---R⁷⁷ je član, kojeg se bira iz grupe koju čine (C₁-C₆)alkil; (C₂-C₆)alkenil i (CH₂)_n(C₃-C₇)cikloalkil, gdje n je cijeli broj, kojeg se bira između 0, 1 i 2; a gdje su navedene alkinne, alkenilne i cikloalkilne grupe koje sadrže R⁷⁷, supstituirane s 0-3 supstituenta R⁷⁸; gdje:

---R⁷⁸ je član, kojeg se bira iz grupe koju čine okso; -OH; -(C₁-C₂)alkil; -(C₁-C₃)alkoksi; -CF₃; -C(=O)OR⁷⁹; -C(=O)NR⁷⁹R⁸⁰; -NR⁷⁹R⁸⁰; -NR⁷⁹C(=O)R⁸⁰; -NR⁷⁹C(=O)OR⁸⁰; -NR⁷⁹S(=O)₂R⁸⁰ i -S(=O)₂NR⁷⁹R⁸⁰, gdje:

---R⁷⁹ i R⁸⁰ su svaki neovisno, član, kojeg se bira iz grupe koju čine vodik i (C₁-C₄)alkil; a

--2. arilni ili heterociklo-(supstituirani)-amidni, karbamatni ili ostaci uree, parcijalne formule (5.2.0):



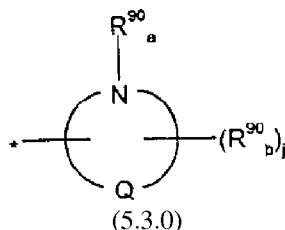
---gdje: simbol: "*" i R⁷³ i W⁵ imaju istu vrijednost kao i u definicijama parcijalne formule (5.1.0) gore, izuzev što ih se bira neovisno; a unutar W⁵ simboli "→" i "*" su isti kao u definiciji formule (5.1.0); a

---R⁸² je član, kojeg se bira iz grupe koju čine fenil; cinolinil; furil; tienil; pirolil; oksazolil; izoksazolil; tiazolil; izotiazolil; imidazolil; imidazolinil; pirazolil; pirazolinil; oksadiazolil; tiadiazolil; triazolil; piridil; pirazinil; piridazinil; pirimidinil; paratiazinil; indolil; izoindolil; indolinil; benzo[b]furanil; 2,3-dihidrobenzofuranil; benzo[b]tiofenil; 1H-indazolil; benzimidazolil; benzotiazolil; kinolinil; izokinolinil; ftalazinil; kinazolinil; kinoksalinil; gdje:

---aril ili heterociklički ostatak supstituirani s 0-3 supstituenta R⁷⁸, gdje je R⁷⁸ definirano gore, ali se bira na neovisnoj osnovi; ili:

-C. (supstituirani)-heterocilični ostatak, kojeg se neovisno bira iz grupe koju čine:

--1. heterociklički ostatak formule (5.3.0):



---gdje: simbol "*" označuje vezno mjesto parcijalne formule (5.3.0) za R_{egiju} γ; Q je N, O ili S, a

--parcijalnu formulu (5.3.0) predstavlja:

---a. monociklička heterociklička grupa, koja sadrži ukupno 5 članova, od kojih je jedan navedeni član dušik, a drugi navedeni član se bira između O i S, gdje navedeni S može izborno biti u sulfoniranom obliku, a gdje se navedenu heterocikličku grupu bira iz grupe koju čine oksazolil, izoksazolil, tiazolil i izotiazolil; ili

---b. monociklička heterociklička grupa koja, sadrži ukupno 5 članova, od kojih su dva navedena člana dušik, a treći ili četvrti navedeni član se neovisno bira između N, O i S, gdje navedeni S može izborno biti u sulfoniranom obliku, -S(=O)₂; a gdje se navedenu heterocikličku grupu neovisno bira iz grupe koju čine triazolil, tetrazolil, oksadiazolil i tiadiazolil; a

---R⁹⁰_a i R⁹⁰_b svaki neovisno, su član, kojeg se bira iz grupe koju čine vodik; -(C₁-C₂)alkilakrbonil; -(C₁-C₄)alkil; -(CH₂)_n(C₃-C₇)cikloalkil; -(C₂-C₃)alkenil; -(CH₂)_n(fenil) i -(CH₂)_n(HET₂), gdje n je cijeli broj, kojeg se neovisno bira između 0, 1 i 2; gdje su navedene (C₁-C₄)alkilne, alkenilne, cikloalkilne, fenilne i HET₂ grupe neovisno supstituisane s 0-3 supstituenta R⁹¹; gdje:

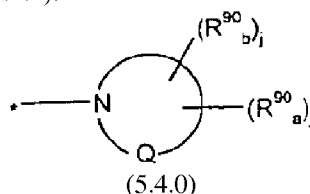
---j ima istu vrednost kao gore, ali ga se bira na neovisnoj osnovi;

---HET₂ je heterociklička grupa, koju se bira iz grupe koju čine tienil; oksazolil; izoksazolil; tiazolil; izotiazolil; pirazolil; oksadiazolil; tiadiazolil; triazolil; piridil; pirazinil; piridazinil; pirimidinil; paratiazinil i morfolinil; gdje:

---R⁹¹ se bira iz grupe koju čine -F; -C; -CO₂R⁴; -OH; -CN; -CONR⁹³R⁹⁴; -NR⁹³R⁹⁴; C(=O)(C₁-C₄)alkil; -NR⁹³C(=O)R⁹⁴; -NR⁹³C(=O)OR⁹⁴; -NR⁹³(=O)R⁹⁴; -S(=O)NR⁹³R⁹⁴; (C₁-C₄)alkil, uključujući dimetil, i (C₁-C₄)alkoksi, gdje su navedeni alkil i alkoksi, svaki neovisno, supstituirani s 0-3 supstituenta, koje se neovisno bira između F i Cl; (C₁-C₂)alkoksikarbonila; (C₁-C₂)alkilakarbonila i (C₁-C₂)alkilkarboniloksi; gdje:

---R⁹³ i R⁹⁴ se svaki neovisno, bira iz grupe koju čine vodik i (C₁-C₂)alkil; a

2. heterociklički ostatak parcijalne formule (5.4.0):



---gdje: R⁹⁰_a; R⁹⁰_b i j imaju iste vrijednosti kao gore, ali ih se neovisno bira.

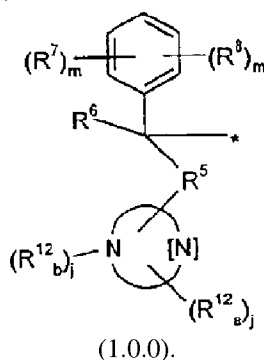
Skreće se pažnja na naše pridružene patentne prijave pod brojevima P60190WO i P60191WO.

Značajan aspekt ovog izuma je ograničenje na R_{egiju} γ. Priključeni slučaj se odnosi na alternativna ograničenja formule (I).

Ovaj izum također se odnosi na farmaceutske formulacije i oblike doziranja koji sadrže kao aktivni sastojak spoj formule I. Obuhvaćeni su također upotreba spoja formule I u proizvodnji formulacije ili oblika doziranja i postupci tretmana.

[R_{egija} α] je na lijevoj strani modulatora CCR5 receptora iz ovog izuma. Ova regija, definirana kao R_{egija} α, može sadržavati ostatak kojeg se bira iz nekoliko različitih klasa supstituentskih komponenata, koje sve mogu biti, a i poželjno je, međusobni izosteri.

Prva klasa komponenata supstituenta R_{egije} α (pod A.) su heterociklički fenilmetilenski ostaci, kao što je opisano u nastavku. Poželjna grupa realizacija heterocikličkih fenilmetilenskih ostataka (pod A.1.) sadrži grupu koju čine fenilmetilenski ostaci parcijalne formule (1.0.0):



Supstituent R⁵ je član, kojeg se neovisno bira iz grupe koju čine izravna veza; -O-; -C(=O)-; -NR⁴- i -S(=O)_p-; gdje je R⁴ vodik ili (C₁-C₂)alkil.

Supstituent R⁶ je član kojeg se neovisno bira iz grupe koju čine vodik; (C₁-C₂)alkil; (C₁-C₂)alkoksi; -C(=O)NH₂; -CN; i -OH. Najpoželjnije je da R⁶ je vodik i da nema supstituenta u ovom spoelozaju.

U parcijalnu formulu (1.0.0) su uključene njene varijacije spoelozajnih izomera, koje nisu prikazane, ali koje se javljaju kada se izborni supstituenti R⁷ i R⁸ razlikuju. Supstituenti R⁷ i R⁸ su prisutni jednom ili dvaput ili uopće nisu prisutni, što je pokazano njihovim prikazivanjem kao "(R⁷)_m" i "(R⁸)_m", gdje je m definiran kao cijeli broj, kojeg se bira između 0, 1 i 2. U najpoželjnijim realizacijama ovog izuma m je 0, iako u alternativnim realizacijama m je 1.

Supstituenti R⁷ i R⁸ su -F; -Cl; -CO₂R⁴; -OH; -CN; -CONR⁴R⁴_b; -NR⁴R⁴_b; -NR⁴C(=O)R⁴_b; -NR⁴C(=O)OR⁴_b; -NR⁴S(=O)_pR⁴_b; -S(=O)_pNR⁴R⁴_b; (C₁-C₄)alkil, uključujući dimetil, i (C₁-C₄)alkoksi, gdje su navedeni alkil i alkoksi, svaki neovisno, supstituirani s 0-3 supstituenta, koje se neovisno bira između -F i -Cl; (C₁-C₂)alkoksikarbonila; (C₁-C₂)alkilkarbonila i (C₁-C₂)alkilkarboniloksi. Zauzvrat, supstituente R⁴_a i R⁴_b se bira između vodika i (C₁-C₂)alkila. U

pogledu grupa supstituenata R^7 i R^8 poželjno je da ih nema ($m = 0$), ili ukoliko su prisutne, biti metil, ciklopropil, ciklobutil, metoksi, $-\text{COOH}$, $-\text{OH}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{COO}(\text{C}_1\text{-C}_2)\text{alkil}$ ili CF_3 . Od ovog izbora, najpoželjniji izbor supstituenta za R^7 i R^8 je da ih nema ili da su $-\text{F}$ ili $-\text{Cl}$.

- 5 R^5 je definiran formulom (1.0.0) i poželjno je da je izravna veza. Ostatak R^5 se može alternativno birati između $-\text{O}-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{NR}^4-$, gdje R^4 je vodik ili $(\text{C}_1\text{-C}_2)\text{alkil}$ i $\text{S}(=\text{O})_p$.

10 U parcijalnoj formuli (1.0.0), prisustvo supstituenta R^{12}_a određeno je indeksom "j", koji je cijeli broj kojeg se neovisno bira između 0, 1 i 2. Ukoliko j je jednak 0, tada će biti odsutan supstituent R^{12}_a . Ako j je 1 ili 2, bit će prisutno jedan ili dva supstituenta R^{12}_a , a oni mogu biti vezani na atom ugljika u parcijalnoj formuli (1.0.0).

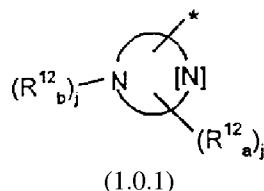
15 R^{12}_a je član, kojeg se neovisno bira iz grupe koju čine vodik, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{CO}_2\text{R}^4$, gdje R^4 je vodik ili $(\text{C}_1\text{-C}_2)\text{alkil}$, kao što je već definirano gore, zatim $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_2)\text{alkil}$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_2)_2\text{dialkil}$, $-\text{CF}_3$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkil}$, $(\text{C}_2\text{-C}_4)\text{alkenil}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkoksi}$, $(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{cikloalkil}$ i fenil, gdje su navedeni alkilne, alkenilne, alkoksi, cikloalkilne i fenilne grupe supstituirane s 0-2 supstituenta R^9 , gdje R^9 je član, kojeg se neovisno bira iz grupe koju čine

20 $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{CO}_2\text{R}^4$, gdje je R^4 vodik ili $(\text{C}_1\text{-C}_2)\text{alkil}$, $-\text{OH}$, cijano, $-\text{CONR}^4_a\text{R}^4_b$, $-\text{NR}^4_a\text{R}^4_b$, $-\text{NR}^4_a\text{C}(=\text{O})\text{R}^4_b$, $-\text{NR}^4_a\text{C}(=\text{O})\text{OR}^4_b$, $-\text{NR}^4_a\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^4_b$, $-\text{S}(=\text{O})_p\text{NR}^4_a\text{R}^4_b$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkil}$, uključujući dimetil, i $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkoksi}$, gdje su navedeni alkil i alkoksi, svaki neovisno, supstituirani s 0-3 supstituenta, koje se neovisno bira između F i Cl, $(\text{C}_1\text{-C}_2)\text{alkoksikarbonila}$, $(\text{C}_1\text{-C}_2)\text{alkilkarbonila}$ i $(\text{C}_1\text{-C}_2)\text{alkilkarboniloksi}$.

Ako je prisutan supstituent R^{12}_a , a predstavlja ga alkilna, alkenilna, alkoksi, cikloalkilna ili fenilna grupa, on može izborno biti mono- ili disupstituiran, redom s dodatnim supstituentom R^9 , kojeg se neovisno bira iz gore navedenih grupa. To osobito uključuje $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkil}$, supstituiran s 1 do 3 supstituenta, koje se neovisno bira između F i Cl. U skladu s tim, supstituent $-\text{CF}_3$ je poželjna definicija R^9 u spojevima parcijalne formule (1.0.0).

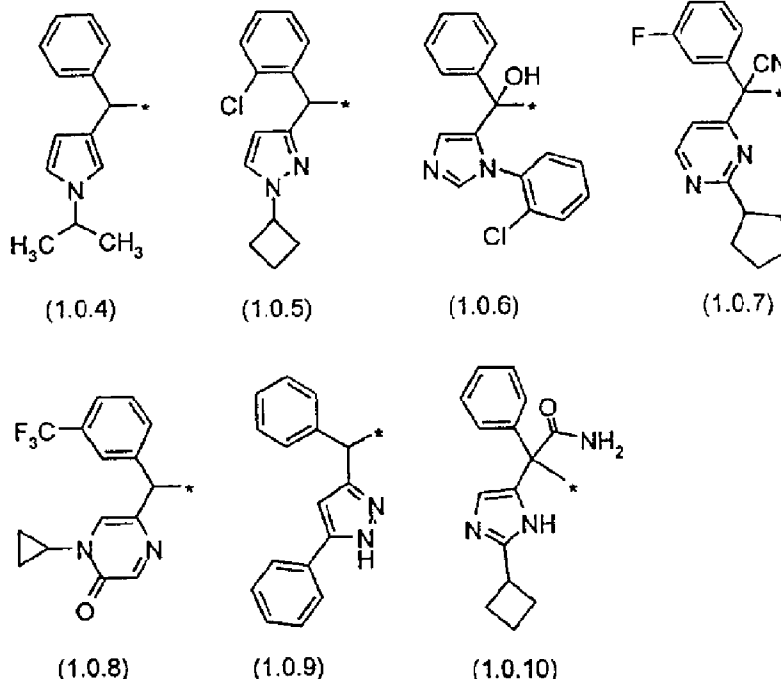
25 Supstituent R^{12}_b je izravno vezan za atom dušika heterocikličke grupe, opisane u parcijalnoj formuli (1.0.0), a njegovo prisustvo označeno je indeksom "j", koji je cijeli broj kojeg se bira između 0, 1 i 2. Ukoliko j je 0, tada supstituenta R^{12}_b nema. U tom slučaju, atom dušika je vezan kovalentnom dvostrukom vezom za susjedni atom u heterocikličkoj grupi, opisanoj u parcijalnoj formuli (1.0.0). Ako j je 1 ili 2, jedan ili dva supstituenta R^{12}_b će biti vezani za atom dušika heterocikličke grupe opisane u parcijalnoj formuli (1.0.0). Ako su vezana takva dva supstituenta R^{12}_b , atom dušika je u kvaternarnom obliku. Supstituent R^{12}_b se neovisno bira iz grupe koju čine vodik, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkil}$, $(\text{C}_2\text{-C}_4)\text{alkenil}$, $(\text{C}_1\text{-C}_2)\text{alkoksi}$, $(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{cikloalkil}$ i fenil; gdje su navedeni alkil, alkenil, alkoksi, cikloalkil i fenil supstituirani s 0-2 supstituenta R^9 , gdje R^9 ima istu vrijednost, kao u gore navedenoj definiciji za R^9 , izuzev što se bira neovisno od njega.

35 Grupa prikazana parcijalnom formulom (1.0.1):

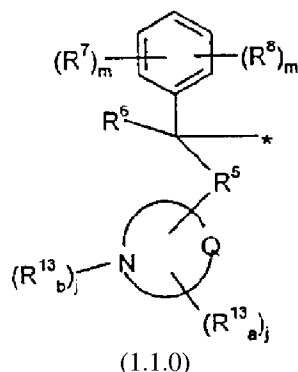


predstavlja monocikličku heterocikličku grupu ili biciklički sustav prstenova, s kondenziranom benzo grupom, i koji sadrži navedenu heterocikličku grupu, gdje navedena heterociklička grupa sadrži 5-6 članova od kojih su jedan ili dva od navedenih članova dušik, a prisustvo izbornog drugog atoma dušika je predstavljeno s "[N]"; gdje se navedena heterociklička grupa ili sustav prstenova biraju iz grupe koju čine pirolil, pirazolil, imidazolil, piridinil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, piperazinil, indolil, indazolinil, benzimidazolil, kinolinil, izokinolinil i kinazolinil.

45 Heterociklički ostaci, koji sadrže N iz parcijalne formule (1.0.0), su neke od sljedećih poželjnih realizacija $R_{egije\ \alpha}$, a predstavljani su parcijalnim formulama (1.0.4) do uključujući (1.0.10).

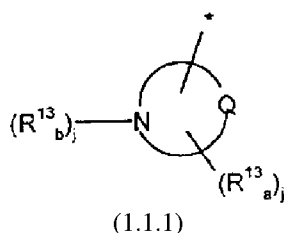


Slijedeća grupa heterocikličkih fenilmetilenskih ostataka, koja sadrži N (u okviru A.2. obuhvaća nekoliko subgeneričkih grupa unutar parcijalne formule (1.1.0):



gdje simbol "*" i R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , j i m su definirani gore; a R^{13}_a je član, kojeg se bira iz grupe koju čine vodik, F, Cl, $-\text{CO}_2R^4$, okso, $-\text{OH}$, CN, NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_2)\text{alkil}$, $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_2)_2\text{dialkil}$, $-\text{CF}_3$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkil}$, $(\text{C}_2\text{-C}_4)\text{alkenil}$, $(\text{C}_1\text{-C}_2)\text{alkoksi}$, $(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{cikloalkil}$ i fenil; gdje su navedeni alkil, alkenil, alkoksi, cikloalkil i fenil supstituirani s 0-2 supstituenta R^{11} , gdje R^{11} je član kojeg se neovisno bira iz grupe koju čine F, Cl, $-\text{CO}_2R^4$, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{CONR}^4_aR^4_b$; $-\text{NR}^4_aR^4_b$; $-\text{NR}^4_a\text{C}(=\text{O})R^4_b$; $-\text{NR}^4_a\text{C}(=\text{O})\text{OR}^4_b$; $-\text{NR}^4_a\text{S}(=\text{O})_pR^4_b$; $-\text{S}(=\text{O})_p\text{NR}^4_aR^4_b$; $(\text{C}_1\text{-C}_2)\text{alkil}$ uključujući dimetil, i $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkoksi}$, gdje su navedeni alkil i alkoksi neovisno supstituirani s 0-3 supstituenta, koje se neovisno bira između F i Cl; $(\text{C}_1\text{-C}_2)\text{alkoksikarbonila}$; $(\text{C}_2\text{-C}_2)\text{alkilkarbonila}$ i $(\text{C}_1\text{-C}_2)\text{alkilkarboniloksi}$; a R^{13}_b se bira iz grupe koju čine vodik, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkil}$, $(\text{C}_2\text{-C}_4)\text{alkenil}$, $(\text{C}_1\text{-C}_2)\text{alkoksi}$, $(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{cikloalkil}$, $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkil}$, $\text{S}(=\text{O})_2(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkil}$ i fenil, gdje su navedeni alkil, alkenil, alkoksi, cikloalkil i fenil supstituirani s 0-2 supstituenta R^{11} , gdje R^{11} ima istu vrijednost kao gore, izuzev što se bira neovisno.

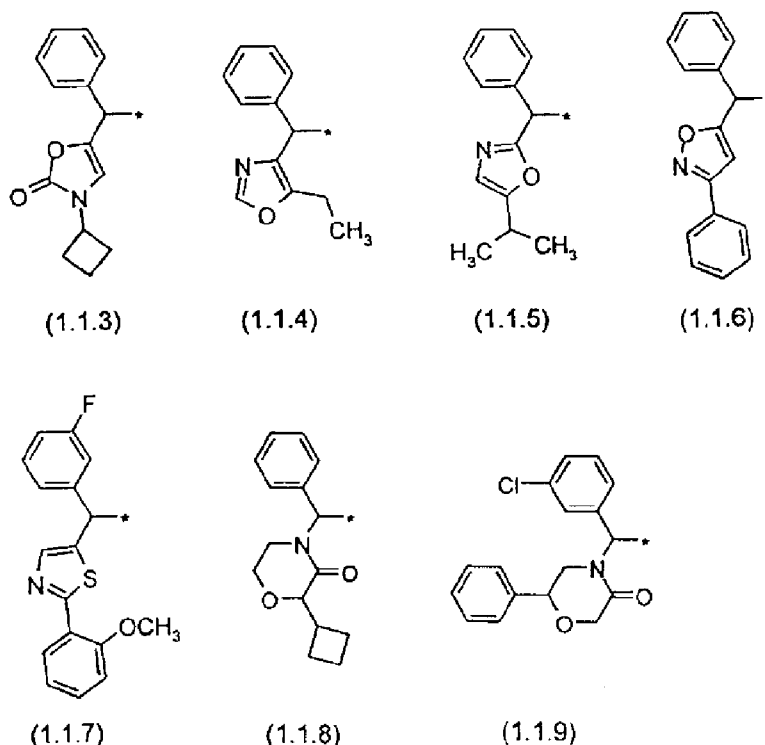
Ostatak parcijalne formule (1.1.1):



predstavlja, između ostalog, monocikličku heterocikličku grupu, koja sadrži ukupno 5 članova, od kojih je jedan navedeni član dušik, a Q se bira između O i S.

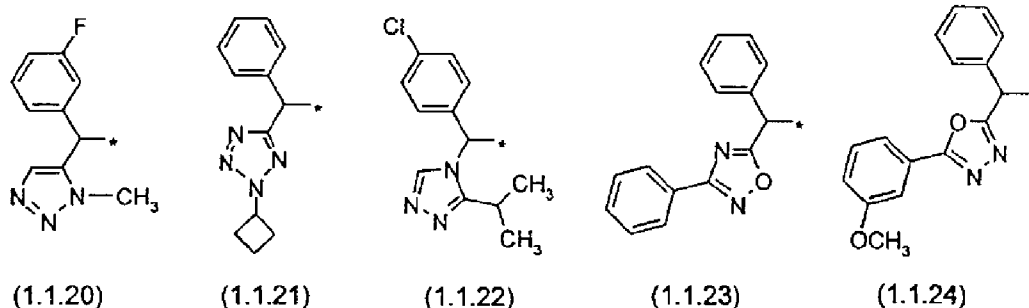
Heterocikličku grupu se može birati iz grupe koju čine oksazolil, oksazolidinil, izoksazolil, tiazolil, tiazolidinil, izo-tiazolil, morfolinil i tiomorfolinil.

Ostaci parcijalne formule (1.1.0), koji sadrže grupu parcijalne formule (1.1.1), daju slijedeće poželjne realizacije $R_{egije\ \alpha}$, predstavljene parcijalnim formulama (1.1.3) do (1.1.9):



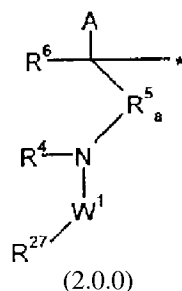
Alternativne poželjne realizacije heterocikličke grupe može se birati iz grupe koju čine triazolil, triazinil, tetrazolil, oksadiazolil i tiadiazolil.

Slijedeće poželjne realizacije $R_{egije\ \alpha}$ predstavljaju parcijalne formule (1.1.20) do uključujući (1.1.24):



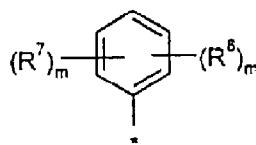
Slijedeću klasu, u kojoj se ostatke $R_{egije\ \alpha}$ (pod B), koji su (supstituirani)-amido-arilni ili -heterociklički ostaci, može neovisno birati iz nekoliko grupa, kao što je detaljnije opisano u nastavku.

Prva takva klasa (supstituiranih)-amido-arilnih ili -heterocikličkih ostataka $R_{egija\ \alpha}$ su oni spojevi u kojima je amido-arilni ili -heterociklički ostatak grupe supstituiran s alkil-, alkenil- ili alkinil-, kao što prikazuje parcijalna formula (2.0.0):



gdje simboli "•", R^4 i R^6 i m , R^7 i R^8 su detaljnije dati u definiciji A, definirani gornjim parcijalnim formulama, izuzev što se sve gore navedene supstituente bira neovisno.

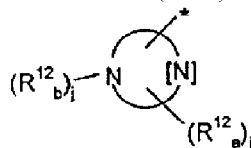
Ostatak A u parcijalnoj formuli (2.0.0) je član kojeg se neovisno bira iz grupe koju čini nekoliko različitih klasa ostataka, kao što će se razmotriti u nastavku. Prva klasa je predstavljena parcijalnom formulom (2.0.3) i poželjna je realizacija ovog izuma:



(2.0.3)

gdje simboli R^7 , R^8 i m su definirani detaljnije u parcijalnim formulama gore, izuzev što se sve gore navedene supstituente bira neovisno u njihovim selekcijama u navedenim parcijalnim formulama gore; a simbol "*" označuje vezno mjesto ostatka A na druge, preostale dijelove parcijalne formule (2.0.0).

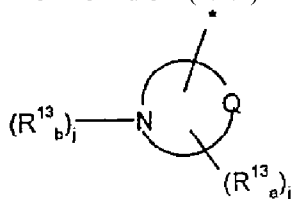
Ostale realizacije ostatka A opisane su parcijalnim formulama (2.0.4) i (2.0.5). Parcijalna formula (2.0.4) je:



(2.0.4)

koja predstavlja monocikličku heterocikličku grupu, koju se bira iz grupe koju čine pirolil, pirazolil, imidazolil, piridinil, pirazinil i pirimidinil. Treba naglasiti da su u ostatku parcijalne formule (2.0.3) simboli R^12_a i R^12_b i indeks "j", koji određuje njihovo prisustvo, definirani detaljnije u parcijalnim formulama gore, s izuzetkom što je "j" 0 ili 1, a sve gore navedene supstituente se bira neovisno u njihovim gornjim selekcijama; a simbol "*" označuje vezno mjesto ostatka A na drugom, preostalim dijelovima parcijalne formule (2.0.0).

Ostale realizacije ostatka A su označene parcijalnom formulom (2.0.5)



(2.0.5)

koja predstavlja monocikličku heterocikličku grupu, koja sadrži ukupno 5 članova, od kojih je jedan navedeni član dušik, a Q se bira između O i S, gdje navedeni S može izborno biti u sulfoniranom obliku, $-S(=O)_2$. Navedenu heterocikličku grupu može se birati iz grupe koju čine oksazolil izoksazolil, tiazolil, i *izo*-tiazolil, triazolil, triazinil, tetrazolil, oksadiazolil i tiadiazolil. Neophodno je da R^13_a i R^13_b i indeks "j", koji određuje njihovo prisustvo, budu definirani kao u parcijalnim formulama gore, izuzev što je "j" 0 ili 1 i što se sve gore navedene supstituente bira neovisno u njihovim selekcijama u parcijalnim formulama gore; a simbol "*" označuje vezno mjesto ostatka A na druge, preostale dijelove parcijalne formule (2.0.0).

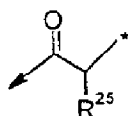
Grupu R^5_a bira se između izravne veze, $-C(=O)-$ i $-S(=O)_2-$. U poželjnim realizacijama ovog izuma R^5_a je izravna veza. Međutim, ukoliko R^5_a predstavlja $-CO-$ ili $-SO_2-$, divalentni ostatak W^1 se dodatno definira tako da obuhvati i vrijednost izravne veze.

U parcijalnoj formuli (2.0.0) R^{27} je član kojeg se bira iz grupe koju čine (C_1-C_6) alkil, (C_2-C_6) alkenil i (C_2-C_6) alkinil, gdje navedene alkilne, alkenilne i alkinilne grupe koje sadrži R^{27} mogu biti supstituirane s 0-3 supstituenta R^{28} , gdje se R^{28} bira iz grupe koju čine F, Cl, okso, hidroksi, (C_2-C_2) alkil, (C_1-C_3) alkoksi, $-C(=O)OR^{29}$, $C(=O)(C_1-C_4)$ alkil, $-S(=O)_2(C_1-C_4)$ alkil, $-C(=O)NR^{29}R^{30}$, $-NR^{29}R^{30}$, $-NR^{29}C(=O)R^{30}$, $-NR^{29}C(=O)OR^{30}$, $-NR^{29}S(=O)_2R^{30}$ i $-S(=O)_2NR^{29}R^{30}$, gdje se R^{29} i R^{30} neovisno bira između vodika i (C_1-C_4) alkila.

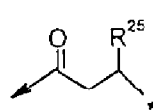
Ostatak W^1 je član, kojeg se neovisno bira iz grupe koju čine divalentni ostaci parcijalnih formula (2.0.6) do uključujući (2.0.16):



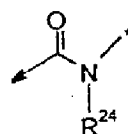
(2.0.6)



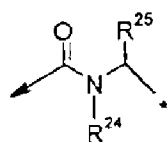
(2.0.7)



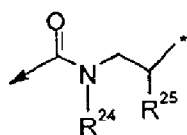
(2.0.8)



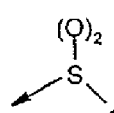
(2.0.9)



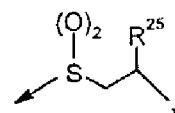
(2.0.10)



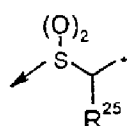
(2.0.11)



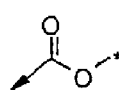
(2.0.12)



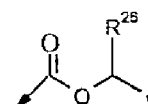
(2.0.13)



(2.0.14)



(2.0.15)

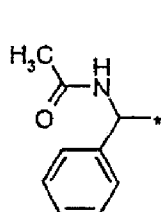


(2.0.16)

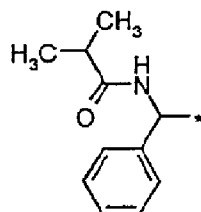
gdje simbol "→" označuje vezno mjesto ostatka W^1 za atom dušika u parcijalnoj formuli (2.0.0), a simbol "*" označuje vezno mjesto ostatka W^1 s ostatkom R^{27} , koji predstavlja preostale dijelove parcijalne formule (2.0.0); a R^{2a5} i R^{26} svaki neovisno, su član, kojeg se bira iz grupe koju čine vodik, (C_1-C_2) alkil, supstituiran s 0 ili 1 supstituentom, koje se neovisno bira između F i OH, i (C_1-C_2) alkoksi.

Premoštenje $-N(R^4)-W^1-$ može alternativno predstavljati ili sadržavati nekoliko različitih funkcionalnosti. Prva i najpoželjnija od njih je amidna funkcionalnost, koja se može predstaviti kao $-NR^4-C(=O)-$. Drugi tipovi funkcionalnosti su sulfonamido i ureido ostaci koji su unutar opsega parcijalnih formula (2.0.6) do (2.0.16).

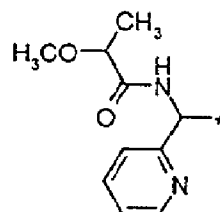
Poželjne alkilne i alkenilne grupe R^{27} su: metil, etil, *izo*-propil, *t*-butil i propenil (alil). Ove alkilne i alkenilne grupe mogu biti supstituirane s 0-3 supstituenta R^{28} . Poželjno je da ukoliko je supstituent prisutan, da je to jedan supstituent, kojeg se neovisno bira između: F, Cl, OH, CF_3 , CH_3 , OCH_3 , CN, NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, $NHCOCH_3$ i $NCH_3(COCH_3)$. Prema tome, grupe parcijalne formule (2.0.0), koje su poželjne realizacije ovog izuma, koje čine $R_{egiju\ \alpha}$, su slijedeći ostaci parcijalnih formula (2.0.30) do uključujući (2.0.36):



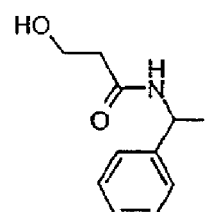
(2.0.30)



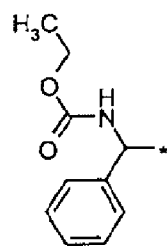
(2.0.31)



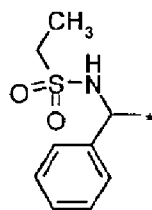
(2.0.32)



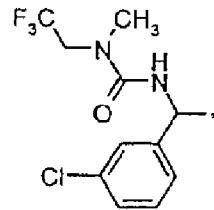
(2.0.33)



(2.0.34)

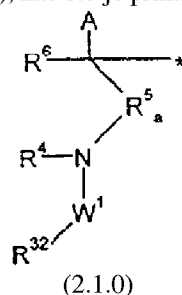


(2.0.35)



(2.0.36)

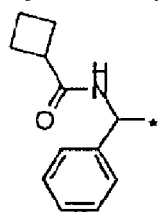
Druga klasa (supstituiranih)-amido-arilnih ostataka sadržanih u $R_{egiju\ \alpha}$, su one u kojima je amido-arilni dio grupe supstituiran s -(cikloalkilom) ili -alkil(cikloalkilom), kao što je prikazano parcijalnom formulom (2.1.0).



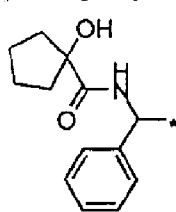
(2.1.0)

gdje A, W¹, simboli "*" i R⁴, R⁵_a, R⁶ i m, R⁷ i R⁸ u narednoj definiciji A, imaju iste vrijednosti kao one navedene u gore navedenim parcijalnim formulama, izuzev što se gore navedene supstituente bira neovisno od njihovih selekcija navedenih gore. R³² je član kojeg se neovisno bira iz grupe koju čine -(CH₂)_n(C₃-C₇)cikloalkil, gdje n je cijeli broj kojeg se bira između 0, 1 i 2; u slučaju kada n predstavlja 0, tada atom α-ugljika navedenog (C₃-C₇)cikloalkila može biti supstituiran s (C₁-C₄)alkil ili fenil, gdje navedeni alkil ili fenil mogu biti supstituirani s 1 ili 2 CH₃, OCH₃, OH ili NH₂; a u slučaju da n je 1 ili 2, nastala metilenska ili etilenska grupa može biti supstituirana s F, Cl, CN, NH₂, N(CH₃)₂, OH, OCH₃, (C₁-C₄)alkil ili fenil. Treba također još primijetiti da osnovna (C₃-C₇)cikloalkilna grupa, koja sadrži R³² može također biti supstituirana s 0-3 supstituenta R²⁸, gdje R²⁸ ima istu vrijednost koje je gore definirano, u pogledu supstituenata grupe R²⁷ unutar parcijalne formule (2.0.0), ali se bira neovisno od nje.

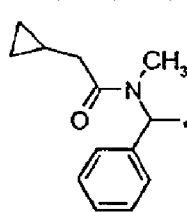
Predstavnici cikloalkilnih i alkilcikloalkilnih grupa unutar opsega R³² su ciklopropil, ciklobutil, ciklopentil, cikloheksil, ciklopropilmetil, ciklobutiletil, ciklopentilpropilmetil i ciklopentilmetil. Poželjniji pojedinačni supstituenti za ove cikloalkilne i alkilcikloalkilne grupe su F, Cl i CN, a osobito OH, OCH₃ i NH₂. Prema tome, grupe parcijalne formule (2.1.0), koje su poželjne realizacije R_{egije} α, su parcijalne formule (2.1.3) do (2.1.10).



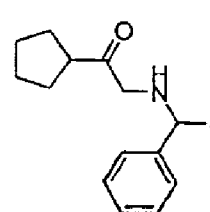
(2.1.3)



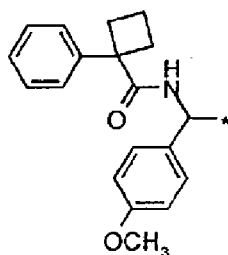
(2.1.4)



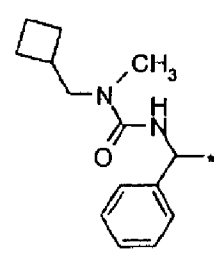
(2.1.5)



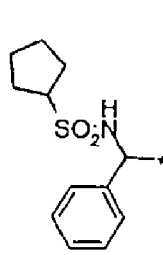
(2.1.6)



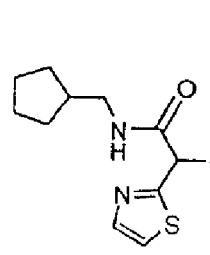
(2.1.7)



(2.1.8)

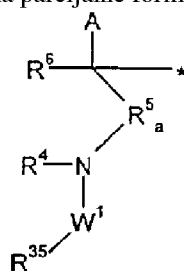


(2.1.9)



(2.1.10)

Treća klasa (supstituiranih)-amido-arilnih ostataka R_{egije} α je ona u kojoj je amido-arilni dio grupe supstituiran s aril- i heterociklil-supstituiranim-amido-arilnim ostacima parcijalne formule (2.2.0).



(2.2.0)

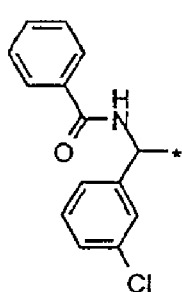
Gdje A, W¹, simboli "*" i R⁴, R⁵_a, R⁶ i m, R⁷ i R⁸ u definiciji A, imaju istu vrijednost kao što je navedeno gore, izuzev što se sve navedene supstituente bira neovisno.

Ostatak R³⁵ može se birati iz grupe koju čine fenil, furil, tetrahidropirani, tetrahidrofuranil, oksetanil, trienil, pirolil, pirolidinil, oksazolil, izoksazolil, tiazolil, izotiazolil, imidazolil, imidazolinil, pirazolil, pirazolinil, oksadiazolil, tiadiazolil, triazolil, piridil, pirazinil, piridazinil, piperazinil, pirimidinil, piranil, azetidinil, morfolinil, paratiazinil, indolil, izoindolil, 3H-indolil, indolinil, benzo[b]furanol, 2,3-dihidrobenzofuranil, benzotienil, 1H-indazolil, benzimidazolil, benzoksazolil, benzizoksazolil, benzotiazolil, benzodiazolil, kinolinil, izokinolinil, ftalazinil, kinazolinil i kinoksalinil.

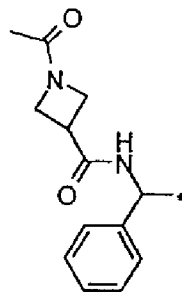
Poželjne vrijednosti R³⁵ su fenil, pirolil, oksazolil, imidazolil, piridinil, pirimidinil, triazolil, indolil, benzimidazolil, benzotriazolil, kinolinil, tienil, furfuril, benzofuranil, triazolil, oksazolil, izoksazolil, oksadiazolil i benzoksazolil i benzoksadiazolil. Najpoželjniji su tetrahidrofuranil, oksetanil, azetidinil i tetrahidrofuranil. Grupa R³⁵ može biti supstituirana s 3 supstituenta R²⁸, gdje R²⁸ ima istu vrijednost koje je definirano gore, ali se bira neovisno.

Alternativne arilne i heterocikličke grupe koje ulaze u opseg R^{35} su fenil, pirolil, imidazolil, piridil, oksazolil, furil i benzofuranil. Poželjni jednostruki ili dvostruki supstituenti za ove grupe su $-\text{CN}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$ i $-\text{OCH}_3$.

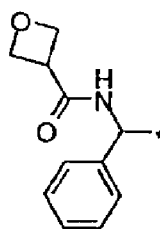
- 5 Prema tome, grupe parcijalne formule (2.2.0) koje su poželjne realizacije $R_{\text{egije } \alpha}$, su parcijalne formule (2.2.3) do (2.2.14).



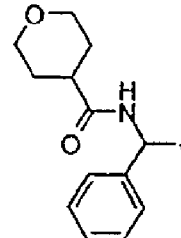
(2.2.3)



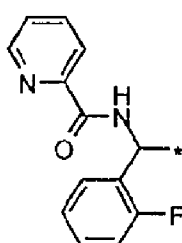
(2.2.4)



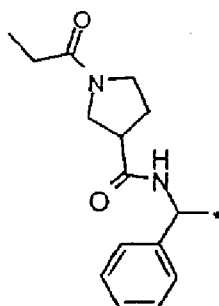
(2.2.5)



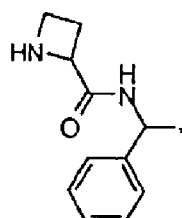
(2.2.6)



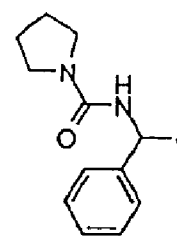
(2.2.7)



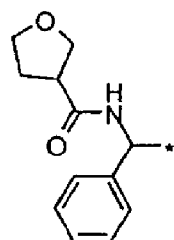
(2.2.8)



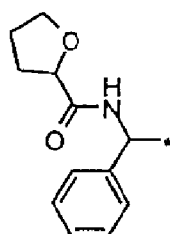
(2.2.9)



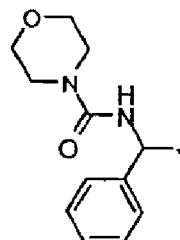
(2.2.10)



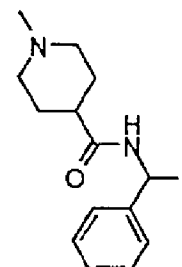
(2.2.11)



(2.2.12)



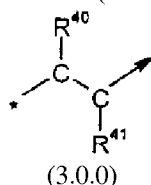
(2.2.13)



(2.2.14)

- 10 Za $[R_{\text{egiju } \beta}]$ se može smatrati, kao što je označeno, da je na lijevom kraju molekule iz ovog izuma i sadrži premoštenje između $R_{\text{egije } \alpha}$ opisane gore i $R_{\text{egije } \gamma}$ opisane niže.

Alkilno premoštenje $R_{\text{egije } \beta}$ sadrži ostatak parcijalne formule (3.0.0):

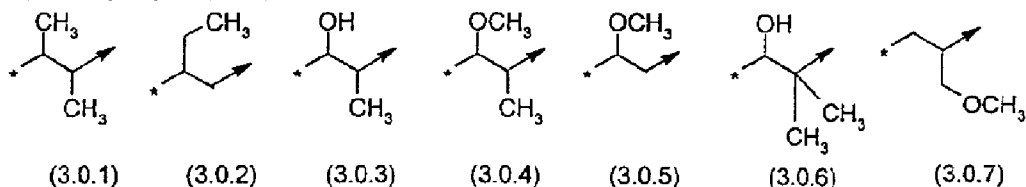


(3.0.0)

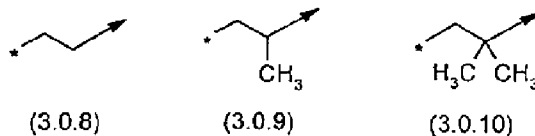
- 15 gdje simbol "*" predstavlja vezno mjesto ostatka alkilnog premoštenja od parcijalne formule (3.0.0) do $R_{\text{egije } \alpha}$ modulatorskog spoja formule (I); a simbol "→" predstavlja vezno mjesto ostatka alkilnog premoštenja od parcijalne formule (3.0.0) do $R_{\text{egije } \gamma}$ modulatorskog spoja formule (I). Supstituenti R^{40} i R^{41} se neovisno biraju iz grupe koju čine vodik, (C_2-C_2) alkil, uključujući dimetil, pa hidroksi, i (C_1-C_3) alkoksi, pod uvjetom da samo jedan od R^{40} i R^{41} može biti (C_1-C_3) alkoksi ili hidroksi, a drugi od R^{40} i R^{41} se bira između vodik i (C_1-C_2) alkil, uključujući dimetil.
- 20

Prema tome, R^{40} i R^{41} mogu biti vodik, metil, etil, dimetil, tj. dvije metilne grupe vezane na isti atom ugljika za koji su vezani R^{40} ili R^{41} , zatim hidroksi, metoksi, etoksi ili propoksi.

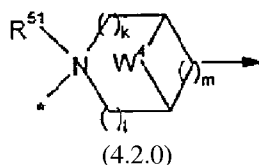
Neke reprezentativne realizacije alkinog premoštenja od parcijalne formule (3.0.0) su slijedeći ostaci parcijalnih formula (3.0.1) do uključujući (3.0.7):



- 5 U najpoželjnijim realizacijama modulatorskih spojeva iz ovog izuma, R^{40} i R^{41} su vodici, a alkinno premoštenje parcijalne formule (3.0.0) je nesupstituirani etilen. U poželjnim realizacijama može biti prisutan jedan metilni, hidroksi ili metoksi supstituent, što daje alkinne elemente premošćivanja poput onih navedenih parcijalnim formulama (3.0.8) do (3.0.10):

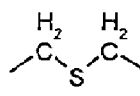
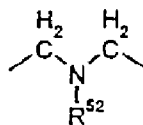
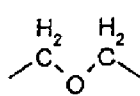
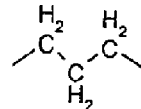
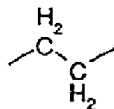


- 10 $[R_{\text{egija } \gamma}]$ sadrži aza-biciklički ostatak parcijalne formule (4.2.0):



- 15 gdje "*" je simbol koji označuje vezno mjesto ostatka parcijalne formule (4.2.0) na $R_{\text{egija } \beta}$ spoja formule (I); a "→" je simbol koji predstavlja vezno mjesto na $R_{\text{egija } \delta}$. Supstituentna grupa R^{51} je odsutna ili je član, kojeg se bira iz grupe koju čine (C_1-C_4) alkil, supstituiran s 0 ili 1 supstituentom, kojeg se neovisno bira između (C_1-C_2) alkoksi i $-CO_2R^4$, gdje je R^4 definirano gore i $\rightarrow O$; podrazumijeva se da u slučaju kada je supstituent R^{51} prisutan, da je atom dušika u parcijalnoj formuli (4.2.0) u kvaternarnom obliku.

- 20 W^4 u ostatku parcijalne formule (4.2.0) definira premoštenje i može biti izravna veza ili ga se bira iz grupe koju čine ostaci parcijalnih formula (4.2.1) do (4.2.6):

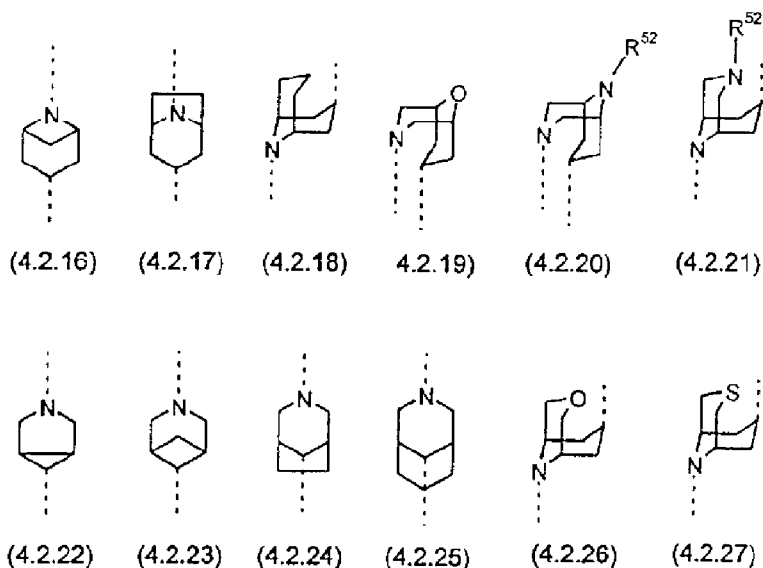


- 25 R^{52} se može birati između vodika i fenila, (C_1-C_4) alkila supstituiranog s 0 ili 1 supstituentom kojeg se neovisno bira između (C_1-C_2) alkoksi i $-CO_2R^4$, gdje R^4 je definiran gore; (C_3-C_6) cikloalkila, $-CO_2R^4$, (C_1-C_2) alkoksikarbonila, $\rightarrow O$, $-C(=O)NR^4_aR^4_b$, $-S(=O)_p(C_1-C_4)$ alkila i (C_1-C_2) alkilkarbonila.

Indeksi "k", "l" i "m" su cijeli brojevi, koje se neovisno bira između 0, 1, 2 i 3.

- 30 U poželjnim realizacijama parcijalne formule (4.2.0), postoje dva atoma ugljika između veznog mjesta na $R_{\text{egija } \delta}$ i veznog mjesta atoma dušika ostatka parcijalne formule (4.2.0) na $R_{\text{egija } \beta}$. Poželjno je da se ovakav odnos zadrži, bez obzira o kojim definicijama k, l i m se radi.

- 35 Među poželjnim realizacijama parcijalne formule (4.2.0) su parcijalne formule (4.2.16) do (4.2.27). Isprekidane linije pokazuju veznog mjesta. Ilustriran je broj konformera parcijalne formule (4.2.0).

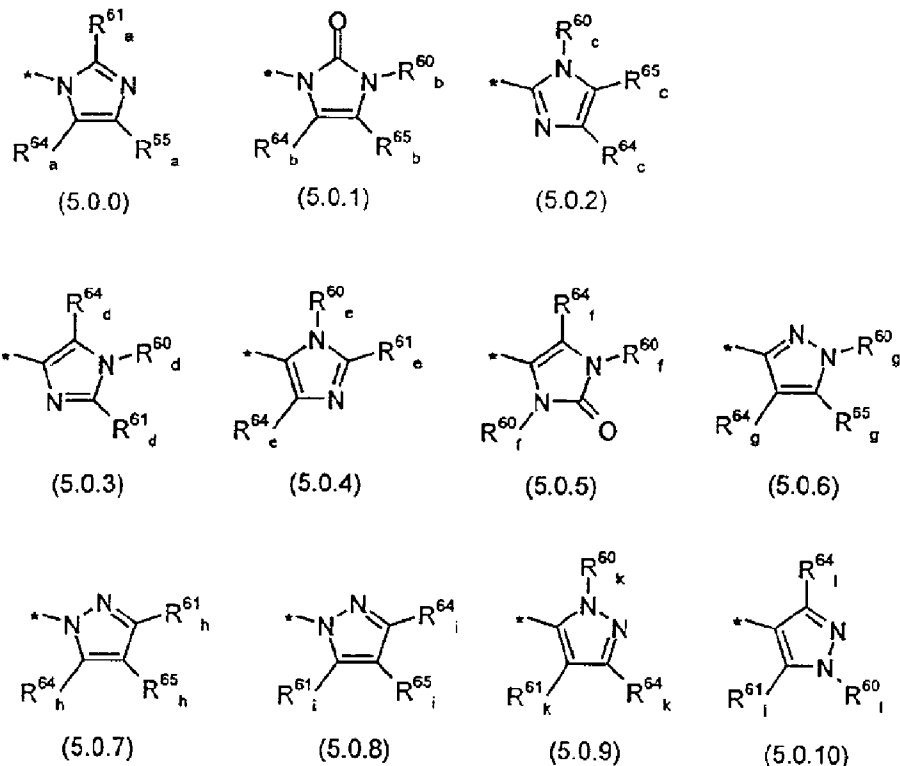


Gruppu R^{52} bira se između vodika, fenila, (C_1-C_4) alkila supstituiranog s 0 ili 1 supstituentom kojeg se neovisno bira između (C_1-C_2) alkoksi i $-CO_2R^4$, (C_3-C_6) cikloalkila, $C(=O)(C_1-C_4)$ alkila, $S(=O)_2(C_1-C_4)$ alkila, $\rightarrow O$, $-C(=O)NR^4_aR^4_b$, $-S(=O)_p(C_1-C_4)$ alkila i (C_1-C_2) alkilkarbonila, gdje R^4 , R^4_a i R^4_b su definirani gore, ali ih se bira na neovisnoj osnovi. Obično je poželjnije da je atom dušika nesupstituiran, tj da je R^{52} vodik, ali druge poželjne realizacije su one u kojima je R^{52} metil, metilkarboksilat, metilkarbonil ili $\rightarrow O$. Može se dobiti također i kvaternarne soli.

Poželjno je da je supstituentska grupa R^{51} odsutna.

- 10 $[R_{egija} \delta]$ čini desnu stranu spoja formule (I) i vezana je izravno za gore opisanu $R_{egiju} \gamma$. $R_{egija} \delta$ sadrži tri različite grupe: bicikličke heterocikle, supstituirane amide i monocikličke heterocikle, koji su svi detaljno opisani u nastavku.

Prva grupa ostataka (pod A) sadrži peteročlane heterocikličke ostatke koji sadrže dva atoma dušika, parcijalnih formula (5.0.0) do (5.0.10):



gdje simbol "*" označuje vezno mjesto svakog ostatka parcijalnih formula (5.0.0) do uključujući (5.0.10), na $R_{egiju} \gamma$.

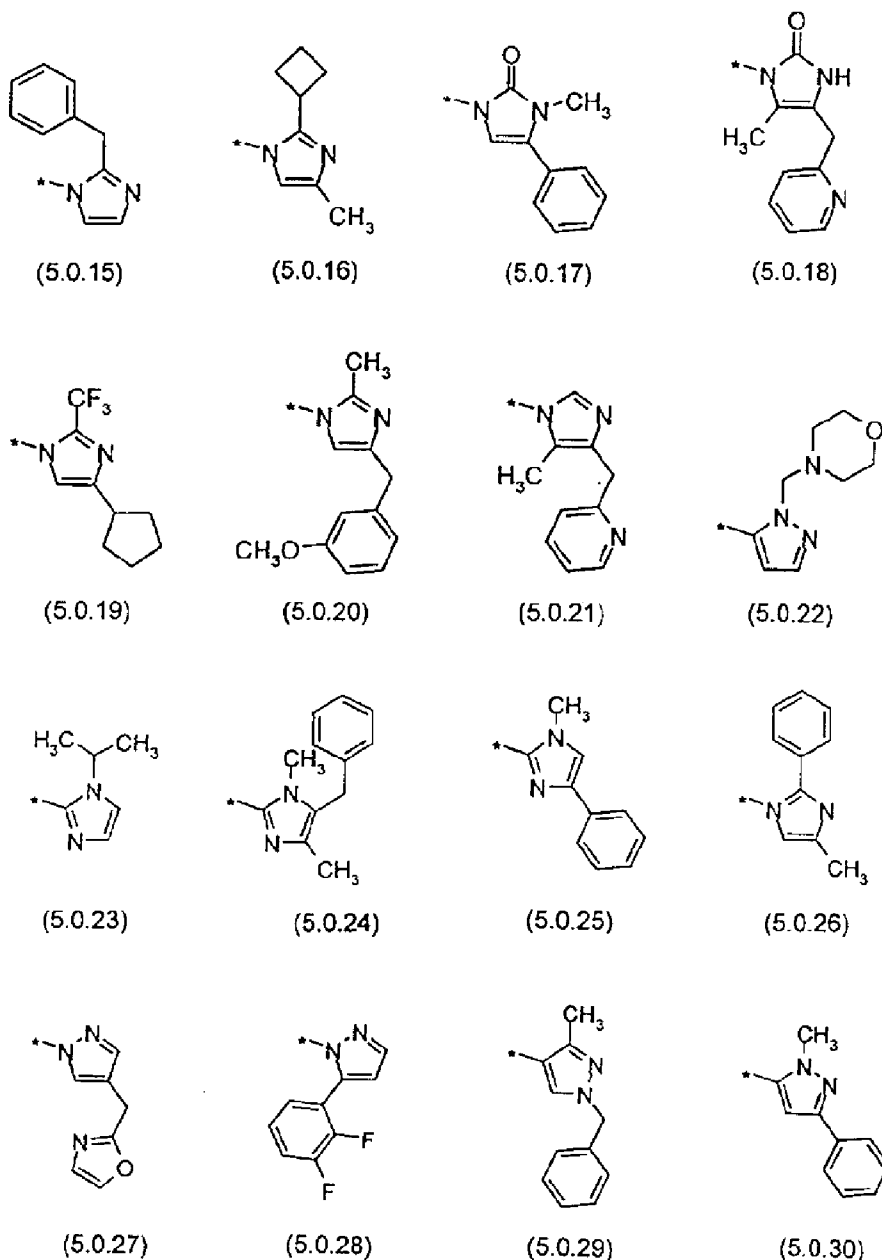
Jedan od dva atoma dušika u heterocikličkim ostacima parcijalnih formula (5.0.0) do (5.0.10) supstituiran je s R^{60}_b do R^{60}_g , R^{60}_k i R^{60}_l , a ove supstituente se bira između vodika, $-CO_2R^4$, $-C(=O)NR^4_aR^4_b$, $-S(=O)NR^4_aR^4_b$, gdje R^4 , R^4_a i R^4_b su definirani gore, ali ih se bira na neovisnoj osnovi, zatim s $\rightarrow O$, (C_1-C_2) alkilkarbonilom, $-(C_1-C_4)$ alkilom, $-(CH_2)_n(C_3-$

C_7)cikloalkilom, $-(C_2-C_3)$ alkenilom, $-(CH_2)_n$ (fenilom) i $-(CH_2)_n$ (HET₁), gdje n je cijeli broj, kojeg se bira između 0, 1 i 2, a gdje su navedene (C_1-C_4) alkilne, alkenilne, cikloalkilne, fenilne i HET₁ grupe neovisno supstituirane s 0-3 supstituenta R⁶⁶.

- 5 Simbol "HET₁" označuje heterocikličku grupu koju se bira iz grupe koju čine tienil, oksazolil, izoksazolil, tiazolil, izotiazolil, pirazolil, oksadiazolil, tiadiazolil, triazolil, piridil, pirazinil, piridazinil, pirimidinil, paratiazinil i morfolinil. Heterociklička grupa HET₁ može biti izravno vezana ili peko alkilenskog mosta, koji je unutar opsega " $-(CH_2)_n$ -" gdje n je cijeli broj, kojeg se bira između 0, 1 i 2. Ukoliko je prisutna ova heterociklička grupa, ili alkilna, alkenilna, cikloalkilna ili fenilna grupa u definiciji jedne od R⁶⁰ grupa, ona može biti supstituirana sa supstituentskom grupom R⁶⁶.
 10 Grupu R⁶⁶ bira se iz grupe koju čine -F, -Cl, -OH, -CN, $-C(=O)OR^{68}$, $-C(=O)NR^{68}R^{69}$, $-NR^{68}R^{69}$, $-NR^{68}C(=O)R^{69}$, $-NR^{68}C(=O)OR^{69}$, $NR^{68}S(=O)NR^{68}R^{69}$, (C_1-C_4) alkil uključujući dimetil, i (C_1-C_4) alkoksi, gdje su navedeni alkil i alkoksi, svaki neovisno, supstituirani s 3 supstituenta, koje se neovisno bira između F i Cl; (C_1-C_2) alkoksikarbonila, (C_1-C_2) alkilkarbonila i (C_1-C_2) alkilkarboniloksi. Supstituent R⁶⁸ i R⁶⁹ bira se između vodika i (C_1-C_2) alkila. U najpoželjnijim spojevima formule (I) ovi atomi dušika su supstituirani ili s vodikom ili s metilom.

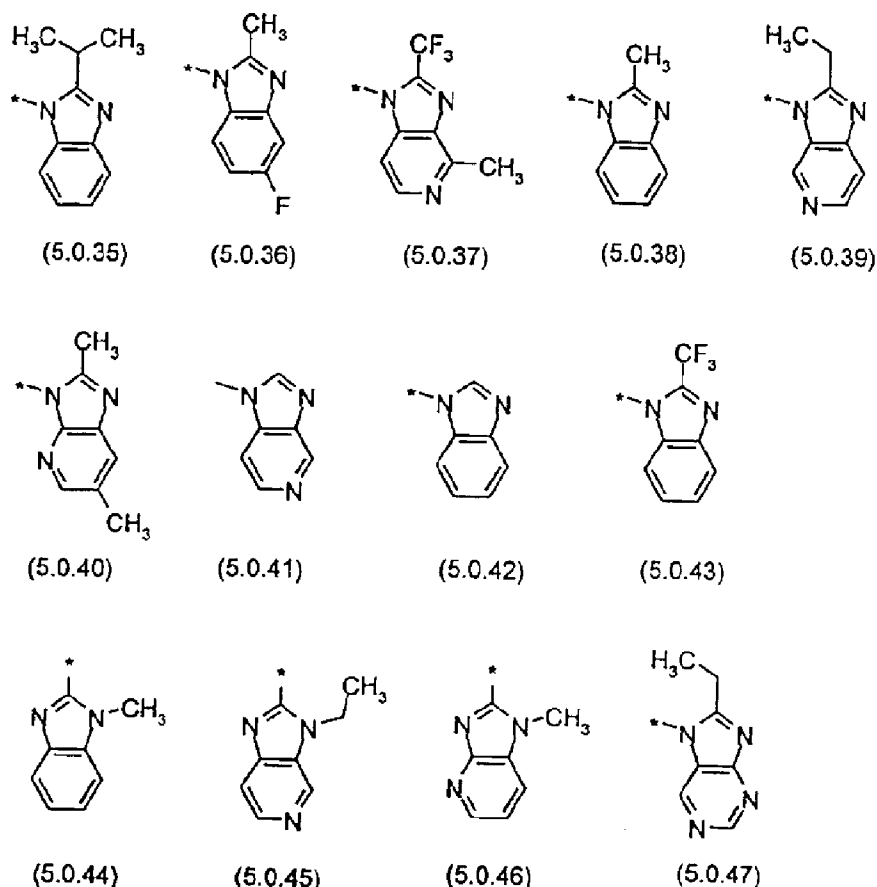
- 15 Ostale supstituent R^{61_a}, R^{61_d}, R^{61_e}, R^{61_h} do R^{61_j}, R^{64_a} do R^{64_j}, R^{65_a} do R^{65_g} i R^{65_l} se svakog neovisno bira iz grupe koju čine vodik, OH, CF₃, -CN, (C_1-C_3) alkoksi, $-C(=O)OR^4$, $-C(=O)NR^4_aR^4_b$, $-NR^4_aR^4_b$, $-NR^4_aC(=O)R^4_b$, $-NR^4_aC(=O)OR^4_b$, $-NR^4_aS(=O)_pR^4_b$ i $-S(=O)_pNR^4_aR^4_b$, gdje R⁴, R^{4_a} i R^{4_b} su definirani gore; $-(C_1-C_4)$ alkil, $-(CH_2)_n$ (C₃-C₇)cikloalkil, $-(C_2-C_3)$ alkenil, $-(CH_2)_n$ (fenil) i $-(CH_2)_n$ (HET₁), gdje n je cijeli broj kojeg se bira između 0, 1 i 2, a HET₁ sadrži moguće supstituent koji su definirani gore.
 20

Prema tome, poželjne realizacije monocikličkih heterocikličkih ostataka parcijalnih formula (5.0.0) do (5.0.10), izborno supstituiranih kako je gore opisano, su parcijalne formule (5.0.15) do (5.0.30):

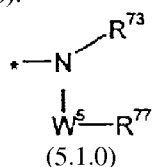


Poželjne potklase ostataka unutar parcijalnih formula (5.0.0) do (5.0.10) su one u kojima se R^{64}_a do R^{64}_c , R^{64}_g do R^{64}_i , R^{65}_c i R^{65}_g do R^{65}_i uzimaju zajedno u parovima isto označenih indeksa i s preostalim dijelovima ostatka parcijalnih formula (5.0.0) do (5.0.10) tvore kondenzirani biciklički sustav prstenova koji sadrži benzimidazolil, purinil, tj. imidazopirimidinil ili imidazopiridinil. Gore navedeni pripojeni biciklički sustavi prstenova su također izborno supstituirani s do 3 supstituenta R^{66} , kojeg se bira između F, Cl, okso, $-\text{CN}$, $(\text{C}_1\text{-C}_2)\text{alkila}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{68}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{68}\text{R}^{69}$, $-\text{NR}^{68}\text{R}^{69}$, $-\text{NR}^{68}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{69}$, $-\text{NR}^{68}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{69}$, $-\text{NR}^{68}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{69}$ i $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{68}\text{R}^{69}$, gdje se svaki od R^{68} i R^{69} bira između vodika i $(\text{C}_1\text{-C}_2)\text{alkila}$.

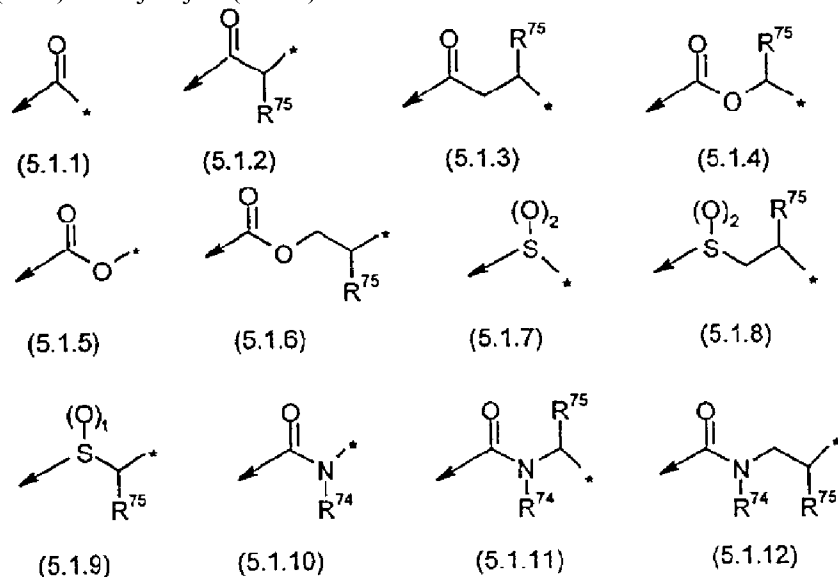
Poželjne realizacije ovog tipa ostatka parcijalnih formula (5.0.0) do (5.0.10) ilustrirane su slijedećim parcijalnim formulama (5.0.35) do (5.0.47):



Slijedeća klasa ostataka (pod B) koji definiraju $R_{\text{egiju}} \delta$ spojeva formule (I) su (supstituirani)-amidi, karbamati i uree, koji sadrže potklase, koje se sastoje od alkil-, cikloalkil- i alkenil-supstituenata i arilnih i heterocikličkih supstituenata. Prva potklasa sadrži ostatke parcijalne formule (5.1.0):



gdje simbol "*" ima istu vrijednost koja je definirana gore, a R^{73} je vodik ili (C_1-C_2) alkil i W^{δ} se bira između ostataka parcijalnih formula (5.1.1) do uključujući (5.1.12):



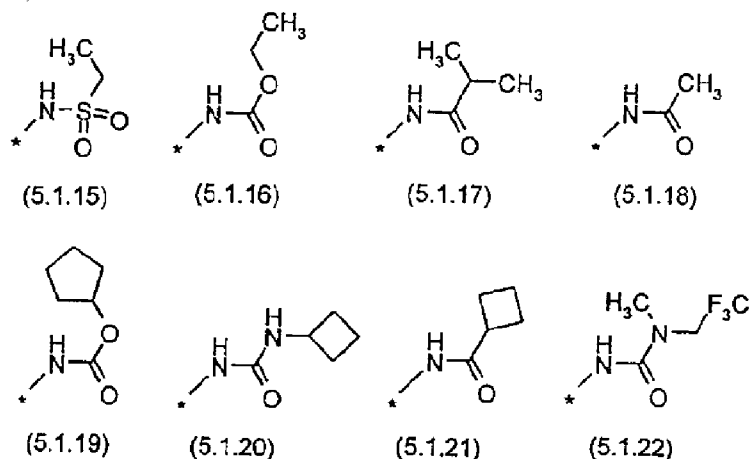
gdje simbol " $\rightarrow$ " označuje vezno mjesto ostatka W^{δ} , predstavljenog parcijalnim formulama (5.1.1) do (5.1.12) na atom dušika u parcijalnoj formuli (5.1.0), a simbol "*" označuje vezno mjesto ostatka W^{δ} na R^{77} . Supstituenti R^{74} i R^{75} se

neovisno bira između vodika, (C₁-C₂)alkila supstituiranog s 0 ili 1 supstuentom, kojeg se neovisno bira između OH i (C₁-C₂)alkoksi.

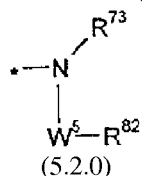
Grupi R⁷⁷ može se birati između (C₁-C₆)alkila, (C₂-C₆)alkenila i -(CH₂)_n(C₃-C₇) cikloalkila, gdje n je 0, 1 ili 2, a gdje su navedene alkilne, alkenilne, alkinilne i cikloalkilne grupe supstituirane s 0-3 supstituenta R⁷⁸, gdje se R⁷⁸ bira između okso, -OH, (C₁-C₂)alkil, (C₁-C₃)alkoksi, -CF₃, -C(=O)OR⁷⁹, -C(=O)NR⁷⁹R⁸⁰, -NR⁷⁹R⁸⁰, -NR⁷⁹C(=O)R⁸⁰, -NR⁷⁹C(=O)OR⁸⁰, -NR⁷⁹S(=O)₂R⁸⁰ i -S(=O)₂NR⁷⁹R⁸⁰, gdje su R⁷⁹ i R⁸⁰ svaki, vodik ili (C₁-C₄)alkil.

Poželjne grupe formule (5.1.0) obuhvaćaju uree i amide. Karbamati su najpoželjniji.

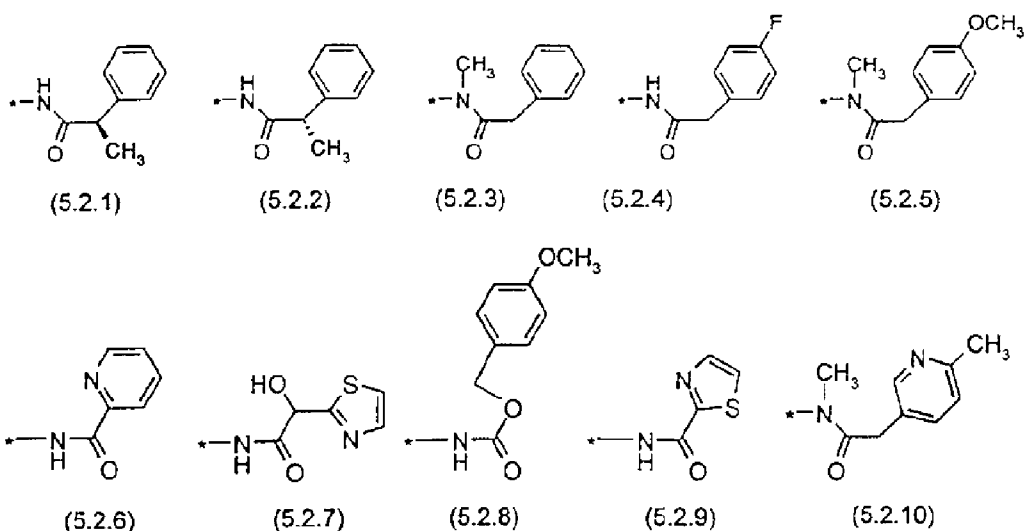
Alkilne i alkenilne grupe koje sadrže ostatak R⁷⁷ poželjno je da su takve grupe poput metilne, etilne, *izo*-propilne, *t*-butilne i propenilne (alilne). Ove alkilne i alkenilne grupe su supstituirane s 0-3 gore navedenih supstituenta R⁷⁸. Poželjno je da ukoliko je supstituent prisutan, da to bude jednostruki supstituent, kojeg se bira između -OH, -CF₃, -CH₃, -OCH₃ i -NH₂. Prema tome, grupe parcijalne formule (5.1.0) koje su poželjne realizacije za R_{egiju} δ su parcijalne formule (5.1.15) do (5.1.22):



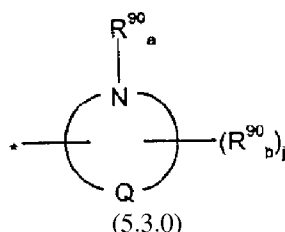
Ostale potklase (supstituiranih)-amida, karbamata i ostatataka uree koji definiraju R_{egiju} δ su arilni i heterociklički supstituenti. Ova druga potklasa sadrži ostatke parcijalne formule (5.2.0):



gdje simbol "*", R⁷³ i W⁵ imaju iste vrijednosti kao u definiciji parcijalne formule (5.1.0) gore, a i u okviru W⁵ simbol "*" je definiran u formuli (5.1.0). Grupi R⁸² bira se između fenila, cinolinila, furila, tienila, pirolila, oksazolila, izoksazolila, tiazolila, izotiazolila, imidazolila, imidazolinila, pirazolila, pirazolinila, oksadiazolila, tiadiazolila, triazolila, piridila, pirazinila, piridazinila, pirimidinila, paratazinila, indolila, izoindolila, indolinila, benzo[b]furanila, 2,3-dihidrobenzofuranila, benzo[b]tiofenila, 1H-indazolila, benzimidazolila, benzotiazolila, kinolinila, izokinolinila, ftalazinila, kinazolinila i kinoksalinila. Arilne ili heteroarilne grupe koje sadrže R⁸² mogu biti supstituirane s 3 supstituenta R⁷⁸, gdje R⁷⁸ ima istu vrijednost koja je definirana gore. Prema tome, poželjne realizacije spojevi iz ovog izuma su parcijalne formule (5.2.1) do (5.2.10):



Slijedeća klasa ostataka (pod C) koji definiraju R_{egiju} δ spojeva formule (I) sadrži dvije potklase (supstituiranih)-heterocikličkih ostataka. Prvu potklasu (pod C.2.) ovih heterocikličkih ostataka bira se između onih s parcijalnom formulom (5.3.0):



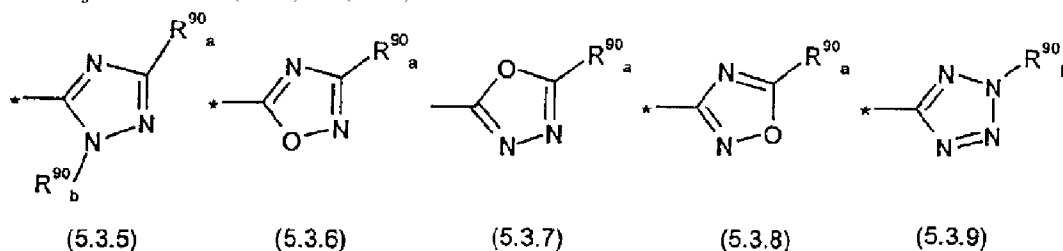
gdje simbol "*" označuje vezno mjesto parcijalne formule (5.3.0) na R_{egiju} γ , Q je N, O ili S, a R^{90}_a i R^{90}_b se neovisno bira iz grupe koju čine vodik, $-(C_1-C_2)$ alkilkarbonil, $-(C_1-C_4)$ alkil, $-(CH_2)_n(C_3-C_7)$ cikloalkil, $-(C_2-C_3)$ alkenil, $-(CH_2)_n$ (fenil) i $-(CH_2)_n$ (HET₂), gdje n je cijeli broj kojeg se bira između 0, 1 i 2. Osim toga, j ima istu vrijednost kao gore, ali se neovisno bira. Poželjnije je da j je 0, u kom slučaju je odsutan R^{90}_b supstituent. Međutim, poželjne realizacije ovog izuma također obuhvaćaju one u kojima j je 1, a R^{90}_b je metil.

Heterocikličku grupu HET₂ može se birati iz grupe koju čine tienil, oksazolil, izoksazolil, tiazolil, izotiazolil, pirazolil, oksadiazolil, tiadiazolil, triazolil, piridil, pirazinil, piridazinil, pirimidinil, paratiazinil, morfolinil.

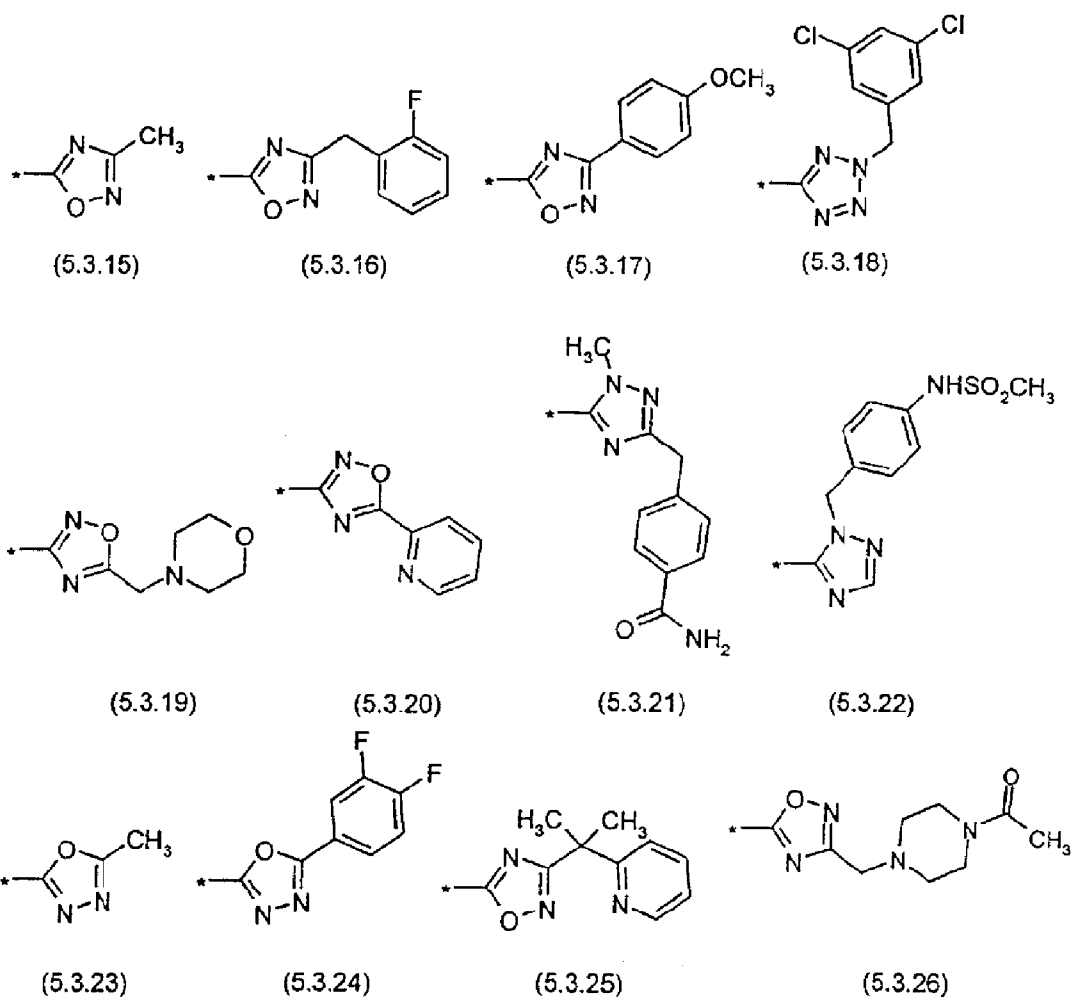
Gore navedene alkilne, alkenilne, cikloalkilne, fenilne i heterocikličke grupe su izborno supstituirane s do 3 supstituenta R^{91} , koje se neovisno bira iz grupe koju čine F, Cl, $-C(=O)OR^{93}$, $-OH$, $-CN$, $C(=O)(C_1-C_4)$ alkil, $S(=O)_2(C_1-C_4)$ alkil, $-C(=O)NR^{93}R^{94}$, $-NR^{93}R^{94}$, $-NR^{93}C(=O)R^{94}$, $-NR^{93}C(=O)OR^{94}$, $-NR^{93}S(=O)_2R^{94}$, $-S(=O)_2NR^{93}R^{94}$, (C_1-C_4) alkil uključujući dimetil, i (C_1-C_4) alkoksi, a svaki je supstituiran s 1 do 3 supstituenta, koje se neovisno bira između F i Cl; (C_1-C_2) alkoksikarbonila, (C_1-C_2) alkilkarbonila i (C_1-C_2) alkilkarboniloksi, gdje su R^{93} i R^{94} svaki neovisno, član, kojeg se bira iz grupe koju čine vodik i (C_1-C_4) alkil.

Heterociklička grupa, koja predstavlja dio ostatka parcijalne formule (5.3.0), može biti peteročlana monociklička grupa koja sadrži dva ili više N, O ili S, npr. oksazolil, izoksazolil, tiazolil, *izo*-tiazolil, triazolil, triazinil, tetrazolil, oksadiazolil i tiadiazolil.

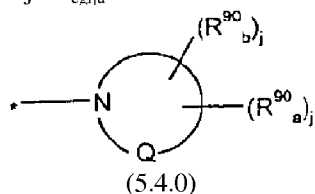
Poželjne realizacije su formule (5.3.5) do (5.3.9):



Prema tome, poželjne su slijedeće realizacije spojeva iz ovog izuma, koje sadrže ostatke koji definiraju R_{egiju} δ u skladu s parcijalnom formulom (5.3.0), predstavljene parcijalnim formulama (5.3.15) do (5.3.26):



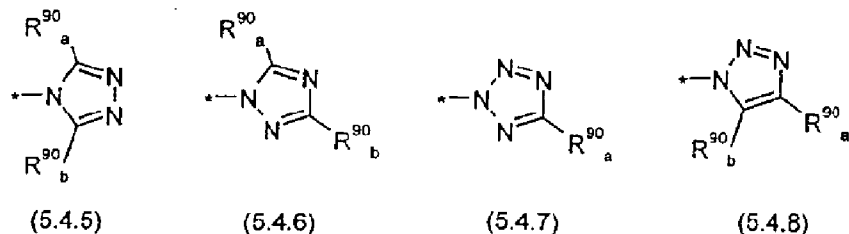
Druga potklasa ostataka (pod C.2.) koji definiraju $R_{\text{egija}} \delta$ može se birati između onih s parcijalnom formulom (5.4.0):



5

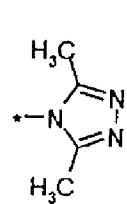
gdje Q , R^{90}_a i R^{90}_b imaju iste vrijednosti kao gore, ali ih se bira neovisno.

Heterociklička grupa može biti ista kao u formuli (5.3.0), izuzev što je atom dušika vezno mjesto. Prema tome, rezultat su formule (5.4.5) do (5.4.8):

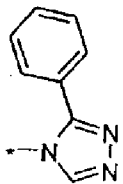


10

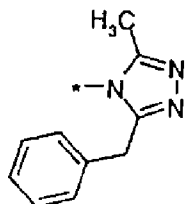
Slijedeće poželjne realizacije za $R_{\text{egija}} \delta$ su predstavljene parcijalnim formulama (5.4.10) do (5.4.17):



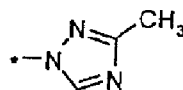
(5.4.10)



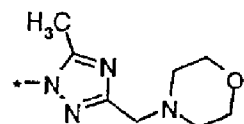
(5.4.11)



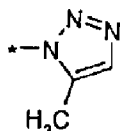
(5.4.12)



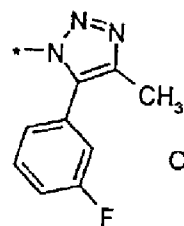
(5.4.13)



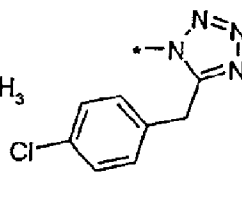
(5.4.14)



(5.4.15)



(5.4.16)



(5.4.17)

Spojeve iz ovog izuma može se upotrebljavati u obliku kiselina, estera ili drugih kemijskih derivata. Unutar opsega ovog izuma je također upotreba ovih spojeva u obliku farmaceutski prihvatljivih soli deriviranih iz raznih organskih i neorganskih kiselina i alkalija, u skladu s postupcima dobro poznatim u ovom području tehnike. Izraz "farmaceutski prihvatljiva sol" ovdje se upotrebljava za označavanje aktivnih sastojaka koji sadrže spoj formule (I) upotrebljen u obliku njegove soli, osobito kada navedena sol prijenosi na navedeni aktivni sastojak poboljšana farmakokinetička svojstva, u usporedbi sa slobodnim oblikom navedenog aktivnog sastojka, ili drugog ranije opisanog oblika soli.

Farmaceutski prihvatljiva sol navedenog aktivnog sastojka može također aktivnom sastojku dati traženo farmakokinetičko svojstvo koje on ranije nije posjedovao, a može čak i pozitivno utjecati na farmakodinamiku navedenog aktivnog sastojka, u smislu njegove terapijske aktivnosti u organizmu.

Farmakokinetička svojstva navedenog aktivnog sastojka na koja se može povoljno utjecati su, npr. način na koji se navedeni aktivni sastojak transportira kroz stanične membrane, što za uzvrat može izravno i pozitivno utjecati na apsorpciju, raspodjelu, biotransformaciju i izlučivanje navedenog aktivnog sastojka. Iako je način primjene farmaceutskog pripravka važan, a različiti anatomske, fiziološki i patološki činitelji mogu kritično utjecati na biopotreblijivost, topivost navedenog aktivnog sastojka obično ovisi o karakteru posebnog oblika njegove soli koji se upotrebljava. Osim toga, vodena otopina može omogućiti najbržu apsorpciju aktivnog sastojka u organizam tretiranog pacijenta, dok lipidne otopine i suspenzije, kao i kruti oblici doziranja mogu uzrokovati sporiju apsorpciju. Oralna primjena navedenog aktivnog sastojka je najpoželjniji način primjene iz razloga sigurnosti, pogodnosti i ekonomičnosti, ali apsorpcija takvih oralnih oblika doziranja može biti pod nepovoljnim utjecajem fizičkih karakteristika, poput spolarnosti, povraćanja izazvanog nadražajem želučano crijeвне sluznice, razgradnje od strane digestivnih enzima i niskog pH, nepravilne apsorpcije ili propulzije u prisustvu hrane ili drugih lijekova i metabolizma od strane enzima iz sluznice, crijeвне flore i jetre. Formulacije navedenog aktivnog sastojka u različite oblike farmaceutski prihvatljive soli mogu biti djelotvorne u prevladavanju i ublažavanju jednog ili više gore navedenih problema na koje se nailazi prilikom apsorpcije oblika namijenjenog oralnom doziranju.

Dobro poznate farmaceutski prihvatljive soli su, ali se time ne ograničuju, acetat, adipat, alginat, aspartat, benzoat, benzensulfonira, bezilat, bisulfat, butirat, citrat, kamforat, kamforsulfonira, ciklopentanpropionat, digluklonat, dodecilsulfat, etansulfonira, fumarat, glukoheptanoat, gluklonat, glicerofosfat, hemisukcinat, hemisulfat, heptanoat, heksanoat, hipurat, hidroklorid, hidrobromid, hidrojodid, 2-hidroksietansulfonira, izetionat, laktat, laktobionat, maleat, mandelat, metansulfonat, 2-naftalinsulfonira, nikotinat, nitrat, oksalat, oleat, pamoat, pektinat, persulfat, 3-fenilpropionat, fosfonat, pikrat, pivalat, propionat, salicilat, natrij-fosfat, stearat, sukcinat, sulfat, sulfosalicilat, tartarat, tiocijanat, tiomalat, tosilat i undekanoat.

Alkalne soli spojeva iz ovog izuma su, ali se time ne ograničavaju, amonijeve soli, soli alkalnih metala, poput natrija i kalija, soli zemnoalkalnih metala, poput kalcija i magnezija, soli organskih alkalija, poput dicikloheksilamina, meglumina, *N*-metil-D-glukamina, tris-(hidroksimetil)-metilamina (trometamina) i soli s aminokiselinama, poput arginina, lizina itd. Spojevi iz ovog izuma koji imaju grupe koje sadrže alkalni dušik, mogu se kvaternizirati s agensima poput (C₁-C₄)alkil halida, npr. metil, etil, *izo*-propil i *terc*-butil klorida, bromida i jodida; di(C₁-C₄)alkilsulfata, npr. dimetil, dietil i diamil sulfata; (C₁₀-C₁₈)alkil lhalida, npr. decil, dodecil, lauril, miristil i stearyl klorida, bromida i jodida; i aril-(C₁-C₄)alkil halida, npr. benzil klorida i fenetil bromida. zatim soli omogućuju dobivanje u vodi i u ulju topivih spojeva iz ovog izuma.

Među gore navedenim farmaceutskim solima one poželjne su, ali se time ne ograničavaju, acetat, bezilat, citrat, fumarat, gluklonat, hemisulfat, hipurat, hidroklorid, hidrobromid, izotionat, mandelat, meglumin, nitrat, oleat, fosfonat, pivalat, natrij-fosfat, stearat, sulfat, sulfosalicilat, tartarat, tiomalat, tosilat i trometamin.

5

Oblici višestrukih soli uključeni su u opseg ovog izuma, kada spoj ovog izuma sadrži više od jedne grupe koje mogu tvoriti takve farmaceutski prihvatljive soli. Primjeri tipičnih oblika višestrukih soli su, ali nisu time ograničeni, bitartarati, diacetati, difumarati, dimeglumati, difosfati, dinatrij i trihidrokloridi.

10 Spojeve iz ovog izuma može se promjenjivati same, ali ih se obično primjenjuje pomiješane s jednim ili više farmaceutskih ekscipijensa, razrjeđivača ili podloga, koje se bira prema namijenjenom načinu primjene i standardnoj farmaceutskoj praksi.

15 Primjerice, spojeve formule (I) može se primjenjivati oralno ili sublingvalno u obliku tableta, kapsula, ovula, ljekovitih napitaka, otopina ili suspenzija, koje mogu sadržavati arome i sladila, prilikom primjene s neposrednim ili kontroliranim oslobađanjem.

20 Takve tablete mogu sadržavati dodatke, poput mikrokristalne celuloze, laktoze, natrij-citrata, kalcij-karbonata, dikalcij-fosfata i glicina, dezintegranse poput škroba (po mogućnosti škroba iz kukuruza, krumpira i tapioke) alginske kiseline i nekih složenih silikata, zatim granulacijskih veziva, poput polivinilpirolidona, saharoze, želatine i agacije. Osim toga, može se uključiti i maziva, poput magnezij-stearata, natrij-laurilsulfata i talka.

25 Krute pripravke slične vrste može se također upotrebljavati kod punjenja želatinskih kapsula. Poželjni dodaci u tom pogledu su laktoza ili mliječni šećer, kao i visokomolekulski polietilenglikoli. Kod vodenih suspenzija i/ili ljekovitih napitaka, spojeve formule (I) može se kombinirati s različitim sladilima i aromama, bojama i bojilima, emulgatorima i/ili sredstvima za suspendiranje i s razrjeđivačima, poput vode, etanola, propilenglikola i glicerina i njihovih kombinacija.

30 Spojeve formule (I) može se također injicirati parenteralno, intravenozno, intraperitonealno, intratekalno, intraventikularno, intrasternalno, intrakranijalno, intramuskularno ili potkožno, ili ih se može primjenjivati u tehnikama infuzije. Najbolje ih se upotrebljava u obliku sterilne vodene otopine koja može sadržavati i druge tvari, primjerice, dovoljno soli ili glukoze kako bi se otopinu učinilo izotoničnom s krvlju. Vodene otopine treba pogodno puferirati (po mogućnosti na pH 3-9) ukoliko je nužno. Dobivanje prikladnih parenteralnih formulacija pod sterilnim uvjetima se jednostavno obavlja standardnim farmaceutskim tehnikama, dobro poznatim stručnjacima u ovom području tehnike.

35

Kod oralne i parenteralne primjene na ljudskim pacijentima, razina dnevne doze spojeva formule (I) je obično od 1 µg/kg do 25 mg/kg (u jednoj ili podijeljenim dozama).

40 Tako, tablete ili kapsule spoja formule (I) mogu sadržavati od 0,05 mg do 1,0 g aktivnog spoja, kod primjene jednom ili dva ili više puta istovremeno, prema potrebi. U svakom slučaju, liječnik će odrediti stvarnu dozu najprikladniju za pojedinog pacijenta, a ista će varirati sa starošću, težinom i odgovorom svakog pacijenta. Gore navedene doze navedene su kao primjer prosječnog slučaja. Naravno, u pojedinim primjerima pogodniji su viši ili niži opsezi doziranja, koji ulaze u opseg ovog izuma.

45 Spjeve formule (I) može se primjenjivati također intranazalno ili inhalacijom, kada je pogodno oslobađanje u obliku suhog praha u inhalatorima ili raspršivanjem aerosola iz posuda pod tlakom ili nebulizatora, koji upotrebljavaju pogodan pogonski plin, npr. diklordifluorometan, triklorfluorometan, diklortetrafluoretan, fluorovodične alkane, poput 1,1,1,2-tetrafluoretana (HFA 134a), ugljičnog dioksida ili drugog pogodnog plina. U slučaju aerosola pod tlakom, jediničnu dozu se može određivati ventilom koji oslobađa odmjerenu količinu. Posuda pod tlakom ili nebulizator može sadržavati otopinu ili suspenziju aktivnog spoja, npr. pomoću smjese etanola i pogonskog plina kao otapala, a može dodatno sadržavati mazivo, npr. sorbitan trioleat. Kapsule i ulošci (napravljeni, primjerice od želatine) za upotrebu u inhalatorima ili insuflatorima, može se formulirati tako da sadrže mješavinu praška spoja formule (I) i pogodne praškaste podloge, poput laktoze ili škroba.

55 Aerosolne ili praškaste formulacije poželjno je tako podesiti da svaka odmjerena doza ili "dašak", sadrži od 20 µg do 20 mg spoja formule (I) prilikom primjene na pacijentu. Ukupna dnevna doza za aerosol je u rasponu od 20 µg do 20 mg, koju se može primjeniti kao jednu dozu ili češće, podijeljenu u doze tijekom dana.

60 Alternativno, spojeve formule (I) može se primjenjivati u obliku supozitorija ili pesarija, ili ih se može primjenjivati topikalno, u obliku losiona, otopina, krema, masti i praškova za naprašivanje. Spojeve formule (I) može se također primjenjivati transdermalno, pomoću flastera za kožu. Iste se također može primjenjivati okularnim načinom, osobito prilikom tretiranja neuroloških poremećaja oka.

Kod oftalmološke upotrebe ove spojeve može se formulirati kao izotonične, mikronizirane suspenzije u sterilnoj, izotoniziranoj fiziološkoj otopini podešenog pH, ili poželjnije, kao otopine u sterilnoj izotoničnoj, fiziološkoj otopini podešenog pH, izborno u kombinaciji s konzervansom, poput benzilalkonij klorida. Alternativno, može ih se formulirati u pomast, poput vazelina.

Kod topikalne upotrebe na koži, spojeve formule (I) može se formulirati kao pogodnu pomast, koja sadrži aktivni spoj suspendiran ili otopljen, primjerice, u smjesi jednog ili više slijedećih sastojaka: mineralnog ulja, tekućeg vazelina, bijelog vazelina, propilen glikola, polioksietilen-polipropilenskog spoja, voska za emulgiranje i vode. Alternativno, može ih se formulirati kao pogodan losion ili kremu, suspendirane ili otopljene, primjerice, u smjesi jednog ili više od slijedećih sastojaka: mineralnog ulja, sorbitan monostearata, polietilen glikola, tekućeg parafina, polisorbata 60, cetilesterskog voska, cetearil alkohola, 2-oktildodekanola, benil alkohola i vode.

Ovdje je opisano da spojevi formule (I) posjeduju biološku aktivnost, tako što su u stanju modulirati aktivnost kemokinskih CCR5 receptora i posljedične ili s tim povezane patogene procese, u kojima naknadno posreduje CCR5 receptor i njegovi ligandi. Izraz "modulirati aktivnost kemokinskih CCR5 receptora" ovdje se upotrebljava u odnosu na manipulaciju s osnovnim fiziološkim procesima i agensima koji obuhvaćaju kemokinske CCR5 receptore i njihove ligande. Opsegom ovog namjeravanog značenja obuhvaćene su sve vrste i podvrste CCR5 receptora, koji se nalaze u bilo kom tkivu promatranog pacijenta, lociranih u ili na bilo kojoj komponenti stanica iz tih tkiva. Najčešće, receptori CCR5 nalaze se na staničnim membranama određenih vrsta stanica, poput monocita. Receptori CCR5 učestvuju u, i zajedno s raznim *endogenim* ligandima za koje su prirodno vezani, definiraju signalne puteve koji kontroliraju važne funkcije stanica i tkiva, preko utjecaja koji imaju na kretanje agensa poput kemokina, u ili iz tih stanica i tkiva.

Osnovno funkcioniranje CCR5 receptora i njihovih liganada može se modulirati brojnim načinima, a u tom pogledu opseg ovog izuma nije ograničen bilo kojim postojećim ili hipotetskim putem ili procesom. Tako, u okviru namijenjenog značenja moduliranja aktivnosti kemokinskih CCR5 receptora je upotreba sintetski deriviranih modulatora primjenjenih na tretiranom pacijentu, poput ovdje navedenih spojeva formule (I). Ovi *egzogeni* agensi mogu modulirati aktivnost CCR5 receptora dobro poznatim mehanizmima, poput kompetitivnog vezanja, u kojima se izmješta prirodne ligande i prekida njima svojstvene funkcije. Međutim, ovaj izum nije ograničen na bilo koji takav specifični mehanizam ili način djelovanja. Prema tome, "modulacija" se ovdje upotrebljava po mogućnosti s namjerom obuhvaćanja antagonizma, a također i agonizma, parcijalnog antagonizma i/ili parcijalnog agonizma. U skladu s tim, termin "terapeutske djelotvorne količine" označuje količinu spoja iz ovog izuma koja će izazvati potreban biološki ili medicinski odgovor tkiva, sustava, životinje ili čovjeka.

Termin "pacijent" u ovoj prijavi se osobito odnosi na ljude. Međutim, ove spojeve, postupke i farmaceutske pripravke iz ovog izuma može se upotrebljavati i u tretmanu životinja.

U opseg ovog izuma uključeni su još i metaboliti ili ostaci spojeva formule (I) koji posjeduju biološku aktivnost, tako da su u stanju modulirati aktivnost kemokinskih CCR5 receptora i posljedične ili s njima povezane patogene procese, naknadno posredovane receptorom CCR5 i njegovim ligandima. Kada ih se sintetizira, aktivnosti i specifičnosti spojeva formule (I) na modulaciju aktivnosti kemokinskih CCR5 receptora u skladu s ovim izumom, može se odrediti testovima *in vitro* i *in vivo*, detaljno opisanih u nastavku koji slijedi.

Poželjna biološka aktivnost spojeva formule (I) može se također unaprijediti dodajući im odgovarajuće funkcionalnosti koje poboljšavaju postojeća biološka svojstva ovog spoja, pojačavaju selektivnost spoja prema postojećim biološkim aktivnostima, ili uz postojeće biološke aktivnosti dodaju druge poželjne biološke aktivnosti. Ovakve modifikacije su poznate u ovom području tehnike i obuhvaćaju one koje vode porastu biološke penetracije u dati biološki sustav, npr. u krv, limfni sustav i središnji živčani sustav; porastu oralne dostupnosti; porastu topivosti, kako bi se omogućila primjena injekcijama; mjenjanju metabolizma; i mjenjanju brzine izlučivanja spoja formule (I).

Doza i učestanost doziranja spojeva formule (I), djelotvornih u tretiranju i prevenciji bolesti i stanja kod pacijenta, posredovanih ili povezanih s ovdje opisanom modulacijom aktivnosti kemokinskih CCR5 receptora, kao i povoljan utjecaj na njihov ishod kod navedenog pacijenta, u skladu s postupcima tretmana iz ovog izuma, sastoje se u primjeni na navedenom pacijentu terapeutske djelotvorne količine spoja formule (I), a ovisit će o nizu činitelja, poput prirode aktivnog sastojka, veličini pacijenta, svrsi tretmana, prirodi tretirane patologije, specifičnosti upotrebljenog farmaceutskog pripravka, paralelnih tretmana kojima pacijent može biti podvrgnut i opažanja i zaključaka liječnika koji vodi tretman.

Međutim, obično je djelotvorna doza spoja formule (I) koju se primjenjuje na pacijentu, između oko 10 µg (0,01 mg)/kg i oko 60,0 mg/kg tjelesne težine dnevno, po mogućnosti između oko 100 µg (0,1 mg)/kg i oko 10 mg/kg tjelesne težine dnevno, još bolje između oko 1,0 mg/kg i oko 6,0 mg/kg tjelesne težine dnevno, a najbolje između oko 2 mg/kg i oko 4,0 mg/kg tjelesne težine dnevno aktivnog sastojka formule (I).

U opseg ovog izuma uključene su i realizacije koje podrazumijevaju istovremeno primjenu i pripreme koji sadrže, osim spoja iz ovog izuma kao aktivnog sastojka, još i druge terapijske agense i aktivne sastojke. Ove višestruke režime lijekova, često nazvane kombiniranom terapijom, može se upotrebljavati u tretmanu i prevenciji bilo koje bolesti ili stanja posredovanih ili povezanih s modulacijom kemokinskih CCR5 receptora, osobito infekcija s ljudskim virusom nedostatka imuniteta, (*human immunodeficiency virus*, HIV). Upotreba ovakvih kombinacija terapijskih agensa je osobito primjerena tretmanu i prevenciji infekcije i razmnožavanja kod pacijenta kome je potreban tretman ili osobe s rizikom postajanja takim pacijentom, virusa nedostatka imuniteta kod ljudi, HIV-a i srodnih patogenih retrovirusa. Svojstvo ovih patogenih retrovirusa je da se u relativno kratkom periodu vremena razvijaju u sojeve otporne prema bilo kojoj monoterapiji primijenjenoj navedenom pacijentu, dobro je poznato u literaturi u ovom području tehnike.

Osim zahtjeva za terapijskom djelotvornošću, koja osim spojeva formule (I) koji moduliraju kemokinske CCR5 receptore, može zahtijevati upotrebu i drugih aktivnih agensa, mogu postojati dodatni razlozi koji zahtijevaju ili veoma preporučuju upotrebu kombinacija lijekova koje sadrže aktivne sastojke koji predstavljaju pomoćnu terapiju, tj. komplementarne ili dopunske funkcije koju obavlja spoj ovog izuma modulacijom kemokinskih CCR5 receptora. Ovakvi dopunski terapijski agensi, koje se upotrebljava u svrhu dodatnog tretmana, su lijekovi koji umjesto izravnog tretiranja ili prevencije bolesti ili stanja posredovanog ili povezanog s modulacijom kemokinskih CCR5 receptora, tretiraju bolest ili stanje koji su izravno ili neizravno rezultat praćenja osnovne ili suštinske bolesti ili stanja moduliranih kemokinskim CCR5 receptorom. Primjerice, ukoliko je osnovna bolest infekcija virusom HIV i njegovo razmnožavanje ili stanje modulirano kemokinskim CCR5 receptorom, može biti neophodno ili barem poželjno, tretiranje oportunističkih infekcija, novotvorina i drugih stanja koja se dešavaju kao posljedica poremećenog imunološkog stanja tretiranog pacijenta. Uz spojeve formule (I) može se upotrebljavati i druge aktivne agense kako bi se omogućila stimulacija imuniteta ili kako bi se tretiralo bol i upalu koji prate početak i osnovnu HIV infekciju.

Prema tome, u postupcima tretmana i farmaceutskih priprema iz ovog izuma može se upotrebljavati spojeve formule (I) u obliku monoterapije, ali navedene postupke i pripreme može se također upotrebljavati u obliku višestruke terapije, u kojoj se jedan ili više spojeva formule (I) istovremeno primjenjuje u kombinaciji s jednim ili više poznatih terapijskih agensa, poput oni detaljnije opisanih u nastavku.

Ovaj izum također se odnosi na postupke tretmana po kojima se navedene farmaceutske pripreme primjenjuje na pacijentu. Ti postupci odnose se na tretiranje i prevenciju bolesti ili stanja posredovanih aktivnošću kemokinskih CCR5 receptora i posljedičnim ili s time povezanim patogenim procesima, naknadno posredovanim receptorom CCR5 i aktivnim ligandima s kojima stupaju u međudjelovanje ili se vežu. CCR5 i drugi receptori kemotaktičkih citokina, tj. kemokina, igraju ključnu ulogu u kontroli brojnih procesa koji se odigravaju u telima životinja. Receptori kemokina, od kojih je do sada poznato više od četrdeset različitih vrsta, podijeljenih u četiri porodice, su proteini koji imaju zajednička brojna strukturna svojstva, a djeluju preko kemijske signalizacije. U α porodici kemokina, jedna amino kiselina (X) razdvaja prva dva cisteinska ostatka, dok su kod β -kemokina prva dva cisteinska ostatka jedan uz drugi (C-C). Prema tome, ove dvije porodice se identificiraju kao CXC odnosno CC kemokine. Kemokini se vežu na specifične receptore na staničnoj površini koji pripadaju porodici proteina sa sedam transmembranskih domena vezanih na G-proteine, nazvanih "kemokinskim receptorima", a imenuje ih se prema klasi kemokina koji vežu, iza čega slijedi "R" i broj. Prema tome, "CCR5" je kemokinski receptor C-C. Za više detalja vidjeti Horuk: "Trends Pharm. Sci.", 15, 159-165, (1994.). Prema tome, CCR5 pripada porodici receptora β -kemokina, za koju se sada zna da ima osam članova, CCR1 do CCR8.

CC tip kemokinskih receptora stupa u međudjelovanje s različitim signalizacijskim proteinima, uključujući kemoatraktantne proteine monocita, MCP-1, -2, -3, -4 i -5 (*monocyte chemoattractant proteins*); eotaksin-1; makrofagne upalne proteine MIP-1 α i MIP-1 β ; i one regulirane nakon aktivacije, a koji su normalne T-stanice eksprimirale i izlučile, RANTES. Osobito je poznato da CCR5 tip kemokinskih receptora stupa u međudjelovanje s MIP-1 α , MIP-1 β i RANTES u monocitima, aktiviranim T-stanicama, dendritičkim stanicama i stanicama prirodnih ubojica. Ovi β -kemokini ne djeluju na neutrofile, nego s različitim stupnjem selektivnosti privlače monocite, eozinofile, bazofile i limfocite.

Ovaj izum se odnosi na spojeve formule (I) upotrebljive u tretmanu Infekcije HIV-om i na postupke tretmana i farmaceutske pripreme koji sadrže zatim spojeve kao aktivni sastojak. Podrazumijeva se da se naziv "HIV" kao što se ovdje upotrebljava, odnosi na ljudski virus nedostatka imuniteta (HIV), koji je etiološki agens AIDS-a (sindroma stečenog nedostatka imuniteta, *acquired immune deficiency syndrome*), bolesti koja vodi u progresivnu destrukciju imunostanica i degeneraciju središnjeg i perifernog živčanog sustava. Nekoliko inhibitora replikacije HIV se sada upotrebljava u svojstvu terapijskih i profilaktičkih agensa protiv AIDS-a, a brojni drugi su trenutno u fazi ispitivanja.

Osim proteina CD4 na staničnoj površini, nedavno se pokazalo da za ulazak u ciljnu stanicu ljudski virusi nedostatka imuniteta zahtijevaju kemokinski receptor, između ostalih CCR5 i CXCR-4, kao i primarni receptor virusa CD4. CCR5 je glavni kofaktor ulaska posredovanog glikoproteinima iz ovojnice primarno makrofagno tropnih sojeva već navedenog

virusa HIV-1, a on je receptor β -kemokina RANTES, MIP-1 α i MIP-1 β . Vidjeti Deng i drugi: "Nature", 381, 661-666, (1996.) za dodatni opis ulaska HIV je posredovan s CCR5.

HIV se veže na molekule CD4 na stanicama preko regije svog proteina iz ovojnice, gp120, a gp120 je dio multi-podjediničnog kompleksa, najvjerojatnije trimera gp160, tj. gp120 + gp41. Vjeruje se da vezno mjesto CD4 na gp120 HIV stupa u međudjelovanje s CD4 molekulom na staničnoj površini, započinjući konformacijske promjene unutar trimera, čime se omogućuje vezanje za drugi receptor na staničnoj površini, poput CCR5. Ovo zatim omogućuje da gp41 inducira spajanje sa staničnom membranom i ulazak virusne jezgre u stanicu. Osim toga, pokazalo se da proteini ovojnice makrofagno tropnih virusa HIV i SIV, induciraju signal preko CCR5 na CD4+ stanicama, koji može potpomoći replikaciju virusa. Za opis ove pojave vidjeti Weissman i drugi: "Nature", 389, 981-985, (1997.). Osim toga, pokazalo se da kompleks gp120 i topivog CD4 stupa u specifično međudjelovanje s CCR5 i inhibira vezanje prirodnih CCR5 liganada, kao što su opisali Wu i drugi: "Nature", (1996.), 384, 179-183 i Trkola i drugi: "Nature", 384, 184-187, (1996.). Osim toga, pokazalo se još i da β -kemokini i srodne molekule, npr. (AOP)-RANTES, priječe spajanje HIV-a sa staničnom membranom i naknadnu infekciju, kako *in vitro*, što su opisali Dragić i drugi: "Nature", 381, 667-673, (1996.), tako i na životinjskim modelima. Konačno, odsustvo CCR5 očito štiti od HIV-1 infekcije, kao što je opisano u "Nature", 382, 668-669, (1996.). Detaljnije, naslijeđena mutacija promjene okvira čitanja u genu CCR5, Δ 32, pokazalo se da zaustavlja funkcionalnu ekspresiju ovog gena *in vitro*, a pojedinci homozigoti za mutaciju, očigledno nisu osjetljivi na HIV infekciju, dok istovremeno izgleda da im imunostup nije poremerčen ovom varijantom. Osim toga, kod heterozigotnih pojedinaca inficiranih HIV-om, sporije je napredovanje do potpune kliničke slike AIDS-as. Osim procjene uloge CCR5 u ciklusu infekcije HIV-om, gore navedena opažanja ukazuju da je CCR5 nevažan u odrasлом organizmu.

Iako većina do danas proučenih izoliranih HIV-1 upotrebljavaju CCR5 ili CXCR-4, opisano je također najmanje devet drugih citokinskih receptora, ili strukturno srodnih molekula, koje podržavaju *in vitro* spajanje membrane HIV-1 posredovano produktima *env* gena (*envelope* = ovojnica) ili ulazak virusa. To su CCR2b, CCR3, BOB/GPR15, Bonzo/STRL33/TYMSTR, GPR1, CCR8, US28, V28/CX3CR1, LTB-4 i APJ. Postoje valjani dokazi da se CCR3 može djelotvorno upotrebljavati u značajnoj frakciji izolata HIV-1 *in vitro*, pod uvjetom da je ovaj protein hiperesprimiran u transficiranim stanicama. Ipak, konzistentni dokazi ukazuju da protuHIV lijekovi koji ciljaju na kemokinske receptore ne mogu biti dovedeni u pitanje ovom varijabilnošću. Zaista, pokazalo se da kemokini RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β , SDF-1 suzbijaju replikaciju primarnih izolata HIV-a. Derivat RANTES, (AOP)-RANTES, je antagonist na subnanomolarnoj razini funkcije CCR5 kod monocita. Objavljeno je da monoklonska protutijela protiv CCR5 blokiraju infekciju stanica HIV-om, *in vitro*. Objavljeno je niskomolekulski CXCR4 antagonist, identificiran kao AMD3100, inhibira infekciju osjetljivih kultura CXCR4 ovisnim primarnim i laboratorijski prilagođenim HIV virusima, dok druga mala molekula, nazvana TAK 779, blokira ulazak CCR5-tropnih sojeva (Baba i drugi: "PNAS", 96(10), 5698-5703, (1999.). Osim toga, većina primarnih sojeva iz rane i kasne faze bolesti upotrebljavaju isključivo CCR5 ili uz druge kemokinske receptore, što ukazuje da infekcija ovisna o CCR5 može imati značajnu ulogu u početku i održavanju produktivne infekcije HIV-om u domaćinu. Prema tome, sredstvo koje blokira CCR5 kod pacijenata, uključujući sisavce, a osobito ljude s normalnim kemokinskim receptorima, razumno je očekivati da će spriječiti infekciju kod zdravih osoba i usporiti ili zaustaviti napredovanje virusa kod inficiranog pacijenta.

U skladu s tim, ovaj izum je usmjeren na spojeve formule (I) koji inhibiraju ulazak virusa nedostatka imuniteta kod ljudi u ciljne stanice, pa su stoga vrijedni u sprječavanju i/ili tretmanu infekcije HIV-om, kao i u sprječavanju i/ili tretmanu nastalog sindroma stečenog nedostatka imuniteta (AIDS). Postoje dokazi kojima je testirana činjenica da ovdje opisani spojevi formule (I) inhibiraju ulazak virusa selektivnom blokadom spajanja, ovisnom o CCR5. Prema tome, ovaj izum se također odnosi na farmaceutske pripravke koji kao aktivni sastojak sadrže spojeve formule (I) i na odgovarajući postupak upotrebe spojeva formule (I) kao samostalnih agensa ili zajedno s drugim agensima, u sprječavanju i tretmanu infekcije HIV-om i rezultirajućeg AIDS.

Korist od spojeva formule (I) iz ovog izuma u svojstvu inhibitora Infekcije HIV-om može se prikazati jednom ili više metodologija, poznatih u ovom području tehnike, poput testova mikrokulture HIV-a, opisanih u radu Dimitrov i drugi: "J. Clin. Microbiol.", 28, 734-737, (1990.), i reporterski test HIV pseudotipova, koji su opisali Connor i drugi: "Virology", 206(2), 935-44, (1995.). Detaljnije, ovdje opisani specifični spojevi formule (I) kao poželjne realizacije, pokazalo se da inhibiraju stvaranje p24, koji slijedi replikaciju laboratorijski prilagođenih i primarnih sojeva HIV kod primarnih limfocita u krvi (*primary blood lymphocytes*, PBLs) i klonalnih staničnih linija za koje se zna da podržavaju replikaciju i CCR5 i CXCR-4 tropnih virusa, npr. PM-1 i MOLT-4-klon 8. Treba također naglasiti da se inhibira samo one sojeve virusa, za koje se zna da upotrebljavaju CCR5, dok se pokazalo da utjecaja na replikaciju CXCR-4 tropnih virusa nema, što ukazuje da ovdje opisani spojevi formule (I) mogu spriječiti ulazak virusa pomoću selektivne blokade spajanja ovisnog o CCR5. Osim toga, pokazalo se da spojevi formule (I) inhibiraju ulazak kimernih reporter HIV virusa s pseudotipiziranih ovojnicom iz CCR5 ovisnog soja (ADA). Konačno, pokazalo se da spojevi formule (I) inhibiraju infekciju primarnih stanica HIV-om izoliranim iz krvi inficiranih pacijenata. Dalju potvrdu ovog protuHIV mehanizma daju eksperimenti iznijeti u nastavku.

Svojstvo spojeva formule (I) da moduliraju aktivnost kemokinskih receptora prikazano je metodologijom poznatom u ovom području tehnike, poput testa vezanja CCR5 koji slijedi postupke koje su opisali Combadiere i drugi: "*J. Leukoc. Biol.*", 60, 147-52, (1996.); i/ili testovima unutarstanične mobilizacije kalcija, koje su opisali isti autori. Stanične linije koje ekspresiraju receptor od interesa, obuhvaćaju one s prirodnom ekspresijom receptora, poput PM-1 ili IL-2 stimuliranih limfocita iz periferne krvi (*peripheral blood lymphocytes*, PBL), ili stanicu inženjeringom podešenu na ekspresiju rekombinantnog receptora, poput CHO, 300.19, L1.2 ili HEK-293. U gore navedenim testovima vezanja pokazalo se da osobito spojevi formule (I), opisani u ovom izumu, imaju aktivnost u sprječavanju vezanja svih poznatih kemokinskih liganada na CCR5. Osim toga, pokazalo se da ovdje opisani spojevi formule (I), priječe unutarstaničnu mobilizaciju kalcija, kao odgovor na *endogene* agoniste, što je u skladu s njihovim funkcioniranjem u svojstvu CCR5 antagonista. U tretmanu infekcije HIV-om i u sprječavanju i/ili tretmanu nastalog sindroma stečenog nedostatka imuniteta (AIDS), pokazalo se da su spojevi formule (I) za koje se pokazalo da su antagonisti poželjniji od spojeva formule (I) za koje se pokazalo da su agonisti.

Ovaj izum u jednoj od njegovih poželjnih realizacija usmjeren je na upotrebu ovdje opisanih spojeva formule (I), na sprječavanje ili tretman infekcije retrovirusom, a osobito na virus nedostatka imuniteta kod ljudi (HIV) i na tretman i/ili odlaganje početka posljedičnih patoloških stanja, uključujući, ali ne ograničavajući se time, AIDS. Izrazi "tretiranje ili sprječavanje AIDS-a" i "sprječavanje ili tretiranje infekcije HIV-om", ovdje se upotrebljavaju s ciljem označavanja tretmana širokog opsega stanja Infekcije HIV-om: AIDS, ARC (s AIDS-om povezani kompleks, *AIDS related complex*), zatim i simptomatsko i asimptomatsko, kao i stvarno ili potencijalno izlaganje HIV-u. Međutim, nije namjera navedenih izraza ograničavanje na navedene tretmane, nego se radije podrazumijeva da obuhvaćaju sve upotrebe koje vode boljitku, a povezane su sa stanjima pripisanim agensu koji uzrokuje AIDS. Primjerice, spojevi formule (I) su upotrebljivi u tretiranju infekcije HIV-om nakon prestanka sumnje na HIV, npr. transfuzije krvi, transplantacije organa, razmjene tjelečnih tekućina, spolnog općenja, ugriza, uboda iglom ili izlaganja krvi pacijenta. Osim toga, spoj formule (I) može se upotrebljavati u sprječavanju infekcije HIV-om i sprječavanju AIDS-a, poput profilakse prije ili nakon snošaja, ili u sprječavanju prijenosa virusa HIV s majke na fetus ili dijete, bilo u vrijeme poroda, tijekom perioda dojenja ili na neki drugi gore opisani način.

U poželjnoj realizaciji ovog izuma, spoj formule (I) može se upotrebljavati u postupku inhibicije vezanja virusa nedostatka imuniteta kod ljudi na kemokinski receptor, poput CCR5, koji podrazumijeva stupanje u dodir ciljne stanice s terapijski djelotvornom količinom spoja formule (I), koja djelotvorno inhibira vezanje virusa na kemokinski receptor. Osoba tretirana ovim poželjnim postupcima iz ovog izuma, je sisavac, po mogućnosti ljudsko biće, muško ili žensko, kod kojeg je poželjna modulacija aktivnosti kemokinskih receptora, a smatra se da je djelotvorna. Kao što je prikazano, naziv "modulacija" ovdje se upotrebljava s namjerom obuhvaćanja poželjnog antagonizma, ali također i agonizma, parcijalnog antagonizma i/ili parcijalnog agonizma. Također, izraz "terapijski djelotvorna količina" ovdje se upotrebljava s namjerom označavanja količine ovdje opisanog spoja formule (I), koja će dovesti do traženog biološkog ili medicinskog odgovora tkiva, sustava, ili životinje, a osobito čovjeka.

U slijedećoj poželjnoj realizaciji ovog izuma, spoj formule (I) može se upotrebljavati u procjeni navodnog retrovirusa, osobito HIV-a, mutanata za koje se smatra da su otporni na protuHIV terapijske agense, uključujući ovdje opisane spojeve formule (I). Virusne mutante može se izolirati *in vitro* iz kultura, postupcima poznatim u ovom području tehnike, ali ih se također može izolirati *in vivo* na modelima infekcije životinja, opisanim u ovom području tehnike. Značajnije je da se mutante virusa može izolirati iz uzoraka pacijenata podvrgnutih optimalnom ili suboptimalnom tretmanu, koji se sastoji u primjeni spoja formule (I), ili neke od njegovih kombinacija, s novim poznatim terapijskim agensima ili onima koje će se tek otkriti. Ti mutprotu virusa ili njihove komponente, osobito njihove proteine ovojnice, može se upotrebljavati u nekoliko pogodnih svrha, uključujući, ali ne ograničavajući se time, slijedeće: (i) procjenu i/ili razvoj novih modulatora kemokina ili drugih agensa s poboljšanom aktivnošću protiv tih mutanata virusa; i (ii) razvoj dijagnostike koja je u stanju pomoći liječnicima ili drugom kliničkom osoblju, u izboru terapijskih režima i/ili predviđanju ishoda za pacijenta.

U slijedećoj poželjnoj realizaciji ovog izuma, ovdje opisane spojeve formule (I) se upotrebljava kao sredstvo određivanja afiniteta koreceptora retrovirusa, uključujući HIV i SIV (*simian immunodeficiency virus*, majmunski virus nedostatka imuniteta), ili njihovih komponenti, a osobito njihovih proteina iz ovojnice. Ove podatke o afinitetu može se upotrebljavati u nekoliko pogodnih svrha, uključujući, ali se ne ograničavajući time, određivanje fenotipa dane populacije virusa, npr. prije primijene protoretrovirusne terapije. Podaci o afinitetu može se također upotrebljavati za predviđanje napredovanja i ishoda infekcije s promatranom populacijom virusa.

U slijedećoj poželjnoj realizaciji ovog izuma, upotrebljava se spoj formule (I) za pripremanje provođenje testova ispitivanja spojeva koji moduliraju aktivnost kemokina, osobito CCR5 receptora. Primjerice, ovdje opisani spojevi formule (I) upotrebljivi su u izoliranju mutanatih receptora, koji zatim mogu postati sredstva za ispitivanje prilikom otkrivanja još snažnijih spojeva, slijedeći postupke dobro poznate u ovom području tehnike. Osim toga, spojevi formule (I) su upotrebljivi u utvrđivanju ili karakterizaciji veznog mjesta drugih liganada, uključujući spojeve različite od onih formule (I) i proteina virusne ovojnice za kemokinske receptore, npr. kompetitivnom inhibicijom. Spojevi formule (I) su

također upotrebljivi u određivanju mogućih specifičnih modulatora raznih kemokinskih receptora. Kao što podrazumijeva stručnjak, potpuna prtocjena specifičnih agonista i antagonista gore navedenih kemokinskih receptora je spriječeno nedostatkom nepeptidnih, tj. metabolički rezistentnih spojeva s visokim afinitetom vezanja na ove receptore. Prema tome, spojevi formule (I) su upotrebljivi kao produkti koje se može tržišno upotrebljavati u ove i druge upotrebljive svrhe.

U opseg ovog izuma ulaze kombinacije spojeva formule (I) s jednim ili više terapijskih agensa upotrebljivih u sprječavanju ili tretmanu AIDS-a. Primjerice, spojeve iz ovog izuma može se djelotvorno primjenjivati ili u periodu prije izlaganja i/ili nakon izlaganja HIV-u, u kombinaciji s terapijski djelotvornim količinama poznatih AIDS protuvirusnih sredstava, imunomodulatora, protuinfektivnih sredstava ili cjepiva poznatih stručnjacima u ovom području tehnike. Podrazumijeva se da opseg tih kombinacija, koje uključuju spojeve formule (I), nije ograničen gore navedenom listom, nego isto tako obuhvaća bilo koju kombinaciju s drugim farmaceutski aktivnim agensom upotrebljivim u sprječavanju ili tretmanu HIV-a i AIDS-a.

Poželjne kombinacije ovog izuma su istodobni ili uzastopni tretmani spojem formule (I) i jednim ili više inhibitora HIV proteaze i/ili inhibitora HIV reverzne transkriptaze, koje se po mogućnosti bira iz klase nenukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze (*non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors*, NNRTI), uključujući, ali ne ograničavajući se time, nevirapin, delavirdin i efavirenz; između nukleozid/nukleotidnih inhibitora, uključujući ali se ne ograničavajući time, zidovudin, didanozin, zalcitabin, stavudin, almivudin, abakavir i adefovir dipivoksil; i između inhibitora proteaze, uključujući ali ne ograničavajući se time, indinavir, ritonavir, sakvinavir, nelfinavir i amprenavir. Drugi agensi upotrebljivi u gore opisanoj poželjnoj realizaciji kombinacija iz ovog izuma su postojeći i lijekovi koje tek treba otkriti u ispitivanjima iz bilo koje od gornjih klasa inhibitora, uključujući, ali bez ograničavanja na to, FTC, PMPA, fosivudin tidoksil, talviralin, S-1153, MKC-442, MSC-204, MSH-372, DMP450, PNU-140690, ABT-378 i KNI-764. U opseg poželjnih realizacija ovog izuma također su uključene i kombinacije spoja formule (I) s dopunskim terapijskim agensom kojeg se upotrebljava u svrhe dodatnog liječenja, gdje navedeni dopunski terapijski agens sadrži jedan ili više članova, koje se neovisno bira iz grupe koju čine inhibitori proliferacije, npr. hidroksiurea; imunomodulatori, npr. sargramostim i razni oblici interferona ili interferonskih derivata; inhibitori fuzije, npr. AMD3100, T-20, PRO-542, AD-349, BB-10010 i drugi agonisti/antagonisti kemokinskih receptora; inhibitori integraze, npr. AR177; inhibitori RNaze H; inhibitori virusne transkripcije i replikacije RNA; i drugi agensi koji različitim mehanizmima inhibiraju virusnu infekciju ili poboljšavaju stanje ili ishod kod osoba inficiranih HIV-om.

Poželjni postupci tretmana ovog izuma u sprječavanju infekcije HIV-om ili tretman aviremičnih i asimptomatskih subjekata potencijalno ili stvarno inficiranih HIV-om, su, ali bez ograničavanja na to, primijena člana kojeg se neovisno bira iz grupe koju čine: (i) ovdje opisani spoj iz opsega formule (I); (ii) jedan NNRTI, osim spoja iz (i); (iii) dva NRTI (*nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors*, nukleozid/nukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze), osim spoja iz (i); (iv) jedan NRTI, osim kombinacije iz (ii); i (v) spoj kojeg se bira iz klase inhibitora proteaze, kojeg se upotrebljava umjesto NRTI, u kombinacijama (iii) i (iv).

Poželjni postupci ovog izuma u terapiji osoba inficiranih HIV-om s utvrđenom viremijom ili nenormalno niskim brojem limfocita CD4, sadrže još jedan član kojeg se može birati: (vi) tretman u skladu s (i) gore, osim standardno preporučenih inicijalnih režima terapije ustanovljenih infekcija HIV-om, npr. kao što se opisuje u radu J.G. Bartlett: "1998. *Medical management of HIV infection*", Johns Hopkins University publishers, ISBN 0-9244-2809-0. Ovi standardni režimi obuhvaćaju, ali se ne ograničavaju time, agens iz klase inhibitora proteaze u kombinaciji s dva NRTI; i (vii) standardne preporučene inicijalne režime terapije ustanovljenih HIV infekcija, npr. kao što je opisano u radu J.G. Bartlett: "1998. *Medical management of HIV infection*", Johns Hopkins University publishers, ISBN 0-9244-2809-0, gdje je jedna od komponenta inhibitora proteaze, ili jedan ili oba NRTI zamijenjena s ovdje opisanim spojem iz opsega formule (I).

Poželjni postupci iz ovog izuma u terapiji pojedinaca inficiranih HIV-om, kod kojih je zakazala protuvirusna terapija, sadrže još i član kojeg se može birati: (viii) tretman prema (i) gore, osim standardnih preporučenih režima u terapiji takvih pacijenata, npr. kao što je opisano u radu J.G. Bartlett: "1998 *Medical management of HIV infection*", Johns Hopkins University publishers, ISBN 0-9244-2809-0; i (ix) standardni preporučeni inicijalni režimi u terapiji pacijenata kod kojih je zakazala protuvirusna terapija, npr. kao što je opisano u radu J.G. Bartlett: "1998 *Medical management of HIV infection*", Johns Hopkins University publishers, ISBN 0-9244-2809-0, gdje su jedna od komponenti inhibitora proteaze, ili jedan ili oba NRTI zamijenjeni s ovdje opisanim spojem iz opsega formule (I).

U gore opisanoj poželjnoj realizaciji kombinacija ovog izuma, spoj formule (I) i druge terapijski aktivne agense može se primjenjivati, u pogledu oblika doziranja, ili odvojeno ili zajedno jedan s drugim, a u pogledu njihovog vremena primijene serijski ili paralelno. Prema tome, primijena jednokomponentnog agensa može biti prije, istodobno ili nakon primijene agensa druge komponente.

Spojeve formule (I) može se primjenjivati u skladu s režimima od 1-4 puta dnevno, po mogućnosti jednom ili dvaput dnevno. Specifična razina doze i učestalost doziranja za svakog pojedinog pacijenta može varirati i ovisit će o raznim

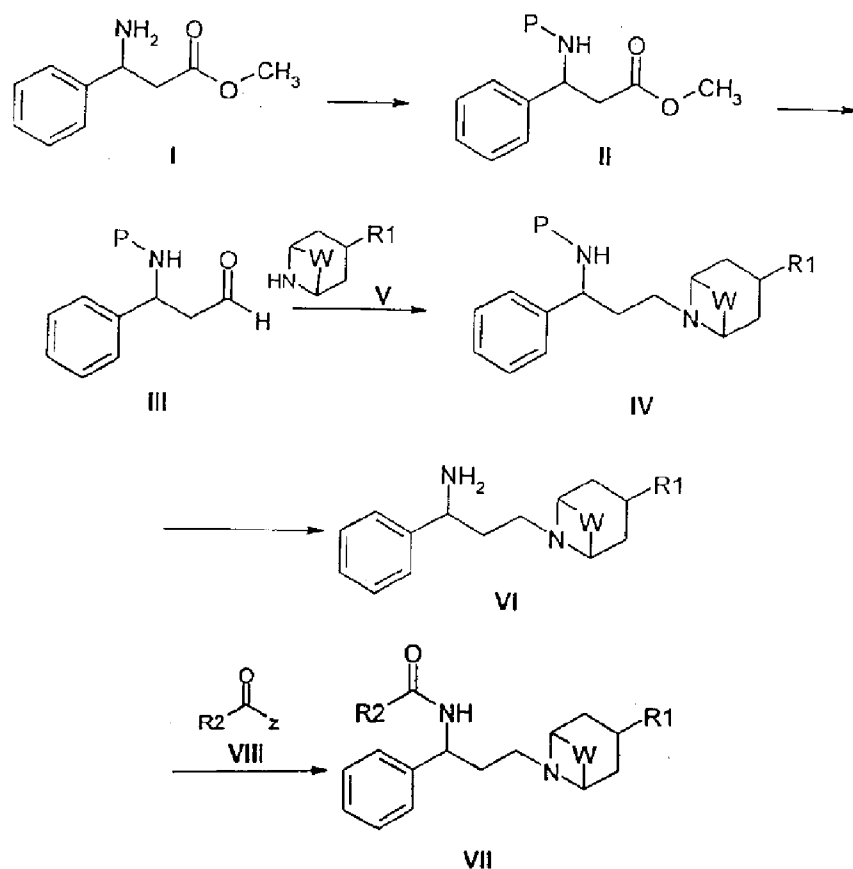
činiteljima, uključujući aktivnost specifičnog upotrebljenog spoja, metaboličku stabilnost i duljinu djelovanja tog spoja, starost, tjelesnu težinu, opće zdravstveno stanje, spol, prehranu, način i vrijeme primijene, brzinu izlučivanja, kombinaciju lijekova, ozbiljnost promatranog stanja i domaćina podvrgnutog terapiji. Međutim, tretiranje retrovirusnih infekcija, preciznije HIV-om, može se voditi osobito preko genotipa i fenotipa virusa, tijekom ili prije početka primijene 5 terapijskog agensa. Tako je moguće optimizirati režime i djelotvornost doziranja, kada se primjenjuje spoj formule (I) u sprječavanju ili tretmanu infekcije retrovirusom, osobito ljudskim virusom nedostatka imuniteta (HIV).

Spojeve iz ovog izuma može se upotrebljavati u tretiranju dišnih bolesti, uključujući sindrom poremećaja disanja kod odraslih (*adult respiratory distress syndrome*, ARDS), bronhitis, kronični bronhitis, kroničnu opstruktivnu bolest pluća, 10 cističnu fibrozu, astmu, emfizem, rinitis i kronični sinusitis.

Ovaj izum je još opisan primjerima, ali ne u bilo kom ograničavajućem smislu.

Upotrebljava se slijedeće sintezne puteve.

Sinteza I



Dobivanje spojeva formule II iz aminokiselinskog derivata I, gdje P je prikladna zaštitna grupa (po mogućnosti BOC), može se ostvariti primjerice, reakcijom s di-*tert*-butildikarbonatom, u prisustvu alkalije poput vodene otopine natrij-hidroksida u prikladnom otapalu poput tetrahidrofurana.

Spojeve formule (III) može se dobiti redukcijom spojeva formule II, prikladnim reducensom, po mogućnosti diizobutilaluminij-hidrida u diklormetanu, na -78°C .

Spojeve opće formule IV može se dobiti redukcijom alkiliranjem odgovarajućeg amina formule V s aldehydom formule III. Reakciju se može obaviti u prisustvu viška prikladnog reducensa (npr. natrij-triacetoksiborhidrida) u 25 protonskom otapalu (octena kiselina u diklormetanu ili 1,1,1-trikloretanu), na sobnoj temperaturi.

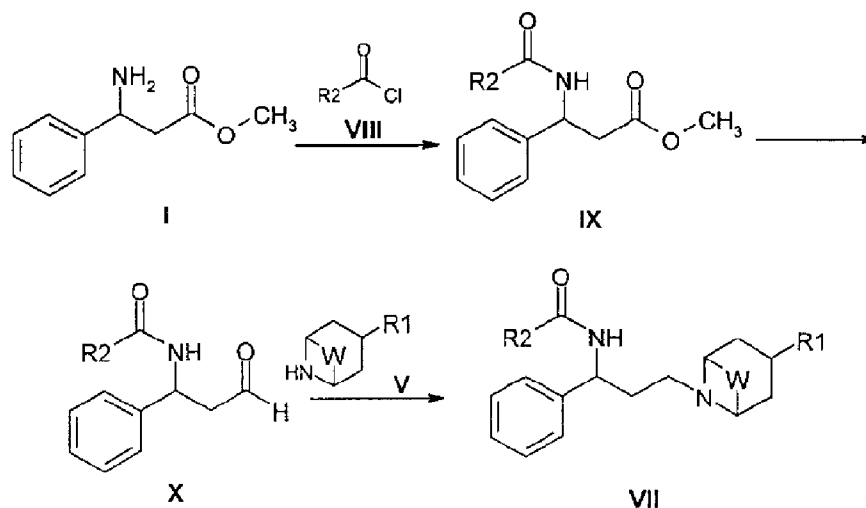
Naknadno uklanjanje zaštitne grupe za dušik može se postići trifluoroctenom kiselinom ili klorovodičnom kiselinom, u otapalu poput dioksana ili diklormetan, na sobnoj temperaturi, tijekom 1-60 sati, dajući spoj formule VI. Spojeve opće formule VII može se dobiti kondenziranjem amina formule VI s kiselinom ($Z = \text{OH}$) ili kiselinskim derivatom (npr. $Z = \text{Cl}$) formule VIII, upotrebljavajući konvencionalne tehnike dobivanja amidne veze. Primjerice, kiselinu VIII može se 30 aktivirati pomoću karbodiimida, poput 3-(3-dimetilamino-1-propil)-1-etilkarbodiimid, izbornu u prisustvu 1-

hidroksibenzo-triazol hidrata. Ove reakcije može se obaviti u prikladnom otapalu, poput diklormetan, izborno u prisustvu tercijarnog amina, poput trietilamina ili *N*-etildiizopropilamina, blizu sobne temperature.

Alternativno, acil klorid formule VIII može reagirati s aminom formule VI, u prisustvu tercijarnog amina, poput trietilamina ili *N*-etildiizopropilamina, u prikladnom otapalu, poput diklormetana, na sobnoj temperaturi, tijekom oko 3 sata.

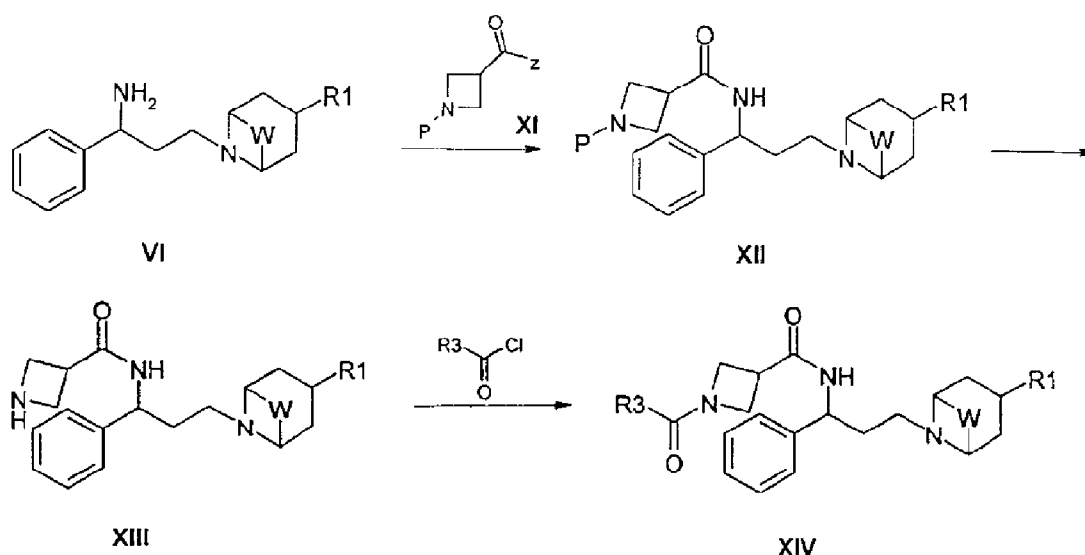
U slijedećoj varijaciji, spoj formule VII se može formirati postupkom "u jednoj posudi", uklanjanjem zaštite jedinjenja formule IV, pa kondenziranjem nastalog amina formule VI s kiselinskim derivatom formule VIII, upotrebljavajući postupke ranije opisane.

Sinteza II



Spojeve formule IX može se dobiti kondenziranjem aminokiselinskog derivata formule I s kiselinskim kloridom formule VIII, u prisustvu tercijarnog amina, poput trietilamina, u prikladnom otapalu, poput diklormetana, između 0 °C i sobne temperature. Spojeve formule X može se dobiti redukcijom spojeva formule IX, u skladu s postupkom opisanom u sintezi I. Redukcijsko alkiliranje amina formule V aldehydom formule X, u skladu s postupkom opisanom u sintezi I, može dati spojeve formule VII.

Sinteza III

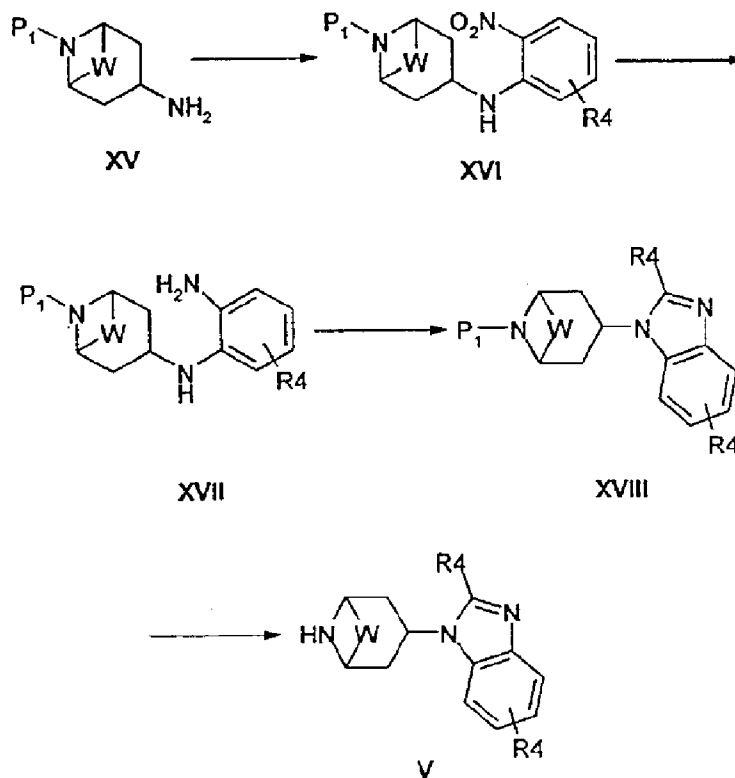


Spojeve opće formule XII može se dobiti kondenziranjem amina formule VI sa zaštićenim aminokiselinskim derivatom formule XI (gdje Z = Cl ili OH, a P je po mogućnosti BOC ili benzil), upotrebljavajući postupke prethodno opisane u sintezi I. Uklanjanje zaštitne grupe za dušik, standardnom metodologijom, daje spoj formule XIII. Tipično, uklanjanje CBz zaštitne grupe može se ostvariti pod uvjetima katalitičkog hidrogeniranja, upotrebljavajući kao katalizator Pearlman-ov katalizator, u prisustvu viška amonij-formijata, u prikladnom otapalu, poput etanola, pod uvjetima refluksa.

Spojeve formule XIV može se dobiti kondenziranjem amina formule XIII s odgovarajućim kiselinskim kloridom, upotrebljavajući postupke ranije opisane u sintezi II.

Alternativno, spoj formule XIV može se dobiti "postupkom u jednoj posudi", uklanjanjem zaštite s dušikove grupe i kondenziranjem nastalog međuprodukta s kiselinskim kloridom, kao što je opisano gore.

Sinteza IV

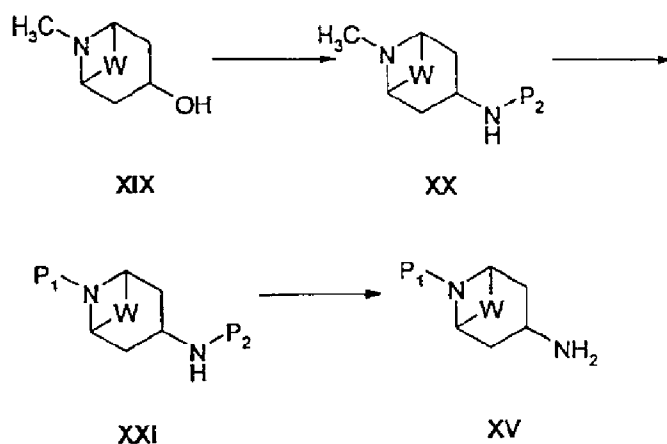


Spojeve formule XVI može se dobiti alkiliranjem amina formule XV, upotrebljavajući prikladno alkilirajuće sredstvo, po mogućnosti 2-fluornitrobenzen, u prisustvu viška prikladne alkalije, tipično kalij-karbonata, u otapalu poput *N,N*-dimetilformamida, između 100 °C i 140 °C, od oko 2-18 sati. Spojeve formule XVII može se dobiti redukcijom odgovarajućih spojeva formule XVI. Ovu redukciju može se obaviti pod raznim reakcijskim uvjetima, primjerice, katalitičkim hidrogeniranjem (10 % paladij na aktivnom ugljiku, u otapalu poput etil acetata, izborno u prisustvu alkohola, poput metanola, pod tlakom H_2 od 1 bara i na sobnoj temperaturi) ili redukcijom kataliziranom prijelaznim metalom (na temperaturi refluksa, u prisustvu viška željeznog praha, u octenoj kiselini, ili željeznog praha i kalcij-klorida u vodenoj otopini etanola ili u višku kositar-klorid dihidrata u etanolu, tijekom oko 2 sata). Stručnjaci u ovom području tehnike znaju da kada je P_1 nestabilna u kiselini (npr. BOC), uvjeti zahtjevane redukcije katalizirane prijelaznim metalom moraju također dovesti do simultane uklanjanje zaštite s dušikove grupe.

Spojeve formule XVIII može se dobiti kondenziranjem amina formule XVII i odgovarajućeg ortoestera u uvjetima refluksa, izborno u prisustvu kisele katalize (npr. klorovodična kiselina ili *p*-toluensulfonska kiselina).

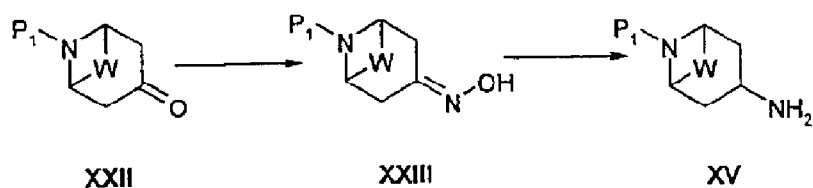
Uklanjanje zaštitne grupe za dušik (ukoliko je neophodno) što daje amin formule V, može se obaviti upotrebljavajući postupak Genet i drugi: ("Tet. Lett.", 36(8), 1267, (1995.)) ili upotrebljavajući gore opisane postupke.

Sinteza V



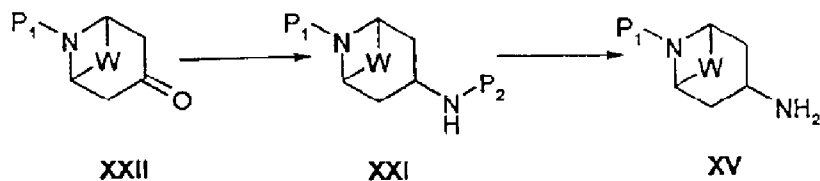
Amin formule XX se može dobiti iz alkohola formule XIX reakcijom sa zaštićenim aminom (P_2NH_2), primjerice s ftalimidom, u skladu s postupkom Mitsunobu ("Org. React.", 42, 335, (1992.)). Spoj formule XXI može se dobiti usklađenim demetiliranjem i zaštićivanjem amina formule XX. Tipično, ovu reakciju se ostvaruje uz veliki višak etil klorformijata, u prikladnom otapalu poput toluena, na oko 90 °C. Uklanjanje zaštite s dušika (P_2) na spoju formule XXI, upotrebljavajući primjerice hidrazin hidrat, u prikladnom otapalu, poput etanola, na temperaturi refluksa, daje amin formule XV.

Sinteza VI



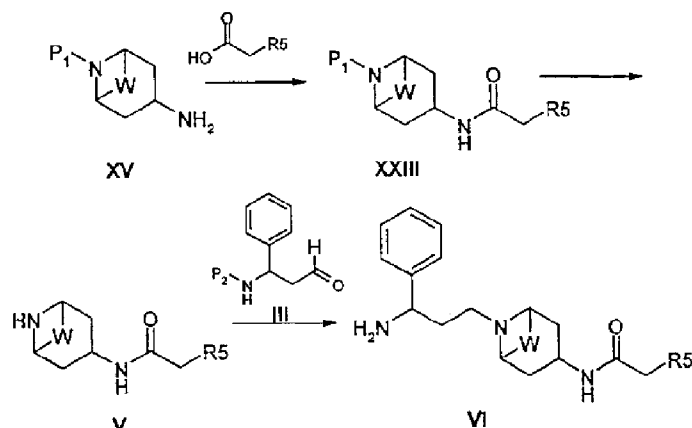
Oksime opće formule XXIII može se dobiti kondenzacijom spojeva opće formule XII s hidroksilamin hidrokloridom, u prisustvu alkalije poput piridina i u prikladnom otapalu, tipično etanolu, na temperaturi refluksa, za oko 2 sata. Redukcija spojeva formule XXIII može se postići natrijem u prisustvu alkohola, tipično pentanola, dajući amin formule XV.

Sinteza VII



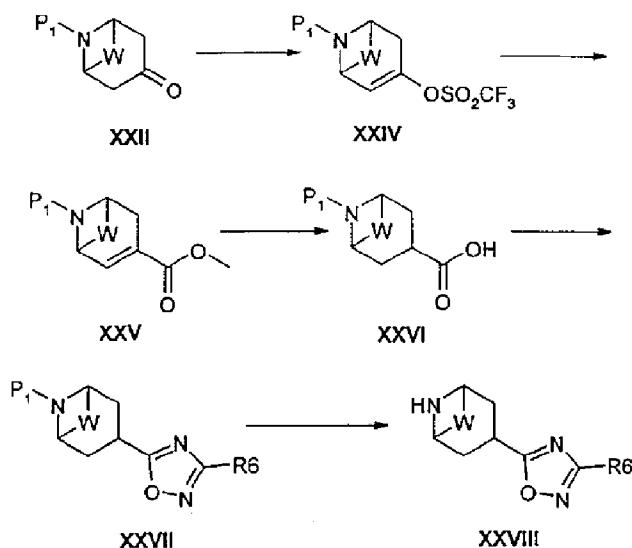
Diamin sa zaštićenim dušikom formule XXI može se alternativno dobiti reakcijom ketona formule XXII sa zaštićenim aminom (po mogućnosti benzil), upotrebljavajući metodologiju redukcijanskog aminiranja, kao što je ranije opisano u sintezi I. Uklanjanje zaštite s ove benzilne grupe, tipično pod uvjetima katalitičkog hidrogeniranja, paladijem na aktivnom ugljiku kao katalizatora, u prikladnom otapalu poput etil acetata, pod tlakom H_2 od 1 bar, između oko sobne temperature i 50 °C, daje amin formule XV.

Sinteza VIII



Spojeve formule XXIII može se dobiti kondenziranjem zaštićenog amina formule XV (P₁ je primjerice, BOC ili benzil) s karboksilnom kiselinom formule (R₅CH₂COOH). Kondenziranje se može obaviti konvencionalnom tehnikom stvaranja amidne veze, kao što je opisano u sintezi I. Primjerice, kiselinu se može aktivirati karbodiimidom, poput 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-karbodiimida, u prisustvu 1-hidroksibenzotriazola, u prikladnom otapalu poput diklormetana, u prisustvu tercijarnog amina poput diizopropilamina. Spojeve formule V može se dobiti uklanjanjem zaštite s dušika u spojevima formule XXIII, upotrebljavajući gore opisane tehnike. Spojeve formule VI može se dobiti redukcijom aminiranja amina formule V s odgovarajućim aldehydom formule III. Ovu reakciju može se voditi u prisustvu prikladnog reducensa (npr. natrij-triacetoksiborhidrid) u protonskom sustavu otapala (npr. octena kiselina, diklormetan). Uklanjanje zaštite s dušika, standardnom metodologijom, daje spojeve opće formule VI.

Sinteza IX



Spojeve formule XXIV može se dobiti iz karbonilnih spojeva formule XXII reakcijom najprije s prikladnom alkalijom, poput litij-diizopropilamina, na temperaturi -78 °C, zatim gašenjem nastalog aniona odgovarajućim elektrofilnim triflatom, poput N-(5-klor-2-piridil)triflimida, u otapalu poput tetrahydrofurana, u skladu s postupkom koji je dao Comins ("Tet. Lett.", 33, 6299, (1992.)).

Spojeve formule XXV može se dobiti iz spojeva formule XXIV funkcionaliziranjem vinil triflatne grupe, kataliziranim paladijem. Primjerice, reakcija spoja XXIV s paladijem kao katalizatorom (pripremljenim *in situ* iz paladij-acetata i trifenilfosfina), u prisustvu prikladne alkalije, poput trietilamina, u smjesi DMF-a i metanola, pod atmosferom ugljičnog monoksida, daje spoj formule XXV.

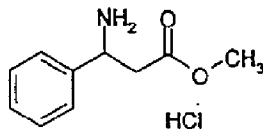
Spojeve formule XXVI može se dobiti i u jednoj posudi, u postupku u dva koraka, iz spojeva formule XXIV. Redukcija dvostruke veze pod uvjetima hidrogeniranja, tipično upotrebljavajući katalizator poput Raney® nikla, u alkoholu (npr. metanol), pod tlakom H₂ od 4,1 bara i na sobnoj temperaturi. Hidroliza međuproduktnog alkilestra, u skladu s obiljem danas dostupnih postupaka, daje spojeve formule XXVI. Primjerice, reakcija s natrij-hidroksidom u smjesi tetrahydrofurana i vode, na sobnoj temperaturi. Spojeve formule XXVII može se dobiti kondenziranjem kiseline formule XXVI s odgovarajućim oksimom, nakon čega slijedi ciklokondenzacija *in situ*. Primjerice, kiselina se može aktivirati fluorirajućim sredstvom, poput N,N,N',N'-bis(tetrametilen)fluorformamidinij heksfluorofosfata ("J. A. C. S.", 117(19),

5401, (1995.)), u prisustvu alkalije poput *N*-etil-diizopropilamina, u prikladnom otapalu poput diklormetana, na sobnoj temperaturi. Ciklokondenzaciju nastalog međuprodukta može se zatim ostvariti grijanjem u odgovarajućem otapalu, poput dioksana, na povišenoj temperaturi (npr. 130 °C), za oko 3 sata.

- 5 Uklanjanje zaštite s dušikove grupe (tipično BOC) spojeva formule XXVII, standardnom metodologijom poput protonolize klorovodičnom kiselinom, u skladu s ranije opisanim postupcima, daje spojeve formule XXVIII.

Pripravak 1

Metil 3-amino-3-fenilpropanoat hidroklorid

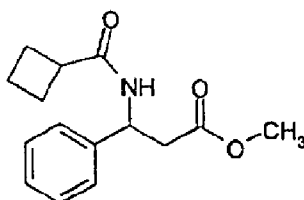


3-Fenil-β-alanin (13,0 g, 78,8 mmol) otopi se u metanolskoj otopini klorovodične kiseline (200 ml, 2,25 M). Ovu reakcijsku smjesu se grije 18 sati pod refluksom, zatim se ohlađenu smjesa koncentrira pod sniženim tlakom, dajući naslovni spoj u obliku žutog ulja, 16,9 g.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ [ppm] 3,00-3,19 (2H, m), 3,72 (3H, s), 4,74 (1H, t), 7,48 (5H, s).

Pripravak 2

Metil 3-[(ciklobutylkarbonil)amino]-3-fenilpropanoat



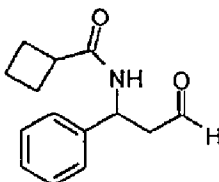
Ciklobutankarbonil klorid (6,91 ml, 86,7 mmol) se u kapima dodaje u otopinu naslovnog spoja iz Pripravka 1 (16,9 g, 78,8 mmol) i trietilamina (24,2 ml, 173,4 mmol) u diklormetanu (200 ml), na 0 °C. Ovu reakcijsku smjesu se 56 sati miješa na sobnoj temperaturi, a nakon toga smjesu se ispere vodom, zatim slanom vodom, osuši (MgSO₄), filtrira, a otapalo ukloni pod sniženim tlakom, dajući naslovni spoj u obliku žutog ulja, 20,8 g.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 2,00-2,10 (2H, m), 2,10-2,35 (3H, m), 2,80-3,00 (2H, m), 3,03 (1H, m), 3,62 (3H, s), 5,42 (1H, m), 6,50 (1H, d), 7,25-7,35 (5H, m).

LRMS: m/z 262 (MH⁺).

Pripravak 3

N-(3-Oksopropil)ciklobutankarboksamid



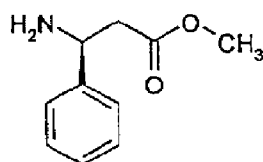
Diizobutilaluminij-hidrid (42,1 ml 1,0 M otopine u diklormetanu, 42,1 mmol) u kapima se dodaje u otopinu naslovnog spoja iz Pripravka 2 (5,0 g, 19,1 mmol) u diklormetanu (100 ml), na –78 °C. Ovu reakcijsku smjesu se 1 sat miješa na ovoj temperaturi, pa se zatim doda metanol (5 ml) prethodno ohlađen na temperaturu –78 °C. Ovu smjesu se zagrije do sobne temperature i ispere 2 M klorovodičnom kiselinom, vodom, slanom vodom, osuši (MgSO₄), a otapalo otpari pod sniženim tlakom, dajući naslovni spoj u obliku žutog ulja, 3,3 g.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,81-2,35 (6H, m), 2,9-3,10 (3H, m), 5,50 (1H, m), 6,00 (1H, bd), 7,23-7,39 (5H, m), 9,75 (1H, m).

LRMS: m/z 232 (MH⁺).

Pripravak 4

Metil (3*S*)-3-amino-3-fenilpropanoat

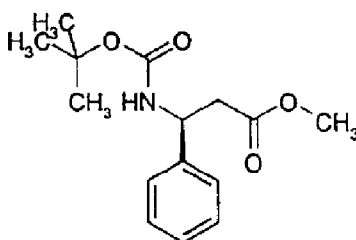


Otopinu *tert*-butil (3*S*)-3-amino-3-fenilpropanoata (5,04 g, 22,9 mmol) u 2,25 M metanolskoj otopini klorovodične kiseline (100 ml) grije se 2,5 sata pod refluksom. Ovu smjesu se ohladi do sobne temperature, zaluži do pH 8 otopinom zasićenog natrij-karbonata, zatim se razdvoji faze. Vodeni sloj se ekstrahira diklormetanom (4 ×), a prikupljene organske otopine se ispere slanom vodom, osuši (MgSO₄), filtrira i otpari pod sniženim tlakom, dajući naslovni spoj, 3,97 g.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,70 (2H, s), 2,66 (2H, d), 3,68 (3H, s), 4,43 (1H, t), 7,25-7,40 (5H, m). LRMS: m/z 180,3 (MH⁺).

Pripravak 5

Metil (3*S*)-3-[(*tert*-butoksikarbonil)amino]-3-fenilpropanoat

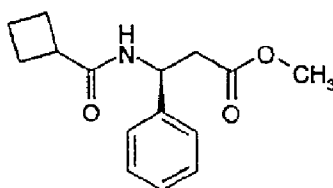


Naslovni spoj iz Pripravka 4 (5,38 g, 30 mmol) i di-*tert*-butildikarbonat (8,72 g, 40 mmol) u tetrahidrofuranu (50 ml) i 2 M otopini natrij-hidroksida (25 ml) miješa se 2 sata na sobnoj temperaturi. Reakcijsku smjesu se razrijedi etil acetatom, slojeve razdvoji, a vodenu fazu ekstrahira etil acetatom (2 ×). Prikupljene organske otopine se ispere vodom, slanom vodom, osuši (MgSO₄), filtrira i otpari pod sniženim tlakom, dajući naslovni spoj u obliku bijele krutine, 8,39 g.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,41 (9H, s), 2,84 (2H, m), 3,61 (3H, s), 5,10 (1H, bs), 5,41 (1H, bs), 7,22-7,36 (5H, m). LRMS: m/z 279,7 (MH⁺).

Pripravak 6

Metil (3*S*)-3-[(ciklobutylkarbonil)amino]-3-fenilpropanoat

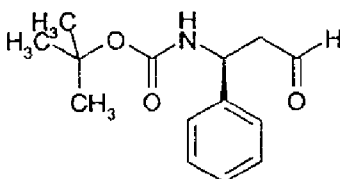


Dobiva se iz naslovnog spoja iz Pripravka 4 i ciklobutankarbonil klorida u obliku smeđe krutine u 82 % prinosu, postupkom sličnim onom iz Pripravka 2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,81-2,06 (2H, m), 2,10-2,40 (5H, m), 2,82-3,08 (2H, m), 3,62 (3H, s), 5,42 (1H, m), 6,42 (1H, d), 7,22-7,38 (5H, m).

Pripravak 7

tert-Butil (1*S*)-3-okso-1-fenilpropilkarbammat



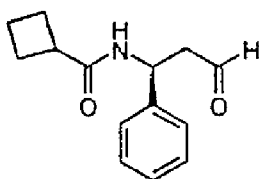
Diizobutilaluminij-hidrid se ohladi na $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (1 M u diklormetanu, 60 ml, 60 mmol), zatim se u kapima dodaje u otopinu naslovnog spoja iz Pripravka 5 (8,39 g, 30 mmol) u diklormetanu (150 ml), na $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Reakcijsku smjesu se miješa 90 min, zatim se doda (prethodno ohlađen na $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) metanol (40 ml). Smjesu se pusti neka se zagrije do sobne temperature, zatim je se prelije u 2 M klorovodičnu kiselinu (200 ml). Slojeve se razdvoji, a vodenu fazu ekstrahira diklormetanom (2 $\times$). Prikupljene organske slojevi se osuši (MgSO_4), filtrira i otpari pod sniženim tlakom, dajući naslovni spoj u obliku bijele krutine, 6,72 g.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,42 (9H, s), 2,86-3,00 (2H, m), 5,06 (1H, bs), 5,20 (1H, bs), 7,22-7,38 (5H, m), 9,75 (1H, s).

LRMS: m/z 250,1 (MH^+).

Pripravak 8

N-[*(1S)*-3-Okso-1-fenilpropil]ciklobutankarboksamid

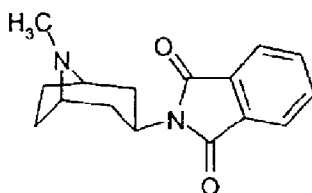


Dobiva se iz naslovnog spoja iz Pripravka 6 u obliku smeđeg ulja u 82 % prinosu, postupkom sličnim onoj iz Primjera 7.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,81-3,25 (6H, m), 2,90-3,10 (3H, m), 5,53 (1H, m), 5,98 (1H, bd), 7,23-7,39 (5H, m), 9,78 (1H, m).

Pripravak 9

egzo 2-(8-Metil-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-il)-1*H*-izoindol-1,3(2 sata)-dion



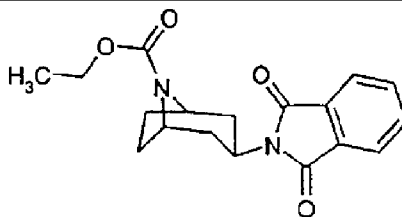
Tijekom 1 sata, dietil azodikarboksilat (61,36 ml, 0,39 mol) se u kapima dodaje u smjesu trifenilfosfina (102,2 g, 0,39 mol), ftalimida (52,04 g, 0,35 mol) i tropina (50 g, 0,35 mol) u tetrahidrofuranu (400 ml), na $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Reakcijsku smjesu se 20 sati miješa na sobnoj temperaturi, zatim se otapalo otpari pod sniženim tlakom. Ostatak se otopi u diklormetanu, otopinu ekstrahira klorovodičnom kiselinom (2 $\times$ 1 M), a prikupljene vodene ekstrakte zaluži kalij-karbonatom. Zatim se ovu vodenu otopinu ekstrahira diklormetanom (3 $\times$), prikupljene organske ekstrakte osuši (MgSO_4), filtrira i otpari pod sniženim tlakom. Sirovi produkt se trituriра eterom i filtrira, dajući naslovni spoj (12 g). Filtrat se otpari pod sniženim tlakom, a ostatak pročisti kromatografijom na stupcu sa silika gelom i eluira gradijentom diklormetan:metanol (95:5 do 90:10), dajući još naslovnog spoja (30 g, ukupno).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,40 (2H, m), 1,74 (2H, m), 2,12 (2H, m), 2,54 (3H, s), 2,53 (2H, m), 3,32 (2H, m), 4,52 (1H, m), 7,68 (2H, m), 7,80 (2H, m).

LRMS: m/z 271 (MH^+).

Pripravak 10

Etil *egzo* 3-(1,3-diokso-1,3-dihidro-2*H*-izoindol-2-il)-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-karboksilat

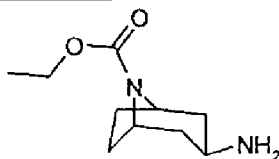


U otopinu naslovnog spoja iz Pripravka 9 (20 g, 7,4 mmol) u toluenu (200 ml) doda se etil klorformijat (22 ml, 0,2 mol). Ovu otopinu se 6 sati grije na $90\text{ }^{\circ}\text{C}$, zatim se smjesu ohladi, a otapalo otpari pod sniženim tlakom, dajući naslovni spoj u obliku krutine, 22,3 g.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,33 (3H, t), 1,62 (2H, m), 1,85 (2H, m), 2,06 (2H, m), 2,61 (2H, t), 4,21 (2H, m), 4,38 (2H, m), 4,68 (2H, m), 7,68 (2H, m), 7,80 (2H, m).

Pripravak 11

Etil *egzo*-3-amino-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-karboksilat

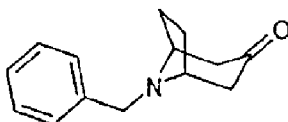


U otopinu naslovnog spoja iz Primjera 10 (22,4 g, 68,2 mmol) u etanolu (200 ml) doda se hidrazin hidrat (3,73 g, 74,6 mmol) zatim se ovu reakciju 1,75 sati grije pod refluksom. U ohlađenu smjesu doda se voda (500 ml), ovu otopinu se zakiseli koncentriranom klorovodičnom kiselinom (100 ml), talog odvoji filtriranjem, a vodeni filtrat zaluži do pH, upotrebljavajući natrij-karbonat. Ovu vodenu otopinu se ekstrahira diklormetanom (3 $\times$), prikupljene organske ekstrakte osuši (MgSO_4), filtrira i otpari pod sniženim tlakom, dajući naslovni spoj u obliku žutog ulja, 12,7 g.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,24 (3H, t), 1,40-1,60 (2H, m), 1,64 (2H, m), 1,85 (2H, m), 1,99 (2H, m), 2,41 (2H, bs), 3,20 (1H, m), 4,12 (2H, q), 4,28 (2H, bs).
LRMS: m/z 199 (MH^+).

Pripravak 12

8-Benzil-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-on

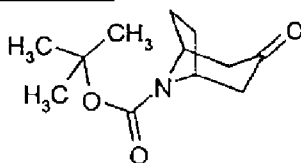


Otopina 2,5-dimetoksitetrahydrofurana (50 g, 378 mmol) u 0,025 M klorovodičnoj kiselini (160 ml) se 16 sati hladi na 0 °C. Doda se benzilamin hidroklorid (65 g, 453 mmol), ketomalonsku kiselinu (55 g, 377 mmol) i vodenu otopinu natrij-acetata (300 ml, 0,69 M), zatim se ovu reakciju 1 sat miješa na sobnoj temperaturi. Smjesu se još 90 minuta grije na 50 °C, zatim hladi u ledenoj kupelji uz zaluživanje do pH 12 2 M otopinom natrij-hidroksida. Slojeve se razdvoji, a vodenu fazu ekstrahira etil acetatom (3 $\times$). Prikupljene organske otopine se ispere vodom, osuši (MgSO_4), filtrira i otpari pod sniženim tlakom. Preostalo smeđe ulje se destilira pod sniženim tlakom (126 °C, pri 4 mbar) dajući naslovni spoj u obliku mutno bijele krutine, 37,81 g.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,64 (2H, m), 2,06-2,14 (2H, m), 2,18 (1H, s), 2,23 (1H, s), 2,68 (1H, m), 2,72 (1H, m), 3,48 (2H, s), 3,73 (2H, s), 7,20-7,29 (1H, m), 7,32 (2H, m), 7,42 (2H, d).
LRMS: m/z 216,3 (MH^+).

Pripravak 13

tert-Butil 3-okso-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-karboksilat

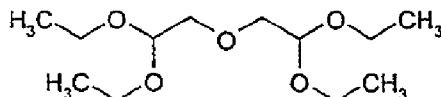


Smjesu naslovnog spoja iz Pripravka 12 (15,0 g, 69,7 mmol), di-*tert*-butil-dikarbonata (18,2 g, 83,4 mmol) i 20 % paladij-hidroksida na ugljiku, težinski, (3,0 g) u etil acetatu miješa se 4 sata na sobnoj temperaturi u atmosferi vodika, pod 2,0 bar. Ovu smjesu se filtrira kroz Arbocel[®], zatim se otapalo ukloni pod sniženim tlakom. Ostatak se pročisti kromatografijom na stupcu sa silika gelom i eluira gradijentom heksan:eter (100:0 do 50:50), dajući naslovni spoj u obliku bezbojnog ulja, koje se kristalizira pri stajanju, 16,2 g.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,48 (9H, s), 1,60-1,68 (2H, m), 2,00-2,11 (2H, m), 2,26-2,34 (2H, m), 2,48-2,82 (2H, m), 4,35-4,58 (2H, m).

Pripravak 14

2-(2,2-Dietoksietoksi)-1,1-dietoksietan

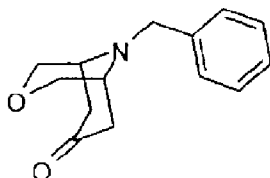


Glikolaldehid-dietilacetal (45,4 g, 338 mmol) se u kapima dodaje u miješanu otopinu natrij-hidrida (14,3 g, 60 % disperzija u mineralnom ulju, 357 mmol) u ksilenu (100 ml), zatim se reakciju 1 sat grije pod refluksom. Ovu reakcijsku smjesu se ohladi do sobne temperature, zatim se doda bromoacetaldehid-dietilacetal (100 g, 507 mmol). Dobivenu otopinu se 20 sati grije pod refluksom, zatim ohladi do sobne temperature. Otapalo se ukloni pod sniženim tlakom, a preostalu otopinu se destilira pod sniženim tlakom (80 °C, 8 mbara), dajući naslovni spoj u obliku bezbojnog ulja, 60,8 g.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,22 (12 sata, t), 3,55 (8H, m), 3,70 (4H, m), 4,60 (2H, t).
LRMS: m/z 269 (MH^+).

Pripravak 15

9-Benzil-3-oksa-9-azabicyklo[3.3.1]nonan-7-on

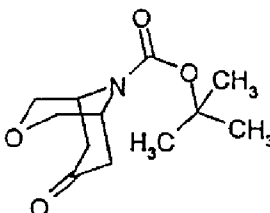


Otopinu naslovnog spoja iz Pripravka 14 (53,6 g, 214 mmol) u 0,025 M klorovodičnoj kiselini (90 ml) miješa se 16 sati na sobnoj temperaturi. Dodaju se benzilamin hidroklorid (30,7 g, 213 mmol), ketomalonska kiselina (16 g, 178 mmol) i otopina natrij-acetata (8 g, 97 mmol) u vodi (180 ml), zatim se reakcijsku smjesu 1 sat miješa na sobnoj temperaturi, a zatim 3 sata grije na 50 °C. Reakcijsku smjesu se hladi u ledenoj kupelji uz zaluživanje do pH 12 1 M otopinom natrij-hidroksida. Slojeve se razdvoji, a vodenu faza ekstrahira etil acetatom (2 x). Prikupljene organske otopine se ispere vodom, osuši (MgSO_4), filtrira i otpari pod sniženim tlakom, dajući naslovni spoj u obliku bijele krutine, 41,5 g.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ [ppm] 0,75 (2H, d), 1,38 (2H, m), 1,70 (2H, d), 2,19 (2H, d), 2,30 (2H, d), 2,45 (2H, s), 5,78 (1H, m), 5,83 (2H, t), 5,95 (2H, d).
LRMS: m/z 232,1 (MH^+).

Pripravak 16

terc-Butil 7-okso-3-oksa-9-azabicyklo[3.3.1]nonan-9-karboksilat

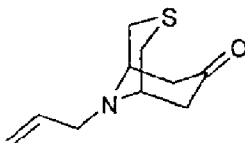


Smjesu naslovnog spoja iz Pripravka 15 (10 g, 43,2 mmol), 20 % paladij-hidroksida na ugljiku (2 g) i di-terc-butildikarbonata (11,32 g, 51,8 mmol) u etil acetatu (100 ml), hidrogenira se 16 sati na sobnoj temperaturi, pod tlakom od 2,8 bar vodika. Reakcijsku smjesu se filtrira kroz Arbocel[®], a otapalo ukloni pod sniženim tlakom. Ostatak se pročisti kromatografijom na stupcu sa silika gelom i eluira gradijentom diklormetan:metanola (98:2 do 94:6), dajući naslovni spoj u obliku bijele krutine, 9,80 g.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,25 (2H, m), 1,50 (9H, s), 2,50 (2H, m), 3,50 (2H, m), 3,75 (2H, m), 4,38 (1H, m), 4,45 (1H, m).
LRMS: m/z 264,0 (MH^+).

Pripravak 17

9-Alil-3-tia-9-azabicyklo[3.3.1]nonan-7-on



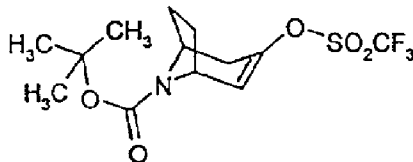
Otopinu tiodiglikolaldehid bis(dietilacetal) (30 g, 112,3 mmol) ("Carbohydr. Res.", 90(2), 309, (1981.)) u 0,025 M klorovodičnoj kiselini (90 ml) miješa se 1 sat na 100 °C. Otopinu se ohladi do sobne temperature, zatim se doda alilamin hidroklorid (13,65 g, 146 mmol), ketomalonsku kiselinu (16,4 g, 112,7 mmol) i natrij-acetat (5,1 g, 62 mmol) u vodi (180 ml). Reakcijsku smjesu se 16 sati miješa na sobnoj temperaturi, a zatim 2 sata grije na 50 °C. Reakcijsku smjesu se

hladi u ledenoj kupelji uz zaluživanje do pH 12 1 M otopinom natrij-hidroksida. Slojeve se razdvoji, a vodenu fazu ekstrahira etil acetatom (3 ×). Prikupljene organske otopine se ispere vodom, osuši (MgSO₄), filtrira i otpari pod sniženim tlakom. Ostatak se pročisti kromatografijom na stupcu sa silika gelom i eluira diklormetan:metanolom (99:1), dajući naslovni spoj u obliku ružičaste krutine, 6,41 g.

¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl₃): δ [ppm] 2,15 (2H, d), 2,30 (2H, d), 2,55 (2H, d), 3,15 (2H, d), 3,30 (2H, d), 3,50 (2H, s), 5,20 (2H, m), 5,65 (1H, m).

Pripravak 18

terc-Butil 3-[[[(trifluormetil)sulfonil]oksi]-8-azabicyklo[3.2.1]okt-2-en-8-karboksilat

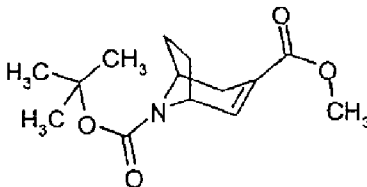


Doda se litij-diizopropilamin (2 M u heksanima, 36 ml, 71 mmol) u miješanoj otopini naslovnog spoja iz Pripravka 13 (13,41 g, 59 mmol) u tetrahidrofuranu, na -78 °C, zatim se reakcijsku smjesu 2 sata miješa. Otopinu *N*-(5-klor-2-piridil)triflimida (25,71 g, 65,45 mmol) se u kapima dodaje u tetrahidrofuranu (60 ml), zatim se reakcijsku smjesu 2 sata miješa na -78 °C, a zatim je se pusti neka se zagrije do sobne temperature. Ovu otopinu se raspodijeli između diklormetana i vode, slojeve razdvoji, a organsku fazu ispere slanom vodom, osuši (MgSO₄) i otpari pod sniženim tlakom. Ostatak se pročisti kromatografijom na stupcu s alkalnim aktiviranim aluminij-oksidiom i eluira gradijentom diklormetan:metanola (100:0 do 98:2), dajući naslovni spoj u obliku žutog ulja, 14,1 g.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,50 (9H, s), 1,70 (1H, bs), 1,90-2,10 (3H, bm), 2,25 (1H, bs), 3,00 (1H, m), 4,40 (2H, m), 6,10 (1H, s).
LRMS: m/z 357 (MH⁺).

Pripravak 19

8-(terc-Butil) 3-metil-8-azabicyklo[3.2.1]okt-2-en-3,8-dikarboksilat

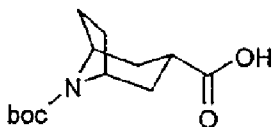


Smjesu naslovnog spoja iz Pripravka 18 (14,1 g, 39,4 mmol), paladij-acetata (270 mg), trifenilfosfina (620 mg, 2,37 mmol), trietilamina (11 ml, 78,9 mmol) i metanola (60 ml), miješa se 12 sati u *N,N*-dimetilformamidu (150 ml), na sobnoj temperaturi, u atmosferi ugljičnog monoksida. Ovu otopinu se raspodijeli između vode i etil acetata, zatim se vodeni sloj ekstrahira etil acetatom (3 ×). Prikupljene organske otopine se ispere vodom, zatim slanom vodom, osuši (MgSO₄), filtrira i otpari pod sniženim tlakom. Uljni ostatak se pročisti kromatografijom na stupcu sa silika gelom i eluira gradijentom diklormetan:metanola (100:0 do 95:5), dajući naslovni spoj u obliku crnog ulja, 10,4 g.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,45 (9H, s), 1,6 (1H, m), 1,95 (2H, m), 2,10 (1H, d), 2,15 (1H, m), 2,90 (1H, m), 3,70 (3H, s), 4,30-4,50 (2H, bm), 7,10 (1H, s).
LRMS: m/z 535,2 (MH⁺).

Pripravak 20

8-(terc-Butoksikarbonil)-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-egzo-karboksilna kiselina



Smjesu naslovnog spoja iz Pripravka 19 (10,4 g, 38,9 mmol) i Raney[®] nikla (4 g) u metanolu (70 ml), miješa se 7 sati pod tlakom vodika od 4,7 bar na sobnoj temperaturi. Reakcijsku smjesu se filtrira kroz Celite[®], a otapalo ukloni pod sniženim tlakom. Dobiveni bijeli ostatak miješa se 20 sati s natrij-hidroksidom (1,32 g, 33 mmol), vodom (10 ml) i tetrahidrofuranom (70 ml), na sobnoj temperaturi. Reakcijsku smjesu se raspodijeli između vode i diklormetana, slojeve

razdvoji, a vodenu fazu ekstrahira diklormetanom (2 ×). Prikupljene organske otopine se osuši (MgSO₄), filtrira i otpari pod sniženim tlakom.

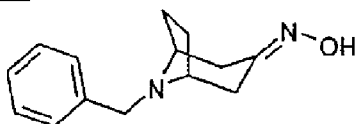
Ostatak se pročisti kromatografijom na stupcu sa silika gelom, upotrebljavajući kao eluens diklormetan:metanol (98:2) i dajući naslovni spoj u obliku bezbojnog ulja, 3,23 g.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,45 (9H, s), 1,65 (2H, m), 1,59 (2H, m), 1,90 (2H, m), 2,00 (2H, m), 2,82 (1H, m), 4,25 (2H, bd).

LRMS: m/z 279,0 (MNa⁺).

Pripravak 21

8-Benzil-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-on oksim



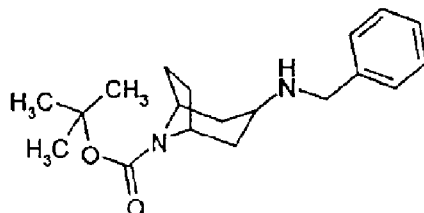
Smjesu naslovnog spoja iz Pripravka 12 (17,72 g, 82 mmol), hidroksilamin hidroklorida (5,72 g, 82 mmol) i piridina (7,2 ml, 89 mmol) grije se 20 sati pod refluksom u etanolu (500 ml). Reakcijsku smjesu se pusti neka se ohladi do sobne temperature, zatim je se razrijedi zasićenom otopinom natrij-karbonata. Smjesu se filtrira, a filtrat otpari pod sniženim tlakom. Ostatak se raspodijeli između diklormetana i vode, slojeve razdvoji, a vodeni sloj ekstrahira diklormetanom (2 ×). Prikupljene organske ekstrakte se ispere slanom vodom, osuši (MgSO₄), filtrira i otpari pod sniženim tlakom, dajući naslovni spoj u obliku blijedo smeđe krutine, 18,10 g.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,45-1,56 (1H, m), 1,60-1,67 (1H, m), 1,96-2,07 (2H, m), 2,12 (1H, m), 2,21 (1H, m), 2,57 (1H, m), 2,97 (1H, m), 3,32 (2H, m), 3,64 (2H, s), 7,06 (1H, s), 7,21-7,28 (1H, m), 7,32 (2H, m), 7,38 (2H, d).

LRMS: m/z 231,2 (MH⁺).

Pripravak 22

terc-Butil 3-endo-(benzilamino)-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-karboksilat

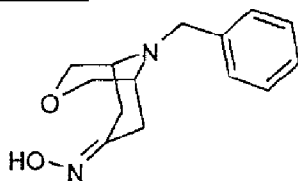


Otopinu naslovnog spoja iz Pripravka 13 (10,0 g, 44,4 mmol), benzilamina (4,85 ml, 49,7 mmol) i natrij-triacetoksiborhidrida (14,11 g, 66,6 mmol) se 16 sati miješa na sobnoj temperaturi u smjesi ledene octene kiseline i diklormetana (290 ml, 1:9). Otapala se otpari pod sniženim tlakom, a ostatak otopi u etil acetatu, ispere zasićenom otopinom natrij-karbonata, zatim vodom. Organsku otopinu se osuši (MgSO₄), filtrira i otpari pod sniženim tlakom. Ostatak se pročisti kromatografijom na stupcu sa silika gelom, upotrebljavajući kao eluens diklormetan:metanol:amonijak (98:2:0,25) i dajući naslovni spoj u obliku bijele krutine, 7,00 g.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,42-1,48 (11H, m), 1,52-1,61 (2H, m), 1,85-2,19 (5H, m), 2,95-3,03 (1H, m), 3,74 (2H, s), 4,03-4,23 (2H, m), 7,20-7,26 (1H, m), 7,26-7,32 (4H, m).

Pripravak 23

9-Benzil-3-oksa-6-azabicyklo[3.3.1]nonan-7-on oksim



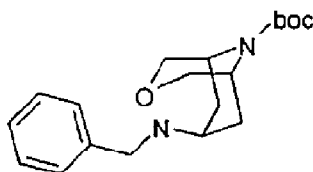
Otopinu naslovnog spoja iz Pripravka 15 (7 g, 30 mmol), hidroksilamin hidroklorida (2,31 g, 33 mmol) i piridina (3 ml, 37 mmol) u etanolu (300 ml) grije se 2 sata pod refluksom. Reakcijsku smjesu se pusti neka se ohladi do sobne temperature, zatim se doda zasićenu otopinu natrij-karbonata u vodi. Smjesu se filtrira, a otapalo ukloni pod sniženim

tlakom. Ostatak se raspodijeli između vode i diklormetana, zatim se razdvoji slojeve. Vodenu fazu se još ekstrahira diklormetanom (2 ×). Prikupljene organske otopine se ispere slanom vodom, osuši (MgSO₄), filtrira i otpari pod sniženim tlakom, dajući naslovni spoj u obliku blijedo smeđe krutine, 6,6 g.

- 5 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 2,25 (1H, s), 2,32 (1H, s), 2,40 (2H, m), 2,70 (2H, m), 2,90 (4H, s), 3,12 (1H, s), 3,18 (1H, s), 3,70 (2H, d), 3,78 (2H, d), 7,25-7,40 (10H, m).
LRMS: m/z 247,1 (MH⁺).

Pripravak 24

- 10 terc-Butil 7-endo-(benzilamino)-3-oksa-9-azabicyklo[3.3.1]nonan-9-karboksilat

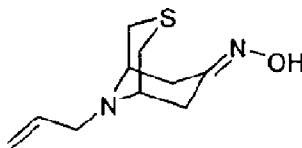


- 15 Smjesu naslovnog spoja iz Pripravka 16 (9,80 g, 40,6 mmol), benzilamina (5,32 ml, 48,7 mmol), natrij-triacetoksiborhidrida (12,9 g, 60,9 mmol) i ledene octene kiseline (2,5 ml) u diklormetanu (120 ml), miješa se 16 sati na sobnoj temperaturi. Reakcijsku smjesu se zaluzi do pH 8 zasićenom otopinom natrij-karbonata. Slojeve se razdvoji, a vodenu fazu ekstrahira diklormetanom (2 ×). Prikupljene organske otopine se ispere slanom vodom, osuši (MgSO₄), filtrira i otpari pod sniženim tlakom, dajući naslovni spoj u obliku ulja, 2,45 g.

- 20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,45 (9H, s), 1,75 (2H, d), 2,15 (2H, m), 2,72 (1H, m), 2,80 (1H, m), 3,58-3,72 (4H, m), 3,80 (2H, m), 3,95 (1H, d), 4,10 (1H, d), 7,18 (1H, m), 7,30 (4H, m).
LRMS: m/z 333,3 (MH⁺).

Pripravak 25

- 25 9-Alil-3-tia-9-azabicyklo[3,3,1]nonan-7-on oksim

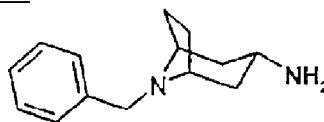


- 30 Naslovni spoj iz Pripravka 17 (6,4 g, 32,4 mmol), hidroksilamin hidroklorid (2,48 g, 37,7 mmol) i piridin (3,2 ml, 39 mmol) se 2 sata grije pod refluksom u etanolu (140 ml). Reakcijsku smjesu se pusti neka se ohladi do sobne temperature, zatim se otapalo ukloni pod sniženim tlakom. Ostatak se raspodijeli između zasićene otopine natrij-karbonata i diklormetana, zatim se slojeve razdvoji, a vodenu fazu ekstrahira diklormetanom (2 ×). Prikupljene organske otopine se ispere slanom vodom, osuši (MgSO₄), filtrira i otpari pod sniženim tlakom, dajući naslovni spoj u obliku smeđe krutine, 6,33 g.

- 35 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 2,15-2,45 4 (4H, m), 2,65 (1H, m), 3,1 (1H, d), 3,2-3,4 (6H, m), 5,1-5,3 (2H, m), 5,8 (1H, m), 8,0-8,6 (1H, bs).
LRMS: m/z 212,9 (MH⁺).

Pripravak 26

- 40 8-Benzil-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-egzo-amin

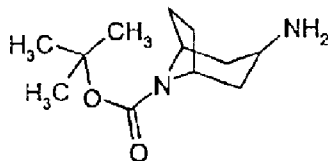


- 45 Otopinu naslovnog spoja iz Pripravka 21 (18,10 g, 79 mmol) u pentanolu (500 ml), grije se 2,5 sata pod refluksom, uz dodavanje natrija u dijelovima (22,0 g, 957 mmol). Reakcijsku smjesu se zatim 2 sata grije pod refluksom, zatim ohladi na 0 °C u ledenoj kupelji zatim se dodaje voda, sve dok ne prestane izdvajanje plinovitog vodika. Ovu smjesu se zakiseli 6 M klorovodičnom kiselinom, zatim se razdvoji faze. Organski sloj se ekstrahira 6 M klorovodičnom kiselinom (3 ×). Prikupljene organske ekstrakte se zaluzi do pH 12 natrij-hidroksidom u kuglicama (400 g), zatim se vodenu otopinu ekstrahira etil acetatom (3 ×). Prikupljene organske otopine se osuši (MgSO₄), filtrira i otpari pod sniženim tlakom, dajući naslovni spoj, 15,65 g.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,20-1,40 (2H, bm), 1,48 (2H, m), 1,58 (2H, d), 1,64-1,76 (2H, bm), 2,00 (2H, bm), 2,95 (1H, m), 3,19 (2H, bs), 3,57 (1H, s), 7,18-7,26 (1H, m), 7,30 (2H, m), 7,37 (2H, d).
LRMS: m/z 217,3 (MH^+).

5 Pripravak 27

terc-Butil 3-endo-amino-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-karboksilat

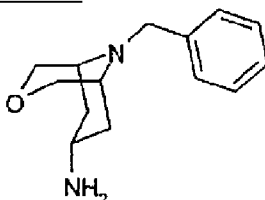


10 Smjesu naslovnog spoja iz Pripravka 22 (7,00 g, 22,1 mmol), amonij-formijata /7,00 g, 111 mmol) i 20 % paladij-hidroksida na ugljiku, težinski, (700 mg) u etanolu (200 ml), grije se na 50 °C sve dok ne prestane izdvajanje plina. Ohlađenu smjesu se filtrira kroz Arbocel[®], a filtrat otpari pod sniženim tlakom. Ostatak se pročisti kromatografijom na stupcu sa silika gelom, upotrebljavajući eluens s gradijentom diklormetan:metanol:0,88 amonijaka (98:2:0,25 do 95:5:0,5), dajući naslovni spoj u obliku bezbojnog ulja, 4,70 g.

15 LRMS: m/z 227,2 (MH^+).

Pripravak 28

9-Benzil-3-egzo-oksa-9-azabicyklo[3.3.1]non-7-il-amin



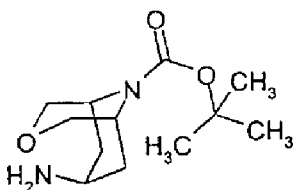
20

Naslovni spoj se dobiva (64 %) iz naslovnog spoja iz Pripravka 23, postupkom sličnim onom opisanom u Pripravku 26.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,70 (4H, m), 2,70 (2H, s), 3,70 (3H, m), 3,80-3,95 (6H, m), 7,20-7,40 (5H, m).
25 LRMS: m/z 233,1 (MH^+).

Pripravak 29

terc-Butil 7-endo-3-oksa-9-azabicyklo[3.3.1]nonan-9-karboksilat



30

Smjesu naslovnog spoja iz Pripravka 24 (2,45 g, 7,7 mmol) i 10 % paladija na ugljiku (300 mg) u etil acetatu (40 ml) hidrogenira se 26 sati na 50 °C, pod tlakom od 3,9 bar. Ohlađenu reakcijsku smjesu se filtrira kroz Arbocel[®], a otapalo ukloni pod sniženim tlakom. Ostatak se pročisti kromatografijom na stupcu sa silika gelom, upotrebljavajući kao eluens diklormetan:metanol:0,88 amonijak (79:20:1) i dajući naslovni spoj u obliku bezbojnog ulja, 1,44 g.

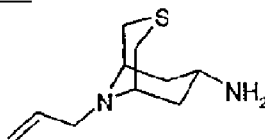
35

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,45 (9H, s), 1,55 (2H, m), 2,18-2,30 (2H, m), 3,0 (1H, m), 3,60-3,78 (4H, m), 3,97 (1H, m), 4,10 (1H, m).
LRMS: m/z 242,5 (MH^+).

40

Pripravak 30

9-Alil-3-tia-9-azabicyklo[3.3.1]non-7-il-egzo-amin

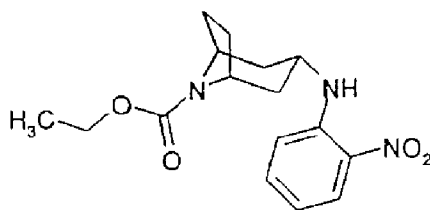


Naslovni spoj iz Pripravka 25 (5,33 g, 15,1 mmol) se 1 sat grije pod refluksom u pentanolu (200 ml), uz dodavanje natrija u dijelovima (5,8 g, 251,1 mmol). Reakcijsku smjesu se zatim još 2 sata grije pod refluksom, zatim ohladi na 0 °C u ledenoj kupelji i dodaje voda sve dok se izdvaja plinoviti vodik. Smjesu se zakiseli 6 M klorovodičnom kiselinom, slojeve razdvoji, a organsku fazu se ekstrahira 6 M klorovodičnom kiselinom (3 ×). Prikupljene vodene ekstrakte se zaluzi do pH 12 natrij-hidroksidom u kuglicama, zatim se tu otopinu ekstrahira diklormetanom (2 ×). Prikupljene organske slojeve se osuši (MgSO₄), filtrira i otpari pod sniženim tlakom, zatim suši smrzavanjem iz smjese voda/acetonitril, dajući naslovni spoj u obliku smeđeg praha, 4,73 g.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,30-1,70 (4H, m), 1,90 (2H, m), 2,10 (2H, d), 3,06-4,42 (6H, m), 4,62 (1H, m), 5,0-5,23 (2H, m), 5,80 (1H, m).
LRMS: m/z 199,1 (MH⁺).

Pripravak 31

Etil egzo-3-(2-nitroanilino)-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-karboksilat

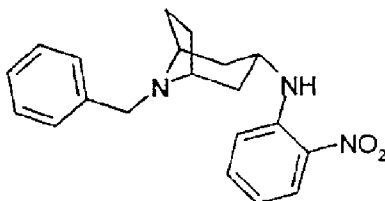


Smjesu naslovnog spoja iz Pripravka 11 (12,7 g, 64,1 mmol), kalij-karbonata (9,0 g, 65,1 mmol) i 1-fluor-2-nitrobenzena (7,44 ml, 70,5 mmol) u *N,N*-dimetilformamidu (30 ml), grije se 2,5 sata na 150 °C. Ohlađenu reakcijsku smjesu se koncentrira pod sniženim tlakom, a ostatak raspodijeli između vode i etil acetata. Faze se razdvoji, a organski sloj osuši (MgSO₄), filtrira i otpari pod sniženim tlakom. Sirovi produkt se pročisti kromatografijom na stupcu sa silika gelom, upotrebljavajući eluens s gradijentom diklormetan:metanola (100:0 do 98:2) i dajući naslovni spoj u obliku krutine, 16,9 g.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,32 (3H, t), 1,60-1,80 (4H, m), 2,13 (4H, m), 4,02 (1H, m), 4,19 (2H, q), 4,41 (2H, bs), 6,62 (1H, m), 6,86 (1H, d), 7,42 (1H, m), 7,90 (1H, d), 8,16 (1H, m).
LRMS: m/z 320 (MH⁺).

Pripravak 32

N-(8-Benzil-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-il)-egzo-*N*-(2-nitrofenil)amin

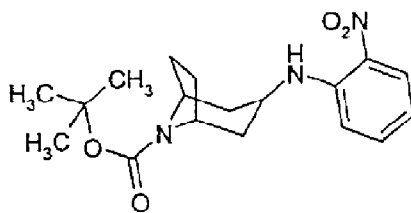


Naslovni spoj iz Pripravka 26 (8,47 g, 39 mmol), 1-fluor-2-nitrobenzen (4,55 ml, 43 mmol) i kalij-karbonat (5,50 g, 40 mmol) grije se 4,5 sata na 120 °C u *N,N*-dimetilformamidu. Reakcijsku smjesu se pusti neka se ohladi do sobne temperature, zatim je se koncentrira pod sniženim tlakom. Ostatak se otopi u etil acetatu i ispere vodom. Organski sloj se osuši (MgSO₄), filtrira i otpari pod sniženim tlakom. Ostatak se pročisti kromatografijom na stupcu sa silika gelom, upotrebljavajući kao eluens diklormetan:metanol:0,88 amonijak (98:2:0,25) i dajući naslovni spoj kao jarko narančastu/žutu krutinu, 8,80 g.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,66-1,80 (4H, m), 1,92-2,02 (2H, m), 2,08-2,20 (2H, m), 3,32 (2H, s), 3,60 (2H, s), 3,85 (1H, m), 6,60 (1H, m), 6,87 (1H, d), 7,20-7,28 (1H, m), 7,32 (2H, m), 7,38 (3H, m), 7,07 (1H, bd), 8,16 (1H, d).
LRMS: m/z 338,5 (MH⁺).

Pripravak 33

tert-Butil 3-endo-(2-nitroanilino)-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-karboksilat

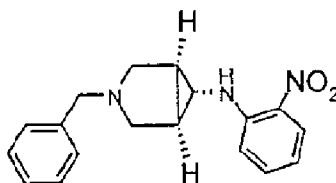


Smjesu naslovnog spoja iz Pripravka 27 (4,69 g, 20,7 mmol), 1-fluor-2-nitrobenzena (3,21 g, 22,7 mmol) i kalij-karbonata (3,21 g, 23,3 mmol) grije se 2 sata na 100 °C u *N,N*-dimetilformamidu (75 ml). Otapalo se ukloni pod sniženim tlakom, a ostatak raspodijeli između etil acetata i vode. Slojeve se razdvoji, a vodenu fazu ekstrahira etil acetatom. Organske otopine se osuši (MgSO₄), filtrira i otpari pod sniženim tlakom, dajući naslovni spoj u obliku jarko narančastog ulja, koje se kristalizira pri stajanju, 7,50 g.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,48 (9H, s), 1,80-1,87 (2H, m), 2,00-2,16 (4H, m), 2,16-2,41 (2H, m), 3,87-3,94 (1H, m), 4,14-4,39 (2H, m), 6,60-6,74 (1H, m), 6,69-6,74 (1H, d), 7,39-7,45 (1H, m), 8,16-8,21 (1H, d), 8,68-8,77 (1H, m).

Pripravak 34

N-[(1*R*,5*S*)-3-Benzil-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-il]-*N*-(2-nitrofenil)amin

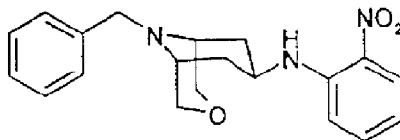


Kalij-karbonat (4,59 g, 33,2 mmol) i 1-fluor-2-nitrobenzen (1,87 g, 13,3 mmol) doda se u otopinu (1*R*,5*S*)-3-benzil-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-ilamina (Međunarodni patent WO 9318001) (2,50 g, 13,3 mmol) u *N,N*-dimetilformamidu (40 ml), zatim se reakcijsku smjesu 18 sati miješa na 130 °C. Ohlađenu smjesu se filtrira, a filtrat koncentrira pod sniženim tlakom. Ostatak se raspodijeli između etil acetata i vode, faze razdvoji, a vodenu fazu ekstrahira etil acetatom (3 ×). Prikupljene organske otopine se ispere slanom vodom, osuši (MgSO₄), filtrira i otpari pod sniženim tlakom. Preostalo smeđe ulje se pročisti kromatografijom na stupcu sa silika gelom, upotrebljavajući eluens s gradijentom pentan:etil acetata (95:5 do 90:10) i dajući naslovni spoj u obliku narančaste kristalne pjene, 3,11 g.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,64 (2H, s), 2,54 (2H, m), 2,96 (1H, s), 3,18 (2H, m), 3,62 (2H, s), 6,68 (1H, m), 7,19 (1H, m), 5,29 (5H, m), 7,43 (1H, m), 7,96 (1H, bs), 8,16 (1H, m).
LRMS: *m/z* 309,8 (MH⁺).

Pripravak 35

N-(9-Benzil-3-oksa-9-azabicyklo[3.3.1]non-7-il)-*N*-(2-nitrofenil)-egzo-amin

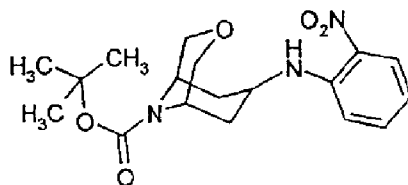


Naslovni spoj se dobiva (63 %) u obliku jarko narančaste/žute krutine iz spoja iz Pripravka 28, prema postupku opisanom u Pripravku 32.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,90-2,10 (4H, m), 1,90 (2H, s), 3,82 (2H, d), 3,90 (2H, s), 3,97 (2H, d), 4,90 (1H, m), 7,00 (1H, d), 7,30 (1H, m), 7,35 (2H, m), 7,40 (3H, m), 8,00 (1H, d), 8,18 (1H, d).
LRMS: *m/z* 354,1 (MH⁺).

Pripravak 36

tert-Butil 7-endo-(2-nitroanilino)-3-oksa-9-azabicyklo[3.3.1]nonan-9-karboksilat

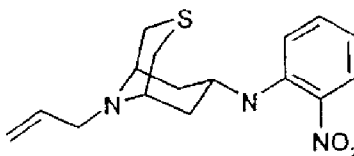


Naslovni spoj se dobiva u obliku žuto narančastog ulja (99 %) iz naslovnog spoja iz Pripravka 29 i 1-fluor-2-nitrobenzena, prema postupku opisanom u Pripravku 32.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,50 (9H, s), 1,80 (2H, m), 2,38 (2H, m), 3,75 (2H, m), 3,85 (2H, m), 3,95 (1H, m), 4,10 (1H, m), 4,18 (1H, m), 6,60 (1H, m), 6,80 (1H, d), 7,40 (1H, m), 8,18 (1H, d), 9,22 (1H, d).
LRMS: m/z 364,1 (MH⁺).

Pripravak 37

N-(9-*alil*-3-*tia*-9-azabicyklo[3.3.1]non-7-il)-N-(2-nitrofenil)-*egzo*-amin



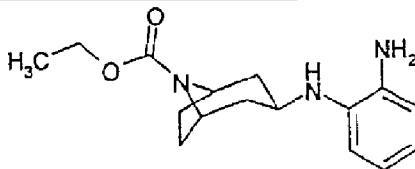
Naslovni spoj se dobiva u obliku žuto narančastog ulja (53 %) iz naslovnog spoja iz Primjera 30 i 1-fluor-2-nitrobenzena, prema postupku opisanom u Primjeru 32.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,90 (2H, m), 2,10-2,32 (4H, m), 3,25 (2H, s), 3,40 (4H, m), 5,11-5,3 (2H, m), 5,80 (2H, m), 6,62 (1H, m), 7,0 (1H, d), 7,40 (1H, m), 7,91 (1H, d), 8,15 (1H, d).

LRMS: m/z 320,3 (MH⁺).

Pripravak 38

Etil 3-*egzo*-(2-aminoanilino)-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-karboksilat



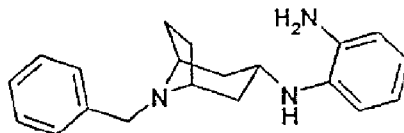
Smjesu naslovnog spoja iz Pripravka 31 (16,9 g, 52,9 mmol) i 10 % paladija na ugljiku (2,0 g) u metanolu (50 ml) i etil acetatu (300 ml), hidrogenira se 15 sati pod tlakom od 1 bar vodika, na sobnoj temperaturi. Reakcijsku smjesu se filtrira kroz Arbocel[®], a filtrat se otpari pod sniženim tlakom, dajući naslovni spoj u obliku tamne krutine, 14,7 g.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,30 (3H, t), 1,43-1,63 (2H, m), 1,79 (2H, m), 2,00-2,18 (4H, m), 3,18-3,35 (2H, bs), 3,78 (1H, m), 4,15 (2H, q), 4,39 (2H, bs), 6,65-6,80 (4H, m).

LRMS: m/z 290 (MH⁺).

Pripravak 39

N¹-(8-Benzil-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-il)-*egzo*-1,2-benzendiamin



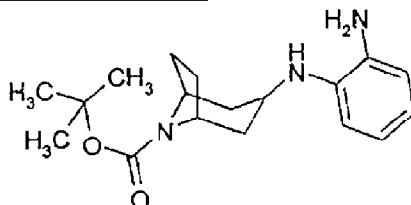
Smjesu naslovnog spoja iz Pripravka 32 (8,80 g, 26 mmol) i 10 % paladija na ugljiku (1,0 g) u etil acetatu (300 ml) i metanolu (50 ml), miješa se 3 sata pod tlakom vodika od 1 bar i na sobnoj temperaturi. Reakcijsku smjesu se filtrira kroz Arbocel[®], a filtrat ukloni pod sniženim tlakom, dajući naslovni spoj u obliku tamno smeđeg ulja, 7,23 g.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,59 (2H, m), 1,67-1,76 (2H, m), 1,92-2,02 (2H, m), 2,06-2,15 (2H, m), 3,27 (3H, m), 3,52-3,67 (3H, m), 6,60-6,72 (3H, m), 6,78 (1H, m), 7,20-7,28 (1H, m), 7,32 (2H, m), 7,38 (2H, d).

LRMS: m/z 308,6 (MH⁺).

Pripravak 40

N-endo-(2-Aminofenil)-*N*-(8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-il)amin



5

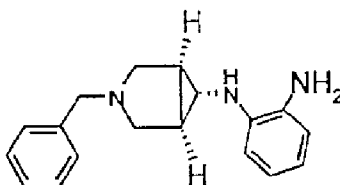
Kositar(II)-klorid dihidrat (25,0 g, 111 mmol) dodaje se u pet jednakih dijelova u 5 g otopine naslovnog spoja iz Pripravka 33 (7,50 g, 21,6 mmol) u etanolu (200 ml), tijekom 25 minuta, zatim se smjesu 2 sata grije pod refluksom. Ohlađenu smjesu se koncentrira pod sniženim tlakom, a ostatak reagira s 6 M otopinom natrij-hidroksida dok se ne zaluži. Doda se etil acetat, smjesu se filtrira kroz Celite[®], a slojeve razdvoji. Organsku fazu se osuši (MgSO₄), filtrira i otpari pod sniženim tlakom, dajući naslovni spoj u obliku bezbojnog ulja, 3,10 g.

10

LRMS: m/z 218,3 (MH⁺).

Pripravak 41

N-(2-Aminofenil)-*N*-(3-benzil-3-azabicyklo[3.2.1]heks-6-il)amin



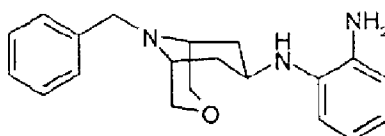
20

Željezni prah (2,44 g, 43,6 mmol) i kalcij-klorid (269 mg, 2,42 mmol) doda se u otopinu naslovnog spoja iz Pripravka 34 (1,50 g, 4,85 mmol), zatim se reakcijsku smjesu 18 sati grije pod refluksom. Ohlađenu smjesu se filtrira kroz Celite[®], ispere etanolom, filtrira, otpari pod sniženim tlakom i azeotropira toluenom. Ostatak se pročisti kromatografijom na stupcu sa silika gelom upotrebljavajući kao eluens diklormetan:metanol:0,88 amonijak (97,5:2,5:0,25) i dajući naslovni spoj u obliku tamno smeđeg ulja, 751 mg.

25

Pripravak 42

*N*¹-(9-Benzil-3-oksa-9-azabicyklo[3.3.1]non-7-il)-1,2-egzo-benzendiamin



30

Smjesu naslovnog spoja iz Pripravka 23 (4 g, 11 mmol) i 10 % paladija na ugljiku (0,5 g) u etil acetatu (69 ml) hidrogenira se 4 sata na sobnoj temperaturi pod tlakom od 1 bar vodika. Reakcijsku smjesu se filtrira kroz Arbocel[®], a otapalo ukloni pod sniženim tlakom, dajući naslovni spoj u obliku bijele krutine, 2,87 g.

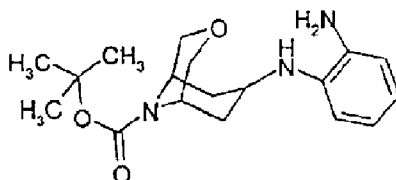
35

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,80 (2H, m), 2,08 (2H, m), 2,78 (2H, s), 3,17 (1H, s), 3,30 (2H, s), 3,80 (2H, d), 3,90 (2H, s), 3,95 (2H, d), 4,60 (1H, m), 6,65 (1H, m), 6,70 (1H, m), 6,80 (2H, m), 7,25 (1H, m), 7,30 (2H, m), 7,40 (2H, d).

LRMS: m/z 323,7 i 325,3 (MH⁺).

Pripravak 43

terc-Butil 7-*endo*-(2-aminoanilino)-3-oksa-9-azabicyklo[3.3.1]nonan-9-karboksilat

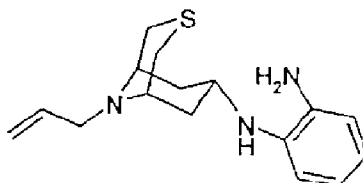


Naslovni spoj se dobiva u obliku tamno smeđeg ulja (97 %) iz naslovnog spoja iz Pripravka 36, prema postupku opisanom u Peparatu 42.

- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,00 (2H, bs), 1,50 (9H, s), 1,60 (1H, s), 1,85 (2H, d), 2,15-2,32 (2H, m), 3,70-3,85 (5H, m), 4,00 (1H, bs), 4,10 (1H, bs), 6,62 (2H, m), 6,70 (1H, m), 6,78 (1H, m).
LRMS: m/z 334,1 (MH^+).

Pripravak 44

- 10 N^1 -(9-Alil-3-tia-9-azabicyklo[3.3.1]non-7-il)-1,2-egzo-benzendiamin

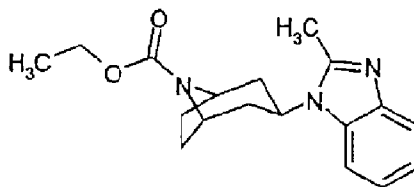


- 15 Smjesu naslovnog spoja iz Pripravka 37 (3,9 g, 12,211 mmol), željeznog praha (10 g) i ledene octene kiseline (10 ml) grije se 1 sat pod refleksom u smjesi voda:etanol (2:1, 150 ml). Reakcijsku smjesu se pusti neka se ohladi do sobne temperature, zaluži 1 M otopinom natrij-hidroksida i razrijedi etil acetatom. Smjesu se filtrira, razdvoji slojeve, a vodenu fazu ekstrahira etil acetatom (3 x). Prikupljene organske otopine se ispere slanom vodom, osuši (MgSO_4), filtrira i otpari pod sniženim tlakom, dajući naslovni spoj u obliku smeđeg ulja, 3,7 g.

- 20 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,77 (2H, m), 2,10-2,25 (4H, m), 2,45-3,20 (3H, bs), 3,20-3,45 (6H, m), 5,10-5,30 (2H, m), 5,40 (1H, m), 5,80 (1H, m), 6,60-6,85 (4H, m).
LRMS: m/z 290,1 (MH^+).

Pripravak 45

- 25 Etil 3-egzo-(2-metil-2H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-karboksilat

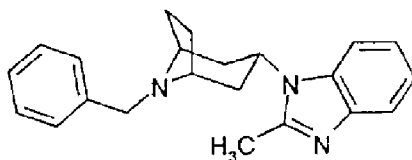


- 30 Otopinu naslovnog spoja iz Pripravka 38 (14,7 g, 50,8 mmol) u trietil ortoacetatu (200 ml) grije se 18 sati pod refleksom. Ohlađenu reakcijsku smjesu se otpari pod sniženim tlakom, dajući naslovni spoj u obliku smeđeg ulja koje se kristalizira pri stajanju, 15,9 g.

- 35 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,19-1,31 (2H, m), 1,40 (3H, m), 1,82 (4H, m), 2,20 (2H, m), 2,62 (3H, s), 4,31 (2H, m), 4,57 (2H, bs), 4,74 (1H, m), 7,18 (2H, m), 7,49 (1H, m), 7,64 (1H, m).
LRMS: m/z 314 (MH^+).

Pripravak 46

- 1-(8-Benzil-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-il-egzo-2-metil-1H-benzimidazol

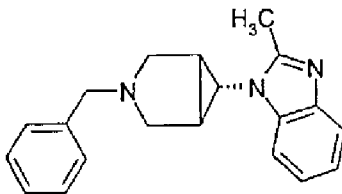


- 40 Smjesu naslovnog spoja iz Pripravka 39 (17,00 g, 55 mmol) se 16 sati grije pod refleksom u trietil ortoacetatu (250 ml), zatim ohladi. Otpari se višak ortoacetata pod sniženim tlakom, zatim se ostatak i 4-toluensulfonsku kiseline (3,00 g) grije 18 sati pod refleksom u toluenu (250 ml). Ohlađenu smjesu se otpari pod sniženim tlakom, ostatak suspendira u diklormetanu, zatim ispere zasićenom otopinom natrij-karbonata, vodom i slanom vodom. Organsku otopinu se osuši (MgSO_4), filtrira i otpari pod sniženim tlakom, dajući naslovni spoj, 18,32 g.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,65-1,74 (2H, m), 1,74-1,82 (2H, m), 2,14-2,28 (2H, m), 2,58-2,72 (5H, m), 3,40 (2H, bs), 3,66 (2H, s), 4,56 (1H, m), 7,16-7,32 (3H, m), 7,37 (2H, m), 7,47 (2H, d), 7,66 (2H, m).
LRMS: m/z 331,9 (MH^+).

Pripravak 47

1-(3-Benzil-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-il)-2-metil-1H-benzimidazol

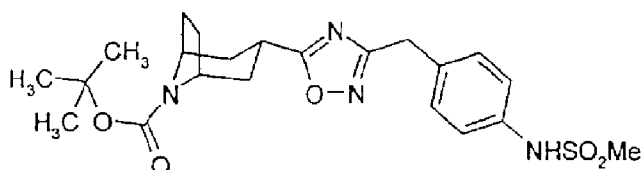


Otopinu naslovnog spoja iz Pripravka 41 (751 mg, 2,69 mmol) i acetanhidrida (10 ml), miješa se 18 sati na 130 °C. Ohlađenu otopinu se zaluzi do pH 8 zasićenom vodenom otopinom natrij-bikarbonata, zatim se ovu smjesu ekstrahira etil acetatom (3 ×). Prikupljene organske ekstrakte se ispere slanom vodom, osuši (MgSO_4), filtrira i otpari pod sniženim tlakom. Preostalo smeđe ulje se pročisti kromatografijom na stupcu sa silika gelom, upotrebljavajući kao eluens diklormetan:metanol:0,880 amonijak (97,5:2,5:0,25) i dajući naslovni spoj u obliku smeđeg ulja, 200 mg.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 2,02 (2H, s), 2,60 (5H, m), 3,34 (2H, m), 3,59 (1H, s), 3,66 (2H, s), 7,18-7,43 (8H, m), 7,64 (1H, m).
LRMS: m/z 304,0 (MH^+).

Pripravak 48

terc-Butil 3-(3-egzo-{4-[(metilsulfonyl)amino]benzil}-1,2,4-oksadiazol-5-il)-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-karboksilat

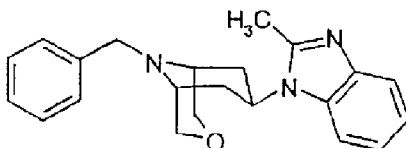


Otopina naslovnog spoja iz Pripravka 20 (1,0 g, 3,91 mmol) u diklormetanu (10 ml) reagira s *N*-etil-diizopropilaminom (815 μl , 4,69 mmol). Doda se bis(tetrametilen)fluorformamidinij heksafluorofosfat (1,48 g, 4,68 mmol), zatim se otopinu 1 sat miješa na sobnoj temperaturi. Doda se *N*-hidroksi-2-{4-[(metilsulfonyl)amino]fenil}etanimidinsku kiselinu ("J. Med. Chem.", 36(11), 1529, (1993.))(1,14 g, 4,69 mmol) i *N*-etil-diizopropilamin (680 μl , 3,91 mmol), dobivenu otopinu se 48 sati miješa na sobnoj temperaturi, a zatim zagrije na 50 °C, kako bi se koncentriralo otopinu. Doda se dioksan (20 ml), otopinu se 3 sata grije na 120 °C, ohladi do sobne temperature, razrijedi etil acetatom i zaluzi s 10 % vodenom otopinom natrij-bikarbonata. Slojeve se razdvoji, a vodenu fazu ekstrahira etil acetatom, zatim se prikupljene organske otopine osuši (MgSO_4), filtrira i otpari pod sniženim tlakom. Ostatak se pročisti kromatografijom na stupcu sa silika gelom, upotrebljavajući kao eluens diklormetan:metanol (98:2) i dajući naslovni spoj u obliku ulja, 1,48 g.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,45 (9H, s), 1,65 (3H, m), 1,75 (3H, m), 1,95-2,10 (6H, m), 3,65 (2H, s), 4,00 (2H, s), 6,90 (1H, bs), 7,20 (2H, d), 7,30 (2H, m).

Pripravak 49

9-Benzil-7-(2-metil-egzo-1H-benzimidazol-1-il)-3-oksa-7-azabicyklo[3.3.1]nonan



Smjesu naslovnog spoja iz Pripravka 42 (2,87 g, 8,9 mmol) u trietil ortoacetatu (20 ml) grije se 8 sati pod refluksom. Ohlađenu reakcijsku smjesu se otpari pod sniženim tlakom. Uljni ostatak se pročisti kromatografijom na stupcu sa silika gelom, upotrebljavajući kao eluens etil acetat:pentan (20:80) i dajući naslovni spoj u obliku žutog ulja, 1,47 g.

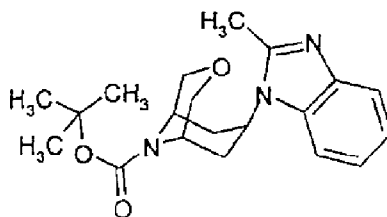
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,78 (2H, m), 1,90 (3H, s), 2,05 (2H, m), 2,75 (2H, s), 3,80 (2H, d), 3,90 (2H, s), 3,95 (2H, d), 4,60 (1H, m), 6,60 (2H, m), 6,80 (1H, d), 6,90 (1H, m), 7,23 (1H, m), 7,30 (2H, m), 7,38 (2H, m).

LRMS: m/z 348,1 (MH⁺).

Pripravak 50

terc-Butil 7-(2-metil-endo-1H-benzimidazol-1-il)-3-oks-9-azabicyklo[3.3.1]nonan-9-karboksilat

5



Otopinu naslovnog spoja iz Pripravka 43 (1,88 g, 5,6 mmol) u trietil ortoacetatu (20 ml) grije se 7 sati pod refluksom. Ohlađenu smjesu se koncentrira pod sniženim tlakom, a ostatak ponovo otopi u toluenu (250 ml). Doda se 4-toluensulfonsku kiselinu (300 mg, 1,57 mmol), zatim se reakcijsku smjesu 2 sata grije pod refluksom, zatim ohladi. Otapalo se otpari pod sniženim tlakom, ostatak suspendira u etil acetatu i ispere 10 % vodenom otopinom natrij-bikarbonata. Organski sloj se osuši (Na₂S₂O₄), filtrira i otpari pod sniženim tlakom, dajući naslovni spoj, 1,64 g.

Nađeno: C, 67,00; H, 7,67; N, 11,64 %.

C₂₀H₂₇N₃O₃ zahtijeva: C, 67,20; H, 7,67; N, 11,64 %.

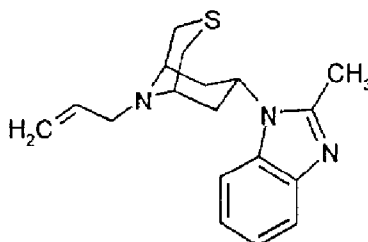
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,30 (9H, s), 2,30 (2H, m), 2,55 (3H, s), 2,60 (2H, m), 3,62-3,80 (4H, m), 4,12 (1H, m), 4,25 (1H, d), 4,40 (1H, d), 7,20 (2H, m), 7,65 (2H, m).

LRMS: m/z 358,2 (MH⁺).

Pripravak 51

9-Alil-7-(2-metil-egzo-1H-benzimidazol-1-il)-3-tia-9-azabicyklo[3.3.1]nonan

20



Otopinu naslovnog spoja iz Pripravka 44 (3,68 g, 12,21 mmol) grije se 16 sati pod refluksom u trietil ortoacetatu (20 ml). Višak trietil ortoacetata se otpari pod sniženim tlakom. Dobiveno ulje se pročisti kromatografijom na stupcu sa silika gelom, upotrebljavajući kao eluens diklormetan:metanol (99,5:1). Produkt se suspendira u toluenu (80 ml), doda se *para*-toluensulfonsku kiselinu (katalitička količina), zatim se smjesu 3 sata grije pod refluksom, zatim ohladi i koncentrira pod sniženim tlakom. Ostatak se otopine u etil acetatu i ispere zasićenom vodenom otopinom natrij-bikarbonata, vodom i slanom vodom. Organski sloj se osuši (MgSO₄), filtrira i otpari pod sniženim tlakom, dajući naslovni spoj u obliku žuto smeđe krutine, 1,25 g.

Nađeno: C, 67,81; H, 7,44; N, 12,86 %.

C₁₈H₂₃N₃S·0,35H₂O zahtijeva: C, 67,61; H, 7,47; N, 13,14 %.

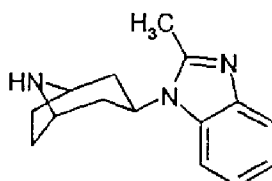
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,50 (2H, m), 2,25 (2H, d), 2,63 (3H, s), 2,80-2,90 (2H, m), 3,30-3,60 (6H, m), 5,10-5,40 (2H, m), 5,85 (1H, m), 6,75 (1H, m), 7,20 (2H, m), 7,60 (1H, m), 7,71 (1H, M).

LRMS: m/z 314 (MH⁺).

Pripravak 52

egzo 1-(8-Azabicyklo[3.2.1]okt-3-il)-2-metil-1H-benzimidazol

40



Smjesu naslovnog spoja iz Pripravka 45 (1,3 g, 4,15 mmol) u klorovodičnoj kiselini (6 M, 30 ml) grije se 10 sati na 120 °C. Ohlađenu reakcijsku smjesu se zaluži otopinom natrij-hidroksida (15 %), zatim se tu otopinu ekstrahira diklormetanom (4 ×). Prikupljene organske slojeve se osuši (MgSO₄), filtrira i otpari pod sniženim tlakom. Sirovi produkt se pročisti kromatografijom na stupcu sa silika gelom, upotrebljavajući kao eluens diklormetan:metanol:0,88 amonijak (95:5:0,5) i dajući naslovni spoj u obliku krutine, 620 mg.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,64-1,98 (6H, m), 2,49 (2H, m), 2,59 (3H, s), 3,66 (2H, m), 4,50 (1H, m), 7,12 (2H, m), 7,51 (1H, m), 7,63 (1H, m).
LRMS: m/z 242 (MH⁺).

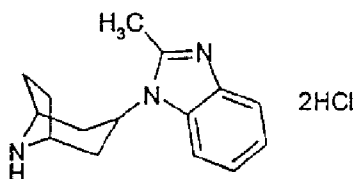
Alternativni postupak

Amonij-formijat (2,82 g, 44,8 mmol) doda se naslovnom spoju iz Pripravka 46 (2,84 g, 8,6 mmol) i paladij-hidroksidu (2,0 g) u etanolu (60 ml). Ovu smjesu grije se 1,5 sata pod refluksom, zatim se reakcijsku smjesu pusti neka se ohladi do sobne temperature i filtrira kroz Arbocel[®]. Otapalo se otpari pod sniženim tlakom, a ostatak pročisti kromatografijom na stupcu sa silika gelom, upotrebljavajući kao eluens diklormetan:metanol:0,88 amonijak (98:2:0,25), dajući naslovni spoj, 1,74 g.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,74-1,87 (4H, m), 1,90-2,02 (2H, m), 2,53 (2H, m), 2,63 (3H, s), 3,76 (2H, bm), 4,56 (1H, m), 7,13-7,25 (2H, m), 7,52-7,57 (1H, m), 7,64-7,71 (1H, m).
LRMS: m/z 242,1 (MH⁺).

Pripravak 53

endo 1-(8-Azabicyklo[3.2.1]okt-3-il)-2-metil-1H-benzimidazol dihidroklorid

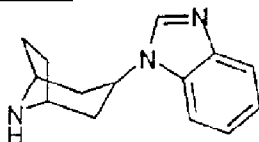


Otopinu naslovnog spoja iz Pripravka 40 (2,0 g, 9,2 mmol) i trietil ortoacetata (50 ml) se 1 sat grije pod refluksom, na 150 °C. Ohlađenu smjesu se koncentrira pod sniženim tlakom. Ostatak se otopine u etil acetatu i ispere zasićenom vodenom otopinom natrij-karbonata, zatim vodom. Organsku otopinu se osuši (MgSO₄), filtrira i otpari pod sniženim tlakom. Ostatak se otopine u 50 ml 2,25 klorovodične kiseline u metanolu, zatim je se grije 24 sata pod refluksom. Otapalo se ukloni pod sniženim tlakom, dajući naslovni spoj u obliku mutno bijele krutine, 1,05 g.

¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ [ppm] 2,20-2,42 (6H, m), 2,71-2,84 (2H, m), 2,80 (3H, s), 4,21-4,27 (2H, m), 4,94-5,06 (1H, m), 7,50-7,55 (2H, m), 7,68-7,74 (1H, m), 7,75 (1H, m).

Pripravak 54

endo 1-(8-Azabicyklo[3.2.1]okt-3-il)-1H-benzimidazol

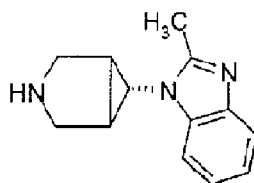


Otopinu naslovnog spoja iz Pripravka 40 (1,10 g, 5,06 mmol) u 30 ml trietil ortoformijata se 3 sata grije pod refluksom. Otapalo se ukloni pod sniženim tlakom, a ostatak se 1 sat grije pod refluksom u 30 ml smjese dioksan:koncentrirana klorovodična kiselina (2:1). Otapalo se ukloni pod sniženim tlakom. Ostatak se zaluži zasićenom otopinom natrij-karbonata, zatim se ekstrahira diklormetanom (3 ×). Prikupljene organske otopine se osuši (MgSO₄), filtrira i otpari pod sniženim tlakom. Ostatak se pročisti kromatografijom na stupcu sa silika gelom, upotrebljavajući kao eluens diklormetan:metanol:0,88 amonijak (98:2:0,25) i dajući naslovni spoj kao gumu, 540 mg.

LRMS: m/z 228 (MH⁺).

Pripravak 55

1-(3-Azabicyklo[3.1.0]heks-6-il)-2-metil-1H-benzimidazol

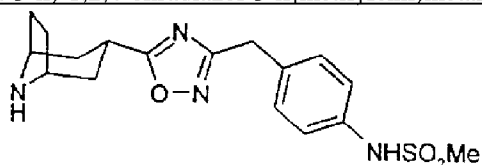


Smjesa naslovnog spoja iz Pripravka 47 (200 mg, 0,70 mmol), amonij-formijata (1,4 g, 22,2 mmol) i 10 % paladija na ugljiku (90 mg) u metanolu (10 ml) grije se 2 sata pod refluksom. Ohlađenu reakcijsku smjesu se filtrira kroz Celite®, ispere s još metanola. Filtrat se otpari pod sniženim tlakom, dajući žuto ulje. Ovaj sirovi produkt se pročisti kromatografijom na stupcu sa silika gelom upotrebljavajući kao eluens diklormetan:metanol:0,88 amonijak (95:5:1) i dajući naslovni spoj, 56 mg.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 2,12 (2H, m), 2,63 (4H, m), 3,02 (1H, m), 3,18 (2H, d), 3,50 (1H, s), 7,22 (2H, m), 7,42 (1H, m), 7,66 (1H, m).
LRMS: m/z 214,5 (MH⁺).

Pripravak 56

N-(4-{[5-egzo-(8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-il)-1,2,4-oksadiazol-3-il]metil}fenil)metansulfonamid

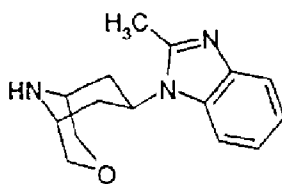


Otopinu naslovnog spoja iz Pripravka 48 (1,48 g, 3,20 mmol) u 4 M klorovodičnoj kiselini u dioksanu (15 ml), miješa se 2 sata na sobnoj temperaturi. Otapalo se otpari pod sniženim tlakom, a uljasti ostatak se raspodijeli između diklormetana i otopine natrij-karbonata. Razdvoji se faze, a vodeni sloj se ekstrahira diklormetanom (2 ×). Prikupljene organske otopine se osuši (MgSO₄), filtrira i otpari pod sniženim tlakom. Ostatak se pročisti kromatografijom na stupcu sa silika gelom, upotrebljavajući eluens s gradijentom diklormetan:metanola:0,88 amonijak (98:2:0 do 89:10:1) i dajući naslovni spoj u obliku smeđe krutine, 375 mg.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,70 (4H, m), 1,90 (6H, m), 3,00 (3H, s), 3,30 (1H, m), 3,58 (1H, bs), 3,62 (1H, m), 4,00 (2H, s), 7,15 (2H, d), 7,30 (2H, m).
LRMS: m/z 363,1 (MH⁺).

Pripravak 57

7-(egzo-2-Metil-1H-benzimidazol-1-il)-3-oksa-9-azabicyklo[3.3.1]nonan



Amonij-formijat (1 g, 15,8 mmol) doda se naslovnom spoju iz Pripravka 49 (1,12 g, 3,2 mmol) i paladij-hidroksida (0,1 g) u etanolu (50 ml), zatim se smjesu 2 sata grije pod refluksom. Reakcijsku smjesu se pusti neka se ohladi do sobne temperature, pa se filtrira kroz Arbocel®. Otapalo se otpari pod sniženim tlakom, a ostatak se pročisti kromatografijom na stupcu sa silika gelom, upotrebljavajući eluens s gradijentom diklormetan:metanola:0,88 amonijak (97:3:0 do 89:5:1) i dajući naslovni spoj, 651 mg.

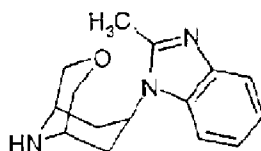
Nađeno: C, 67,86; H, 7,79; N, 15,47 %.

C₁₅H₁₉N₂O·0,5H₂O zahtijeva: C, 67,64; H, 7,57; N, 15,78 %.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 2,10 (2H, m), 2,65 (3H, s), 2,80 (2H, m), 3,18 (2H, s), 3,90-4,00 (4H, m), 5,07 (1H, m), 7,18 (2H, m), 7,60 (1H, d), 7,70 (1H, d).
LRMS: m/z 258,2 (MH⁺).

Pripravak 58

7-endo-(2-Metil-1H-benzimidazol-1-il)-3-oksa-9-azabicyklo[3.3.1]nonan



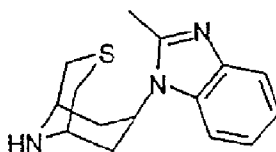
Otopinu naslovnog spoja iz Pripravka 50 (1,64 g, 4,59 mmol) i 4 M klorovodične kiseline u dioksanu (15 ml) miješa se 1 sat na sobnoj temperaturi. Otapalo se otpari pod sniženim tlakom, a ostatak zaluži do H 8 zasićenom otopinom natrij-karbonata u vodi. Vodeni sloj se ekstrahira diklormetanom (2 ×). Prikupljene organske otopine se ispere slanom vodom, osuši (MgSO₄), filtrira i otpari pod sniženim tlakom, dajući naslovni spoj u obliku tamne krutine, 1,08 g.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 2,20 (2H, m), 2,60 (2H, m), 2,65 (3H, s), 3,25 (2H, m), 3,72 (4H, m), 4,70 (1H, m), 7,20 (2H, m), 7,70 (1H, m), 7,75 (1H, m).

LRMS: m/z 258,1 (MH⁺).

Pripravak 59

7-(egzo-2-Metil-1H-benzimidazol-1-il)-3-tia-9-azabaiciklo[3.3.1]nonan



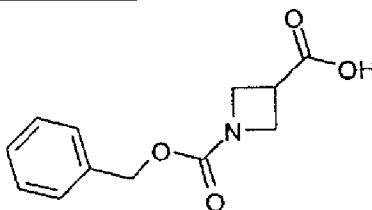
Tris(dibenzilidenacetone)dipaladij (176 mg, 0,192 mmol) i 1,4-bis(difenilfosfino) butan (82 mg, 0,192 mmol) se 30 minuta miješa u tetrahidrofuranu. Doda se otopinu naslovnog spoja iz Pripravka 51 (1,2 g, 3,80 mmol) i 2-merkaptobenzojeve kiseline (0,70 g, 4,6 mmol) u tetrahidrofuranu (10 ml), zatim se otopinu 16 sati miješa, a zatim otpari pod sniženim tlakom. Crvenu krutinu se pročisti kromatografijom na stupcu sa silika gelom, upotrebljavajući kao eluens diklormetan:metanol (97:3). Ovaj produkt se otopi u diklormetanu i ispere zasićenom otopinom natrij-bikarbonata, zatim vodom i slanom vodom. Organski sloj se osuši (MgSO₄), filtrira i otpari pod sniženim tlakom, dajući naslovni spoj u obliku žuto smeđe krutine, 0,66 g.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 2,05 (2H, m), 2,52 (2H, d), 2,63 (3H, s), 2,83 (2H, m), 3,30 (2H, d), 3,60 (2H, s), 6,70 (1H, m), 7,1-7,23 (2H, m), 7,60 (1H, m), 7,70 (1H, m).

LRMS: m/z 274,3 (MH⁺).

Pripravak 60

1-[(Benziloksi)karbonil]-3-azetidinkarboksilna kiselina



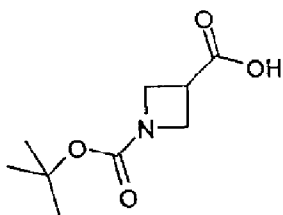
Otopinu 3-azetidinkarboksilne kiseline (0,50 g, 4,9 mmol), trimetilsilil klorida (1,25 ml, 9,8 mmol) i N-etildiizopropilamina (2,20 ml, 12,6 mmol) grije se 20 min pod refluksum u diklormetanu (20 ml). Reakcijsku smjesu se ohladi u ledenoj kupelji, zatim se doda benzil klorformijat (0,92 ml, 6,4 mmol). Smjesu se 72 sata miješa na sobnoj temperaturi, prije nego što reagira sa zasićenom otopinom natrij-bikarbonata u vodi. Slojeve se razdvoji, a vodenu fazu zakiseli do pH 2 2 M klorovodičnom kiselinom, zatim ekstrahira etil acetatom (3 ×). Prikupljene organske ekstrakte se osuši (MgSO₄), filtrira i otpari pod sniženim tlakom, dajući naslovni spoj u obliku smeđeg ulja, 1,01 g.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 3,44 (1H, m), 4,21 (4H, d), 5,09 (2H, s), 7,28-7,41 (5H, m).

LRMS: m/z 253,1 (MNH₄⁺).

Pripravak 61

1-(tert-Butoksikarbonil)-3-azetidinkarboksilna kiselina

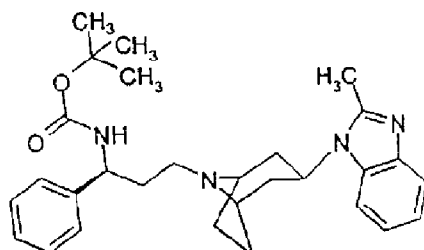


Di-*tert*-butildikarbonat (3,02 g, 13,8 mmol) doda se uz miješanje u suspenziju 3-azetidinkarboksilne kiseline (1 g, 10 mmol) i kalij-karbonata (1,8 g, 13 mmol) u vodi (18 ml) i dioksanu (18 ml), na 0 °C, zatim se pusti neka se smjesa zagrije do sobne temperature. Smjesu se 15 sati miješa, zatim koncentrira pod sniženim tlakom. Ostatak se zakiseli do pH 4 1 M limunskom kiselinom i ekstrahira diklormetanom (3 ×). Prikupljene organske ekstrakte se ispere vodom, zatim slanom vodom, osuši (MgSO₄), filtrira, a otapalo otpari pod sniženim tlakom, dajući naslovni spoj u obliku bijele krutine, 2,1 g.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,44 (9H, s), 3,38 (1H, m), 4,14 (4H, m).
LRMS: m/z 200 (MH⁺).

Pripravak 62

tert-Butil (1*S*) 3-[*egzo* 3-(2-metil-1*H*-benzimidazol-1-il)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-il]-1-fenilpropilkarbamat

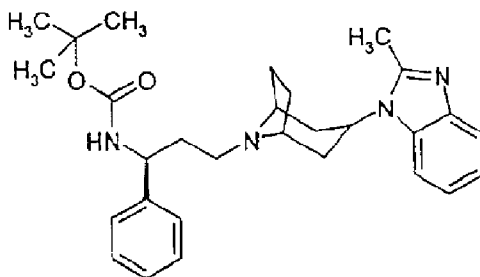


Natrij-triacetoksiborhidrid (395 mg, 1,86 mmol) i ledenu octenu kiselinu (75 mg, 1,25 mmol) doda se u otopinu naslovnog spoja iz Pripravka 52 (300 mg, 1,24 mmol) i 7 (341 mg, 1,37 mmol) u diklormetanu (10 ml), zatim se ovu reakcijsku smjesu 18 sati miješa na sobnoj temperaturi. Smjesu se zaluži 10 % vodenom otopinom natrij-karbonata, zatim je se ekstrahira diklormetanom (2 ×). Prikupljene organske ekstrakte se ispere slanom vodom, osuši (MgSO₄), filtrira i otpari pod sniženim tlakom, dajući naslovni spoj u obliku bijele pjene, 444 mg.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,37 (9H, s), 1,72 (4H, m), 1,88 (1H, m), 1,98-2,15 (3H, m), 2,50 (2H, t), 2,62 (5H, m), 3,39 (1H, m), 3,45 (1H, m), 4,55 (1H, m), 4,87 (1H, s), 6,50 (1H, m), 7,20 (2H, m), 7,25 (1H, m), 7,36 (4H, m), 7,58 (1H, m), 7,66 (1H, d).
LRMS: m/z 475 (MH⁺).

Pripravak 63

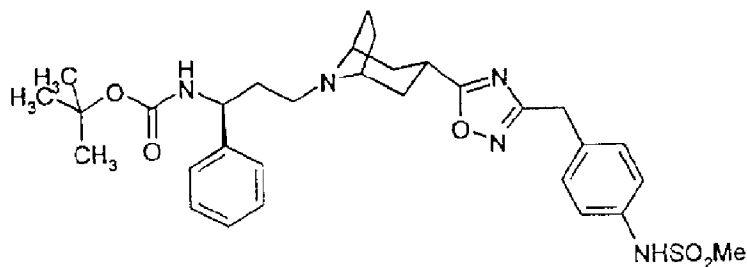
tert-Butil (1*S*) 3-[*endo* 3-(2-metil-1*H*-benzimidazol-1-il)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-il]-1-fenilpropilkarbamat



Otopinu naslovnih spojeva iz Pripravka 7 (480 mg, 1,93 mmol) i 53 (600 mg, 1,91 mmol) i natrij-triacetoksiborhidrida (600 mg, 2,83 mmol) miješa se 30 minuta u 30 ml smjese ledene octene kiseline i diklormetana (1:9), na sobnoj temperaturi. Otapala se ukloni pod sniženim tlakom, a ostatak zaluži s 6 M NaOH, zatim ekstrahira diklormetanom (3 ×). Prikupljene organske ekstrakte se osuši (MgSO₄), filtrira i otpari pod sniženim tlakom, dajući naslovni spoj u obliku pjene, 900 mg.
LRMS: m/z 475,1 (MH⁺).

Pripravak 64

tert-Butil (1*S*)-3-[3-*egzo*-(3-{4-[(metilsulfonil)amino]benzil}-1,2,4-oksadiazol-5-il)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-il]-1-fenilpropilkarbamat



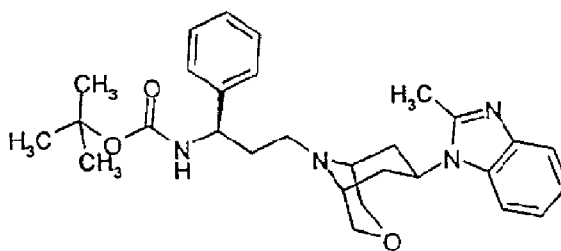
Naslovni spoj se dobiva iz naslovnih spojeva iz Pripravka 7 i 56, postupkom sličnim onom opisanom u Pripravku 62.

Sirovi produkt se pročisti kromatografijom na stupcu sa silika gelom, upotrebljavajući eluens s gradijentom diklormetan:metanola (99:1 do 98:2) i dajući naslovni spoj u obliku bijele pjene, 392 mg.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,38 (9H, s), 1,55 (5H, bs), 1,70-2,10 (12 sata, m), 2,35 (3H, m), 3,00 (3H, s), 3,19 (1H, m), 3,25 (1H, m), 3,37 (1H, m), 4,00 (2H, s), 7,10-7,30 (9H, m).

Pripravak 65

tert-Butil (1*S*)-3-[7-(*egzo*-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-3-oksa-9-azabicyklo[3.3.1]non-9-il]-1-fenilpropilkarbamat



Naslovni spoj se dobiva u obliku bijele krutine (90 %) iz naslovnih spojeva iz Pripravka 7 i 57 postupkom iz Pripravka 64.

Nađeno: C, 69,10; H, 7,91; N, 10,40 %.

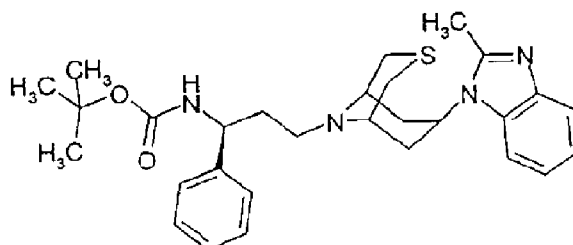
C₂₉H₃₈N₄O₃·0,8H₂O zahtijeva: C, 68,97; H, 7,90; N, 10,37 %.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,40 (9H, s), 1,78 (2H, m), 1,90-2,08 (2H, m), 2,62 (3H, s), 2,65-2,95 (6H, m), 3,92 (2H, m), 4,05 (2H, m), 4,90 (1H, s), 5,65 (1H, m), 6,15 (1H, d), 7,18 (2H, m), 7,25-7,38 (5H, m), 7,42 (1H, d), 7,70 (1H, d).

LRMS: m/z 491,2 (MH⁺).

Pripravak 66

tert-Butil (1*S*)-3-[7-(*egzo*-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-3-tia-9-azabicyklo[3.3.1]non-9-il]-1-fenilpropilkarbamat



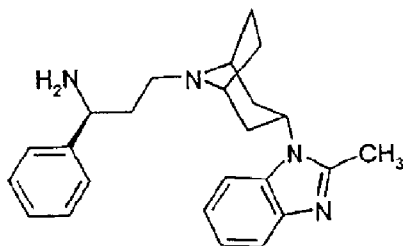
Naslovni spoj se dobiva u obliku bijele krutine (77 %) iz naslovnih spojeva iz Pripravka 7 i 59 postupkom iz Pripravka 64.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,4 (9H, s), 1,80-2,0 (4H, m), 2,36 (2H, t), 2,64 (3H, s), 2,70-2,90 (4H, m), 3,35 (2H, s), 3,45 (2H, T), 4,90 (1H, bs), 6,0 (1H, bs), 6,75 (1H, M), 7,20 (2H, m), 7,25-7,40 (5H, m), 7,55 (1H, d), 7,70 (1H, d).

LRMS: m/z 507,1 (MH^+).

Pripravak 67

(1S) 3-[egzo 3-(2-Metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-il]-1-fenilpropilamin



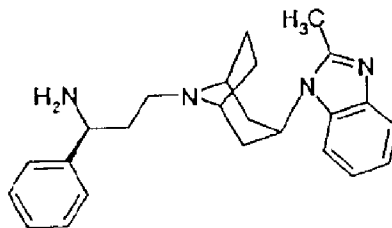
Otopinu naslovnog spoja iz Pripravka 62 (1,00 g, 2,1 mmol) i trifluoroctene kiseline (8 ml) u diklormetanu (20 ml) miješa se 60 sati na sobnoj temperaturi. Otapalo se koncentrira pod sniženim tlakom, a ostatak reagira sa zasićenom vodenom otopinom natrij-karbonata. Vodenu smjesa se ekstrahira diklormetanom (3 ×), zatim se prikupljene organske ekstrakte ispere slanom vodom, osuši ($MgSO_4$), filtrira i otpari pod sniženim tlakom, dajući naslovni spoj, 600 mg.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 1,60-1,84 (6H, m), 1,92 (2H, m), 2,01-2,14 (2H, bm), 2,51 (3H, m), 2,54-2,66 (4H, m), 3,44 (2H, m), 4,17 (1H, m), 4,52 (1H, m), 7,18 (2H, m), 7,22-7,28 (1H, m), 7,31-7,41 (4H, m), 7,47-7,53 (1H, m), 7,64-7,69 (1H, m).

LRMS: m/z 375,6 (MH^+).

Pripravak 68

(1S) 3-endo 3-(2-Metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-il]-1-fenilpropilamin

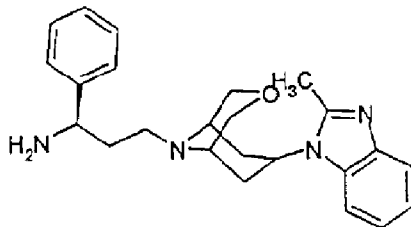


Otopinu naslovnog spoja Preparata 63 (900 mg, 1,90 mmol) miješa se 1 sat na 40 °C u smjesi diklormetan:trifluoroctena kiseline (4:1). Otapala se ukloni pod sniženim tlakom, ostatak zaluži zasićenom otopinom natrij-karbonata i ekstrahira diklormetanom (3 ×). Prikupljene organske ekstrakte se osuši ($MgSO_4$), filtrira i otpari pod sniženim tlakom, dajući naslovni spoj u obliku pjene, 330 mg.

LRMS: m/z 375,2 (MH^+).

Pripravak 69

(1S)-3-[7-endo-(2-Metil-1H-benzimidazol-1-il)-3-oksa-9-azabicyklo[3.3.1]non-9-il]-1-fenil-1-propanamin

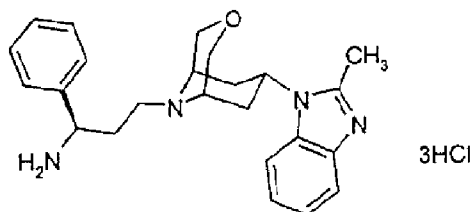


Smjesu naslovnih spojeva iz Pripravka 58 (500 mg, 1,94 mmol) i 7 (533 mg, 2,13 mmol), natrij-triacetoksiborhidrida (618 mg, 2,91 mmol) i ledene octene kiseline (115 ml) u diklormetanu (10 ml) miješa se 24 sata na sobnoj temperaturi. Reakcijsku smjesu se razrijedi zasićenom vodenom otopinom natrij-karbonata, zatim se razdvoji faze. Vodeni sloj se ekstrahira diklormetanom (2 ×), a prikupljene organske ekstrakte se ispere slanom vodom, osuši (Na_2SO_4), filtrira i otpari pod sniženim tlakom. Dobivenu smeđu pjenu miješa se 1 sat u 4 M klorovodičnoj kiselini u dioksanu (20 ml). Višak otapala se otpari pod sniženim tlakom, a ostatak se ekstrahira diklormetanom (3 ×). Prikupljene organske otopine se ispere slanom vodom, osuši (Na_2SO_4), filtrira i otpari pod sniženim tlakom, dajući naslovni spoj u obliku smeđe krutine, 729 mg.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,90 (2H, m), 2,30 (2H, m), 2,60 (2H, m), 2,64 (3H, s), 2,80 (2H, m), 3,00 (2H, m), 3,40 (2H, d), 3,70 (2H, m), 3,90 (2H, m), 4,07 (1H, t), 4,80 (1H, m), 7,20 (2H, m), 7,25 (1H, m), 7,35 (4H, m), 7,68 (1H, m), 7,78 (1H, m).
LRMS: m/z 391,1 (MH^+).

Pripravak 70

(1S)-3-[7-(egzo-2-Metil-1H-benzimidazol-1-il)-3-oksa-9-azabicyklo[3.3.1]non-9-il]-1-fenil-1-propanamin trihidroklorid

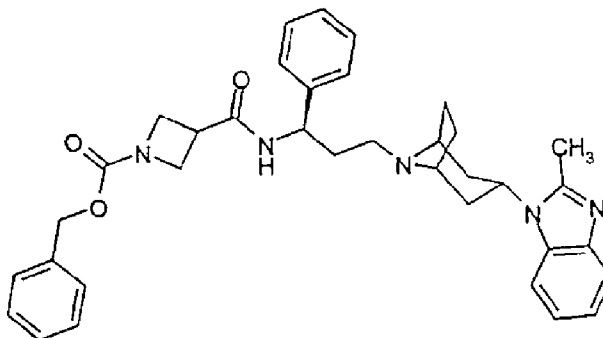


Otopinu naslovnog spoja iz Pripravka 65 (1,10 g, 2,24 mmol) u 4 M klorovodičnoj kiselini u dioksanu (10 ml) miješa se 1 sat. Otapalo se otpari pod sniženim tlakom, dajući naslovni spoj u obliku bijele krutine, 1,30 g.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] 2,45-2,70 (3H, m), 2,92 (3H, s), 3,40 (4H, m), 3,72 (1H, m), 3,83 (1H, m), 3,95-4,10 (2H, m), 4,30 (1H, d), 4,45 (2H, m), 5,82 (1H, m), 7,35-7,55 (5H, m), 7,60 (2H, d), 7,80 (1H, d), 8,80 (2H, bs), 9,20 (1H, d), 12,28 (1H, bs).
LRMS: m/z 391,2 (MH^+).

Pripravak 71

Benzil 3-[(1S)-3-[3-egzo-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-il]-1-fenilpropil]amino) karbonil]-1-azetidin karboksilat

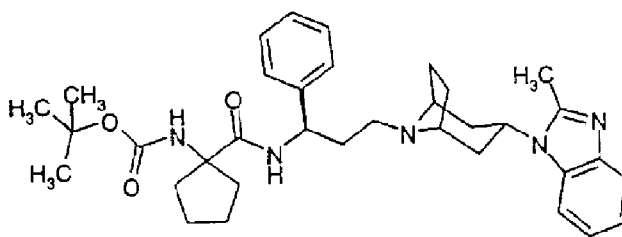


Otopinu naslovnog spoja iz Pripravka 67 (222 mg, 0,59 mmol) u diklormetanu (45 ml) doda se naslovnom spoju iz Pripravka 60 (136 mg, 0,58 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-karbodiimid hidrokloridu (136 mg, 0,71 mmol), *N*-etil-diizopropilaminu (108 μl , 0,62 mmol) i 1-hidroksibenzotriazol hidratu (88 mg, 0,65 mmol) u diklormetanu (5 ml). Reakcijsku smjesu se 20 sati miješa na sobnoj temperaturi. Otapalo se otpari pod sniženim tlakom, a ostatak otopi u etil acetatu, ispere vodom, slanom vodom, osuši (MgSO_4), filtrira i otpari pod sniženim tlakom. Preostalu blijedo smeđu krutinu se pročisti kromatografijom na stupcu sa silika gelom, upotrebljavajući kao eluens diklormetan:metanol:0,880 amonijak (95:5:0,5) i dajući naslovni spoj u obliku bijele krutine, 279 mg.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,62-1,72 (2H, bm), 1,76 (2H, m), 1,94-2,18 (3H, m), 2,44-2,58 (3H, m), 2,58-2,68 (4H, m), 3,21-3,32 (1H, m), 3,44 (2H, m), 4,08-4,17 (2H, bm), 4,55 (1H, m), 5,08 (2H, s), 5,24 (1H, m), 7,08-7,24 (3H, m), 7,28-7,41 (9H, m), 7,46-7,54 (1H, m), 7,63-7,72 (1H, m).
LRMS: m/z 592,6 (MH^+).

Pripravak 72

tert-Butil 1-[(1S)-3-egzo-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-il]-1-fenilpropil]amino) karbonil]ciklopentilkarbamat



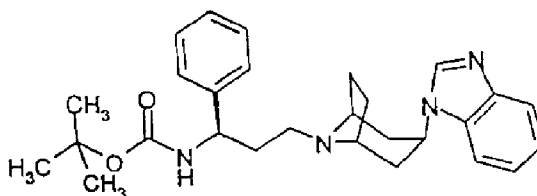
Naslovni spoj dobiva se u obliku bijele krutine (85 %) iz naslovnog spoja iz Pripravka 67 i 1-[(*tert*-butoksikarbonil)amino]ciklopentankarboksilne kiseline ("J. Med. Chem.", 14, 904, (1971.)), postupkom opisanim u Pripravku 71.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,42 (9H, s), 1,54-1,86 (10H, m), 1,90-2,20 (5H, m), 2,20-2,37 (2H, bm), 2,37-2,64 (7H, m), 3,41 (2H, bs), 4,52 (1H, m), 4,77 (1H, bm), 5,16 (1H, m), 7,14-7,22 (2H, m), 7,30-7,38 (4H, m), 7,42-7,58 (2H, bm), 7,64-7,71 (1H, m).

LRMS: m/z 586,1 (MH⁺).

Pripravak 73

tert-Butil (1*S*)-3-*endo*-[3-(1*H*-benzimidazol-1-*il*)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-*il*]-1-fenilpropilkarbamat

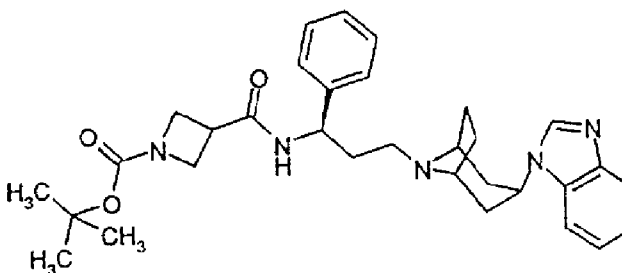


Smjesu naslovnih spojeva iz Pripravka 7 (592 mg, 2,37 mmol) i 54 (540 mg, 2,37 mmol) i natrij-triacetoksiborhidrida (750 mg, 3,54 mmol) miješa se 30 minuta u 25 ml smjese ledena octena kiselina:diklormetan (1:9), na sobnoj temperaturi. Otapa se ukloni pod sniženim tlakom, ostatak suspendira u zasićenoj otopini natrij-karbonata i ekstrahira diklormetanom (3 ×). Prikupljene organske ekstrakte se osuši (MgSO₄), filtrira i otpari pod sniženim tlakom. Ostatak se pročisti kromatografijom na stupcu sa silika gelom, upotrebljavajući kao eluens diklormetan:metanol:0,88 amonijak (98:2:0,25) i dajući naslovni spoj u obliku pjene, 750 mg.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,35-1,48 (9H, m), 1,60-1,71 (2H, m), 1,87-2,16 (6H, m), 2,29-2,37 (2H, m), 2,69-2,81 (2H, m), 3,32-3,39 (1H, m), 3,42-3,47 (1H, m), 3,68-3,76 (1H, m), 4,69-4,82 (1H, m), 4,82-4,95 (1H, m), 6,63-6,73 (1H, m), 7,23-7,39 (7H, m), 7,39-7,53 (1H, m), 7,77-7,82 (1H, m), 8,05 (1H, s).

Pripravak 74

tert-Butil 3-[(1*S*)-3-*endo*-[3-(1*H*-benzimidazol-1-*il*)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-*il*]-1-fenilpropil}amino) karbonil]-1-azetidinkarboksilat



Otopinu naslovnog spoja iz Pripravka 73 (750 mg, 1,63 mmol) se 5 sati miješa na sobnoj temperaturi u smjesi diklormetan:trifluorooctena kiselina (4:1) (20 ml). Otapa se ukloni pod sniženim tlakom, ostatak zaluži zasićenom otopinom natrij-hidrogenkarbonata i ekstrahira diklormetanom (3 ×). Prikupljene organske ekstrakte se osuši (MgSO₄), filtrira i otpari pod sniženim tlakom. Ostatak se pročisti kromatografijom na stupcu sa silika gelom, upotrebljavajući kao eluens diklormetan:metanol:0,880 amonijak (98:1:0,25) i dajući naslovni spoj u obliku pjene, 480 mg.

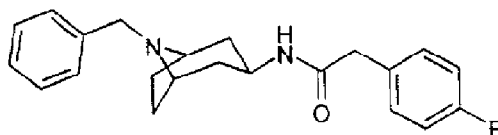
Smjesu ovog međuproduktnog amina (480 mg, 1,33 mmol), naslovnog spoja iz Pripravka 61 (250 mg, 1,33 mmol) i 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimid hidroklorida (280 mg, 1,46 mmol), miješa se 1 sat na sobnoj temperaturi u diklormetanu (10 ml). Otapa se ukloni pod sniženim tlakom, ostatak otopi u etil acetatu i ispere zasićenom otopinom

natrij-hidrogenkarbonata i vodom. Organsku otopinu se osuši (MgSO_4), filtrira i otpari pod sniženim tlakom. Ostatak se pročisti kromatografijom na stupcu sa silika gelom, upotrebljavajući kao eluens dihlometan:metanol:0,880 amonijak (98:2:0,25) i dajući naslovni spoj u obliku pjene, 730 mg.

- ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,42 (9H, s), 1,60-1,69 (2H, m), 1,69-2,10 (6H, m), 2,29-2,35 (2H, m), 2,55-2,74 (2H, m), 3,13-3,26 (1H, m), 3,34-3,40 (2H, m), 4,02-4,18 (4H, m), 4,66-4,76 (1H, m), 5,19-5,26 (1H, m), 7,00-7,13 (1H, bs), 7,23-7,32 (5H, m), 7,32-7,45 (3H, m), 7,77-7,82 (1H, m), 8,06 (1H, s).
LRMS: m/z 544,4 (MH^+).

10 Pripravak 75

N-(8-Benzil-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-il)-3-egzo-(4-fluorfenil)propanamid

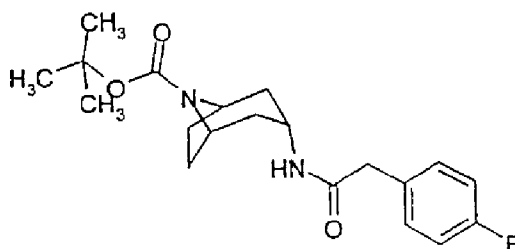


- Naslovni spoj iz Primjera 26 (2,0 g, 9,2 mmol) doda se u 4-fluorfeniloctenu kiselinu (1,42 g, 9,2 mmol), *N*-etil-diizopropilamin (1,6 ml, 9,2 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-karbodiimid hidroklorid (1,77 g, 9,2 mmol) i 1-hidroksibenzotriazol hidrat (1,41 g, 9,2 mmol) u diklormetanu (20 ml). Reakcijsku smjesu se 16 sati miješa na sobnoj temperaturi, zatim se doda zasićenu vodenu otopinu natrij-karbonata (30 ml). Slojeve se razdvoji, a vodenu fazu se ekstrahira diklormetanom (2 $\times$). Prikupljene organske ekstrakte se ispere vodom, osuši (MgSO_4), filtrira i otpari pod sniženim tlakom. Ostatak se pročisti kromatografijom na stupcu sa silika gelom, upotrebljavajući eluens s gradijentom diklormetan:metanola:0,880 amonijak (98:2:0 do 95,5:4:0,5) i dajući naslovni spoj u obliku bijele krutine, 1,04 g.

- ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,40 (2H, m), 1,70 (2H, d), 1,75 (2H, m), 2,02 (2H, m), 3,18 (2H, s), 3,50 (4H, s), 4,10 (1H, m), 7,00 (2H, m), 7,15-7,32 (7H, m).
LRMS: m/z 353,1 (MH^+).

25 Pripravak 76

tert-Butil 3-endo-{[2-(4-fluorfenil)acetil]amino}-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-karboksilat

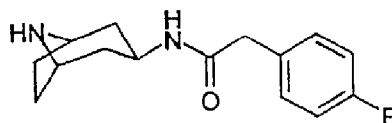


- Naslovni spoj dobiva se (86 %) u obliku bijele krutine iz naslovnog spoja iz Pripravka 27 i 4-fluorfeniloctene kiseline, postupkom sličnim onom opisanom u Pripravku 75.

- ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,10-1,30 (2H, m), 1,38-1,60 (11H, m), 1,83 (2H, m), 2,0-2,30 (2H, bm), 3,56 (2H, s), 4,0-4,20 (3H, m), 5,70 (1H, m), 7,10 (1H, m), 7,20-7,30 (3H, m).
LRMS: m/z 385,3 (MH^+).

40 Pripravak 77

N-(8-Azabicyklo[3.2.1]okt-3-il)-3-egzo-(4-fluorfenil)propanamid

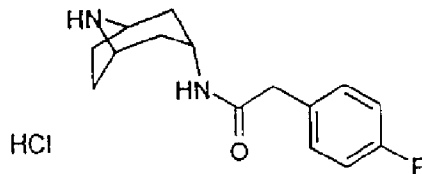


- Smjesu naslovnog spoja iz Pripravka 75 (2,69 g, 7,63 mmol) i 10 % paladija na ugljiku (0,5 g) u etil acetatu (30 ml), hidrogenira se 48 sati na 50 °C pod tlakom od 3,4 bar. Reakcijsku smjesu se filtrira kroz Arbocel[®], a filtrat se ukloni pod sniženim tlakom, dajući naslovni spoj u obliku bijele krutine, 1,69 g.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,30 (2H, m), 1,65-1,80 (4H, m), 1,80-2,20 (5H, m), 3,55 (2H, s), 4,15 (1H, m), 5,20 (1H, d), 7,00 (2H, m), 7,20 (2H, m).
LRMS: m/z 263,2 (MH^+).

5 Pripravak 78

N-(8-Azabicyklo[3.2.1]okt-3-il)-3-*endo*-(4-fluorfenil)propanamid hidroklorid



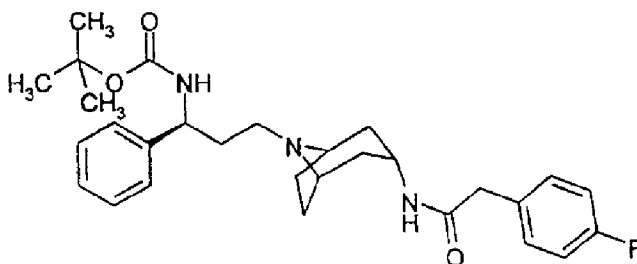
10 Otopinu naslovnog spoja iz Pripravka 76 (2,04 g, 5,62 mmol) miješa se u 4 M klorovodičnoj kiselini u dioksanu (20 ml). Višak otapala se otpari pod sniženim tlakom, dajući naslovni spoj u obliku bijele krutine, 1,55 g.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] 1,85 (4H, m), 2,1 (4H, m), 3,45 (2H, s), 3,7 (1H, m), 3,85 (2H, bs), 7,1 (2H, m), 7,25 (2H, m), 8,15 (1H, d), 8,85 (1H, bs), 9,1 (1H, bs).

15 LRMS: m/z 262,9 (MH^+).

Pripravak 79

terc-Butil (1*S*)-3-(3-*endo*-[2-(4-fluorfenil)acetil]amino)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-il)-1-fenilpropilkarbamat



20

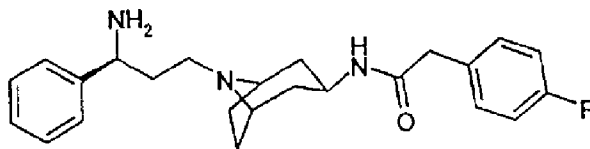
Naslovni spoj se dobiva u obliku bijele krutine (68 %) iz naslovnih spojeva iz Pripravka 7 i 78, postupkom sličnim onom opisanom u Pripravku 64.

25 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,0-2,0 (18H, m), 2,10-2,30 (4H, m), 3,02 (1H, s), 3,15 (1H, s), 3,50 (1H, s), 4,15 (1H, q), 4,77 (1H, bs), 5,53 (1H, d), 7,04 (2H, m), 7,2-7,4 (7H, m).

LRMS: m/z 496,9 (MH^+).

Pripravak 80

30 *N*-(8-[(1*S*)-3-*egzo*-Amino-3-fenilpropil]-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-il)-3-(4-fluorfenil)propanamid hidroklorid



35 Smjesu naslovnih spojeva iz Pripravka 77 (1,96 g, 7,47 mmol) i 7 (2,9 g, 9,58 mmol), natrij-triacetoksiborhidrida (2,37 g, 11,2 mmol) i ledene octene kiseline (0,5 ml) u diklormetanu (30 ml), miješa se 16 sati na sobnoj temperaturi. Reakcijsku smjesu se zaluži do pH 8 zasićenom otopinom natrij-bikarbonata. Razdvoji se faze, a vodeni sloj se ekstrahira diklormetanolom (2 ×). Prikupljene organske ekstrakte se ispere slanom vodom, osuši (MgSO_4), filtrira i otpari pod sniženim tlakom. Ostatak se pročisti kromatografijom na stupcu sa silika gelom, upotrebljavajući eluens s gradijentom diklormetan-metanola (98:2 do 95:5) i dajući 2,49 g bijele krutine.

40

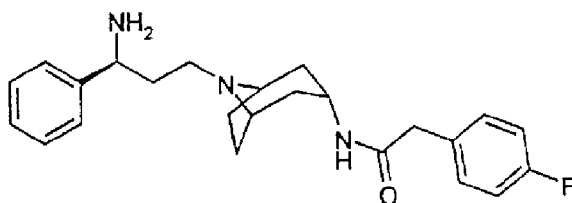
Ovaj međuprodukt se miješa u otopini 4 M klorovodične kiseline u dioksanu (20 ml), na sobnoj temperaturi. Otapalo se otpari pod sniženim tlakom, dajući naslovni spoj u obliku bijele krutine, 2,26 g.

45 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] 1,90 (4H, m), 1,98-2,20 (4H, m), 2,40 (2H, m), 2,78 (1H, m), 3,08 (1H, m), 3,80-4,02 (3H, m), 4,40 (1H, m), 7,10 (2H, m), 7,25 (2H, m), 7,42 (2H, m), 7,58 (2H, m), 8,25 (2H, bs), 10,75 (1H, bs).

LRMS: m/z 396,1 (MH⁺).

Pripravak 81

N-{8-[(1S)-3-*endo*-Amino-3-fenilpropil]-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-il}-3-(4-fluorfenil)propanamid hidroklorid

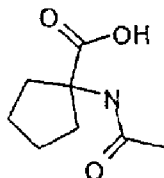


Naslovni spoj se dobiva u obliku krutine krem boje (kvantitativno), iz naslovnog spoja iz Pripravka 80 postupkom iz Pripravka 79.

LRMS: m/z 396,1 (MH⁺).

Pripravak 82

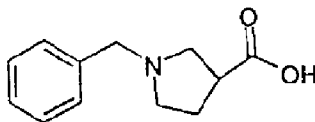
1-(Acetilamino)ciklopentankarboksilna kiselina



Naslovni spoj se dobiva u skladu s postupkom opisanim u "Bull. Soc. Chim. Fr.", 1965, 2942.

Pripravak 83

1-Benzil-3-pirolidinkarboksilna kiselina



Naslovni spoj se dobiva prema postupku opisanom u "J. Org. Chem.", 33, 3637, (1968.).

Pripravak 84

8-Benzil-N-(4-fluor-2-nitrofenil)-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-*egzo*-amin

Smjesu naslovnog spoja iz Pripravka 26 (7,0 g, 32,4 mmol), 2,5-difluornitrobenzena (5,41 g, 34,0 mmol) i kalij-karbonata (13,4 g, 0,97 mmol) u dimetilformamidu (100 ml), grije se 12 sati na 100 °C. Ohlađenu smjesu se koncentrira pod sniženim tlakom, otopine u diklormetanu (300 ml) i ispere vodom, zatim slanom vodom. Organski sloj se osuši (MgSO₄), filtrira i otpari pod sniženim tlakom. Ostatak se pročisti kromatografijom na stupcu sa silika gelom, upotrebljavajući kao eluens diklormetan:metanol (98:2:0) i dajući naslovni spoj u obliku narančaste krutine, 7,6 g.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,74 (4H, m), 1,95 (2H, m), 2,15 (2H, m), 3,34 (2H, s), 3,60 (2H, s), 3,8 (1H, m), 6,82 (1H, m), 7,18-7,42 (6H, m), 7,86 (2H, m).

LRMS: m/z 356,4 (MH⁺).

Pripravak 85

1-(8-Benzil-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-il)-4-fluor-1,2-*egzo*-benzendiamin

Naslovni spoj iz Pripravka 84 (7,6 g, 21,41 mmol) i 5 % paladija na ugljiku (0,8 g) u etanolu (50 ml) i tetrahidrofuranu (150 ml), miješa se 24 sata pod tlakom od 1 bar vodika, na sobnoj temperaturi. Reakcijsku smjesu se filtrira kroz Arbocel[®], a otapalo se ukloni pod sniženim tlakom, dajući naslovni spoj u obliku tamno crvenog ulja, 6,0 g.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,38-1,76 (5H, m), 1,85 (2H, m), 2,06 (2H, m), 3,26 (2H, s), 3,36-3,70 (5H, m), 6,40 (2H, m), 6,60 (1H, m), 7,18-7,40 (5H, m).

LRMS: m/z 326,6 (MH⁺).

Pripravak 861-(8-Benzil-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-il)-4-fluor-1,2-egzo-benzendiamin

Naslovni spoj iz Pripravka 85 (3,0 g, 9,22 mmol) se refluksira 16 sati u trietil ortoformijatu (20 ml). Višak trietil ortoformijata se otpari pod sniženim tlakom. Uljni ostatak se otopine u toluenu (80 ml), refluksira 3 sata s katalitičkom količinom *para*-toluensulfonske kiseline, zatim koncentrira pod sniženim tlakom. Sirovi produkt se pročisti kromatografijom na stupcu sa silika gelom, upotrebljavajući eluens diklormetan:metanol (98:2) i dajući naslovni spoj u obliku svijetlo ružičaste krutine, 1,91 g.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,8 (2H, q), 1,98 (2H, m), 2,20-2,36 (4H, m), 3,40 (2H, s), 3,63 (2H, s), 4,56 (1H, m), 7,03 (1H, m), 7,20-7,50 (6H, m), 8,03 (1H, s).
LRMS: m/z 336,3 (MH⁺).

Pripravak 871-(8-Azabicyklo[3.2.1]okt-3-il)-egzo-5-fluor-1H-benzimidazol

Naslovni spoj iz Pripravka 86 (1,91 g, 5,71 mmol) u etanolu (80 ml) reagira s amonij-formijatom (2,75 g, 43,6 mmol) i 20 % paladij-hidroksidom na ugljiku (500 mg), zatim se smjesu 5 sati grije pod refluksom, pod dušikom. Ohlađenu smjesu se filtrira kroz Arbocel[®] i koncentrira pod sniženim tlakom. Smjesu se otopi u diklormetanu (100 ml) i ispere zasićenom otopinom natrij-bikarbonata, zatim slanom vodom, osuši (MgSO₄), filtrira i koncentrira pod sniženim tlakom, dajući naslovni spoj u obliku crvenog ulja, 1,23 g.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,77-2-30 (9H, m), 3,72 (2H, s), 4,52 (1H, m), 7,02 (1H, m), 7,34 (1H, m), 7,44 (1H, dd), 7,98 (1H, s).

LRMS: m/z 246,0 (MH⁺).

Pripravak 88tert-Butil (1S)-3-[3-egzo-(5-fluor-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-il]-1-fenilpropilkarbamat

Naslovni spoj iz Pripravka 88 (1,23 g, 5,03 mmol) miješa se u diklormetanu (10 ml). Doda se naslovni spoj iz Pripravka 7 (1,25 g, 5,025 mmol), natrij-triacetoksihidrid (1,60 g, 7,55 mmol) i ledenu octenu kiselinu (0,30 ml), zatim se tu otopinu 16 sati miješa na sobnoj temperaturi. Reakcijsku smjesu se zaluzi zasićenim natrij-bikarbonatom. Vodeni sloj se ekstrahira diklormetanom (2 x), a prikupljene organske ekstrakte ispere slanom vodom, osuši (MgSO₄), filtrira i otpari pod sniženim tlakom. Ostatak se pročisti kromatografijom na stupcu sa silika gelom, upotrebljavajući eluens diklormetan:metanol (98:2) i dajući 1,505 g svijetlo ružičaste krutine.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,20-1,47 (10H, m), 1,62-1,88 (3H, m), 1,90-2,18 (5H, m), 2,20-2,46 (4H, m), 3,38 (1H, s), 3,60 (1H, s), 4,52 (1H, m), 4,90 (1H, m), 7,0 (2H, m), 7,20-7,50 (5H, m), 7,55 (1H, d), 8,0 (1H, s).
LRMS: m/z 479,0 (MH⁺).

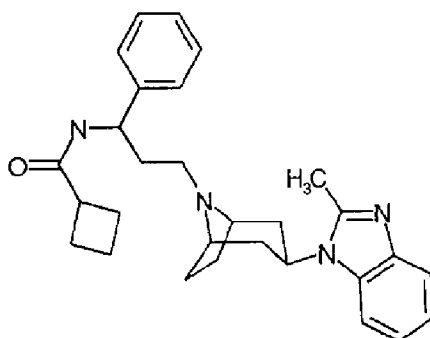
Pripravak 89tert-Butil 3-[(1S)-3-[3-egzo-(5-fluor-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-il]-1-fenilpropil} aminobonil]-1-azetidinkarboksilat

Naslovni spoj iz Pripravka 88 (1,505 g, 3,15 mmol) i 4 M klorovodičnu kiselinu (10 ml) miješa se 1 sat. Višak otapala se otpari pod sniženim tlakom dajući krutinu krem boje, koju se doda naslovnom spoju iz Pripravka 61 (0,695 g, 3,46 mmol), diizopropiletilaminu (2,2 ml, 12,6 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-karbodiimid hidrokloridu (0,663 g, 3,46 mmol) i 1-hidroksibenzotriazol hidratu (0,467 g, 3,46 mmol) u diklormetanu (20 ml). Ovu reakcijsku smjesu se 16 sati miješa na sobnoj temperaturi, koncentrira i otopi u etil acetatu, zatim ispere 10 % otopinom natrij-karbonata. Organski sloj se osuši (MgSO₄), filtrira i otpari pod sniženim tlakom. Ostatak se pročisti kromatografijom na stupcu sa silika gelom upotrebljavajući eluens diklormetan:metanol (99:4) i dajući naslovni spoj u obliku bijelog praha, 1,182 g.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,4 (10H, m), 1,8 (2H, m), 1,92-2,30 (9H, m), 2,48 (1H, m); 3,15 (1H, m), 3,42 (2H, m), 3,96-4,20 (4H, m), 4,55 (1H, m), 5,20 (1H, q), 7,02 (1H, m), 7,10-7,40 (6H, m), 7,54 (1H, m), 8,0 (1H, s).

LRMS: m/z 489,2 (MH⁺).

Primjer 1N-{3-[3-egzo-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-il]-1-fenilpropil} ciklobutankarboksamid dihidroklorid

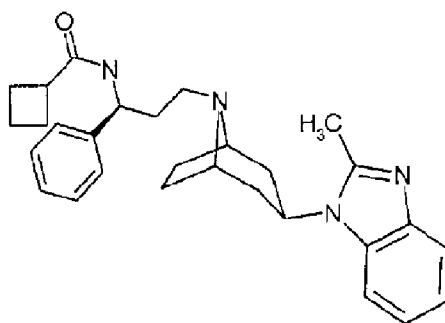


Naslovne spojeve iz Pripravka 52 (0,20 g, 0,829 mmol) i Pripravka 3 (0,174 g, 0,753 mmol) miješa se 24 sata s natrij-triacetoksiborhidridom (0,240 g, 1,13 mmol) i octenom kiselinom (0,05 ml, 0,833 mmol) u diklormetanu (10 ml), u atmosferi dušika, na sobnoj temperaturi. Doda se 10 % otopine natrij-karbonata, zatim se produkt ekstrahira diklormetanom. Prikupljene organske ekstrakte se osuši (MgSO₄), a otapalo otpari pod sniženim tlakom. Produkt se pročisti kromatografijom na stupcu sa silika gelom, upotrebljavajući eluens diklormetan:metanol (98:2), pa se otopine u dietiletru zasićenom s HCl. Otparavanje do suhog daje naslovni spoj, 127 mg.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,66-1,80 (4H, m), 1,85-2,23 (10H, m), 2,25-2,40 (2H, m), 2,50-2,58 (2H, m), 2,65 (3H, s), 3,08 (1H, m), 3,44 (2H, m), 4,58 (1H, m), 5,20 (1H, m), 6,85 (1H, d), 7,22 (2H, m), 7,28-7,40 (5H, m), 7,52 (1H, m), 7,68 (1H, m).
LRMS: m/z 457,6 (MH⁺).

Primjer 2

N-[(1S)-3-[3-egzo-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-il]-1-fenilpropil] ciklobutankarboksamid



Klorid ciklobutankarboksilne kiseline (224 mg, 1,89 mmol) doda se naslovnom spoju iz Pripravka 67 (646 mg, 1,72 mmol) i trietilaminu (505 μl, 3,62 mmol) u diklormetanu (10 ml). Reakcijsku smjesu se 3 sata miješa na sobnoj temperaturi, a nakon tog vremena doda se još trietilamina (500 μl, 3,62 mmol) i klorida ciklobutankarboksilne kiseline (104 mg, 0,876 mmol). Ovoj smjesi doda se voda, a produkt ekstrahira diklormetanom (2 ×), zatim se prikupljene organske otopine ispere slanom vodom, osuši (MgSO₄), filtrira i otpari pod sniženim tlakom. Ostatak se pročisti kromatografijom na stupcu sa silika gelom, upotrebljavajući eluens s gradijentom diklormetan:metanola:0,88 amonijak (98:2:0,5 do 95:4:1), dajući naslovni spoj u obliku bijelog praha, 196 mg.

Nađeno: C, 73,91; H, 8,08; N, 11,82 %.

C₂₉H₃₆N₄O · 1H₂O zahtijeva: C, 73,39, H, 8,07, N, 11,80 %.

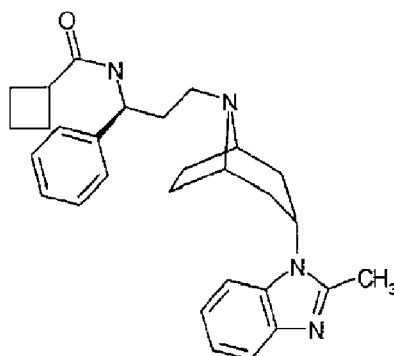
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,60-1,80 (4H, m), 1,90-2,20 (9H, m), 2,25-2,40 (3H, m), 2,50-2,58 (2H, m), 2,55-2,65 (4H, m), 3,08 (1H, m), 3,40 (2H, m), 4,58 (1H, m), 5,20 (1H, m), 6,80 (1H, d), 7,18-7,40 (6H, m), 7,50 (1H, m), 7,65 (1H, m).

LRMS: m/z 457,2 (MH⁺).

[α]_D -40,0° (c = 0,10, CH₂Cl₂).

Primjer 3

N-[(1S)-3-[3-endo-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-il]-1-fenilpropil] ciklobutankarbokamid



Naslovni spoj iz Pripravka 68 (565 mg, 1,51 mmol), klorid ciklobutankarboksilne kiseline (207 μ l, 1,81 mmol) i trietilamin (464 μ l, 3,32 mmol) miješa se 18 sati u diklormetanu (15 ml), na sobnoj temperaturi. Reakcijsku smjesu se razrijedi vodom, zatim ekstrahira diklormetanom (2 $\times$). Prikupljene organske ekstrakte se osuši (MgSO_4), filtrira i otpari pod sniženim tlakom. Ostatak se pročisti kromatografijom na stupcu sa silika gelom, upotrebljavajući eluens diklormetan:metanol:0,88 amonijak (98:1,5:0,5) i dajući naslovni spoj u obliku bijele krutine, 260 mg.

Nađeno: C, 74,13, H, 7,97, N, 11,97 %.

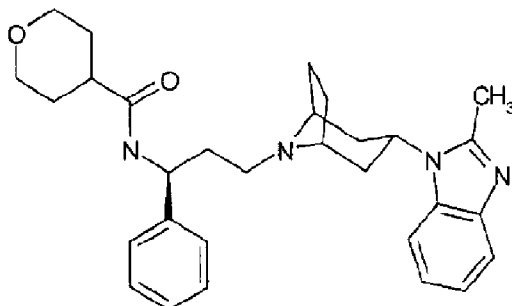
$\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O} \cdot 0,7\text{H}_2\text{O}$ zahtijeva: C, 74,23, H, 8,03, N, 11,94 %.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,70 (2H, m), 1,82-2,00 (3H, m), 2,10-2,20 (4H, m), 2,22-2,35 (4H, m), 2,47 (5H, m), 2,60 (3H, s), 3,00 (1H, m), 3,40 (2H, bs), 4,75 (1H, m), 5,15 (1H, m), 6,30 (1H, d), 7,18 (2H, m), 7,20-7,30 (6H, m), 7,62 (1H, m).

LRMS: m/z 457,4 (MH^+).

Primjer 4

N-{[(1*S*)-3-[3-*egzo*-(2-metil-1*H*-benzimidazol-1-il)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-il]-1-fenilpropil}tetrahidro-2*H*-piran-4-karboksamid



Naslovni spoj iz Pripravka 67 (86 mg, 0,23 mmol) u diklormetanu (2,5 ml) doda se u tetrahidropirankarboksilnu kiselinu (30 mg, 0,23 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-karbodiimid hidroklorid (53 mg, 0,28 mmol), *N*-diizopropiletilamin (44 μ l, 0,25 mmol) i 1-hidroksibenzotriazol hidrat (34 mg, 0,25 mmol) u diklormetanu (2,5 ml). Reakcijsku smjesu se 16 sati miješa na sobnoj temperaturi. Otapalo se otpari pod sniženim tlakom, a ostatak otopi u etil acetatu, ispere vodom, slanom vodom, osuši (MgSO_4), filtrira i otpari pod sniženim tlakom. Preostalu blijedo smeđu krutinu se pročisti kromatografijom na stupcu sa silika gelom, upotrebljavajući eluens s gradijentom diklormetan:metanola:0,88 amonijak (98:2,0:0,25 do 95:5:0,5) i dajući naslovni spoj u obliku bijele krutine, 48 mg.

Nađeno: C, 70,59, H, 7,83, N, 10,94 %.

$\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 1,3\text{H}_2\text{O}$ zahtijeva: C, 70,64, H, 8,02, N, 10,98 %.

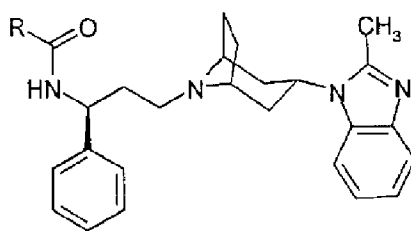
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,65 (2H, bm), 1,71-1,92 (6H, m), 1,96-2,22 (4H, m), 2,37 (1H, m), 2,46-2,68 (7H, m), 3,39-3,50 (4H, m), 3,98 (2H, m), 4,54 (1H, m), 5,20 (1H, m), 6,79 (1H, m), 7,13-7,21 (2H, m), 7,23-7,30 (1H, m), 7,30-7,40 (4H, m), 7,42-7,54 (1H, m), 7,62-7,72 (1H, m).

LRMS: m/z 487,3 (MH^+).

Talište: 95-96 $^{\circ}\text{C}$.

Primjeri 5-15

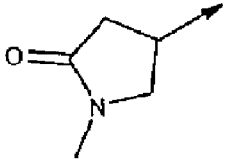
Spojevi prikazani u tablici u nastavku, imaju opću strukturu



a dobiveni su postupkom sličnim onom u Primjeru 4, iz naslovnog spoja iz Pripravka 67 i odgovarajućih kiselina.

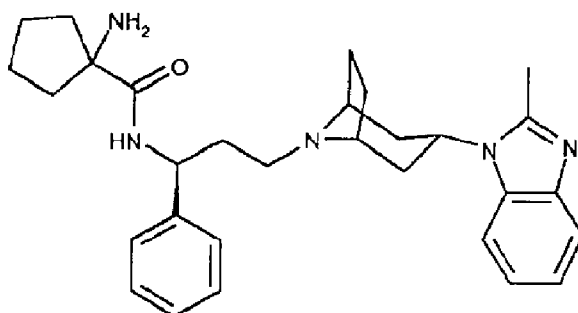
Primjer br.	R	Prinos (%)	Karakteristični podaci
5		41	Nađeno: C, 68,66; H, 7,40; N, 13,00 %. $C_{30}H_{37}N_5O_2 \cdot 1,5H_2O$ zahtijeva: C, 68,42; H, 7,66; N, 13,30 %. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 1,61-1,84 (4H, m), 1,84 (3H, s), 1,93-2,20 (4H, bm), 2,44-2,71 (7H, m), 3,24 (1H, m), 3,42 (2H, bs), 4,04-4,15 (3H, m), 4,42 (1H, q), 4,56 (1H, m), 5,24 (1H, bm), 7,11-7,21 (6H, m), 7,44-7,56 (1H, m), 7,63-7,73 (1H, m). LRMS: m/z 500,7 (MH⁺)
6		29	Nađeno: C, 71,31; H, 7,58; N, 10,87 %. $C_{30}H_{38}N_4O_2 \cdot 0,7 H_2O \cdot 0,1CH_2Cl_2$ zahtijeva: C, 71,20; H, 7,86; N, 11,03 %. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 1,47-1,92 (10H, m), 1,96-2,14 (5H, m), 2,14-2,28 (2H, m), 2,50 (2H, m), 2,53-2,67 (5H, m), 3,41 (2H, bs), 4,52 (1H, m), 5,20 (1H, m), 7,12-7,23 (2H, m), 7,23-7,30 (1H, m), 7,30-7,41 (4H, m), 7,51-7,60 (1H, m), 7,62-7,70 (1H, m), 7,82 (1H, d). LRMS: m/z 487,2 (MH⁺). Talište [°C]: 90-91.
7		84	Nađeno: C, 74,17; H, 8,04; N, 11,63 %. $C_{29}H_{36}N_4O \cdot 0,75H_2O$ zahtijeva: C, 74,09; H, 8,04; N, 11,92 %. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 0,98-1,26 (6H, m), 1,32-1,41 (1H, m), 1,62-1,80 (4H, m), 1,93-2,18 (4H, m), 2,43-2,72 (7H, m), 3,38-3,52 (2H, m), 4,54 (1H, m), 5,20 (1H, q), 7,05 (1H, bd), 7,11-7,22 (2H, m), 7,24-7,30 (1H, m), 7,32-7,40 (4H, m), 7,47-7,54 (1H, m), 7,62-7,71 (1H, m). LRMS: m/z 457,6 (MH⁺). Talište [°C]: 105-106.
8		83	Nađeno: C, 73,28; H, 7,99; N, 11,77 %. $C_{29}H_{36}N_4O \cdot 1H_2O$ zahtijeva: C, 73,39; H, 8,07; N, 11,88 %. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 0,21 (2H, m), 0,61 (2H, m), 0,97-1,08 (1H, m), 1,61-1,80 (4H, m), 1,96-2,14 (4H, bm), 2,21 (2H, m), 2,44-2,68 (7H, m), 3,42 (2H, bs), 4,54 (1H, m), 5,24 (1H, m), 6,88 (1H, d), 7,16-7,22 (2H, m), 7,24-7,30 (1H, m), 7,32-7,41 (4H, m), 7,47-7,56 (1H, m), 7,62-7,70 (1H, m). LRMS: m/z 456,9 (MH⁺). Talište [°C]: 85-86.
9			Nađeno: C, 70,92; H, 7,73; N, 11,41 %. $C_{29}H_{36}N_4O_2 \cdot 1H_2O$ zahtijeva:

N-((1S)-3-[3-egzo-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-il]-1-fenilpropil}tetrahidro-3-furan karboksamid		56	C, 70,99; H, 7,81; N, 11,42 %. ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ [ppm] 1,68 (2H, bm), 1,73 (2H, d), 1,94-2,26 (6H, m), 2,48-2,56 (3H, m), 2,56-2,68 (4H, m), 2,92 (1H, bm), 3,43 (2H, bs), 3,76-3,84, (1H, m), 3,86-4,01 (3H, m), 4,56 (1H, m), 5,21 (1H, m), 7,03-7,12 (1H, bm), 7,13-7,23 (2H, m), 7,23-7,40 (5H, m), 7,45-7,54 (1H, m), 7,64-7,72 (1H, m). LRMS: m/z 473,6 (MH ⁺). Talište [°C]: 93-94.
10 3,3,3-Trifluor-N-((1S)-3[3-egzo-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-il]-1-fenilpropil}propanamid		72	Nađeno: C, 66,18; H, 6,51; N, 11,33 %. C ₂₇ H ₃₁ N ₄ O·0,3H ₂ O zahtijeva: C, 66,19; H, 6,50; N, 11,43 %. ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ [ppm] 1,67 (2H, d), 1,76 (2H, d), 2,01 (1H, m), 2,06-2,18 (3H, m), 2,47-2,68 (7H, m), 3,10 (2H, q), 3,44 (2H, bm), 4,54 (1H, m), 5,22-5,31 (1H, m), 7,14-7,22 (2H, m), 7,22-7,34 (3H, m), 7,34-7,40 (2H, m), 7,43-7,54 (2H, m), 7,66-7,72 (1H, m). LRMS: m/z 485,3 (MH ⁺).
11 N-((1S)-3[3-egzo-(2-Metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-il]-1-fenilpropil}tetrahidro-2-furan karboksamid		93	Nađeno: C, 71,06; H, 7,66; N, 11,08 %. C ₂₉ H ₃₆ N ₄ O ₂ ·1H ₂ O zahtijeva: C, 70,99; H, 7,81; N, 11,42 %. ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ [ppm] 1,58-1,76 (4H, bm), 1,79-1,94 (2H, m), 1,98-2,16 (5H, bm), 2,20-2,35 (1H, m), 2,40-2,67 (7H, bm), 3,32-3,47 (2H, bm), 3,81-4,00 (2H, m), 4,26-4,44 (1H, m), 4,52 (1H, m), 5,13-5,33 (1H, m), 7,12-7,23 (2H, m), 7,26-7,42 (5H, m), 7,47-7,58 (1H, m), 7,57-7,71 (1H, m). LRMS: m/z 473,0 (MH ⁺).
12 1-(Acetilamino)-N-((1S)-3[3-egzo-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-il]-1-fenilpropil}ciklopentan karboksamid		40	Nađeno: C, 66,86; H, 7,34; N, 12,21 %. C ₃₂ H ₄₁ N ₅ O ₂ ·0,7H ₂ O zahtijeva: C, 66,89; H, 7,28; N, 11,93 %. ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ [ppm] 1,46-1,82 (5H, m), 1,88-2,19 (11H, m), 2,19-2,42 (3H, bm), 2,42-2,76 (8H, m), 3,44 (2H, bs), 4,52 (1H, m), 5,09 (1H, m), 5,72 (1H, bs), 7,16-7,23 (2H, m), 7,28-7,40 (4H, m), 7,59 (1H, bs), 7,63-7,70 (1H, m), 7,92 (1H, bd). LRMS: m/z 528,6 (MH ⁺).
13 N-((1S)-3[3-egzo-(2-Metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-il]-1-fenilpropil}acetamid (Nusprodukt u Primjeru 5)			Nađeno: C, 74,09; H, 7,84; N, 13,10 %. C ₂₆ H ₃₂ N ₄ O·0,3H ₂ O zahtijeva: C, 74,01; H, 7,79; N, 13,28 %. ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ [ppm] 1,64-1,80 (4H, m), 1,92-2,18 (7H, m), 2,43-2,57 (3H, m), 2,60-2,68 (4H, m), 3,37-3,52 (3H, m), 4,54 (1H, m), 5,23 (1H, m), 7,12-7,21 (3H, m), 7,30-7,42 (4H, m), 7,50 (1H, m), 7,68 (1H, m). LRMS: m/z 417,5 (MH ⁺).
14 1-Metoksi-N-((1S)-3[3-egzo-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-il]-1-fenilpropil}ciklopentan karboksamid		66	Nađeno: C, 71,95; H, 8,11; N, 10,77 %. C ₃₁ H ₄₀ N ₄ O ₂ ·0,9H ₂ O zahtijeva: C, 72,03; H, 8,15; N, 10,84 %. ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ [ppm] 1,68-1,80 (8H, m), 1,81-1,94 (2H, m), 1,94-2,20 (7H, m), 2,43-2,67 (7H, m), 3,23 (3H, s), 3,43 (2H, bs), 4,54 i 4,85 (1H, 2 × m), 5,19 (1H, m), 7,13-7,22 (2H, m), 7,23-7,28 (1H,

		m), 7,29-7,40 (4H, m), 7,56-7,64 (1H, m), 7,68 (1H, m). LRMS: m/z 501,9 (MH ⁺).
15		Nađeno: C, 67,53; H, 7,66; N, 12,99 %. C ₃₀ H ₃₇ N ₅ O ₂ ·2H ₂ O zahtijeva: C, 67,27; H, 7,71; N, 13,07 %. ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ [ppm] 1,64-1,72 (2H, m), 1,78 (2H, d), 1,95-2,18 (4H, m), 2,45-2,78 (9H, m), 2,83 (3H, m), 3,07 (1H, m), 3,40-3,54 (3H, m), 3,62-3,76 (1H, m), 4,56 (1H, m), 5,22 (1H, q), 7,12-7,24 (3H, m), 7,31 (3H, m), 7,34-7,41 (2H, m), 7,48 (1H, m), 7,68 (1H, m). LRMS: m/z 500,5 (MH ⁺).

Primjer 16

1-Amino-N-{(1S)-3-egzo-[3-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-il]-1-fenilpropil} ciklopentankarboksamid



Naslovni spoj iz Pripravka 72 (135 mg, 0,23 mmol) i trifluoroctenu kiselinu (2 ml) u diklormetanu (5 ml) miješa se 16 sati. Otapalo se otpari pod sniženim tlakom, a na ostatak se djeluje zasićenom vodenom otopinom natrij-karbonata. Ovu vodenu otopinu se ekstrahira diklormetanom (3 ×), a prikupljene organske ekstrakte se ispere slanom vodom, osuši (MgSO₄), filtrira i otpari pod sniženim tlakom. Preostalu blijedo smeđu krutinu se pročisti kromatografijom na stupcu sa silika gelom, upotrebljavajući eluens s gradijentom diklormetan:metanola:0,88 amonijak (98:2:0,25 do 95:5:0,5) i dajući naslovni spoj u obliku bijele krutine, 96 mg.

Nađeno: C, 71,78, H, 8,26, N, 14,03 %.

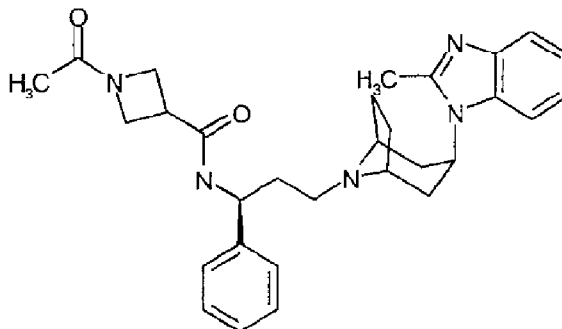
C₃₀H₃₉N₅O·0,9H₂O zahtijeva: C, 71,80, H, 8,19, N, 13,95 %.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,27-1,89 (11H, m), 1,89-2,18 (5H, m), 2,18-2,35 (2H, m), 2,41-2,53 (2H, m), 2,55-2,66 (5H, m), 3,40 (2H, bs), 4,52 i 4,77 (1H, 2 × m), 5,06-5,18 (1H, m), 7,12-7,22 (2H, m), 7,22-7,33 (1H, m), 7,33-7,39 (4H, m), 7,52-7,59 (1H, m), 7,63-7,71 (1H, m), 8,24 i 8,43 (1H, 2 × m).

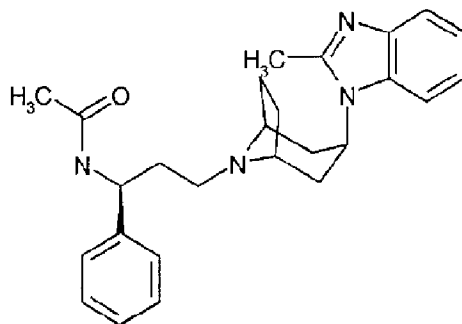
LRMS: m/z 486,9 (MH⁺).

Primjeri 17 i 18

1-Acetil-N-{(1S)-3-[3-endo-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-il]-1-fenilpropil}-3-azetidinkarboksamid



N-{(1S)-3-[3-endo-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-il]-1-fenilpropil}acetamid



1-(3-Dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimid hidroklorid (100 mg, 0,52 mmol) doda se u otopinu naslovnog spoja iz Pripravka 68 (150 mg, 0,40 mmol) i 1-acetil-3-azetidinkarboksilne kiseline (69 mg, 0,48 mmol) u diklormetanu (10 ml). Reakcijsku smjesu se 3 sata miješa, a nakon toga otopina se upari do suhog, ponovo otopi u etil acetatu, ispere zasićenom vodenom otopinom natrij-karbonata, zatim vodom. Organski sloj se osuši (MgSO₄), filtrira i otpari pod sniženim tlakom. Sirovi produkt se pročisti kromatografijom na stupcu sa silika gelom, upotrebljavajući eluens diklormetan:metanol:0,88 amonijak (95:5:0,5) i dajući naslovni spoj iz Primjera 17 u obliku bijele pjene (75 mg).

Nađeno: C, 67,96, H, 7,44, N, 13,09 %.

C₃₀H₃₇N₅O₂·1,6H₂O zahtijeva: C, 68,18, H, 7,67, N, 13,25 %.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,68-1,80 (2H, m), 1,87 (3H, s), 1,92-2,31 (8H, m), 2,40-2,48 (2H, m), 2,63 (3H, s), 3,10 (1H, m), 3,36-3,47 (2H, m), 4,00-4,22 (3H, m), 4,37-4,46 (1H, m), 4,68-4,80 (1H, m), 5,20 (1H, m), 6,13 (1H, bd), 7,15-7,41 (8H, m), 7,67 (1H, m).

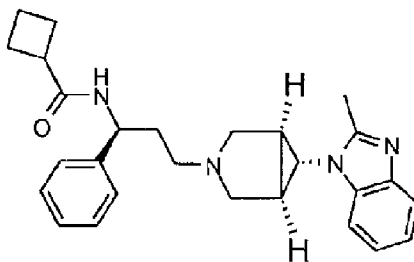
LRMS: m/z 500,4 (MH⁺).

A za naslovni spoj iz Primjera 18, 20 mg:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,71-1,84 (2H, m), 1,96-2,03 (7H, m), 2,05-2,33 (4H, m), 2,40-2,58 (2H, m), 2,63 (3H, m), 3,38-3,42 (2H, m), 4,72 (1H, m), 5,19 (1H, m), 6,34 (1H, d), 7,14-7,40 (8H, m), 7,64 (1H, m). LRMS: m/z 417,2 (MH⁺).

Primjer 19

N-[(1*S*)-3-[6-(2-Metil-1*H*-benzimidazol-1-il)-3-azabicyklo[3.1.0]heks-3-il]-1-fenilpropil]ciklobutankarboksamid



Naslovne spojeve iz Pripravka 55 (0,056 g, 0,262 mmol) i Pripravka 8 (0,091 g, 0,394 mmol) miješa se 4 sata, s natrij-triacetoksiborhidridom (0,083 g, 0,394 mmol) i octenom kiselinom (0,015 ml, 0,262 mmol) u diklormetanu (10 ml), u atmosferi dušika i na sobnoj temperaturi. Doda se zasićenu vodenu otopinu natrij-bikarbonata, zatim se produkt ekstrahira diklormetanom. Prikupljene organske ekstrakte se ispere vodom i slanom vodom, osuši (MgSO₄), i otapalo otpari pod sniženim tlakom. Produkt se pročisti kromatografijom na stupcu sa silika gelom, upotrebljavajući eluens etil acetat:metanol:0,88 amonijak (97,5:2,5:0,25), zatim se otopine u acetonitril/vodi i suši smrzavanjem, dajući naslovni spoj, 50 mg.

Nađeno: C, 73,35, H, 7,65, N, 12,51 %.

C₂₇H₃₂N₄O·0,75H₂O zahtijeva: C, 73,36, H, 7,64, N, 12,67 %.

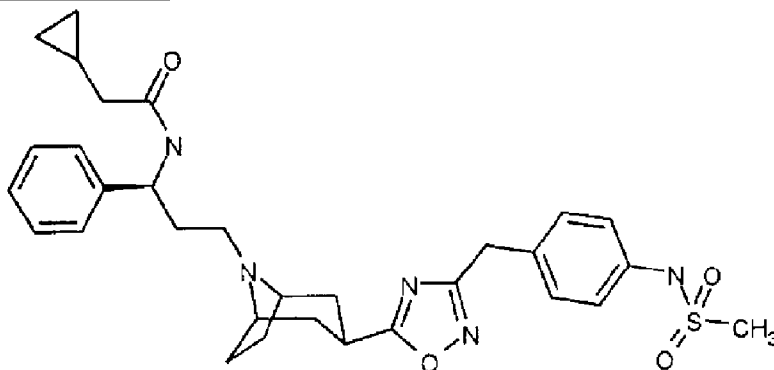
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,80-2,20 (8H, m), 2,20-2,36 (2H, m), 2,40-2,56 (4H, m), 2,63 (3H, s), 2,88-3,00 (1H, m), 3,37-3,42 (3H, m), 5,06 (1H, m), 6,20 (1H, m), 7,18-7,38 (7H, m), 7,40 (1H, m), 7,64 (1H, m).

LRMS: m/z 429,4 (MH⁺).

[α]_D -39,4° (c = 0,10, CH₃OH).

Primjer 20

2-Ciklopropil-N-[(1S)-3-[3-egzo-(3-{4-[(metilsulfoni)amino]benzil}-1,2,4-oksadiazol-5-il)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-il]-1-fenilpropil]acetamid trifluoracetat

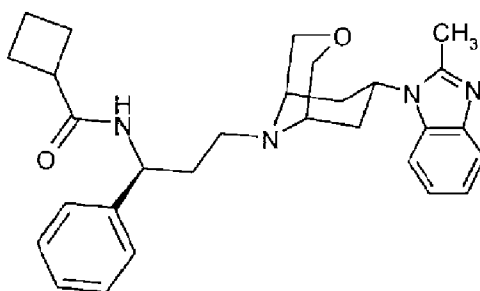


- 5 Naslovni spoj iz Pripravka 64 (392 mg, 6,58 mmol) i 4 M klorovodičnu kiselinu u dioksanu (10 ml) miješa se 1 sat, zatim se reakcijsku smjesu koncentrira pod sniženim tlakom. Ostatak se raspodijeli između diklormetana i vodenog otopine natrij-karbonata, zatim se vodeni sloj ekstrahira diklormetanom (2 ×). Prikupljene organske otopine se ispere slanom vodom, osuši (MgSO₄), filtrira i otpari pod sniženim tlakom. Nastalo bezbojno ulje (150 mg, 0,302 mmol), ciklopropanoctenu kiselinu (36 mg, 0,363 mmol) i 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-karbodiimid hidroklorid (70 mg, 0,363 mmol) u diklormetanu (5 ml) miješa se 16 sati na sobnoj temperaturi. Eakcijsku smjesu se zaluži 10 % vodenom otopinom natrij-karbonata, zatim je se ekstrahira diklormetanom. Organski sloj se ispere vodom, osuši (MgSO₄), filtrira i otpari pod sniženim tlakom. Ostatak se pročisti kromatografijom na stupcu sa silika gelom, upotrebljavajući eluens s gradijentom diklormetan:metanola (98:2 do 96:4) i dajući naslovni spoj u obliku bijele krutine, 44 mg.

- 15 Nađeno: C, 55,09, H, 5,77, N, 9,43 %.
C₃₁H₃₉N₅O₄S·1,5H₂O·1CF₃CO₂H zahtijeva: C, 55,14, H, 6,03, N, 9,74 %.
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 0,18 (2H, m), 0,55 (2H, m), 1,05 (1H, m), 1,62 (2H, m), 1,70-2,10 (11H, m), 2,18 (2H, d), 2,40 (2H, m), 3,00 (2H, s), 3,23 (2H, m), 3,40 (1H, bs), 4,00 (1H, s), 5,20 (1H, m), 7,10-7,30 (9H, m), 8,40 (1H, bs).
20 LRMS: m/z 578,3 (MH⁺).

Primjer 21

N-[(1S)-3-[7-egzo-(2-Metil-1H-benzimidazol-1-il)-3-oksa-9-azabicyklo[3.3.1]non-9-il]-1-fenilpropil]ciklobutankarboksamid

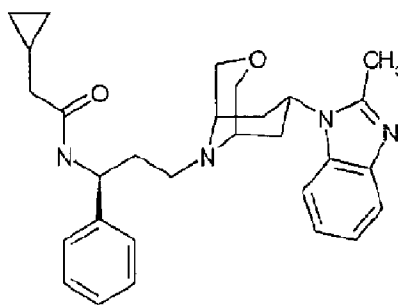


- 25 Naslovni spoj iz Pripravka 70 (200 mg, 0,4 mmol) u diklormetanu (2,5 ml) doda se u klorid ciklobutankarboksilne kiseline (57 mg, 0,48 mmol) i N-diizopropiletilamina (313 μl, 1,8 mmol) u diklormetanu (2,5 ml). Reakcijsku smjesu se 3 sata miješa na sobnoj temperaturi, zatim ispere vodom i slanom vodom. Organski sloj se osuši (MgSO₄), filtrira i otpari pod sniženim tlakom. Ostatak se pročisti kromatografijom na stupcu sa silika gelom, upotrebljavajući kao eluens diklormetan:metanol (98:2) i dajući naslovni spoj u obliku bijelog praha, 43,2 mg.

- Nađeno: C, 71,32, H, 7,74, N, 11,31 %.
C₂₉H₃₆O₂·1H₂O zahtijeva: C, 70,99, H, 7,81, N, 11,42 %.
35 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,75 (2H, m), 1,90 (1H, m), 1,95-2,10 (3H, m), 2,15 (2H, m), 2,30 (2H, m), 2,62 (3H, s), 2,65-2,78 (2H, m), 5,62 (1H, m), 5,60 (1H, d), 7,18 (2H, m), 7,30-7,40 (6H, m), 7,70 (1H, d).
LRMS: m/z 473,2 (MH⁺).
[α]_D -31,5° (c = 0,54, MeOH).

Primjer 22

2-Ciklopropil-N-[(1S)-3-[7-egzo-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-3-oksa-9-azabicyklo[3.3.1]non-9-il]-1-fenilpropil]acetamid



Naslovni spoj iz Pripravka 70 (200 mg, 0,4 mmol) u diklormetanu (2,5 ml) doda se ciklopropanoctenoj kiselini (48 mg, 0,48 mmol), *N*-diizopropiletilaminu (312 μ l, 1,8 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-karbodiimid hidrokloridu (77 mg, 0,40 mmol) i 1-hidroksibenzotriazol hidratu (61 mg, 0,40 mmol) u diklormetanu (2,5 ml). Reakcijsku smjesu se 16 sati miješa na sobnoj temperaturi, zatim ispere s 10 % vodenom otopinom natrij-karbonata. Organski sloj se osuši (MgSO₄), filtrira i otpari pod vakuumom. Ostatak se pročisti kromatografijom na stupcu sa silika gelom, upotrebljavajući eluens s gradijentom diklormetan:metanol (98:2 do 97:3) i dajući naslovni spoj u obliku bijelog praha, 109 mg.

Nađeno: C, 71,52, H, 7,81, N, 11,41 %.

C₂₉H₃₆N₄O₄·0,8H₂O zahtijeva: C, 71,52, H, 7,78, N, 11,59 %.

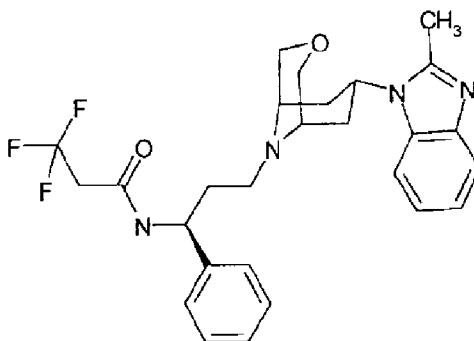
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 0,20 (2H, m), 0,6 (2H, m), 1,00 (1H, m), 1,75 (2H, dd), 1,95-2,10 (2H, m), 2,18 (2H, d), 2,62 (3H, s), 2,65-2,90 (5H, m), 2,95 (1H, s), 3,92 (2H, m), 3,95 (1H, s), 4,00 (1H, t), 5,30 (1H, m), 5,62 (1H, m), 6,62 (1H, d), 7,15 (2H, m), 7,30-7,40 (6H, m), 7,65 (1H, d).

LRMS: m/z 473,3 (MH⁺).

[α]_D -29° (c = 1, MeOH).

Primjer 23

3,3,3-Trifluor-*N*-{(1*S*)-3-[7-*egzo*-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-3-oksa-9-azabicyklo[3.3.1]non-9-il]-1-fenilpropil}propionamid



Naslovni spoj iz Pripravka 70 (200 mg, 0,4 mmol) u diklormetanu (2,5 ml) doda se u 3,3,3-trifluorpropionsku kiselinu (62 mg, 0,48 mmol), *N*-diizopropiletilaminu (312 μ l, 1,8 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-karbodiimid hidroklorid (77 mg, 0,40 mmol) i 1-hidroksibenzotriazol hidrat (61 mg, 0,40 mmol) u diklormetanu (2,5 ml). Reakcijsku smjesu se 24 sata miješa na sobnoj temperaturi, zatim ispere s 10 % vodenom otopinom natrij-karbonata. Organski sloj se osuši (MgSO₄), filtrira i otpari pod sniženim tlakom. Ostatak se pročisti kromatografijom na stupcu sa silika gelom, upotrebljavajući eluens s gradijentom diklormetan:metanola (98:2 do 97:3) i dajući naslovni spoj u obliku bijelog praha, 146 mg.

Nađeno: C, 63,14, H, 6,33, N, 10,89 %.

C₂₇H₃₁N₄F₃O₂·0,7H₂O zahtijeva: C, 63,19, H, 6,36, N, 10,92 %.

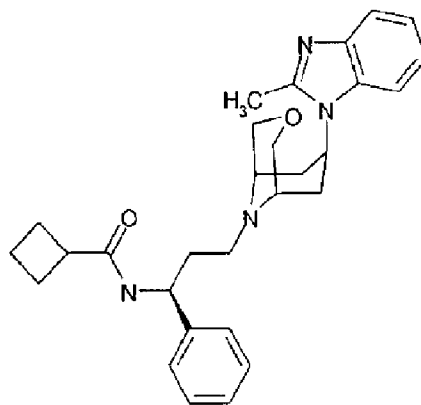
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,75 (2H, m), 2,08 (2H, m), 2,62 (3H, s), 2,64-2,80 (2H, m), 2,82 (2H, m), 2,92 (2H, s), 3,10 (2H, m), 3,95 (3H, m), 4,05 (1H, m), 5,35 (1H, m), 5,62 (1H, m), 7,10-7,20 (3H, m), 7,30 (3H, m), 7,35 (3H, m), 7,70 (1H, d).

LRMS: m/z 501,1 (MH⁺).

[α]_D -30° (c = 1, MeOH).

Primjer 24

N-{(1*S*)-3-[7-*endo*-(2-Metil-1H-benzimidazol-1-il)-3-oksa-9-azabicyklo[3.3.1]non-9-il]-1-fenilpropil} ciklobutankarboksamid



Naslovni spoj iz Pripravka 69 (200 mg, 0,51 mmol) u diklormetanu (2,5 ml) doda se u klorid ciklobutankarboksilne kiseline (57 μ l, 0,61 mmol), *N*-diizopropiletilamin (133 μ l, 0,76 mmol), 1-(3-dimetileminopropil)-3-etil-karbodiimid hidroklorid (99 mg, 0,51 mmol) i 1-hidroksibenzotriazol hidrat (79 mg, 0,51 mmol) u diklormetanu (2,5 ml). Reakcijsku smjesu se 16 sati miješa na sobnoj temperaturi, zatim zaluzi 10 % vodenom otopinom natrij-karbonata i zatim se faze razdvoji. Vodeni sloj se ekstrahira diklormetanom (2 $\times$). Prikupljene organske otopine se ispere slanom vodom, osuši (MgSO₄), filtrira i otpari pod sniženim tlakom. Ostatak se pročisti kromatografijom na stupcu sa silika gelom, upotrebljavajući eluens s gradijentom diklormetan:metanola (98:2 do 96:4) i dajući naslovni spoj u obliku bijele krutine, 133 mg.

Nađeno: C, 71,67, H, 7,79, N, 11,55 %.

C₂₉H₃₆N₄O₂·0,7H₂O zahtijeva: C, 71,78, H, 7,77, N, 11,55 %.

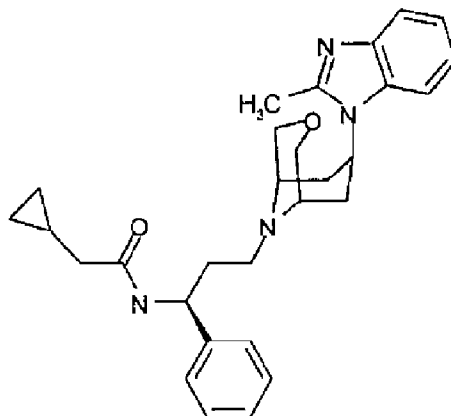
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,85 (1H, m), 1,95 (3H, m), 2,10 (2H, m), 2,28 (4H, m), 2,58 (2H, t), 2,64 (3H, s), 2,75 (2H, m), 3,00 (3H, m), 3,45 (2H, d), 3,90 (2H, t), 4,85 (1H, m), 5,20 (1H, d), 5,82 (1H, d), 7,20 (2H, m), 7,38 (2H, m), 7,70 (1H, m), 7,79 (1H, m).

LRMS: *m/z* 473,7 (MH⁺).

[α]_D -44° (c = 2, MeOH).

Primjer 25

2-Ciklopropil-N-((1S)-3-[7-endo-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-3-oksa-9-azabicyklo[3.3.1]non-9-il]-1-fenilpropil} acetamid



Naslovni spoj iz Pripravka 69 (200 mg, 0,51 mmol) u diklormetanu (2,5 ml) doda se u ciklopropanoctenu kiselinu (58 0181 l, 0,61 mmol), *N*-diizopropiletilamin (133 μ l, 0,76 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-karbodiimid hidroklorid (99 mg, 0,51 mmol) i 1-hidroksibenzotriazol hidrat (79 mg, 0,51 mmol) u diklormetanu (2,5 ml). Reakcijsku smjesu se 16 sati miješa na sobnoj temperaturi, zatim zaluzi zasićenom vodenom otopinom natrij-karbonata. Razdvoji se faze, a vodeni sloj se ekstrahira diklormetanom (2 $\times$). Prikupljene organske slojeve se ispere slanom vodom, osuši (MgSO₄), filtrira i otpari pod sniženim tlakom. Ostatak se pročisti kromatografijom na stupcu sa silika gelom, upotrebljavajući eluens s gradijentom diklormetan:metanola (98:2 do 96:4) i dajući naslovni spoj u obliku bijele krutine, 209 mg.

Nađeno: C, 71,37, H, 7,81, N, 11,44 %.

C₂₉H₃₆H₄O₂·1H₂O zahtijeva: C, 70,99, H, 7,81, N, 11,42 %.

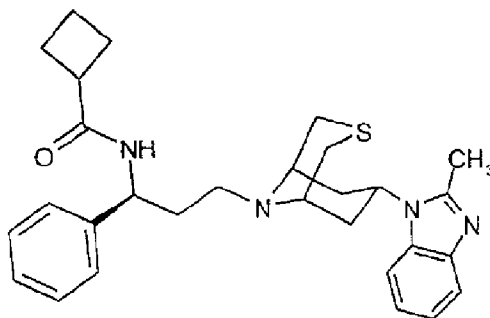
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 0,2 (2H, m), 0,6 (2H, m), 0,95 (1H, m), 2,02 (2H, m), 2,19 (2H, m), 2,32 (2H, m), 2,58 (2H, m), 2,65 (3H, s), 2,78 (2H, m), 2,95 (2H, d), 3,05 (1H, d), 3,42 (2H, d), 3,90 (2H, t), 4,90 (1H, m), 5,27 (1H, m), 6,22 (1H, d), 7,20 (2H, m), 7,30 (3H, m), 7,38 (2H, m), 7,68 (1H, m), 7,78 (1H, m).

LRMS: m/z 474,4 (MH^+).

$[\alpha]_{\text{D}} -40$ ($c = 2$, MeOH).

Primjer 26

N-[(1*S*)-3-[7-*egzo*-(2-Metil-1*H*-benzimidazol-1-il)-3-9-azabicyklo(3.3.1)non-9-il]-1-fenilpropil] ciklobutankarboksamid



Naslovni spoj iz Pripravka 66 (0,936 g, 1,85 mmol) i 4 M klorovodične kiseline (10 ml) miješa se 1 sat. Višak otapala se otpari pod sniženim tlakom dajući krutinu krem boje, koju se doda ciklobutankarboksilnoj kiselini (0,2 ml, 2,03 mmol), *N*-diizopropiletilaminu (1,6 ml, 9,2 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-karbodiimid hidrokloridu (390 mg, 2,03 mmol) i 1-hidroksibenzotriazol hidratu (275 mg, 2,03 mmol) u diklormetanu (5 ml). Reakcijsku smjesu se 16 sati miješa na sobnoj temperaturi, koncentrira pod sniženim tlakom, otopine u etil acetatu, zatim ispere 10 % vodenom otopinom natrij-karbonata. Organski sloj se osuši (MgSO_4), filtrira i otpari pod sniženim tlakom. Ostatak se pročisti kromatografijom na stupcu sa silika gelom, upotrebljavajući eluens diklormetan:metanol (99:1) i dajući naslovni spoj u obliku bijelog praha, 656 mg.

Nađeno: C, 69,84, H, 7,45, N, 11,17 %.

$\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{H}_4\text{OS} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ zahtijeva: C, 69,84, H, 7,45, N, 11,22 %.

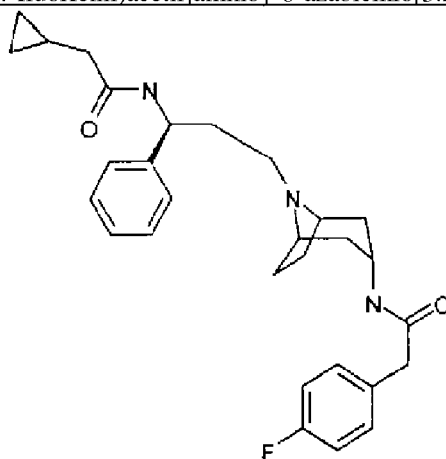
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,80-2,50 (12 sata, m), 2,63 (3H, s), 2,70-2,95 (4H, m), 3,05 (1H, m), 3,20-3,50 (4H, m), 5,25 (1H, d), 6,35 (1H, d), 6,70 (1H, m), 7,0-7,4 (7H, m), 7,45 (1H, m), 7,70 (1H, m).

LRMS: m/z 489,2 (MH^+).

$[\alpha]_{\text{D}} -31,5^\circ$ ($c = 1$, MeOH).

Primjer 27

2-Ciklopropil-*N*-[(1*S*)-3-(3-*endo*-{(2-(4-fluorfenil)acetil)amino}-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-il)-1-fenilpropil] acetamid



Naslovni spoj iz Pripravka 81 (0,2 g, 0,42 mmol) doda se u ciklopropanoctenu kiselinu (51 mg, 0,52 mmol), *N*-diizopropiletilamin (0,26 ml, 1,47 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-karbodiimid hidroklorid (82 mg, 1,47 mmol) i 1-hidroksibenzotriazol hidrat (66 mg, 0,42 mmol) u diklormetanu (10 ml). Reakcijsku smjesu se 16 sati miješa na sobnoj temperaturi, zatim ispere zasićenom vodenom otopinom natrij-karbonata. Organski sloj se osuši (MgSO_4), filtrira i otpari pod sniženim tlakom. Ostatak se pročisti kromatografijom na stupcu sa silika gelom, upotrebljavajući eluens gradijentom diklormetan:metanola (98:2 do 97:3) i dajući naslovni spoj u obliku bijelog praha, 40 mg.

Nađeno: C, 70,73, H, 7,54, N, 8,47 %.
 $C_{29}H_{36}FN_3O_2 \cdot 0,8H_2O$ zahtijeva: C, 70,79, H, 7,54, N, 8,54 %.
 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 0,18 (2H, m), 0,55 (2H, m), 1,0 (1H, m), 1,20 (2H, m), 1,5 (2H, m), 1,6-2,0 (4H, m), 2,0-2,2 (4H, m), 2,2-2,4 (2H, m), 3,1 (1H, s), 3,25 (1H, s), 3,55 (2H, s), 4,1 (1H, s), 5,1 (1H, m), 5,7 (1H, d), 7,0-7,1 (2H, m), 7,2-7,4 (7H, m), 7,8 (1H, d).
 LRMS: m/z 478,4 (MH^+).
 $[\alpha]_D -36^\circ$ ($c = 1,0$, MeOH).

Primjer 28

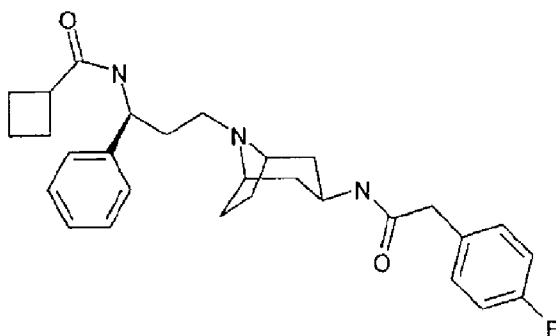
N-[(1*S*)-3-(3-{(3-*endo*-(4-Fluorfenil)propanoil)amino}-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-il)-1-fenilpropil]ciklobutankarboksamid

Naslovni spoj iz Pripravka 81 (0,3 g, 0,640 mmol) dodaje se u klorid ciklobutannoctene kiseline (0,084 ml, 0,735 mmol), *N*-diizopropiletilamin (0,38 ml, 2,18 mmol) u diklormetanu (10 ml). Reakcijsku smjesu se 2 sata miješa na sobnoj temperaturi, zatim zaluzi zasićenom vodenom otopinom natrij-karbonata. Razdvoji se faze, a vodeni sloj se ekstrahira diklormetanom (2 $\times$). Prikupljene organske otopine se ispere slanom vodom, osuši ($MgSO_4$), filtrira i otpari pod sniženim tlakom. Ostatak se pročisti kromatografijom na stupcu sa silika gelom, upotrebljavajući eluens s gradijentom diklormetan:metanola:0,88 amonijak (98:2:0 do 95,5:4:0,5) i dajući naslovni spoj u obliku bijelog praha, 80 mg.

Nađeno: C, 70,40, H, 7,61, N, 8,12 %.
 $C_{29}H_{36}FN_3O_2 \cdot 1H_2O$ zahtijeva: C, 70,28, H, 7,73, N, 8,48 %.
 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 1,20 (2H, m), 1,55 (2H, m), 1,75-2,40 (14H, m), 3,0 (1H, q), 3,15 (1H, s), 3,25 (1H, s), 3,65 (2H, s), 4,10 (1H, m), 5,10 (1H, m), 5,7 (1H, m), 7,10 (2H, m), 7,15-7,3 (7H, m), 8,9 (1H, s).
 LRMS: m/z 478,0 (MH^+).
 $[\alpha]_D -46^\circ$ ($c = 1,0$, MeOH).

Primjer 29

N-[(1*S*)-3-(3-{(3-*egzo*-(4-Fluorfenil)propanoil)amino}-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-il)-1-fenilpropil]ciklobutankarboksamid

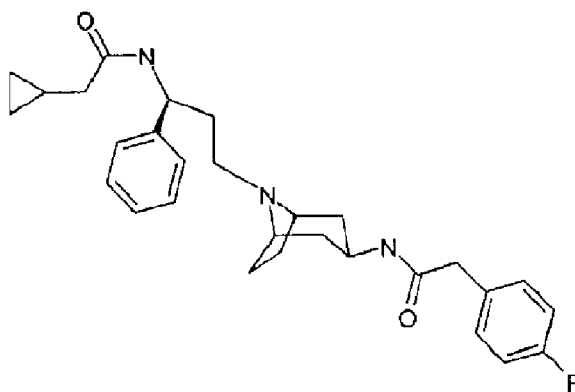


Naslovni spoj se dobiva u obliku bijelog praha (30 %), iz spoja iz Pripravka 80 (0,2 g, 0,42 mmol) i ciklobutankarboksilne kiseline, postupkom opisanom u Primjeru 28.

Nađeno: C, 71,36, H, 7,64, N, 8,54 %.
 $C_{29}H_{36}N_3O_2 \cdot 0,6H_2O$ zahtijeva: C, 71,31, H, 7,68, N, 8,60 %.
 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 1,22-1,40 (2H, m), 1,65 (2H, m), 1,75-2,35 (14H, m), 2,90 (1H, m), 3,20 (1H, s), 3,25 (1H, s), 3,50 (2H, s), 4,10 (1H, m), 5,10 (2H, m), 7,05 (2H, m), 7,18-7,30 (7H, m), 7,50 (1H, d). LRMS: m/z 478,5 (MH^+).
 $[\alpha]_D -20^\circ$ ($c = 0,4$, MeOH).

Primjer 30

2-Ciklopropil-*N*-[(1*S*)-3-(3-*egzo*-(2-(4-fluorfenil)acetil)amino}-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-il)-1-fenilpropil]acetamid



Naslovni spoj se dobiva u obliku bijelog praha (20 %) iz spoja iz Pripravka 80 (0,2 g, 0,2 mmol) i ciklopropanoctene kiseline (51 mg, 0,52 mmol), postupkom iz Primjera 27.

Nađeno: C, 71,06; H, 7,67, N, 8,48 %.

C₂₉H₃₆FN₃O₂·0,7H₂O zahtijeva: C, 71,05; H, 7,69, N, 8,57 %.

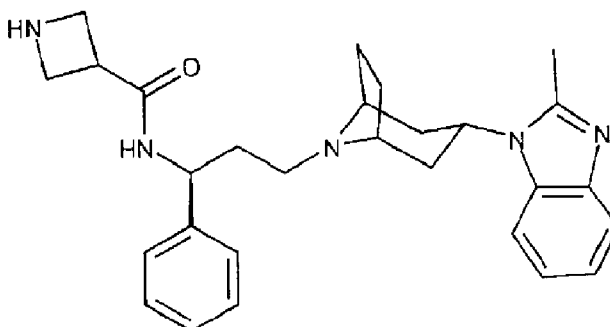
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 0,15 (2H, m), 0,58 (2H, m), 0,95 (1H, m), 1,25-1,40 (2H, m), 1,70 (2H, m), 1,75-1,98 (7H, m), 2,10 (2H, m), 2,30 (2H, m), 3,20 (2H, d), 3,45 (2H, s), 4,10 (1H, m), 5,10 (2H, m), 7,00 (2H, m), 7,15-7,35 (7H, m).

LRMS: m/z 477,9 (MH⁺).

[α_D] -30° (c = 0,4 MeOH).

Primjer 31

N-{(1S)-3-[3-egzo-(2-Metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-il]-1-fenilpropil}-3-azetidin karboksamid



Naslovni spoj se dobije iz naslovnog spoja iz Pripravka 71, u obliku bistrog stakla, u 64 % prinosu, postupkom sličnim onom opisanom u Pripravku 52 (alternativni postupak).

Nađeno: C, 68,29, H, 7,64, N, 14,01 %.

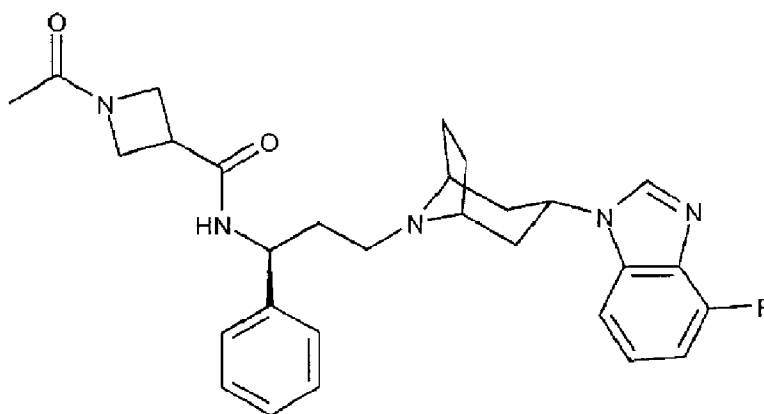
C₃₁H₃₉N₅O₂·2H₂O zahtijeva: C, 67,73, H, 7,88, N, 17,74 %.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,08 (3H, t), 1,76 (2H, d), 1,94-2,18 (7H, bm), 2,44-2,67 (8H, bm), 3,26 (1H, m), 3,44 (2H, bs), 4,05-4,24 (3H, m), 4,41 (1H, m), 4,56 (1H, m), 5,24 (1H, m), 7,15-7,23 (2H, m), 7,28 (2H, m), 7,28-7,43 (6H, m), 7,48 (1H, m), 7,63-7,71 (1H, d).

LRMS: m/z 514,6 (MH⁺).

Primjer 32

N-{(1S)-3-[3-egzo-(2-Metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-il]-1-fenilpropil}-1-propionil-3-azetidinkarboksamid



Propionil klorid (14 μ l, 0,16 mmol) se doda otopini naslovnog spoja iz Primjera 31 (70 mg, 0,15 mmol) i trietilamina (24 μ l, 0,17 mmol) u diklormetanu (6 ml). Reakcijsku smjesu se 16 sati miješa na sobnoj temperaturi. Otapalo se otpari pod sniženim tlakom, a ostatak otopi u etil acetatu, ispere slanom vodom, osuši (MgSO_4), filtrira i otpari pod sniženim tlakom. Ostatak se pročisti kromatografijom na stupcu sa silika gelom, upotrebljavajući eluens s gradijentom diklormetan:metanol:0,88 amonijak (98:2:0,5) i dajući naslovni spoj u obliku bijele krutine, 29 mg.

Nađeno: C, 67,71; H, 7,85; N, 17,74 %.

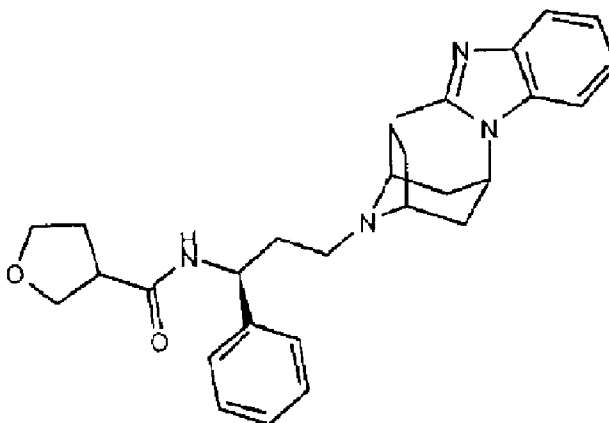
$\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ zahtijeva: C, 67,73, H, 7,88, N, 17,74 %.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,08 3H, t, 1,76 (2H, d), 1,94-2,18 (7H, bm), 2,44-2,67 (8H, bm), 3,26 (1H, m), 3,44 (2H, bs), 4,05-4,24 (3H, m), 4,41 (1H, m), 4,56 (1H, m), 5,24 (1H, m), 7,15-7,23 (2H, m), 7,28-7,43 (6H, m), 7,48 (1H, m), 7,63-7,71 (1H, d).

LRMS: m/z 514,6 (MH^+).

Primjer 33

N-{(1*S*)-3-[3-*endo*-(2-Metil-1*H*-benzimidazol-1-*il*)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-*il*]-1-fenilpropil}tetrahydro-3-furankarboksamid



Naslovni spoj iz Pripravka 68 (110 mg, 0,29 mmol), tetrahydro-3-furanoinsku kiselinu (36 mg, 0,31 mmol) i 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimid hidroklorid (62 mg, 0,32 mmol) miješa se 30 minuta na sobnoj temperaturi u 5 ml diklormetana. Otapalo se ukloni pod sniženim tlakom. Ostatak se otopi u etil acetatu, zatim ispere zasićenom vodenom otopinom natrij-karbonata, a zatim vodom. Organsku fazu se osuši (MgSO_4), filtrira i otpari pod sniženim tlakom. Ostatak se pročisti kromatografijom na stupcu sa silika gelom, upotrebljavajući eluens diklormetan:metanol:0,88 amonijak (98:2:0,25) i dajući naslovni spoj u obliku bijele pjene, 69 mg.

Nađeno: C, 71,40, H, 7,82, N, 11,62 %.

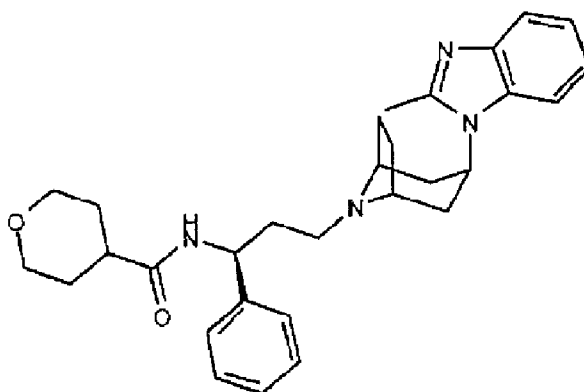
$\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0,9\text{H}_2\text{O}$ zahtijeva: C, 71,25, H, 7,79, N, 11,46 %.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,68-1,81 (2H, m), 1,92-2,06 (4H, m), 2,06-2,32 (7H, m), 2,39-2,53 (2H, m), 2,58-2,65 (3H, m), 2,85-2,97 (1H, m), 3,35-3,45 (2H, m), 3,77-3,85 (1H, m), 3,85-3,98 (3H, m), 4,69-4,80 (1H, m), 5,13-5,23 (1H, m), 6,29-6,40 (1H, m), 7,15-7,23 (2H, m), 7,23-7,42 (5H, m), 7,65-7,73 (1H, m).

LRMS: m/z 473,0 (MH^+).

Primjer 34

N-{(1*S*)-3-[3-*endo*-(2-Metil-1*H*-benzimidazol-1-il)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-il]-1-fenilpropil}tetrahydro-2*H*-piran-4-karboksamid



- 5 Naslovni spoj se dobiva iz naslovnog spoja iz Pripravka 68 i tetrahydro-2*H*-piran-4-karboksilne kiseline, u 41 % prinosu, postupkom sličnim onom opisanom u Primjeru 33.

Nađeno: C, 71,93, H, 7,96, N, 11,29 %.

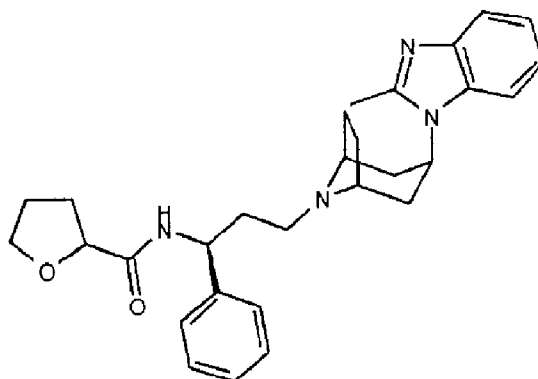
C₃₀H₃₈N₄O₂·0,8H₂O zahtijeva: C, 71,91, H, 7,97, N, 11,18 %.

- 10 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,68-1,90 (6H, m), 1,94-2,03 (4H, m), 2,06-2,19 (2H, m), 2,19-2,52 (5H, m), 2,63 (3H, s), 3,32-3,45 (4H, m), 3,98-4,05 (4H, m), 4,68-4,81 (1H, m), 5,13-5,23 (1H, m), 5,92-5,97 (1H, d), 7,13-7,23 (2H, m), 7,26-7,40 (6H, m), 7,65-7,68 (1H, m).

LRMS: m/z 487,0 (MH⁺).

15 **Primjer 35**

N-{(1*S*)-3-[3-*endo*-(2-Metil-1*H*-benzimidazol-1-il)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-il]-1-fenilpropil}tetrahydro-2-furankarboksamid



- 20 Naslovni spoj se dobiva, u 67 % prinosu, iz naslovnog spoja iz Pripravka 68 i tetrahydro-2-furanoinske kiseline, postupkom sličnim onom opisanom u Primjeru 33.

Nađeno: C, 71,78, H, 7,73, N, 11,63 %.

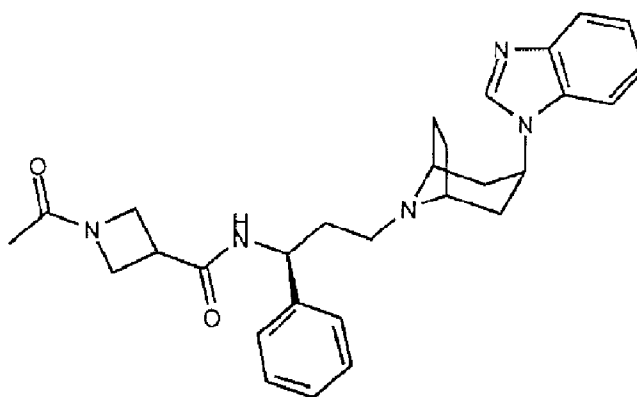
C₂₉H₃₆N₄O₂·0,7H₂O zahtijeva: C, 71,78, H, 7,77, N, 11,55 %.

- 25 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,68-2,35 (12 sata, m), 2,39-2,55 (2H, m), 2,58-2,55 (2H, m), 2,58-2,65 (3H, m), 3,32-3,45 (2H, m), 3,84-4,00 (4H, m), 4,32-4,39 i 4,39-4,45 (1H, m), 4,74-4,87 (1H, m), 5,13-5,23 (1H, m), 7,13-7,23 (2H, m), 7,23-7,32 (2H, m), 7,32-7,39 (5H, m), 7,65-7,71 (1H, m).

LRMS: m/z 473,0 (MH⁺).

30 **Primjer 36**

1-Acetil-*N*-{(1*S*)-3-[3-*endo*-(1*H*-benzimidazol-1-il)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-il]-1-fenilpropil}-3-azetidin karboksamid



Naslovni spoj iz Pripravka 73 (730 mg, 1,34 mmol) miješa se 8 sati na sobnoj temperaturi u 10 ml smjese diklormetan:trifluorocena kiselina (4:1). Otapala se ukloni pod sniženim tlakom. Ostatak se zaluzi zasićenom vodenom otopinom natrij-hidrogenkarbonata, zatim se ekstrahira diklormetanolom (4 x). Prikupljene organske slojeve se osuši (MgSO₄), filtrira i otpari pod sniženim tlakom, dajući 500 mg pene.

Azetidin kao međuprodukt (100 mg, 0,23 mmol) i trietilamin (34 µl, 0,25 mmol) se otopi u diklormetanu (6 ml) na 0 °C, zatim se doda acetil klorid (17 µl, 0,24 mmol). Otapalo se ukloni pod sniženim tlakom. Ostatak se zaluzi zasićenom vodenom otopinom natrij-hidrogensulfata, zatim se ekstrahira diklormetanolom. Prikupljene organske slojeve se osuši (MgSO₄), filtrira i otpari pod sniženim tlakom. Ostatak se pročisti kromatografijom na stupcu sa silika gelom, upotrebljavajući eluens diklormetan:metanol:0,88 amonijak (95:5:0,5) i dajući naslovni spoj u obliku pjene, 62 mg.

Nađeno: C, 68,31, H, 7,45, N, 13,75 %.

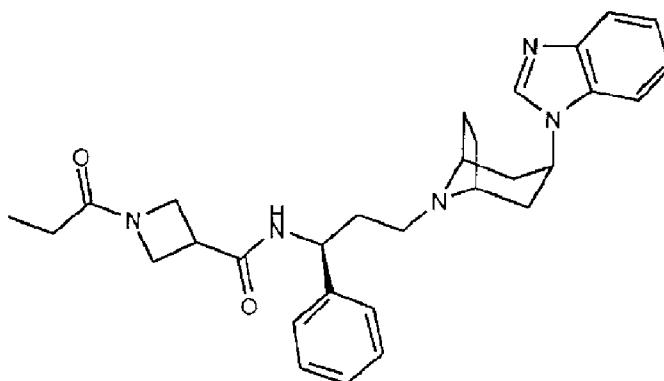
C₂₉H₃₅N₅O₂ · 1H₂O · 0,1CH₂Cl₂ zahtijeva: C, 68,25, H, 7,32, N, 13,67 %.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,60-1,68 (2H, m), 1,84 (3H, s), 1,94-2,10 (6H, m), 2,27-2,39 (2H, m), 2,55-2,74 (2H, m), 3,16-3,29 (1H, m), 3,32-3,42 (2H, m), 4,03-4,24 (3H, m), 4,35-4,45 (1H, m), 4,65-4,76 (1H, m), 5,16-5,27 (1H, m), 6,87-6,94 i 7,00-7,13 (1H, m), 7,23-7,32 (5H, m), 7,32-7,44 (3H, m), 7,76-7,82 (1H, m), 8,03-8,06 (1H, m).

LRMS: m/z 486,0 (MH⁺).

Primjer 37

N-((1S)-3-((3-endo-(1H-Benzimidazol-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]okt-8-yl)-1-phenylpropyl)-1-propionil-3-azetidin karboksamid



Naslovni spoj se dobiva iz naslovnog spoja iz Pripravka 73 i propionil klorida, postupkom sličnim onom opisanom u Primjeru 36, s prinosom 55 %.

Nađeno: C, 70,19, H, 7,62, N, 13,69 %.

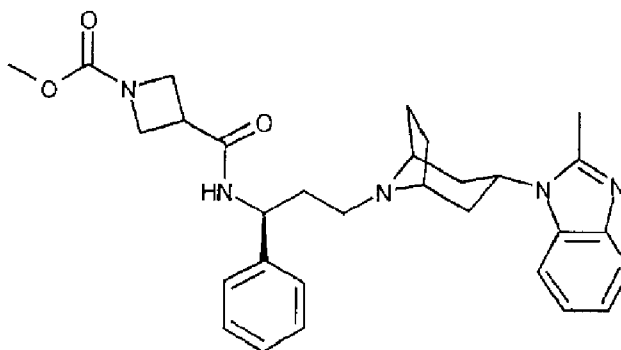
C₃₀H₃₇N₅O₂ · 0,8H₂O zahtijeva: C, 70,09, H, 7,57, N, 13,62 %.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 1,06-1,13 (3H, t), 1,60-1,68 (2H, m), 1,92-2,13 (8H, m), 2,29-2,39 (2H, m), 2,53-2,74 (2H, m), 3,18-3,32 (1H, m), 3,32-3,42 (2H, m), 4,05-4,23 (3H, m), 4,35-4,45 (1H, m), 4,66-4,76 (2H, m), 5,16-5,27 (1H, m), 6,84-6,94 i 7,06-7,13 (1H, m), 7,23-7,32 (5H, m), 7,32-7,44 (3H, m), 7,76-7,82 (1H, m), 8,03-8,06 (1H, m).

LRMS: m/z 500,0 (MH⁺).

Primjer 38

Metil 3-((1S)-3-((3-egzo-(2-metil-1H-benzimidazol-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]okt-8-yl)-1-phenylpropyl)amino) karbonil-1-azetidinkarboksilat

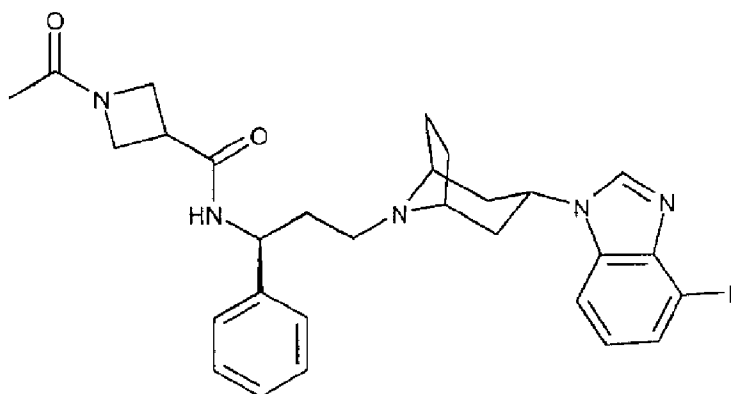


Metil klorformijat (11 μ l, 0,14 mmol) se dodaje u otopinu naslovnog spoja iz Primjera 31 (64 mg, 0,14 mmol) i trietilamina (21 μ l, 0,15 mmol) u diklormetanu (5 ml). Reakcijsku smjesu se 3 sata miješa na sobnoj temperaturi. Otapalo se otpari pod sniženim tlakom, a ostatak otopi u etil acetatu, ispere slanom vodom, osuši (MgSO_4), filtrira i otpari pod sniženim tlakom. Ostatak se pročisti kromatografijom na stupcu sa silika gelom, upotrebljavajući eluens s gradijentom diklormetan:metanola:0,88 amonijak (98:2:0 do 90:5:0,5) i dajući naslovni spoj u obliku bijele krutine, 20 mg.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,69 (2H, bm), 1,78 (2H, bd), 1,95-2,18 (4H, m), 2,46-2,70 (8H, m), 3,16 (1H, m), 3,44 (2H, bs), 3,64 (3H, s), 4,06-4,14 (2H, m), 4,14-4,24 (2H, m), 4,57 (1H, m), 5,13 (1H, m), 7,12-7,23 (3H, m), 7,28-7,32 (3H, m), 7,33-7,42 (1H, m), 7,53 (1H, m), 7,68 (1H, m).
LRMS: m/z 516,3 (MH^+).

Primjer 39

1-Acetil-N-((1S)-3-[3-egzo-(4-fluor-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-il]-1-fenilpropil)-3-azetidinkarboksamid



Naslovni spoj iz Pripravka 89 (0,591 g, 1,052 mmol) i 4 M klorovodičnu kiselinu u dioksanu (10 ml) miješa se 1 sat. Višak otapala se otpari pod sniženim tlakom, dajući krutinu krem boje, koju se dodaje u ledenu octenu kiselinu (0,072 ml, 1,263 mmol), diizopropiletilamin (0,75 ml, 4,21 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-karbodiimid hidroklorid (0,242 g, 1,263 mmol) i 1-hidroksibenzotriazol hidrat (0,171 g, 1,263 mmol) u diklormetanu (8 ml). Reakcijsku smjesu se 16 sati miješa na sobnoj temperaturi, koncentrira i otopi u etil acetatu, zatim ispere s 10 % otopinom natrij-karbonata. Organski sloj se osuši (MgSO_4), filtrira i otpari pod sniženim tlakom. Ostatak se pročisti kromatografijom na stupcu sa silika gelom, upotrebljavajući eluens diklormetan:metanol (99:4) i dajući naslovni spoj u obliku bijelog praha, 0,160 g.

Nađeno: C, 65,28, H, 6,87, N, 13,41 %.

$\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{FN}_5\text{O}_2 \cdot 1,7\text{H}_2\text{O}$ zahtijeva: C, 65,20, H, 7,06, N, 13,11 %.

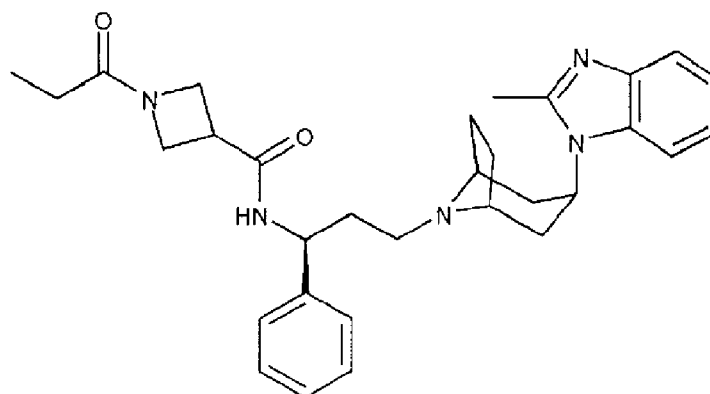
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 1,75-2,70 (16H, m), 3,24 (1H, m), 3,56 (2H, m), 3,56 (2H, m), 4,02-4,22 (3H, m), 4,40 (1H, m), 4,58 (1H, m), 5,12 (1H, q), 7,02 (1H, m), 7,10-7,42 (7H, m), 8,0 (1H, s).

LRMS: m/z 505 (MH^+).

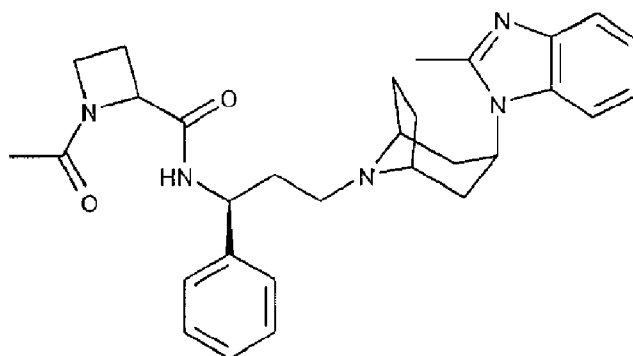
$[\alpha]_D -59^\circ$ ($c = 1,0$, MeOH).

Slijedeći spojevi dobiveni su postupcima sličnim gore opisanim.

N-((1S)-3-[3-endo-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-il]-1-fenilpropil)-1-propionil-3-azetidinkarboksamid

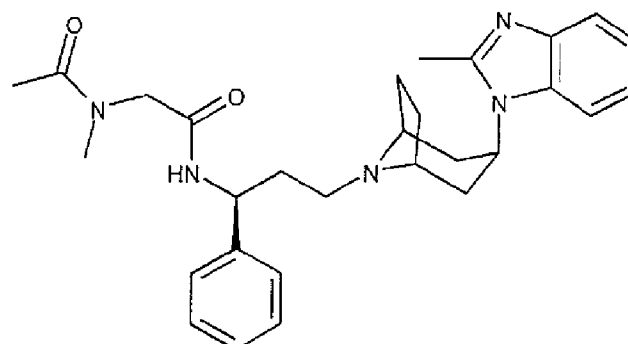


1-Acetil-N-((1S)-3-((3-endo-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiklo[3.2.1]okt-8-il)-1-fenilpropil)-2-azetidinkarboksamid



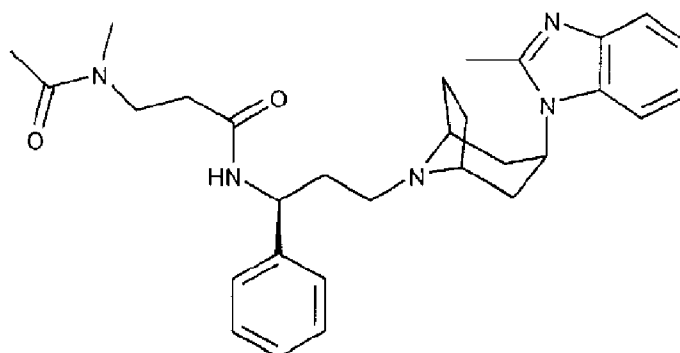
5

2-[[Acetil(metil)amino]-N-((1S)-3-((3-endo-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiklo[3.2.1]okt-8-il)-1-fenilpropil)-acetamid



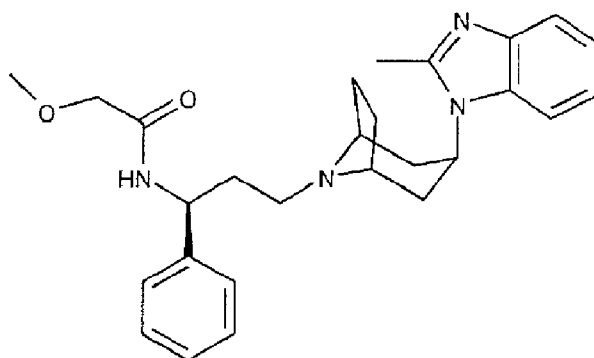
10

3-[[Acetil(metil)amino]-N-((1S)-3-((3-endo-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiklo[3.2.1]okt-8-il)-1-fenilpropil)propanamid

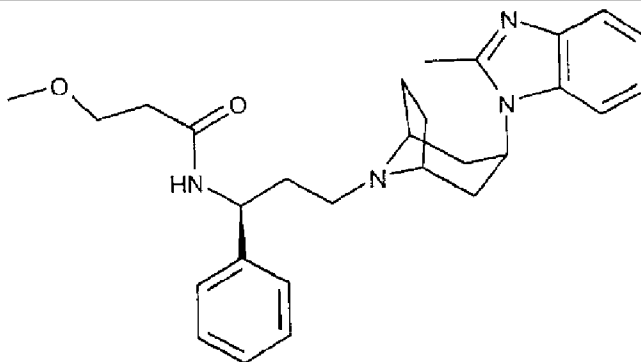


15

2-Metoksi-N-((1S)-3-((3-endo-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiklo[3.2.1]okt-8-il)-1-fenilpropil)acetamid

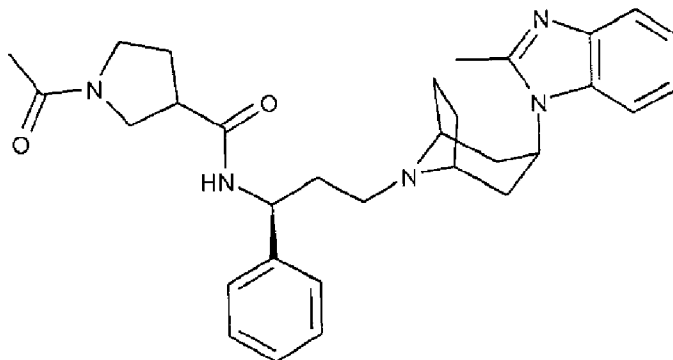


3-Metoksi-N-((1S)-3-((3-endo-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-il)-1-fenilpropil) propanamid



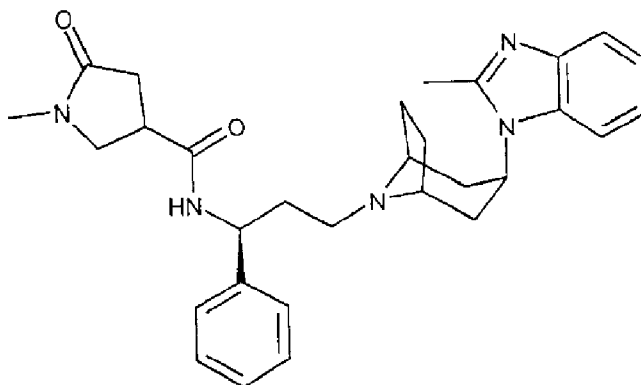
5

1-Acetil-N-((1S)-3-((3-endo-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-il)-1-fenilpropil)-3-pirolidinkarboksamid



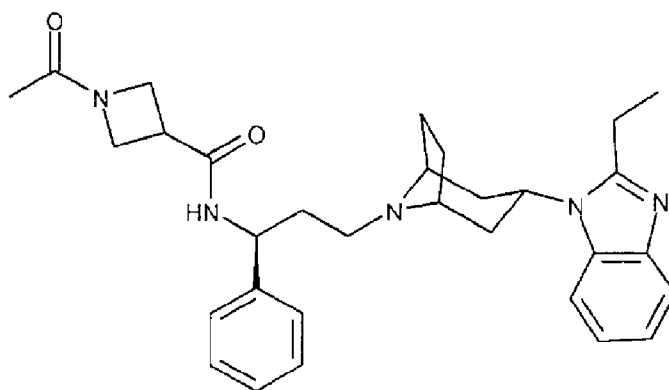
10

1-Metil-N-((1S)-3-((3-endo-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-il)-1-fenilpropil)-2-okso-4-pirolidinkarboksamid

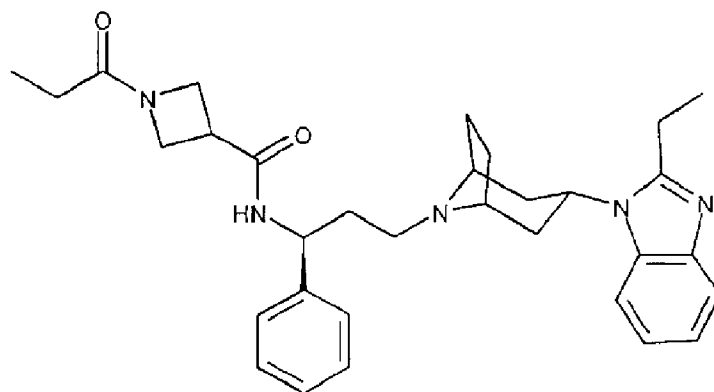


15

1-Acetil-N-((1S)-3-((3-egzo-(2-etil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-il)-1-fenilpropil)-3-azetidin karboksamid

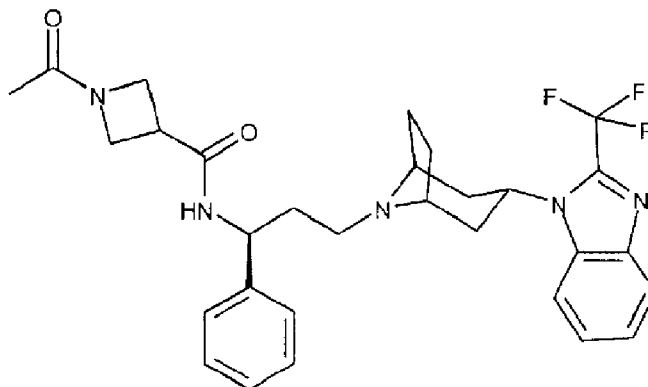


N-((1*S*)-3-((3-egzo-(2-Etil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiklo[3.2.1]okt-8-il)-1-fenilpropil)-1-propionil-3-azetidinkarboksamid

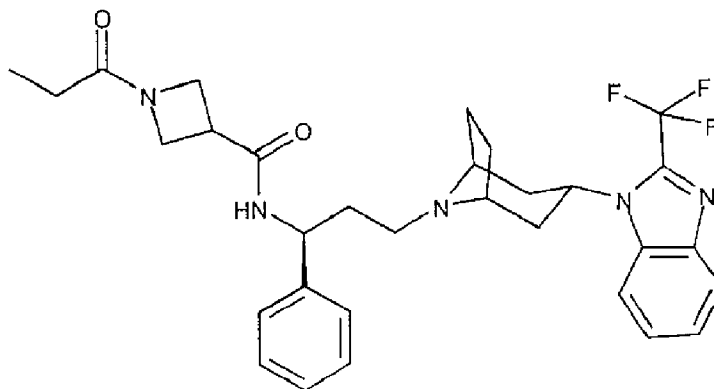


5

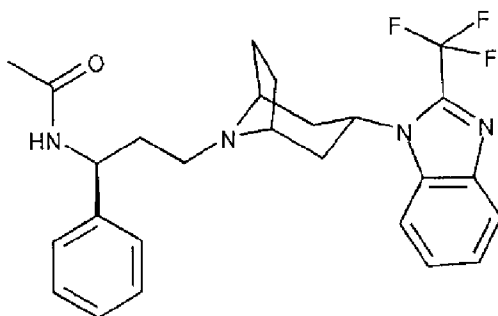
1-Acetil-*N*-((1*S*)-1-fenil-3-((3-egzo-(2-(trifluormetil)-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiklo[3.2.1]okt-8-il)propil)-3-azetidinkarboksamid



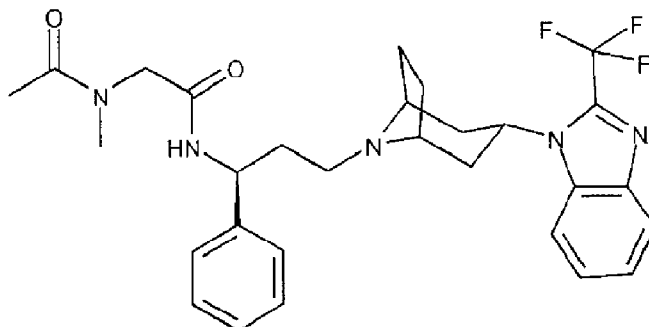
10 *N*-((1*S*)-1-Fenil-3-((3-egzo-(2-(trifluormetil)-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiklo[3.2.1]okt-8-il)propil)-1-propionil-3-azetidinkarboksamid



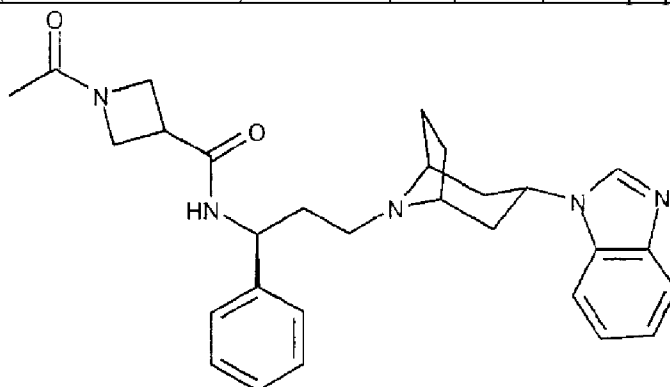
N-((1*S*)-1-Fenil-3-((3-egzo-(2-(trifluormetil)-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabiklo[3.2.1]okt-8-il)propil)acetamid



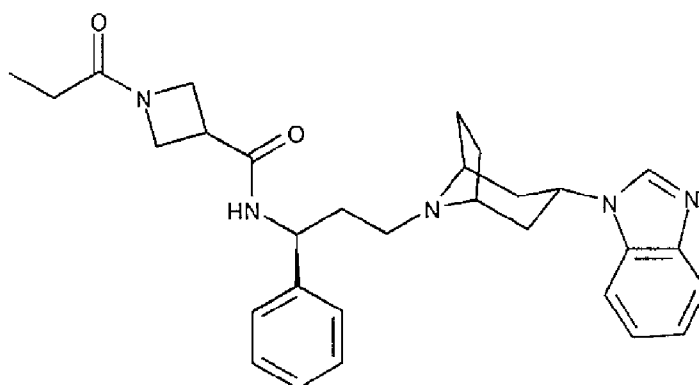
2-[Acetil(metil)amino]-N-((1S)-1-fenil-3-{3-egzo-[2-(trifluormetil)-1H-benzimidazol-1-il]-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-il}propil)acetamid



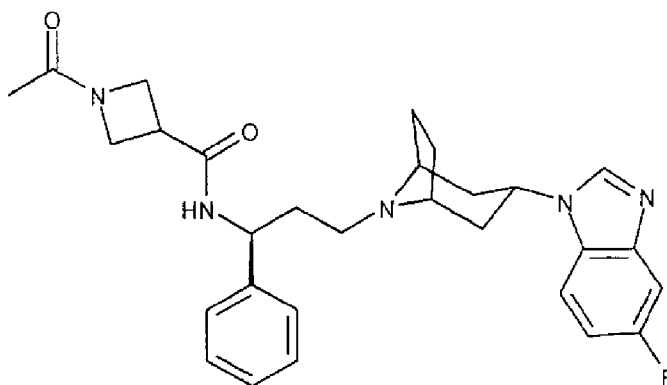
5 1-Acetil-N-((1S)-3-[3-egzo-(1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-il]-1-fenilpropil)-3-azetidin karboksamid



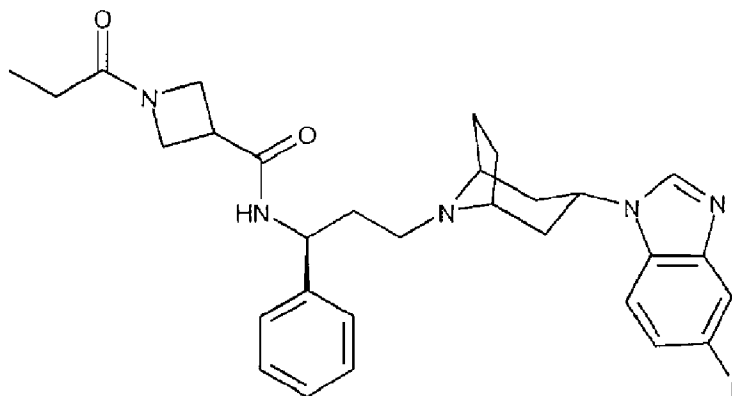
N-((1S)-3-[3-egzo-(1H-Benzimidazol-1-il)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-il]-1-fenilpropil)-1-propionil-3-azetidinkarboksamid



10 1-Acetil-N-((1S)-3-[3-egzo-(5-fluor-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-il]-1-fenilpropil)-3-azetidinkarboksamid

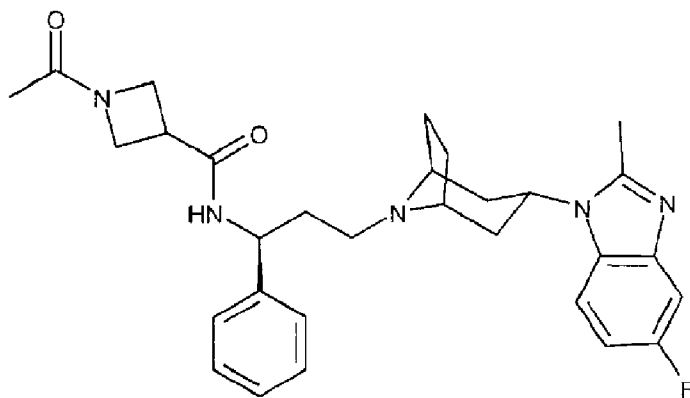


N-((1*S*)-3-((3-egzo-(5-Fluor-1H-benzimidazol-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]okt-8-il)-1-fenilpropil)-1-propionil-3-azetidinkarboksamid



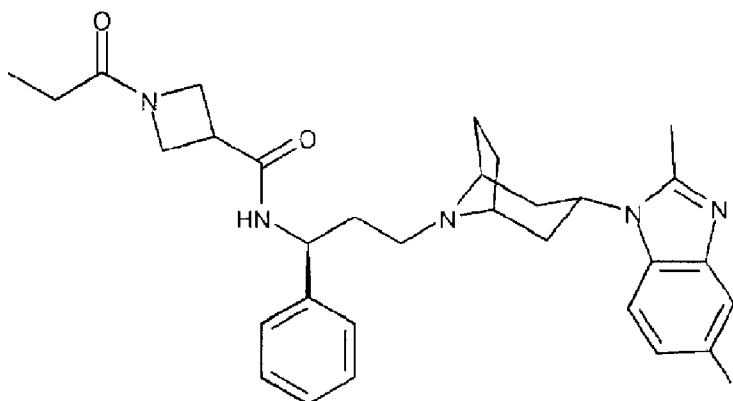
5

1-Acetil-*N*-((1*S*)-3-((3-egzo-(5-fluor-1H-benzimidazol-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]okt-8-il)-1-fenilpropil)-3-azetidinkarboksamid

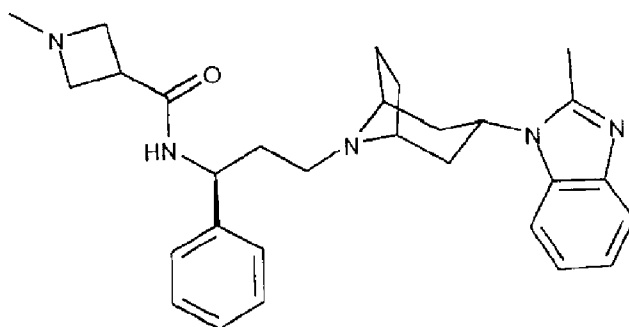


10

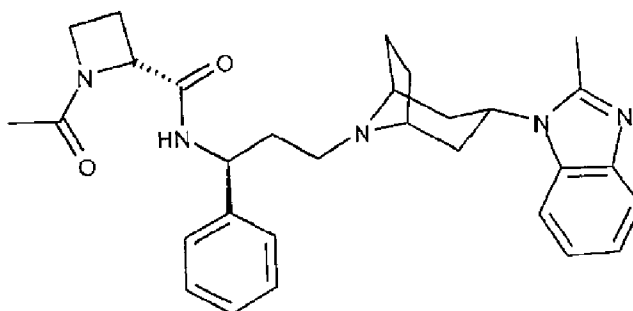
N-((1*S*)-3-((3-egzo-(5-Fluor-1H-benzimidazol-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]okt-8-il)-1-fenilpropil)-1-propionil-3-azetidinkarboksamid



1-Metil-*N*-((1*S*)-3-((3-egzo-(2-metil-1H-benzimidazol-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]okt-8-il)-1-fenilpropil)-3-azetidinkarboksamid

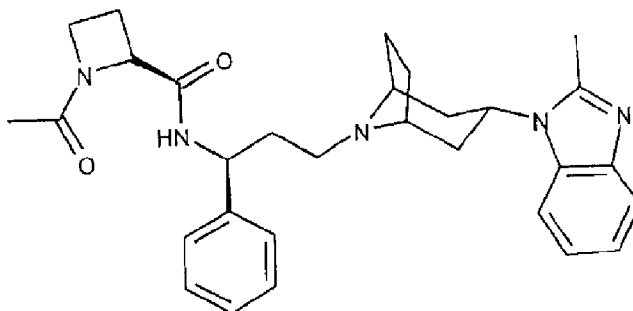


(2S)-1-Acetil-N-{(1S)-3-[3-egzo-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-il]-1-fenilpropil}-2-azetidinkarboksamid

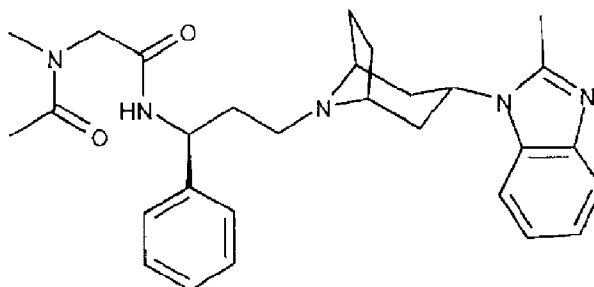


5

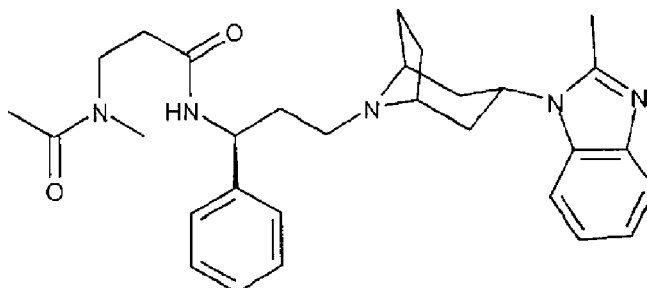
(2R)-1-Acetil-N-{(1S)-3-[3-egzo-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-il]-1-fenilpropil}-2-azetidinkarboksamid



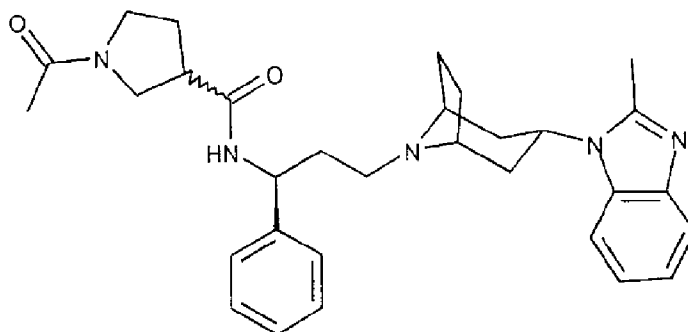
[Acetil(metil)amino]-N-{(1S)-3-[3-egzo-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-il]-1-fenilpropil}acetamid



[Acetil(metil)amino]-N-{(1S)-3-[3-egzo-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-il]-1-fenilpropil}propanamid

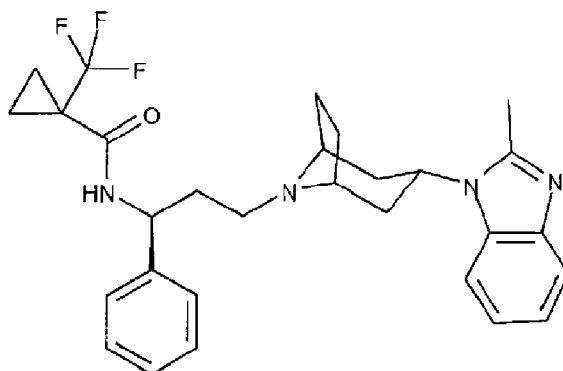


1-Acetil-N-[(1S)-3-[3-egzo-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-il]-1-fenilpropil]-3-pirolidinkarboksamid



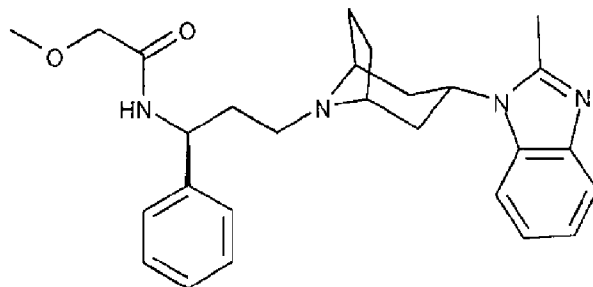
5

(1S)-3-[3-egzo-(2-Metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-il]-1-fenilpropil]-1-(trifluormetil)ciklopropankarboksamid

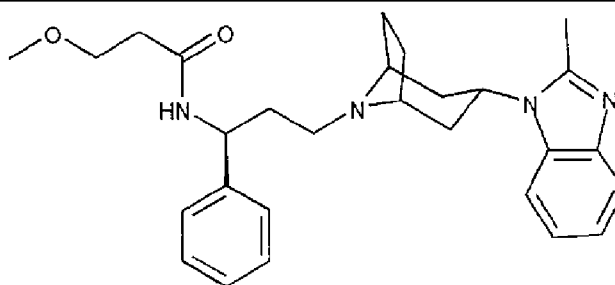


10

2-Metoksi-N-[(1S)-3-[3-egzo-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-il]-1-fenilpropil] acetamid

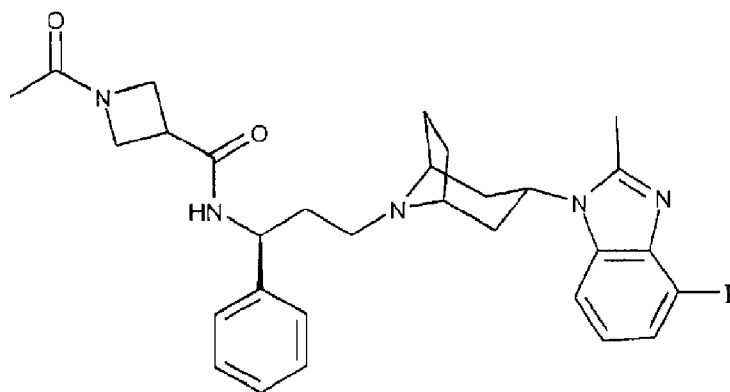


3-Metoksi-N-[(1S)-3-[3-egzo-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-il]-1-fenilpropil] propanamid

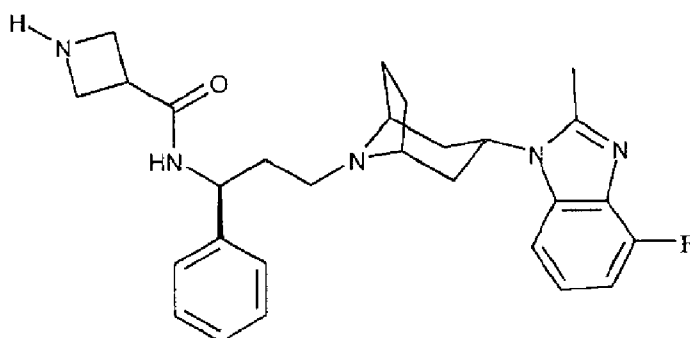


15

1-Acetil-N-[(1S)-3-[3-endo-(4-fluor-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-il]-1-fenilpropil]-3-azetidinkarboksamid

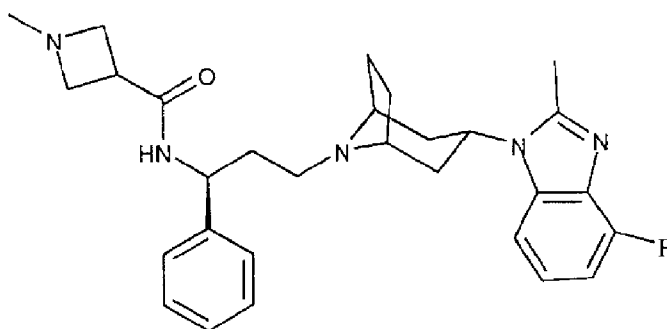


N-((1*S*)-3-((3-egzo-(4-Fluor-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-il)-1-fenilpropil)-3-azetidinkarboksamid



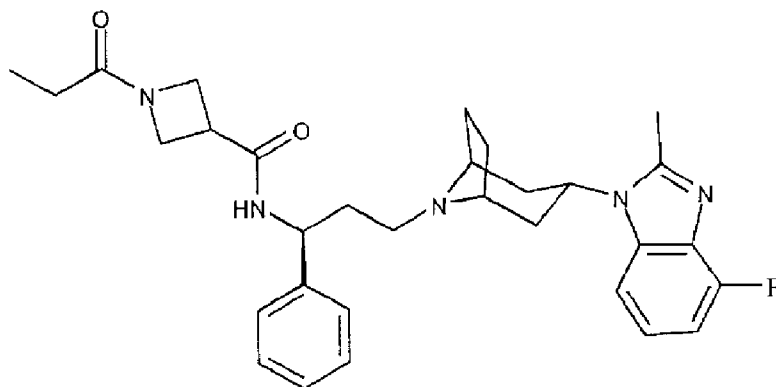
5

1-Metil-*N*-((1*S*)-3-((3-egzo-(4-fluor-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-il)-1-fenilpropil)-3-azetidinkarboksamid



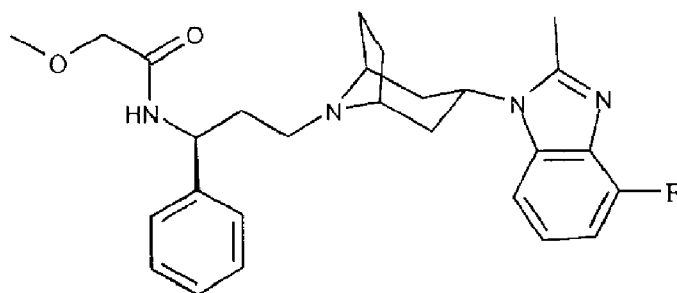
10

N-((1*S*)-3-((3-egzo-(4-Fluor-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-il)-1-fenilpropil)-1-propionil-3-azetidinkarboksamid

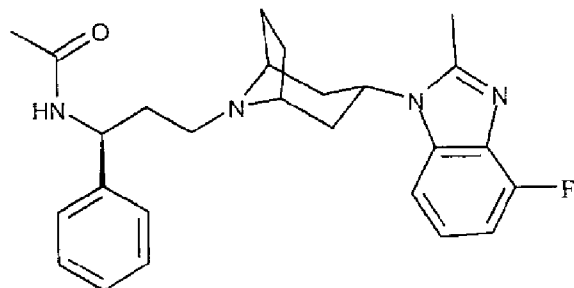


15

2-Metoksi-*N*-((1*S*)-3-((3-egzo-(4-fluor-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-il)-1-fenilpropil)acetamid

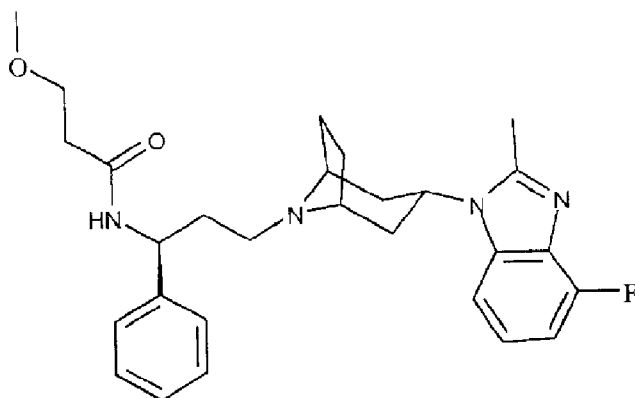


N-[(1S)-3-[3-egzo-(4-Fluor-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-il]-1-fenilpropil}acetamid



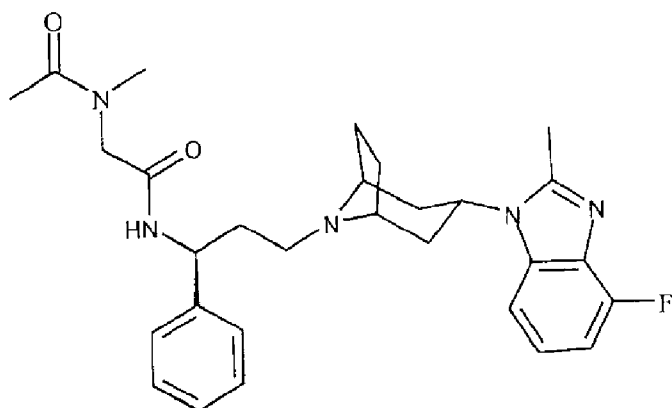
5

3-Metoksi-N-[(1S)-3-[3-egzo-(4-fluor-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-il]-1-fenilpropil}propanamid



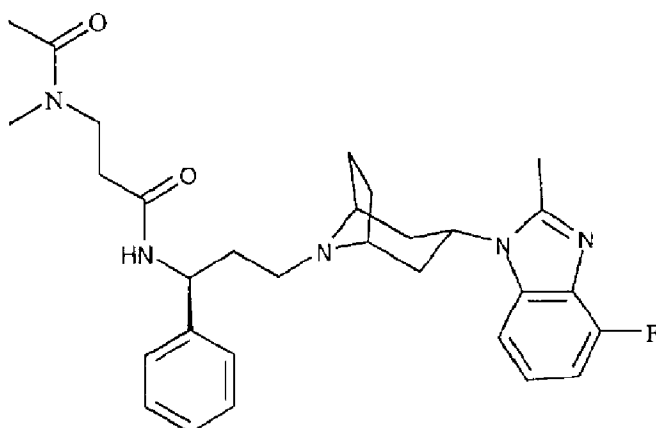
10

2-[Acetil(metil)amino]-N-[(1S)-3-[3-egzo-(4-fluor-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-il]-1-fenilpropil}acetamid

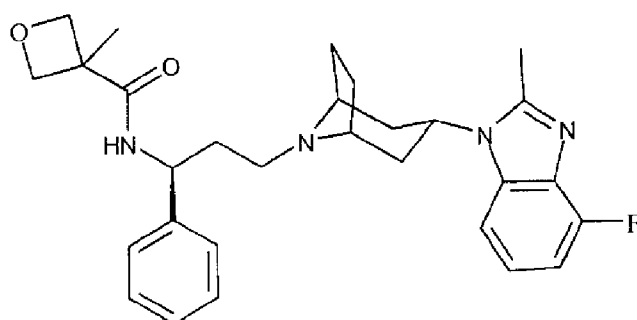


15

3-[Acetil(metil)amino]-N-[(1S)-3-[3-egzo-(4-fluor-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-il]-1-fenilpropil}propanamid

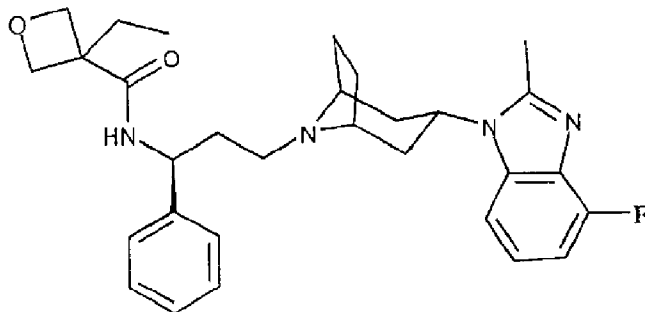


N-((1*S*)-3-([3-egzo-(4-Fluor-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-il]-1-fenilpropil)-3-metil-3-oksetankarboksamid



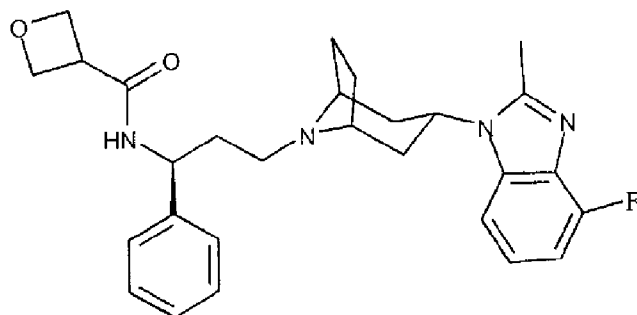
5

3-Etil-*N*-((1*S*)-3-([3-egzo-(4-fluor-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-il]-1-fenilpropil)-3-oksetankarboksamid



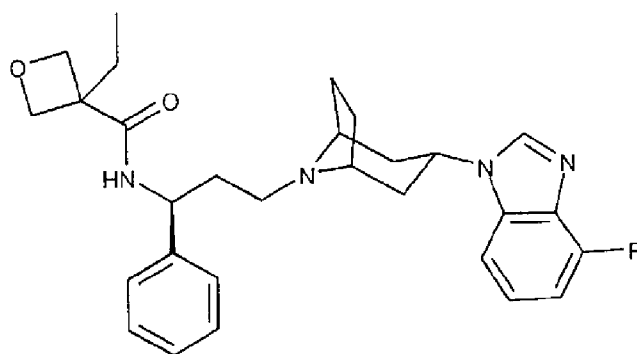
10

N-((1*S*)-3-([3-egzo-(4-Fluor-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-il]-1-fenilpropil)-3-oksetankarboksamid

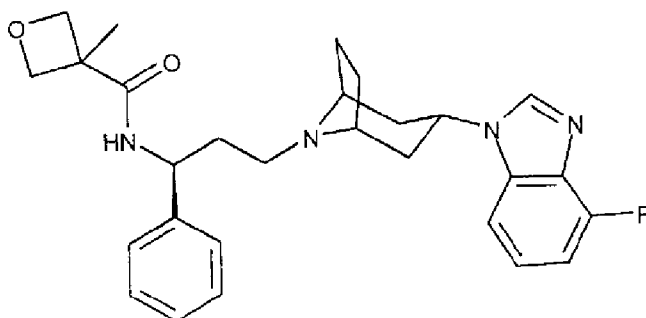


15

3-Etil-*N*-((1*S*)-3-([3-egzo-(4-fluor-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-il]-1-fenilpropil)-3-oksetankarboksamid

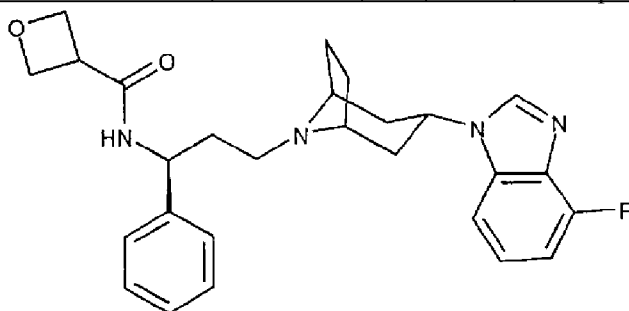


N-((1*S*)-3-((3-egzo-(4-Fluor-1H-benzimidazol-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]okt-8-yl)-1-phenylpropyl)-3-metil-3-oksetankarboksamid

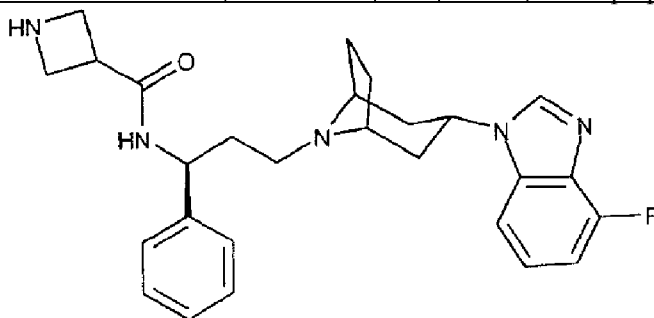


5

10 *N*-((1*S*)-3-((3-egzo-(4-Fluor-1H-benzimidazol-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]okt-8-yl)-1-phenylpropyl)-3-oksetan karboksamid

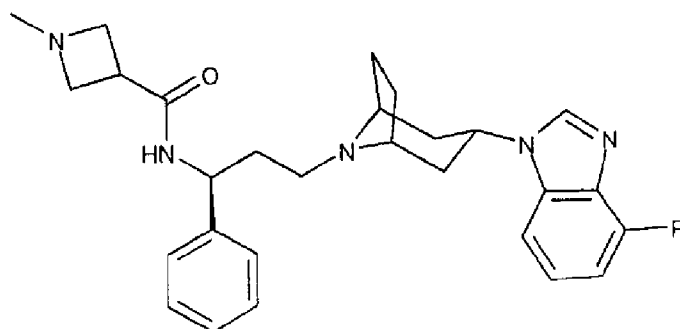


N-((1*S*)-3-((3-egzo-(4-Fluor-1H-benzimidazol-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]okt-8-yl)-1-phenylpropyl)-3-azetidin karboksamid

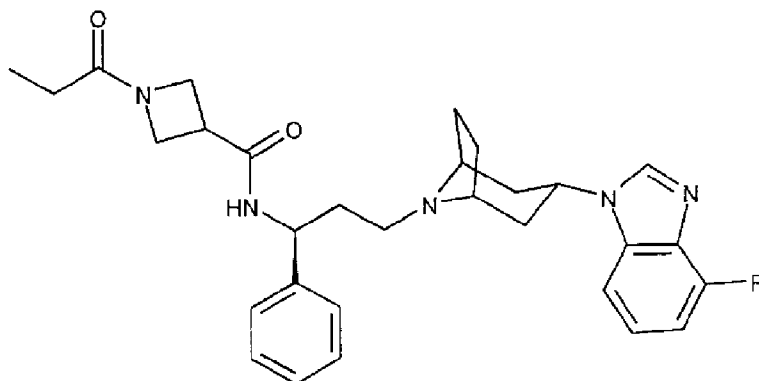


15

N-((1*S*)-3-((3-egzo-(4-Fluor-1H-benzimidazol-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]okt-8-yl)-1-phenylpropyl)-1-metil-3-azetidin karboksamid

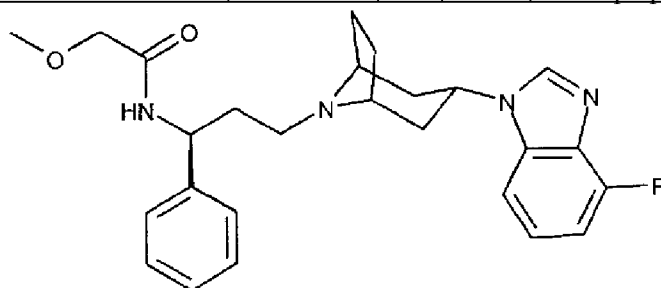


N-((1*S*)-3-((3-egzo-(4-Fluor-1H-benzimidazol-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]okt-8-yl)-1-phenylpropyl)-1-propionyl-3-azetidinkarboksamid



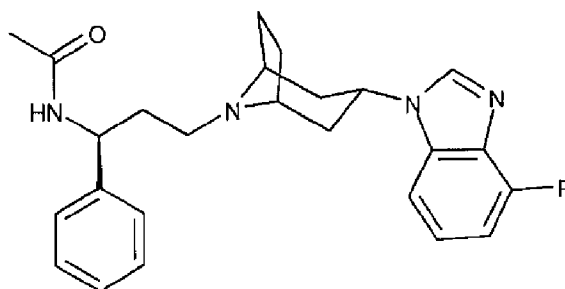
5

N-((1*S*)-3-((3-egzo-(4-Fluor-1H-benzimidazol-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]okt-8-yl)-1-phenylpropyl)-2-metoksiacetamid

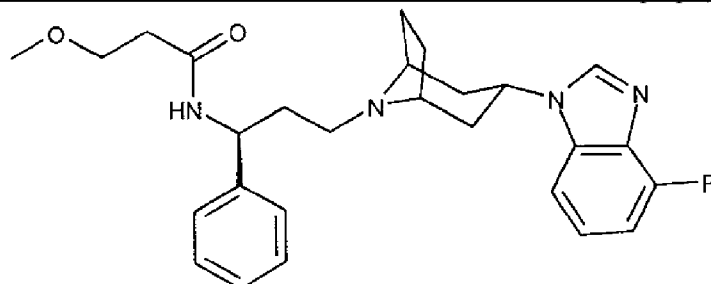


N-((1*S*)-3-((3-egzo-(4-Fluor-1H-benzimidazol-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]okt-8-yl)-1-phenylpropyl)acetamid

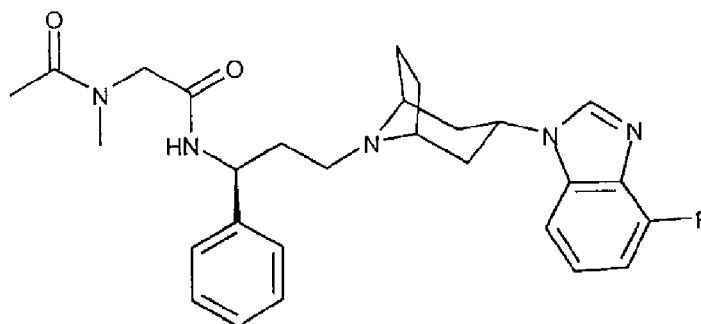
10



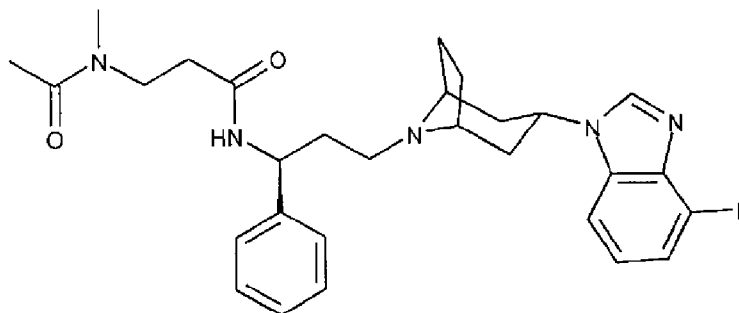
N-((1*S*)-3-((3-egzo-(4-Fluor-1H-benzimidazol-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]okt-8-yl)-1-phenylpropyl)-3-metoksipropanamid



2-[Acetil(metil)amino]-N-[(1S)-3-[3-egzo-(4-fluor-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-il]-1-fenilpropil]acetamid



5 3-[Acetil(metil)amino]-N-[(1S)-3-[3-egzo-(4-fluor-1H-benzimidazol-1-il)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-8-il]-1-fenilpropil]propanamid

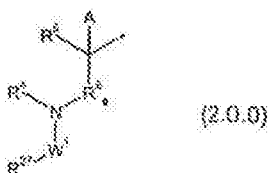


10 PATENTNI ZAHTEJVI

1. Spoj formule (I)

[regija α]-[regija β]-[regija γ]-[regija δ] (I)

15 ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen time** da je
[regija α] cjelina formule



gdje simbol "*" označava točku vezanja cjeline formule (2.0.0) za regiju β ;

R^4 je H ili C_1 - C_2 alkil;

R^6 je H,

A je fenil po želji supstituiran jednim ili više supstituenata obaranih iz F i Cl;

R^5 je direktna veza;

W^1 je-CO-;

R^{27} je

(i) metil, etil, izopropil, terc-butil ili alil, svaki po želji supstituiran s do 3 supstituenta R^{28} ;

(ii) ciklopropil, ciklobutil, ciklopentil, cikloheksil, ciklopropilmetil, ciklobutil, ciklopentilpropmetil ili ciklopentilmetil, svaki po želji supstituiran s do 3 supstituenta R^{28} , ili

(iii) fenil, tetrahidropirani, piridinil, oksetanil, pirolidinil, azetidinil ili tetrahidrofuranil po želji supstituiran s 0 do 3 supstituenta R^{28} ;

R^{28} je fenil; fluoro, kloro, okso, -OH; C_1 - C_2 alkil; C_1 - C_3 - alkoksi; $COOR^{29}$; COC_1 - C_4 alkil- SO_2C_1 - C_4 alkil; - $CONR^{29}R^{30}$; - $NR^{29}R^{30}$; - $NR^{29}COR^{30}$; - $NR^{29}COOR^{30}$; - $NR^{29}S(O)_pR^{30}$ i - $SO_2NR^{29}R^{30}$;

p je cijeli broj odabran od 0, 1 i 2;

R^{29} i R^{30} su svaki nezavisno H ili C_1 - C_4 alkil po želji supstituiran s do 3 supstituenta odabranih iz fluoro i kloro;

[regija β] element koji se spaja s alkilom parcijalne Formule (3.0.0):



(3.0.0)

gdje je:

"*" simbol koji predstavlja mjesto vezivanja ostatka parcijalne Formule (3.0.0) na regiju α ;

"→" je simbol koji predstavlja mjesto vezivanja ostatka parcijalne Formule (3.0.0) na regiju γ ;

R^{40} i R^{41} su vodik;

[regija γ] je aza-biciklički ostatak koji se odabire iz skupine koja se sastoji od parcijalnih Formula (4.2.26) i (4.2.27)



(4.2.26)



(4.2.27)

gdje isprekidane crte označavaju mjesta vezivanja;

[regija δ] je član odabran iz skupine koja se sastoji od:



(5.0.35)



(5.0.36)



(5.0.37)



(5.0.38)



(5.0.39)



(5.0.40)



(5.0.41)



(5.0.42)



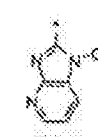
(5.0.43)



(5.0.44)



(5.0.45)



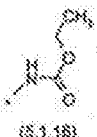
(5.0.46)



(5.0.47)



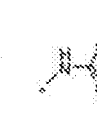
(5.1.15)



(5.1.16)



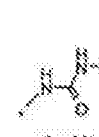
(5.1.17)



(5.1.18)



(5.1.19)



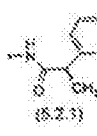
(5.1.20)



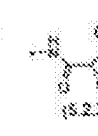
(5.1.21)



(5.1.22)



(5.2.1)



(5.2.2)



(5.2.3)



(5.2.4)



(5.2.5)



(5.2.6)



(5.2.7)



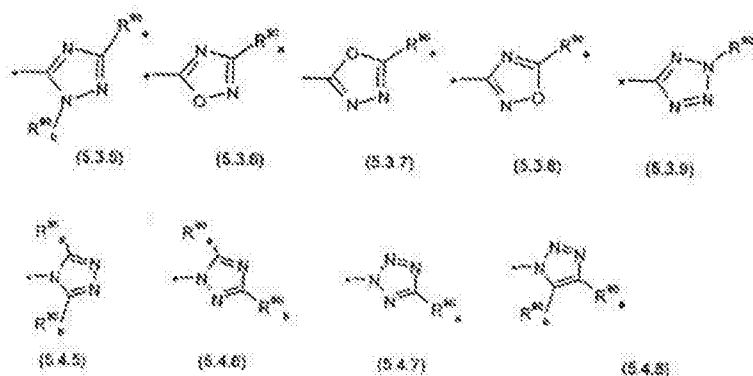
(5.2.8)



(5.2.9)



(5.2.10)



gdje simbol "*" označava mjesto vezivanja na svaki ostatak parcijalnih Formula (5.0.35) do (5.4.8), uključivo, na regiju γ ;

R^{90}_b je metil;

R^{90}_a je član neovisno biran iz skupine koja se sastoji od vodika;

-(C₁-C₂)alkilkarbonil; -(C₁-C₄)alkil; -(CH₂)_n-(C₃-C₇)cikloalkil; -(C₂-C₃)alkenil; -(CH₂)_n-(fenil); i -(CH₂)_n-(HET₂), gdje se cijeli broj bira nezavisno od 0, 1 i 2;

HET₂ je heterociklička skupina koja se odabire iz skupine koja se sastoji od tienila, oksazolila, izoksazolila, tiazolila, izotiazolila, pirazolila, oksadiazolila, tiadiazolila, triazolila, piridila, pirazinila, piridazinila, pirimidinila, paratiazinila; i morfonila.