



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(21) Broj prijave:

HR P20020696A A2

HR P20020696A A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.⁷: **C 07 D 239/96**

C 07 D 403/04

C 07 D 471/04

C 07 D 471/06

C 07 D 498/06

C 07 D 403/14

C 07 D 519/00

C 07 D 487/04

C 07 D 487/10

C 07 D 413/04

C 07 D 417/04

C 07 D 409/04

A 61 K 31/505

A 61 P 31/04

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 23.08.2002.

(43) Datum objave prijave patenta u HR: 31.12.2003.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US00/33656

Datum podnošenja međunarodne prijave 12.12.2000.

(87) Broj međunarodne objave: WO 01/53273

Datum međunarodne objave 26.07.2001.

(31) Broj prve prijave: 60/178,252
60/241,267

(32) Datum podnošenja prve prijave: 24.01.2000.
18.10.2000.

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

(71) Podnositelj prijave:

Warner-Lambert Company, 201, Tabor Road,, Morris Plains, 07950 NJ, US

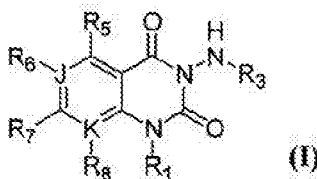
(72) Izumitelji:

Paul Bird, 11407 73 Avenue, Edmonton, Alberta T6G 0E2, CA
Edmund Lee Ellsworth, 6899 Kestrel Court, Brighton, 48116 MI, US
Dai Quoc Nguyen, 4928 13 Avenue, Edmonton, Alberta T6L 6J9, CA
Joseph Peter Sanchez, 10953 Stoney Pointe Drive, South Lyon, 48178 MI, US
Howard Daniel Hollis Showalter, 3578 Lamplighter Drive, Ann Arbor, 48103 MI, US
Rajeshwar Singh, 7927 22nd Avenue, Edmonton, Alberta T6K 1Z2, CA
Michael Andrew Stier, 4886 Club Place, Ypsilanti, 48197 MI, US
Tuan Phong Tran, 43517 Argonne Court, Canton, 48188 MI, US
Brian Morgan Watson, 3816 Brian Place, Carmel, 46033 IN, US
Judy Yip, #306, 4607 20 Avenue, Edmonton, Alberta T6L 5W7, CA
Silvije HRASTE, Zagreb, HR

(74) Punomoćnik:

(54) Naziv izuma: **3-AMINOKINAZOLIN-2,4-DION ANTIBAKTERIJSKE TVARI**

(57) Sažetak: Antibakterijski 3-aminokinazolin-2,4-dioni imaju formulu (I)



gdje: R₁ i R₃ uključuju alkil, alkenil, alkinil, cikloalkil, aril, heterocikl i heteroaril; R₅, R₆, te R₈ uključuju H, alkil, alkoksi, halo, NO₂, CN, NH₂, alkil i dialkilamino; R₇ uključuje vodik, alkil, cikloalkil, aril, heterocikl, spojeni heterocikl, aril i spojeni aril; J i K su C ili N; uključene su i njihove farmaceutski prihvatljive soli.

HR P20020696A A2

OPIS IZUMA

Područje izuma

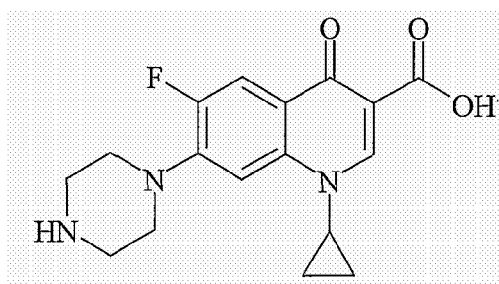
- 5 Ovaj izum odnosi se na 3-aminokinazolin-2,4-dione koji imaju snažno antibakterijsko djelovanje in vitro i in vivo. Nadalje, ovaj izum odnosi se na postupak inhibicije i divljeg-tipa kao i mutanata DNA giraze rezistentnih na kinolon. Ovaj se izum nadalje odnosi na postupak liječenja pacijenata kod kojih se moraju liječiti bakterijske infekcije, a koje su rezistentne na antibiotike.

10 Pozadina izuma

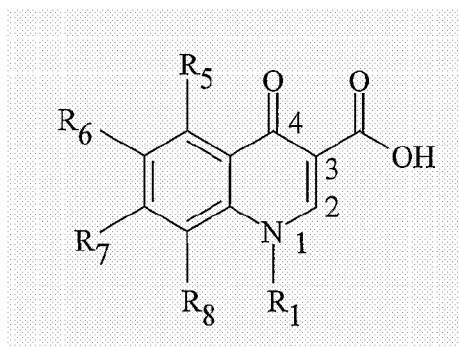
Rezistentnost na antibiotike je svjetski problem s katastrofalnim potencijalom.

- 15 “American Society Microbiology Task Force” nedavno je izdalo izvještaj koji definira problem rezistencije te koji zahtijeva izradu novih antibakterijskih tvari s novim strukturama ili mehanizmima kao alternativu postojećim terapeutskim odabirima (*Southern Med. J.*, 1995; 88: 797).

- 20 Kinoloni su skupina antibakterijskih spojeva sa širokom uporabom širom svijeta. Kinoloni su potentni inhibitori gram pozitivnih i gram negativnih bakterija, te se mogu primijeniti oralno ili intravenski. Kinoloni se rutinski upotrebljavaju, iako imaju nuspojave (*J Antimicrob. Chemother.*, 1994; 33: 685), te se učestalo primjećuje značajna rezistencija (*Gootz, Medicinal Research*, 1996; Rev. 16: 433). Jedan od najšire upotrebljivanih kinolona je ciprofloksacin, koji ima slijedeću kemijsku strukturu:

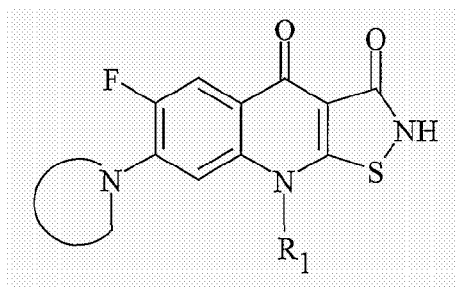


- 25 Kinoloni imaju različitu aktivnost ovisnu o strukturi (SAR) koja je definirana pomoću nekoliko tisuća analoga pripremljenih tijekom zadnjih 30 godina (*S. Mitsuhashi, ed. Progress in Drug Research*, 1992; 38: 11-147). Za SAR kod kinolona (što se odnosi na donju formulu koja predstavlja supstituirane kinolone), dobro je poznato da je N₁ skupina u kombinaciji s C₃-karboksilom i C₄-karbonylom od bitne važnosti za aktivnost, te da bilo kakav supstituent na C₂ smanjuje aktivnost (*J Antimicrob. Chemother.*, 1994; 33: 685 i Gootz, supra., 1996). Također, dobro je poznato da je idealno kada je R₆ fluor, te da je R₇ heterocikl koji sadržava dušik. Idealno je da je R₁ mali alkil, cikloalkil, ili fenilna skupina.



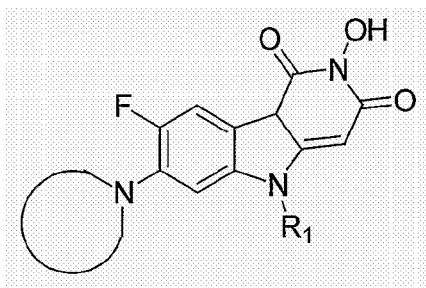
- 35 Kinoloni inhibiraju rast bakterija inhibicijom DNA giraze i topoisomerase IV (Gootz, supra., 1996). Izgleda da se interakcija giraze oslanja na povezanost N₁/C₄-karbonil/C₃-karboksil.

- 40 Pokušaji pripreme novih spojeva koji oponašaju kinolone usredotočili su se na vezu N₁/C₄-karbonil/C₃-karboksil. Pripremljeni su određeni triciklički analozi izotiazola kod kojih je zadržan planarni odnos, te gdje je NH iz izotiazolnog prstena jednako kiseo kao što je C₃-karboksilna skupina kinolona (Chu, *Drugs, Exptl. Clin. Res.*, 1990; 16: 215).



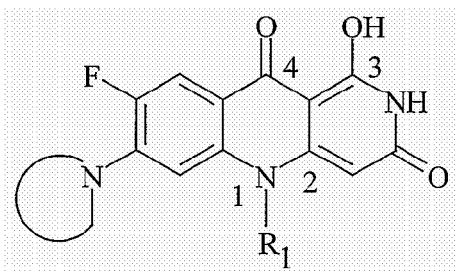
Osim što zadržavaju izvrsnu antibakterijsko djelovanje, ti spojevi također pokazuju antitumorsko djelovanje, te djelovanje na topoizomerazu sisavaca (*Drugs Future*, 1992; 17: 1101). Ta su djelovanja nepoželjna kod antibakterijskog agensa.

Nekoliko publikacija (US Patent Br. 5,283,248; *J Med. Chem.*, 1992; 35: 1358; *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1995; 39: 163) opisuje tricikličke spojeve (poput strukture dolje) koji imaju antibakterijsko djelovanje, te inhibirajuće djelovanje na DNA girazu.



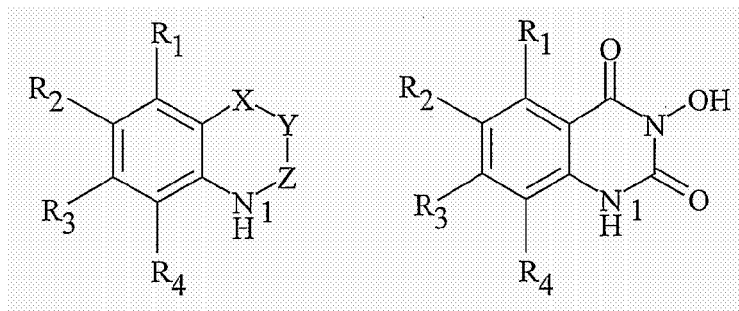
Kod takvih spojeva, odnos između N_1 i C_4 -karbonila nije planaran. Spojevi ovakvog tipa nedjelotvorni su prema bakterijama koje su rezistentne na kinolon.

Drugi triciklički analozi slijedeće strukture objavljeni su kao spojevi koji oponašaju kinolon (JP 4,091,090 3/92; "Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1991", Abstract 1494).



Dok se zadržava idealni odnos N_1 - C_4 -karbonil kao kod kinolona, područje C_2 , na kojem je supstitucija nepoželjna, predstavlja dio sustava spojenih prstena. Ti su spojevi neaktivni na bakterije koje su rezistentne na kinolon.

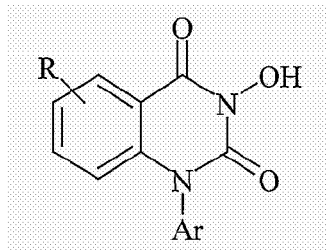
WO 96/04288 opisuje niz benzoheterocikličkih spojeva formule



gdje su X, Y i Z skupine akceptori i donori vodikove veze. Među opisanim spojevima nalaze se N-hidroksi-kinazolin-2,4-dioni, gdje R₁-R₄ mogu predstavljati hidroksi, amino, nitro, različite alkile, estere, te amide. U svim slučajevima, substituent na N₁ je vodik. Niti jedan od R₁-R₄ supstituenata nije heterocikl koji sadržava dušik. Za te spojeve nije objavljeno nikakvo antibakterijsko djelovanje.

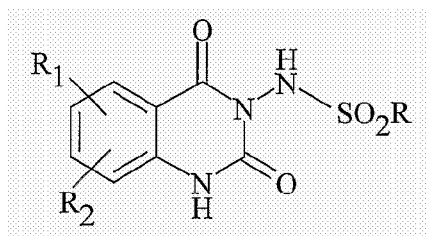
5

US Patent br. 5,155,110 opisuje N₁-aril-N-hidroksi-kinazolin-2,4-dione formule



10 gdje R može biti halo, cijano, hidroksi, alkoksi, te supstituirani amino. Amino heterocikli nisu uključeni u R, te nije bilo izvještaja o antibakterijskom djelovanju tih spojeva.

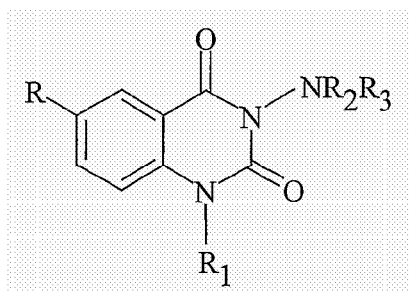
Spojevi za koje se u Internacionalnoj publikaciji br. WO 95/19346 smatralo da su antagonisti receptora AMPA, NMDA i kinaze imaju formulu



15

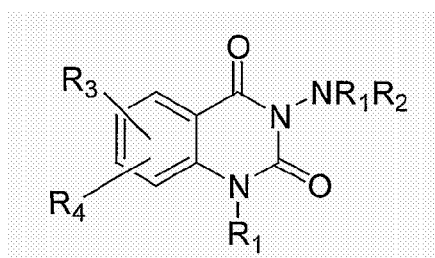
gdje su R supstituenti definirani kao alkil ili fenil, a R₁ i R₂ su definirani kao H, alkil, alkoksi, alkenil, halogen, NO₂, (ne)supstituirani NH₂, CN, itd. Ponovno, nije bilo nikakvih izvještaja o antibakterijskom djelovanju tih spojeva.

20 Kornet sa suradnicima (Kornet M. J. i suradnici, *J. Heterocycl. Chem.*, 1984; 21:1533-1535) objavili su spojeve s antikonvulzijskim svojstvima formule



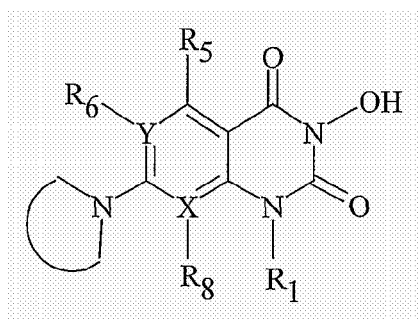
25 gdje je R definiran kao H, Me, ili Cl; R₁ i R₂ kao H ili Me; te R₃ kao Me ili t-butil. Alternativno, R₂ i R₃, mogu zajedno s dušikovim atomom na kojeg su povezani tvoriti heterociklički prsten kao što je piperidinil, morfolinil, itd. Nije bilo nikakvih izvještaja o antibakterijskom djelovanju tih spojeva.

30 Cijeli niz publikacija opisivao je spojeve koji imaju diuretsko i sedativno djelovanje, te koji imaju generičku strukturu kao što slijedi (ES 80/489675, JP 80/33323, E 80/199792, FR 78/33438, JP 70/97932; Baronnet R., Callendret R., Blanchard L., Foussard-Blanpin O., Bretaudeau J., *Eur. J. Med.-Chim. Ther.*, 1983; 18: 241-247).



To su spojevi u kojima NR_1R_2 mogu tvoriti heterocikl, ili R_1 i R_2 neovisno jedan o drugome mogu biti H ili mali alkil. R_3 i R_4 mogu predstavljati H, halogen, sulfonamid, alkil, ili alkoksi. Nije bilo nikakvih izvještaja o antibakterijskom djelovanju tih spojeva.

Internacionalna publikacija br. WO 99/21840 opisuje 3-hidroksikinazolin-2,4-dione kao antibakterijske agense.



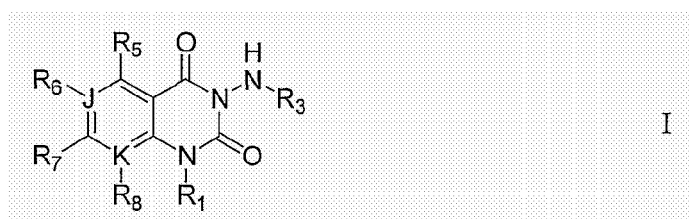
Spojevi ovog tipa predstavljaju tvari koji oponašaju kinolon kod kojih je na položaju 3 egzociklička karboksilna kiselina kinolona zamijenjena s okso skupinom na položaju 2 te s hidroksi skupinom na položaju N-3. Spojevi toga tipa pripremljeni su tako da zadržavaju planarni odnos, te da im N-OH ostatak bude kiseo, kao kod kinolonske CO_2H (Chu, *Drugs Exptl. Clin. Res.*, 1990; 16: 215). Ti spojevi inhibiraju DNA girazu i topoizomerazu IV, te ispoljavaju antibakterijsko djelovanje in vitro. Međutim, takvi spojevi nisu djelotvorni protiv bakterija koje su rezistentne na kinolon.

Još uvijek postoji potreba za pronalaženjem novih antibakterijskih agenasa koji imaju snagu kinolona, no koji djeluju i na bakterijske vrste rezistentne na kinolon. Ovaj izum opisuje takve spojeve, koji su okarakterizirani kao 3-aminokinazolin-2,4-dioni. Predmet ovog izuma je prikaz tih novih spojeva, te postupaka za liječenje bakterijskih infekcija kod sisavaca primjenom tih spojeva.

Bit izuma

Ovaj izum opisuje 3-aminokinazolin-2,4-dione koji imaju antibakterijsko djelovanje. Ti spojevi inhibiraju DNA girazu, no oni nisu unakrsno rezistentni s kinolonskim mutantima koji nisu više osjetljivi na agense kao što je ciprofloksacin.

Izum opisuje spojeve formule I



ili njihove farmaceutski prihvatljive soli gdje:

R_1 i R_3 su neovisno jedan o drugome H,
 C_1-C_{12} alkil i supstituirani alkil,
 C_2-C_{12} alkenil i supstituirani alkenil,
 C_2-C_{12} alkinil i supstituirani alkinil,
 C_3-C_{12} cikloalkil i supstituirani cikloalkil,
 aril i supstituirani aril,

heterocikl i supstituirani heterocikl,
ili heteroaril i supstituirani heteroaril;

R_5 , R_6 , te R_8 su neovisno jedan o drugome H,

$(O)_n C_1-C_{12}$ alkil i supstituirani alkil;

5 $(O)_n C_2-C_{12}$ alkenil i supstituirani alkenil;

$(O)_n C_2-C_{12}$ alkinil i supstituirani alkinil;

halo,

NO_2 ,

CN,

10 $NR'R''$ gdje je n 0 ili 1;

R' i R'' su neovisno jedan o drugome H,

C_1-C_{12} alkil i supstituirani alkil,

C_2-C_{12} alkenil i supstituirani alkenil,

C_2-C_{12} alkinil i supstituirani alkinil,

15 $CO-C_1-C_{12}$ alkil i supstituirani alkil,

ili R' i R'' zajedno s dušikom na kojeg su vezani

tvore 3- do 7-člani prsten koji sadržava od 1 do 3 heteroatoma

odabranih iz skupine koju čine N, O, te S, pri čemu je spomenuti prsten nesupstituiran ili

supstituiran sa do 4 supstituirajuće skupine;

20 R_1 i R_8 mogu zajedno s atomima na koje su vezani

tvoriti ciklički prsten koji ima od 1 do 3 heteroatoma odabranih iz skupine koju čine N, O, te

S, te koji su po mogućnosti supstituirani s R' i R'' ;

R_7 je vodik,

C_1-C_{12} alkil i supstituirani alkil,

25 C_2-C_{12} alkenil i supstituirani alkenil,

C_2-C_{12} alkinil i supstituirani alkinil,,

halo,

NO_2 ,

CN,

30 $NR'R''$,

$COOR'$,

aril,

spojeni aril,

heterocikl,

35 spojen heterocikl,

biciklički heterocikl, ili

spiro heterocikl gdje sve skupine s prstenom mogu biti supstituirane;

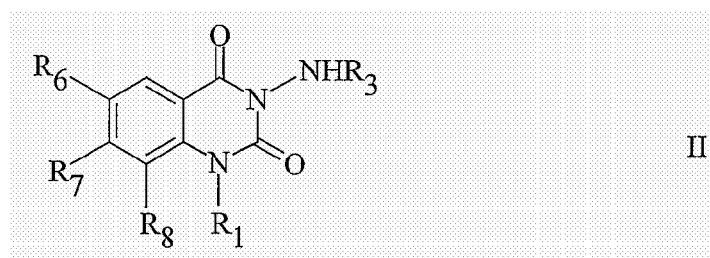
J i K neovisno jedan o drugome su C ili N pri čemu je osigurano da ako su J ili K N, tada se R_6 ili R_8 ne nalaze na tom položaju.

40

R_7 se ovdje odnosi na "bočni lanac" 3-aminokinazolin-2,4-dionskog nukleusa. R_7 bočni lanac može biti bilo koja skupina poznata u problematici kinolona kao odgovarajući supstituent na položaju 7 kinolonskog prstena.

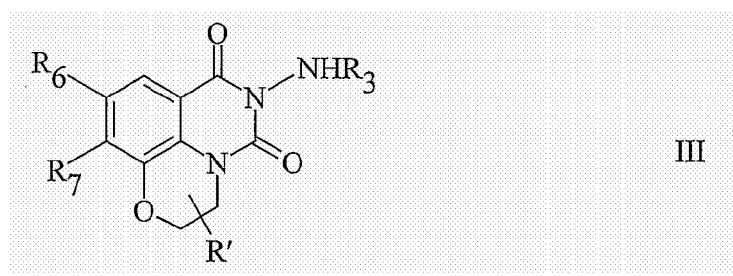
Pogodni spojevi ovog izuma imaju Formulu II

45



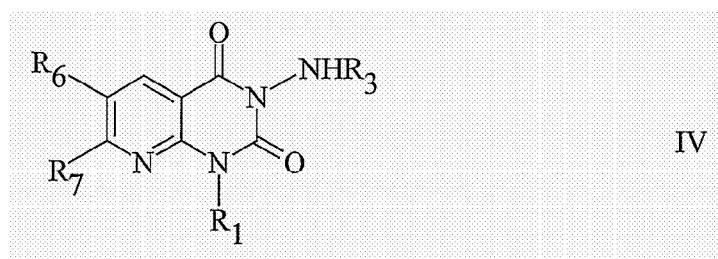
gdje su R_1 , R_3 , R_6 , R_7 , te R_8 kao što je gore definirano.

50 Slijedeći pogodni spojevi imaju Formulu III



gdje su R_3 , R_6 , R_7 , te R' kao što je gore definirano.

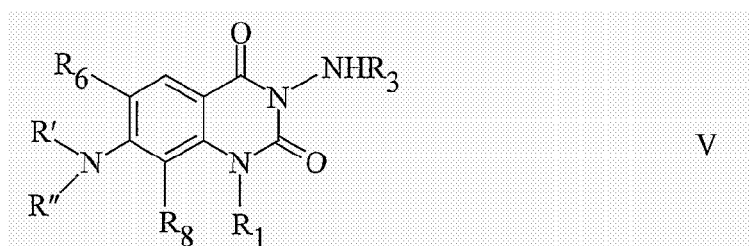
- 5 Slijedeća pogodna skupina spojeva ima Formulu IV



gdje su R_1 , R_3 , R_6 , te R_7 kao što je gore definirano.

10

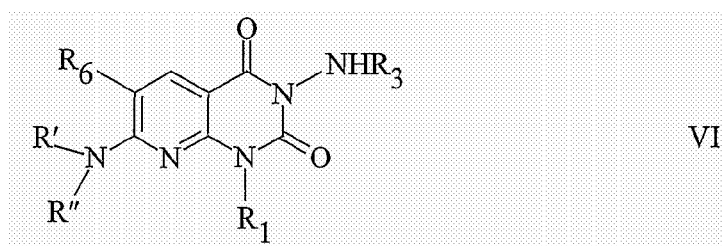
Najpogodniji spojevi ovog izuma imaju Formulu V



- 15 gdje su R_1 , R_3 , R_6 , R_8 , R' , te R'' kao što je gore definirano. Posebno pogodnu izvedbu predstavljaju spojevi Formule V, gdje R' i R'' zajedno s atomom dušika na kojeg su spojeni stvaraju prsten koji je po mogućnost supstituiran sa skupinama kao što su alkil i supstituirani alkil, te amino, alkilamino, dialkilamino, te arilamino.

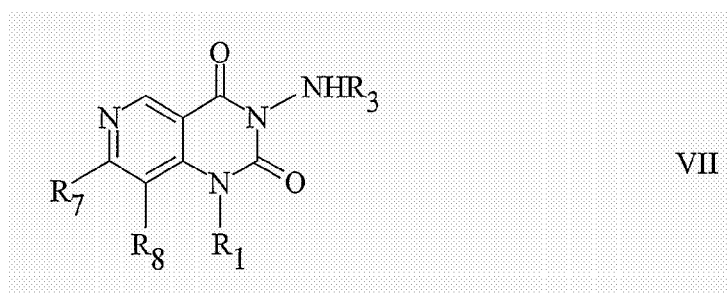
Slijedeća pogodna skupina spojeva ima Formulu VI

20



gdje su R_1 , R_3 , R_6 , R' , te R'' kao što je gore definirano.

- 25 Slijedeća pogodna skupina spojeva iz izuma ima Formulu VII



gdje su R_1 , R_3 , R_7 , te R_8 kao što je gore definirano.

5 Posebno pogodne supstancije koje donosi izum su:

- 3-Amino-7-(3-aminometilpirolidin-1-il)-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-7-piperazin-1-il-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[3-(aminometil)-3-metilpirolidin-1-il]-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(6-amino-3-aza-biciklo[3.1.0]-heks-3-il)-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 10 3-Amino-7-((S)-3-N-metilaminopirolidin-1-il)-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-((S)-3-aminopirolidin-1-il)-8-kloro-1-(2,4-difluoroanilino)-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[(S)-3-aminopirolidin-1-il]-1-ciklopropilamino-6,8-difluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[(S)-3-aminopirolidin-1-il]-1-ciklopropilamino-5,8-difluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-((S)-3-aminopirolidin-1-il)-1-ciklopropil-5,6,8-trifluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 15 3-Amino-7-(3-aminopirolidin-1-il)-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 7-((S)-3-Aminopirolidin-1-il)-1-ciklopropil-3,5-diamino-6,8-difluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-hidroksimetilpirolidin-1-il)-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-aminoetilpirolidin-1-il)-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-((S)-7-amino-5-azaspiro[2.4]-hept-5-il)-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 20 3-Amino-7-[(R)-3-(1-amino-1-metiletil)-pirolidin-1-il]-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-aminometilpirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(pirolidin-1-il)-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-aminopirolidin-1-il)-8-kloro-6-fluoro-1-izopropil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-aminopirolidin-1-il)-1-sek-butil-8-kloro-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 25 3-Amino-7-(3-aminopirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[3-aminopirolidin-1-il]-8-kloro-1-ciklobutilamino-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-aminopirolidin-1-il)-1-ciklopropil-8-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-aminopirolidin-1-il)-6-kloro-1-ciklopropil-8-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-((S)-3-aminopirolidin-1-il)-1-ciklopropilmetil-8-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 30 3-Amino-7-[(R)-3-(1-amino-1-metiletil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropilmetil-8-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-((S)-3-aminopirolidin-1-il)-1-etil-8-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-1-etil-6-fluoro-7-[(R)-3-(1-amino-1-metiletil)-pirolidin-1-il]-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-((S)-3-aminopirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-aminopirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 35 3-Amino-7-(3-aminometilpirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-aminopirolidin-1-il)-1-ciklopropil-8-fluoro-6-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-aminometilpirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-aminopirolidin-1-il)-1-ciklopropil-8-etoksi-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-aminopirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-8-karbonitril;
 40 3-Amino-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-7-(3-[1,2,3-triazol]-1-il)-pirolidin-1-il)-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[(S)-3-((R)-1-aminoetil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[(S)-3-((S)-1-aminoetil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[(S)-3-((R)-1-aminoetil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[(S)-3-((S)-1-aminoetil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 45 5-Amino-9-((S)-3-aminopirolidin-1-il)-8-fluoro-3-metil-2,3-dihidro-1-oksa-3a,5-diaza-fenalen-4,6-dion;
 5-Amino-9-[(R)-3-((S)-1-aminoetil)-pirolidin-1-il]-8-fluoro-3-metil-2,3-dihidro-1-oksa-3a,5-diaza-fenalen-4,6-dion;
 2-Amino-8-((S)-3-aminopirolidin-1-il)-9-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[3,2,1-ij]-kinazolin-1,3-dion;
 2-Amino-8-[(R)-3-((S)-1-aminoetil)-pirolidin-1-il]-9-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[3,2,1-ij]-kinazolin-1,3-dion;
 3-Amino-7-((S)-3-aminopirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,4-dion;
 50 3-Amino-7-(6-amino-3-azabicyklo[3.1.0]-heks-3-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-aminometil-3-metilpirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,4-dion;
 3-Amino-1-ciklopropil-6-fluoro-7-(oktahidropirololo[3,4-c]-piridin-2-il)-1H-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,4-dion;

- 3-Amino-1-ciklopropil-6-fluoro-7-(oktahidropirololo[3,4-b]-piridin-2-il)-1H-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[(R)-3-(1-amino-1-metiletil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-aminometilpiperidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,4-dion;
 trans-3-Amino-7-(3-aminometil-4-trifluorometilpirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,4-dion;
 3-Amino-1-ciklopropil-6-fluoro-7-[(R)-3-((R)-1-metilaminoetil)-pirolidin-1-il]-1H-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[(R)-3-((S)-1-aminoetil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[3-(1-aminopropil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-7-[(R)-3-((S)-1-metilaminoetil)-pirolidin-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[7-(1-aminoetil)-5-azaspiro[2.4]-hept-5-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 Amid 1-(3-amino-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)piperidin-3-karboksilne
 kiseline;
 3-Amino-[7-trans-3-aminometil-4-trifluorometilpirolidin-1-il]-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-7-{3-[(2,2,2-trifluoroetilamino)-metil]-pirolidin-1-il}-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-7-(5-metilheksahidropirololo[3,4-c]pirol-2-il)-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-8-kloro-1-ciklopropil-7-(2,7-diazaspiro[4.4]-non-2-il)-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-aminometil-3-benzilpirolidin-1-il)-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[(R)-3-((S)-1-aminoetil)-pirolidin-1-il]-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-7-(3-hidroksiimino-pirolidin-1-il)-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[trans-3-amino-4-trifluorometilpirolidin-1-il]-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-7-[(R)-3-(S)-1-metilaminoetil)-pirolidin-1-il]-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(trans-3-amino-4-fenilpirolidin-1-il)-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[trans-3-amino-4-(4-hidroksifenil)-pirolidin-1-il]-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 N-[1-(3-Amino-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-pirolidin-3-ilmetil]-
 metansulfonamid;
 3-Amino-7-(3-aminometilpiperidin-1-il)-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-7-[3-(izopropilamino-metil)-pirolidin-1-il]-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-aminometilpirolidin-1-il)-6,8-dikloro-1-ciklopropil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 [1-(3-Amino-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-1,2,3,4-tetralidrokinazolin-7-il)-pirolidin-3-ilmetil]-
 metansulfonamid;
 3-Amino-7-[(R)-3-(S)-1-aminoetil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[(R)-3-(1-amino-1-metiletil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[3-(1-aminoetil)-3-metoksipirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[3-(1-aminoetil)-3-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-aminopirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-5-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[(R)-3-(S)-1-aminoetil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-5-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-aminometil-3-metoksimetilpirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-aminometil-3-fluorometilpirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(trans-3-aminometil-4-trifluorometilpirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[3-(1-aminoetil)piperidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[3-(aminoetil)piperidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[4-(1-aminoetil)-3,3-dimetilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[4-(1-aminoetil)-3,3-dimetilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-amino-3-fenilpirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[3-(1-aminoetil)-4-metilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-aminometil-3-fenilpirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(7-aminometil-5-azaspiro[2.4]-hept-5-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(7-aminometil-5-azaspiro[2.4]-hept-5-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-aminometil-3-hidroksi-pirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-aminometilpiperidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-amino-4-metoksi-pirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-amino-4-metoksi-pirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-amino-4-fluoropirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-aminometil-3-metilpirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[(R)-3-((S)-1-aminoetil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-etil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 Trifluoroacetat 1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetralidrokinazolin-7-il)-pirolidin-3-
 karboksilne kiseline;
 Trifluoroacetat 1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-pirolidin-3-
 karboksilne kiseline;
 3-Amino-7-(1-aminometil-3-azabicyklo[3.1.0]-heks-3-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(1-aminometil-3-azabicyklo[3.1.0]-heks-3-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;

- 3-Amino-7-[(S)-3-((R)-1-aminoetil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[(S)-3-((R)-1-aminoetil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-7-(oktahidropirol[3,4b]-piridin-6-il)-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(trans-3-aminometil-4-metilpirolidin-1-il)-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 5 3-Amino-7-(trans-3-aminometil-4-metilpirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(trans-3-aminometil-4-metilpirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(trans-3-amino-4-metilpirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-aminometilmorfolin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-aminometilpiperidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 10 3-Amino-7-[3-(1-aminoetil)-4-metilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-amino-3-fenilpirolidin-1-il)-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-amino-3-metilpirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-7-pirolidin-1-il-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-7-pirolidin-1-il-1H-kinazolin-2,4-dion;
 15 3-Amino-1-ciklopropil-6-fluoro-7-[3-(1-hidroksi-1-metiletil)-pirolidin-1-il]-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-1-ciklopropil-6-fluoro-7-[3-(1-hidroksi-1-metiletil)-pirolidin-1-il]-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-1-ciklopropil-6-fluoro-5-metil-7-[(R)-3-((S)-1-metilaminoetil)-pirolidin-1-il]-1H-kinazolin-2,4-dion;
 (S)-1-[(R)-1-(3-Amino-1-ciklopropil-7-[3-(1-etilaminoetil)-pirolidin-1-il]-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-1-ciklopropil-7-[(R)-3-((S)-1-etilaminoetil)-pirolidin-1-il]-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 20 3-Amino-7-(6-amino-1-metil-3-azabicyklo[3.2.0]hept-3-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(4-aminometilpiperidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-aminometilazetid-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 cis-3-Amino-7-(3-aminometil-4-fluoropirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 trans-3-Amino-7-(3-aminometil-4-fluoropirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 25 3-Amino-7-(1-amino-5-azaspiro[2.4]-hept-5-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-aminometiloktahidroizoindol-2-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-aminometiloktahidroizoindol-2-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[(R)-3-((S)-1-aminoetilpirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(6-amino-3-azabicyklo[3.1.0]-heks-3-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 30 3-Amino-7-[3-(1-amino-1-metiletil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-1-ciklopropil-6-fluoro-7-[3-(izopropilaminometil)-pirolidin-1-il]-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-7-[(4aS,7aS)oktahidropirol[3,4-b]-piridin-6-il]-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-amino-4-fluorometilpirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-aminometil-3-metilpirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 35 3-Amino-7-(4-aminopiperidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-aminopiperidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-7-[(R)-3-((S)-1-metilaminoetil)-pirolidin-1-il]-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-aminoazetid-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((S)-1-aminoetil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 40 3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((S)-1-aminoetil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[(3R,4R)-3-(R)-1-aminoetil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((R)-1-aminoetil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[(3R,4S)-3-(-1-amino-1-metiletil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 45 3-Amino-7-[(3R,4S)-3-(-1-amino-1-metiletil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[(3R,4R)-3-(-1-amino-1-metiletil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[(3R,4R)-3-(-1-amino-1-metiletil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((R)-1-amino-2-metoksietil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 50 2,4-dion;
 3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((R)-1-amino-2-metoksietil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((S)-1-amino-2-metoksietil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((S)-1-amino-2-metoksietil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 55 3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((R)-1-amino-2-metoksietil)-4-metilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((R)-1-amino-2-metoksietil)-4-metilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((S)-1-amino-2-metoksietil)-4-metilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 60 3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((S)-1-amino-2-metoksietil)-4-metilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;

- 3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((R)-1-amino-3-metoksipropil)-4-metilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
- 3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((R)-1-amino-3-metoksipropil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
- 5 3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((R)-1-amino-3-metoksipropil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
- {(R)-2-Amino-2-[(R)-1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-pirolidin-3-il]-etil}-urea;
- {(R)-2-Amino-2-[(R)-1-(3-amino-1-ciklopropil-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-pirolidin-3-il]-etil}-urea;
- 10 {(S)-2-Amino-2-[(R)-1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-pirolidin-3-il]-etil}-urea;
- {(S)-2-Amino-2-[(R)-1-(3-amino-1-ciklopropil-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-pirolidin-3-il]-etil}-urea;
- 15 {(R)-2-Amino-2-[(3R,4S)-1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-4-metilpirolidin-3-il]-etil}-urea;
- {(R)-2-Amino-2-[(3R,4S)-1-(3-amino-1-ciklopropil-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-4-metilpirolidin-3-il]-etil}-urea;
- {(S)-2-Amino-2-[(3R,4R)-1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-4-metilpirolidin-3-il]-etil}-urea;
- 20 {(S)-2-Amino-2-[(3R,4R)-1-(3-amino-1-ciklopropil-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-4-metilpirolidin-3-il]-etil}-urea;
- {2-Amino-2-[(1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-4-fluoropirolidin-3-il]-etil}-urea;
- 25 {2-Amino-2-[(1-(3-amino-1-ciklopropil-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-4-fluoropirolidin-3-il]-etil}-urea;
- {2-Amino-2-[(1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-4,4-dimetilpirolidin-3-il]-etil}-urea;
- {2-Amino-2-[(1-(3-amino-1-ciklopropil-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-4,4-dimetilpirolidin-3-il]-etil}-urea;
- 30 3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((S)-1-aminoetil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
- 3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((S)-1-aminoetil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
- 3-Amino-7-[(3R,4R)-3-(R)-1-aminoetil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
- 35 3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((R)-1-aminoetil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
- 3-Amino-7-[(3R,4S)-3-(-1-amino-1-metiletil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
- 3-Amino-7-[(3R,4S)-3-(-1-amino-1-metiletil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
- 40 3-Amino-7-[(3R,4R)-3-(-1-amino-1-metiletil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
- 3-Amino-7-[(3R,4R)-3-(-1-amino-1-metiletil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
- 3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((R)-1-amino-2-metoksietil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
- 45 3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((R)-1-amino-2-metoksietil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
- 3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((S)-1-amino-2-metoksietil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
- 3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((S)-1-amino-2-metoksietil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
- 50 3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((R)-1-amino-2-metoksietil)-4-metilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
- 3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((R)-1-amino-2-metoksietil)-4-metilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
- 55 3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((S)-1-amino-2-metoksietil)-4-metilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
- 3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((S)-1-amino-2-metoksietil)-4-metilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
- 3-Amino-7-[(R)-4-((R)-1-amino-2-metoksietil)-3,3-dimetilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
- 60

[illegible]

- 3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((S)-1-amino-3-metoksipropil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
- 3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((S)-1-amino-3-metoksipropil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
- 5 3-Amino-7-[(R)-3-((R)-1-amino-3-metoksipropil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
- 3-Amino-7-[(R)-3-((R)-1-amino-3-metoksipropil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
- 3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((R)-1-amino-3-metoksipropil)-4-metilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
- 10 3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((R)-1-amino-3-metoksipropil)-4-metilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
- 3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((R)-1-amino-3-metoksipropil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
- 3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((R)-1-amino-3-metoksipropil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
- 15 { (R)-2-Amino-2-[(R)-1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-pirolidin-3-il]-etil}-urea;
- { (R)-2-Amino-2-[(R)-1-(3-amino-1-ciklopropil-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-pirolidin-3-il]-etil}-urea;
- 20 { (S)-2-Amino-2-[(R)-1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-pirolidin-3-il]-etil}-urea;
- { (S)-2-Amino-2-[(R)-1-(3-amino-1-ciklopropil-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-pirolidin-3-il]-etil}-urea;
- { (R)-2-Amino-2-[(3R,4S)-1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-4-metilpirolidin-3-il]-etil}-urea;
- 25 { (R)-2-Amino-2-[(3R,4S)-1-(3-amino-1-ciklopropil-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-4-metilpirolidin-3-il]-etil}-urea;
- { (S)-2-Amino-2-[(3R,4R)-1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-4-metilpirolidin-3-il]-etil}-urea;
- 30 { (S)-2-Amino-2-[(3R,4R)-1-(3-amino-1-ciklopropil-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-4-metilpirolidin-3-il]-etil}-urea;
- { 2-Amino-2-[(1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-4-fluoropirolidin-3-il]-etil}-urea;
- { 2-Amino-2-[(1-(3-amino-1-ciklopropil-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-4-fluoropirolidin-3-il]-etil}-urea;
- 35 { 2-Amino-2-[(1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-4,4-dimetilpirolidin-3-il]-etil}-urea;
- { 2-Amino-2-[(1-(3-amino-1-ciklopropil-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-4,4-dimetilpirolidin-3-il]-etil}-urea;
- 40 3-Amino-7-[3-(1-aminoetil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-pirido[4,3-d]-pirimidin-2,4-dion;
- 3-Amino-7-[3-(1-amino-1-metiletil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-pirido[4,3-d]-pirimidin-2,4-dion;
- 3-Amino-7-[3-(1-amino-2-metoksietil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-pirido[4,3-d]-pirimidin-2,4-dion;
- 3-Amino-7-[3-(1-amino-2-metoksietil)-4-metilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-pirido[4,3-d]-pirimidin-2,4-dion;
- 45 3-Amino-7-[4-(1-amino-2-metoksietil)-3,3-dimetilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-pirido[4,3-d]-pirimidin-2,4-dion;
- 3-Amino-7-[3-(1-amino-2-fenoksietil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-pirido[4,3-d]-pirimidin-2,4-dion;
- 3-Amino-7-[3-(1-amino-2-fenoksietil)-4-metilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-pirido[4,3-d]-pirimidin-2,4-dion;
- 3-Amino-7-[3-(1-amino-2-fenoksietil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-pirido[4,3-d]-pirimidin-2,4-dion;
- 50 3-Amino-7-[4-(1-amino-2-fenoksietil)-3,3-dimetilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-pirido[4,3-d]-pirimidin-2,4-dion;
- 3-Amino-7-[3-(1-amino-2-etoksietil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-pirido[4,3-d]-pirimidin-2,4-dion;
- 3-Amino-7-[3-(1-amino-2-etoksietil)-4-metilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-pirido[4,3-d]-pirimidin-2,4-dion;
- 55 3-Amino-7-[3-(1-amino-2-etoksietil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-pirido[4,3-d]-pirimidin-2,4-dion;
- 3-Amino-7-[3-(1-amino-2-etoksietil)-4,4-dimetilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-pirido[4,3-d]-pirimidin-2,4-dion;
- 3-Amino-7-[3-(1-amino-2-metoksipropil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-pirido[4,3-d]-pirimidin-2,4-dion;
- 3-Amino-7-[3-(1-amino-2-metoksipropil)-4-metilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-pirido[4,3-d]-pirimidin-2,4-dion;
- 60

[illegible]

- 3-Amino-7-[3-(1-amino-2-metoksipropil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-pirido[3,2-d]-pirimidin-2,4-dion;
 {2-Amino-2-[1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidropirido[3,2-d]-pirimidin-7-il)-pirolidin-3-il]-etil}-urea;
 5 {2-Amino-2-[1-(3-amino-1-ciklopropil-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidropirido[3,2-d]-pirimidin-7-il)-pirolidin-3-il]-etil}-urea;
 {2-Amino-2-[1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidropirido[3,2-d]-pirimidin-7-il)-4-metilpirolidin-3-il]-etil}-urea;
 {2-Amino-2-[1-(3-amino-1-ciklopropil-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidropirido[3,2-d]-pirimidin-7-il)-4-metilpirolidin-3-il]-etil}-urea;
 10 {2-Amino-2-[1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidropirido[3,2-d]-pirimidin-7-il)-4-fluoropirolidin-3-il]-etil}-urea;
 {2-Amino-2-[1-(3-amino-1-ciklopropil-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidropirido[3,2-d]-pirimidin-7-il)-4-fluoropirolidin-3-il]-etil}-urea;
 15 {2-Amino-2-[1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidropirido[3,2-d]-pirimidin-7-il)-4,4-dimetilpirolidin-3-il]-etil}-urea;
 {2-Amino-2-[1-(3-amino-1-ciklopropil-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidropirido[3,2-d]-pirimidin-7-il)-4,4-dimetilpirolidin-3-il]-etil}-urea;
 3-Amino-7-(3-aminometilfenil)-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 20 3-Amino-7-(3-aminometilfenil)-8-metil-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-aminometilfenil)-8-metoksi-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-aminometilfenil)-8-kloro-1-ciklopropil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-aminometilfenil)-8-metil-1-ciklopropil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-aminometilfenil)-8-metoksi-1-ciklopropil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 25 3-Amino-7-(2-aminometiltiazol-4-il)-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(2-aminometiltiazol-4-il)-8-metil-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(2-aminometiltiazol-4-il)-8-metoksi-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(2-aminometiltiazol-4-il)-8-kloro-1-ciklopropil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(2-aminometiltiazol-4-il)-8-metil-1-ciklopropil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 30 3-Amino-7-(2-aminometiltiazol-4-il)-8-metoksi-1-ciklopropil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[2-(1-aminoetil)-tiazol-4-il]-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[2-(1-aminoetil)-tiazol-4-il]-8-metil-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[2-(1-aminoetil)-tiazol-4-il]-8-metoksi-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[2-(1-aminoetil)-tiazol-4-il]-8-kloro-1-ciklopropil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 35 3-Amino-7-[2-(1-aminoetil)-tiazol-4-il]-8-metil-1-ciklopropil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[2-(1-aminoetil)-tiazol-4-il]-8-metoksi-1-ciklopropil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(5-aminometiltiofen-3-il)-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(5-aminometiltiofen-3-il)-8-metil-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(5-aminometiltiofen-3-il)-8-metoksi-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 40 3-Amino-7-(5-aminometiltiofen-3-il)-8-kloro-1-ciklopropil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(5-aminometiltiofen-3-il)-8-metil-1-ciklopropil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(5-aminometiltiofen-3-il)-8-metoksi-1-ciklopropil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(4-aminometil-3,3-difluoropirolidin-1-il)-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(4-aminometil-3,3-difluoropirolidin-1-il)-8-metil-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 45 3-Amino-7-(4-aminometil-3,3-difluoropirolidin-1-il)-8-metoksi-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(4-aminometil-3,3-difluoropirolidin-1-il)-8-kloro-1-ciklopropil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(4-aminometil-3,3-difluoropirolidin-1-il)-8-metil-1-ciklopropil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(4-aminometil-3,3-difluoropirolidin-1-il)-8-metoksi-1-ciklopropil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(4-(1-aminoetil)-3,3-difluoropirolidin-1-il)-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 50 3-Amino-7-(4-(1-aminoetil)-3,3-difluoropirolidin-1-il)-8-metil-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(4-(1-aminoetil)-3,3-difluoropirolidin-1-il)-8-metoksi-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(4-(1-aminoetil)-3,3-difluoropirolidin-1-il)-8-kloro-1-ciklopropil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(4-(1-aminoetil)-3,3-difluoropirolidin-1-il)-8-metil-1-ciklopropil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(4-(1-aminoetil)-3,3-difluoropirolidin-1-il)-8-metoksi-1-ciklopropil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 55 3-Amino-7-(4-(1-amino-1-metiletil)-3,3-difluoropirolidin-1-il)-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(4-(1-amino-1-metiletil)-3,3-difluoropirolidin-1-il)-8-metil-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(4-(1-amino-1-metiletil)-3,3-difluoropirolidin-1-il)-8-metoksi-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(4-(1-amino-1-metiletil)-3,3-difluoropirolidin-1-il)-8-kloro-1-ciklopropil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 60 3-Amino-7-(4-(1-amino-1-metiletil)-3,3-difluoropirolidin-1-il)-8-metil-1-ciklopropil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(4-(1-amino-1-metiletil)-3,3-difluoropirolidin-1-il)-8-metoksi-1-ciklopropil-1H-kinazolin-2,4-dion;

3-Amino-7-(3-(1-aminoetil)-pirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-5,8-dimetil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-(1-aminoetil)-pirolidin-1-il)-1-ciklopropil-5,8-dimetil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-(1-aminoetil)-pirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-5-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-(1-aminoetil)-pirolidin-1-il)-1-ciklopropil-8-metoksi-5-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 5 3,8-Diamino-7-[3-(1-aminoetil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-5-metil-1H-kinazolin-2,4-dion; te
 3,8-Diamino-7-[3-(1-aminoetil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-5-metil-1H-kinazolin-2,4-dion.

Slijedeća izvedba izuma je farmaceutski pripravak koji sadržava spoj Formule I zajedno s pomoćnom tvari, nosačem, ili diluensom. Pogodni pripravci imat će spojeve Formule II, III, IV, V, VI, ili VII pomiješane s pomoćnim tvarima, nosačem, ili diluensom.

Također, slijedeća izvedba izuma je postupak liječenja bakterijskih infekcija kod životinja koji uključuje davanje antibakterijski učinkovite količine spoja Formule I. Pogodni postupci uključuju davanje spojeva Formule II, III, IV, V, VI, ili VII.

Slijedeća izvedba izuma je postupak prevencije ili eliminacije bakterijskog rasta na površini što uključuje primjenu antibakterijski učinkovite količine spojeva Formula I-VII na površini.

Iscrpní opis

Sve reference koje su ovdje citirane, uključujući i patente, uključene su ovdje kao reference.

Pojmovi koji se rabe u ovoj specifikaciji, kao i pripadajući patentni zahtjevi imaju slijedeća značenja. Pojam "halo" označava klor, brom, fluor, te jod.

Pojam "alkil" označava ravni ili razgranati radikal ugljikovodika koji ima od 1 do 12 atoma ugljika te uključuje, na primjer, metil, etil, n-propil, izopropil, n-butil, sek-butil, izobutil, *terc*-butil, n-pentil, n-heksil, n-heptil, n-oktil, 2-izopropilheptil, 3-n-butiloktil, n-nonil, n-decil, undecil, te dodecil.

Pogodne alkilne skupine su C₁-C₆ alkili kao što su metil, izopropil, neopentil, te 1-metilpentil.

Pojam "C₂-C₁₂ alkenil" označava ravni ili razgranati radikal ugljikovodika koji ima od 1 do 3 dvostruke veze. Primjeri uključuju etenil, 2-propen-1-il, 1,3-butadien-1-il, 3-heksen-1-il, 5-okten-2-il, 2-izopropil-3,5-oktadien-1-il, cis-3-heksen-1-il, te trans-2-hepten-1-il. Pogodne alkenilne skupine uključuju C₂-C₆ alkenile kao što su etenil, 2-propen-1-il, 2-buten-1-il, te 3-penten-1-il.

Pojam "C₂-C₁₂ alkinil" označava ravni ili razgranati radikal ugljikovodika koji ima od 1 do 3 trostruke veze. Primjeri uključuju etinil, propinil, 3-butin-1-il, 4-heksin-1-il, 5-oktin-3-il, 4,6-oktadiin-1-il, 4-decin-1-il, te 1,1-dimetil-5-decin-1-il. Pogodne alkinilne skupine su C₂-C₆ alkinili kao što su ctinil, propinil, 3-butin-1-il, te 5-heksin-1-il.

Alkilne, alkenilne, te alkinilne skupine mogu biti supstituirane s 1 do 3 funkcionalne skupine odabrane iz skupine koju čine halo, hidroksi, cijano, C₁-C₆ alkoksi, nitro, amino, C₁-C₆ alkilamino, di-C₁-C₆ alkilamino, karboksi, C₁-C₆ alkoksikarbonil, aminokarbonil, halo, dihalo i trihalometil, tiol, alkilsulfanil, alkilsulfinil, te aminosulfonil. Primjeri supstituiranih alkinilnih skupina uključuju fluorometil, tribromometil, hidroksimetil, 3-metoksipropil, 3-karboksipentil, 3,5-dibromo-6-aminokarbonildecil, te 4-etilsulfiniloktil. Primjeri supstituiranih alkenilnih skupina uključuju 2-bromoetenil, 1-amino-2-propen-1-il, 3-hidroksipent-2-en-1-il, 4-metoksikarbonil-heks-2-en-1-il, te 2-nitro-3-bromo-4-jodo-okt-5-en-1-il. Tipične supstituirane alkinilne skupine uključuju 2-hidroksietinil, 3-dimetilamino-heks-5-in-1-il, te 2-cijano-hept-3-in-1-il.

Pojam "cikloalkil" označava ugljikovodični prsten koji sadržava od 3 do 12 ugljikovih atoma, na primjer, ciklopropil, ciklobutil, ciklopentil, cikloheksil, dekalinil, norpinanil, te adamantil. Gdje je to moguće, cikloalkilna skupina može sadržavati dvostruke veze, na primjer, 3-cikloheksen-1-il. Cikloalkilni prsten može biti nesupstituiran ili supstituiran s 1 do 3 supstituenta odabranih iz skupine koju čine alkil, alkoksi, tioalkoksi, hidroksi, tiol, nitro, halogen, amino, alkil i dialkilamino, formil, karboksil, CN, -NH-CO-R', -CO-NHR', -CO₂R', -COR', aril, ili heteroaril, gdje su alkil, aril, te heteroaril takvi kao što je ovdje definirano. Primjeri supstituiranih cikloalkilnih skupina uključuju fluorociklopropil, 2-jodociklobutil, 2,3-dimetil-1-ciklopentil, 2,2-dimetoksicikloheksil, te 3-fenil-ciklopentil.

Pojam "heterocikl" označava ciklički ili spojeni biciklički ili policiklički sustav prstena koji ima od 3 do 12 atoma u prstenu, te ima od 1 do 5 heteroatoma odabranih iz skupine koju čine N, O, te S. Heterocikličke skupine mogu biti supstituirane s 1 do 3 supstituenta koji su gore navedeni za cikloalkilne skupine. Primjeri heterocikličkih skupina uključuju cikličke etere (oksirane) kao što su etilenoksid, tetrahidrofuran, dioksan, te supstituirane cikličke etere, sa supstituentima koji su opisani gore za alkilne i cikloalkilne skupine. Tipični supstituirani ciklički eteri uključuju

propilenoksid, feniloksiran (stiren oksid), cis-2-butenoksid (2,3-dimetiloksiran), 3-klorotetrahydrofuran, 2,6-dimetil-1,4-dioksan i slično. Heterocikli koji sadržavaju dušik su skupine što su pirolidin, piperidin, piperazin, tetrahydrotriazin, tetrahydropirazol, te supstituirane skupine kao što su 3-aminopirolidin, 4-metilpiperazin-1-il i slično. Tipični heterocikli koji sadržavaju sumpor uključuju tetrahydrotiofen, dihidro-1,3-ditio-2-il, te heksahidrotiepin-4-il. Ostali heterocikli koji se obično rabe uključuju dihidro-oksatiol-4-il, tetrahydro-oksazolil, tetrahydro-oksadiazolil, tetrahydrodioksazolil, tetrahydro-oksatiazolil, heksahidrotiazinil, tetrahydro-oksazinil, morfolinil, tiomorfolinil, tetrahydropirimidinil, dioksolinil, oktahidrobenzofuranil, oktahidrobenzimidazolil, te oktahidrobenzotiazolil.

Kod heterocikala koji sadržavaju sumpor također su uključeni oksidirani sumporni heterocikli koji sadržavaju SO ili SO₂ skupine. Primjeri uključuju sulfoksidne te sulfonske oblike tetrahydrotiofena.

Pojam "aril" označava ciklički ili policiklički aromatski prsten koji ima od 5 do 12 ugljikovih atoma, te koji je nesupstituiran ili supstituiran sa do 3 supstituirajuće skupine koje su citirane gore za alkil, alkenil, te alkinil. Primjeri arilnih skupina uključuju fenil, 2,6-diklorofenil, 3-metoksifenil, naftil, 4-tionaftil, tetralinil, antracinil, fenantrenil, benzonafetil, fluorenil, 2-acetamidofluoren-9-il, te 4'-bromobifenil.

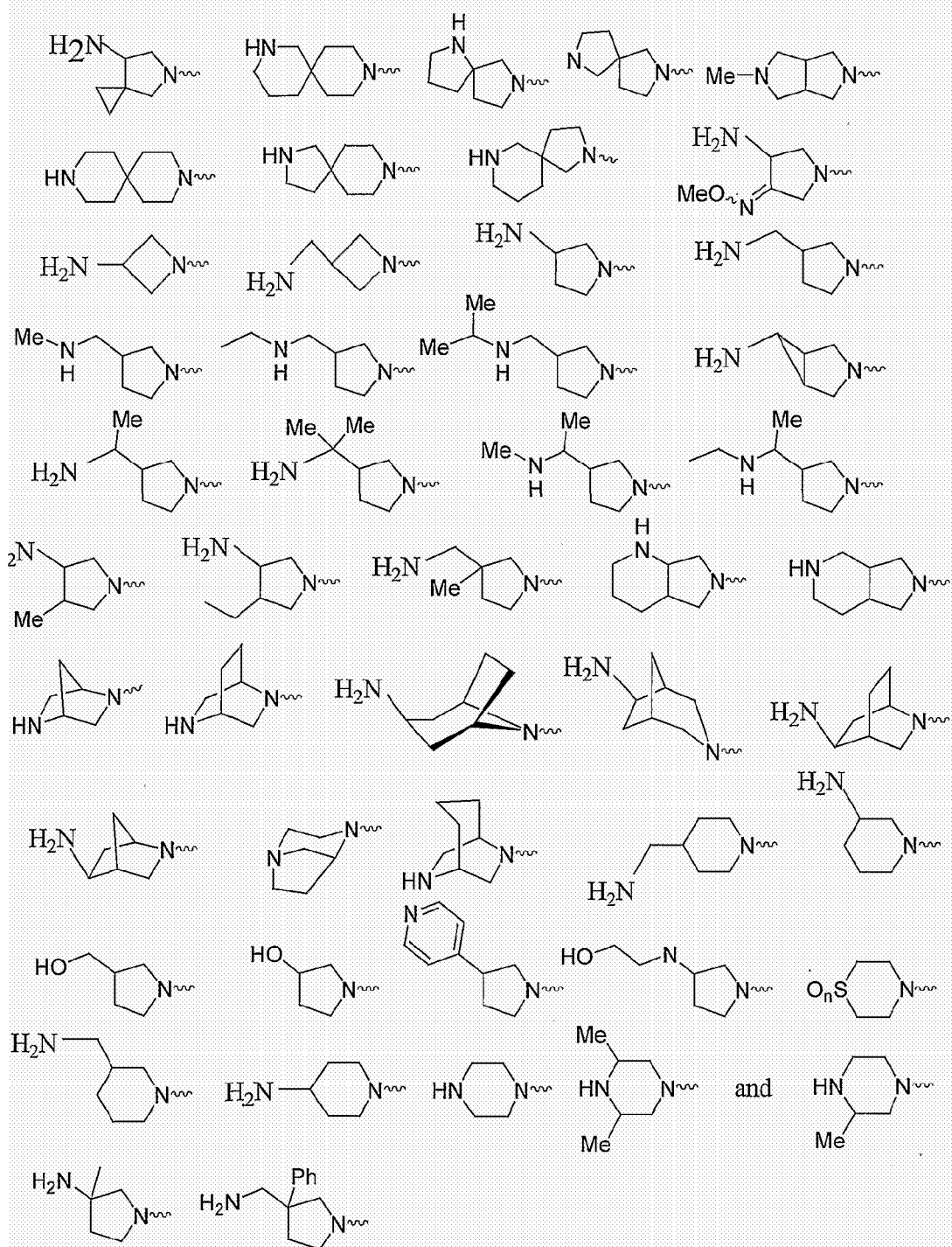
Pojam "heteroaril" označava aromatski ciklički ili policiklički prstenasti sustav koji ima od 1 to 4 heteroatoma odabrana iz skupine koju čine N, O, te S. Tipične heteroarilne skupine uključuju 2- ili 3-tienil, 2- ili 3-furanil, 2- ili 3-pirolil, 2-, 4-, ili 5-imidazolil, 3-, 4-, ili 5-pirazolil, 2-, 4-, ili 5-tiazolil, 3-, 4-, ili 5-izotiazolil, 2-, 4-, ili 5-oksazolil, 3-, 4-, ili 5-izoksazolil, 3- ili 5-1,2,4-triazolil, 4- ili 5-1,2,3-triazolil, tetrazolil, 2-, 3-, ili 4-piridinil, 3-, 4-, ili 5-piridazinil, 2-pirazinil, 2-, 4-, ili 5-pirimidinil, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, ili 8-kinolinil, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, ili 8-izokinolinil, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, ili 7-indolil, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, ili 7-benzo[b]tienil, 2-, 4-, 5-, 6-, ili 7-benzoksazolil, 2-, 4-, 5-, 6-, ili 7-benzimidazolil, 2-, 4-, 5-, 6-, ili 7-benzotiazolil. Heteroarilne skupine mogu biti nesupstituirane ili supstituirane s 1 do 3 substituenta koji su odabrani iz skupine koju čine supstituenti opisani gore za alkil, alkenil, te alkinil, na primjer, cijanotienil i formilpirolil.

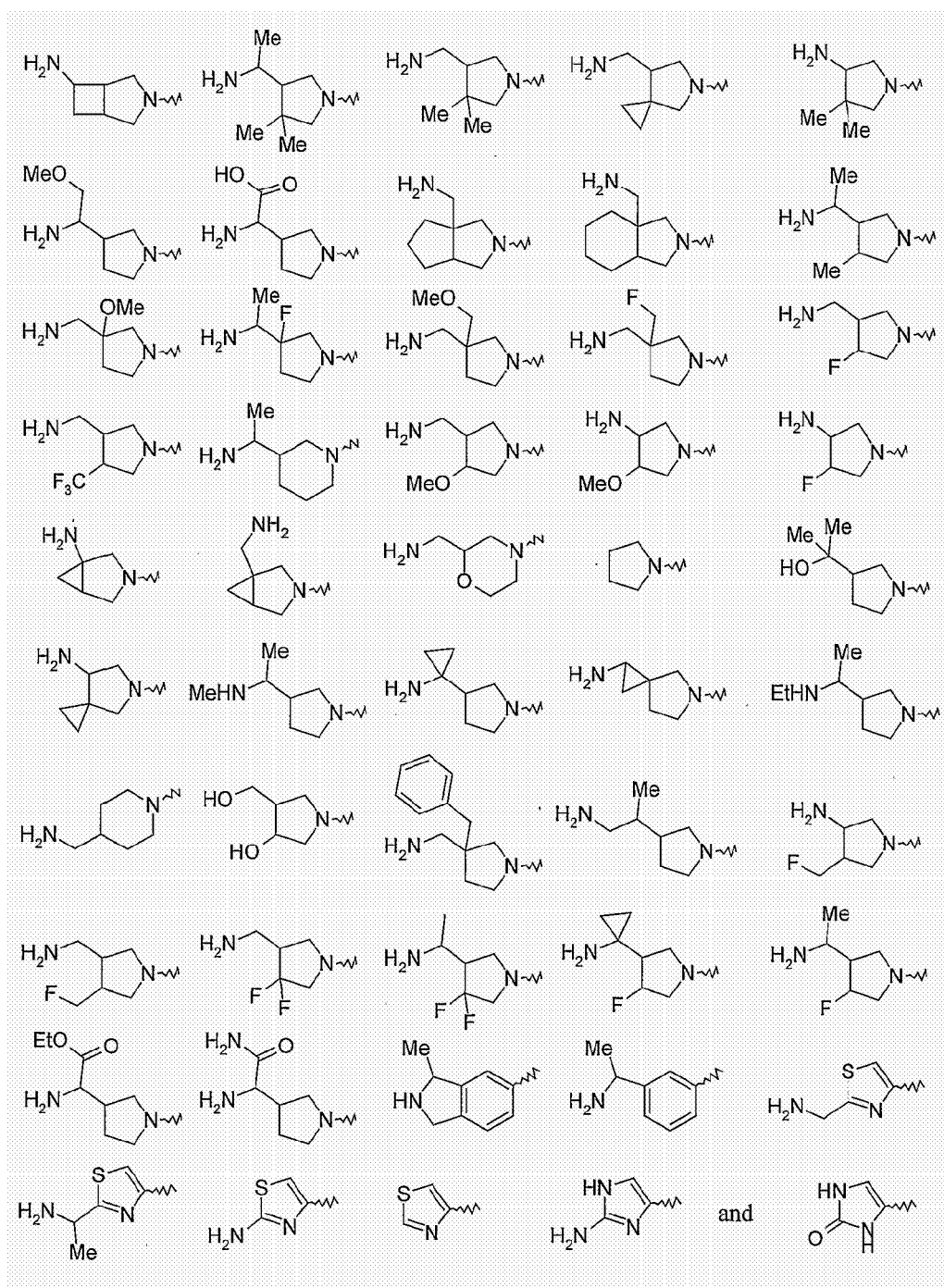
Pogodni aromatski spojeni heterociklički prsteni od 8 to 10 atoma uključuju, no bez ograničenja 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, ili 8-kinolinil, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, ili 8-izokinolinil, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, ili 7-indolil, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, ili 7-benzo[b]tienil, 2-, 4-, 5-, 6-, ili 7-benzoksazolil, 2-, 4-, 5-, 6-, ili 7-benzimidazolil, 2-, 4-, 5-, 6-, ili 7-benzotiazolil.

Pogodni spojevi izuma imaju Formulu I gdje je R₇ heterociklička ili heteroarilna skupina, kao što su one skupine koje su opisane gore. Takve heterocikličke i heteroarilne skupine ovdje se općenito odnose na "N₇".

Daljnji primjeri tipičnih heterocikličkih, spojenih heterocikličkih, te heteroarilnih skupina koje su pogodne kao R₇ substituenti navedeni su u donjem dijelu u Tablici A.

TABELA A





Prethodno skupine posebno su pogodno kao R₇ bočni lanci na sustavu kinazolinskog prstena. Heterocikličke i heteroarilne skupine, kao što su one navedene gore, poznate su u problematici kinolona te se pripremaju prema literaturnim postupcima kao što je navedeno u *J. Med. Chem.*, 1992; 35: 1764; *J. Med. Chem.*, 1996; 39: 3070; *Synlett.*, 1996: 1097; te *J. Med. Chem.*, 1986; 29: 445. Bilo koji primarni ili sekundarni amini koji su prikazani kao supstituenti na heteroarilnim ili heterocikličkim skupinama mogu biti supstituirani alkilom, kao što su metil, etil, izopropil i slično.

Neki spojevi Formule I mogu tvoriti farmaceutski prihvatljive adicijske kisele i/ili bazične soli. Svi su ti oblici unutar područja ovog izuma, te se pripremaju prema stručno priznatim postupcima. Na primjer, kiseladicijska sol priprema se putem kontakta slobodnog baznog oblika spoja iz ovog izuma s dovoljnom količinom željene kiseline, čime se proizvodi sol na konvencionalni način. Farmaceutski prihvatljive kisele adicijske soli spojeva Formule I uključuju soli dobivene od anorganskih kiselina kao što su kloridna, nitrarna, fosfarna, sulfarna, bromidna, jodidna, fluoridna, fosforna i slično, kao i soli dobivene od organskih kiselina, kao što su alifatske mono- i dikarboksilne kiseline, fenil-supstituirane alkanske kiseline, hidroksi alkanske kiseline, alkandionske kiseline, aromatske kiseline, alifatske i aromatske sulfonske kiseline, itd. Takve soli stoga uključuju sulfate, piro-sulfate, bisulfate, sulfite, bisulfite, nitrare, fosfate,

monohidrogenfosfate, dihidrogenfosfate, metafosfate, pirofosfate, acetate, trifluoroacetate, propionate, kaprilate, izobutirate, oksalate, malonate, sukcinat suberate, sebakate, fumarate, maleate, mandelate, benzoate, klorobenzoate, metilbenzoate, dinitrobenzoate, ftalate, benzensulfonate, toluensulfonate, fenilacetate, citrate, laktate, tartrate, metansulfonate i slično. Također su planirane soli aminokiselina kao što su arginati i slično, kao i glukonati i galakturonati. Sve takve soli pripremaju se jednostavno, na primjer kao što je opisano u Berge S. M. i suradnici, "Pharmaceutical Salts", *Journal Pharmaceutical Science*, 1977; 66: 1-19.

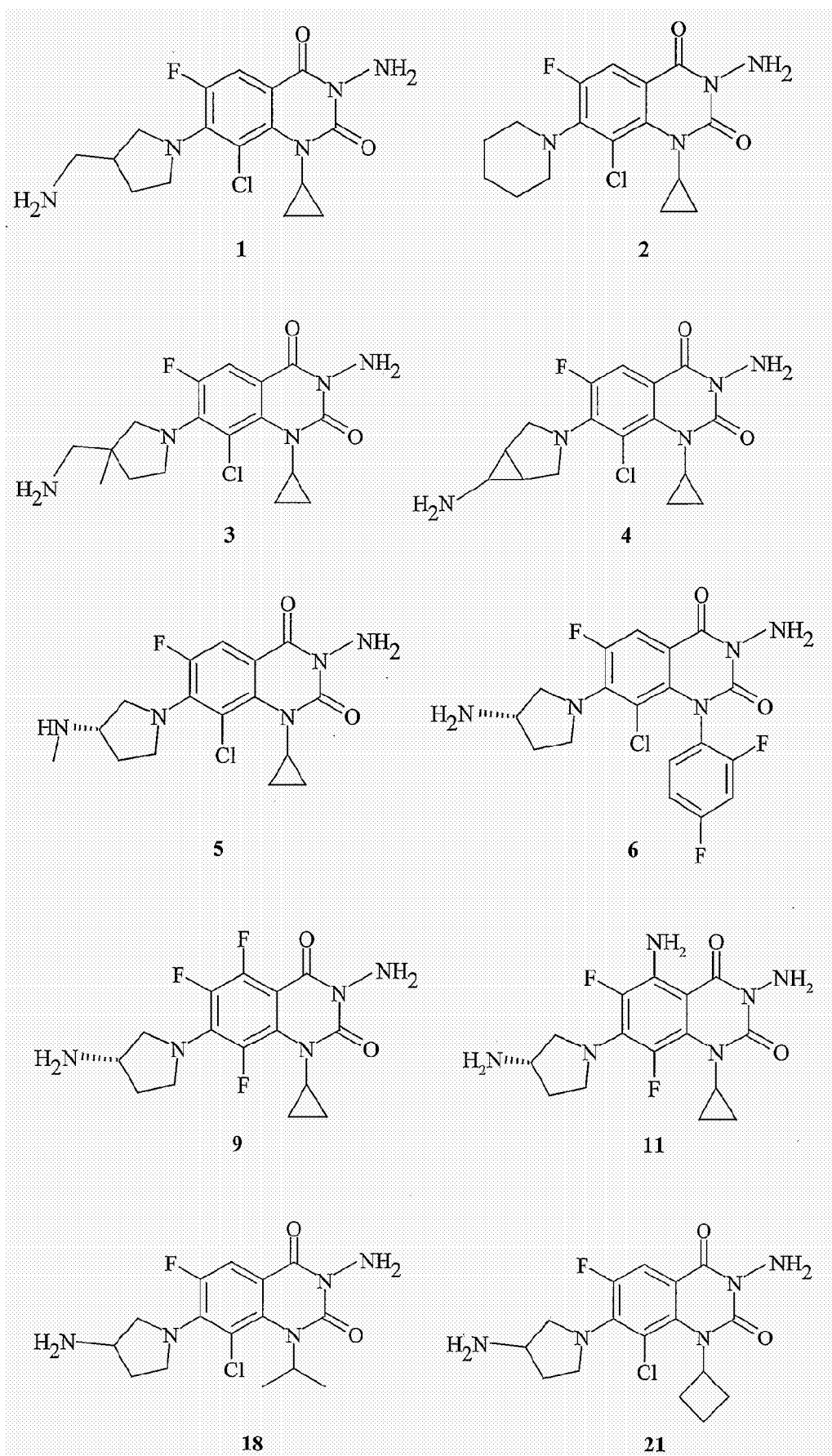
Farmaceutski prihvatljive bazične adicijske soli tvore se s metalima ili aminima, kao što su alkalijski i zemnoalkalijski metali ili organski amini, kada spojevi Formule I imaju kiselinsku skupinu kao što je karboksilna skupina. Bazične adicijske soli kiselih spojeva ovog izuma pripremaju se reakcijom slobodnog kiselinskog oblika s dovoljnom količinom željene baze, čime se proizvodi sol na konvencionalni način. Tipične baze uključuju natrijev hidroksid, kalcijev oksid, dietilamin, te piridin. Primjeri metala koji se rabe kao kationi su natrij, kalij, magnezij, kalcij i slično. Primjeri odgovarajućih amina su N,N'-dibenziletildiamin, kloropropain, kolin, dietanolamin, dicikloheksilamin, etildiamin N,N-metilglukamin, te propain (vidjeti, na primjer, Berge S. M., supra., 1977).

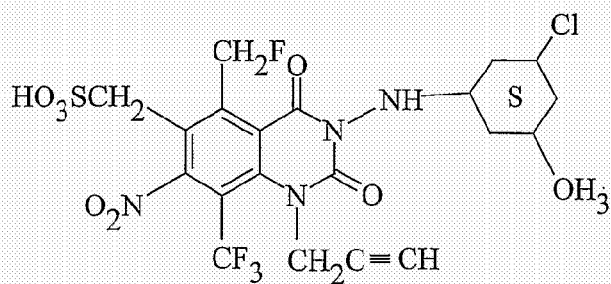
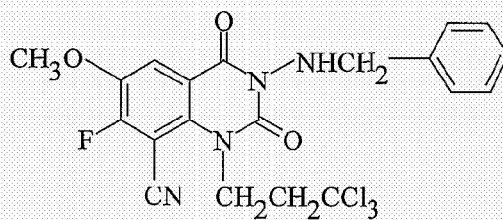
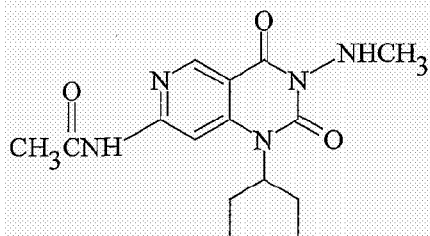
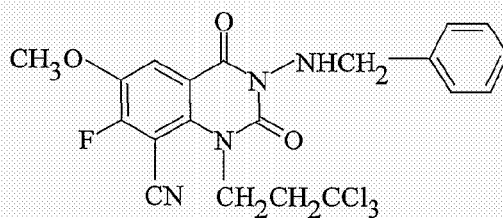
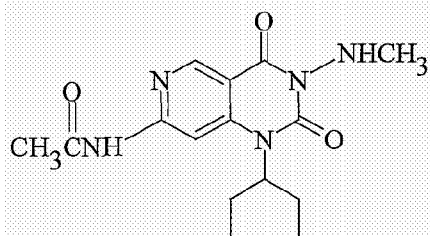
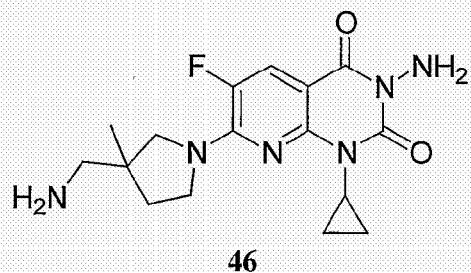
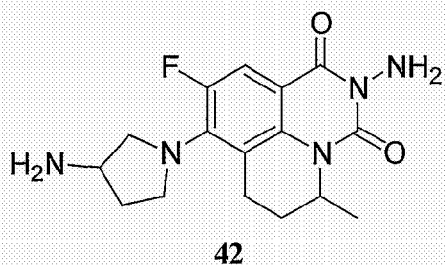
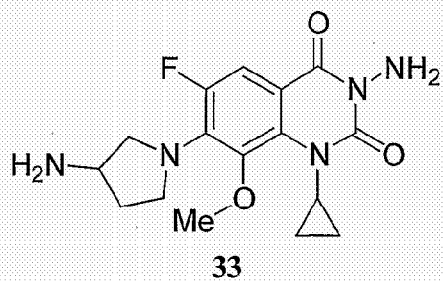
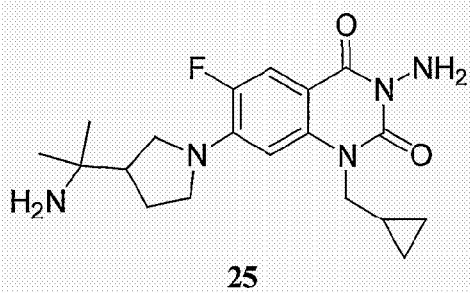
Određeni spojevi ovog izuma mogu postojati u nesolvatiranim oblicima, kao i u solvatiranim oblicima, uključujući i hidratne oblike. Općenito, solvatirani oblici, uključujući hidratne oblike, ekvivalentni su nesolvatiranim oblicima, te postoji namjera da se obuhvate unutar područja ovog izuma.

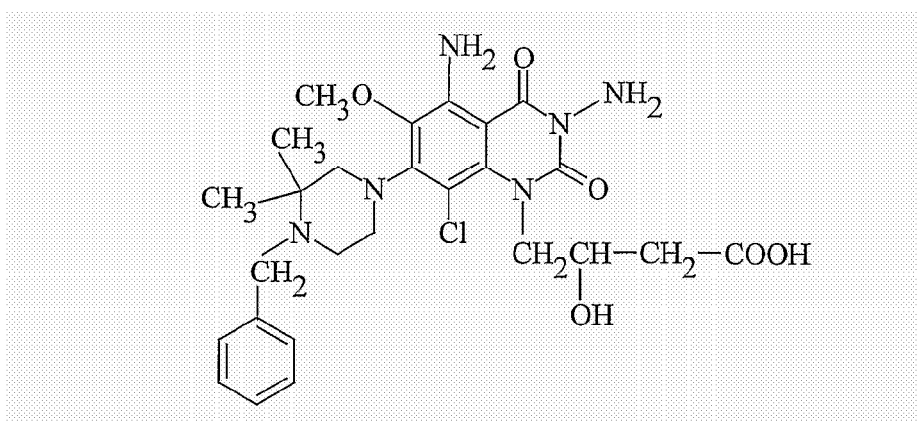
Određeni spojevi ovog izuma posjeduju jedan ili više kiralnih centara. Svaki centar može postojati u R ili S konfiguraciji. Ovaj izum uključuje sve diastereomerne, enantiomerne, te epimerne oblike, kao i njihove odgovarajuće smjese. Nadalje, spojevi ovog izuma mogu postojati kao geometrijski izomeri. Ovaj izum uključuje sve cis, trans, sin, anti, entgegen (E), te zusammen (Z) izomere, kao i njihove smjese.

Strukture reprezentativnih spojeva izuma prikazane su dolje u nastavku u Tablici 1.

TABLICA 1







Spojevi formule I mogu se pripremiti uporabom standardnih sintetskih postupaka koji su dobro poznati osobama stručnim u području organske kemije. Mnogi spojevi imaju reaktivne funkcionalne skupine koje se općenito moraju derivatizirati sa zaštitnim skupinama, kako bi se izbjegle neželjene reakcije. Na primjer, funkcionalne skupine kao što su alkoholi, kiselinske skupine, te amini općenito su zaštićene dok se provodi reakcija na različitim mjestima u molekuli, te se tada zaštitna skupina ukloni, nakon čega slijedi željena kemijska transformacija. Uporaba takvih zaštitnih skupina predstavlja standardni postupak u organskoj kemijskoj sintezi, kao što je opisano, na primjer, u T. W. Zelena i P. G. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2. izdanje, New York City: John Wiley & Sons, 1991. Stoga se, na primjer, mogu rabiti zaštitne skupine kao što su ove u nastavku, kako bi se zaštitile odgovarajuće amino, hidroksilne i druge skupine srodne reaktivnosti: karboksilne acilne skupine, kao što su formil, acetil, trifluoroacetil; alkoksikarbonilne skupine, kao što su etoksikarbonil, t-butoksikarbonil (BOC), β,β,β -trikloroetoksikarbonil (TCEC), β -jodoetoksikarbonil; ariloksikarbonilne skupine, kao što su benziloksikarbonil, p-metoksibenziloksikarbonil, fenoksikarbonil; trialkil sililne skupine, kao što su trimetilsilil i t-butildimetilsilil (TBDMS); te se mogu uporabiti sve skupine kao što su tritil, tetrahidropirani, viniloksikarbonil, o-nitrofenilsulfenil, difenilfosfinil, p-toluensulfonil, te benzil. Zaštitna se skupina može ukloniti, nakon završetka sintetske reakcije od određenog interesa, pomoću postupaka koji su poznati stručnim osobama. Na primjer, BOC skupina može se ukloniti acidolizom, tritilna skupina pomoću acidolize ili hidrogenolize, TBDMS pomoću tretmana s fluoridnim ionima, te TCEC pomoću tretmana s cinkom.

Ilustracije tipičnih pripravaka spojeva ovog izuma koji imaju Formulu I prikazani su na Shemama 1-22. Tipični heterociklički i aromatski bočni lanci definirani pomoću R7 u Formuli I pripremaju se kao što je opisano na Shemama A1-A8. Svi 3-aminokinazolin-2,4-dioni ovog izuma mogu se pripremiti iz odgovarajuće supstituiranih benzojevih kiselina kao početnih spojeva. Zaštitne skupine (koje su u shemama označene kao "Pro") mogu se rabiti kada je to pogodno u mnogim shemama. Iako je to specifično naznačeno u određenim shemama, odgovarajuća uporaba i odabir zaštitnih skupina vrlo dobro su poznati stručnim osobama, te nisu ograničeni na specifične ilustracije prikazane u donjem dijelu. Također se mora shvatiti da takve zaštitne skupine ne služe samo kako bi se zaštitila kemijski reaktivna mjesta, već također povećavaju topljivost ili na nekakav drugačiji način mijenjaju fizička svojstva zahtjevanih spojeva ovoga izuma. Određeni broj općenitih reakcija kao što su oksidacije i redukcije nisu prikazane detaljno u shemama, ali se mogu provoditi pomoću standardnih postupaka koji su dobro poznati stručnim osobama. Općenito, početni spojevi koji se rabe u slijedećim shemama dobiveni su iz komercijalnih izvora, ili se pak jednostavno pripremaju standardnim postupcima. Svi citirani objavljeni članci, patentni, knjige i slično inkorporirani su ovdje kao reference.

Kao što je prikazano na Shemi 1, difluoro supstituirana benzojeva kiselina reagira s oksalil kloridom ili ekvivalentnim acilirajućim reagensom (kao što je kiselinski anhidrid), te kiselinski halid ili anhidrid reagira s alkoholom (ZOH) kako bi se dobio željeni ester (Z je C_1-C_6 alkil kao što su metil, etil, izopropil, itd.). Ester reagira s aminom, na primjer, heterocikličkim aminom, čime nastaju željeni 4-heterociklički fenilni derivati. Alternativno, karbocikli i arili mogu se također uvesti na položaj 4 pomoću spajanja karbocikličkih spojeva i arila koji sadrže kositar ili borat, s početnim spojevima koji sadržavaju Br, I, ili triflat na položaju 4, uz paladij kao katalizator, kao što je opisano u Suzuki A., *Pure Appl. Chem.*, 1994; 66 (2): 213-222 te Stille J. K., *Angew. Chem.* 1986; 98 (6): 504-519.

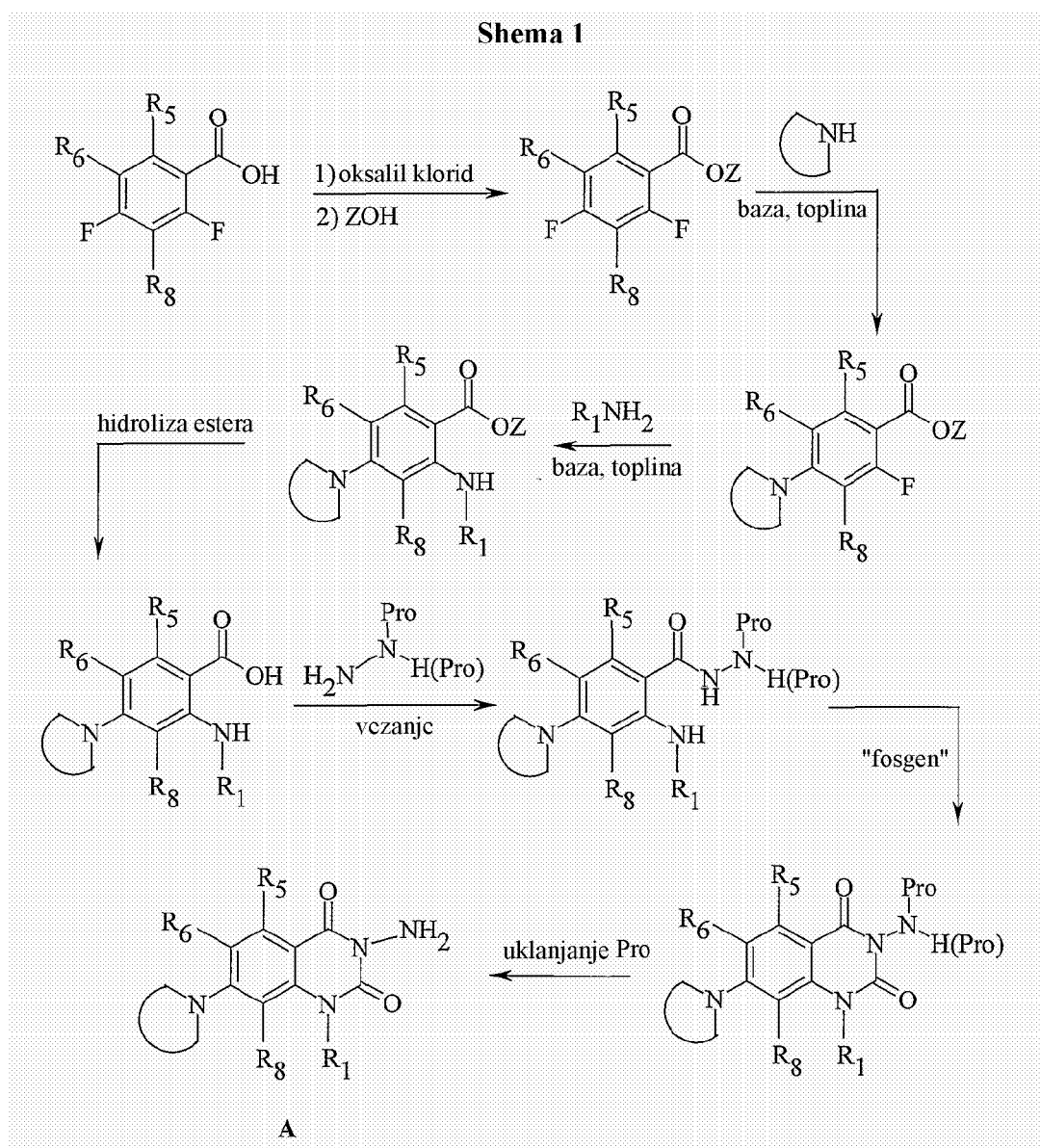
Reakcija 2-fluoro analoga benzojeve kiseline s primarnim aminom R_1NH_2 daje odgovarajući ester 2-amino benzojeve kiseline. Esterska skupina lako se hidrolizira u reakciji s kiselinom kao što je kloridna kiselina ili bazom kao što je natrijev hidroksid čime nastaje odgovarajuća polisupstituirana 2-amino benzojeva kiselina. Kiselina se tada veže s odgovarajućim zaštićenim hidrazinom čime se dobiva odgovarajući amid, koji se tada ciklizira, pri čemu se, na primjer, pomoću tretmana s fosgenom dobiva kinazolin-2,4-dion. U tom trenutku, može se ukloniti zaštitna skupina čime nastaje slobodni amin Formule I, koji može predstavljati konačni produkt ovog izuma, te koji se ukoliko je poželjno, može na primjer dalje derivatizirati alkilacijom s R_3C1 .

Alternativno, kinazolin-2,4-dion može se također prevesti u oblik koji sadržava metal, na niskim temperaturama s bazama kao što su na primjer NaH, KH, te litijev diizopropilamin, nakon čega se alkiliraju ili aciliraju, čime se dobiva odgovarajući N-zaštićeni-mono-supstituirani (R_3) amin. Zaštitna skupina (Pro) N-zaštićenog-mono-supstituiranog amina uklanja se konvencionalnim postupcima kao što su hidrogenacija, tretiranje kiselinom ili bazom, ili metalna kataliza, čime nastaje spoj C ovog izuma.

Ako je R_5 odlazeća skupina kao što je F, ona je aktivirana za zamjenu s nukleofilom HY-Pro' gdje je Y N ili O, Pro' je zaštitna skupina kao što je trimetilsilil. Druge R_5 skupine kao što su klor, brom, ili sulfonyl također su dobre odlazeće skupine. Zamjena se općenito provodi u otapalu kao što je etanol, DMSO, DMF, THF, a temperatura se kreće od oko 0 °C to 120 °C.

Zaštitne skupine (Pro) mogu se selektivno ukloniti hidrogenacijom, tretiranjem kiselinom ili bazom, metalnom katalizom, ili nekim drugim takvim standardnim postupcima. Ako je Pro benzil, on se može ukloniti pomoću Pd/C i vodika. t-Butil karbamatna skupina može se ukloniti pomoću smjese alkohola i HCl, TFA, ili TFA u diklormetanu, etilacetata ili dietiletera. Alilni karbamati mogu se ukloniti pomoću PhSiH_3 i pomoću Pd katalizatora. Otapala kao što su alkohol, THF, alkohol/THF, alkohol/THF/DMF, dictil eter, itd., općenito se rabe u takvim reakcijama uklanjanja zaštitne skupine.

Shema 1



U Shemi 2, rabi se *orto*-aminobenzojeva kiselina kao početni spoj, te se alkilira na amino skupini. Na primjer, kada je R_1 ciklopropil, alkilacija se provodi prema postupku od Gillaspay-a (*Tetrahedron Letters*, 1995: 7399) kako bi se dobio ciklopropil amin. Kada je R_1 fenil ili supstituirani fenil, odgovarajući se amin pripravlja iz ortofluorobenzojeve kiseline

uz uporabu baze, kao što je litijev diizopropilamid ili Li-heksametil disilazid, te odgovarajući aril amin (R_1NH_2). Kada je R_1 bilo koja alkilna skupina, kao što su t-butil ili izopropil, R_1 se može uvesti u reakciji amina i *orto* halo benzojeve kiseline s Cu katalizatorom, kao što su bakar, bronca, ili bakreni acetat u prisustvu baze, kao što su kalijev acetat, trietilamin ili piridin.

5

Nastala R_1 -supstituirana amino benzojeva kiselina tada se veže na odgovarajuće zaštićeni hidrazin čime nastaje odgovarajući benzamid pomoću postupka koji je opisan u literaturi. Odgovarajući amid može nadalje reagirati, ako je R_7 odlazeća skupina kao što je fluor, s različitim heterocikličkim aminima (npr., piperidinom ili pirolidinom) čime nastaje željeni derivat heterocikličkog benzamida. Alternativno, karbocikli i arili (npr. ciklobutil ili fenil) može se također uvesti na položaj 4 pomoću spajanja karbocikličkih spojeva i arila koji sadrže kositar ili borat, pod uvjetom da početni spoj sadržava Br, I, ili triflat na položaju 4, uz paladij kao katalizator.

10

Tada se ciklizira derivat benzamida supstituiran na položaju 4 čime nastaje kinazolin-2,4-dion u reakciji s karbonildiimidazolom (CDI), fosgenom, trifosgenom ili slično u eterskim otapalima kao što je dietileter, kloriranim ugljikovodicima kao što je diklormetan, ili aromatskim ugljikovodicima kao što je toluen, u prisustvu baze kao što je trietilamin ili $NaHCO_3$.

15

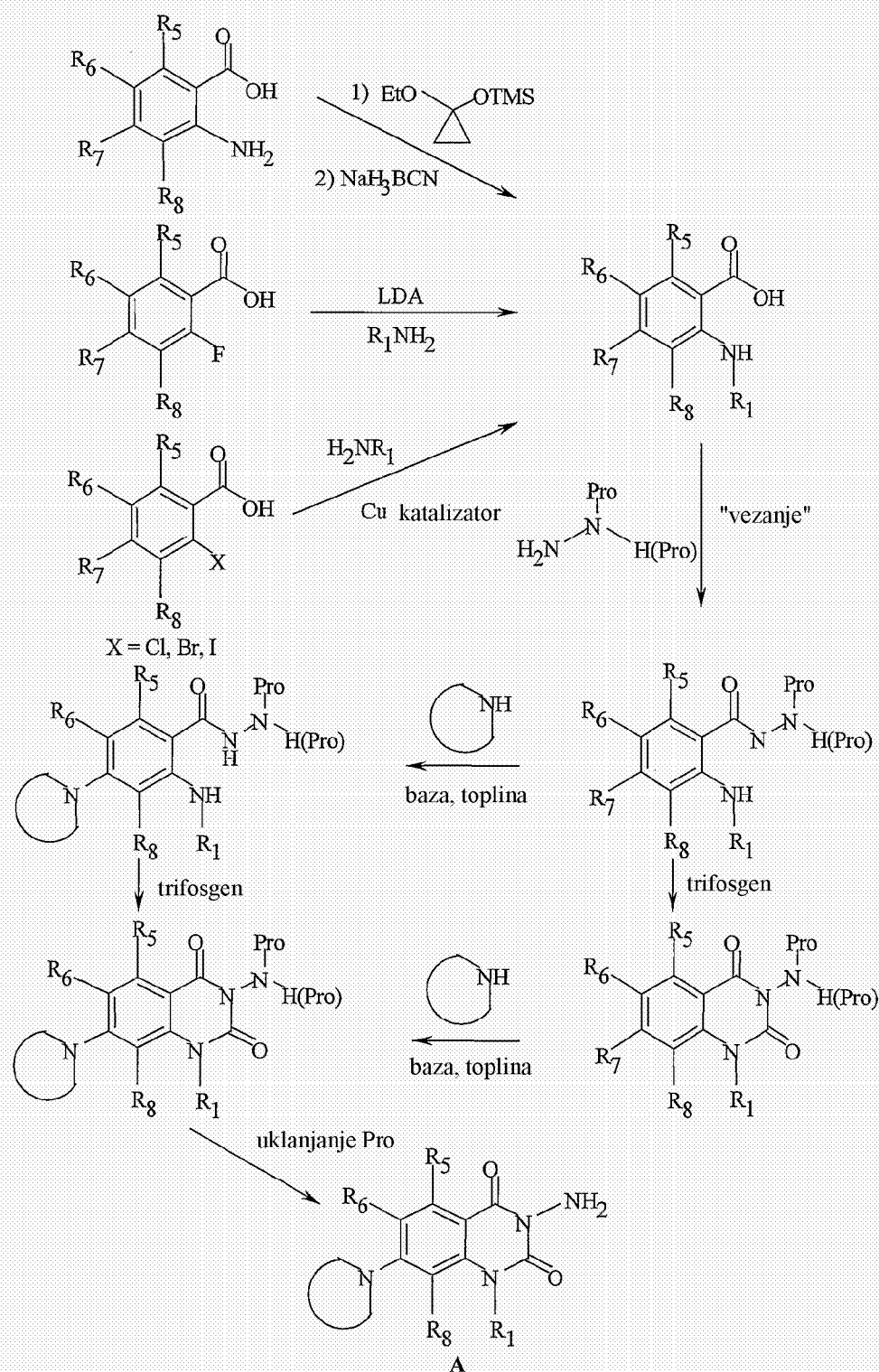
Alternativno, odgovarajući se amid prvo ciklizira, te se tada R_7 halo skupina zamjeni u reakciji s karbocikličkim aminom

20



čime nastaje isti produkt. Skidanje zaštitne skupine uporabom konvencionalnih postupaka omogućava nastajanje spoja A ovog izuma.

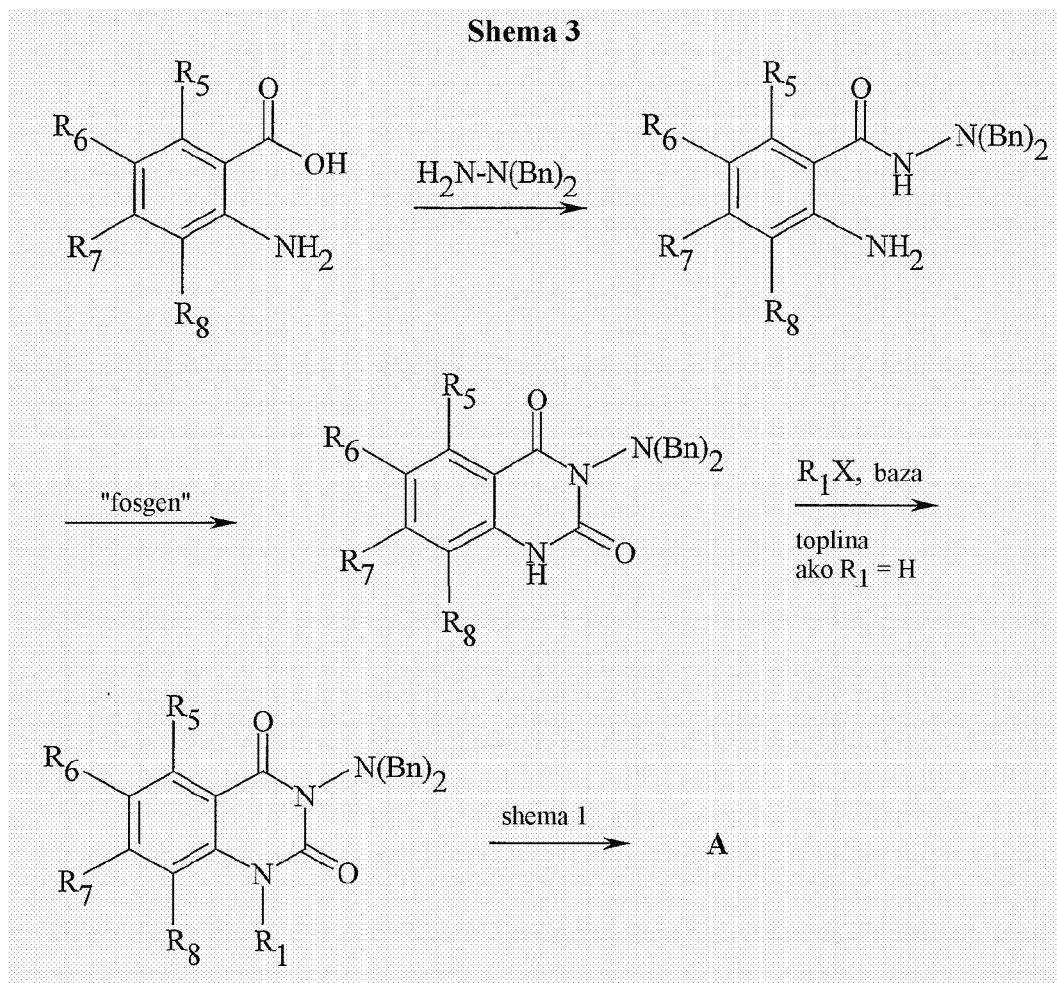
Shema 2



Shema 3 prikazuje alkilaciju 3-aminokinazolin-2,4-diona na položaju 1 čime nastaju spojevi ovog izuma kod kojih je R_1 alkil. 2-aminobenzojeva kiselina reagira s N,N-dvostruko zaštićenim hidrazinom kao što je dibenzil hidrazin ($\text{H}_2\text{N}-\text{NBn}_2$), čime nastaje odgovarajući N-zaštićeni amid. Ovaj međuprodukt može tada reagirati s fosgenom ili fosgenom/bazom u eterskom otapalu, ili s ekvivalentom fosgena kao što je trifosgen u kloriranom ugljikovodiku kao što je diklormetan, čime nastaje kinazolin-2,4-dion. Alkilacija kinazolin-2,4-diona kojom nastaje 1-alkilirani-kinazolin-2,4-dion provodi se pomoću reakcije s alkil halidom kao što je opisano u Bouzard, *supra.*, 1990. Uobičajeno je da se takve reakcije provode u THF, eteru, DMSO, alkanolu, ili DMF, u prisustvu baze. Tipični alkil halidi (R_1X gdje X je halo)

uključuju etil jodid, etil bromid, ciklopropil jodid, n-decil bromid i slično. Tipične baze uključuju natrijev hidrid, kalijev karbonat i slično. Konverzija 1-alkiliranog-kinazolin-2,4-diona u druge spojeve izuma (te uklanjanje zaštitnih skupina kao što je benzil Bn) može se provesti prema Shemi 1, na primjer, čime se dobivaju odgovarajući 1-alkil (R_1 = alkil) 3-amino (NH_2) spojevi kao što su A.

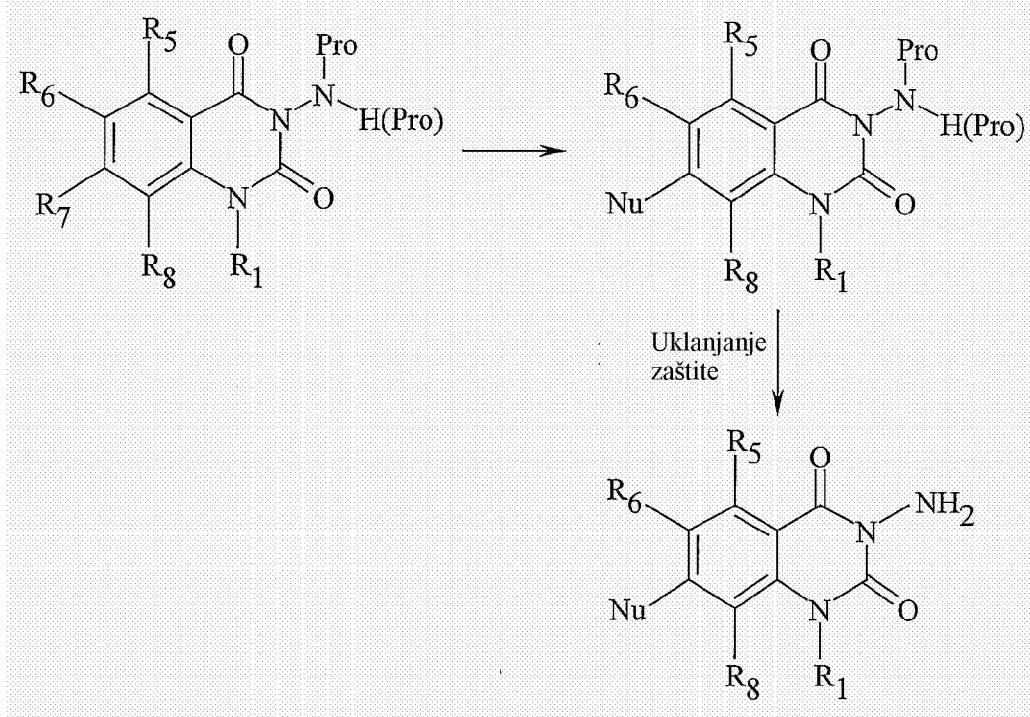
5



Zamjena odlazećih skupina koje su locirane na položaju 7 kinazolina (npr. R_7 = halo), kako je prikazano u Shemama 1 i 2, nije ograničena na dušikove heterocikl. Drugi nukleofili (Nu) kao što su CH_3O^- , N_3^- , $R'R''NH$, $R'-NH_2$, te $R'S^-$ (gdje su R' i R'' definirani gore) također zamjenjuju odlazeću skupinu kao što je F, Cl, ili NO_2 na položaju 7 kao što je prikazano na Shemi 4. Kada je odlazeća skupina triflat ili veći halid, mogu se rabiti organo kositreni reagensi ili organoborati uz paladij kao katalizator čime se dovodi ugljikov nukleofil. Metodologija prikazana na Shemi 4 slijedi postavke navedene u Stille i suradnici, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, 1986; 25: 508, a primjeri su dani u Mitchell (*Synthesis*, 1992: 803).

15

Shema 4

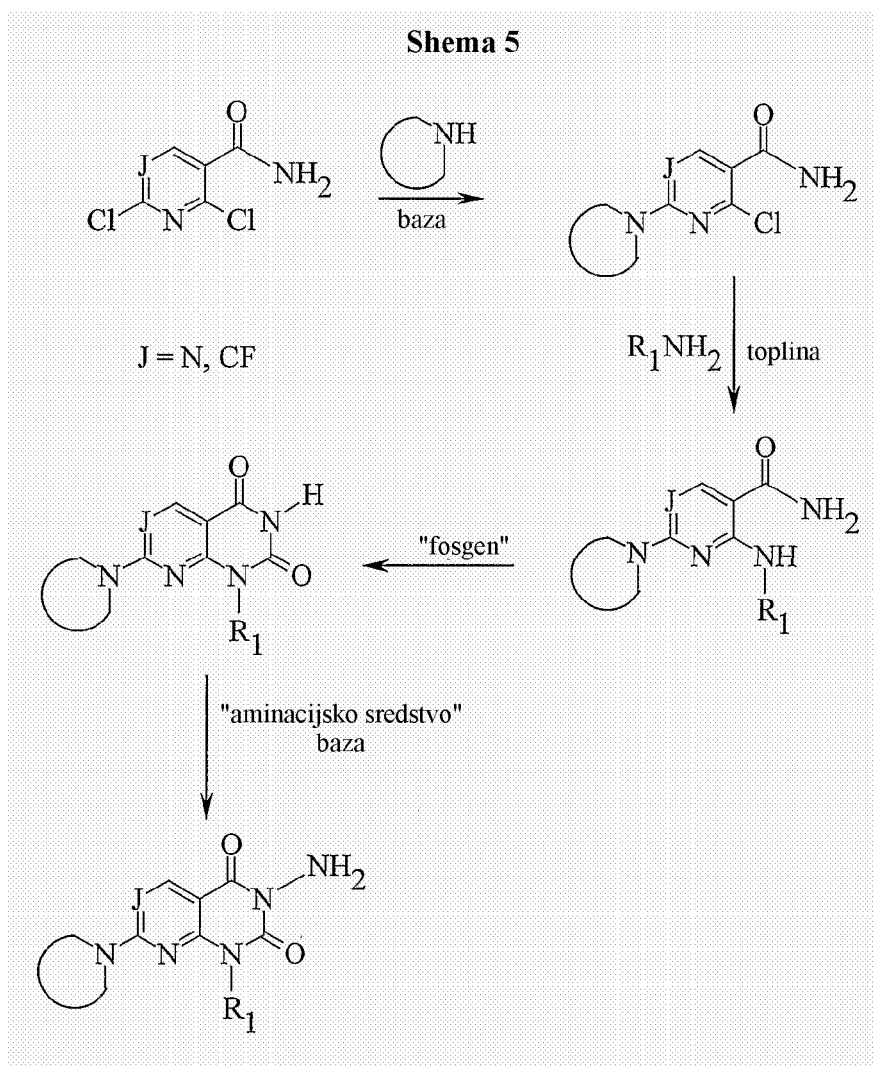


Sve kemijske reakcije oslikane i opisane na Shemama 1 do 4 primjenjuju se kako bi se pripravili spojevi Formule I gdje su i J i K ugljici, ili gdje su N pojedinačno ili skupa i J i K. Kada su ili J ili K dušik, reakcija zamjene opisana u gornjem dijelu čak je i lakša u donosu kada su J i K ugljik.

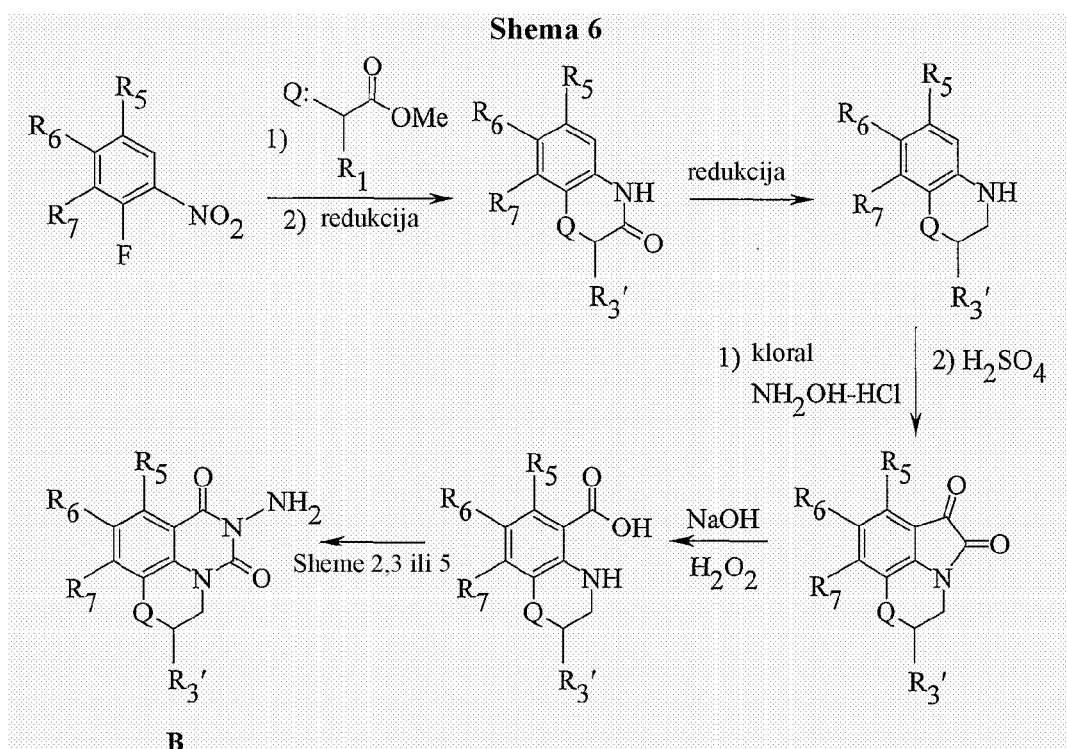
Spojevi izuma gdje su J i/ili K Formule I dušik mogu se pripraviti pomoću Shema 1, 2, 3, te 4 ili pomoću postupaka gdje se koristi prednost aktivacije odlazećih skupina koje su *orto* i *para* u odnosu na J i/ili K atom dušika. Takvi postupci sistematski uvode R_7 i R_1 skupine ovisno o želji. Ta se metodologija također primjenjuje u slučajevima kod Formule I gdje K- R_8 predstavlja C-H ili C-F i J- R_6 predstavlja C-F. Takve sistematske supstitucije prikazane su na Shemi 5. Na primjer, piridin amid ima odlazeće skupine kao što je halo na obje strane dušika. U takve se skupine općenito ubraja klor, fluor, alkiltiol, te sulfoksidi kao što su metil sulfoksidi, također su dobre odlazeće skupine za takve spojeve. Te odlazeće skupine mogu se kasnije zamijeniti ovisno o reaktivnosti. U Shemi 5, gdje su J = N ili J- R_6 = CF, 4-kloro (*para* u odnosu na aminokarbonilnu skupinu) zamijenjen je po mogućnosti (relativno u odnosu na 2-kloro skupinu) uporabom nukleofilnog amina kao što su dietilamin, pirolidin, metilpiperazin i slično čime nastaje odgovarajući amino supstituirani analog. Taj analog tada reagira s R_1NH_2 čime se zamjenjuje druga odlazeća skupina (npr. 2-kloro skupina). Nastali 2,6-disupstituirani-piridilamid tada reagira s CDI, fosgenom, ili dugim ekvivalentima fosgena čime nastaje ciklizirani kinazolinski produkt.

Aminacija na položaju 3 NH postiže se u reakciji s velikim brojem reagensa za aminaciju kao što su na primjer amonijak i N-alkilamini, kako je opisano u Kloetzer (*Sci. Pharm.*, 1984; 52: 46-50) čime nastaje odgovarajući spoj izuma.

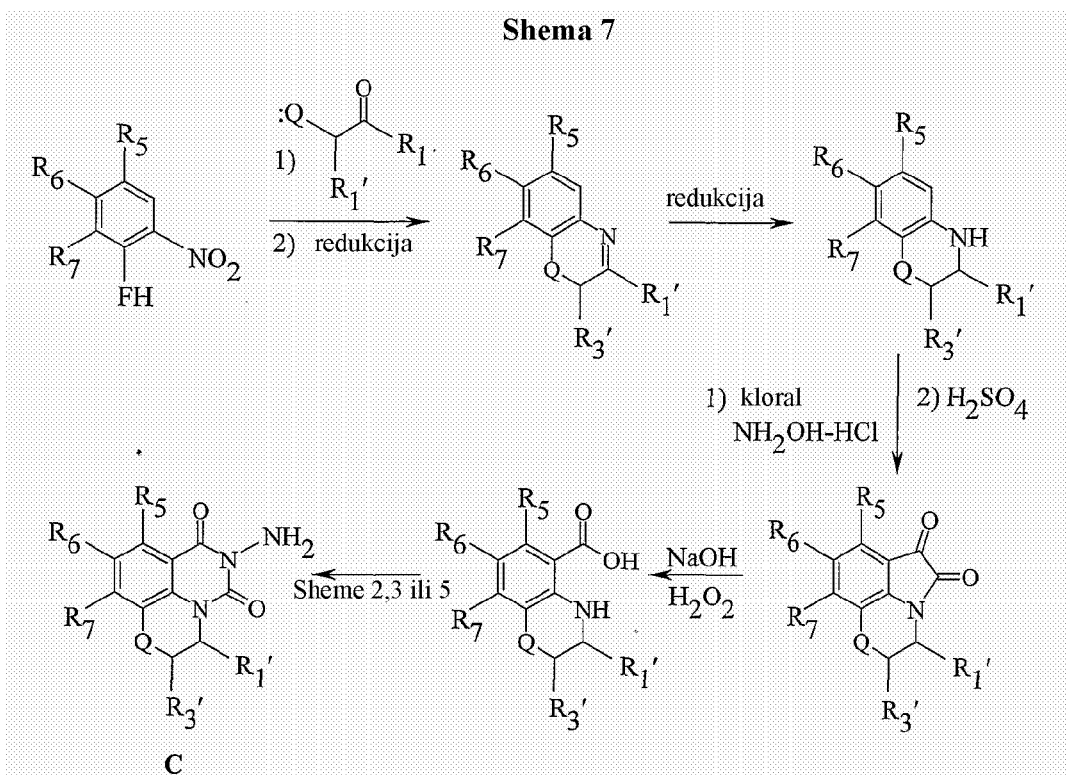
Shema 5



Triciklički spojevi (tj., gdje u Formuli I R_1 i R_8 zajedno s atomima na koje su spojeni tvore prsten) mogu se pripraviti prema Shemama 6 i 7. Sheme 6 i 7 razlikuju se po uvođenju R_1 supstitucija u Strukture B i C gdje je $R_1 = R_1'$, a R_1 je kao što je gore definirano za Formulu I i R_1' je alkil, alkenil, alkinil, aril, cikloalkil, heteroaril i slično. U Shemi 6, *orto*-fluoro nitro spoj (druge odlazeće skupine kao što su klor, brom, te sulfonil mogu se također uporabiti umjesto fluora) zamijenjen je s esterom supstituiranim α -nukleofilom (gdje je Q nukleofil Nu kao što su metil ili metoksi). Nitro se skupina tada reducira pomoću na primjer Raney Ni, H_2 na Pd/C, ili aktivnog metala u kiselini, kao što su željezo ili kositar u HCl ili octenoj kiselini. Svježe pripremljeni amin odmah ciklizira s esterom (mogu se uporabiti drugi kiselinjski analozi kao što su tioesteri, amidi i slično). Ciklizirani se produkt tada reducira s hidridnim reducirajućim reagensima kao što su $LiAlH_4$ i slično, čime se proizvodi derivat dihidrokinolina, koji odmah reagira s kloral hidratom, te nakon toga s kiselinom čime nastaje dionski prsten. Dionski se prsten kasnije otvara uz pomoć na primjer natrijevog hidroksida i vodikovog peroksida, čime nastaje benzojeva kiselina. Tada se pripravlja 3-aminokinazolindionski prsten uporabom kemijskih reakcija opisanih u Shemama 2, 3, ili 5 čime nastaje spoj **B** ovog izuma, gdje je R_3' alkil, alkenil, cikloalkil, aril, te heteroaril.



U sličnom nizu reakcija oslikanih na Shemi 7, **orto**-fluoro nitro spoj reagira s ketonom supstituiran s α -nukleofilom, te se nastali produkt reducira. U ovoj sekvenciji, nastali anilin tvori ciklički imin, koji se zatim reducira s H_2 uz Pd/C ili pomoću kemijskih hidridnih reducirajućih reagenasa kao što su natrijev borhidrid ili natrijev cijanoborhidrid čime nastaje dihidrokinolin. Takve reduktivne aminacije dobro su poznate u struci te se uobičajeno provode u THF, alkoholu, smjesi vode i alkohola, ili u smjesi vode i DMF. Preostali stupnjevi potrebni da se proizvede **C** prikazani su na Shemi 6. Kada je C-7 supstituent odlazeća skupina (npr. R_7 = halo), spojevi **B** i **C** mogu dalje reagirati s nukleofilima (kao što su piroolidin ili piperidin) čime nastaju spojevi Formule I kao u prethodnim Shemama.

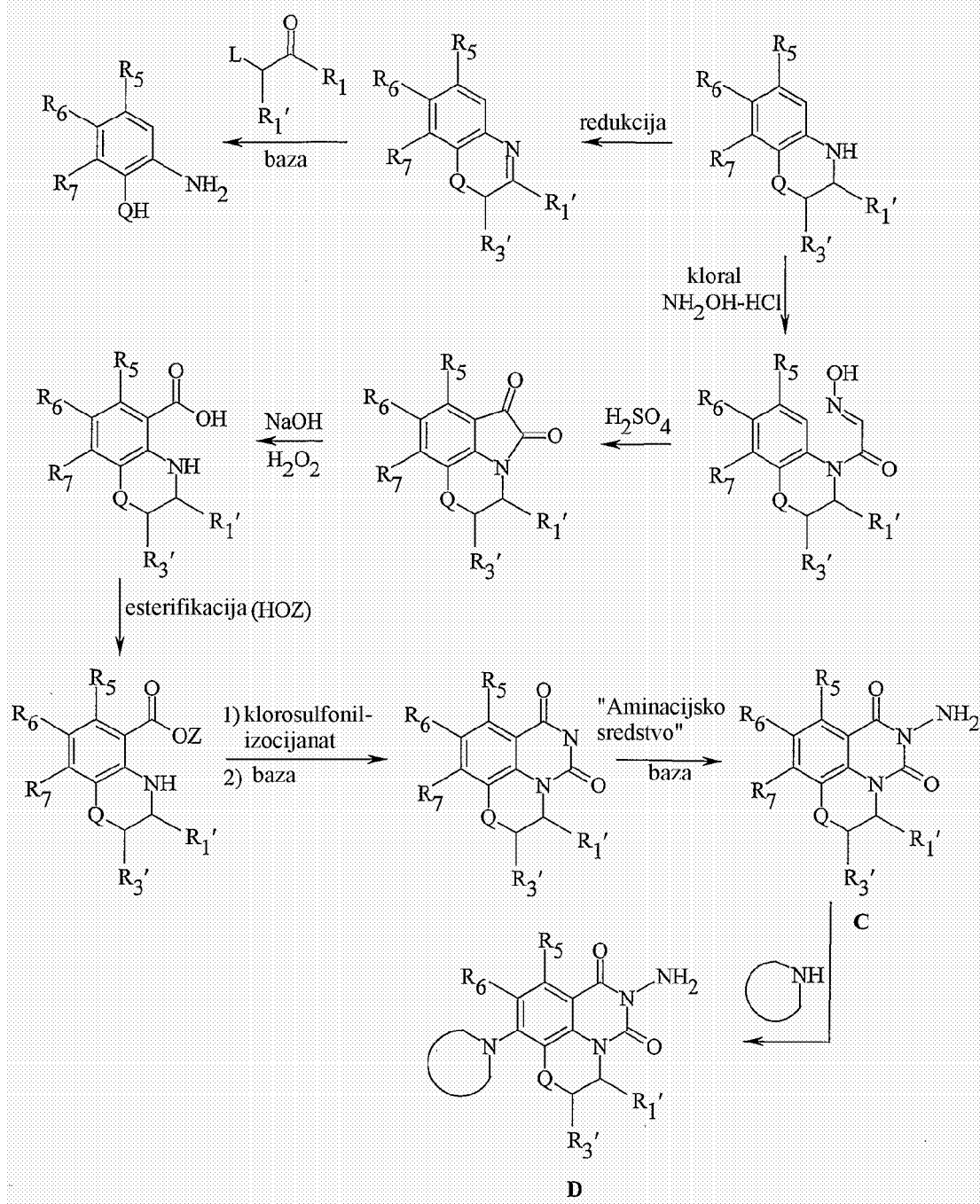


U Shemi 8, ciljni triciklički spojevi kao što je **C** pripremaju se na malo drukčiji način. U tom slučaju, nukleofil Q (kao što je hidroksimetil) vezan je na fenilni prsten početnog anilina, a odlazeća skupina L (kao što je halo) vezana je u položaju alfa u odnosu na reaktant keton. Nukleofil se može aktivirati s bazama kao što su natrijev hidrid ili kalijev hidrid, trietilamin ili 1,8-diazabicyklo[5.4.0]-undek-7-en (DBU), ili natrijev, kalijev, ili cesijev karbonat koji zamjenjuju odlazeću skupinu L. U ovoj sekvenciji, nastali anilin tvori ciklički imin, koji se zatim reducira s H₂ uz Pd/C ili pomoću kemijskih hidridnih reducirajućih reagenasa kao što su natrijev borhidrid ili natrijev cijanoborhidrid čime nastaje dihidrokinolin. Takve reduktivne aminacije dobro su poznate u struci te se uobičajeno provode u THF, alkoholu, smjesi vode i alkohola, ili u smjesi vode i DMF. Međuprodukt dihidrokinolin reagira s kloral hidratom, te nakon toga s kiselinom čime nastaje dionski prsten. Dionski se prsten nakon toga otvara u reakciji s bazom, na primjer natrijevim hidroksidom i vodikovim peroksidom, čime nastaje benzojeva kiselina. Tada se priprema 3-aminokinazolidionski prsten tako da se prvo formira ester na benzojevoj kiselini kao na Shemi 2, nakon čega slijedi reakcija estera benzojeve kiseline s klorosulfonilazocijanatom ili slično na temperaturama od 0 °C i niže, poslije čega slijedi tretman s bazom kao što su trietilamin ili diizopropiletilamin. Aminacija se tada može provesti na isti način kao što je opisano u Shemi 5 čime nastaju spojevi strukture **C**. Kada je R₇ odlazeća skupina kao što su Cl ili F, spojevi ovog izuma strukture **B** (na Shemi 6) i **D** (na Shemi 8) mogu se pripremiti spajanjem s R₇ bočnim lancem, npr. različitim heterocikličkim aminima

15  čime nastaju željeni derivati.

Alternativno, karbocikli i arili mogu se također uvesti kao R₇ bočni lanci upotrebom vezujućih spojeva od kositra ili boratnih karbocikličkih spojeva te arila uz paladij kao katalizator, na primjer kada je R₇ Br, I, ili triflat.

Shema 8



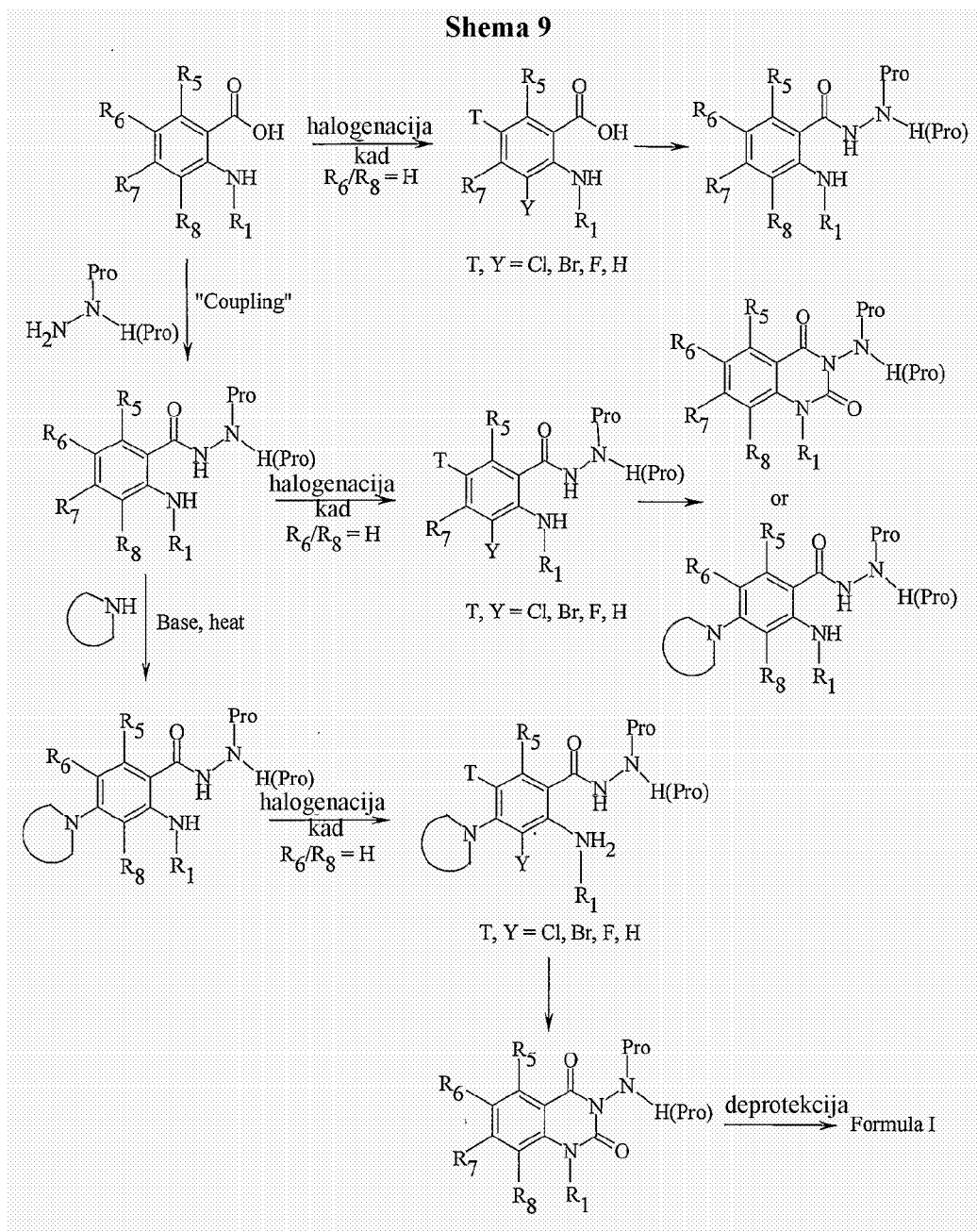
Na Shemama 6, 7 te 8 potrebno je primijetiti da R_1 i R_3 tvore kiralne centre, čime nastaju R i S enantiomeri i diastereomeri. Takvi enantiomeri ili diastereomeri mogu se separirati, ako se to želi, u bilo kojem stupnju pomoću kiralne HPLC, ili pomoću drugih konvencionalnih tehnika razdvajanja. Razdvajanje prekursora benzojeve kiseline može se također postići frakcijskom kristalizacijom uporabom bademske kiseline, vinske kiseline, ili ostalih kiralnih, optički čistih kiselina koje nose agense za razdvajanje. Kiralni amidi mogu se također pripremiti iz benzojevih kiselina uporabom kiralnih amina kao što su kamforsulfonamid, benzilamin, ili slično. Nakon toga, izomeri se mogu razdvojiti, a kiralni amid hidrolizirati ako se to želi.

Shema 9 prikazuje sintezu spojeva Formule I gdje su R_6 i R_8 pojedinačno ili skupa halo uslijed halogenacije. Halogeniranje se provodi na 2-aminobenzojevoj kiselini kod koje su R_6 i R_8 pojedinačno ili skupa vodik. Ako su i R_6 i R_8 na benzojevoj kiselini H, tada se halogeniranje može provesti na oba položaja selektivno ili simultano. Stoga, na primjer, kloriranje na R_6 ili R_8 postiže se u reakciji benzojeve kiseline s N-klorosukcinamidom, t-butilhipokloritom,

plinom klora i slično. Slično, bromiranje na R₆ ili R₈ postiže se u reakciji benzojeve kiseline s Br₂, N-bromosukcinimidom i slično. Takve halogenacije dobro su poznate u struci.

Halogeniranjem se dobiva odgovarajući mono- ili dihalo spoj. Halogenirana benzojeva kiselina može dalje reagirati kako je prikazano na Shemama 1 i 2 čime nastaju kinazolin-2,4-dioni Formule I.

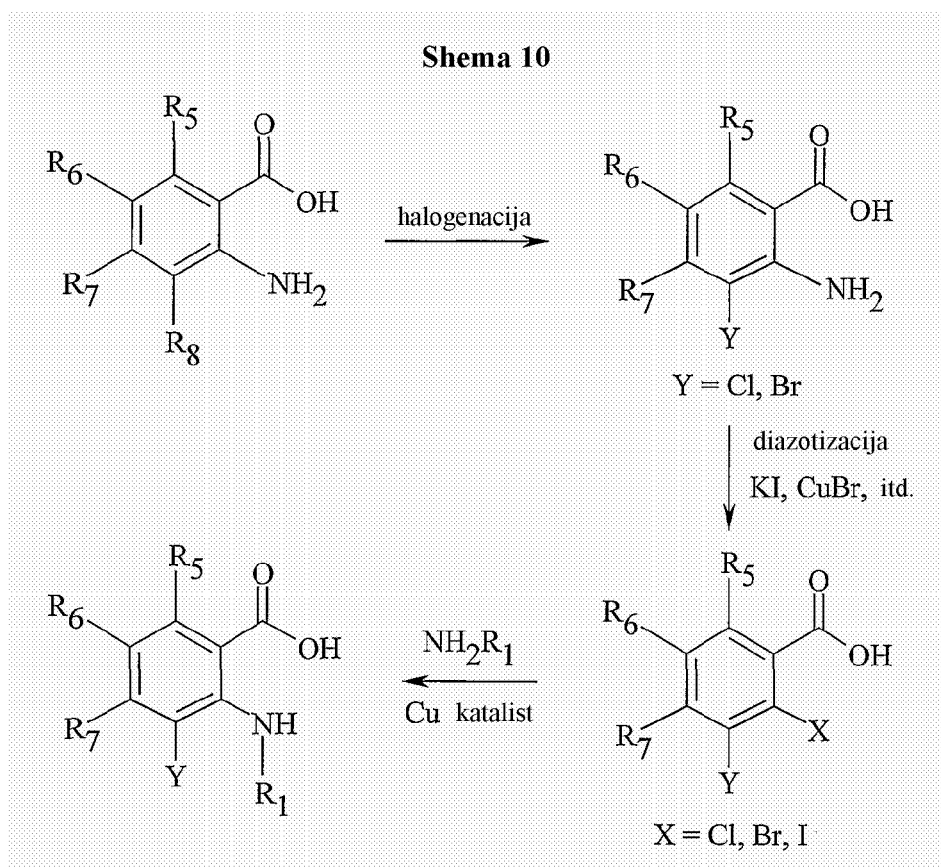
5



U Shemi 10, spojevi kod kojih je R₈ H halogenirani su kao što je opisano u Shemi 9 čime nastaje odgovarajuća 3-halo-2-aminobenzojeva kiselina (Y = halo). Taj međuprodukt može se nadalje diazotirati u reakciji 2-amino skupine s natrijevim nitritom ili t-butil nitritom, koji se tada konvertira u 2-halobenzojevu kiselinu u prisustvu odgovarajuće natrijeve, kalijeve, ili bakrene soli kao što su natrijev jodid, kalijev klorid i slično. Nastala 2,3-dihalobenzojeva kiselina (gdje su i X i Y halo) tada se konvertira u 3-halo-2-aminobenzojevu kiselinu u reakciji s aminom R₁NH₂ u prisustvu bakra kao katalizatora. 3-Halo-2-aminobenzojeva kiselina konvertira se u amid i ciklizira u odgovarajući 8-halo-3-amino-kinazolin-2,4-dion, kao što je prikazano na Shemi 2.

15

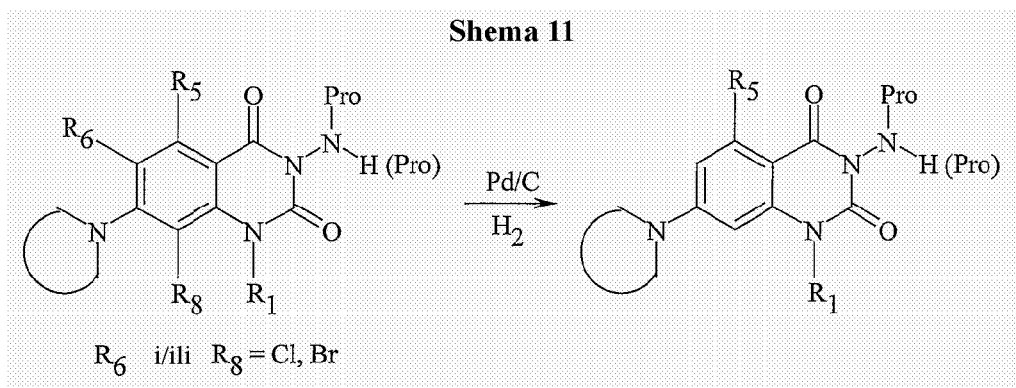
Shema 10



Spojevi Formule I kod kojih su R_6 i/ili R_8 halo kao što su klor ili brom odmah se dehalogeniraju u reakciji s metalnim katalizatorom u tlaku vodika (Shema 11). Odgovarajući katalizator uključuje mnoge varijante Pd na ugljenu, Raneyev nikal, ili druge reagense za koji se dobro zna da utječu na takvo dehalogeniranje.

5

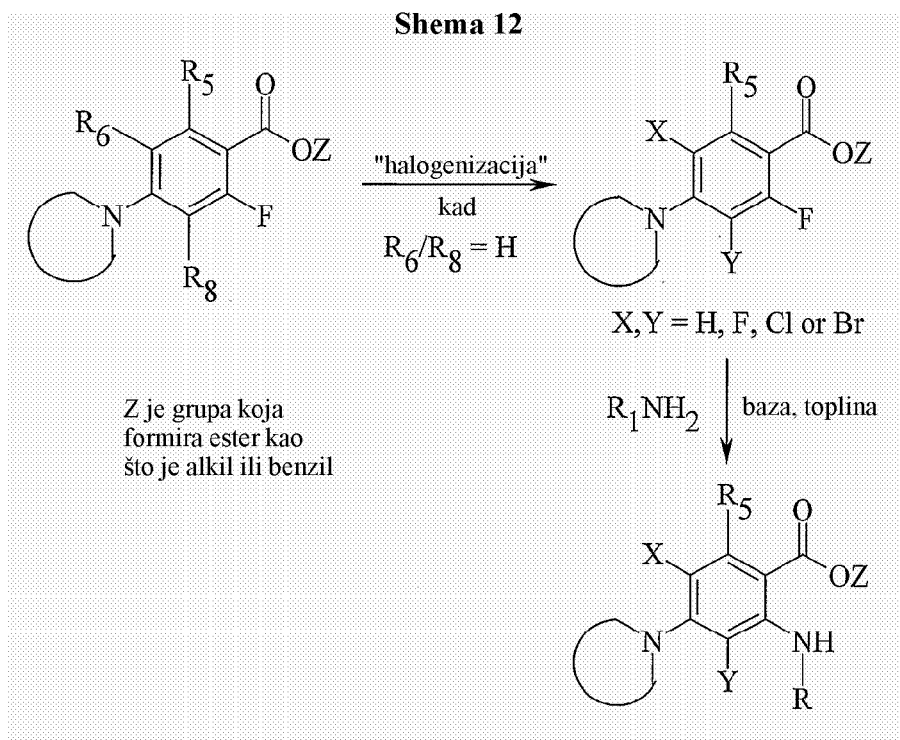
Shema 11



Spojevi Formule I kod kojih su R_6 i/ili R_8 vodik mogu se halogenirati čime nastaje mono- ili dihalo spoj (npr. R_6 ili $R_8 = \text{Cl}$ ili Br). Pogodno je da se spojevi izuma pripremaju prvo halogeniranjem derivata benzojeve kiseline, te nakon toga cikliziranjem halogeniranog benzoata (Shema 12). Ako su i R_6 i R_8 H, tada se halogeniranje može provesti na oba položaja selektivno ili simultano. Halogeniranje se može provoditi kao što je opisano u gornjem dijelu za Shemu 10. Nastali se spoj tada konvertira u 2-supstitiranu-aminobenzojevu kiselinu kao što je oslikano na Shemi 1, koja se nakon toga ciklizira i aminira.

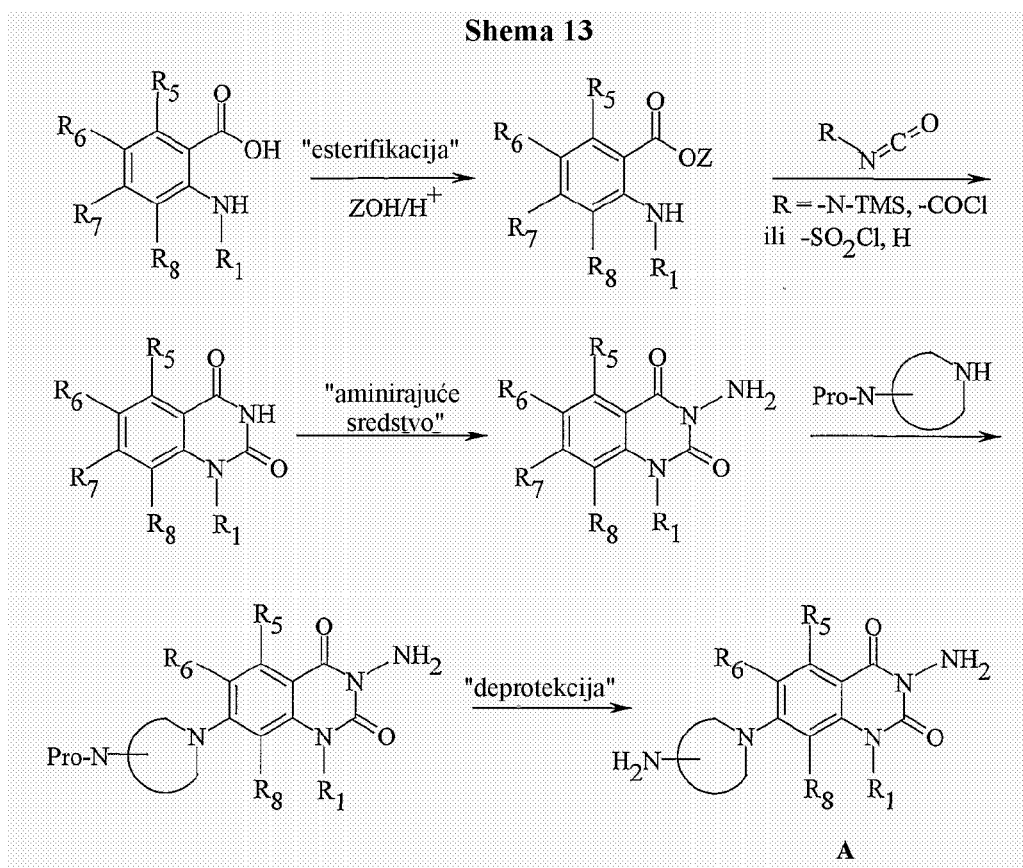
10

Shema 12



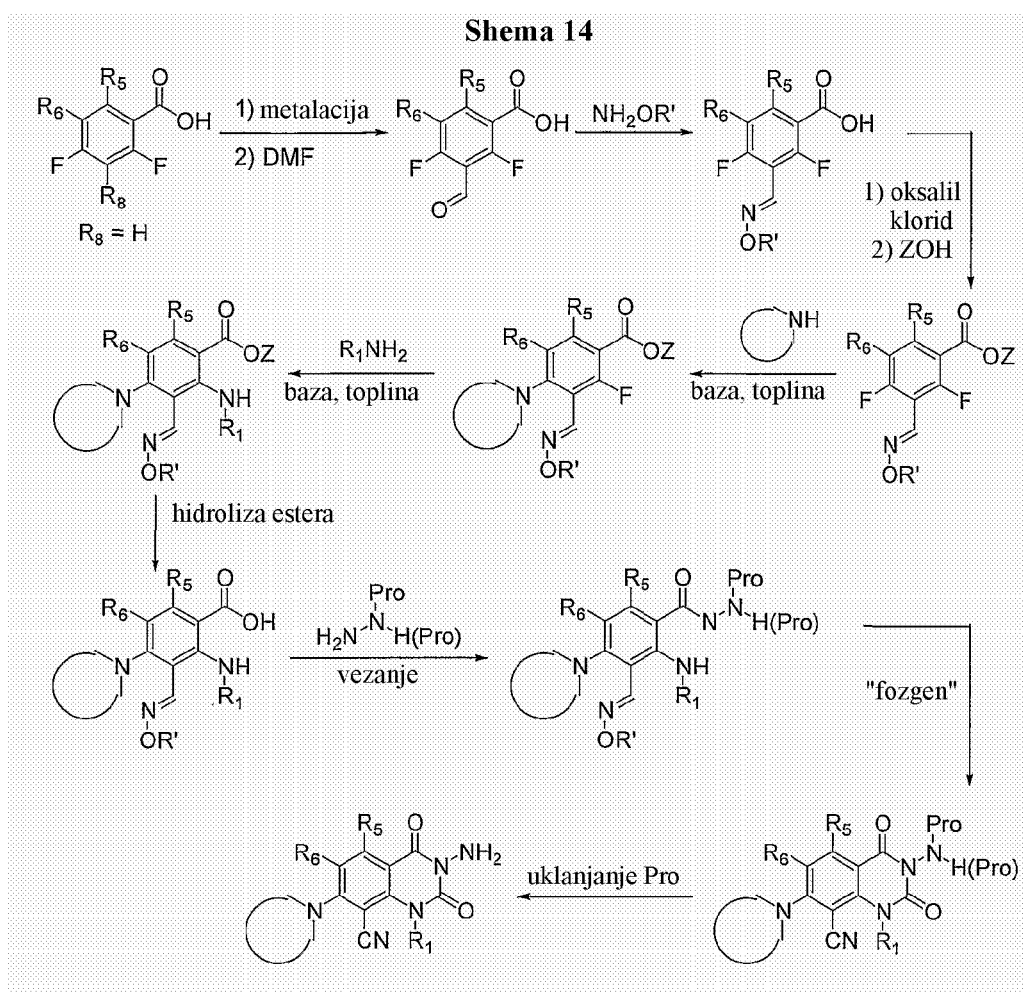
- Spojevi izuma Formule I mogu se također pripraviti kako je prikazano na Shemi 13. Supstituirane benzojeve kiseline mogu se konvertirati u estere (gdje je Z skupina koja tvori ester kao što su alkil ili benzil) pomoću niza postupaka koji su poznati stručnjacima. Ester reagira s izocijanatom kao što su trimetilsilil izocijanat, klorosulfanil izocijanat, te klorokarbonil izocijanat, nakon čega slijedi tretman s bazom kao što su trietilamin, natrijev t-butoksid ili slično, čime nastaje kinazolin-2,4-dion. Kinazolin-2,4-dion može se aminirati u reakciji s reagensom za aminiranje kao što je amonijak kako je opisno na Shemi 5 čime se stvara odgovarajući 3-aminokinazolin-2,4-dion. Taj spoj može dalje reagirati, kada je R_7 odlazeća skupina kao što je fluor, s različitim heterocikličkim aminima. Ponovno, karbocikli i arili mogu se također uvesti na R_7 ako je R_7 Br, I, ili triflat, uporabom vezujućih spojeva od kositra ili boratnih karbocikličkih spojeva te arila uz paladiji kao katalizator. Uklanjanje bilo koje zaštitne skupine (Pro) putem uobičajenih postupaka omogućava nastanak spojeva ovog izuma kao što su A, kako je gore opisano na Shemi 1.

Shema 13



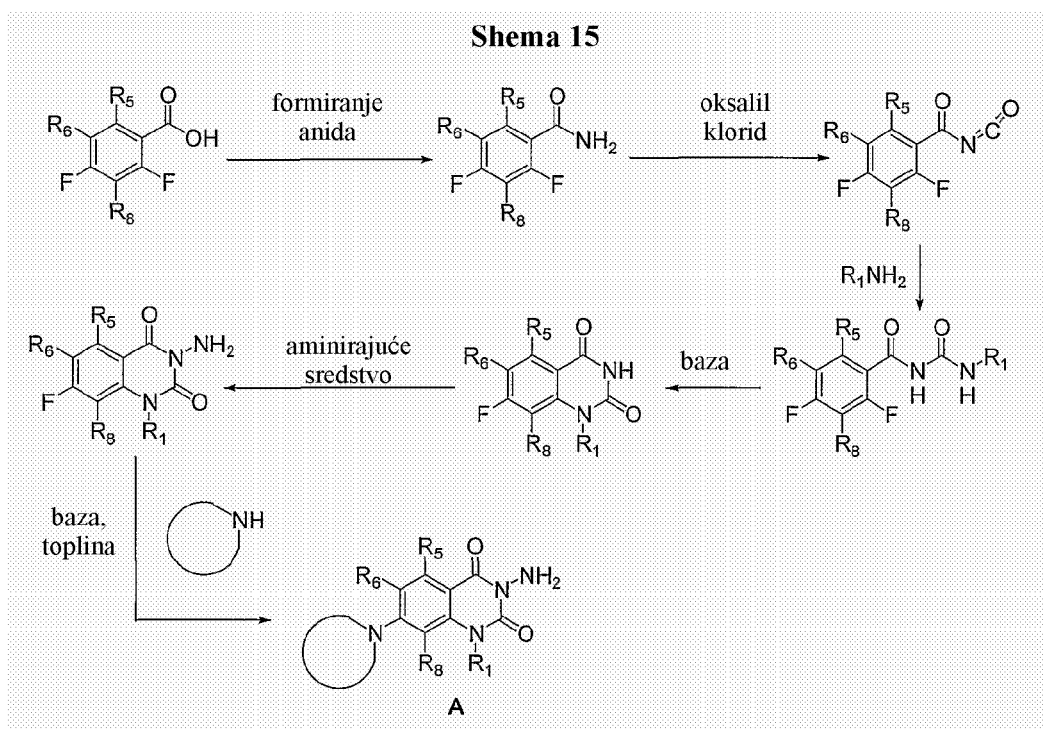
A

- Spojevi ovog izuma Formule I koji imaju cijano supstituent mogu se pripremiti kao što je prikazano na Shemi 14. Na primjer, u benzojevu kiselinu kod koje je R_8 vodik može se uvesti metal pomoću jeke baze kao što su litijev heksametildisilazan ili litijev diizopropilamin. Nastali metalni međuprodukt može se tada spojiti s dimetilformamidom ili ekvivalentom čime nastaje aldehyd. Aldehyd se može konvertirati u oksim u reakciji s alkoksi aminom (drugi elektrofil) kao što su alkil halidi, aktivirani amidi, esteri i halidi kao što su 1,2-dikloro-tetrafluoroetan mogu se također upotrijebiti da bi se dobili drugi derivati benzojeve kiseline koji se mogu rabiti kao što je definirano u Shemama 1, 2, 13, te 15). Oksim se konvertira u cijano skupinu pod uvjetima ciklizacije koji su potrebni da bi nastao sistem kinazolindionskog prstena (npr. Reakcija s fosgenom), kao što je opisano u Shemama 1, 12, te 13. Uklanjanje zaštitne skupine omogućava dobivane spojeva izuma gdje je R_8 -CN.



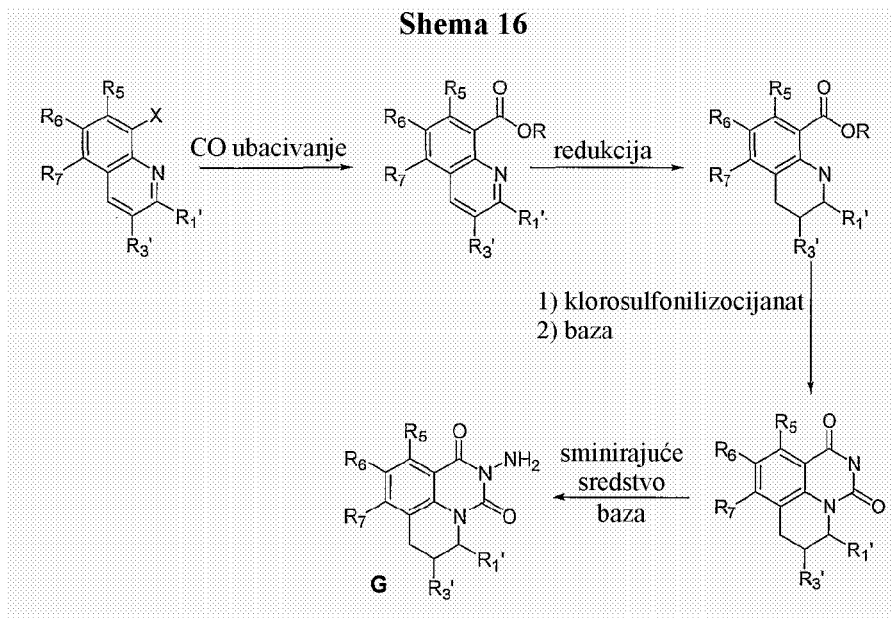
Slijedeći alternativni put pripreve spojeva izuma ilustriran je na Shemi 15. Benzojeve kiseline supstituirane na odgovarajući način mogu se konvertirati u benzamid pomoću cijelog niza postupaka kao što je gore opisano. Tada se 5 benzamid može tretirati s oksalil kloridom u kloriranom otapalu kao što je dikloretan ili ekvivalent čime nastaje izocijanat. Izocijanat reagira sa supstituiranim primarnim aminom pri čemu nastaje urea supstituirana benzoilom. Taj međuprodukt može ciklizirati čime u reakciji s natrijevim hidridom, kalijevim heksametildisilazanom ili drugim ne-nukleofilnim bazama nastaje sustav kinazolidionskog prstena, pri čemu se općenito rabi otapalo kao što su tetrahidrofuran (THF)/dimetilformamid, THF s 18-kruna-6, THF/dioksan, THF/glim, THF/diglim, dimetoksietan/toluen 10 ili ekvivalent. Kinazolidion se tada može aminirati u reakciji s velikim brojem aminacijskih reagenasa kao što je opisano u Kloetzer (*Sci. Pharm.* 1984; 52: 46-50). Nastali sustav 3-aminokinazolidionskog prstena može se nakon toga odmah vezati s heterocikličkim aminom supstituiranim na odgovarajući način (kao što su oni spojevi navedeni gore u Tablici A) u reakciji u prisustvu baze kao što su trietil amin, diizopropiletil amin, tetrametil gvanidin i slično u otapalima kao što su dimetil sulfoksid, dimetilformamid, dimetilacetamid, sulfolan ili ekvivalent. Tada se uklanja bilo 15 koja zaštitna skupina povezana s bočnim lancem heterocikličkog amina pomoću postupaka koji su poznati stručnim osobama, čime se dobivaju spojevi izuma koji imaju Strukturu A.

Shema 15



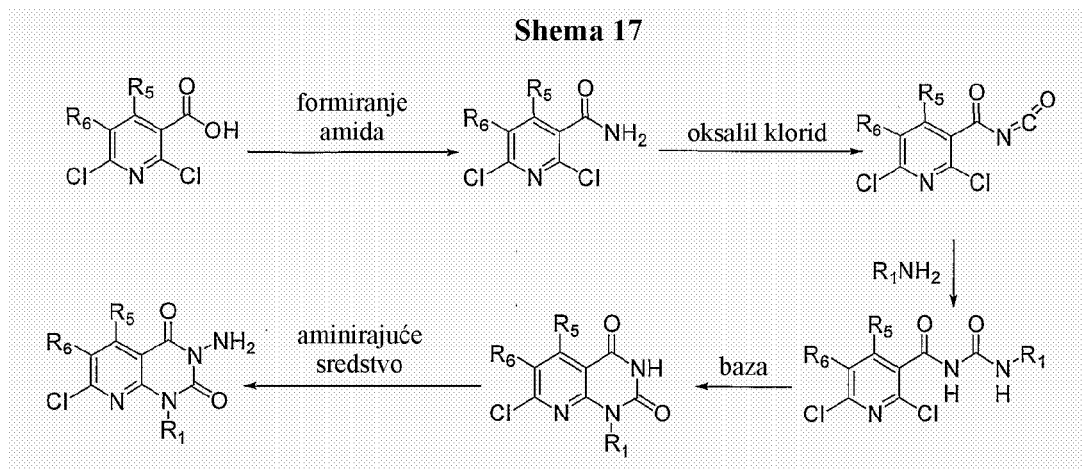
Triciklički spojevi (tj. gdje R_1 i R_8 , zajedno s atomima na koje su spojeni, tvore karbociklički prsten u spojevima izuma Formule I) mogu se pripremiti prema Shemi 16 gdje ubacivanje ugljik monoksida na kinolin uz posredovanje paladija (X = Br, I, ili triflat), pod dobro odabranim uvjetima, dovodi do nastajanja estera. Kinolinski prsten može se tada hidrirati, čime pri standardnim uvjetima hidrogeniranja nastaje tetrahydrokinolin. Ostatak Sheme 16 nastavlja se na Shemu 8 čime se dobivaju spojevi izuma kao što su **G**, supstituirani s nezamjenjivim supstentom na R_7 (npr. halo). Ti spojevi mogu nadalje reagirati s nukleofilima kao što su amini iz Tablice A čime nastaju spojevi Formule I.

Shema 16

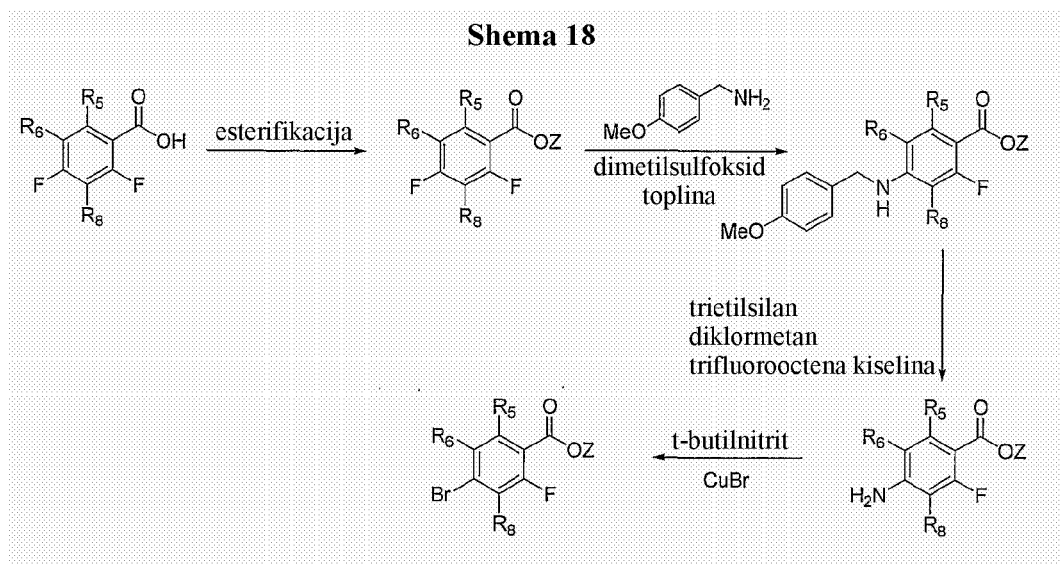


Spojevi Formule I gdje K predstavlja N mogu se pripremiti pomoću putova prikazanih na Shemama 1, 2, 3, 4 te 6, ili pomoću putova koji su prikazani na Shemi 17, pri čemu su kemijske reakcije vrlo bliske onima prikazanim na Shemi 15. Odlazeće skupine (npr. halo) *orto* i *para* u odnosu na karboksilnu skupinu početnog spoja piridila jako su aktivirane. Dvije odlazeće skupine koje se nalaze *orto* u odnosu na dušik piridina općenito su klor, fluor, te alkilol, pri čemu i sulfoksidi kao što su metilsulfoksid također predstavljaju dobre odlazeće skupine za takve spojeve. Ureid međuprodukt odmah ciklizira do 7-halo-kinazolidiona. Aminiranjem na položaju 3 nastaje spoj ovog izuma koji

predstavlja važni međuprodukt zahvaljujući dobroj odlazećoj skupini na položaju 7 (R_7 = halo), koja se odmah zamjenjuje u reakciji s aminom NH_2 .

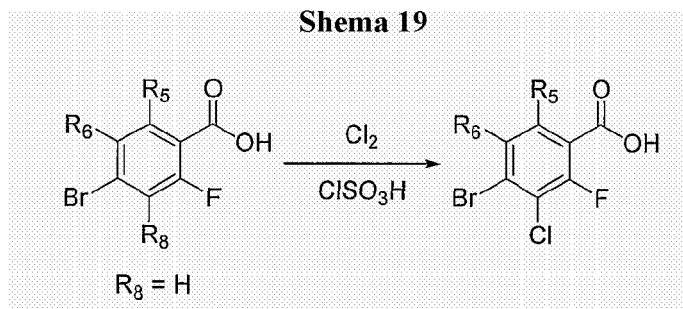


Shema 18 prikazuje sintezu početnog spoja benzojeve kiseline u kojem je R_7 brom. Difluoro supstituirana benzojeva kiselina konvertira se u ester u prvoj reakciji s oksalil kloridom ili ekvivalentnim reagensom (uključujući kiselinski anhidrid), te kiselinski halid ili anhidrid reagira s alkanolom čime nastaje odgovarajući ester (Z = metil, etil, izopropil, itd.). Ester tada reagira s 4-metoksibenzilaminom ili ekvivalentom čime nastaje željeni derivat supstituirane benzojeve kiseline na položaju 4. Taj međuprodukt reagira s trietilsilanom i trifluorooctenom kiselinom u kloriranom otapalu kao što je diklormetanu ili ekvivalent čime nastaje derivat anilina. Alternativno, stručna osoba također bi mogla uporabiti tranzicijsku metalnu katalizu. Nastali se anilin tada podvrgava diazotizaciji i konvertira u bromid tretiranjem s bakrenim bromidom. Ester se tada hidrolizira pomoću dobro poznatih postupaka do željene benzojeve kiseline, koja se može rabiti kao početni spoj kako je prikazano na Shemi 20 u nastavku.



U Shemi 19, derivati 4-bromo-2-fluorobenzojeve kiseline mogu se selektivno klorirati pomoću tretmana s plinovitim klorom u klorosulfonskoj kiselini na temperaturi od 40 °C-100 °C.

Shema 19

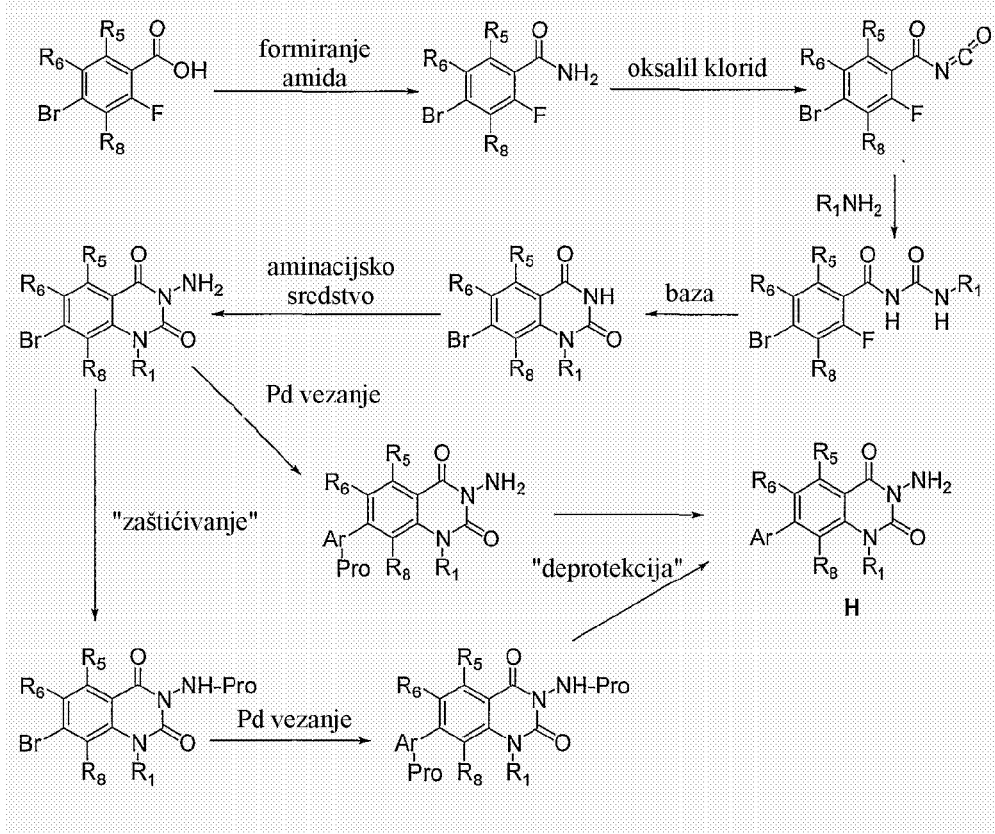


Shema 20 prikazuje uporabu 4-bromobenzojevih kiselina kao početnih spojeva čime nastaju spojevi ovog izuma kod kojih je R_7 aril. 4-Bromobenzojeve kiseline konvertiraju se u benzamid pomoću niza postupaka koji su poznati u struci. Benzamid reagira s oksalil kloridom u kloriranom otapalu kao što je dikloretan ili ekvivalent, čime nastaje izocijanat. Izocijanat reagira sa supstituiranim primarnim aminom čime nastaje urea supstituirana benzoilom. Taj međuprodukt može ciklizirati čime nastaje sustav kinazolidionskog prstena u reakciji s natrijevim hidridom, kalijevim heksametildisilazanom ili drugim ne-nukleofilnim bazama u tetrahydrofuran/dimetilformamidu, tetrahydrofuran s 18-krunom-6, toluenu/dioksanu, tetrahydrofuran/glimu, tetrahydrofuran/diglimu, glimu/toluenu ili ekvivalentu. Kinazolidion se tada može aminirati nizom reagenasa za aminiranje kao što je opisano na Shemi 15. Nastali sustav 3-aminokinazolidionskog prstena može se tada odmah vezati s derivatima kositra ili borne kiseline supstituiranog arila kao što su fenil ili supstituirani aromatski heterocikl (Ar).

Alternativno, amin na položaju 3 može se zaštititi sa zaštitnom skupinom kao što su *tert*-butil karbamat ili trifluoroacetamid. Zaštitne skupine tog tipa vrlo dobro su poznate u struci. 3-Derivatizirani sustav aminokinazolidionskog prstena može se tada spojiti pomoću katalize s paladijem s aromatom (Ar) kositra ili borne kiseline.

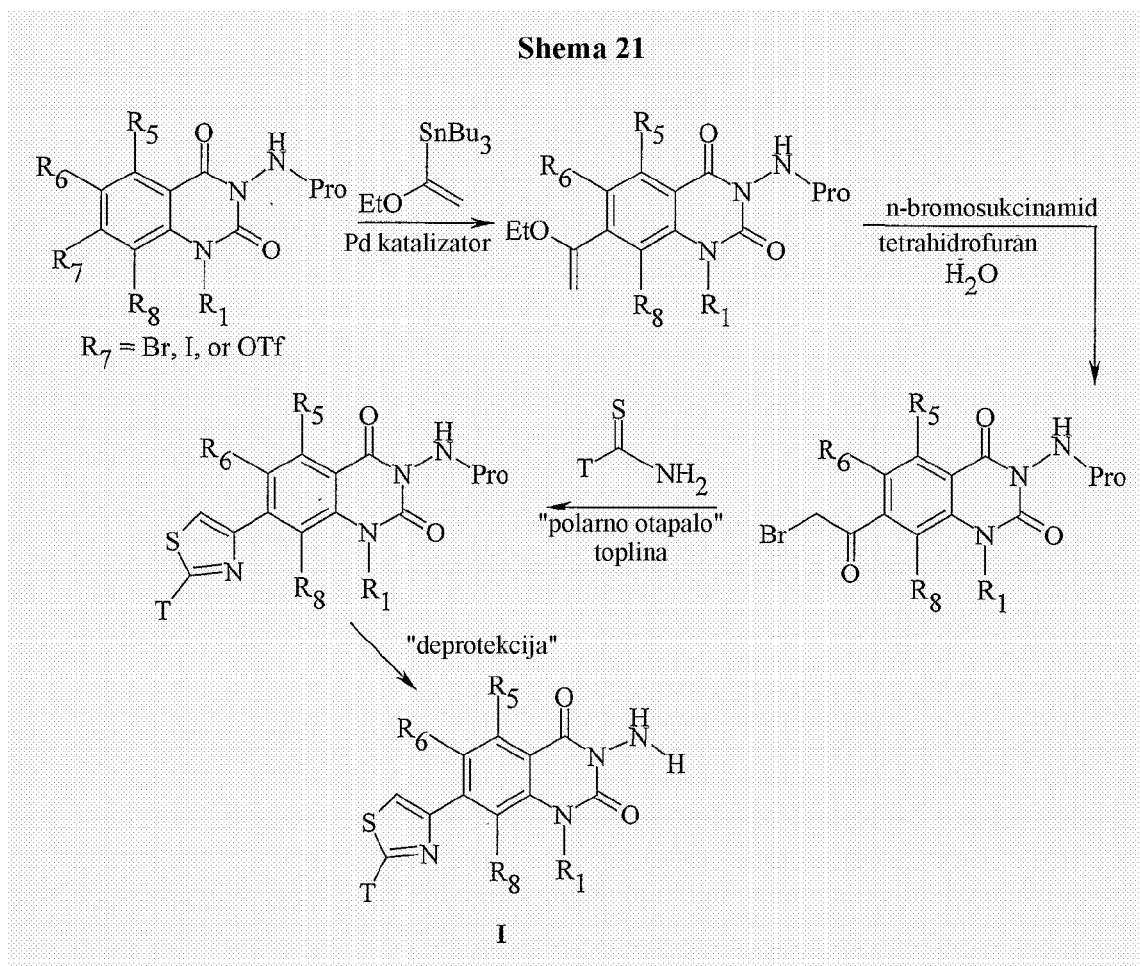
Svako od navedenih načina, uz skidanje zaštitne skupine pomoću standardnih postupaka, omogućava nastajanje spojeva Formule I kod kojih je R_7 aril kao što su fenil ili supstituirani fenil, ili heteroaril kao što su piridil ili supstituirani piridil.

Shema 20



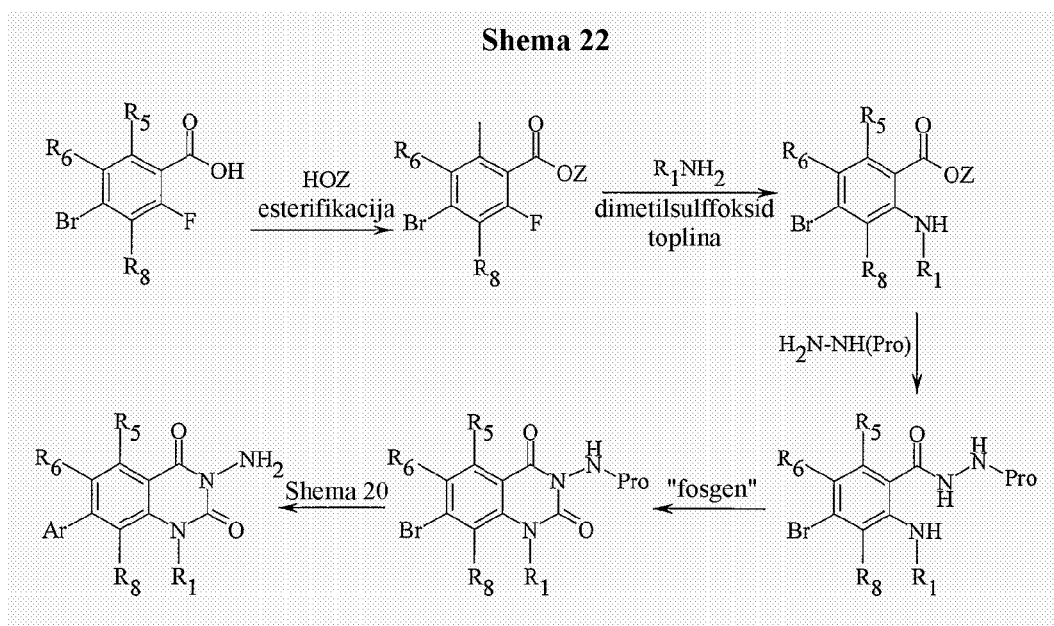
Spojevi Formule I kod kojih je R_7 heteroarilna skupina (poput onih u Tablici A) pripravlja se alternativno kao što je prikazano na Shemi 21, gdje je R_7 supstituirani tiazol. 3-Amino-7-bromokinazolindion sa zaštitnom skupinom na položaju 3 reagira s 1-tributil-etoksivinil kositrom u prisustvu paladija kao katalizatora. Nastali produkt koji je supstituiran na položaju 7 reagira s reagensom za bromiranje kao što je n-bromosukcinimid i slično u tetrahidrofuranu/ H_2O čime nastaje α -bromoketon na položaju 7 kinazolindiona. Reakcija tog međuprodukta s tioamidom (ili tioureom) u polarnom otapalu kao što je dimetil formamid, dimetilacetamid, ili etanol, pri povišenoj temperaturi od oko 80 °C do 120 °C, utječe na nastanak ciklizacije čime dolazi do tvorbe tiazolilne skupine. Tada se može primijeniti uklanjanje zaštitne skupine pomoću poznatih postupaka čime nastaju spojevi izuma Formule I gdje je R_7 heteroaril, po mogućnosti supstituiran s T, koji je H, alkil, supstituirani alkil, NH_2 , NH -alkil i N-dialkil.

Shema 21



Alternativno, 7-aromatski ili heterociklički aromatski spojevi Formule I pripravlja se kako je prikazano na Shemi 22. 4-Bromo-2-fluorobenzojeva kiselina (Sheme 18 ili 19) prvo se esterificira (Z je alkil ili benzil), te ester reagira sa supstituiranim primarnim aminom (R_1NH_2) u dimetilsulfoksidu (DMSO) na povišenoj temperaturi od oko 100 °C čime nastaje antranilni ester. Nastali anilin tada reagira s hidrazinom zaštićenim na odgovarajući način čime nastaje odgovarajući amid, na primjer kao što je opisano na Shemi 1. Nastali amido anilin tada se ciklizira u reakciji s fosgenom, CDI, ili slično čime nastaje kinazolin-2,4-dion. Tipično je da se ciklizacija provodi u otapalu, kao što su eterska otapala, klorirani ugljikovodici kao što je kloroform, ili aromatski ugljikovodici kao što je toluen, u prisustvu baze kao što su trietilamin ili $NaHCO_3$. Sustav kinazolin-2,4-dionskog prstena tada se dalje modificira kao što je opisano na Shemi 20 čime nastaje željeni 7-arilni (Ar) spoj Formula I.

Shema 22

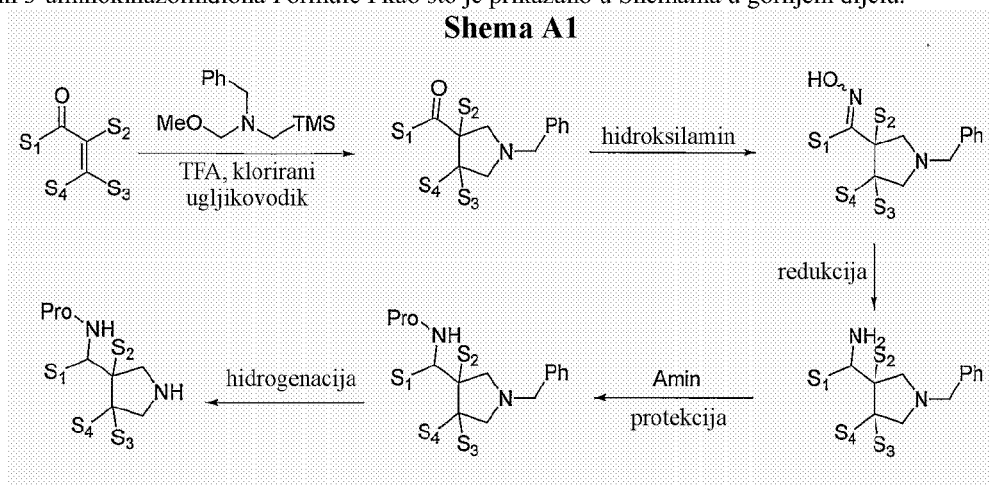


Kao što je gore navedeno, R_7 u Formuli I odnosi se na "bočni lanac" 3-aminokinazolin-2,4-dionskog nukleusa. R_7 bočni lanci o kojima je riječ su oni koji se uobičajeno nalaze na kinolonskim antibioticima. Većina reaktanata R_7 bočnih lanaca koji su potrebni da se pripreve spojevi Formule I lako su dostupni iz komercijalnih izvora. Tipični R_7 bočni lanci prikazani su u Tablici A u gornjem dijelu.

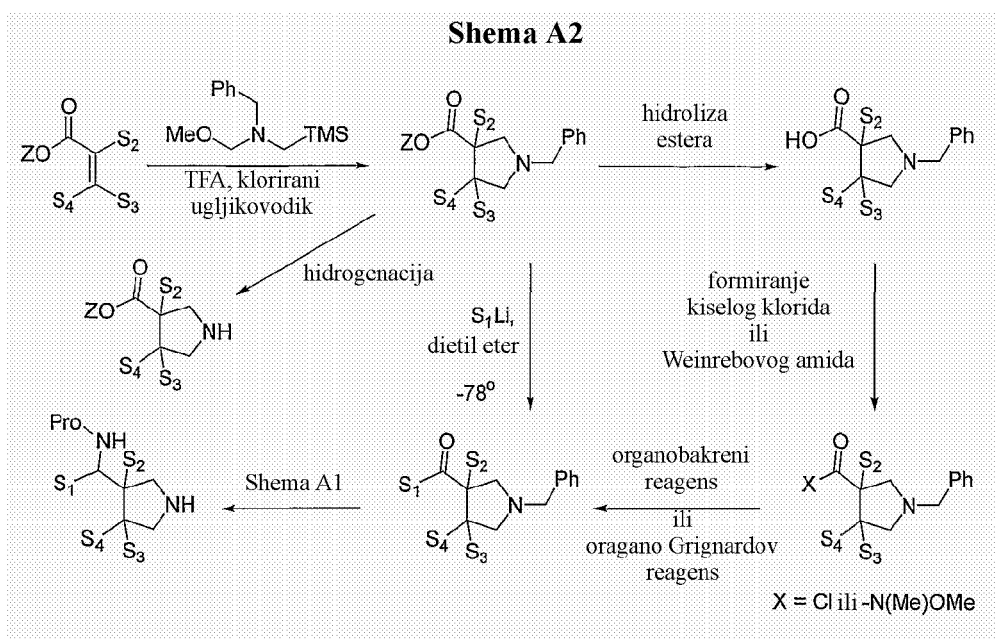
Sinteza R_7 bočnih lanaca može se provesti pomoću standardnih sintetskih postupaka, kao što je na primjer prikazano u sljedećim Shemama ili kao što je opisano u literaturi. Osobe koje su stručne moći će napraviti bilo koji početni spoj koji je potreban za pripravu spojeva ovog izuma, iako ih je većina dostupna iz komercijalnih izvora: sljedeće Sheme dane su kako bi se opisala sinteza tipičnih reaktanata R_7 bočnih lanaca.

Shema A1 prikazuje sintezu tipičnih pirolidina, koji su pogodni bočni lanci (R_7) za spojeve izuma Formule I. U Shemi A1, enoni aktivirani na odgovarajući način mogu se podvrgnuti [3+2] cikloadicijama pod uvjetima opisanim u Tsuge i suradnici (*Recent advances in azomethine ylid chemistry*. U: *Advances in Heterocyclic Chemistry* [Katritzky A., ed.] San Diego: Academic Press, 231-349). Te se reakcije provode u kloriranom ugljikovodiku otapalu kao što su diklormetanu, kloroform, ili dikloretan i slično, te u prisustvu katalitičkih kiselina kao što je trifluoroctena kiselina, čime nastaju supstituirani pirolidini (gdje su S_1 , S_2 , S_3 , te S_4 neovisno jedan o drugome alkil, supstituirani alkil, aril, amino, alkil i dialkilamino). Ti međuprodukti mogu se tada tretirati hidroksilaminom ili nekim O-alkiliranim ili ariliranim hidroksilaminom pod različitim uvjetima koji su poznati stručnim osobama, čime nastaju pirolidini supstituirani oksimom. Oksimi se reduciraju do amina litijevim aluminijskim hidridom, diizobutil aluminijskim hidridom, boratom, ili selektivnim katalitičkim hidrogeniranjem. Nastali primarni amini mogu se tada zaštititi uporabom cijelog niza postupaka kao što je opisano u Theodora Green (supra) "*Protecting Groups in Organic Synthesis*". Benzilni pirolidinu može se tada ukloniti zaštitna skupina hidrogenacijom, a nastali se pirolidin rabi u pripravi 7-ciklo amino supstituiranih 3-aminokinazolidiona Formule I kao što je prikazano u Shemama u gornjem dijelu.

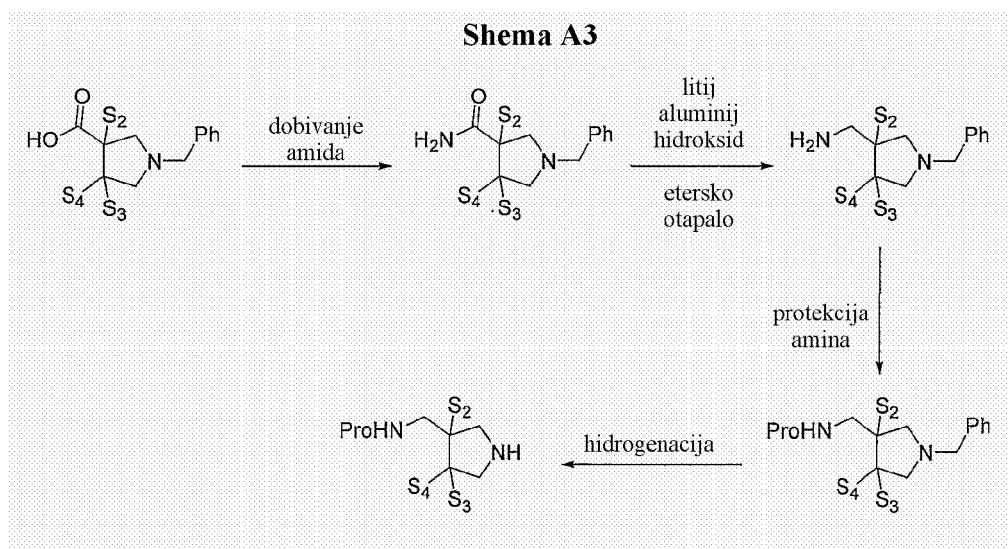
Shema A1



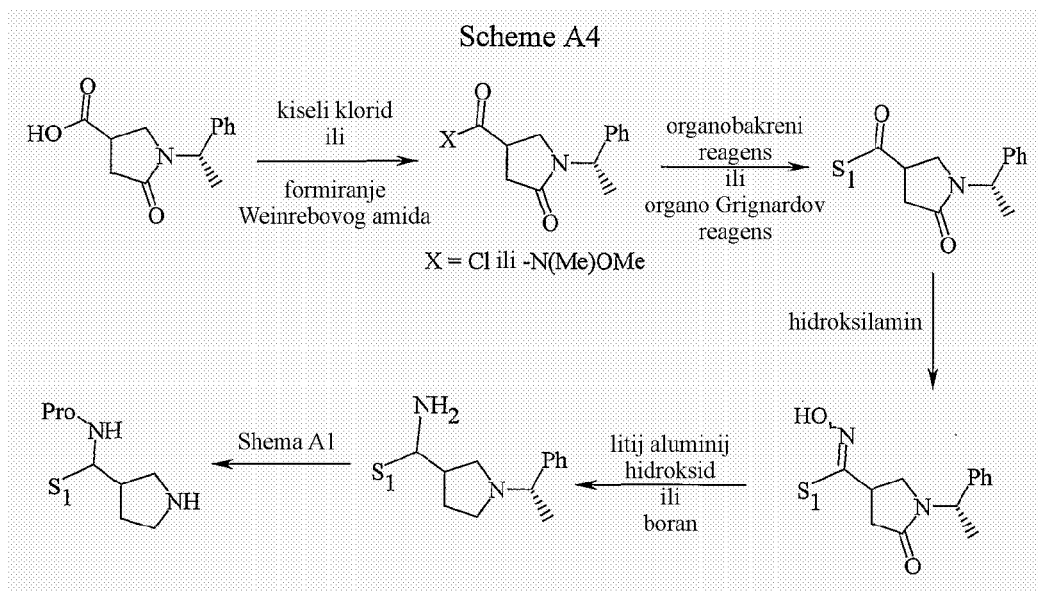
U Shemi A2, enoati (ili vinilogni nitrili) mogu se također rabiti u [3+2] cikloadicijama čime nastaju 3- te 4-supstituirani pirolidini. Esterska (ili nitrilna) funkcionalna skupina može se tada tretirati direktno s alkil litijevim reagensima na niskoj temperaturi (0 °C) u eteru čime nastaju S₁ supstituirani ketoni, ili se ester (Z je alkil ili benzil) može hidrolizirati pod uvjetima koje uobičajeno rabe stručne osobe, čime nastaju karboksilne kiseline. Taj međuprodukt može se tada transformirati u kiselinski klorid oksalil kloridom i katalitičkim dimetil formamidom u otapalima kao što su diklormetan ili kloroform ili u aktivirani amid (Singh J., Satyamurthi N., Aidhen I., Singh J. *Prakt. Chem.* [Weinheim, Ger.], 2000; 342 (4): 340-347). Kiselinski klorid može se konvertirati u keton uporabom organobakrenih reagenasa (Lipshutz B. H., Sengupta S., *Org. React.* [N. Y.], 1992; 41:135-631), a Weinrebovi amidi mogu se konvertirati u keton prema postupcima opisanim u Weinreb (*Tetrahedron Lett.*, 1981; 22 (39): 3815-3818) uporabom organo Grignardovog reagensa. Nastali ketoni tada se mogu konvertirati u pirolidin (po mogućnosti supstituiranih s S₂, S₃, te S₄) kao što je opisano na Shemi A1. Kao što je spomenuto gore, pirolidini i supstituirani pirolidini predstavljaju pogodne R₇ skupine u Formuli I.



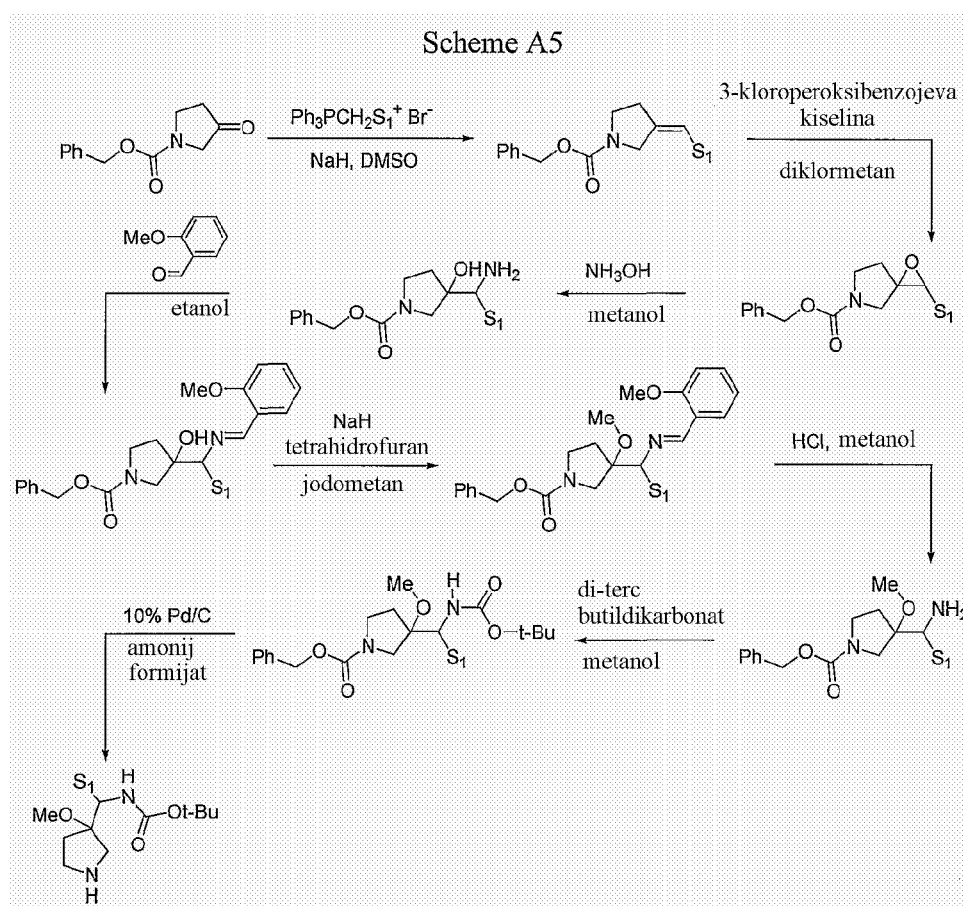
U Shemi A3, 3-karboksilna kiselina N-benzil-supstituiranih pirolidina (Shema A2) može se konvertirati u amide cijelim nizom postupaka koji su dobro poznati osobama koje se bave organskom sintezom. Amidi se tada mogu tretirati litijevim aluminijevim hidridom u eterskom otapalu kao što su dietil eteru ili tetrahidrofuran ili slično, čime nastaju amini koji se mogu zaštititi kao što je opisano na Shemi A1. Hidrogeniranje s paladijem kao katalizatorom omogućava nastajanje odgovarajućih supstituiranih pirolidina (S₂, S₃, S₄ su neovisno jedan o drugome alkil, niži alkil, aril, itd.).



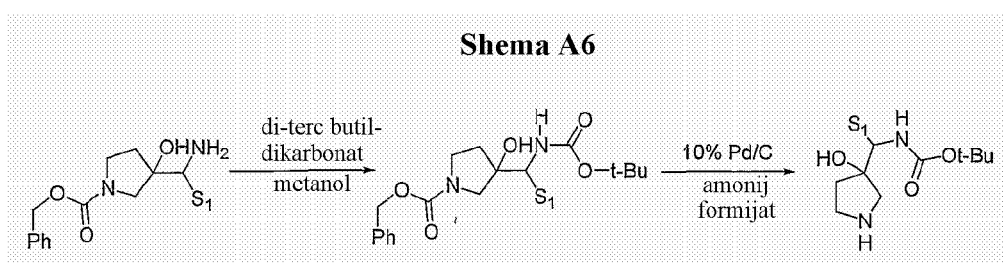
U Shemi A4, 3-karboksiprolidinon (Culbertson T. P., Domagala J. M., Nichols J. B., Priebe S., Skeece R. W., *J. Med. Chem.*, 1987; 30 (10): 1711-1715) može se konvertirati u kiselinski klorid ili Weinrebov amid na isti način kao što je definirano na Shemi A3. Kiselinski kloridi reagiraju s organobakrenim reagensom ili organo Grignardovim reagensom (za Weinrebov amid) čime nastaje keton kojim se može manipulirati kao što je opisano na Shemi A1, čime nastaje prolidin supstituiran na odgovarajući način s različitim supstituentima na S₁ (alkil, niži alkil, supstituirani alkil, aril). Uporaba S-metilbenzila (ili R-metilbenzila) kao zaštitne skupine za dušik prolidina omogućava separaciju enantiomera i diastereomera u bilo kojem reakcijskom stupnju.



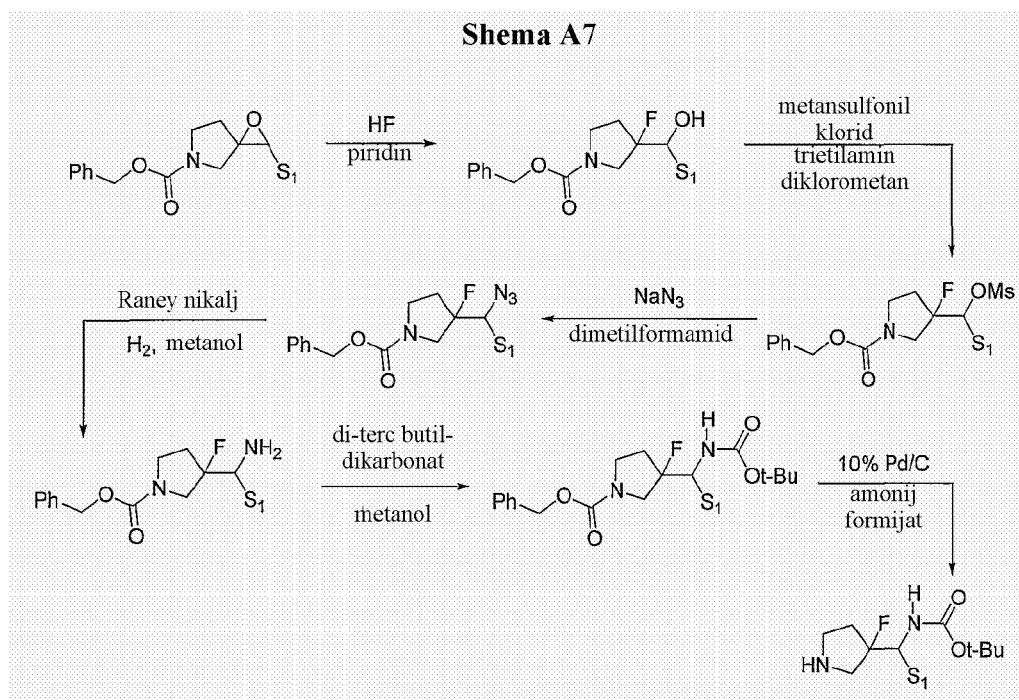
U Shemi A5, 3-prolidinon zaštićen karboksibenzilom reagira s Wittigovom soli u prisustvu natrijevog hidrida ili ekvivalenta u dimetilsulfoksidu, ili bilo kojem polarnom aprotičnom otapalu čime nastaje olefin. Nastali olefin se oksidira s 3-kloroperoksibenzojevom kiselinom u diklormetanu ili drugom odgovarajućem kloriranom ugljikovodiku čime nastaje epoksid. Epoksid reagira s amonijevim hidroksidom u metanolu, etanolu, dimetilformamidu, dimetilacetamidu ili slično čime nastaje aminoalkohol. Metilacija tercijarne hidroksilne skupine može se tada provesti nastankom Schiffove baze, nakon čega slijedi stvaranje alkoksida s natrijevim hidridom i tretiranjem s jodmetanom. Hidrolizom Schiffove baze, pod standardnim uvjetima oslobađa se amin. Reakcija amina s di-*tert*-butildikarbonatom u metanolu, nakon čega slijedi hidrogeniranje uz pomoć paladija kao katalizatora, omogućava nastanak R₇ bočnih lanaca (S₁ je alkil, niži alkil, te aril) koji se mogu rabiti u sintezi spojeva Formule I.



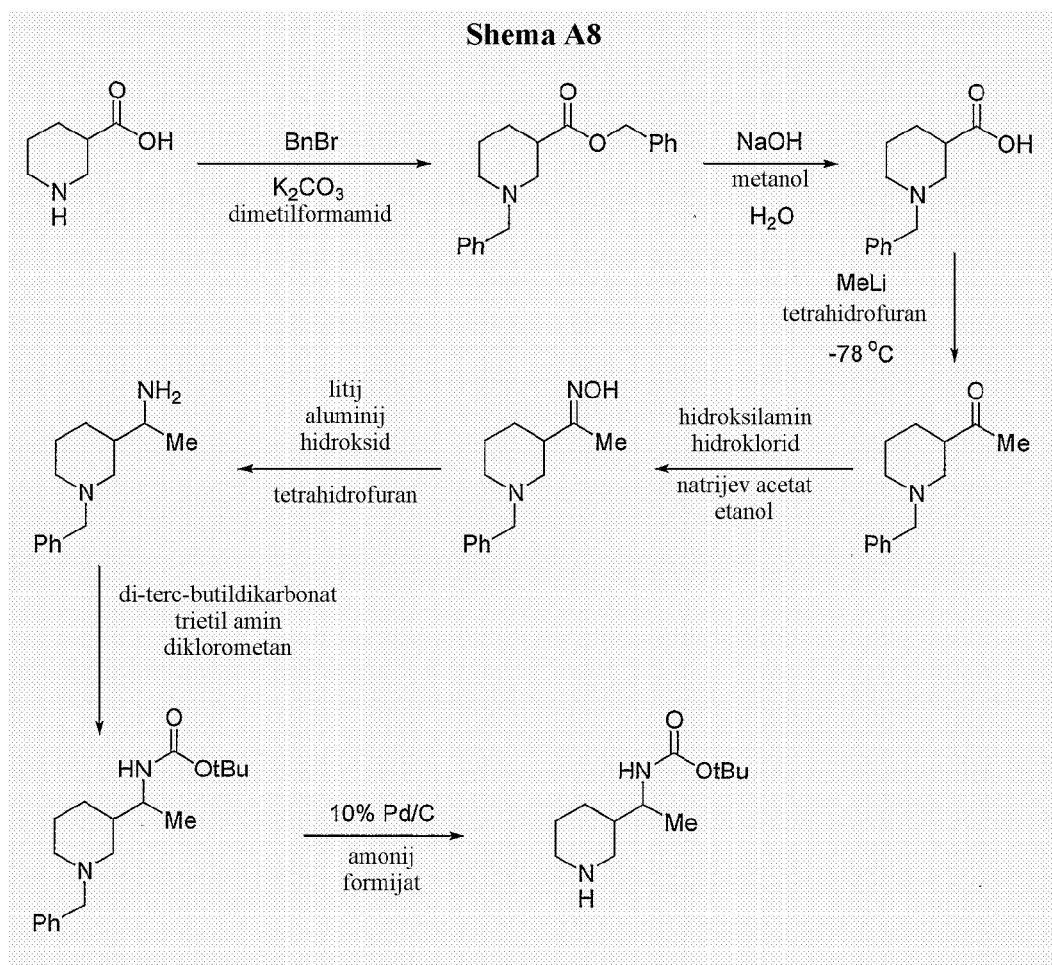
U Shemi A6, aminoalkolni međuprodukt opisan na Shemi A5 reagira s di-*tert*-butildikarbonatom u metanolu čime nastaje N-zaštićeni međuprodukt. Mogu se također upotrijebiti ostale strategije zaštićivanja amina koje su poznate stručnim osobama. Hidrogeniranje uz paladij kao katalizator dovodi do nastajanja supstituiranih R₇ bočnih lanaca na pirolidinu, koji se rabe u sintezi spojeva Formule I.



U Shemi A7, epoksidni međuprodukt (Shema A5) selektivno se otvara s fluoridnom kiselinom u piridinu, te nastali sekundarni alkohol reagira s metansulfonilkloridom, ili ekvivalentnim sulfonirajućim reagensom, u diklormetanu ili drugom kloriranom ugljikovodiku i trietilaminu. U druge odgovarajuće baze uključuju se diizopropiletilamin, piridin, kolidin, n-metilmorfolin i slično. Mesilat se tada zamjenjuje u reakciji s natrijevim azidom, nakon čega se azid reducira s Raney niklom u tlaku vodika u metanolu. Takve transformacije često se provode u struci. Nastali amin se tada tretira s di-*tert*-butildikarbonatom u metanolu kao što je prikazano na Shemama A4-A6, nakon čeka se produkt hidrogenira čime nastaje R₇ bočni lanac kao što je gore prikazano.



Sinteza piperidina supstituiranih na položaju 3 prikazana je na Shemi A8. Esterifikacija i alkilacija 3-piperidin karboksilne kiseline simultano se provodi tretiranjem s benzilbromidom u polarnom otapalu kao što je dimetilformamid ili dimetilsulfoksid te bazom kao što je kalijev karbonat (K₂CO₃) ili ekvivalent. Ester se tada hidrolizira, a nastala se karboksilna kiselina konvertira u metil keton tretiranjem s metilolitijem na niskoj temperaturi (0 °C). Taj se međuprodukt tada konvertirati do oksima cijelim nizom postupaka poznatih stručnim osobama. Oksim se reducira s litijevim aluminijevim hidridom u tetrahidrofuran čime nastaje amin. Amin reagira s di-*tert*-butildikarbonatom u diklormetanu i trietilaminu kao bazi. Kao što je prikazano na Shemama A4-A6, produkt se tada hidrogenira čime nastaje R₇ bočni lanac.



Potrebno je uočiti na Shemama A1-A8 da će supstitucije na sustavu prstena kao što je prsten piroolidina, piperazina, ili piperidina tvoriti kiralne centre čime nastaju R i S enantiomeri i diastereomeri. Takvi enantiomeri ili diastereomeri mogu se separirati ako se to želi, pomoću kiralne HPLC u bilo kojem stupnju.

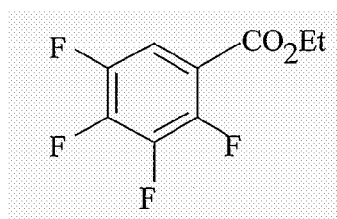
Razdvajanje bilo kojeg od međuprodukata može se provesti tehnikama frakcijske kristalizacije uporabom bademove kiseline, vinske kiseline, ili drugih kiralnih, optički čistih kiselina. Kiralni benzilni amini mogu se rabiti u pripravi početnih spojeva u gore navedenim Shemama, a kiralni se amidi mogu također pripravljati uporabom kiralnih kiselina, kao što su bademova kiselina i slično. Izomeri se tada mogu razdvojiti, a kiralni se amin može hidrogenirati, ili se kiralni amid može hidrolizirati.

Sinteza spojeva izuma Formule I nadalje je opisana putem iscrpnih primjera. Primjeri nisu pripremljeni tako da bi ograničavali izum u pogledu područja ili smisla na specifične postupke koji su opisani. Početni spojevi i različiti međuprodukti koji se rabe u slijedećim primjerima mogu se nabaviti preko komercijalnih izvora, ili se pak lako pripravljaju iz komercijalno dostupnih organskih spojeva, uporabom dobro poznatih sintetskih postupaka.

PRIMJER 1

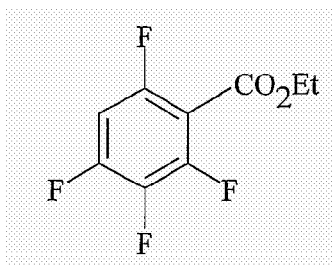
Sinteza Benzoata

(a) etil ester 2,3,4,5-tetrafluorobenzojeve kiseline



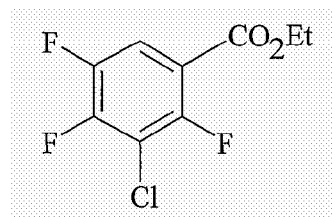
Otopina 2,3,4,5-tetrafluorobenzojeve kiseline (4,68 g, 24,1 mmol) u diklormetanu (50 ml) na 0 °C tretira se s oksalil kloridom (11,5 ml, 132 mmol) nakon čega slijedi N,N-dimetilformamid (4 kapi). Smjesa se miješa na 0 °C tijekom 5 minuta i tada na sobnoj temperaturi tijekom 1,5 sata. Smjesa se ukoncentrira do suha i poslije toga ponovno upari iz benzena. Nastali kiselinski klorid razrijedi se diklormetanom (50 ml), ohladi do 0 °C te se doda bezvodni etanol (15,0 ml, 256 mmol) kap po kap. Nastala se otopina miješa na sobnoj temperaturi tijekom 4,5 sata, nakon čega se izlije u zasićeni NaHCO₃ i ekstrahira kloroformom. Spojeni organski ekstrakti isperu se otopinom soli, suše na Na₂SO₄, filtriraju, te ukoncentriraju uz podtlak čime je dobiven naslovni spoj (5,37 g). ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,67-7,55 (m, 1H), 4,42 (q, 2H), 1,41 (t, 3H).

(b) etil ester 2,3,4,6-tetrafluorobenzojeve kiseline



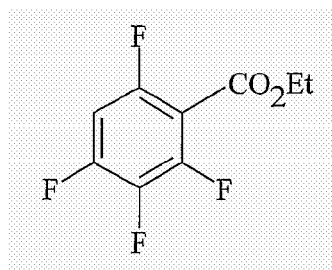
2,3,4,6-Tetrafluorobenzojeva kiselina (4,8 g, 24,7 mmol) u diklormetanu (80 ml) ohladi se do 0 °C u atmosferi dušika i tretira s oksalil kloridom (11,2 ml, 128 mmol) nakon čega slijedi bezvodni N,N-dimetilformamid (2 kapi). Smjesa se zagrijava do sobne temperature i miješa tijekom 2 sata. Otopina se upari zajedno s benzenom čime nastaje ulje koje se prebaci u diklormetan (80 ml), ohladi do 0 °C u inertnoj atmosferi, te tretira bezvodnim etanolom (15 ml, 258 mmol). Nakon 5 sati na sobnoj temperaturi, otopina se izlije u zasićeni NaHCO₃ i ekstrahira kloroformom. Organska faza ispere se otopinom soli, suši na Na₂SO₄, filtrira, te ukoncentrira uz podtlak čime je dobiven naslovni spoj (3,3 g). Taj se spoj rabi bez daljnjeg pročišćavanja. ¹H NMR (CDCl₃): δ 6,93-6,75 (m, 1H), 4,42 (q, 2H), 1,39 (t, 3H).

(c) etil ester 3-kloro-2,4,5-trifluorobenzojeve kiseline



U otopinu 3-kloro-2,4,5-trifluorobenzojeve kiseline (Primjer 20, 4,90 g, 23,3 mmol) u diklormetanu (50 ml) doda se oksalil klorid (5,1 ml, 58,2 mmol) i N,N-dimetilformamid (1 kap). Nakon 45 minuta, reakcijska smjesa se ukoncentrira uz podtlak. Nastali ostatak otopi se u diklormetanu (50 ml) i tretira etanolom (10 ml, 172 mmol). Nakon 30 minuta, reakcijska smjesa razrijedi se diklormetanom i ispere zasićenim NaHCO₃, vodom, te otopinom soli. Organski sloj suši se na MgSO₄, filtrira, te se filtrat ukoncentrira čime je dobiven naslovni spoj (5,59 g). ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,76-7,68 (m, 1 H), 4,40 (q, 2 H), 1,39 (t, 3 H).

(d) benzil ester 2,3,4,5,6-pentafluorobenzojeve kiseline

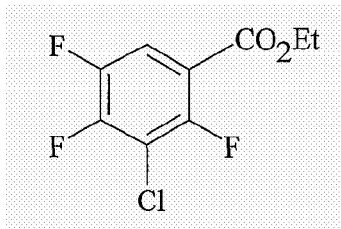


Otopina 2,3,4,5,6-pentafluorobenzojeve kiseline (15,25 g, 71,9 mmol), 4-dimetilaminopiridina (4,4 g, 36,0 mmol) i benzil alkohola (7,4 ml, 71,5 mmol) u diklormetanu (150 ml) ohladi se do 0 °C u inertnoj atmosferi. Doda se 1-[3-(dimetilamino)-propil]-3-etil karbodiimid hidroklorid (16,7 g, 87,1 mmol) i smjesa miješa na 0 °C tijekom 2 sata.

Smjesa se zagrijava do sobne temperature, miješa tijekom 24 sata, nakon čega se izlije u otopinu soli. Smjesa se ekstrahira kloroformom i organska faza ispere s NaHCO_3 , suši na Na_2SO_4 , filtrira i ukoncentrira uz podtlak čime je dobiven naslovni spoj u obliku bijele krutine (16,7 g). Taj se spoj rabi bez daljnjeg pročišćavanja. ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,49-7,27 (m, 5 H), 5,40 (s, 2 H).

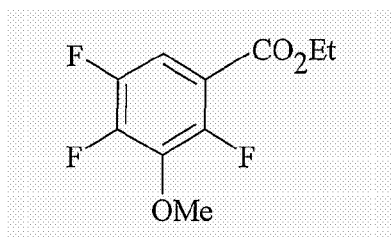
5

(e) etil ester 2,4,5-trifluorobenzojeve kiseline



- 10 U otopinu 2,4,5-trifluorobenzojeve kiseline (10,85 g, 61,6 mmol) u diklormetanu (100 ml) doda se oksalil klorid (13,5 ml, 154 mmol) i N,N-dimetilformamid (1 kap). Nakon 45 minuta, reakcijska smjesa se ukoncentrira uz podtlak. Nastali ostatak otopi se u diklormetanu (100 ml), te se u tu otopinu doda etanol (18 ml, 310 mmol). Nakon 30 minuta, reakcijska smjesa razrijedi se diklormetanom i ispere zasićenim NaHCO_3 , vodom, te otopinom soli. Organski sloj suši se na MgSO_4 , filtrira, te se filtrat ukoncentrira čime je dobiven naslovni spoj u obliku ulja (12,23 g). ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,85-7,73 (m, 1 H), 7,06-6,94 (m, 1 H), 4,38 (q, 2 H), 1,38 (t, 3 H).
- 15

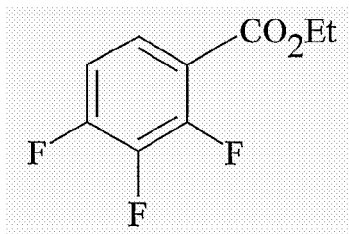
(f) etil ester 2,4,5-trifluoro-3-metoksibenzojeve kiseline



20

- Otopina 2,4,5-trifluoro-3-metoksibenzojeve kiseline (2,513 g, 12,19 mmol) u diklormetanu (50 ml) na 0 °C tretira se oksalil kloridom (5,4 ml, 61,9 mmol) nakon čega slijedi N,N-dimetilformamid (4 kapi). Smjesa se miješa na 0 °C tijekom 5 minuta i tada na sobnoj temperaturi tijekom 5 sati. Smjesa se ukoncentrira gotovo do suha i tada upari iz benzena. Nastali kiselinski klorid razrijedi se diklormetanom (50 ml), ohladi do 0 °C, te se tada doda bezvodni etanol (7,30 ml, 124 mmol) kap po kap. Nastali se otopina miješa na sobnoj temperaturi tijekom 4,5 sata, izlije u zasićenu otopinu NaHCO_3 , te ekstrahira diklormetanom. Spojeni organski ekstrakti isperu se otopinom soli, suše na Na_2SO_4 , filtriraju, te ukoncentriraju uz podtlak, čime je dobiven naslovni spoj u obliku svjetložute tekućina (2,82 g). ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,47 (ddd, 1 H), 4,39 (q, 2 H), 4,05 (s, 3 H), 1,40 (t, 3 H).
- 25

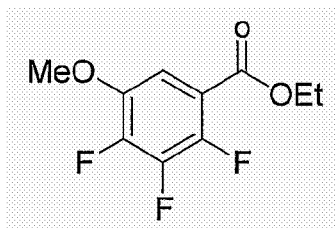
(g) etil ester 2,3,4-trifluorobenzojeve kiseline



- U otopinu 2,3,4-trifluorobenzojeve kiseline (10,85 g, 61,6 mmol) u diklormetanu (100 ml) doda se oksalil klorid (13,5 ml, 154 mmol) i N,N-dimetilformamid (3 kapi). Nakon 45 minuta, reakcijska smjesa se ukoncentrira uz podtlak. Nastali ostatak otopi se u diklormetanu (100 ml) i u tu se otopinu doda etanol (18 ml, 310 mmol). Nakon 30 minuta, reakcijska smjesa razrijedi se diklormetanom i ispere zasićenim NaHCO_3 , vodom, te otopinom soli. Organski sloj suši se na MgSO_4 , filtrira, te se filtrat ukoncentrira čime je dobiven naslovni spoj u obliku ulja (12,23 g). ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,93-7,67 (m, 1 H), 7,09-6,96 (m, 1 H), 4,39 (q, 2 H), 1,40 (t, 3 H).
- 35

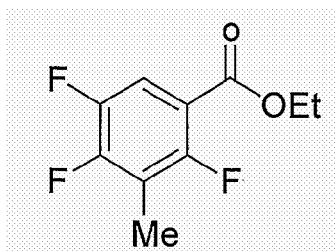
40

(h) etil ester 2,3,4-trifluoro-5-metoksibenzojeve kiseline



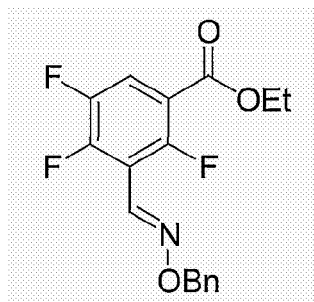
Otopina 2,3,4-trifluoro-5-metoksibenzojeve kiseline (Hayashi i suradnici, *Bull. Chem. Soc. Jap.*, 1972; 45 (9): 2909-2914, 3. 443 g, 16,7 mmol) u diklormetanu (100 ml) na 0 °C tretira se oksalil kloridom (7 ml, 80 mmol) nakon čega slijedi N,N-dimetilformamid (4 kapi). Smjesa se miješa na sobnoj temperaturi tijekom 3,5 sata, ukoncentrira gotovo do suha, te upari s benzenom. Kiselinski se klorid tada razrijedi diklormetanom, ohladi do 0 °C, te tretira s apsolutnim etanolom (10 ml, 170 mmol). Nastala otopina miješa se na sobnoj temperaturi tijekom 20 sati, izlije u zasićenu otopinu NaHCO₃, te ekstrahira diklormetanom. Organski ekstrakti isperu se otopinom soli, suše na Na₂SO₄, filtriraju, te ukoncentriraju uz podtlak čime je dobiven naslovni spoj (3,785 g). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7,36-7,29 (m, 1H), 4,42 (q, 2H), 3,93 (s, 3H), 1,44 (t, 3H).

(i) etil ester 2,4,5-trifluoro-3-metilbenzojeve kiseline



Otopina 3-metil-2,4,5-trifluorobenzojeve kiseline (Shimizu T., Asai T., Kumai S., *Jpn. Kokai Tokyo Koho* (1997) Japanese Appl. JP 95-219069, 4,3 g, 22,6 mmol) u diklormetanu (100 ml) na 0 °C tretira se s oksalil kloridom (4,2 g, 33 mmol) nakon čega slijedi N,N-dimetilformamid (2 kapi). Smjesa se miješa na sobnoj temperaturi tijekom 3 sata, ukoncentrira i suši uz podtlak. Kiselinski se klorid razrijedi diklormetanom, ohladi do 0 °C, te tretira s apsolutnim etanolom (10 ml, 170 mmol). Nastala otopina miješa se na sobnoj temperaturi tijekom 20 sati, izlije u zasićenu otopinu NaHCO₃ i ekstrahira diklormetanom. Organski ekstrakti isperu se otopinom soli, suše na Na₂SO₄, filtriraju, te ukoncentriraju uz podtlak čime je dobiven naslovni spoj (3, 8 g). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7,67-7,26 (m, 1H), 4,44 (q, 2H), 2,27 (dd, 3H), 1,42 (t, 3H).

(j) etil ester 3-(benziloksiiminometil)-2,4,5-trifluorobenzojeve kiseline



2,4,5-Trifluoro-3-formilbenzojeva kiselina (Horiuchi N., Yonezawa T., Chiba K., Yoshida H., *PCT Int. Appl.* [1999] WO 97-JP2918), (5,70 g, 27,9 mmol), trietilamin (11 ml, 78,9 mmol), O-benzilhidroksilamin hidroklorid (4,47 g, 28,0 mmol) i bezvodni tetrahidrofuran (150 ml) miješaju se na sobnoj temperaturi tijekom 50 sati. Smjesa se izlije u otopinom soli te pH podesi na 5,5-6,0 uporabom 1,0 M kloridne kiseline. Smjesa se ekstrahira etil acetatom. Organska faza suši se na Na₂SO₄, filtrira, te ukoncentrira uz podtlak čime je dobiven 3-(benziloksiiminometil)-2,4,5-trifluorobenzojeva kiselina (8,63 g), koja se rabi bez daljnjeg pročišćavanja. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 9,82-9,18 (bs, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,94-7,68 (m, 1H), 7,55-7,23 (m, 5H), 5,23 (d, 2H). MS (EI, M-1) m/z 308.

3-(Benziloksiiminometil)-2,4,5-trifluorobenzojeva kiselina (0,117 g, 0,378 mmol), 4-dimetilaminopiridin (0,023 g, 0,189 mmol), bezvodni etanol (0,030 ml, 0,517 mmol) miješaju se u diklormetanu (6 ml), smjesa se ohladi do 0 °C, te tretira s 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-karbodiimid hidrokloridom (0,082 g, 0,427 mmol). Nakon 2 sata na 0 °C te sobnoj temperaturi tijekom 21 sata, upare se otapala. Ostatak se otopi u kloroformu, ispere zasićenim NaHCO₃ i otopinom soli, suši na Na₂SO₄, filtrira, te ukoncentrira uz podtlak. Pročišćavanjem pomoću kromatografije (1:8 etil acetat/heksan) dobiven je naslovni spoj (0,068 g). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 8,27 (s, 1H), 7,87-7,66 (m, 1H), 7,49-7,28 (m, 5H), 5,27 (s, 2H), 4,48-4,29 (q, 2H), 1,46-1,31 (t, 3H).

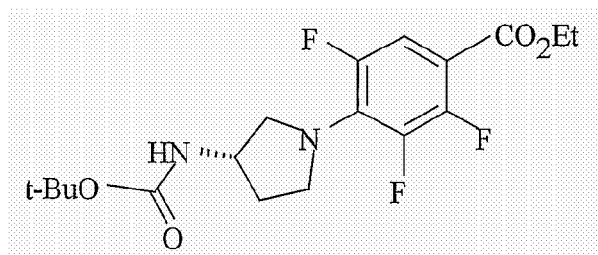
PRIMJER 2

Sinteza 4-heterocikličkih benzoata

Općeniti postupak

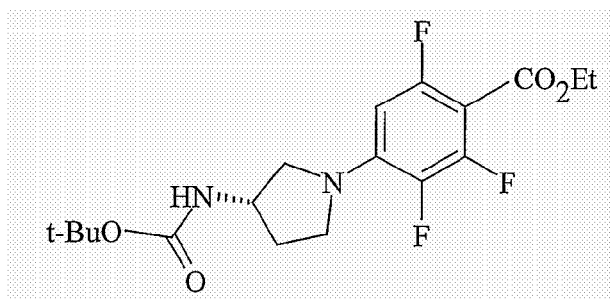
Smjesa estera 4-fluoro supstituirane benzojeve kiseline (1 ekv.), supstituirani pirolidin (1,3-2,5 ekv.), te trietilamin (2-10 ekv.) u N,N-dimetilacetamidu ili acetonitrilu zagrijava se od 50 °C-100 °C tijekom 15 do 60 sati. Otopina se tada ukoncentrira gotovo do suha, izlije u zasićenu otopinu NaHCO₃, te ekstrahira etil acetatom. Spojeni organski ekstrakti isperu se otopinom soli, suše na Na₂SO₄, filtriraju, te ukoncentrira uz podtlak. Nastali ostatak pročišćava se kromatografijom na stupcu (etil acetat/heksan) čime nastaju esteri 4-pirolidinil supstituirane benzojeve kiseline.

(a) etil ester 4-[(S)-3-terc-butoksikarbonilaminopirolidin-1-il]-2,3,5-trifluorobenzojeve kiseline



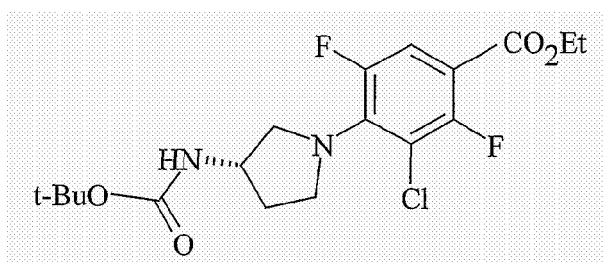
Otopina etil estera 2,3,4,5-tetrafluorobenzojeve kiseline (Primjer 1a, 4,03 g, 18,1 mmol), *terc*-butil estera (S)-pirolidin-3-ilkarbamske kiseline (4,02 g, 21,6 mmol) (Sanchez J. P., Domagala J. M., Heifetz C.L., Priebe S. R., Sesnie J. A., Trehan A. K., *J. Med. Chem.*, 1992; 35 (10): 1764-1773), te trietilamina (18,0 ml, 129 mmol) u acetonitrilu (50 ml) zagrijava se na 50 °C u atmosferi dušika tijekom 4,5 sata. Žuta se otopina ukoncentrira uz podtlak i izlije u zasićenu otopinu NaHCO₃. Smjesa se tada ekstrahira kloroformom, te se spojeni organski ekstrakti isperu otopinom soli, suše na Na₂SO₄, filtriraju, te ukoncentriraju uz podtlak. Nastali se ostatak tada pročišćava flash kromatografijom na stupcu (1:7 etil acetat/heksan) čime je dobiven naslovni spoj (5,24 g) ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,35 (ddd, 1H), 4,70-4,65 (bs, 1H), 4,42-4,20 (m, 3H), 3,90-3,62 (m, 3H), 3,58-3,42 (m, 1H), 2,28-2,03 (m, 1H), 1,99-1,80 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,37 (t, 3H).

(b) etil ester 4-[(S)-3-terc-butoksikarbonilaminopirolidin-1-il]-2,3,6-trifluorobenzojeve kiseline



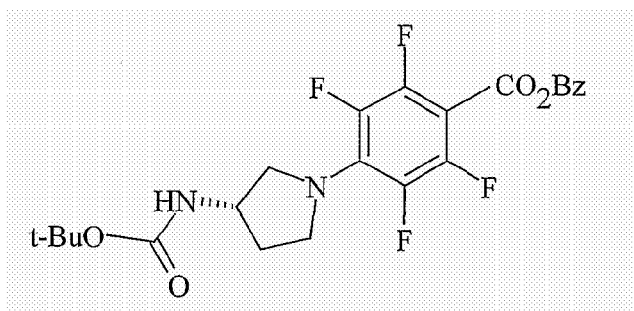
Otopina etil estera 2,3,4,6-tetrafluorobenzojeve kiseline (Primjer 1b, 5,1 g, 22,9 mmol), trietilamina (22 ml, 157 mmol), te *terc*-butil estera (S)-pirolidin-3-ilkarbamske kiseline (5,2 g, 27,9 mmol) u acetonitrilu (60 ml) miješa se na sobnoj temperaturi tijekom 64 sata. Smjesa se ukoncentrira uz podtlak, a ostatak otopi u kloroformu, ispere s NaHCO₃ te tada otopinom soli, suši na Na₂SO₄, filtrira, te ukoncentrira uz podtlak čime nastaje krutina. Krutina se pročišćava kromatografijom na stupcu (1:1:7 etil acetat/kloroform/heksan) čime je dobiven naslovni spoj (6,21 g). ¹H NMR (CDCl₃): δ 6,07 (ddd, 1H), 4,78-4,63 (bd, 1H), 4,49-4,22 (m, 3H), 3,80-3,68 (m, 1H), 3,66-3,28 (m, 3H), 2,33-2,13 (m, 1H), 2,04-1,83 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,36 (t, 3H).

(c) etil ester 4-[(S)-3-terc-butoksikarbonilaminopirolidin-1-il]-3-kloro-2,5-difluorobenzojeve kiseline



- U otopinu etil estera 3-kloro-2,4,5-trifluorobenzojeve kiseline (Primjer 1c, 5,50 g, 23,05 mmol) u acetonitrilu (25 ml) doda se trietilamin (6,43 ml, 46,1 mmol) i *tert*-butil ester (S)-pirolidin-3-ilkarbamske kiseline (4,72 g, 25,4 mmol). Nakon 48 sati, smjesa se razrijedi etil acetatom i ispere zasićenim NaHCO₃, vodom, te otopinom soli. Organski se sloj suši na MgSO₄, filtrira, te se filtrat ukoncentrira čime je dobiven naslovni spoj (9,34 g). MS CI: m/z 405 (MH⁺).

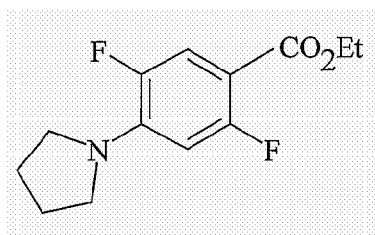
(d) benzil ester 4-[(S)-3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-2,3,5,6 tetrafluorobenzojeve kiseline



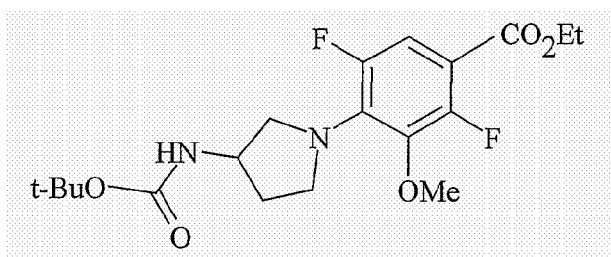
10

- Otopina benzil estera 2,3,4,5,6-pentafluorobenzojeve kiseline (Primjer 1d, 8,05 g, 26,6 mmol), trietilamina (26 ml, 186 mmol), te *tert*-butil estera (S)-pirolidin-3-ilkarbamske kiseline (5,6 g, 30 mmol) u acetonitrilu (150 ml) miješa se na sobnoj temperaturi tijekom 24 sata. Otapalo se ukloni uz podtlak i ostatak otopi u kloroformu, ispere s NaHCO₃ te tada otopinom soli, suši na Na₂SO₄, filtrira, te ukoncentrira uz podtlak čime nastaje krutina. Krutina se tada pročišćava kromatografijom na stupcu (1:1:6 etil acetat/kloroform/heksan) čime je dobiven naslovni spoj u obliku krutine (7,92 g). ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,48-7,30 (m, 5H), 5,35 (s, 2H), 4,77-4,50 (m, 1H), 4,37-4,19 (m, 1H), 4,01-3,63 (m, 3H), 3,59-3,46 (m, 1H), 2,29-2,09 (m, 1H), 2,01-1,82 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

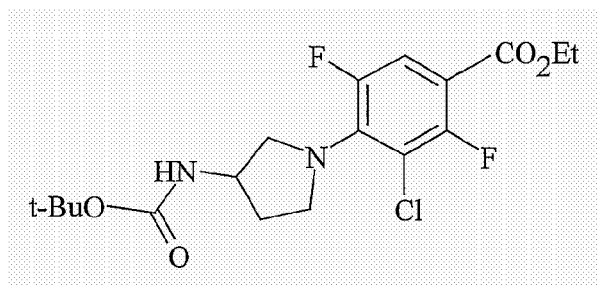
(e) etil ester 4-(pirolidin-1-il)-2,5-difluorobenzojeve kiseline



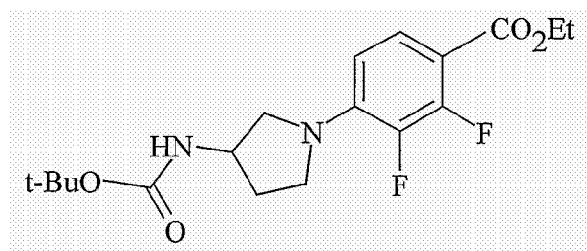
- U otopinu etil estera 2,4,5-trifluorobenzojeve kiseline (Primjer 1e, 4,32 g, 21,2 mmol) u acetonitrilu (25 ml) doda se trietilamin (5,9 ml, 42,3 mmol) i pirolidin (2,2 ml, 25,4 mmol). Nakon 24 sata, reakcijska smjesa razrijedi se etil acetatom i ispere zasićenim NaHCO₃, vodom, te otopinom soli. Organski sloj suši se na MgSO₄, filtrira, te se filtrat ukoncentrira čime je dobiven naslovni spoj u obliku ulja (5,25 g). MS CI: m/z 256 (MH⁺).

(f) etil ester 4-[3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-2,5-difluoro-3-metoksibenzojeve kiseline

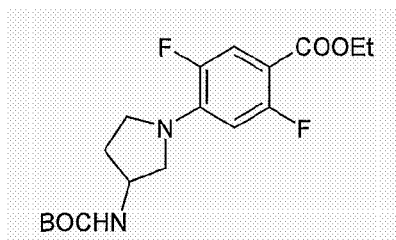
Otopina etil estera 2,4,5-trifluoro-3-metoksibenzojeve kiseline (Primjer 1f, 2,821 g, 12,05 mmol), *tert*-butil estera pirolidin-3-ilkarbamske kiseline (3,310 g, 17,77 mmol), te trietilamina (9,13 g, 12,6 ml, 90,23 mmol) u acetonitrilu (50 ml) zagrijava se na 40 °C u atmosferi dušika tijekom 2 dana. Žuta se otopina ukoncentrira gotovo do suha i izlije u zasićenu otopinu NaHCO₃ te ekstrahira diklormetanom. Spojeni organski ekstrakti isperu se otopinom soli, suše na Na₂SO₄, filtriraju, te ukoncentriraju uz podtlak. Nastali ostatak pročišćava se flash kromatografijom na stupcu (1:7 etil acetat/heksan) čime je dobiven naslovni spoj u obliku žute krutine (3,743 g). MS EI: m/z 401 (MH⁺).

(g) etil ester 4-[3-(*tert*-butoksikarbonilaminopirolidin-1-il]-3-kloro-2,5-difluorobenzojeve kiseline

U otopinu etil estera 3-kloro-2,4,5-trifluorobenzojeve kiseline (Primjer 1c, 5,50 g, 23,05 mmol) u acetonitrilu (25 ml) doda se trietilamin (6,43 ml, 46,1 mmol) i *tert*-butil ester pirolidin-3-ilkarbamske kiseline (4,72 g, 25,4 mmol). Nakon 48 sati, smjesa se razrijedi etil acetatom i ispere zasićenim NaHCO₃, vodom, te otopinom soli. Organski sloj suši se na MgSO₄, filtrira, te se filtrat ukoncentrira čime je dobiven naslovni spoj (9,2 g). MS CI: m/z 405 (MH⁺).

(h) etil ester 4-[3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-2,3-difluorobenzojeve kiseline

Otopina etil estera 2,3,4-trifluorobenzojeve kiseline (Primjer 1g, 3,70 g, 18,1 mmol), *tert*-butil estera pirolidin-3-ilkarbamske kiseline (4,02 g, 21,6 mmol), te trietilamina (18,0 ml, 129 mmol) u acetonitrilu (50 ml) zagrijava se na 50 °C u atmosferi dušika tijekom 4,5 sata. Otopina se ukoncentrira uz podtlak i izlije u zasićenu otopinu NaHCO₃. Smjesa se tada ekstrahira kloroformom, te se spojeni organski ekstrakti isperu otopinom soli, suše na Na₂SO₄, filtriraju, a smjesa se ukoncentrira uz podtlak. Nastali ostatak tada se pročišćava kromatografijom na stupcu (1:7 etil acetat/heksan) čime je dobiven naslovni spoj (4,70 g). ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,59-7,49 (m, 1H), 6,35-6,26 (m, 1H), 4,88-4,84 (bd, 1H), 4,39-4,28 (m, 3H), 3,81-3,50 (m, 3H), 3,48-3,34 (m, 1H), 2,32-2,15 (m, 1H), 2,02-1,76 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,40 (t, 3H).

(i) etil ester 4-(3-terc-butoksikarbonilaminopirolidin-1-il)-2,5-difluorobenzojeve kiseline

U otopinu etil estera 2,4,5-trifluorobenzojeve kiseline (Primjer 1e, 14,8 g, 72,4 mmol) u acetonitrilu (225 ml) doda se trietilamin (65 ml, 466 mmol) i *terc*-butil ester pirolidin-3-ilkarbamske kiseline (16,07 g, 86,2 mmol). Nakon 45 sati, reakcijska smjesa razrijedi se etil acetatom i ispere zasićenim NaHCO₃, vodom, te otopinom soli. Organski sloj suši se na MgSO₄, filtrira, te se filtrat ukoncentrira čime nastaje ulje. Nastali ostatak pročišćava se pomoću flash kromatografije (1:5 etil acetat/heksan) čime je dobiven naslovni spoj. MS (ES, M+1) m/z 371, t.t. 98-100 °C.

Slijedeći spojevi sintetizirani su prema općenitim postupcima opisanim u gore navedenim Primjerima 2a-i.

(k) *etil ester 4-(3-terc-butoksikarbonilaminopirolidin-1-il)-2,5-difluoro-3-metilbenzojeve kiseline* (MS ES, MH+) m/z 385) uporabom etil estera 2,4,5-trifluoro-3-metilbenzojeve kiseline (Primjer 1i) i *terc*-butil estera pirolidin-3-ilkarbamske kiseline.

(l) *etil ester 4-[3-(terc-butoksikarbonilaminometil)-pirolidin-1-il]-2,5-difluoro-3-metilbenzojeve kiseline* (MS ES, MH+) m/z 399) uporabom etil estera 2,4,5-trifluoro-3-metilbenzojeve kiseline (Primjer li) i 3-(*terc*-butoksikarbonilaminometil)-pirolidina (Rogers D. H., Saunders J., Williams J. P., DE 19955794).

(m) *etil ester 4-(3-terc-butoksikarbonilaminopirolidin-1-il)-2,3-difluoro-5-metoksibenzojeve kiseline* (MS ES, MH+) m/z 401) uporabom etil estera 2,3,4-trifluoro-5-metoksibenzojeve kiseline (Primjer 1h) i *terc*-butil estera pirolidin-3-ilkarbamske kiseline.

(n) *etil ester 4-[3-(terc-butoksikarbonilaminometil)-pirolidin-1-il]-2,5-difluoro-3-metoksibenzojeve kiseline* (MS ES, MH+) m/z 415) uporabom etil estera 2,4,5-trifluoro-3-metoksibenzojeve kiseline (Primjer 1f) i 3-(*terc*-butoksikarbonilaminometil)-pirolidina (Rogers D. H., Saunders J., Williams J. P., DE 19955794).

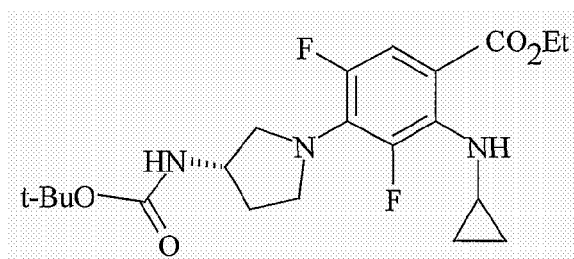
(o) *etil ester 4-(3-terc-butoksikarbonilaminopirolidin-1-il)-3-etoksi-2,5-difluorobenzojeve kiseline*. (¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7,31 (dd, 1H), 4,71 (bs, 1H), 4,34-3,4 (m, 9H), 2,23-1,81 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,37 (t, 3H), 1,33 (t, 3H); (MS ES, MH+) m/z 415) uporabom etil estera 3-etoksi-2,5-difluorobenzojeve kiseline (Sanchez J. P., Gogliotti R. D., Domagala J. M., Gracheck S. J., Huband M. D., Sesnie J. A., Cohen M. A., Shapiro M. A., *J. Med. Chem.*, 1995; 38 (22): 4478-4487) i *terc*-butil estera pirolidin-3-ilkarbamske kiseline.

(p) *etil ester 3-(benziloksiiminometil)-4-(3-terc-butoksikarbonilaminopirolidin-1-il)-2,5-difluorobenzojeve kiseline* (MS ES, MH+) m/z 504) uporabom etil estera 3-(benziloksiiminometil)-2,4,5-trifluorobenzojeve kiseline (Primjer 1j) i *terc*-butil estera pirolidin-3-ilkarbamske kiseline.

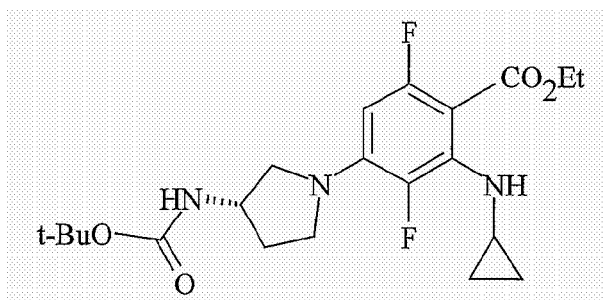
(q) *etil ester 3-kloro-2,5-difluoro-4-(3-[1,2,3]-triazol-1-ilpirolidin-1-il) benzojeve kiseline* (¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7,79 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,41-7,51 (m, 1H), 5,40-5,30 (m, 1H), 4,34-4,24 (q, 2H), 4,13-3,45 (m, 4H), 2,65-2,50 (m, 1H), 2,43-2,28 (m, 1H), 1,34-1,27 (t, 3H)) uporabom etil estera 3-klor-2,4,5-trifluorobenzojeve kiseline (Primjer 1c) i 1-pirolidin-3-il-1H-[1,2,3]-triazola (Singh R., Singh I. P., Thomas G., Singh M. P., Micetich R. G., Fahti-Afshar R., Doerksen T. R., PCT Int. Appl., 1992, WO 9210492 A1).

PRIMJER 3**Sinteza 2-supstituiranih-amino benzoata****Općeniti postupak**

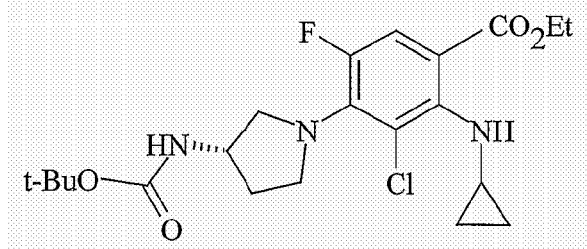
Otopina etil estera 4-(pirolidin-1-il)-2-fluorobenzojeve kiseline (Primjer 2) i ciklopropilamina (10-15 ekv.) u dimetil sulfoksidu i trietilaminu (2-5 ekv.) zagrijava se u začepljenoj staklenoj epruveti tijekom 3 dana na 140 °C. Komprimirani zrak upuhuje se u smjesu kako bi se uklonio suvišak ciklopropilamina. Nastala se otopina ukoncentrira uz podtlak i pročišćava kromatografijom na stupcu (etil acetat/heksan) čime nastaju esteri 4-(supstituirani pirolidin-1-il)-2-ciklopropilamino-benzojeve kiseline.

(a) etil ester 4-[(S)-3-*tert*-butoksikarbonilaminopirolidin-1-il]-2-ciklopropilamino-3,5-difluorobenzojeve kiseline

- 5 Otopina etil estera 4-[(S)-3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-2,3,5-trifluorobenzojeve kiseline (Primjer 2a, 1,95 g, 5,01 mmol) i ciklopropilamina (14,0 ml, 201 mmol) u dimetil sulfoksidu (5 ml) zagrijava se u začepjenoj staklenoj epruveti tijekom 44,5 sata na 100 °C. Komprimirani zrak upuhuje se u crnu otopinu kako bi se uklonio suvišak ciklopropilamina. Otopina se ukoncentrira uz visoki vakuum i pročišćava flash kromatografijom na stupcu (1:9 etilacetat/heksan) čime je dobiven naslovni spoj (1, 77 g). ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,32 (dd, 1H), 4,81-4,67 (bs, 1H), 4,35-4,16 (m, 3H), 3,95-3,40 (m, 4H), 2,92-2,80 (m, 1H), 2,25-2,08 (m, 1H), 1,97-1,77 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,34 (t, 3H), 0,72-0,63 (m, 2H), 0,57-0,49 (m, 2H).

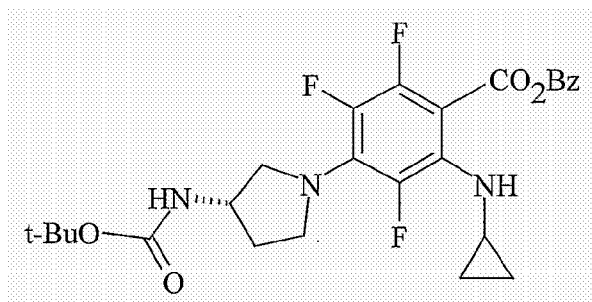
(b) etil ester 4-[(S)-3-*tert*-butoksikarbonilaminopirolidin-1-il]-2-ciklopropilamino-3,6-difluorobenzojeve kiseline

- 15 Otopina etil estera 4-[(S)-3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-2,3,6-trifluorobenzojeve kiseline (Primjer 2b, 5,4 g, 13,9 mmol), ciklopropilamina (40 ml, 577 mmol), te dimetil sulfoksida (28 ml) u začepjenoj staklenoj epruveti zagrijava se na 100 °C tijekom 27 sati. Suvišak amina ukloni se pomoću upuhivanja komprimiranog zraka prije no što se otopina ukoncentrira uz visoki vakuum. Ostatak se tada pročišćava kromatografijom na stupcu (1:1:8 etil acetat/kloroform/heksan) čime je dobiven naslovni spoj (4,80 g). ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,42 (bs, 1H), 5,69 (ddd, 1H), 4,76-4,61 (m, 1H), 4,37-4,19 (m, 3H), 3,81-3,66 (m, 1H), 3,65-3,43 (m, 2H), 3,39-3,28 (m, 1H), 2,98-2,82 (m, 1H), 2,30-2,09 (m, 1H), 1,98-1,82 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,34 (t, 3H), 0,72-0,68 (m, 2H), 0,67-0,44 (m, 2H).

(c) etil ester 4-[(S)-3-*tert*-butoksikarbonilaminopirolidin-1-il]-3-kloro-2-ciklopropilamino-5-fluorobenzojeve kiseline

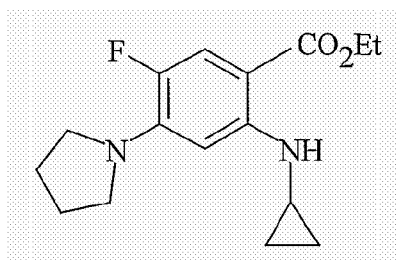
- 25 Otopina etil estera 4-[(S)-3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-3-kloro-2,5-difluorobenzojeve kiseline (Primjer 2c, 9,34 g, 23,1 mmol), ciklopropilamina (16 ml, 228 mmol), te dimetil sulfoksida (30 ml) zagrijava se u začepjenoj epruveti na 110 °C tijekom 3 dana. Nakon hlađenja do sobne temperature, reakcijska smjesa razrijedi se etil acetatom i ispere zasićenim NaHCO₃, vodom, te otopinom soli. Organski sloj suši se na MgSO₄, filtrira, te se filtrat ukoncentrira čime nastaje smeđi ostatak. Ostatak se tada pročišćava pomoću flash kromatografije na stupcu (1:1 etil acetat/heksan) čime je dobiven naslovni spoj (4,41 g). MS CI: m/z 442 (MH⁺).

(d) benzil ester 4-[(S)-3-*tert*-butoksikarbonilaminopirolidin-1-il]-2-ciklopropilamino-3,5,6-trifluorobenzojeve kiseline



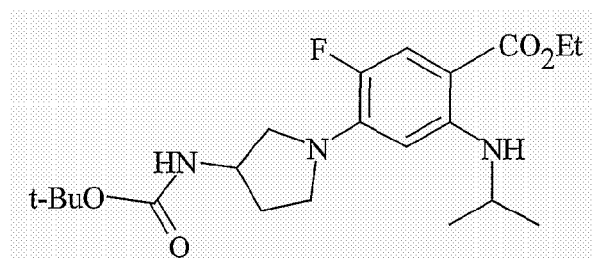
Otopina benzil estera 4-[(S)-3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-2,3,5,6-tetrafluorobenzojeve kiseline (Primjer 2d, 2,5 g, 5,3 mmol), ciklopropilamina (40 ml, 577 mmol), te dimetil sulfoksida (20 ml) u začepjenoj staklenoj epruveti zagrijava se na 80 °C tijekom 24 sata. Suvišak amina ukloni se pomoću upuhivanja komprimiranog zraka, te se tada otopina ukoncentrira uz visoki vakuum. Ostatak se pročišćava kromatografijom na stupcu (1:1:7 etil acetat/kloroform/heksan) čime je dobiven naslovni spoj u obliku krutine (2,31 g). ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,47-7,27 (m, 5H), 7,12 (bs, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,78-4,62 (m, 1H), 4,35-4,17 (m, 1H), 3,96-3,56 (m, 3H), 3,54-3,39 (m, 1H), 2,91-2,73 (m, 1H), 2,24-2,02 (m, 1H), 1,96-1,77 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 0,69-0,56 (m, 2H), 0,53-0,40 (m, 2H).

(e) etil ester 2-ciklopropilamino-5-fluoro-4-pirolidin-1-ilbenzojeve kiseline

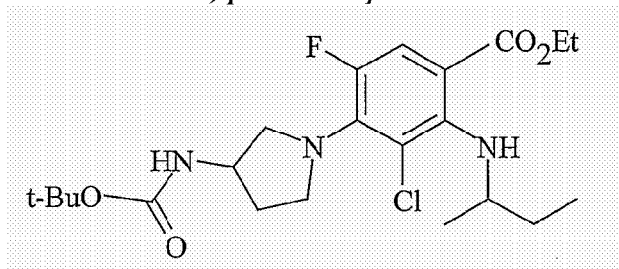


Etil ester 4-(pirolidin-1-il)-2,5-difluorobenzojeve kiseline (Primjer 2e, 5,25 g, 20,6 mmol) i ciklopropilamin (30 ml, 428 mmol) miješaju se u dimetil sulfoksidu (30 ml) na 110 °C tijekom 3 dana u začepjenoj epruveti. Nakon hlađenja do sobne temperature, reakcijska smjesa razrijedi se etil acetatom i ispere zasićenim NaHCO₃, vodom, te otopinom soli. Organski sloj suši se na MgSO₄, filtrira, te se filtrat ukoncentrira čime nastaje smeđi ostatak. Ostatak se pročišćava pomoću flash kromatografije na stupcu (1:9 heksan/diklormetan) čime je dobiven naslovni spoj u obliku krutine (5,39 g). MS CI: m/z 293 (MH⁺).

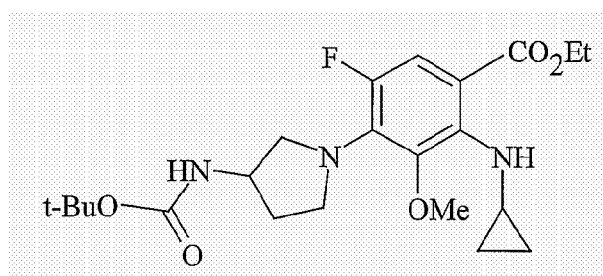
(f) etil ester 4-[3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-5-fluoro-2-izopropilaminobenzojeve kiseline



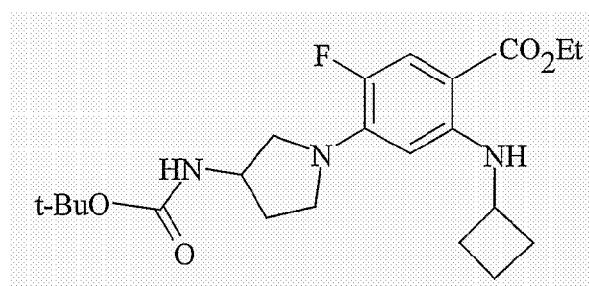
Etil ester 4-[3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-2,5-difluorobenzojeve kiseline (Primjer 2j, 5,4 g, 13,9 mmol), izopropilamin (40 ml, 469 mmol), te dimetil sulfoksid (25 ml) zagrijavaju se na 100 °C tijekom 4 dana u začepjenoj staklenoj epruveti. Suvišak amina ukloni se pomoću upuhivanja komprimiranog zraka. Ostatak se filtrira i ukoncentrira uz podtlak do gustog ulja. Pročišćavanjem kromatografijom na stupcu (1:1:7 etil acetat/kloroform/heksan) dobiven je naslovni spoj u obliku krutine (1,6 g). MS: m/z 410 (MH⁺).

(g) etil ester 4-[(S)-3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-2-sek-butilamino-3-kloro-5-fluorobenzojeve kiseline

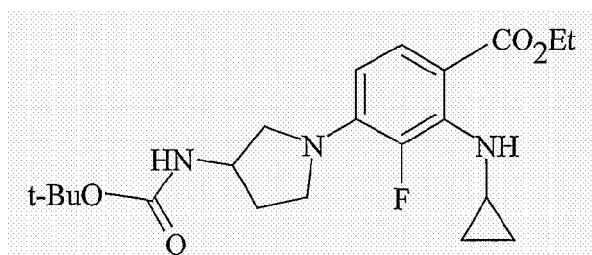
Etil ester 4-[(S)-3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-3-kloro-2,5-difluorobenzojeve kiseline (Primjer 2c, 1,95 g, 4,81 mmol), sek-butilamin (30 ml, 296 mmol), te dimetil sulfoksid (20 ml) zagrijavaju se u začepjenoj staklenoj epruveti na 110 °C tijekom 24 sata. Reakcijska se smjesa upari, te pročišćavanjem kromatografijom na stupcu (1:8, etil acetat/heksan) nastaje naslovni spoj u obliku žutog sirupa (3,69 g). MS EI: m/z 458 (MH+).

(h) etil ester 4-[3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-2-ciklopropilamino-5-fluoro-3-metoksibenzojeve kiseline

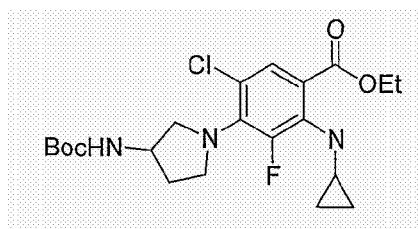
Otopina etil estera 4-[3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-2,5-difluoro-3-metoksibenzojeve kiseline (Primjer 2f, 3,087 g, 7,71 mmol) i ciklopropilamin (12,0 ml, 172 mmol) u dimetil sulfoksidu (5 ml) zagrijava se u začepjenoj staklenoj epruveti tijekom 3 dana na 110 °C. Komprimirani zrak upuhuje se u crnu otopinu kako bi se uklonio suvišak ciklopropilamina. Otopina se ukoncentrira uz podtlak i pročišćava flash kromatografijom na stupcu (1:5 etil acetat/heksan) čime je dobiven naslovni spoj u obliku žute krutine (0,875 g). ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,33 (d, 1H), 7,15 (bs, 1H), 4,78-4,65 (m, 1H), 4,33-4,15 (m, 3H), 3,92-3,50 (m, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,45-3,34 (m, 1H), 3,02-2,89 (m, 1H), 2,28-2,09 (m, 1H), 1,93-1,77 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,34 (t, 3H), 0,7-0,59 (m, 2H), 0,49-0,42 (m, 2H).

(i) etil ester 4-[3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-2-ciklobutilamino-5-fluorobenzojeve kiseline

Otopina etil estera 4-[3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-2,5-difluorobenzojeve kiseline (2j, 3,059 g, 8,26 mmol) i ciklobutilamina (15,0 ml, 175 mmol) u dimetil sulfoksidu (20 ml) zagrijava se u začepjenoj posudi tijekom 4 dana na 110 °C. Komprimirani zrak upuhuje se u crnu otopinu kako bi se uklonio suvišak ciklobutilamina. Otopina se ukoncentrira uz podtlak i pročišćava flash kromatografijom na stupcu (1:5 etil acetat/heksan) čime je dobiven naslovni spoj u obliku žute krutine (1,715 g). ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,67 (bs, 1H), 7,48 (d, 1H), 5,54 (d, 1H), 4,77-4,64 (bs, 1H), 4,38-4,18 (m, 3H), 3,97-3,85 (m, 1H), 3,80-3,42 (m, 3H), 3,41-3,30 (m, 1H), 2,50-2,32 (m, 2H), 2,28-2,12 (m, 1H), 2,05-1,70 (m, 5H), 1,46 (s, 9H), 1,35 (t, 3H).

(j) etil ester 4-[3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-2-ciklopropilamino-3-fluorobenzojeve kiseline

- 5 Otopina etil estera 4-[3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-2,3-difluorobenzojeve kiseline (Primjer 2h, 1,85 g, 5,01 mmol) i ciklopropilamina (14. 0 ml, 201 mmol) u N,N-dimetilacetamidu (5 ml) zagrijava se u začepjenoj staklenoj epruveti tijekom 48 sati na 100 °C. Otopina se tada ukoncentrira uz visoki vakuum i pročišćava kromatografijom na stupcu (1:9 etil acetat/heksan) čime je dobiven naslovni spoj (1,57 g). ¹H NMR (CDCl₃): δ 7. 59 (bs, 1H), 7. 57 (dd, 1H), 6. 00 (dd, 1H), 4. 82-4. 68 (bd, 1H), 4. 39-4. 18 (m, 3H), 3. 80-3. 49 (m, 3H), 3. 41-3. 30 (m, 1H), 3. 00-2. 88 (m, 1H), 2. 31-2. 11 (m, 1H), 2. 00-1. 85 (m, 1H), 1. 45 (s, 9H), 1. 37 (t, 3H), 0. 73-0. 50 (m, 4H).

(k) etil ester 4-[3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-5-kloro-2-ciklopropilamino-3-fluorobenzojeve kiseline

- 15 Otopina etil estera 4-[3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-5-kloro-2,3-difluorobenzojeve kiseline (Primjer 2i, 3. 75 g, 9. 3 mmol) i ciklopropilamina (14. 0 ml, 201 mmol) u N,N-dimetilacetamidu (5 ml) zagrijava se u začepjenoj staklenoj epruveti tijekom 48 sati na 100 °C. Otopina se tada ukoncentrira uz visoki vakuum i pročišćava kromatografijom na stupcu (1:9 etil acetat/heksan) čime je dobiven naslovni spoj (2,0 g). ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,64 (d, 1H), 7,56 (bs, 1H), 4,98-4,90 (bd, 1H), 4,40-4,20 (m, 3H), 3,78-3,63 (m, 4H), 2,97-2,83 (m, 1H), 2,35-2,21 (m, 1H), 1,93-1,81 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,38 (t, 3H), 0,75-0,61 (m, 2H), 0,57-0,50 (m, 2H).

Slijedeći spojevi sintetizirani su prema općenitim postupcima opisanim u gore navedenim Primjerima 3a-k.

- 25 (l) *etil ester 4-(3-*tert*-butoksikarbonilaminopirrolidin-1-il)-2-ciklopropilamino-5-fluoro-3-metil-ilbenzojeve kiseline* ([MS ES, MH⁺] m/z 422) uporabom etil estera 4-(3-*tert*-butoksikarbonilaminopirrolidin-1-il)-2,5-difluoro-3-metilbenzojeve kiseline (Primjer 2k).

- 30 (m) *etil ester 4-[3-(*tert*-butoksikarbonilaminometil)-pirolidin-1-il]-2-ciklopropilamino-5-fluoro-3-metilbenzojeve kiseline* ([MS ES, M+1] m/z 436) uporabom etil estera 4-[3-(*tert*-butoksikarbonilaminometil)-pirolidin-1-il]-2,5-difluoro-3-metilbenzojeve kiseline (Primjer 2l).

- 35 (n) *etil ester 4-(3-*tert*-butoksikarbonilaminopirrolidin-1-il)-2-ciklopropilamino-3-fluoro-5-metoksibenzojeve kiseline* ([MS ES, M+1] m/z 439) uporabom etil estera 4-(3-*tert*-butoksikarbonilaminopirrolidin-1-il)-2,3-difluoro-5-metoksibenzojeve kiseline (Primjer 2m).

- 40 (o) *etil ester 4-[3-(*tert*-butoksikarbonilaminometil)-pirolidin-1-il]-2-ciklopropilamino-5-fluoro-3-metoksibenzojeve kiseline* ([MS ES, MH⁺] m/z 453) uporabom etil estera 4-[3-(*tert*-butoksikarbonilaminometil)-pirolidin-1-il]-2,5-difluoro-3-metoksibenzojeve kiseline (Primjer 2n).

- (p) *etil ester 4-(3-*tert*-butoksikarbonilaminopirrolidin-1-il)-2-ciklopropilamino-3-etoksi-5-fluorobenzojeve kiseline* ([MS ES, MH⁺] m/z 452) uporabom etil estera 4-(3-*tert*-butoksikarbonilaminopirrolidin-1-il)-3-etoksi-2,5-difluorobenzojeve kiseline (Primjer 2o).

- 45 (q) *etil ester 3-(benziloksiiminometil)-4-(3-*tert*-butoksikarbonilaminopirrolidin-1-il)-2-ciklopropilamino-5-fluorobenzojeve kiseline* ([MS ES, MH⁺] m/z 541) uporabom etil estera 3-(benziloksiiminometil)-4-(3-*tert*-butoksikarbonilaminopirrolidin-1-il)-2,5-difluorobenzojeve kiseline (Primjer 2p).

(r) *etil ester 3-kloro-2-ciklopropilamino-5-fluoro-4-(3-[1,2,3]-triazol-1-il-pirolidin-1-il)-benzojeve kiseline* (^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 8,00 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,19 (bs, 1H), 5,53-5,39 (m, 1H), 4,36-4,21 (q, 2H), 4,14-4,01 (m, 1H), 3,98-3,83 (m, 1H), 2,71-2,58 (m, 1H), 2,43-2,29 (m, 1H), 1,41-1,28 (t, 3H), 0,73-0,59 (m, 2H), 0,52-0,37 (m, 2H)) uporabom etil estera 3-kloro-2,5-difluoro-4-(3-[1,2,3]-triazol-1-il-pirolidin-1-il) benzojeve kiseline (Primjer 2q)

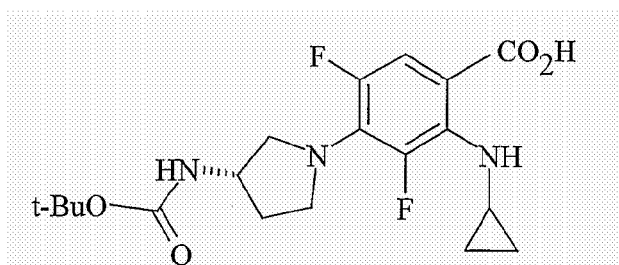
PRIMJER 4

Hidroliza estera

Općeniti postupak

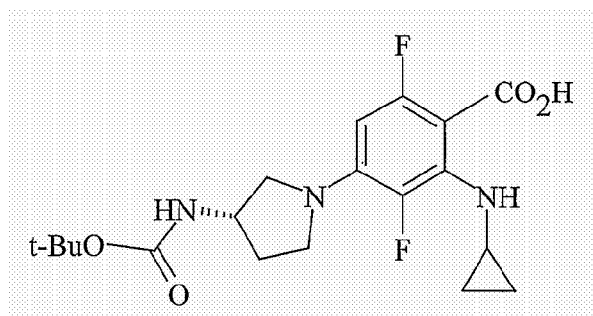
Otopina estera 4-(supstituiranog-pirolidin-1-il)-2-ciklopropilaminobenzojeve kiseline (Primjer 3) i vodene otopine natrijevog hidroksida (10-20 ekv., 1,0 N) u tetrahidrofuran i metanolu zagrijava se tijekom 16 do 24 sata na 70 °C. Otopina se ohladi, razrijedi vodom, te djelomično ukoncentrira uz podtlak. Nastala otopina zakiseli se na pH 6 vodenom otopinom 1,0 N kloridne kiseline, tada se pH podesi na 7-8 s 5% otopinom NaHCO_3 i ekstrahira etil acetatom. Spojeni organski ekstrakti suše se na Na_2SO_4 , filtriraju, te ukoncentriraju uz podtlak čime nastaje 4-(supstituirani-pirolidin-1-il)-2-ciklopropilaminobenzojeva kiselina.

(a) 4-[(S)-3-*terc*-butoksikarbonilaminopirolidin-1-il]-2-ciklopropilamino-3,5-difluorobenzojeva kiselina

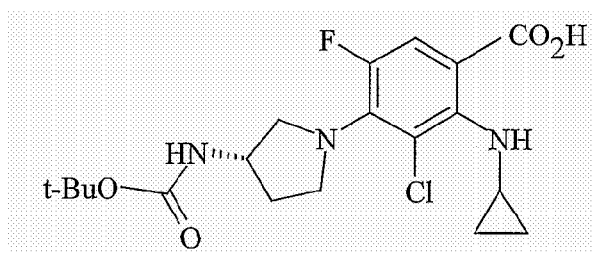


Otopina etil estera 4-[(S)-3-*terc*-butoksikarbonilamino]-pirolidin-1-il]-2-ciklopropilamino-3,5-difluorobenzojeve kiseline (Primjer 3a, 1,40 g, 3,29 mmol) i vodene otopine natrijevog hidroksida (1,33 N, 15,0 ml, 20,0 mmol) u tetrahidrofuran (20 ml) i metanolu (50 ml) zagrijava se tijekom 3 sata na 50 °C. Otopina se ohladi, razrijedi vodom, te djelomično ukoncentrira uz podtlak. Nastala otopina zakiseli se na pH 6 vodenom otopinom 1N kloridne kiseline, te se tada pH podesi na 7-8 s 5% NaHCO_3 i ekstrahira kloroformom. Spojeni organski ekstrakti suše se na Na_2SO_4 , filtriraju, te ukoncentriraju čime je dobiven naslovni spoj u obliku svjetložute krutine (1,31 g). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 12,65 (bs, 1H), 7,48 (bs, 1H), 7,27-7,14 (m, 2H), 4,08-3,92 (m, 1H), 3,85-3,45 (m, 3H), 3,45-3,29 (m, 1H), 2,86-2,74 (m, 1H), 2,10-1,91 (m, 1H), 1,89-1,72 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 0,71-0,60 (m, 2H), 0,47-0,38 (m, 2H).

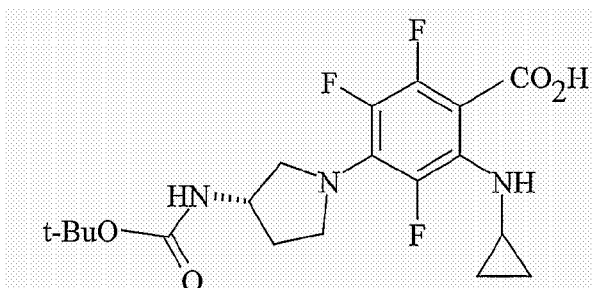
(b) 4-[(S)-3-*terc*-butoksikarbonilaminopiridin-1-il]-2-ciklopropilamino-3,6-difluorobenzojeva kiselina



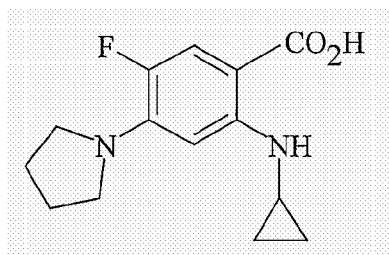
Otopina etil estera 4-[(S)-3-(*terc*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-2-ciklopropilamino-3,6-difluorobenzojeve kiseline (Primjer 3b, 1,45 g, 3,40 mmol) i vodene otopine natrijevog hidroksida (1,33 N, 17,0 ml, 22,6 mmol) u tetrahidrofuranu (20 ml) i metanolu (50 ml) zagrijava se tijekom 21 sati na 50 °C. Otopina se ohladi, razrijedi vodom, te tada djelomično ukoncentrira uz podtlak. Nastala otopina zakiseli se na pH 6 vodenom otopinom 1 N kloridne kiseline, te se tada pH podesi na 7-8 s 5% NaHCO_3 i ekstrahira etil acetatom tri puta. Spojeni organski ekstrakti suše se na Na_2SO_4 , filtriraju, te ukoncentriraju uz podtlak čime je dobiven naslovni spoj u obliku svjetlozelene krutina (1,33 g). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7,21 (bd, 1H), 5,83 (dd, 1H), 4,12-3,98 (m, 1H), 3,75-3,20 (m, 5H), 2,88-2,78 (m, 1H), 2,14-1,96 (m, 1H), 1,90-1,73 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 0,69-0,59 (m, 2H), 0,45-0,36 (m, 2H).

(c) 4-[(S)-3-*tert*-butoksikarbonilaminopirolidin-1-il]-3-kloro-2-ciklopropilamino-5-fluorobenzojeva kiselina

- 5 U otopinu etil estera 4-[(S)-3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-3-kloro-2-ciklopropilamino-5-fluorobenzojeve kiseline (Primjer 3c, 2,90 g, 6,56 mmol) u metanolu (30 ml) i tetrahidrofuranu (30 ml) doda se 1N otopina natrijevog hidroksida (50 ml). Reakcijska se smjesa miješa na 80 °C tijekom 20 sati, ohladi do sobne temperature, te razrijedi etil acetatom. Organski se sloj ispere kloridnom kiselinom, vodom, te otopinom soli. Organski sloj suši se na MgSO₄, filtriraju, te filtrat ukoncentrira do naslovnog spoja u obliku krutinc (2,74 g). MS CI: m/z 414 (MH⁺).

(d) 4-[(S)-3-*tert*-butoksikarbonilaminopirolidin-1-il]-2-ciklopropilamino 3,5,6-trifluorobenzojeva kiselina

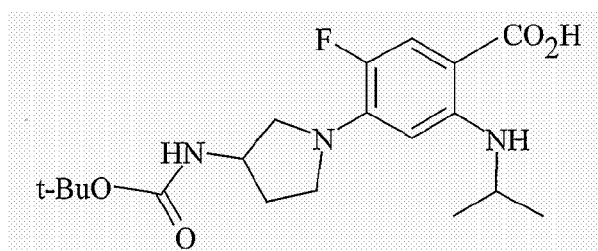
- 15 Otopina benzil 4-[(S)-3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-2-ciklopropilamino-3,5,6-trifluorobenzoata (Primjer 3d, 3,68 g, 7,31 mmol), 1,0 M NaOH (75 ml), metanola (50 ml), te tetrahidrofurana (50 ml) zagrijava se na 50 °C tijekom 24 sata. Smjesa se djelomično ukoncentrira uz podtlak i tada ekstrahira diklormetanom. Vodena faza podese se na pH 7,5 uporabom 1,0 M HCl i ekstrahira etil acetatom. Spojeni ekstrakti etil acetat suše se na Na₂SO₄, filtriraju, te ukoncentriraju uz podtlak čime nastaje 4-[(S)-3-*tert*-butoksikarbonilamino-piridin-1-il]-2-ciklopropilamino-3,5,6-trifluorobenzojeva kiselina u obliku krutine (2,9 g). Taj se spoj rabi bez daljnjeg pročišćavanja.
- 20 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7,19 (bd, 1H), 4,12-3,95 (m, 1H), 3,83-3,52 (m, 3H), 3,48-3,33 (m, 1H), 2,83-2,69 (m, 1H), 2,10-1,94 (m, 1H), 1,89-1,72 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 0,70-0,56 (m, 2H), 0,44-0,33 (m, 2H).

(e) 2-ciklopropilamino-5-fluoro-4-pirolidin-1-ilbenzojeva kiselina

- 25 U otopinu etil estera 4-(pirolidin-1-il)-2-ciklopropilamino-5-fluorobenzojeve kiseline (Primjer 3e, 3,10 g, 10,4 mmol) u metanolu (50 ml) i tetrahidrofuranu (20 ml) doda se 1N otopina natrijevog hidroksida (35 ml). Reakcijska se smjesa miješa na 80 °C tijekom 20 sati, ohladi do sobne temperature, te razrijedi etil acetatom. Organski sloj ispere se 1 N kloridnom kiselinom, vodom, te otopinom soli. Organski sloj suši se na MgSO₄, filtrira, te filtrat ukoncentrira čime je dobiven naslovni spoj u obliku krutine (2,47 g). MS CI: m/z 263 (M⁺).

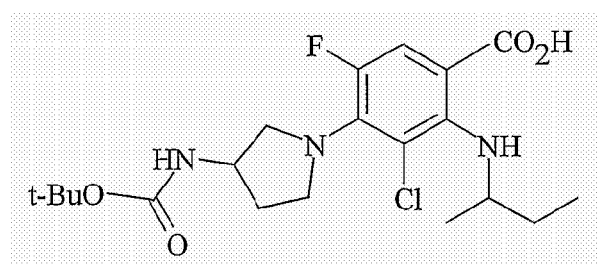
(f) 4-[3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-5-fluoro-2-izopropilaminobenzojeva kiselina

35



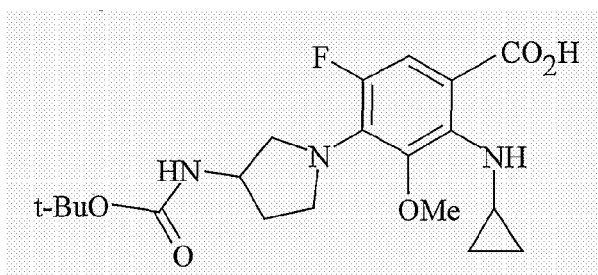
Otopina etil estera 4-[3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-5-fluoro-2-izopropilaminobenzojeve kiseline (Primjer 3f, 1,5 g, 3,40 mmol), vodene otopine 1 M natrijevog hidroksida (50 ml), u tetrahidrofuranu (40 ml), te metanolu (40 ml) zagrijava se tijekom 25 sati na 70 °C. Otopina se ohladi, razrijedi vodom, te tada djelomično ukoncentrira. Nastala otopina zakiseli se na pH 7-8 vodenom otopinom 1,0 M kloridne kiseline i ekstrahira etil acetatom. Spojeni organski ekstrakti suše se na Na₂SO₄, filtriraju, te ukoncentriraju uz podtlak čime je dobiven naslovni spoj u obliku krutine (1,25 g). MS EI: m/z 380 (M⁺).

(g) 4-[3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-2-sek-butilamino-3-kloro-5-fluorobenzojeva kiselina

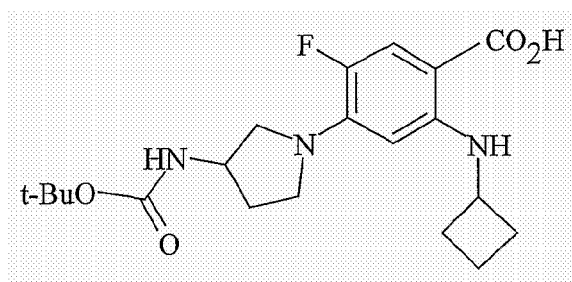


Otopina etil estera 4-[3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-2-sek-butilamino-3-kloro-5-fluorobenzojeve kiseline (Primjer 3g, 3,57 g, 7,79 mmol), 1,0 N natrijevog hidroksida (50 ml), te metanola (80 ml) zagrijava se na 80 °C tijekom 16,5 sata. Smjesa se djelomično upari, razrijedi vodom (150 ml), te pH podesi na 7,0-8,0 uporabom 1,0 M kloridne kiseline. Smjesa se ekstrahira etil acetatom, suši na Na₂SO₄, te ukoncentrira uz podtlak čime je dobiven naslovni spoj kao gotovo bijela krutina (3,26 g) koja se rabi bez daljnjeg pročišćavanja. MS EI: m/z 430 (M⁺).

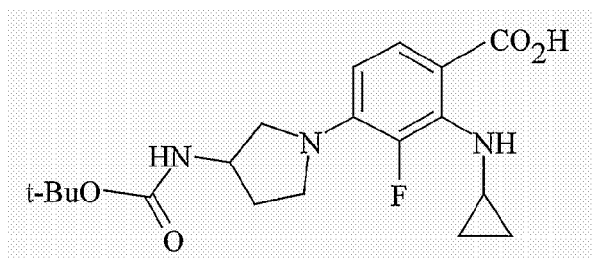
(h) 4-[3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-2-ciklopropilamino-5-fluoro-3-metoksibenzojeva kiselina



Otopina etil estera 4-[3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-2-ciklopropilamino-5-fluoro-3-metoksibenzojeve kiseline (Primjer 3h, 0,173 g, 0,395 mmol) i vodene otopine natrijevog hidroksida (1,33N, 2,0 ml, 2,66 mmol) u tetrahidrofuranu (10 ml) i metanolu (30 ml) zagrijava se tijekom 22 sata na 70 °C. Otopina se ohladi, razrijedi vodom, te djelomično ukoncentrira uz podtlak. Nastala otopina zakiseli se na pH 6 vodenom otopinom 1 N kloridne kiseline, te se tada pH podesi na 7-8 s 5% NaHCO₃ otopinom i ekstrahira etil acetatom. Spojeni organski ekstrakti suše se na Na₂SO₄, filtriraju, te ukoncentrira uz podtlak čime je dobiven naslovni spoj u obliku žute krutine (0,160 g). ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,46 (d, 1H), 4,80-4,69 (bs, 1H), 4,33-4,18 (m, 1H), 3,90-3,45 (m, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,43-3,32 (m, 1H), 2,91-2,80 (m, 1H), 2,28-2,10 (m, 1H), 1,96-1,78 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 0,63-0,52 (m, 4H).

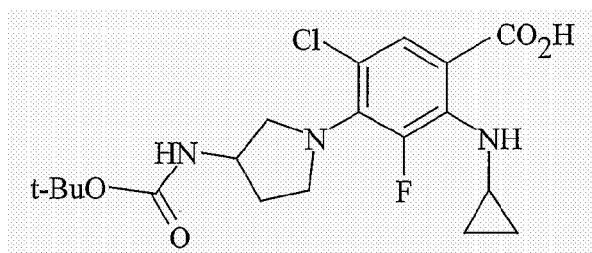
(i) 4-[3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-2-ciklobutilamino-5-fluorobenzojeva kiselina

Otopina etil estera 4-[3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-2-ciklobutilamino-5-fluorobenzojeve kiseline (Primjer 3i, 1,51 g, 3,58 mmol) i vodene otopine natrijevog hidroksida (1,33 N, 20,0 ml, 26,6 mmol) u tetrahidrofuranu (15 ml) i metanolu (40 ml) zagrijava se uz povrat tijekom 19 sati. Otopina se ohladi, razrijedi vodom, te djelomično ukoncentrira uz podtlak. Nastala otopina zakiseli se na pH 6 vodenom otopinom 1,0 N kloridne kiseline, te se tada pH podesi na pH 7-8 s 5% NaHCO₃ otopinom i ekstrahira etil acetatom. Spojeni organski ekstrakti suše se na Na₂SO₄, filtriraju, te ukoncentriraju uz podtlak čime je dobiven naslovni spoj u obliku žute krutine (1,353 g). MS EI: m/z 394 (MH⁺).

(j) 4-[3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-2-ciklopropilamino-3-fluorobenzojeva kiselina

15

Otopina etil estera 4-[3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-2-ciklopropilamino-3-fluorobenzojeve kiseline (Primjer 3j, 1,34 g, 3,29 mmol) i vodene otopine natrijevog hidroksida (2N, 20 ml) u tetrahidrofuranu (20 ml) i metanolu (20 ml) zagrijava se uz povrat tijekom 1 sata. Otopina se djelomično ukoncentrira uz podtlak, nakon čega se zakiseli na pH 6 i ekstrahira kloroformom. Spojeni organski ekstrakti suše se na Na₂SO₄, filtriraju, te ukoncentriraju čime je dobiven naslovni spoj (1,40 g). ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,59 (dd, 1H), 6,06 (dd, 1H), 4,80-4,70 (bd, 1H), 4,38-4,22 (m, 1H), 3,79-3,50 (m, 3H), 3,47-3,35 (m, 1H), 2,98-2,87 (m, 1H), 2,30-2,14 (m, 1H), 1,97-1,84 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 0,69-0,54 (m, 4H).

(k) 4-[3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-5-kloro-2-ciklopropilamino-3-fluorobenzojeva kiselina

Otopina etil estera 4-[3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-5-kloro-2-ciklopropilamino-3-fluorobenzojeve kiseline (Primjer 3k, 2,00 g, 4,50 mmol) i vodene otopine natrijevog hidroksida (2,0 N, 20 ml) u tetrahidrofuranu (20 ml) te metanolu (20 ml) zagrijava se uz povrat tijekom 1 sata. Otopina se djelomično ukoncentrira uz podtlak, zakiseli na pH 6, te ekstrahira kloroformom. Spojeni organski ekstrakti suše se na Na₂SO₄, filtriraju, te ukoncentriraju čime je dobiven naslovni spoj (1,70 g). ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,71 (d, 1H), 4,91-4,82 (bd, 1H), 4,40-4,25 (m, 1H), 3,77-3,69 (m, 2H), 3,53-3,34 (m, 2H), 3,00-2,88 (m, 1H), 2,24-2,15 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 0,72-0,54 (m, 4H).

35

Slijedeći spojevi sintetizirani su prema općenitim postupcima opisanim u Primjerima 4a-k.

(l) 4-(3-*tert*-butoksikarbonilaminopirolidin-1-il)-2-ciklopropilamino-5-fluoro-3-metilbenzojeva kiselina ([MS ES, MH⁺] m/z 394) uporabom etil estera 4-(3-*tert*-butoksikarbonilaminopirolidin-1-il)-2-ciklopropilamino-5-fluoro-3-metilbenzojeve kiseline (Primjer 3l).

5 (m) 4-[3-(*tert*-butoksikarbonilaminometil)-pirolidin-1-il]-2-ciklopropilamino-5-fluoro-3-metilbenzojeva kiselina ([MS ES, M+1] m/z 408) uporabom etil estera 4-[3-(*tert*-butoksikarbonilaminometil)-pirolidin-1-il]-2-ciklopropilamino-5-fluoro-3-metilbenzojeve kiseline (Primjer 3m).

10 (n) 4-(3-*tert*-butoksikarbonilaminopirolidin-1-il)-2-ciklopropilamino-3-fluoro-5-metoksibenzojeva kiselina (¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 12,50 (bs, 1H), 7,18-7,09 (m, 1H), 7,07 (d, 1H), 4,07-3,90 (m, 1H), 3,80-3,50 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,42-3,29 (m, 2H), 2,88-2,71 (m, 1H), 2,10-1,91 (m, 1H), 1,86-1,67 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 0,70-0,57 (m, 2H), 0,46-0,32 (m, 2H)) uporabom etil estera 4-(3-*tert*-butoksikarbonilaminopirolidin-1-il)-2-ciklopropilamino-3-fluoro-5-metoksi-benzojeve kiseline (Primjer 3n).

15 (o) 4-[3-(*tert*-butoksikarbonilaminometil)-pirolidin-1-il]-2-ciklopropilamino-5-fluoro-3-metoksibenzojeva kiselina. [MS ES, M+1] m/z 424) uporabom etil estera 4-[3-(*tert*-butoksikarbonilaminometil)-pirolidin-1-il]-2-ciklopropilamino-5-fluoro-3-metoksibenzojeve kiseline (Primjer 3o)

20 (p) 4-(3-*tert*-butoksikarbonilaminopirolidin-1-il)-2-ciklopropilamino-3-etoksi-5-fluorobenzojeva kiselina ([MS ES, MH⁺] m/z 424) uporabom etil estera 4-(3-*tert*-butoksikarbonilaminopirolidin-1-il)-2-ciklopropilamino-3-etoksi-5-fluorobenzojeve kiseline (Primjer 3p).

25 (q) 3-(benziloksiiminometil)-4-(3-*tert*-butoksikarbonilaminopirolidin-1-il)-2-ciklopropilamino-5-fluorobenzojeva kiselina (MS ES: m/z 513 (MH⁺)) uporabom etil estera 3-(benziloksiiminometil)-4-(3-*tert*-butoksikarbonilaminopirolidin-1-il)-2-ciklopropilamino-5-fluorobenzojeve kiseline (Primjer 3q)

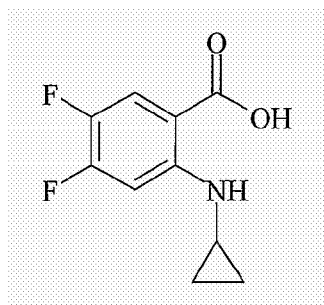
30 (r) 3-Kloro-2-ciklopropilamino-5-fluoro-4-(3-[1,2,3-triazol]-1-il-pirolidin-1-il) benzojeva kiselina (¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 8,50 (bs, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7, 5,54-5,39 (m, 1H), 4,13-3,97 (m, 1H), 3,92-3,85 (m, 1H), 3,68-3,63 (m, 1H), 3,54-3,42 (m, 1H), 3,10-3,00 (m, 1H), 2,78-2,60 (m, 1H), 2,39-2,33 (m, 1H), 0,70-0,58 (m, 2H), 0,58-0,46 (m, 2H)) uporabom etil estera 3-kloro-2-ciklopropilamino-5-fluoro-4-(3-[1,2,3-triazol]-1-il-pirolidin-1-il) benzojeve kiseline (Primjer 3r).

PRIMJER 5

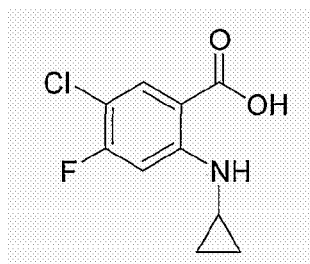
Sinteza N-supstituiranih antranilnih kiselina

35

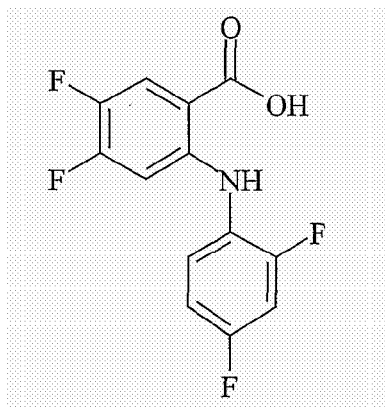
(a) 2-Ciklopropilamino-4,5-difluorobenzojeva kiselina



40 U otopinu 4,5-difluoroantranilne kiseline (1,13 g, 6,53 mmol) u bezvodnom metanolu (40 ml) dodaju se molekulska sita (3 Å), octena kiselina (3,70 ml, 65,3 mmol) i [(1-etoksiciklopropil)-oksi]-trimetilsilan (5,25 ml, 26,11 mmol). Nakon 30 minuta, doda se natrijev cijanoborhidrid (2,0 g, 32,64 mmol), te se reakcijska smjesa zagrijava uz povrat. Nakon 16 sati, reakcija se ohladi do sobne temperature, filtrira, ispere metanolom, te se spojeni filtrati ukoncentriraju uz podtlak čime nastaje viskozno ulje. Nastalo ulje otopi se u etil acetatu i ispere otopinom 1,0 M kloridne kiseline, vodom, te
45 otopinom soli. Organski sloj suši se na MgSO₄, filtrira, te se filtrat ukoncentrira uz podtlak čime je dobiven produkt u obliku bež krutine (1,32 g). MS CI: m/z 212 (M⁺).

(b) 5-kloro-2-ciklopropilamino-4-fluorobenzojeva kiselina.

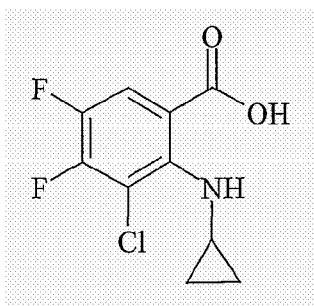
- 5 U otopinu 4,5-difluoroantranilne kiseline (1,20 g, 6,37 mmol) u bezvodnom metanolu (50 ml) dodaju se molekulska sita (3 Å), octena kiselina (3,70 ml, 65,3 mmol), te [(1-etoksiciklopropil)-oksi] trimetilsilan (5,12 ml, 25,5 mmol). Nakon 30 minuta, doda se natrijev cijanoborhidrid (2,03 g, 31,9 mmol), te se reakcijska smjesa zagrijava uz povrat. Nakon 16 sati, reakcija se ohladi do sobne temperature, filtrira, ispere metanolom, te se spojeni filtrati ukoncentriraju uz podtlak čime nastaje viskozno ulje. Nastalo ulje otopi se u etil acetatu i ispere otopinom 1,0 M kloridne kiseline, vodom, te otopinom soli. Organski sloj suši se na MgSO_4 , filtrira, te se filtrat ukoncentrira uz podtlak čime je dobiven produkt u obliku bež krutine (1,78 g). MS CI: m/e 228 (M^+).

(c) 2-(2,4-difluoroanilino)-4,5-difluorobenzojeva kiselina

15

- Litijev diizopropilamid nastaje na $-5\text{ }^\circ\text{C}$ istovremenom uporabom diizopropilamina (7,2 ml, 51 mmol) i n-butilitija (33 ml, 53 mmol) u bezvodnom tetrahidrofuranu (150 ml) u inertnoj atmosferi. Nakon 0,5 sata, otopina se ohladi do $-78\text{ }^\circ\text{C}$ te se doda 2,4-difluoroanilin (3,46 ml, 34 mmol) i miješa tijekom 2 sata. Doda se 2,4,5-trifluorobenzojeva kiselina (3,0 g, 17 mmol), te se smjesa poslije toga zagrije do sobne temperature tijekom 18 sati. Doda se zasićena otopina kloridne kiseline/dioksana (10 ml), a nakon 1 sata smjesa se ukoncentrira do krutine. Krutina se otopi u kloroformu i ispere otopinom 1,0 M kloridne kiseline, vodom, te otopinom soli. Otopina se suši, ukoncentrira uz podtlak, te pročišćava pomoću kromatografije na stupcu (3:1 etil acetat/hexan) čime je dobivena 2-(2,4-difluoroanilino)-4,5-difluorobenzojeva kiselina u obliku krutine (2,18 g). (^1H NMR (CDCl_3): δ 8,95 (bs, 1H), 7,80-7,75 (m, 2H), 7,50-6,85 (m, 3H), 6,62-6,40 (m, 1H). MS EI: m/z 286 (M^+).

25

(d) 3-kloro-2-ciklopropilamino-4,5-difluorobenzojeva kiselina

30

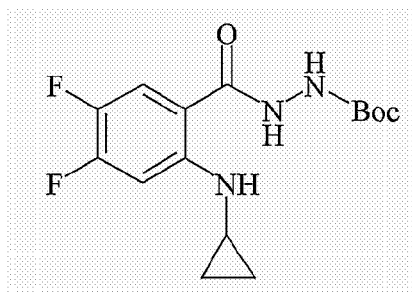
- U začepljenoj epruveti miješa se smjesa 2-bromo-3-kloro-4,5-difluorobenzojeve kiseline (Primjer 20, 7,96 g, 29,3 mmol), ciklopropil amina (4,20 ml, 58,7 mmol), kalijevog acetata (5,77 g, 58,6 mmol), bakrenog acetat monohidrata

(0,50 g, 2,5 mmol), te trietilamina (4,9 ml, 35,19 mmol) u izopropil alkoholu na 80 °C. Nakon 16 sati, reakcijska smjesa se ukoncentrira uz podtlak, te se nastali ostatak otopi u etil acetatu. Organski sloj ispere se otopinom 1,0 M kloridne kiseline, vodom, te otopinom soli. Organski sloj suši se na MgSO_4 i filtrira. Filtrat se ukoncentrira uz podtlak i pročišćava pomoću flash kromatografije na stupcu (5% izopropil alkohol/1% mravlja kiselina/94% diklormetan) čime je dobiven naslovni spoj (4,62 g). MS CI: m/z 248 (MH^+).

PRIMJER 6

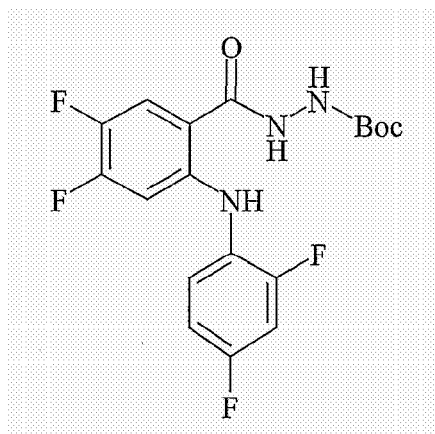
Sinteza t-butil estera hidrazinkarboksilne kiseline

(a) *tert*-butil ester (2-ciklopropilamino-4,5-difluorobenzoil)-hidrazinkarboksilne kiseline

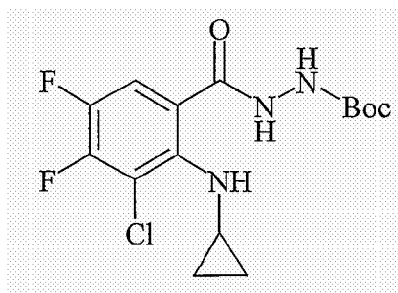


U otopinu 2-ciklopropilamino-4,5-difluorobenzoylne kiseline (Primjer 5) (1,32 g, 6,19 mmol) i *tert*-butil karbazata (1,30 g, 9,75 mmol) u diklormetanu (30 ml) doda se 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-karbodiimid (1,87 g, 9,75 mmol). Nakon 16 sati, reakcijska smjesa razrijedi se diklormetanom i ispere zasićenim NaHCO_3 , vodom, te otopinom soli. Organski sloj suši se na MgSO_4 i filtrira. Filtrat se ukoncentrira uz podtlak i pročišćava pomoću flash kromatografije na stupcu (1:2 etil acetat/heksan) čime je dobiven *tert*-butil ester N2-(2-ciklopropilamino-4,5-difluorobenzoyl)-hidrazinkarboksilne kiseline u obliku krutine (1,65 g). MS EI: m/z 328 (M^+).

(b) *tert*-butil ester [2-(2,4-difluoroanilino)-4,5-difluorobenzoyl]-hydrazinecarboxylic acid

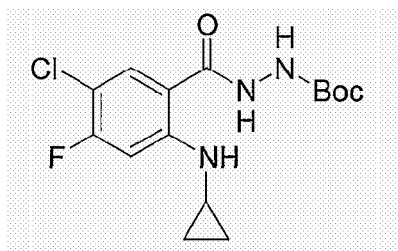


U otopinu 2-(2,4-difluoroanilino)-4,5-difluorobenzoylne kiseline (Primjer 5, 2,18 g, 7,6 mmol) i *tert*-butil karbazata (1,57 g, 11,8 mmol) u diklormetanu (30 ml) doda se 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-karbodiimid (2,25 g, 11,77 mmol). Nakon miješanja tijekom 16 sati na sobnoj temperaturi, reakcijska smjesa razrijedi se diklormetanom i tada ispere zasićenim NaHCO_3 , vodom, te otopinom soli. Organski sloj suši se na Na_2SO_4 , ukoncentrira uz podtlak, te pročišćava pomoću kromatografije na stupcu (1:3 etil acetat/heksan) čime je dobiven *tert*-butil ester [2-(2,4-difluoroanilino)-4,5-difluorobenzoyl]-hidrazinkarboksilne kiseline u obliku krutine (2,20 g). MS EI: m/z 400 (M^+).

(c) *tert*-butil ester (3-kloro-2-ciklopropilamino-4,5-difluorobenzoil)-hidrazinkarboksilne kiseline

- 5 U otopinu 3-kloro-2-ciklopropilamino-4,5-difluorobenzojeve kiseline (Primjer 5d, 2,09 g, 8,45 mmol) u diklormetanu (30 ml) doda se *tert*-butil karbazat (1,67 g, 12,7 mmol) i 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-karbodiimid (2,43 g, 12,7 mmol). Nakon 16 sati, reakcijska smjesa razrijedi se diklormetanom i ispere zasićenim NaHCO₃, vodom, te otopinom soli. Organski sloj suši se na MgSO₄ i filtrira. Filtrat se ukoncentrira uz podtlak i pročišćava pomoću flash kromatografije na stupcu (1:2 etil acetat/heksan) čime je dobiven naslovni spoj (1,93 g). MS EI: m/z 360 (M⁺).

10

(d) *tert*-butil ester (5-kloro-2-ciklopropilamino-4-fluorobenzoil)-hidrazinkarboksilne kiseline

- 15 U otopinu 5-kloro-2-ciklopropilamino-4-fluorobenzojeve kiseline (Primjer 5, 1,48 g, 6,46 mmol) u diklormetanu (50 ml) doda se *tert*-butil karbazat (1,28 g, 9,69 mmol) i 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-karbodiimid (1,86 g, 9,69 mmol). Nakon 16 sati, reakcijska smjesa razrijedi se diklormetanom i ispere zasićenim NaHCO₃, vodom, te otopinom soli. Organski sloj suši se na MgSO₄ i filtrira. Filtrat se ukoncentrira uz podtlak i pročišćava pomoću flash kromatografije na stupcu (1:2 etil acetat/heksan) čime je dobiven *tert*-butil ester (3-kloro-2-ciklopropilamino-4,5-difluorobenzoil)-hidrazinkarboksilne kiseline u obliku krutine (1,04g). MS CI: m/z 344 (M⁺+1).

20

PRIMJER 7**Sinteza *t*-butil estera 4-heterocikličke benzoilhidrazinkarboksilne kiseline**

- 25 Općeniti postupak A

Otopina supstituiranog *tert*-butil estera benzoilhidrazinkarboksilne kiseline iz Primjera 6 (gdje je R₇ = F), heterocikličkog amina (2 ekv.), te trietilamina (10 ekv.) miješa se u dimetil sulfoksidu ili N,N-dimetilformamidu (6 ml) na 120 °C u začepjenoj epruveti tijekom 16 sati. Nakon hlađenja do sobne temperature, reakcijska smjesa razrijedi se etil acetatom i ispere zasićenim NaHCO₃, vodom, te otopinom soli. Organski sloj suši se na MgSO₄, filtrira, te se filtrat ukoncentrira čime nastaje smeđi ostatak. Trituracijom s dietil eterom ili pročišćavanjem pomoću flash kromatografije na stupcu (etil acetat/heksan) nastaje produkt.

30

Općeniti postupak B

35

U suspenziju benzojeve kiseline iz Primjera 4 (3,30 mmol) i *tert*-butil karbazata (1,5 ekv.) u bezvodnom diklormetanu doda se 1-[3-(dimetilamino)-propil]-3-etilkarbodiimid hidroklorid (1,5 ekv.). Smjesa se miješa na sobnoj temperaturi tijekom 20 sati, izlije u zasićeni NaHCO₃, te ekstrahira diklormetanom. Spojeni organski ekstrakti isperu se otopinom soli, suše na Na₂SO₄, filtriraju, te ukoncentriraju uz podtlak. Pročišćavanjem flash kromatografijom na stupcu (etil acetat/heksan) nastaju naslovni spojevi.

40

Slijedeći spojevi sintetiziraju se prema Općenitim postupcima A ili B koji su gore navedeni:

(a) *tert*-butil ester N'-{4-[3-(*tert*-butoksikarbonilaminometil)-pirolidin-1-il]-2-ciklopropilamino-5-fluorobenzoil}-hidrazinkarboksilne kiseline (MS CI: m/z 508 (MH⁺)) uporabom *tert*-butil estera (2-ciklopropilamino-4,5-

difluorobenzoil)-hidrazinkarboksilne kiseline (Primjer 6a) i 3-(*terc*-butoksikarbonilaminometil)-pirolidina (Općeniti postupak A).

(b) *terc*-butil ester N'-4-[4-(*terc*-butoksikarbonilpiperazin-1-il)-2-ciklopropilamino-5-fluorobenzoil]-hidrazinkarboksilne kiseline (MS CI: m/z 494 (MH⁺)) uporabom *terc*-butil estera (2-ciklopropilamino-4,5-difluorobenzoil)-hidrazinkarboksilne kiseline (Primjer 6a) i 4-*terc*-butoksikarbonilpiperazina (Općeniti postupak A).

(c) *terc*-butil ester N'-4-[3-(*terc*-butoksikarbonilaminometil)-3-metilpirolidin-1-il]-2-ciklopropilamino-5-fluorobenzoil}-hidrazinkarboksilne kiseline (MS CI: m/z 522 (MH⁺)) uporabom *terc*-butil estera (2-ciklopropilamino-4,5-difluorobenzoil)-hidrazinkarboksilne kiseline (Primjer 6a) i 3-(*terc*-butoksikarbonilaminometil)-3-metilpirolidina (Sanchez J. P., Bridges A. J., Bucsh R., Domagala J. M., Gogliotti R. D., Hagen S. E., Heifetz C.L., Joannides E. T., Sesnie J. C., i suradnici, *J. Med. Chem.*, 1992; 35 (2): 361-367) (Općeniti postupak A).

(d) *terc*-butil ester N'-[4-(6-*terc*-butoksikarbonilamino-3-azabicyklo[3.1.0]-heks-3-il)-2-ciklopropilamino-5-fluorobenzoil]-hidrazinkarboksilne kiseline (MS CI: m/z 506 (MH⁺)) uporabom *terc*-butil estera (2-ciklopropilamino-4,5-difluorobenzoil)-hidrazinkarboksilne kiseline (Primjer 6a) i *terc*-butil estera (3-azabicyklo[3.1.0]-heks-6-il)-karbamske kiseline (Brighty K. E., 1991, EP 4134551 (Općeniti postupak A).

(e) *terc*-butil ester N'-{4-[(S)-3-(*terc*-butoksikarbonil-N-metilamino)-pirolidin-1-il]-2-ciklopropilamino-5-fluorobenzoil}-hidrazinkarboksilne kiseline (MS CI: m/z 508 (MH⁺)) uporabom *terc*-butil estera (2-ciklopropilamino-4,5-difluorobenzoil)-hidrazinkarboksilne kiseline (Primjer 6a) i (S)-3-(*terc*-butoksikarbonil-N-metilamino)-pirolidina (Chu D. T., Li Q., Cooper C.S., Fung A. K. L., Lee C.M., Plattner J. J., PCT Int. Appl., 1995: 255. WO 9510519) (Općeniti postupak A).

(f) *terc*-butil ester N'-{4-[(S)-3-(*terc*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-2-(2,4-difluoroanilino)-5-fluorobenzoil}-hidrazinkarboksilne kiseline (MS CI: m/z 566 (MH⁺)) uporabom *terc*-butil estera [2-(2,4-difluoroanilino)-4,5-difluorobenzoil]-hidrazinkarboksilne kiseline (Primjer 6b) i *terc*-butil estera (S)-pirolidin-3-ilkarbamske kiseline (Općeniti postupak A).

(g) *terc*-butil ester N'-{4-[(S)-3-*terc*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-2-ciklopropilamino-3,5-difluorobenzoil}-hidrazinkarboksilne kiseline MS CI: m/z 538 (MH⁺) uporabom 4-[(S)-3-*terc*-butoksikarbonilaminopirolidin-1-il]-2-ciklopropilamino-3,5-difluorobenzojeve kiseline (Primjer 4a) (Općeniti postupak B).

(h) *terc*-butil ester N'-{4-[(S)-3-*terc*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-2-ciklopropilamino-3,6-difluorobenzoil}-hidrazinkarboksilne kiseline (¹H NMR (CDCl₃): δ 8,08 (bs, 2H), 6,50 (bs, 1H), 5,70 (dd, 1H), 4,76-4,68 (m, 1H), 4,37-4,23 (m, 1H), 3,78-3,68 (m, 1H), 3,65-3,42 (m, 2H), 3,40-3,30 (m, 1H), 2,96-2,83 (m, 1H), 2,28-2,14 (m, 1H), 2,00-1,84 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,46 (s, 9H), 0,68-0,61 (m, 2H), 0,58-0,48 (m, 2H)) uporabom 4-[(S)-3-*terc*-butoksikarbonilaminopirolidin-1-il]-2-ciklopropilamino-3,6-difluorobenzojeve kiseline (Primjer 4b) (Općeniti postupak B).

(i) *terc*-butil ester N'-{4-[(S)-3-(*terc*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-2-ciklopropilamino-3,5,6-trifluorobenzoil}-hidrazinkarboksilne kiseline (¹H NMR (CDCl₃): δ 8,04 (bd, 1H), 7,55 (bs, 1H), 6,52 (bs, 1H), 4,79-4,67 (m, 1H), 4,37-4,19 (m, 1H), 3,97-3,55 (m, 3H), 3,53-3,40 (m, 1H), 2,90-2,75 (m, 1H), 2,29-2,06 (m, 1H), 1,96-1,75 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,46 (s, 9H), 0,69-0,57 (m, 2H), 0,54-0,43 (m, 2H)) uporabom 4-[(S)-3-*terc*-butoksikarbonilaminopirolidin-1-il]-2-ciklopropilamino-3,5,6-trifluorobenzojeve kiseline (Primjer 4d) (Općeniti postupak B).

(j) *terc*-butil ester N'-{4-[(S)-3-(*terc*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-3-kloro-2-ciklopropilamino-5-fluorobenzoil}-hidrazinkarboksilne (MS CI: m/z 528 (MH⁺)) uporabom 4-[(S)-3-*terc*-butoksikarbonilaminopirolidin-1-il]-3-kloro-2-ciklopropilamino-5-fluorobenzojeve kiseline (Primjer 4c) (Općeniti postupak B).

(k) *terc*-butil ester N'-[(S)-4-(7-*terc*-butoksikarbonilamino-5-azaspiro[2.4]-hept-5-il)-2-ciklopropilamino-5-fluorobenzoil]-hidrazinkarboksilne kiseline (MS CI: m/z 520 (MH⁺)) uporabom *terc*-butil estera (2-ciklopropilamino-4,5-difluorobenzoil)-hidrazinkarboksilne kiseline (Primjer 6a) i *terc*-butil estera (5-azaspiro[2,4]-hept-7-il)-karbamske kiseline (Općeniti postupak A).

(l) *terc*-butil ester N'-{4-[(R)-3-(1-*terc*-butoksikarbonilamino-1-metiletil)-pirolidin-1-il]-3-kloro-2-ciklopropilamino-5-fluorobenzoil}-hidrazinkarboksilne kiseline (MS CI: m/z 570 (MH⁺)) uporabom *terc*-butil estera (3-kloro-2-ciklopropilamino-4,5-difluorobenzoil)-hidrazinkarboksilne kiseline (Primjer 6c) i [(R)-3-(1-*terc*-butoksikarbonilamino-1-metiletil)-pirolidina (Fedij V., Lenoir E. A., III, Suto M. J., Zeller J. R., Wemple J., *Tetrahedron: Asymmetry*, 1994; 5 [7]: 1131-1134) (Općeniti postupak A).

(m) *tert*-butil ester N'-[4-(pirolidin-1-il)-2-ciklopropilamino-5-fluorobenzoil]-hidrazinkarboksilne kiseline (MS CI: m/z 379 (MH⁺)) uporabom 2-ciklopropilamino-5-fluoro-4-pirolidin-1-ilbenzojeve kiseline (Primjer 4e) (Općeniti postupak B).

(n) *tert*-butil ester N'-{4-[3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-5-fluoro-2-izopropilaminobenzoil}-hidrazin karboksilne kiseline (MS EI: m/z 496 (MH⁺)) uporabom 4-[3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-5-fluoro-2-izopropilaminobenzojeve kiseline (Primjer 4f) (Općeniti postupak B).

(o) *tert*-butil ester N'-{4-[3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-2-sek-butilamino-3-kloro-5-fluorobenzoil}-hidrazinkarboksilne kiseline (MS EI: m/z 544 (MH⁺)) uporabom 4-[3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-2-sek-butilamino-3-kloro-5-fluorobenzojeve kiseline (Primjer 4g) ((Općeniti postupak B).

(p) *tert*-butil ester N'-{4-[3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-2-ciklopropilamino-5-fluoro-3-metoksibenzoil}-hidrazinkarboksilne kiseline (MS EI: m/z 524 (MH⁺)) uporabom 4-[3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-2-ciklopropilamino-5-fluoro-3-metoksibenzojeve kiseline (Primjer 4h) (Općeniti postupak B).

(q) *tert*-butil ester N'-4-[3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-2-ciklobutilamino-5-fluorobenzoil}-hidrazinkarboksilne kiseline (MS EI: m/z 394 (M⁺)) uporabom 4-[3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-2-ciklobutilamino-5-fluorobenzojeve kiseline (Primjer 4i) (Općeniti postupak B).

(r) *tert*-butil ester N'-4-[3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-2-ciklopropilamino-3-fluorobenzoil}-hidrazinkarboksilna kiseline (MS EI: m/z 494 (MH⁺)) uporabom 4-[3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-2-ciklopropilamino-3-fluorobenzojeve kiseline (Primjer 4j) (Općeniti postupak B).

(s) *tert*-butil ester N'-{4-[3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-5-kloro-2-ciklopropilamino-3-fluorobenzoil}-hidrazinkarboksilne kiseline (¹H NMR (CDCl₃): δ 8,77 (bs, 1H), 7,35 (d, 1H), 6,82 (bs, 1H), 6,55 (bs, 1H), 5,01-4,97 (m, 1H), 4,29 (bs, 1H), 3,74-3,57 (m, 2H), 3,41-3,24 (m, 2H), 2,84-2,75 (m, 1H), 2,33-2,16 (m, 1H), 1,92-1,72 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,45 (s, 9H), 0,69-0,62 (m, 2H), 0,60-0,50 (m, 2H)) uporabom 4-[3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-5-kloro-2-ciklopropilamino-3-fluorobenzojeve kiseline (Primjer 4k) (Općeniti postupak B).

(t) *tert*-butil ester N'-[4-(3-(*tert*-butoksikarbonilaminopirolidin-1-il)-2-ciklopropilamino-5-fluoro-3-metilbenzoil)-hidrazinkarboksilne kiseline ([MS ES, MH⁺] m/z 508) uporabom 4-(3-(*tert*-butoksikarbonilaminopirolidin-1-il)-2-ciklopropilamino-5-fluoro-3-metilbenzojeve kiseline (Primjer 4l) (Općeniti postupak B).

(u) *tert*-butil ester N'-4-[3-(*tert*-butoksikarbonilaminometil)-pirolidin-1-il]-2-ciklopropilamino-5-fluoro-3-metilbenzoil}-hidrazinkarboksilne kiseline ([MS ES, MH⁺] m/z 522) uporabom 4-[3-(*tert*-butoksikarbonilaminometil)-pirolidin-1-il]-2-ciklopropilamino-5-fluoro-3-metilbenzojeve kiseline (Primjer 4m) (Općeniti postupak B).

(v) *tert*-butil ester N'-[4-(3-(*tert*-butoksikarbonilaminopirolidin-1-il)-2-ciklopropilamino-3-fluoro-5-metoksibenzoil)-hidrazinkarboksilne kiseline ([MS ES, MH⁺] m/z 525) uporabom 4-(3-(*tert*-butoksikarbonilaminopirolidin-1-il)-2-ciklopropilamino-3-fluoro-5-metoksibenzojeve kiseline (Primjer 4n) (Općeniti postupak B).

(w) *tert*-butil ester N'-4-[3-(*tert*-butoksikarbonilaminometil)-pirolidin-1-il]-2-ciklopropilamino-5-fluoro-3-metoksibenzoil}-hidrazinkarboksilne kiseline ([MS ES, MH⁺] m/z 539) uporabom 4-[3-(*tert*-butoksikarbonilaminometil)-pirolidin-1-il]-2-ciklopropilamino-5-fluoro-3-metoksibenzojeve kiseline (Primjer 4o) (Općeniti postupak B).

(x) *tert*-butil ester N'-[3-(benziloksiiminometil)-4-(3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il)-2-ciklopropilamino-5-fluorobenzoil]-hidrazinkarboksilne kiseline ([MS ES, MH⁺] m/z 627) uporabom 3-(benziloksiiminometil)-4-(3-(*tert*-butoksikarbonilaminopirolidin-1-il)-2-ciklopropilamino-5-fluorobenzojeve kiseline (Primjer 4q) (Općeniti postupak B).

(y) *tert*-butil ester N'-[3-kloro-2-ciklopropilamino-5-fluoro-4-(3-[1,2,3-triazol]-1-il)-pirolidin-1-il]-benzoil]-hidrazinkarboksilne kiseline (¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 9,90 (bs, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,17 (bs, 1H), 5,51-5,41 (m, 1H), 4,59 (bs, 1H), 4,06-3,95 (m, 1H), 3,87-3,74 (m, 1H), 3,61-3,55 (m, 1H), 3,48-3,36 (m, 1H), 2,97-2,90 (m, 1H), 2,77-2,59 (m, 1H), 2,42-2,31 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 0,68-0,50 (m, 4H)) uporabom 3-kloro-2-ciklopropilamino-5-fluoro-4-(3-[1,2,3-triazol]-1-il)-pirolidin-1-il)-benzojeve kiseline (Primjer 4r) (Općeniti postupak B).

(z) *tert*-butil ester N-(1-{4-[3-(*tert*-butoksikarbonilaminometil)-piperidin-1-il]-2-ciklopropilamino-5-fluorofenil}-metanoil)-hidrazinkarboksilne kiseline (MS CI: m/e 522 (MH⁺)) iz *tert*-butil estera piperidin-3-ilmetilkarbamske

kiseline (Hilpert K., Ackermann J., Banner D. W., Gast A., Gubernator K., Hadvary P., Labler L., Mueller K., Schlund G., i suradnici, *J Med Chem.*, 1994; 37 [23]: 3889-3901) i *terc*-butil estera (2-ciklopropilamino-4,5-difluorobenzoil)-hidrazinkarboksilne kiseline (Primjer 6a) (Općeniti postupak A).

- 5 (aa) *terc*-butil ester N-[1-(4-{3-[(*terc*-butoksikarbonilizopropilamino)-metil]-pirolidin-1-il}-2-ciklopropilamino-5-fluorofenil)-metanoil]-hidrazinkarboksilne kiseline (MS CI: m/e 550 (MH⁺)) uporabom izopropilpirolidin-3-ilmetilamina (Mich T. F., Culbertson T. P., US 4550103) i *terc*-butil estera (2-ciklopropilamino-4,5-difluorobenzoil)-hidrazinkarboksilne kiseline (Primjer 6a) (Općeniti postupak B).
- 10 (bb) *terc*-butil ester N'-(1-{4-[3-(*terc*-butoksikarbonilaminometil)-pirolidin-1-il]-5-kloro-2-ciklopropilaminofenil}-metanoil)-hidrazinkarboksilne kiseline (MS CI: m/e 524 [M⁺⁺+1]) uporabom *terc*-butil estera (3-kloro-2-ciklopropilamino-4,5-difluorobenzoil)-hidrazinkarboksilne kiseline (Primjer 6c) i 3-(*terc*-butoksikarbonilaminometil)-pirolidina (Općeniti postupak A).
- 15 (cc) *terc*-butil ester N'-[4-(3-*terc*-butoksikarbonilaminopirolidin-1-il)-2-ciklopropilamino-3-etoksi-5-fluorobenzoil]-hidrazinkarboksilne kiseline (MS ES: m/z 537 (MH⁺)) iz (4-(3-*terc*-butoksikarbonilamino-pirolidin-1-il)-2-ciklopropilamino-3-etoksi-5-fluorobenzojeve kiseline (Primjer 4p) (Općeniti postupak A).

PRIMJER 8

20 Sinteza *terc*-butil estera (2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il)-karbamske kiseline

Općeniti postupak A

- 25 U otopinu *terc*-butil estera benzoilhidrazinkarboksilne kiseline (iz Primjera 7 (0,435 mmol) u tetrahidrofuranu (15 ml) doda se kalijev karbonat (0,300 g, 2,18 mol) i trifosgen (0,167 g, 0,566 mmol). Reakcijska smjesa zagrijava se uz povrat tijekom 90 minuta, ohladi do sobne temperature, te razrijedi etil acetatom. Organski sloj ispere se vodom i otopinom soli, te se tada suši na MgSO₄ i filtrira. Filtrat se ukoncentrira uz podtlak i pročišćava flash kromatografijom na stupcu (etil acetat/heksan) čime se dobivaju naslovni spojevi.

30 Općeniti postupak B

- Otopina *terc*-butil estera (2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il)-karbamske kiseline (kao što je, na primjer, Primjer 14), pirolidinskog bočnog lanca (2 ekv.), te trietilamina (10 ekv.) miješa se u dimetil sulfoksidu ili acetonitrilu (3 ml) na 80 °C tijekom 48 sati. Nakon hlađenja do sobne temperature, reakcijska smjesa razrijedi se etil acetatom i ispere 35 zasićenim NaHCO₃, vodom, te otopinom soli. Organski sloj suši se na MgSO₄, filtrira, te ukoncentrira. Nastali ostatak pročišćava se pomoću flash kromatografije na stupcu (etil acetat/heksan) čime se dobivaju naslovni spojevi.

Općeniti postupak C

- 40 U otopinu *terc*-butil estera C-6- i/ili C-8-halogenirane-(2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il)-karbamske kiseline u etanolu i tetrahidrofuranu doda se trietilamin i 20% paladija na ugljiku. Vodik se uvodi u reakcijsku smjesu uz visoki tlak tijekom nekoliko dana, tada se reakcijska smjesa filtrira preko Celita, ispere etanolom, te se spojeni filtrati ukoncentriraju uz podtlak i pročišćavaju pomoću flash kromatografije na stupcu (etil acetat/heksan) čime se dobivaju 45 naslovni spojevi.

Općeniti postupak D

- Suspenzija *terc*-butil estera benzoilhidrazinkarboksilne kiseline (iz Primjera 7) i trietilamina (10 ekv.) miješa se u bezvodnom tetrahidrofuranu tijekom 5 minuta. Doda se fosgen (20% otopina u toluenu, 2 ekv.) u jedan dio suspenzije. 50 Reakcijska smjesa zagrijava se na 60 °C tijekom 4,5 sata, ohladi do sobne temperature, izlije u zasićenu otopinu NaHCO₃, te ekstrahira kloroformom. Spojeni organski ekstrakti isperu se vodom, otopinom soli, te tada suše na Na₂SO₄, filtriraju, te ukoncentriraju uz podtlak. Nastali ostatak pročišćava se flash kromatografijom na stupcu (1:1 etil acetat/heksan) čime se dobivaju naslovni spojevi.

55 Općeniti postupak E

- Odgovarajuće supstituirani pirolidin (1,5-2 ekv.), 3-dibenzilamino-6,7-difluoro-1-supstituirani-1H-kinazolin-2,4-dion (Primjer 16) (1 ekv.), te trietilamin (10 ekv.) pomiješaju se u acetonitrilu i zagrijavaju uz povrat tijekom 72 sata. Otopina se ohladi, ukoncentrira, te ponovno otopi u kloroformu. Organska otopina ispere se s 1,0 N kloridnom 60 kiselinom, zasićenim NaHCO₃, otopinom soli, te suši na magnezijevom sulfatu. Otopina se ukoncentrira čime se dobivaju naslovni spojevi.

Općeniti postupak F

Otopina *tert*-butil estera (2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il)-karbamske kiseline (kao što je na primjer, Primjer 14), pirolidinskog bočnog lanca (2 ekv.), te trietilamina (10 ekv.) miješa se u dimetil sulfoksidu ili acetonitrilu (3 ml) na 80 °C tijekom 20 to 40 sati. Nakon hlađenja do sobne temperature, reakcijska smjesa razrijedi se etil acetatom i ispere zasićenim NaHCO₃, vodom, te otopinom soli. Organski sloj suši se na MgSO₄, filtrira, te ukoncentrira. Nastali ostatak ponovno se otopi u metilen kloridu i tada tretira di-*tert*-butil dikarbonatom (2 ekv.). Nakon 1 sata, reakcijska se smjesa ukoncentrira i produkt pročišćava pomoću flash kromatografije na stupcu (etilacetat/heksan) čime nastaju naslovni spojevi.

Slijedeći spojevi sintetiziraju se prema Općenitim postupcima A-F iz Primjera 8:

(a) *tert*-butil ester {7-[3-(*tert*-butoksikarbonilaminometil)-pirolidin-1-il]-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il}-karbamske kiseline (MS CI: m/z 568 (MH⁺)) iz *tert*-butil estera N'-{4-[3-(*tert*-butoksikarbonilaminometil)-pirolidin-1-il]-3-kloro-2-ciklopropilamino-5-fluorobenzoil}-hidrazinkarboksilne kiseline (Primjer 18a) (Općeniti postupak A)

(b) *tert*-butil ester 7-[4-(*tert*-butoksikarbonilpiperazin-1-il)-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il]-karbamske kiseline (MS CI: m/z 554 (MH⁺)) iz *tert*-butil estera N'-4-[4-(*tert*-butoksikarbonilpiperazin-1-il)-3-kloro-2-ciklopropilamino-5-fluorobenzoil] hidrazinkarboksilne kiseline (Primjer 18b) (Općeniti postupak A).

(c) *tert*-butil ester {7-[3-(*tert*-butoksikarbonilaminometil)-3-metilpirolidin-1-il]-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il}-karbamske kiseline (MS CI: m/z 582 (MH⁺)) iz *tert*-butil estera N'-{4-[3-(*tert*-butoksikarbonilaminometil)-3-metilpirolidin-1-il]-3-kloro-2-ciklopropilamino-5-fluorobenzoil}-hidrazinkarboksilne kiseline (Primjer 18c) (Općeniti postupak A).

(d) *tert*-butil ester [7-(6-*tert*-butoksikarbonilamino-3-azabicyklo[3.1.0]-heks-3-il)-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il]-karbamske kiseline (MS CI: m/z 566 (MH⁺)) iz *tert*-butil estera N'-[4-(6-*tert*-butoksikarbonilamino-3-azabicyklo[3.1.0]-heks-3-il)-3-kloro-2-ciklopropilamino-5-fluorobenzoil]-hidrazinkarboksilne kiseline (Primjer 18d) (Općeniti postupak A).

(e) *tert*-butil ester {7-[(S)-3-(*tert*-butoksikarbonil-N-metilamino)-pirolidin-1-il]-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il}-karbamske kiseline (MS CI: m/z 568 (MH⁺)) iz *tert*-butil estera N'-{4-[(S)-3-(*tert*-butoksikarbonil-N-metilamino)-pirolidin-1-il]-3-kloro-2-ciklopropilamino-5-fluoro-benzoil}-hidrazinkarboksilne kiseline (Primjer 18e) (Općeniti postupak A).

(f) *tert*-butil ester {7-[(S)-3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-8-kloro-1-(2,4-difluoroanilino)-6-fluoro-1,4-dihidro-2,4-diokso-2H-kinazolin-3-il}-karbamske kiseline (¹H NMR (CDCl₃): δ 7,45-7,38 (m, 1H), 6,97-6,81 (m, 1H), 6,73-6,66 (m, 1H), 6,54-6,42 (m, 1H), 4,90-4,81 (bs, 1H), 4,31-4,21 (bs, 1H), 3,86-3,36 (m, 4H), 2,32-2,04 (m, 1H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,61 (s, 9H), 1,45 (s, 9H)) iz *tert*-butil estera N'-{4-[(S)-3-(*tert*-butoksikarbonil-N-amino)-pirolidin-1-il]-3-kloro-2-(2,4-difluoroanilino)-5-fluorobenzoil}-hidrazinkarboksilne kiseline (Primjer 18f) (Općeniti postupak A).

(g) *tert*-butil ester 7-[(S)-3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropilamino-6,8-difluoro-1,4-dihidro-2,4-diokso-2H-kinazolin-3-il}-karbamske kiseline (¹H NMR (CDCl₃): δ 7,54 (dd, 1H), 6,67 (bs, 1H), 4,79-4,68 (bs, 1H), 4,39-4,23 (m, 1H), 4,10-3,65 (m, 3H), 3,58-3,45 (m, 1H), 3,37-3,25 (m, 1H), 2,30-2,11 (m, 1H), 2,03-1,86 (m, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,47 (s, 9H), 1,20-1,12 (m, 2H), 0,83-0,74 (bs, 2H)) iz *tert*-butil estera N'-{4-[(S)-3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-2-ciklopropilamino-3,5-difluorobenzoil}-hidrazinkarboksilne kiseline (Primjer 5g) (Općeniti postupak A).

(h) *tert*-butil ester {7-[(S)-3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropilamino-5,8-difluoro-1,4-dihidro-2,4-diokso-2H-kinazolin-3-il}-karbamske kiseline (MS CI: m/z 538 (M⁺)) iz *tert*-butil estera N'-{4-[(S)-3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-2-ciklopropilamino-3,6-difluorobenzoil}-hidrazinkarboksilne kiseline (Primjer 5h) (Općeniti postupak A).

(i) *tert*-butil ester {7-[(S)-3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-1,4-dihidro-2,4-diokso-5,6,8-trifluoro-2H-kinazolin-3-il}-karbamske kiseline (MS CI: m/z 556 (MH⁺)) iz *tert*-butil ester N'-{4-[(S)-3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-2-ciklopropilamino-3,5,6-trifluorobenzoil}-hidrazinkarboksilne kiseline (Primjer 5i) (Općeniti postupak A)

(j) *tert*-butil ester {7-[3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il}-karbamske kiseline (MS CI: m/z 552 (MH+)) iz *tert*-butil estera N'-{4-[(S)-3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-3-kloro-2-ciklopropilamino-5-fluoro-benzoil}-hidrazinkarboksilne (Primjer 5j) (Općeniti postupak A).

(k) *tert*-butil ester [7-(3-hidroksimetilpirolidin-1-il)-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il]-karbamske kiseline (MS CI: m/z 467 (MH+)) iz *tert*-butil estera (8-kloro-1-ciklopropil-6,7-difluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il)-karbamske kiseline (Primjer 14) i 3-hidroksimetilpirolidina (Roussi G., Zhang J., *Tetrahedron Lett.*, 1988; 29 (28): 3481-3482) (Općeniti postupak B).

(l) *tert*-butil ester {7-[3-(*tert*-butoksikarbonilaminoetil)-pirolidin-1-il]-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il}-karbamske kiseline (MS CI: m/z 580 (MH+)) iz *tert*-butil estera (8-kloro-1-ciklopropil-6,7-difluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il)-karbamske kiseline (Primjer 14) i 3-(*tert*-butoksikarbonilaminoetil)-pirolidina (Antonsson K. T., Bylund R. E., Gustafsson N. D., Nilsson N. O. I. WO 9429336) (Općeniti postupak B).

(m) *tert*-butil ester [7-(7-*tert*-butoksikarbonilamino-5-azaspiro[2.4]-hept-5-il)-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il]-karbamske kiseline (MS CI: m/z 580 (MH+)) iz *tert*-butil estera N'-[(S)-4-(7-*tert*-butoksikarbonilamino-5-azaspiro[2.4]-hept-5-il)-3-kloro-2-ciklopropilamino-5-fluorobenzoil]-hidrazinkarboksilne kiseline (Primjer 18g) (Općeniti postupak A).

(n) *tert*-butil ester {7-[(R)-3-(1-*tert*-butoksikarbonilamino-1-metiletil)-pirolidin-1-il]-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il}-karbamske kiseline (MS CI: m/z 596 (MH+)) iz *tert*-butil estera N'-{4-[(R)-3-(1-*tert*-butoksikarbonilamino-1-metiletil)-pirolidin-1-il]-3-kloro-2-ciklopropilamino-5-fluorobenzoil}-hidrazinkarboksilne kiseline (Primjer 71) (Općeniti postupak A).

(o) *tert*-butil ester {7-[3-(*tert*-butoksikarbonilaminometil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il}-karbamske kiseline (MS CI: m/z 534 (MH+)) iz *tert*-butil estera {7-[3-(*tert*-butoksikarbonilaminometil)-pirolidin-1-il]-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il}-karbamske kiseline (Primjer 8a) (Općeniti postupak C).

(p) *tert*-butil ester [7-(pirolidin-1-il)-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il]-karbamske kiseline (MS CI: m/z 437 (MH+)) uporabom *tert*-butil estera N'-[4-(pirolidin-1-il)-3-kloro-2-ciklopropilamino-5-fluoro-benzoil]-hidrazinkarboksilne (Primjer 18h) (Općeniti postupak A).

(q) *tert*-butil ester {7-[3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-8-kloro-6-fluoro-1-izopropil-2,4-diokso-6-fluoro-2H-kinazolin-3-il}-karbamske kiseline (MS EI: m/z 530 (M+)) uporabom *tert*-butil estera N'-{4-[3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-3-kloro-5-fluoro-2-izopropilaminobenzoil}-hidrazinkarboksilne kiseline (Primjer 18i) (Općeniti postupak A).

(r) *tert*-butil ester {7-[3-(*tert*-Butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-1-sek-butil-8-kloro-6-fluoro-2,4-diokso-2H-kinazolin-3-il}-karbamske kiseline (MS EI: m/z 570 (MH+)) uporabom *tert*-butil estera N'-{4-[3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-2-sek-butilamino-3-kloro-5-fluorobenzoil}-hidrazinkarboksilne kiseline (Primjer 7o) (Općeniti postupak A).

(s) *tert*-butil ester {7-[3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il}-karbamske kiseline (MS EI: m/z 550 (MH+)) uporabom *tert*-butil estera N'-{4-[3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-2-ciklopropilamino-5-fluoro-3-metoksibenzoil}-hidrazinkarboksilne kiseline (Primjer 7p) (Općeniti postupak D).

(t) *tert*-butil ester {7-[3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-8-kloro-1-ciklobutilamino-6-fluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il}-karbamske kiseline (MS EI: m/z 568 (MH+)) uporabom *tert*-butil estera N'-{4-[3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-2-ciklobutilamino-5-fluorobenzoil}-hidrazinkarboksilne kiseline (Primjer 7q) (Općeniti postupak A).

(u) *tert*-butil ester {7-[3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-fluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il}-karbamske kiseline (MS EI: m/z 520 (MH+)) uporabom *tert*-butil estera N'-{4-[3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-2-ciklopropilamino-3-fluorobenzoil}-hidrazinkarboksilne kiseline (Primjer 7r) (Općeniti postupak D).

- (v) *tert*-butil ester {7-[3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-6-kloro-1-ciklopropil-8-fluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il}-karbamske kiseline (¹H NMR (CDCl₃): δ 7,36 (d, 1H), 6,64 (bs, 1H), 4,86-4,80 (bd, 1H), 4,31-4,25 (m, 1H), 3,81-3,66 (m, 2H), 3,51-3,31 (m, 2H), 3,02-2,97 (m, 1H), 2,32-2,22 (m, 1H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,63 (s, 9H), 1,46 (s, 9H), 0,77-0,73 (m, 2H), 0,63-0,57 (bs, 2H)) uporabom *tert*-butil estera N'-4-[3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-5-kloro-2-ciklopropilamino-3-fluorobenzoil}-hidrazinkarboksilne kiseline (Primjer 7s) (Općeniti postupak D).
- (w) *tert*-butil ester [(S)-1-(1-ciklopropilmetil-3-dibenzilamino-6-fluoro-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-pirolidin-3-il]-karbamske kiseline (MS CI, m/z 614 (MH⁺)) uporabom 3-dibenzilamino-6,7-difluoro-1-ciklopropilmetil-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 17a) i *tert*-butil estera (S)-pirolidin-3-ilkarbamske kiseline (Općeniti postupak E).
- (x) *tert*-butil ester {1-[(R)-1-(ciklopropilmetil-3-dibenzilamino-6-fluoro-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-pirolidin-3-il]-1-metiletil}-karbamske kiseline (MS CI: m/z 656 (MH⁺)) uporabom 3-dibenzilamino-6,7-difluoro-1-ciklopropilmetil-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 17a) i (R)-3-(1-*tert*-butoksikarbonilamino-1-metiletil)-pirolidina (Općeniti postupak E).
- (y) *tert*-butil ester [(S)-1-(3-dibenzilamino-1-etil-6-fluoro-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-pirolidin-3-il]-karbamske kiseline (t.t. 104-106 °C, MS CI: m/z 588 (MH⁺)) uporabom 3-dibenzilamino-6,7-difluoro-1-etil-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 17b) i *tert*-butil estera (S)-pirolidin-3-ilkarbamske kiseline (Općeniti postupak E).
- (z) *tert*-butil ester [(R)-1-(3-dibenzilamino-1-etil-6-fluoro-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-1-metil-1-pirolidin-3-iletetil]-karbamske kiseline (MS CI: m/z 630 (MH⁺)) uporabom 3-dibenzilamino-6,7-difluoro-1-etil-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 17b) i (R)-1-(1-*tert*-butoksikarbonilamino-1-metiletil)-pirolidina (Općeniti postupak E).
- (aa) *tert*-butil ester [7-(3-*tert*-butoksikarbonilaminopirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il]-karbamske kiseline ([MS ES, MH⁺] m/z 534) uporabom *tert*-butil estera N'-[4-(3-*tert*-butoksikarbonilamino-pirolidin-1-il)-2-ciklopropilamino-5-fluoro-3-metilbenzoil]-hidrazinkarboksilne kiseline (Primjer 7t) (Općeniti postupak D).
- (bb) *tert*-butil ester {7-[3-(*tert*-butoksikarbonilaminometil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il}-karbamske kiseline ([MS ES, MH⁺] m/z 548) uporabom *tert*-butil estera N'-[4-[3-(*tert*-butoksikarbonilaminometil)-pirolidin-1-il]-2-ciklopropilamino-5-fluoro-3-metilbenzoil]-hidrazinkarboksilne kiseline (Primjer 7u) (Općeniti postupak D).
- (cc) *tert*-butil ester [7-(3-*tert*-butoksikarbonilaminopirolidin-1-il)-1-ciklopropil-8-fluoro-6-metoksi-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il]-karbamske kiseline ([MS ES, MH⁺] m/z 551) uporabom *tert*-butil estera N'-[4-(3-*tert*-butoksikarbonilaminopirolidin-1-il)-2-ciklopropilamino-3-fluoro-5-metoksibenzoil]-hidrazinkarboksilne kiseline (Primjer 7v) (Općeniti postupak D).
- (dd) *tert*-butil ester {7-[3-(*tert*-butoksikarbonilaminometil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il}-karbamske kiseline ([MS ES, MH⁺] m/z 565) uporabom *tert*-butil estera N'-[4-[3-(*tert*-butoksikarbonilaminometil)-pirolidin-1-il]-2-ciklopropilamino-5-fluoro-3-metoksibenzoil]-hidrazinkarboksilne kiseline (Primjer 7w) (Općeniti postupak D).
- (ee) *tert*-butil ester [7-(3-*tert*-butoksikarbonilaminopirolidin-1-il)-1-ciklopropil-8-etoksi-6-fluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il]-karbamske kiseline ([MS ES, MH⁺] m/z 565) iz *tert*-butil estera N'-[4-(3-*tert*-butoksikarbonilamino-pirolidin-1-il)-2-ciklopropilamino-3-etoksi-5-fluorobenzoil]-hidrazinkarboksilne kiseline (Primjer 7cc) (Općeniti postupak A).
- (ff) *tert*-butil ester [7-(3-*tert*-butoksikarbonilaminopirolidin-1-il)-8-cijano-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il]-karbamske kiseline ([MS ES, MH⁺] m/z 545) iz *tert*-butil estera N'-[3-(benziloksiiminometil)-4-(3-*tert*-butoksikarbonilaminopirolidin-1-il)-2-ciklopropilamino-5-fluoro-benzoil]-hidrazinkarboksilne kiseline (Primjer 7x) (Općeniti postupak A).
- (gg) *tert*-butil ester [8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-7-(3-[1,2,3-triazol]-1-il)-pirolidin-1-il]-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il]-karbamske kiseline (¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7,96 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,29 (d, 1H), 6,26 (bs, 1H), 5,51-5,39 (m, 1H), 4,17-4,07 (m, 1H), 3,99-3,88 (m, 1H), 3,71-3,66 (m, 1H), 3,57-3,45 (m, 1H), 3,15-3,05 (m, 1H), 2,74-2,60 (m, 1H), 2,44-2,32 (m, 1H), 1,64 (s, 9H), 0,76-0,49 (m, 4H)) iz *tert*-butil estera N'-[3-kloro-2-ciklopropilamino-5-fluoro-4-(3-[1,2,3-triazol]-1-il)-pirolidin-1-il]-benzoil]-hidrazinkarboksilne kiseline (Primjer 7y) (Općeniti postupak A).

(hh) *tert*-butil ester [7-(3-karbamoilpiperidin-1-il)-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il]-karbamske kiseline (MS CI: m/z 496 (MH⁺)) iz *tert*-butil estera (8-kloro-1-ciklopropil-6,7-difluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il)-karbamske kiseline (Primjer 14) i 3-karbamoil-piperidina (Općeniti postupak B).

(ii) *tert*-butil ester {7-[(trans-3-(*tert*-butoksikarbonilaminometil)-4-trifluorometil-pirolidin-1-il]-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il]-karbamske kiseline (MS CI: m/z 635 (M⁺)) *tert*-butil ester (iz (8-kloro-1-ciklopropil-6,7-difluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il)-karbamske kiseline Primjer 14) i trans-3-(*tert*-butoksikarbonilaminometil)-4-trifluorometilpirolidina (Li Q., Wang W., Berst K. B., Claiborne A., Hasvold L., Raye K., Tufano M., i suradnici, *J. Med. Chem. Lett.*, 1998; 8 [15]: 1953-1958) (Općeniti postupak B).

(jj) *tert*-butil ester 8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-7-{3-[(2,2,2-trifluoroetilamino)-metil]-pirolidin-1-il}-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il]-karbamske kiseline (MS CI: m/z 548 (M⁺)) *tert*-butil estera uporabom (8-kloro-1-ciklopropil-6,7-difluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il)-karbamske kiseline (Primjer 14) i t-butil estera {3-[(2,2,2-trifluoroetilamino)-metil]-pirolidin-1-il}-karbamske kiseline (Domagala J. M., Mich T. F., Sanchez J. P. US 5097032) (Općeniti postupak B).

(kk) *tert*-butil ester [8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-7-(5-metilheksahidro-pirol[3,4-c]pirol-2-il)-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il]-karbamske kiseline (MS CI: m/z 494 (MH⁺)) uporabom *tert*-butil estera (8-kloro-1-ciklopropil-6,7-difluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il)-karbamske kiseline (Primjer 14) i 5-metiloktahidropirol[3,4-c]-pirola (Ohnmacht C.J. Jr., Draper C.W., Dedinas R. F., Loftus P., Wong J. J., *J. Heterocycl. Chem.*, 1983; 20 [2]: 321-329) (Općeniti postupak B).

(ll) *tert*-butil ester [8-kloro-1-ciklopropil-7-(2,7-diazaspiro[4.4]-non-2-il)-6-fluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il]-karbamske kiseline (MS CI: m/z 494 (MH⁺)) iz *tert*-butil estera (8-kloro-1-ciklopropil-6,7-difluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il)-karbamske kiseline (Primjer 14) i *tert*-butil estera (2,7-diaza-spiro[4.4]-non-2-il)-karbamske kiseline (Culbertson T. P., Sanchez J. P., Gambino L., Sesnie J. A., *J. Med. Chem.*, 1990; 33 (8): 2270-2275) (Općeniti postupak B).

(mm) *tert*-butil ester (7-[3-benzil-3-(*tert*-butoksikarbonilaminometil)-pirolidin-1-il]-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il]-karbamske kiseline (MS CI: m/z 658 (MH⁺)) uporabom *tert*-butil estera (8-kloro-1-ciklopropil-6,7-difluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il)-karbamske kiseline (Primjer 14) i *tert*-butil estera (3-benzilpirolidin-3-ilmetil)-karbamske kiseline (Primjer A7o) (Općeniti postupak B).

(nn) *tert*-butil ester {7-[(R)-3-((S)-1-*tert*-butoksikarbonilaminoetil)-pirolidin-1-il]-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il]-karbamske kiseline ((MS CI: m/z 582 (MH⁺)) iz *tert*-butil estera (8-kloro-1-ciklopropil-6,7-difluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il)-karbamske kiseline (Primjer 14) i *tert*-butil estera (R)-(S)-1-pirolidin-3-iletal)-karbamske kiseline (Johnson D. R., Szotek D. L., Domagala J. M., Stickney T. M., Michel A., Kampf J. W., *J. Heterocycl. Chem.*, 1992; 29 [6]: 1481-1488) (Općeniti postupak B).

(oo) *tert*-butil ester [8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-7-(3-hidroksiiminopirolidin-il)-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il]-karbamske kiseline (MS CI: m/z 469 (MH⁺)) iz *tert*-butil estera (8-kloro-1-ciklopropil-6,7-difluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il)-karbamske kiseline (Primjer 14) i pirolidin-3-on oksima (Primjer A7) (Općeniti postupak B).

(pp) *tert*-butil ester [7-trans-(3-*tert*-butoksikarbonilamino-4-trifluorometilpirolidin-1-il)-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il]-karbamske kiseline (MS CI: m/z 622 (MH⁺)) iz *tert*-butil estera (8-kloro-1-ciklopropil-6,7-difluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il)-karbamske kiseline (Primjer 14) i *tert*-butil estera trans-(4-trifluorometilpirolidin-3-il)-karbamske kiseline (Fukui H., Shibata T., Naito T. Nakano J., Maejima T., Senda H., Iwatani W., i suradnici, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1998; 8 [20]: 2833-2838) (Općeniti postupak B).

(qq) *tert*-butil ester (7-{(R)-3-(S)-1-(*tert*-butoksikarbonilmetilamino)-etil}-pirolidin-1-il)-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il]-karbamske kiseline (MS CI: m/z 596 (MH⁺)) iz *tert*-butil estera (8-kloro-1-ciklopropil-6,7-difluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il)-karbamske kiseline (Primjer 14) i (R)-3-((S)-1-metilaminoetil)-pirolidina (*J. Het. Chem.*, 1992; 29: 1481) (Općeniti postupak F).

(rr) *tert*-butil ester trans-[7-((3-*tert*-butoksikarbonilamino-4-fenilpirolidin-1-il)-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il]-karbamske kiseline (MS CI: m/z 630 (MH⁺)) *tert*-butil estera uporabom (8-kloro-1-ciklopropil-6,7-difluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il)-karbamske kiseline (Primjer 14) i *tert*-butil estera trans-4-fenilpirolidin-3-ilamin karbamske kiseline (Buesh R. A., Domagala J. M., Laborde E., Sescic J. C., *J. Med. Chem.*, 1993; 36 [26]: 4139-4151) (Općeniti postupak B).

(ss) *terc*-butil ester trans-{7-[3-*terc*-butoksikarbonilamino-4-(4-hidroksifenil)-pirolidin-1-il]-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il}-karbamske kiseline (MS: 71/Z 646 (MH⁺)) uporabom *terc*-butil estera (8-kloro-1-ciklopropil-6,7-difluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il)-karbamske kiseline (Primjer 14) i *terc*-butil estera trans-4-(4-hidroksifenil)-pirolidin-3-ilamin karbamske kiseline (Bucsh R. A., Domagala J. M., Laborde E., Sesnie J. C., *J. Med. Chem.*, 1993; 36 [26]: 4139-4151) (Općeniti postupak B).

(tt) *terc*-butil ester {7-[3-(-Butoksikarbonilaminometil) piperidin-1-il]-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il}-karbamske kiseline (MS CI: m/z 580 (M⁺)) uporabom *terc*-butil estera (8-kloro-1-ciklopropil-6,7-difluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il)-karbamske kiseline (Primjer 14) i (piperidin-3-ilmetil)-karbamske kiseline *terc*-butil ester (Općeniti postupak B).

(uu) *terc*-butil ester (7-{3-[(*terc*-butoksikarbonilizopropilamino)-metil]-pirolidin-1-il}-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il)-karbamske kiseline (MS CI: m/z 608 (M⁺)) iz *terc*-butil estera (8-kloro-1-ciklopropil-6,7-difluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il)-karbamske kiseline (Primjer 14) i 3-(izopropilaminometil)-pirolidina (Domagala i suradnici, *J Med Chem.*, 1994; 3889-3901) (Općeniti postupak F).

(vv) *terc*-butil ester {7-[3-(*terc*-butoksikarbonilaminometil)-pirolidin-1-il]-6,8-dikloro-1-ciklopropil-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il}-karbamske kiseline (MS CI: m/z 584 (MH⁺)) iz *terc*-butil estera (8-kloro-1-ciklopropil-6,7-difluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il)-karbamske kiseline (Primjer 14) i *terc*-butil estera (pirolidin-3-ilmetil)-karbamske kiseline (Općeniti postupak B).

(ww) *terc*-butil ester [7-(3-*terc*-butoksikarbonilamino-3-fenilpirolidin-1-il)-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il]-karbamske kiseline (¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7,68 (d, 1H), 7,50-7,29 (m, 5H), 6,72 (s, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,18-3,85 (m, 3H), 3,78-3,52 (m, 2H), 2,70 (s, 1H), 2,58-2,39 (m, 1H), 1,62-0,62 (m, 22H)) iz *terc*-butil estera (8-kloro-1-ciklopropil-6,7-difluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il)-karbamske kiseline (Primjer 14) i *terc*-butil estera (3-fenilpirolidin-3-il)-karbamske kiseline (Primjer A30) uporabom Općenitog postupka B.

(xx) *terc*-butil ester {7-[3-(*terc*-butoksikarbonilaminometil)-4-metilpirolidin-1-il]-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il}-karbamske kiseline (MS ES: m/z 582 (MH⁺)) iz *terc*-butil estera (8-kloro-1-ciklopropil-6,7-difluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il)-karbamske kiseline (Primjer 14) i *terc*-butil estera trans-(4-metilpirolidin-3-il)-karbamske kiseline (Kuniyoshi M., Seigo S., Keiji H., Takayoshi I., *Eur. Pat. Appl.*, 1987, EP 208210) uporabom Općenitog postupka F.

PRIMJER 9

Uklanjanje zaštitne skupine s kinazolin-2,4diona

Općeniti postupak A

Plinoviti klorovodik uvodi se u obliku mjehurića u dietil eter (ili diklormetan ili diklorethan) tijekom 15 minuta. Nastala se otopina tada ohladi do 0 °C i doda se u otopinu *terc*-butil estera 2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il}-karbamske kiseline (Primjer 6), reakcijska se smjesa polako zagrijava do sobne temperature. Nakon 30 sati, talog se odfiltrira, ispere eterom (ili diklormetanom ili diklorethanom) i heksanom, te suši uz podtlak čime nastaje hidrokloridna sol željenog amina u obliku krutine kojem je uklonjena zaštita.

Općeniti postupak B

Spoj se otopi u trifluorooctenoj kiselini i miješa na 0 °C tijekom 3 to 8 sati. Kiselina se ukloni pomoću upuhivanja komprimiranog zraka preko otopine, ili se ukoncentrira uz podtlak. Ostatak se dvaput upari uz etanol i suši uz podtlak čime nastaje trifluoroacetatna sol naslovnog spoja u obliku krutine.

Općeniti postupak C

Terc-butil ester 3-dibenzilamino-6-fluoro-1-supstituirane-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-pirolidin-3-il}-karbamske kiseline i 20% Pd/C (kat.) pomiješaju se u metanolu i miješaju uz tlak vodika od 50 psi tijekom 22,5 sata. Suspenzija se filtrira preko Celita i ukoncentrira. Ostatak se pročišćava kromatografijom (SiO₂, CHCl₃) čime nastaje krutina. Krutina se tada otopi u metilen kloridu, ohladi do 0 °C, te se HCl plin propušta preko otopine tijekom 10 minuta. Suspenzija se miješa tijekom 2 sata i ukoncentrira čime je dobiven naslovni spoj.

Općeniti postupak D

Plinoviti klorovodik uvodi se u obliku mjehurića u otopinu supstrata u dietil eteru, te se otopina miješa tijekom 2 sata. Otapalo se ukloni uz sniženi tlak čime je dobiven željeni naslovni spoj u obliku krutine.

Općeniti postupak E

Otopina supstrata u etanolu tretira se otopinom etanola zasićene s plinovitim klorovodikom. Reakcijska smjesa miješa se na sobnoj temperaturi tijekom 18 sati, te se otapalo ukloni uz podtlak. Ostatak se otopi u vodi, filtrira preko staklene vune da bi se razbistrio, te liofilizira. Ostatak krutine triturira se eterom, filtrira, ispere eterom i suši uz podtlak.

Općeniti postupak F

Otopina 3-amino-7-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-pirido[2,3d]-pirimidin-2,4-diona (Primjer 24b), 1,2 ekv. bočnog lanca heterocikličkog amina, te 1:3 N,N-diizopropiletilamin/acetonitril zagrijavaju se na 50 °C tijekom 18 sati. Reakcijska smjesa razrijedi se vodom, ohladi do 0 °C, te se krutina ukloni filtriranjem, ispere s 50% vodene otopine acetonitrila, te suši uz podtlak čime nastaje krutina koja se otopi u etanolu i tretira otopinom etanola zasićenom plinovitim klorovodikom. Smjesa se tada miješa na sobnoj temperaturi tijekom 18 sati. Otapalo se ukloni uz podtlak i ostatak se triturira iz etera. Krutina se ukloni filtriranjem, ispere eterom i suši uz podtlak.

Slijedeći spojevi sintetiziraju se prema Općenitim postupcima A-F iz Primjera 9:

(a) 3-amino-7-(3-aminometilpirolidin-1-il)-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 1**) (t.t. 153-155 °C, MS CI: m/z 368 (MH⁺)) iz *tert*-butil estera 7-[3-(*tert*-butoksikarbonilamino-metil)-pirolidin-1-il]-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il}-karbamske kiseline (Primjer 8a) uporabom Općenitog postupka A.

(b) 3-amino-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-7-piperazin-1-il-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 2**) (t.t. 156-159 °C, MS CI: m/z 354 (MH⁺)) iz *tert*-butil estera 7-[4-(*tert*-butoksikarbonilpiperazin-1-il)-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il]-karbamske kiseline (Primjer 8b) uporabom Općenitog postupka A.

(c) 3-amino-7-[3-(aminometil)-3-metilpirolidin-1-il]-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 3**) (t.t. 166-168 °C, MS CI: m/z 382 (MH⁺)) iz *tert*-butil estera {7-[3-(*tert*-butoksikarbonilamino-metil)-3-metilpirolidin-1-il]-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il}-karbamske kiseline (Primjer 8c) uporabom Općenitog postupka A.

(d) 3-amino-7-(6-amino-3-aza-biciklo[3.1.0]-heks-3-il)-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 4**) (t.t. 111-114 °C, MS CI: m/z 366 (MH⁺)) iz *tert*-butil estera [7-(6-*tert*-butoksikarbonilamino-3-azabicyklo[3.1.0]-heks-3-il)-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il]-karbamske kiseline (Primjer 8d) uporabom Općenitog postupka A.

(e) 3-amino-7-((S)-3-N-metilaminopirrolidin-1-il)-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 5**) (t.t. 118-120 °C, MS CI: m/z 368 (MH⁺)) iz *tert*-butil estera {7-[(S)-3-(*tert*-butoksikarbonil-N-metilamino)-pirolidin-1-il]-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il}-karbamske kiseline (Primjer 8e) uporabom Općenitog postupka A.

(f) 3-amino-7-((S)-3-aminopirrolidin-1-il)-8-kloro-1-(2,4-difluoroanilino)-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 6**) (t.t. 184-186 °C, MS CI: m/z 427 (MH⁺)) iz *tert*-butil estera {7-[(S)-3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-8-kloro-1-(2,4-difluoroanilino)-6-fluoro-1,4-dihidro-2,4-diokso-2H-kinazolin-3-il}-karbamske kiseline (Primjer 8f) uporabom Općenitog postupka A.

(g) 3-amino-7-[(S)-3-aminopirrolidin-1-il]-1-ciklopropilamino-6,8-difluoro-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 7**) (t.t. 288 °C (dec.), MS EI: m/z 338 (M⁺)) iz *tert*-butil estera 7-[(S)-3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropilamino-6,8-difluoro-1,4-dihidro-2,4-diokso-2H-kinazolin-3-il}-karbamske kiseline (Primjer 8g) uporabom Općenitog postupka A.

(h) 3-amino-7-[(S)-3-aminopirrolidin-1-il]-1-ciklopropilamino-5,8-difluoro-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 8**) (t.t. 338 °C (dec), MS EI: m/z 338 (M⁺)) iz *tert*-butil estera {7-[(S)-3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropilamino-5,8-difluoro-1,4-dihidro-2,4-diokso-2H-kinazolin-3-il}-karbamske kiseline (Primjer 8h) uporabom Općenitog postupka A.

(i) 3-amino-7-((S)-3-aminopirolidin-1-il)-1-ciklopropil-5,6,8-trifluoro-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 9**) (t.t. 271 °C (dec.), MS CI: m/z 356 (MH⁺)) iz *terc*-butil estera {7-[(S)-3-(*terc*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-1,4-dihidro-2,4-diokso-5,6,8-trifluoro-2H-kinazolin-3-il}-karbamske kiseline (Primjer 8i) uporabom Općenitog postupka A.

(j) 3-amino-7-(3-aminopirolidin-1-il)-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 10**) (t.t. 134-136 °C, MS CI: m/z 354 (MH⁺)) iz *terc*-butil estera {7-[3-(-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il}-karbamske kiseline (Primjer 8a) uporabom Općenitog postupka A.

(k) 7-((S)-3-aminopirolidin-1-il)-1-ciklopropil-3,5-diamino-6,8-difluoro-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 11**) (t.t. 215-218 °C (dec.), MS EI: 352 (M⁺)) iz *terc*-butil estera {5-amino-7-[(S)-3-(*terc*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-2,4-diokso-2H-kinazolin-3-il}-karbamske kiseline (Primjer 12) uporabom Postupka A.

(l) 3-amino-7-(3-hidroksimetilpirolidin-1-il)-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-4-dion hidroklorid (**Spoj 12**) (t.t. 78-80 °C, MS CI: m/z 369 (MH⁺)) iz *terc*-butil estera [7-(3-hidroksimetilpirolidin-1-il)-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il]-karbamske kiseline (Primjer 8k) uporabom Postupka A.

(m) 3-amino-7-(3-aminoetilpirolidin-1-il)-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 13**) (t.t. 158-160 °C, MS CI: m/z 382 (MH⁺)) iz *terc*-butil estera {7-[3-(-butoksikarbonilamino- etil)-pirolidin-1-il]-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il}-karbamske kiseline (Primjer 8l) uporabom Postupka A.

(n) 3-amino-7-((S)-7-amino-5-azaspiro[2.4]-hept-5-il)-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 14**) (t.t. 177-179 °C, MS CI: m/z 380 (MH⁺)) iz *terc*-butil estera [7-(7-*terc*-butoksikarbonilamino-5-azaspiro[2.4]-hept-5-il)-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il]-karbamske kiseline (Primjer 8m) uporabom Općenitog postupka A.

(o) 3-amino-7-[(R)-3-(1-amino-1-metiletil)-pirolidin-1-il]-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 15**) (t.t. 117-120 °C, MS CI: m/z 396 (MH⁺)) iz *terc*-butil estera {7-[(R)-3-(1-*terc*-butoksikarbonilamino-1-metiletil)-pirolidin-1-il]-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il}-karbamske kiseline (Primjer 8n) uporabom Općenitog postupka A.

(p) 3-amino-7-(3-aminometilpirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 16**) (t.t. 170-172 °C, MS CI: m/z 334 (MH⁺)) iz *terc*-butil estera {7-[3-(*terc*-butoksikarbonilamino-metil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il}-karbamske kiseline (Primjer 8o) uporabom Općenitog postupka A.

(q) 3-amino-7-(pirolidin-1-il)-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 17**) (t.t. 96-98 °C, MS CI: m/z 339 (MH⁺)) iz *terc*-butil estera [7-(pirolidin-1-il)-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il]-karbamske kiseline (Primjer 8p) uporabom Općenitog postupka A.

(r) 3-amino-7-(3-aminopirolidin-1-il)-8-kloro-6-fluoro-1-izopropil-1H-kinazolin-2,4-dion trifluoroacetat (**Spoj 18**) (t.t. 151 °C, MS EI: m/z 356 (MH⁺)) iz *terc*-butil estera {7-[3-(*terc*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-8-kloro-6-fluoro-1-izopropil-2,4-diokso-6-fluoro-2H-kinazolin-3-il}-karbamske kiseline (Primjer 8q) uporabom Općenitog postupka B.

(s) 3-amino-7-(3-aminopiridin-1-il)-1-sek-butyl-8-kloro-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion trifluoroacetat (**Spoj 19**) (t.t. 115 °C) iz *terc*-butil estera {7-[3-(*terc*-butoksikarbonilamino)-piridin-1-il]-1-sek-butyl-8-kloro-6-fluoro-2,4-diokso-2H-kinazolin-3-il}-karbamske kiseline (Primjer 8r) uporabom Općenitog postupka B.

(t) 3-amino-7-[3-aminopirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 20**) (t.t. 216-218 °C, MS EI: m/z 350 (MH⁺)) iz *terc*-butil estera {7-[3-(-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il}-karbamske kiseline (Primjer 8s) uporabom Postupka A.

(u) 3-amino-7-[3-aminopirolidin-1-il]-8-kloro-1-ciklobutilamino-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 21**) (t.t. 205-208 °C (dec.), MS EI: m/z 368 (MH⁺)) iz *terc*-butil estera {7-[3-(*terc*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-8-

kloro-1-ciklobutilamino-6-fluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il}-karbamske kiseline (Primjer 8t) uporabom Općenitog postupka A.

(v) 3-amino-7-(3-aminopirolidin-1-il)-1-ciklopropil-8-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion trifluoroacetat (**Spoj 22**) (t.t. 210-212 °C, MS EI: m/z 320 (MH+)) iz *terc*-butil estera {7-[3-(*terc*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-fluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il}-karbamske kiseline (Primjer 8u) uporabom Postupka A.

(w) 3-amino-7-(3-aminopirolidin-1-il)-6-kloro-1-ciklopropil-8-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion trifluoroacetat (**Spoj 23**) (t.t. 135-137 °C, MS EI: m/z 354 (MH+)) iz *terc*-butil estera {7-[3-(*terc*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-6-kloro-1-ciklopropil-8-fluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il}-karbamske kiseline (Primjer 8v) uporabom Općenitog postupka B.

(x) 3-amino-7-((S)-3-aminopirolidin-1-il)-1-ciklopropilmetil-8-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 24**) (t.t. > 250 °C, MS CI: m/z 334 (MH+)) iz *terc*-butil estera [(S)-1-(1-ciklopropilmetil-3-dibenzilamino-6-fluoro-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-pirolidin-3-il]-karbamske kiseline (Primjer 8w) uporabom Općenitog postupka C.

(y) 3-amino-7-[(R)-3-(1-amino-1-metiletil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropilmetil-8-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 25**) (t.t. > 250 °C, MS CI: m/z 376 (MH+)) iz *terc*-butil estera {1-[(R)-1-(1-ciklopropilmetil-3-dibenzilamino-6-fluoro-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-pirolidin-3-il]-1-metiletil}-karbamske kiseline (Primjer 8x) uporabom Općenitog postupka C.

(z) 3-amino-7-((S)-3-aminopirolidin-1-il)-1-etil-8-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 26**) (t.t. 248-251 °C, MS CI: m/z 308 (MH+)) iz *terc*-butil estera [(S)-1-(3-dibenzilamino-1-etil-6-fluoro-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-pirolidin-3-il]-karbamske kiseline (Primjer 8y) uporabom Općenitog postupka C.

(aa) 3-amino-1-etil-6-fluoro-7-[(R)-3-(1-amino-1-metiletil)-pirolidin-1-il]-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 27**) (t.t. > 250 °C, MS CI: m/z 350 (MH+)) iz *terc*-butil estera [(R)-1-(3-dibenzilamino-1-etil-6-fluoro-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-1-metil-1-pirolidin-3-iletil]-karbamske kiseline (Primjer 8z) uporabom Postupka C.

(bb) 3-amino-7-((S)-3-aminopirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 28**) (t.t. > 250 °C, MS CI: m/z 320 (MH+)) iz 3-amino-{7-[(S)-3-(*terc*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-diona (**Primjer 28**) uporabom Općenitog postupka A.

(cc) 3-amino-7-(3-aminopirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion trifluoroacetat (**Spoj 29**) (t.t. 110-112 °C, MS ES, MH+) m/z 334 iz *terc*-butil estera [7-(3-*terc*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il}-karbamske kiseline (Primjer 8aa) uporabom Općenitog postupka B.

(dd) 3-amino-7-(3-aminometilpirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion trifluoroacetat (**Spoj 30**) (t.t. 82-84 °C, MS ES, m/z 348 (MH+)) iz *terc*-butil estera {7-[3-(*terc*-butoksikarbonilaminometil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il}-karbamske kiseline (Primjer 8bb) uporabom Općenitog postupka B.

(ee) 3-amino-7-(3-aminopirolidin-1-il)-1-ciklopropil-8-fluoro-6-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 31**) (t.t. 208-210 °C, MS ES, m/z 350 (MH+)) iz *terc*-butil estera [7-(3-*terc*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-fluoro-6-metoksi-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il}-karbamske kiseline (Primjer 8cc) uporabom Općenitog postupka A.

(ff) 3-amino-7-(3-aminometilpirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 32**) (t.t. 180-182 °C, MS ES, m/z 364 (MH+)) iz *terc*-butil estera {7-[3-(*terc*-butoksikarbonilaminometil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il}-karbamske kiseline (Primjer 8dd) uporabom Općenitog postupka A.

(gg) 3-amino-7-(3-aminopirolidin-1-il)-1-ciklopropil-8-etoksi-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 33**) (t.t. 220 °C, MS ES, m/z 364 (MH+)) iz *terc*-butil estera [7-(3-*terc*-butoksikarbonilaminopirolidin-1-il)-1-ciklopropil-8-etoksi-6-fluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il]-karbamske kiseline (Primjer 8ee) uporabom Općenitog postupka A.

(hh) 3-amino-7-(3-aminopirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-8-karbonitril hidroklorid (**Spoj 34**) (t.t. 277 °C, MS ES, m/z 345 (MH+)) iz *terc*-butil estera ([7-(3-*terc*-

butoksikarbonilaminopirolidin-1-il)-8-cijano-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il]-karbamske kiseline (Primjer 8ff) uporabom Općenitog postupka A.

(ii) 3-amino-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-7-(3-[1,2,3-triazol]-1-il-pirolidin-1-il)-1H-kinazolin-2,4-dion trifluoroacetat (**Spoj 35**) (t.t. 145-147 °C, MS ES, m/z 406 (MH⁺)) iz *tert*-butil estera [8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-7-(3-[1,2,3-triazol]-1-il-pirolidin-1-il)-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il]-karbamske kiseline (Primjer 8gg) uporabom Općenitog postupka B.

(jj) 3-amino-7-[(S)-3-((R)-1-aminoetil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 36**), (t.t. 215-217 °C) iz *tert*-butil estera {(R)-1-[(S)-1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-pirolidin-3-il]-etil}-karbamske kiseline (Primjer 28a) uporabom Općenitog postupka E.

(kk) 3-amino-7-[(S)-3-((S)-1-aminoetil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 37**) (t.t. 221-223 °C) iz *tert*-butil estera {(S)-1-[(S)-1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-pirolidin-3-il]-etil}-karbamske kiseline (Primjer 28b) uporabom Općenitog postupka A.

(ll) 3-amino-7-[(S)-3-((R)-1-aminoetil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 38**) (t.t. 197-199 °C) iz *tert*-butil estera {(R)-1-[(S)-1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-pirolidin-3-il]-etil}-karbamske kiseline (Primjer 28c) uporabom Općenitog postupka E.

(mm) 3-amino-7-[(S)-3-((S)-1-aminoetil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 39**) (t.t. 192-194 °C) iz *tert*-butil estera {(S)-1-[(S)-1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-pirolidin-3-il]-etil}-karbamske kiseline (Primjer 28d) uporabom Općenitog postupka E.

(nn) 5-Amino-9-((S)-3-aminopirolidin-1-il)-8-fluoro-3-metil-2,3-dihidro-1-oksa-3a,5-diazafenalen-4,6-dion hidroklorid (**Spoj 40**) (t.t. 202-204 °C) iz *tert*-butil estera [(S)-1-(5-amino-8-fluoro-3-metil-4,6-diokso-2,3,5,6-tetrahidro-4H-1-oksa-3a,5-diazaphenalen-9-il)-pirolidin-3-il]-karbamske kiseline (Primjer 28e) uporabom Općenitog postupka E.

(oo) 5-amino-9-[(R)-3-((S)-1-aminoetil)-pirolidin-1-il]-8-fluoro-3-metil-2,3-dihidro-1-oksa-3a,5-diazafenalen-4,6-dion hidroklorid (**Spoj 41**) (t.t. 192-194 °C) iz *tert*-butil estera {(S)-1-[(R)-1-(5-amino-8-fluoro-3-metil-4,6-diokso-2,3,5,6-tetrahidro-4H-1-oksa-3a,5-diazaphenalen-9-il)-pirolidin-3-il]-etil}-karbamske kiseline (Primjer 28f) uporabom Općenitog postupka E.

(pp) 2-amino-8-((S)-3-aminopirolidin-1-il)-9-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[3,2,1-ij]-kinazolin-1,3-dion hidroklorid (**Spoj 42**) (t.t. 202-204 °C) iz *tert*-butil estera [(S)-1-(2-amino-9-fluoro-5-metil-1,3-diokso-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]-kinazolin-8-il)-pirolidin-3-il]-karbamske kiseline (Primjer 28g) uporabom Općenitog postupka E.

(qq) 2-amino-8-[(R)-3-((S)-1-aminoetil)-pirolidin-1-il]-9-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[3,2,1-ij]-kinazolin-1,3-dion hidroklorid (**Spoj 43**) (t.t. 197-199 °C) iz *tert*-butil estera {(R)-3-[(S)-1-(2-amino-9-fluoro-5-metil-1,3-diokso-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]-kinazolin-8-il)-pirolidin-3-il]-etil}-karbamske kiseline (Primjer 28h) uporabom Općenitog postupka E.

(rr) 3-amino-7-((S)-3-aminopirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 44**) (t.t. 213-215 °C) iz *tert*-butil estera [1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]-pirimidin-7-il)-pirolidin-3-il]-karbamske kiseline (Primjer 28i) uporabom Općenitog postupka E.

(ss) 3-amino-7-(6-amino-3-azabicyklo[3.1.0]-heks-3-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,4-dion, hidroklorid (**Spoj 45**) (t.t. 268-270 °C) iz *tert*-butil estera 3-amino-7-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,4-diona (Primjer 24b) i 3-azabicyklo[3.1.0]-heks-6-ilkarbamske kiseline uporabom Općenitog postupka F.

(tt) 3-amino-7-(3-aminometil-3-metilpirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,4-dion, hidroklorid (**Spoj 46**) (t.t. 187-189 °C) iz 3-amino-7-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,4-diona (Primjer 24b) i *tert*-butil estera [1-metil-(3-metilpirolidin-3-il)-metilkarbamske kiseline (*J Med. Chem.*, 1992; 361-367) uporabom Općenitog postupka F.

(uu) 3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-7-(oktahidropirol[3,4-c]-piridin-2-il)-1H-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 47**) (t.t. 200-203 °C) iz 3-amino-7-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,4-diona (Primjer 24b) i *terc*-butil estera (3aS,7aR)-oktahidropirol[3,4-c]-piridin-5-karboksilna kiseline (Primjer A27) uporabom Općenitog postupka F.

(vv) 3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-7-(oktahidropirol[3,4-b]-piridin-2-il)-1H-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 48**) (t.t. 200-202 °C) iz 3-amino-7-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,4-diona (Primjer 24b) i *terc*-butil estera oktahidropirol[3,4-b]-piridin-5-karboksilna kiseline uporabom Općenitog postupka F.

(ww) 3-amino-7-[(R)-3-(1-amino-1-metiletil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 49**) (t.t. > 260 °C) iz 3-amino-7-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,4-diona (Primjer 24b) i (R)-3-(1-amino-1-metiletil)-pirolidina uporabom Općenitog postupka F.

(xx) 3-amino-7-(3-aminometilpiperidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,4-dion dihidroklorid (**Spoj 50**) (t.t. 152-154 °C) iz 3-amino-7-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,4-diona (Primjer 24b) i *terc*-butil estera (3-aminometilpiperidin-1-il)-karbamske kiseline (Hilpert K. i suradnici, *J Med Chem.*, 1994; 37 [23]: 3889-3901) uporabom Općenitog postupka F.

(yy) *trans*-3-amino-7-(3-aminometil-4-trifluorometilpirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 51**) (t.t. 214-216 °C) iz 3-amino-7-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,4-diona (Primjer 24b) i 3-aminometil-4-trifluorometilpirolidina (Li Q., Wang W., Berst K. B., Claiborne A., Hasvold L., Raye K., Tufano M., i suradnici, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1998; 8: 1953-1958) uporabom Općenitog postupka F.

(zz) 3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-7-[(R)-3-((R)-1-metilamino- etil)-pirolidin-1-il]-1H-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 52**) (t.t. 137-139 °C) iz 3-amino-7-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,4-diona (Primjer 24b) i (R)-3-((R)-1-metilaminoetil)-pirolidina uporabom Općenitog postupka F.

(aaa) 3-amino-7-[(R)-3-((S)-1-aminoetil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 53**) (t.t. > 260 °C) iz *terc*-butil estera {(S)-1-[(R)-1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]-pirimidin-7-il)-pirolidin-3-il]-etil}-karbamske kiseline (Primjer 28j) uporabom Općenitog postupka E.

(bbb) 3-amino-7-[3-(1-aminopropil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 54**) (MS CI: m/z 376 (MH⁺)) iz *terc*-butil estera {1-[1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-pirolidin-3-il]-propil}-karbamske kiseline (Primjer 28ooo) uporabom Općenitog postupka E.

(ccc) 3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-7-[(R)-3-((S)-1-metilaminoetil)-pirolidin-1-il]-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 55**) (t.t. 153-5 °C) iz *terc*-butil estera {(S)-1-[(R)-1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-pirolidin-3-il]-etil}-metilkarbamske kiseline (Primjer 28ppp) uporabom Općenitog postupka E.

(ddd) 3-amino-7-[7-(1-aminoetil)-5-azaspiro[2.4]-hept-5-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 56**) (t.t. 178-80 °C, MS CI: m/z 388 (MH⁺)) iz *terc*-butil estera 1-[5-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-5-aza-spiro[2.4]-hept-7-il]-etil}-karbamske kiseline (Primjer 28qqq) uporabom Općenitog postupka E.

(eee) amid 1-(3-amino-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-piperidin-3-karboksilne kiseline (**Spoj 58**) (t.t. 141-144 °C, MS CI: m/z 396 (MH⁺)) iz *terc*-butil estera [7-(3-karbamoilpiperidin-1-il)-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il]-karbamske kiseline uporabom Općenitog postupka (Primjer 8hh).

(fff) 3-amino-[7-*trans*-3-aminometil-4-trifluorometilpirolidin-1-il]-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 59**) (t.t. 171-173 °C, MS CI: m/z 436 (MH⁺)) iz *terc*-butil estera {7-[*trans*-3-(*terc*-butoksikarbonilaminometil)-4-trifluorometilpirolidin-1-il]-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il]-karbamske kiseline (Primjer 8ii) uporabom Općenitog postupka E.

(ggg) 3-amino-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-7-{3-[(2,2,2-trifluoroetilamino)-metil]-pirolidin-1-il}-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 60**) (t.t. 163-164 °C, MS CI: m/z 450 (MH⁺)) iz *terc*-butil estera 8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-7-{3-[(2,2,2-trifluoroetilamino)-metil]-pirolidin-1-il}-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il}-karbamske kiseline (Primjer 8jj) uporabom Općenitog postupka E.

- (hhh) 3-amino-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-7-(5-metilheksahidropirol[3,4-c]pirol-2-il)-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 61**) (t.t. 133-1355 °C, MS CI: m/z 394 (MH+)) iz *terc*-butil estera [8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-7-(5-metilheksahidropirol[3,4-c]pirol-2-il)-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il]-karbamske kiseline (Primjer 8kk) uporabom Općenitog postupka E.
- (iii) 3-amino-8-kloro-1-ciklopropil-7-(2,7-diazaspiro[4.4]-non-2-il)-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion (**Spoj 62**) (t.t. 147-149 °C, MS CI: m/z 394 (MH+)) iz *terc*-butil estera [8-kloro-1-ciklopropil-7-(2,7-diazaspiro[4.4]-non-2-il)-6-fluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il]-karbamske kiseline (Primjer 811) uporabom Općenitog postupka E.
- (jjj) 3-amino-7-(3-aminometil-3-benzilpirolidin-1-il)-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 63**) (t.t. 148-150 °C, MS CI: m/z 458 (MH+)) iz *terc*-butil estera (7-[3-benzil-3-(*terc*-butoksikarbonilaminometil)-pirolidin-1-il]-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il}-karbamske kiseline (Primjer 8mm) uporabom Općenitog postupka E.
- (kkk) 3-amino-7-[(R)-3-((S)-1-aminoetil)-pirolidin-1-il]-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 64**) (t.t. 164-166 °C, MS CI: m/z 382 (MH+)) iz *terc*-butil estera {7-[(R)-3-((S)-1-*terc*-butoksikarbonilaminoetil)-pirolidin-1-il]-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il}-karbamske kiseline (Primjer 8nn) uporabom Općenitog postupka E.
- (lll) 3-amino-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-7-(3-hidroksiiminopirrolidin-1-il)-1H-kinazolin-2,4-dion (**Spoj 65**) (t.t. 147-9 °C, MS CI: m/z 368 (MH+)) iz *terc*-butil estera [8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-7-(3-hidroksiiminopirrolidin-il)-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il]-karbamske kiseline (Primjer 8oo) uporabom Općenitog postupka E.
- (mmm) 3-amino-7-[trans-3-amino-4-trifluorometilpirolidin-1-il]-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 66**) (t.t. 181-183 °C, MS CI: m/z 422 (MH+)) iz *terc*-butil estera [7-(trans-3-*terc*-butoksikarbonilamino-4-trifluorometilpirolidin-1-il)-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il]-karbamske kiseline (Primjer 8pp) uporabom Općenitog postupka E.
- (nnn) 3-amino-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-7-[(R)-3-(S)-1-metilaminoetil]-pirolidin-1-il]-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 67**) (t.t. 122-124 °C, MS CI: m/z 396 (MH+)) iz *terc*-butil estera (7-{(R)-3-(S)-1-(*terc*-butoksikarbonilmetilamino)-etil}-pirolidin-1-il}-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il)-karbamske kiseline (Primjer 8qq) uporabom Općenitog postupka E.
- (ooo) 3-amino-7-(trans-3-amino-4-fenilpirolidin-1-il)-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 68**) (t.t. 174-175 °C, MS CI: m/z 430 (MH+)) iz *terc*-butil estera [7-(trans-3-*terc*-butoksikarbonilamino-4-fenilpirolidin-1-il)-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il]-karbamske kiseline (Primjer 8rr) uporabom Općenitog postupka E.
- (ppp) 3-amino-7-[trans-3-amino-4-(4-hidroksifenil)-pirolidin-1-il]-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 69**) (t.t. > 200 °C, MS CI: m/z 446 (MH+)) uporabom *terc*-butil estera 7-[trans-3-*terc*-butoksikarbonilamino-4-(4-hidroksifenil)-pirolidin-1-il]-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il}-karbamske kiseline (Primjer 8ss) Općeniti postupak E.
- (qqq) N-[1-(3-amino-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-pirolidin-3-ilmetil]-metansulfonamid hidroklorid (**Spoj 70**) (t.t. 109-112 °C, MS CI: m/z 446 (MH+)) iz *terc*-butil estera {8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-7-[3-(metansulfonilaminometil)-pirolidin-1-il]-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il}-karbamske kiseline (Primjer 36) uporabom Općenitog postupka E.
- (rrr) 3-amino-7-(3-aminometilpiperidin-1-il)-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 71**) (t.t. 131-133 °C, MS CI: m/z 382 (MH+)) iz *terc*-butil estera {7-[3-(*terc*-butoksikarbonilaminometil)-piperidin-1-il]-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il}-karbamske kiseline (Primjer 8tt) uporabom Općenitog postupka E.
- (sss) 3-amino-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-7-[3-(izopropilamino-metil)-pirolidin-1-il]-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 72**) (t.t. 125-127 °C, MS CI: m/z 410 (MH+)) iz *terc*-butil estera (7-{3-[(*terc*-butoksikarbonil-izopropilamino)-metil]-pirolidin-1-il}-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il)-karbamske kiseline (Primjer 8uu) uporabom Općenitog postupka E.

(ttt) 3-amino-7-(3-aminometilpirolidin-1-il)-6,8-dikloro-1-ciklopropil-17 kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 73**) (t.t. 147-149 °C, MS CI: m/z 384 (MH⁺)) iz *terc*-butil estera {7-[3-(*terc*-butoksikarbonilaminometil)-pirolidin-1-il]-6,8-dikloro-1-ciklopropil-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il}-karbamske kiseline uporabom Općeniti postupak E.

(uuu) N-[1-(3-amino-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-1,2,3,4-tetralidrokinazolin-7-il)-pirolidin-3-ilmetil]-metansulfonamid (**Spoj 74**) (t.t. 109-112 °C, MS CI: m/z 446 (MH⁺)) iz *terc*-butil estera {8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-7-[3-(metansulfonilaminometil)-pirolidin-1-il]-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il}-karbamske kiseline (Primjer 36) uporabom Općenitog postupka E.

(vvv) 3-amino-7-[(R)-3-(S)-(1-aminoetil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 75**) (t.t. 194-196 °C, ¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ 8,25 (bs, 3H), 7,47 (d, 1H), 4,68 (bs, 3H), 3,59-3,23 (m, 7H), 2,49 (s, 3H), 2,02-1,92 (m, 1H), 1,80-1,60 (m, 1H), 1,30 (d, 3H), 1,12-1,08 (m, 2H), 0,62-0,50 (m, 2H); MS ES: m/z 362 (MH⁺)) iz *terc*-butil estera {1-[1-[(R)-3-(S)-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-pirolidin-3-il]-etil]-karbamske kiseline (Primjer 28k) uporabom Općenitog postupka A.

(www) 3-amino-7-[(R)-3-(1-amino-1-metiletil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 76**) (t.t. 200-202 °C, MS ES: m/z 376 (MH⁺)) iz *terc*-butil estera {1-[(R)-1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-pirolidin-3-il]-1-metiletil}-karbamske kiseline (Primjer 28l) uporabom Postupka A.

(xxx) 3-amino-7-[3-(1-aminoetil)-3-metoksipirrolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 77**) (t.t. 190-192 °C, ¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ 8,07 (bs, 3H), 7,49 (d, 1H), 3,89-3,10 (m, 12H), 2,42 (s, 3H) s 2,39-2,08 (m, 2H), 1,29 (d, 3H), 1,07-1,03 (m, 2H), 0,62-0,52 (m, 2H); MS ES: m/z 392 (MH⁺)) iz *terc*-butil estera {1-[1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-3-metoksipirrolidin-3-il]-etil}-karbamske kiseline (Primjer 28m) uporabom Općenitog postupka A.

(yyy) 3-amino-7-[3-(1-aminoetil)-3-fluoropirrolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 78**) (t.t. 190-192 °C, MS ES: m/z 396 (MH⁺)) iz *terc*-butil estera {1-[1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-3-fluoropirrolidin-3-il]-etil}-karbamske kiseline (Primjer 28o) uporabom Općenitog postupka A.

(zzz) 3-amino-7-(3-aminopirrolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-5-metil-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 79**) (t.t. 238-240 °C, MS ES: m/z 334 (MH⁺)) iz *terc*-butil estera [1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-5-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-pirolidin-3-il]-karbamske kiseline (Primjer 28p) uporabom Općenitog postupka A.

(aaaa) 3-amino-7-[(R)-3-(S)-(1-aminoetil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-5-metil-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 80**) *terc*-butil estera (t.t. 245-247 °C, MS ES: m/z 362 (MH⁺)) iz {1-(S)-[1-(R)-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-5-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-pirolidin-3-il]-etil}-karbamske kiseline (Primjer 28q) uporabom Općenitog postupka A.

(bbbb) 3-amino-7-(3-aminometil-3-metoksimetilpirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 81**) (t.t. 172-177 °C, MS ES: m/z 392 (MH⁺)) iz *terc*-butil estera [1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-3-metoksimetilpirolidin-3-ilmetil]-karbamske kiseline (Primjer 28r) uporabom Općenitog postupka A.

(cccc) 3-amino-7-(3-aminometil-3-fluorometilpirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 82**) (t.t. 160-163 °C, MS ES: m/z 380 (MH⁺)) iz *terc*-butil estera [1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-3-fluorometilpirolidin-3-ilmetil]-karbamske kiseline (Primjer 28s) uporabom Općenitog postupka A.

(dddd) 3-amino-7-(trans-3-aminometil-4-trifluorometilpirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 83**) (t.t. 205-207 °C, MS ES: m/z 432 (MH⁺)) iz *terc*-butil estera [trans-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-4-trifluorometilpirolidin-3-ilmetil]-karbamske kiseline (Primjer 28t) uporabom Općenitog postupka A.

(eeee) 3-amino-7-[3-(1-aminoetil)-piperidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 84**) (t.t. 198 °C, MS ES: m/z 392 (MH⁺)) iz *terc*-butil estera {1-[1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-piperidin-3-il]-etil}-karbamske kiseline (Primjer 28u) uporabom Općenitog postupka A.

(US) 3-amino-7-[3-(aminoetil)-piperidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 85**) (t.t. 200 °C, ¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ 8,25 (bs, 3H), 7,52 (d, 1H), 6,36 (bs, 3H), 3,54-2,80 (m, 6H), 2,48 (s, 3H), 2,02-1,15 (m, 8H), 1,02-0,50 (m, 4H); MS ES: m/z 376 (MH⁺)) iz *terc*-butil estera {1-[1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-piperidin-3-il]-etil}-karbamske kiseline (Primjer 28v) uporabom Općenitog postupka A.

(gggg) 3-amino-7-[4-(1-aminoetil)-3,3-dimetilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 86**) (t.t. 230 °C, MS ES: m/z 406 (MH⁺)) iz *terc*-butil estera {1-[1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-4,4-dimetilpirolidin-3-il]-etil}-karbamske kiseline (Primjer 28w) uporabom Općenitog postupka A.

(hhhh) 3-amino-7-[4-(1-aminoetil)-3,3-dimetilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 87**) (t.t. 246 °C, MS ES: m/z 390 (MH⁺)) iz *terc*-butil estera {1-[1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-4,4-dimetilpirolidin-3-il]-etil}-karbamske kiseline (Primjer 28x) uporabom Općenitog postupka A.

(iiii) 3-amino-7-(3-amino-3-fenilpirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 88**) (t.t. 236 °C, MS ES: m/z 410 (MH⁺)) iz *terc*-butil estera [1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-3-fenilpirolidin-3-il]-karbamske kiseline (Primjer 28z) uporabom Općenitog postupka A.

(jjjj) 3-amino-7-[3-(1-aminoetil)-4-metilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 89**) (t.t. 240 °C, MS ES: m/z 376 (MH⁺)) iz *terc*-butil estera {1-[1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-4-metilpirolidin-3-il]-etil}-karbamske kiseline (Primjer 28y) uporabom Općenitog postupka A.

(kkkk) 3-amino-7-(3-aminometil-3-fenilpirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 90**) (t.t. 227-231 °C, MS ES: m/z 424 (MH⁺)) iz *terc*-butil estera [1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-3-fenilpirolidin-3-ilmetil]-karbamske kiseline (Primjer 28aa) uporabom Općenitog postupka A.

(llll) 3-amino-7-(7-aminometil-5-azaspiro[2,4]-hept-5-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 91**) (t.t. 167 °C, MS ES: m/z 374 (MH⁺)) iz *terc*-butil estera [5-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-5-azaspiro[2,4]-hept-7-ilmetil]-karbamske kiseline (Primjer 28bb) uporabom Općenitog postupka A.

(mmmm) 3-amino-7-(7-aminometil-5-azaspiro[2,4]-hept-5-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 92**) (t.t. 178 °C, MS ES: m/z 390 (MH⁺)) iz *terc*-butil estera [5-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-5-azaspiro[2,4]-hept-7-ilmetil]-karbamske kiseline (Primjer 28cc) uporabom Općenitog postupka A.

(nnnn) 3-amino-7-(3-aminometil-3-hidroksipirrolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 93**) (t.t. 202 °C, MS ES: m/z 380 (MH⁺)) iz *terc*-butil estera [1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-3-hidroksipirrolidin-3-ilmetil]-karbamske kiseline (Primjer 28dd) uporabom Općenitog postupka A.

(oooo) 3-amino-7-(3-aminometilpiperidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 95**) (t.t. 219-221 °C, MS ES: m/z 362 (MH⁺)) iz *terc*-butil estera [1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-piperidin-3-ilmetil]-karbamske kiseline (Primjer 28ee) uporabom Općenitog postupka A.

(pppp) 3-amino-7-(3-amino-4-metoksipirrolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 96**) (t.t. > 250 °C, MS ES: m/z 364 (MH⁺)) iz *terc*-butil estera ([1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-4-metoksipirrolidin-3-il]-karbamske kiseline (Primjer 28ff) uporabom Općenitog postupka A.

(qqqq) 3-amino-7-(3-amino-4-metoksipirrolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 97**) (t.t. > 250 °C, MS ES: m/z 380 (MH⁺)) iz *terc*-butil estera [1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-4-metoksipirrolidin-3-il]-karbamske kiseline (Primjer 28gg) uporabom Općenitog postupka A.

(rrrr) 3-amino-7-(3-amino-4-fluoropirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 98**) (t.t. > 250 °C, MS ES: m/z 368 (MH⁺)) iz *terc*-butil estera [1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-4-fluoropirolidin-3-il]-karbamske kiseline (Primjer 28hh) uporabom Općenitog postupka A.

(ssss) 3-amino-7-(3-aminometil-3-metilpirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 99**) (t.t. 210 °C, MS ES: m/z 362 (MH⁺)) iz *terc*-butil estera [1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-3-metilpirolidin-3-ilmetil]-karbamske kiseline (Primjer 28ii) uporabom Općenitog postupka A.

(tttt) 3-amino-7-[(R)-3-((S)-1-aminoetil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-etil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 100**) (t.t. 155-157 °C, MS ES: m/z 376 (MH⁺)) iz *terc*-butil estera {(S)-1-[(R)-1-(3-amino-1-ciklopropil-8-etil-6-fluoro-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-pirolidin-3-il]-etil}-karbamske kiseline (Primjer 28jj) uporabom Općenitog postupka A.

(uuuu) 1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-pirolidin-3-karboksilna kiseline trifluoroacetat (**Spoj 101**) (t.t. 252 °C (raspad.), MS ES: m/z 379 (MH⁺)) iz *terc*-butil estera 1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-pirolidin-3-karboksilna kiseline (Primjer 28kk) uporabom Općenitog postupka B.

(vvvv) 1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-pirolidin-3-karboksilna kiseline trifluoroacetat (**Spoj 102**) (t.t. 226 °C (raspad.), MS ES: m/z 363 (MH⁺)) iz *terc*-butil estera 1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-pirolidin-3-karboksilne kiseline (Primjer 28ll) uporabom Općenitog postupka A.

(wwww) 3-amino-7-(1-aminometil-3-azabicyklo[3.1.0]-heks-3-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 103**) (t.t. 183-185 °C, MS ES: m/z 376 (MH⁺)) iz *terc*-butil estera [3-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-3-azabicyklo[3.1.0]-heks-1-ilmetil]-il]-karbamske kiseline (Primjer 28mm) uporabom Općenitog postupka A.

(xxxx) 3-amino-7-(1-aminometil-3-azabicyklo[3.1.0]-heks-3-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 104**) (t.t. 189-194 °C, MS ES: m/z 360 (MH⁺)) iz *terc*-butil estera [3-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-3-azabicyklo[3.1.0]-heks-1-ilmetil]-il]-karbamske kiseline (Primjer 28nn) uporabom Općenitog postupka A.

(yyyy) 3-amino-7-[(S)-3-((R)-1-aminoetil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 105**) (t.t. 175-179 °C, MS ES: m/z 378 (MH⁺)) iz *terc*-butil estera {(R)-1-[(S)-1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-pirolidin-3-il]-etil}-karbamske kiseline (Primjer 28oo) uporabom Općenitog postupka A.

(zzzz) 3-amino-7-[(S)-3-((R)-1-aminoetil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 106**) (t.t. 172-176 °C, MS ES: m/z 362 (MH⁺)) iz *terc*-butil estera {(R)-1-[(S)-1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-pirolidin-3-il]-etil}-karbamske kiseline (Primjer 28pp) uporabom Općenitog postupka A.

(aaaa) 3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-7-(oktahidropirol[3,4-b]-piridin-6-il)-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 107**) (t.t. 220 °C, MS ES: m/z 374 (MH⁺)) iz *terc*-butil estera 6-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il) oktahidropirol[3,4b]-piridin-1-karboksilna kiseline (Primjer 28qq) uporabom Općenitog postupka A.

(bbbb) 3-amino-7-(trans-3-aminometil-4-metilpirolidin-1-il)-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 108**) (t.t. 215-217 °C, MS ES: m/z 382 (MH⁺)) iz *terc*-butil estera {7-[trans-3-(*terc*-butoksikarbonil-aminometil)-4-metilpirolidin-1-il]-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il]-karbamske kiseline (Spoj 109) (Primjer 8xx) uporabom Općenitog postupka A.

(cccc) 3-amino-7-(trans-3-aminometil-4-metilpirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 110**) (t.t. 189 °C, MS ES: m/z 378 (MH⁺)) iz *terc*-butil estera [trans-1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-4-metilpirolidin-3-ilmetil]-karbamske kiseline (Primjer 28rr) uporabom Općenitog postupka A.

(ddddd) 3-amino-7-(trans-3-aminometil-4-metilpirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 111**) (t.t. 220 °C, MS ES: m/z 362 (MH+)) iz *terc*-butil estera [trans-1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-4-metilpirolidin-3-ilmetil]-karbamske kiseline (Primjer 28ss) uporabom Općenitog postupka A.

(eeee) 3-amino-7-(trans-3-amino-4-metilpirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 112**) (t.t. 209 °C, MS ES: m/z 364 (MH+)) iz *terc*-butil estera [trans-1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-4-metilpirolidin-3-il]-karbamske kiseline (Primjer 28tt) uporabom Općenitog postupka A.

(ffff) 3-amino-7-(3-aminometilmorfolin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 113**) (t.t. 195 °C, MS ES: m/z 380 (MH+)) iz *terc*-butil estera [4-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-morfolin-2-ilmetil]-karbamske kiseline (Primjer 28uu) uporabom Općenitog postupka A.

(ggggg) 3-amino-7-(3-aminometilpiperidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 114**) (t.t. 201 °C, MS ES: m/z 378 (MH+)) iz *terc*-butil estera [1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-piperidin-3-ilmetil]-karbamske kiseline (Primjer 28w) uporabom Općenitog postupka A.

(hhhhh) 3-amino-7-[3-(1-aminoetil)-4-metilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 115**) (t.t. 204. 5 °C, MS ES: m/z 392 (MH+)) iz *terc*-butil estera {1-[1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-4-metilpirolidin-3-il]-etil}-karbamske kiseline (Primjer 28ww) uporabom Općenitog postupka A.

(iiii) 3-amino-7-(3-amino-3-fenilpirolidin-1-il)-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 116**) (t.t. 198-200 °C, MS ES: m/z 430 (MH+)) iz *terc*-butil estera [7-(3-*terc*-butoksikarbonilamino-3-fenilpirolidin-1-il)-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro2H-kinazolin-3-il]-karbamske kiseline (Primjer 6ww) uporabom Općenitog postupka A.

(jjjjj) 3-amino-7-(3-amino-3-metilpirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 117**) (t.t. 237-240 °C, MS ES: m/z 348 (MH+)) iz *terc*-butil estera [1-(1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-3-metilpirolidin-3-il]-karbamske kiseline (Primjer 28xx) uporabom Općenitog postupka A.

(kkkkk) 3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-7-pirolidin-1-il-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 118**) (t.t. 178-180 °C, MS ES: m/z 319 (MH+)) iz 3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-7-pirolidin-1-il-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 28yy) uporabom Općenitog postupka A.

(lllll) 3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-7-pirolidin-1-il-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 119**) (t.t. 92-94 °C, MS ES: m/z 335 (MH+)) iz 3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-7-pirolidin-1-il-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 28zz) uporabom Općenitog postupka A.

(mmmmm) 3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-7-[3-(1-hidroksi-1-metiletil)-pirolidin-1-il]-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 120**) (t.t. 116-120 °C, MS ES: m/z 377 (MH+)) iz 3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-7-[3-(1-hidroksi-1-metiletil)-pirolidin-1-il]-8-metil-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 28aaa) uporabom Općenitog postupka E.

(nnnnn) 3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-7-[3-(1-hidroksi-1-metiletil)-pirolidin-1-il]-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 121**) (t.t. 134 °C (raspad.), MS ES: m/z 393 (MH+)) iz 3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-7-[3-(1-hidroksi-1-metiletil)-pirolidin-1-il]-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 28bbb) uporabom Općenitog postupka E.

(oooo) 3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-5-metil-7-[(R)-3-((S)-1-metilaminoetil)-pirolidin-1-il]-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 122**) (t.t. 182-185 °C, MS ES: m/z 376 (MH+)) iz {(S)-1-[(R)-3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-5-metil-7-[(R)-3-((S)-1-metilaminoetil)-pirolidin-1-il]-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 28ccc) uporabom Općenitog postupka E.

(ppppp) (S)-1-[(R)-1-(3-amino-1-ciklopropil-7-[3-(1-etilaminoetil)-pirolidin-1-il]-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 123**) (t.t. 185-190 °C, MS ES: m/z 406 (MH+)) iz (S)-1-[(R)-1-(3-amino-1-ciklopropil-7-[3-(1-

etilaminoetil)-pirolidin-1-il]-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 28ddd) uporabom Općenitog postupka E.

5 (qqqqq) 3-amino-1-ciklopropil-7-[(R)-3-((S)-1-etilaminoetil)-pirolidin-1-il]-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 124**) (t.t. 210-215 °C, MS ES: m/z 390 (MH⁺)) iz 3-amino-1-ciklopropil-7-[(R)-3-((S)-1-etilaminoetil)-pirolidin-1-il]-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 28eee) uporabom Općenitog postupka E.

10 (rrrrr) 3-amino-7-(6-amino-1-metil-3-azabicyklo[3.2.0-hept]-3-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 125**) (t.t. > 190 °C, MS ES: m/z 390 (MH⁺)) iz 3-amino-7-(6-amino-1-metil-3-azabicyklo[3.2.0]-hept-3-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 28fff) uporabom Općenitog postupka E.

15 (sssss) 3-amino-7-(4-aminometilpiperidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 126**) (t.t. 201 °C, MS ES: m/z 378 (MH⁺)) iz 3-amino-7-(4-aminometilpiperidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 28hhh) uporabom Općenitog postupka E.

(ttttt) 3-amino-7-(3-aminometilazetidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 127**) (MS ES: m/z 350 (MH⁺)) iz 3-amino-7-(3-aminometilazetidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 28ggg) uporabom Općenitog postupka E.

20 (uuuuu) cis-3-amino-7-(3-aminometil-4-fluoropirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 128**) (t.t. 169-179 °C, MS ES: m/z 382 (MH⁺)) iz *terc*-butil estera cis-[1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-4-fluoropirolidin-3-ilmetil]-karbamske kiseline (Primjer 28iii) uporabom Općenitog postupka A.

25 (vvvvv) trans-3-amino-7-(3-aminometil-4-fluoropirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 129**) (t.t. 144-147 °C, MS ES: m/z 382 (MH⁺)) iz *terc*-butil estera trans-[1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-4-fluoropirolidin-3-ilmetil]-karbamske kiseline (Primjer 28jjj) uporabom Općenitog postupka A.

30 (wwwww) 3-amino-7-(1-amino-5-azaspiro[2.4]-hept-5-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 130**) (t.t. > 250 °C, MS APCI: m/z 376 (MH⁺)) iz *terc*-butil estera [1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-(1-amino-5azaspiro[2.4]-hept-5-il)]-karbamske kiseline (Primjer 28kkk) uporabom Općenitog postupka A.

35 (xxxxx) 3-amino-7-(3a-aminometiloktahidroizoindol-2-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 131**) (t.t. > 250 °C, MS APCI: m/z 418 (MH⁺)) iz *terc*-butil estera 1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-3-aminometiloktahidroizoindol-2-il]-karbamske kiseline (Primjer 28lll) uporabom Općenitog postupka A.

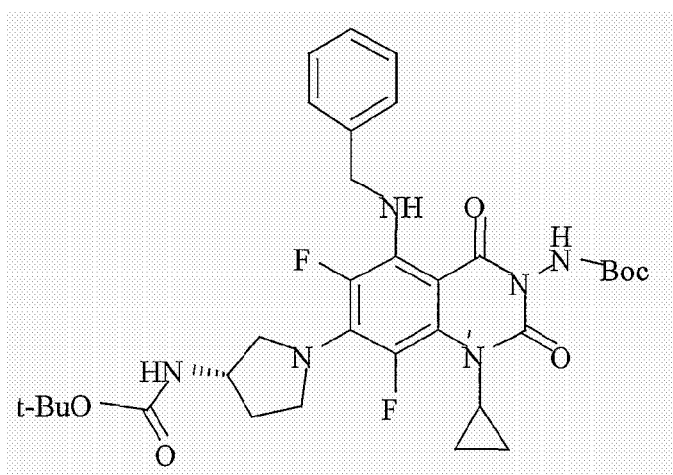
40 (yyyyy) 3-amino-7-(3a-aminometiloktahidroizoindol-2-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 132**) (t.t. > 250 °C, MS APCI: m/z 402 (MH⁺)) iz *terc*-butil estera 1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-3-aminometiloktahidroizoindol-2-il]-karbamske kiseline (Primjer 28mmm) uporabom Općenitog postupka A.

45 (zzzzz) 3-amino-7-[(R)-3-((S)-1-aminoetilpirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 133**) (t.t. 228-230 °C, MS APCI: m/z 378 (MH⁺)) iz *terc*-butil estera {(S)-1-[(R)-1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-pirolidin-3-il]-etil}-karbamske kiseline (Primjer 28nnn) uporabom Općenitog postupka E.

50 (aaaaa) 3-amino-7-(6-amino-3-azabicyklo[3.1.0]-heks-3-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion hidroklorid (**Spoj 134**) (t.t. 180-182 °C, MS ES: m/z 346 (MH⁺)) iz *terc*-butil estera [3-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-3-azabicyklo[3.1.0]-heks-6-il]-karbamske kiseline (Primjer 28n) uporabom Općenitog postupka A.

55 PRIMJER 10

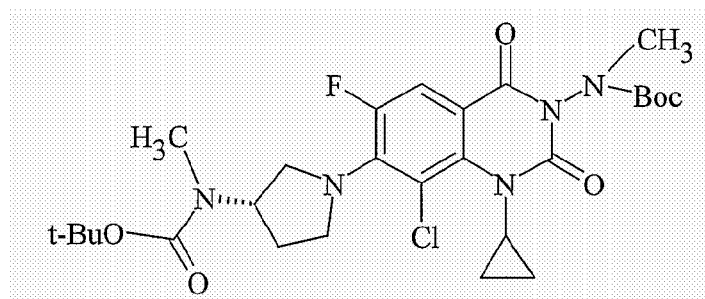
Sinteza *terc*-butil estera {7-[(S)-3-(*terc*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-5-benzilamino-1-ciklopropil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-2,4-diokso-2H-kinazolin-3-il]-karbamske kiseline



Otopina *tert*-butil estera {7-[(S)-3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6,8-difluoro-2,4-dio-
 5 kso-5,6,8-trifluoro-2H-kinazolin-3-il} karbamske kiseline iz Primjera 8 (0,51 g, 0,14 mmol), trietilamina (1,3 ml, 9,3
 mmol), te benzilamina (0,50 ml, 4,6 mmol) u dimetil sulfoksidu (7,5 ml) zagrijava se na 100 °C tijekom 16 sati u
 začepjenoj staklenoj epruveti. Smjesa se ukoncentrira uz visoki vakuum i ostatak pročišćava kromatografijom na
 stupcu (1:2 etil acetat/heksan) čime je dobiven *tert*-butil ester {7-[(S)-3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-5-
 10 benzilamino-1-ciklopropil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-2,4-dio-2H-kinazolin-3-il} karbamske kiseline u obliku krutine
 (0,51 g). ¹H NMR (CDCl₃): δ 8,50 (bs, 1H), 7,37-7,18 (m, 5H), 6,56 (bs, 1H), 4,76-4,62 (bd, 1H), 4,59-4,48 (m, 2H),
 4,34-4,18 (m, 1H), 3,93-3,49 (m, 3H), 3,48-3,20 (m, 2H), 2,24-2,04 (m, 1H), 1,96-1,74 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,46 (s,
 9H), 1,13-1,00 (m, 2H), 0,75-0,61 (m, 2H).

PRIMJER 11

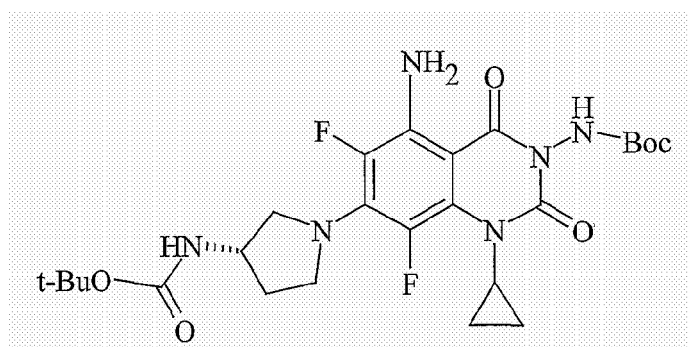
Sinteza *tert*-butil estera {7-[(S)-3-(*tert*-butoksikarbonil-N-metilamino)-pirolidin-1-il]-8-kloro-1-ciklopropil-6-
 15 fluoro-2,4-dio-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il}-metilkarbamske kiseline



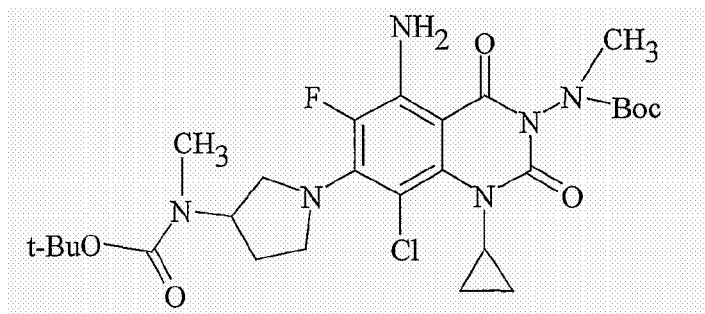
U otopinu *tert*-butil estera {7-[(S)-3-(*tert*-butoksikarbonil-N-metilamino)-pirolidin-1-il]-8-kloro-1-ciklopropil-6-
 20 fluoro-2,4-dio-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il} karbamske kiseline iz Primjera 8 (0,238 g, 0,421 mmol) u N,N-
 dimetilformamidu (5 ml) na -78 °C u atmosferi dušika doda se natrijev hidrid (60% disperzija u mineralnom ulju, 0,025
 g, 0,631 mmol). Nakon 30 minuta doda se jodmetan (0,052 ml, 0,842 mmol) te se reakcijska smjesa zagrijava do sobne
 temperature. Nakon 1 sata, reakcijska smjesa razrijedi se etil acetatom i ispere zasićenom otopinom amonijevog klorida,
 vodom, te otopinom soli. Organski sloj suši se na MgSO₄, filtrira, te se filtrat ukoncentrira. Nastali ostatak pročišćava se
 25 flash kromatografijom na stupcu (1:1 etil acetat/heksan) čime je dobiven naslovni spoj (0,118 g). ¹H NMR (CDCl₃): δ
 7,63 (dd, 1 H), 4,78 (bs, 1 H), 3,87-3,45 (m, 6 H), 2,62-2,44 (m, 6 H), 2,31-2,12 (m, 2 H), 1,49-1,47 (m, 18 H), 1,23-
 1,07 (m, 2 H), 0,75-0,53 (m, 2H). MS CI: m/z 582 (MH⁺).

PRIMJER 12

Sinteza *tert*-butil estera {5-amino-7-[(S)-3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6,8-difluoro-
 30 1,4-dihidro-2,4-dio-2H-kinazolin-3-il}-karbamske kiseline



- $tert$ -Butil ester {7-[(S)-3-($tert$ -butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-5-benzilamino-1-ciklopropil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-2,4-diokso-2H-kinazolin-3-il}-karbamske kiseline iz Primjera 10 (0,435 g, 0,676 mmol) u tetrahidrofuranu (20 ml) hidrogenira se na sobnoj temperaturi i atmosferskom tlaku uz 20% paladijev hidroksid na ugljenu (0,114 g) tijekom 27 sati. Smjesa se filtrira preko Celita, krutina se ispere kloroformom, te spojeni filtrati ukoncentriraju uz podtlak. Pročišćavanje kromatografijom na stupcu (2:3 etil acetat/heksan) daje $tert$ -butil ester {5-amino-7-[(S)-3-($tert$ -butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-2,4-diokso-2H-kinazolin-3-il}-karbamske kiseline u obliku krutine (0,284 g). ^1H NMR (CDCl_3): δ 6,61 (bs, 1H), 5,94 (bs, 2H), 4,82-4,69 (bd, 1H), 4,40-4,21 (m, 1H), 4,00-3,59 (m, 3H), 3,55-3,41 (m, 1H), 3,35-3,21 (m, 1H), 2,32-2,08 (m, 1H), 2,01-1,80 (m, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,46 (s, 9H), 1,17-1,01 (m, 2H), 0,77-0,63 (m, 2H).

PRIMJER 13**Sinteza 8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-3-metilamino-7-[(S)3-metilaminopirolidin-1-il]-1H-kinazolin-2,4-dion**

5

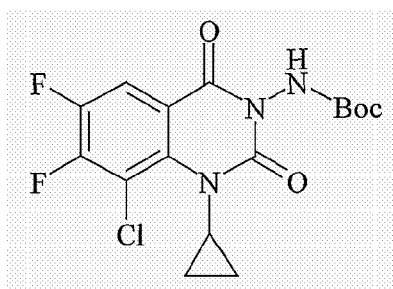
Plinoviti klorovodik uvodi se u obliku mjehurića u dietil eter (30 ml) tijekom 15 minuta. Nastala se otopina tada ohladi do 0 °C i doda se u *tert*-butil ester {7-[(S)- 3-(*tert*-butoksikarbonilmetilamino)-pirolidin-1-il]-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il}-metil-karbamske kiseline iz Primjera 11 (0,118 g, 0,202 mmol). Reakcijska se smjesa polako zagrijava do sobne temperature. Nakon 30 sati, talog se odfiltrira, ispere eterom i

10

heksanom, te suši uz podtlak čime je dobivena hidrokloridna sol naslovnog spoja u obliku krutine (0,0632 g, t.t. 77-79 °C). MS CI: m/z 382 (MH⁺).

PRIMJER 14**Sinteza *tert*-butil estera (8-kloro-1-ciklopropil-6,7-difluoro-2,4-diokso-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il)-karbamske kiseline**

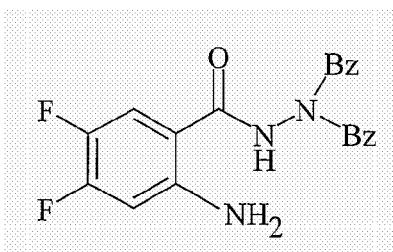
15



20

U otopinu *tert*-butil estera (3-kloro-2-ciklopropilamino-4,5-difluorobenzoil)-hidrazinkarboksilne kiseline (Primjer 6c) (1,93 g, 5,34 mmol) u tetrahidrofuranu (50 ml) doda se kalijev karbonat (3,69 g, 26,7 mol) i trifosgen (2,06 g, 6,95 mmol). Reakcijska smjesa zagrijava se uz povrat tijekom 90 minuta, ohladi do sobne temperature, te razrijedi etil acetatom. Organski sloj ispere se vodom i otopinom soli, te tada suši na MgSO₄ i filtrira. Filtrat se ukoncentrira uz podtlak i pročišćava pomoću flash kromatografije na stupcu (1:2 etil acetat/heksan) čime je dobiven naslovni spoj (1,27 g). MS EI: m/z 386 (M⁺).

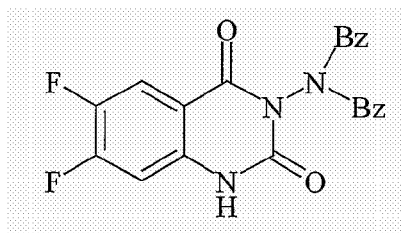
25

PRIMJER 15**Sinteza 2,2-dibenzilhidrazida 2-amino-4,5-difluorobenzojeve kiseline**

30

4,5-Difluoroantranilna kiselina (4,73 g, 27,3 mmol) i N,N-dibenzilhidrazin (8,69 g, 42 mmol) pomiješaju se u 200 ml metilen klorida. Tada se u tu otopinu doda 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) karbodiimid hidroklorid (EDAC) (7,85 g, 41 mmol), te se smjesa miješa tijekom 18 sati na 25 °C, a otopina se ispere zasićenim NaHCO₃, otopinom soli, te suši na magnezijevom sulfatu. Otopina se ukoncentrira čime nastaje 15,8 g tamnog ulja koje se pročišćava kromatografijom (SiO₂, CHCl₃) čime je dobiveno 3,4 g naslovnog spoja u obliku krutine. MS CI: m/z 368 (MH⁺).

35

PRIMJER 16**Sinteza 3-dibenzilamino-6,7-difluoro-1H-kinazolin-2,4-diona**

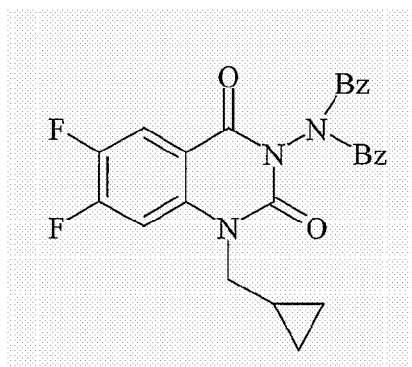
5

2-Amino-4,5-difluorobenzojeva kislina, 2,2-dibenzilhidrazid (Primjer 15) (0,81 g, 2,2 mmol) i trifosgen (0,33 g, 1,1 mmol) pomiješaju se u 100 ml metilen klorida i miješaju na 25 °C tijekom 20 sati. Otopina se izlije u 200 ml zasićenog NaHCO₃, slojevi se razdvoje, a sloj vodene otopine ispere se tri puta etil acetatom. Spojeni organski slojevi suše se na magnezijevom sulfatu i tada ukoncentriraju čime je dobiveno 0,86 g naslovnog spoja u obliku krutine. MS CI: m/z 394 (MH⁺).

10

PRIMJER 17**Sinteza 3-dibenzilamino-6,7-difluoro-1-substituiranog-1H-kinazolin-2,4-diona****(a) 3-dibenzilamino-6,7-difluoro-1-ciklopropilmetil-1H-kinazolin-2,4-dion**

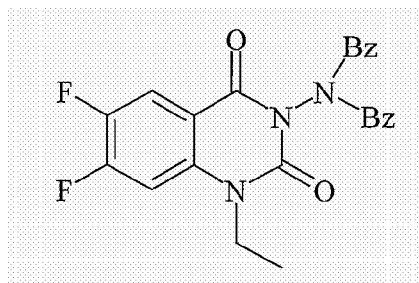
15



20

Otopina 3-dibenzilamino-6,7-difluoro-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 16) (0,43 g, 1,1 mmol) u 10 ml N,N-dimetilformamida doda se u suspenziju natrijevog hidrida (0,05 g, 1,3 mmol) u 10 ml N,N-dimetilformamida i miješa tijekom 30 minuta. Doda se bromometilciklopropan (0,16 ml, 1,6 mmol), te se smjesa miješa na 25 °C tijekom 18 sati. Reakcija se prekida s 1 ml vode i ukoncentrira uz podtlak. Ostatak se otopi u kloroformu, ispere vodom, otopinom soli, te suši na magnezijevom sulfatu. Otopina se ukoncentrira i pročišćava kromatografijom (SiO₂, CHCl₃) čime je dobiveno 0,33 g naslovnog spoja u obliku krutine. MS CI: m/z 448 (MH⁺).

25

(b) 3-dibenzilamino-6,7-difluoro-1-etil-1H-kinazolin-2,4-dion

30

Otopina 3-dibenzilamino-6,7-difluoro-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 16) (0,43 g, 1,1 mmol) u 10 ml N,N-dimetilformamida doda se u suspenziju natrijevog hidrida (0,05 g, 1,3 mmol) u 10 ml N,N-dimetilformamida i miješa tijekom 30 minuta. Doda se etil jodid (0,13 ml, 1,6 mmol), te se smjesa miješa na 25 °C tijekom 18 sati. Reakcija se prekida s 1 ml vode i ukoncentrira uz podtlak. Ostatak se otopi u kloroformu, ispere vodom, otopinom soli, te suši na magnezijevom sulfatu. Otopina se ukoncentrira i pročišćava kromatografijom (SiO₂, CHCl₃) čime je dobiveno 0,34 g naslovnog spoja u obliku krutine, t.t. 133-135 °C, MS CI, n7lz 422 (MH⁺).

35

PRIMJER 18**Kloriranje**

5 Općeniti postupak za kloriranje

U otopinu *tert*-butil estera benzoilhidrazinkarboksilne kiseline (Primjer 7) u octenoj kiselini (5 ml) doda se N-klorosukcinimid (1,2 ekv.). Nakon 1 sata reakcijska se smjesa razrijedi etil acetatom i ispere zasićenim NaHCO₃, vodom, te otopinom soli. Organski sloj suši se na MgSO₄ i filtrira. Filtrat se ukoncentrira uz podtlak i pročišćava pomoću flash kromatografije na stupcu (etil acetat/heksan) čime je dobiven odgovarajući *tert*-butil ester klorobenzoilhidrazinkarboksilne kiseline.

Slijedeći spojevi sintetiziraju se prema gore opisanom Općenitom postupku za kloriranje:

15 (a) *tert*-butil ester N'-{4-[3-(*tert*-butoksikarbonilaminometil)-pirolidin-1-il]3-kloro-2-ciklopropilamino-5-fluorobenzoil}-hidrazinkarboksilne kiseline (MS CI: u 542 (MH⁺)) iz *tert*-butil estera N'-{4-[3-(*tert*-butoksikarbonilamino-metil)-pirolidin-1-il]-2-ciklopropilamino-5-fluorobenzoil}-hidrazinkarboksilne kiseline (Primjer 7a).

20 (b) *tert*-butil ester N'-4-[4-(*tert*-butoksikarbonilpiperazin-1-il)-3-kloro-2-ciklopropilamino-5-fluorobenzoil]-hidrazinkarboksilne kiseline (MS CI: m/z 528 (MH⁺)) iz *tert*-butil estera N'-4-[4-(*tert*-butoksikarbonilpiperazin-1-il)-2-ciklopropilamino-5-fluorobenzoil]-hidrazinkarboksilne kiseline (Primjer 7b).

25 (c) *tert*-butil ester N'-14-[3-(*tert*-butoksikarbonilaminometil)-3-metilpirolidin-1-il]-3-kloro-2-ciklopropilamino-5-fluorobenzoil}-hidrazinkarboksilne kiseline (MS CI: m/z 556 (MH⁺)) iz *t*-butil estera N'-{4-[3-(*tert*-butoksikarbonilaminometil)-3-metilpirolidin-1-il]-2-ciklopropilamino-5-fluorobenzoil}hidrazinkarboksilne kiseline (Primjer 7c).

30 (d) *tert*-butil ester N'-[4-(6-*tert*-butoksikarbonilamino-3-azabicyklo[3.1.0]-heks-3-il)-3-kloro-2-ciklopropilamino-5-fluorobenzoil]-hidrazinkarboksilne kiseline (MS CI: m/z 540 (MH⁺)) iz *tert*-butil estera N'-[4-(6-*tert*-butoksikarbonilamino-3-azabicyklo[3.1.0]-heks-3-il)-2-ciklopropilamino-5-fluorobenzoil]-hidrazinkarboksilne kiseline (Primjer 7d).

35 (e) *tert*-butil ester N'-{4-[(S)-3-(*tert*-butoksikarbonil-N-metilamino)-pirolidin-1-il]-3-kloro-2-ciklopropilamino-5-fluorobenzoil}-hidrazinkarboksilne kiseline (MS CI: m/z 542 (MH⁺)) iz *tert*-butil ester N'-{4-[(S)-3-(*tert*-butoksikarbonil-N-metilamino)-pirolidin-1-il]-2-ciklopropilamino-5-fluorobenzoil}-hidrazinkarboksilne kiseline (Primjer 7e).

40 (f) *tert*-butil ester N'-4-[(S)-3-(*tert*-butoksikarbonil-N-amino)-pirolidin-1-il]3-kloro-2-(2,4-difluoroanilino)-5-fluorobenzoil}-hidrazinkarboksilne kiseline (CDCl₃): δ 9,70 (bs, 1H), 7,76 (d, 1H), 6,93-6,82 (m, 1H), 6,70-6,62 (m, 2H), 6,48-6,34 (m, 2H), 4,91-4,87 (bs, 1H), 4,29-4,20 (m, 1H), 3,78-3,60 (m, 2H), 3,50-3,28 (m, 2H), 2,33-2,20 (m, 1H), 1,94-1,66 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,42 (s, 9H), (MS CI: m/z 601 (MH⁺)) iz *tert*-butil estera N'-{4-[(S)-3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-2-(2,4-difluoroanilino)-5-fluorobenzoil}-hidrazinkarboksilne kiseline (Primjer 7f).

45 (g) *tert*-butil ester N'-[4-((S)-7-*tert*-butoksikarbonilamino-5-azaspiro[2.4]-hept-5-il)-3-kloro-2-ciklopropilamino-5-fluorobenzoil]-hidrazinkarboksilne kiseline (MS CI: 554 (MH⁺)) iz *tert*-butil estera N'-[(S)-4-(7-*tert*-butoksikarbonilamino-5-aza-spiro[2.4]-hept-5-il)-2-ciklopropilamino-5-fluorobenzoil]-hidrazinkarboksilne kiseline (Primjer 71c).

50 (h) *tert*-butil ester N'-[4-(Pirolidin-1-il)-3-kloro-2-ciklopropilamino-5-fluorobenzoil]-hidrazinkarboksilne kiseline (MS CI: m/z 413 (MH⁺)) iz *tert*-butil ester a N'-[4-(pirolidin-1-il)-2-ciklopropilamino-5-fluorobenzoil]-hidrazinkarboksilne kiseline (Primjer 7m).

55 (i) *tert*-butil ester N'-{4-[3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-3-kloro-5-fluoro-2-izopropilaminobenzoil}-hidrazinkarboksilne kiseline (MS: m/z 530 (MH⁺)) iz *tert*-butil estera N'-{4-[3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-5-fluoro-2-izopropilaminobenzoil}-hidrazin karboksilne kiseline (Primjer 7n).

(j) *tert*-butil ester N'-(4-[3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-2-ciklobutilamino-3-kloro-5-fluorobenzil)-hidrazinkarboksilne kiseline (MS EI: n/e 542 (MH⁺)) iz *tert*-butil estera N'-(4-[3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-2-ciklobutilamino-5-fluorobenzil)-hidrazinkarboksilne kiseline (Primjer 7q).

5 (k) *tert*-butil ester N'-(1-(4-[3-(*tert*-butoksikarbonilamino-metil)-piperidin-1-il]-3-kloro-2-ciklopropilamino-5-fluorofenil)-metanoil)-hidrazinkarboksilne kiseline (MS CI: m/z 556 (MH⁺)) iz *tert*-butil estera N'-(1-(4-[3-(*tert*-butoksikarbonilaminometil)-piperidin-1-il]-2-ciklopropilamino-5-fluorofenil)-metanoil)-hidrazinkarboksilne kiseline (Primjer 7z).

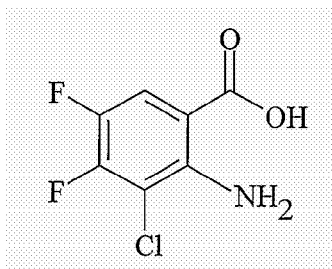
10 (l) *tert*-butil ester N'-(1-(4-[3-(*tert*-butoksikarbonilizopropilamino)-metil]-pirolidin-1-il]-3-kloro-2-ciklopropilamino-5-fluorofenil)-metanoil)-hidrazin-karboksilne kiseline (MS CI: n/e 584 (MH⁺)) iz *tert*-butil estera N'-(1-(4-[3-(*tert*-butoksikarbonilizopropilamino)-metil]-pirolidin-1-il]-2-ciklopropilamino-5-fluorofenil)-metanoil)-hidrazinkarboksilne kiseline (Primjer 7aa).

15 (m) *tert*-butil ester N'-(1-(4-[3-(*tert*-butoksikarbonilaminometil)-pirolidin-1-il]-3,5-dikloro-2-ciklopropilaminofenil)-metanoil)-hidrazinkarboksilne kiseline (MS CI: m/e 558 (MH⁺)) iz *tert*-butil ester N'-(1-(4-[3-(*tert*-butoksikarbonilamino-metil)-pirolidin-1-il]-5-kloro-2-ciklopropilaminofenil)-metanoil)-hidrazinkarboksilne kiseline (Primjer 7bb).

20 PRIMJER 19

Kloriranje supstituiranih benzojevih kiselina

(a) Sinteza 3-kloro-4,5-difluoroantranilne kiseline



25

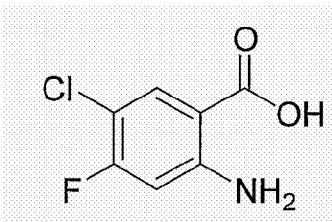
U otopinu 4,5-difluoroantranilne kiseline (2,45 g, 14,2 mmol) u diklormetanu (25 ml) doda se octena kiselina (10 ml) i *tert*-butil ester hipokloritne kiseline (1,75 ml, 15,6 mmol). Nakon 2 sata, reakcijska smjesa razrijedi se etil acetatom i ispere vodom i otopinom soli. Organski sloj suši se na MgSO₄, filtrira, te ukoncentrira. Nastali ostatak pročišćava se pomoću flash kromatografije na stupcu (5% izopropil alkohol/1% mravlja kiselina/94% diklormetan) čime je dobivena 3-kloro-4,5-difluoroantranilna kiselina u obliku ulja (2,97 g).

30

MS CI: m/z 206 (M⁺).

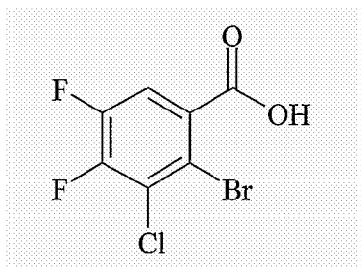
(b) 5-kloro-4-fluoroantranilna kiselina

35

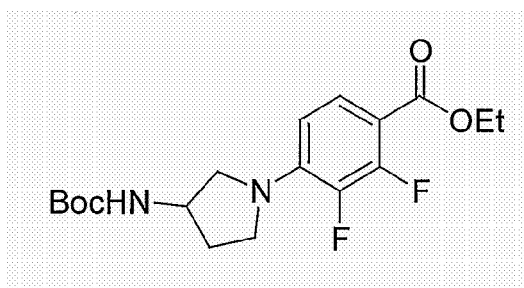


U otopinu 4-fluoroantranilne kiseline (0,882 g, 5,69 mmol) u metilen kloridu (50 ml) i octenoj kiselini (10 ml) doda se otopina *tert*-butil hipoklorita (0,1 ml, 6,25 mmol) u diklormetanu (1 ml) kap po kap tijekom 1 minute. Nakon 90 minuta, reakcijska smjesa ispere se vodom i otopinom soli. Organski sloj suši se na MgSO₄, filtrira, te se filtrat ukoncentrira čime je dobivena 5-kloro-4-fluoroantranilna kiselina (1,20 g). MS CI: m/e 188 (M⁺).

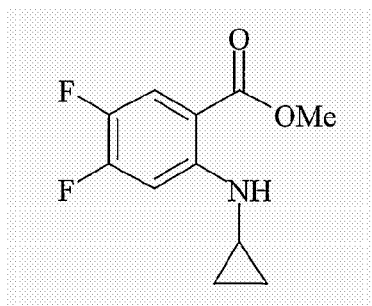
40

PRIMJER 20**Sinteza 2-bromo-3-kloro-4,5-difluorobenzojeve kiseline**

5 Otopina bakrenog bromida (10,96 g, 49,2 mmol) u acetonitrilu (100 ml) ohladi se do 0 °C i tada se dodaju *tert*-butil nitrit (7,31 ml, 61,5 mmol) i 3-kloro-4,5-difluoroantranilna kiselina (Primjer 19) (8,51 g, 41,0 mmol). Smjesa se polako zagrijava do sobne temperature, te se nakon 20 sati otapalo ukloni uz podtlak. Nastali ostatak otopi se u etil acetatu i ispere otopinom 1,0 M kloridne kiseline, vodom, te otopinom soli. Organski sloj suši se na MgSO₄ i filtrira. Filtrat se
10 ukoncentrira uz podtlak i pročišćava pomoću flash kromatografije na stupcu (5% izopropil alkohol/1% mravlja kiselina/94% diklormetan) čime je dobivena 2-bromo-3-kloro-4,5-difluorobenzojeva kiselina u obliku krutine (7,96 g). MS CI: m/z 271 (MH⁺).

PRIMJER 21**Sinteza etil estera 4-[3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-2,3-difluorobenzojeve kiseline**

U otopinu etil estera 4-[3-(*tert*-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-2,3-difluorobenzojeve kiseline (Primjer 2h) (3,50 g, 9,50 mmol) u diklormetanu (80 ml) doda se octena kiselina (8 ml) i *tert*-butil hipoklorit (1,75 ml, 15,6 mmol). Nakon
20 minuta reakcijska smjesa razrijedi se etil acetatom i ispere vodom i otopinom soli. Organski sloj suši se na natrijevom sulfatu, filtrira, te se filtrat ukoncentrira. Nastali ostatak pročišćava se kromatografijom na stupcu (1:4 etil acetat/heksan) čime je dobiven naslovni spoj (3,75 g) u obliku ulja. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,69 (dd, 1H), 4,85-4,76 (bd, 1H), 4,50-4,20 (m, 3H), 3,90-3,74 (m, 2H), 3,62-3,36 (m, 2H), 2,40-2,20 (m, 1H), 1,91-1,84 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,40
25 (s, 9H).

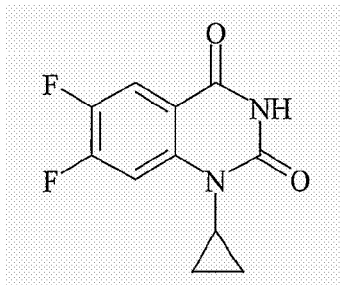
PRIMJER 22**Sinteza metil estera 2-ciklopropilamino-4,5-difluorobenzojeve kiseline**

30 U otopinu 2-ciklopropilamino-4,5-difluorobenzojeve kiseline (Primjer 5a) (6,0 g, 28,1 mmol) u diklormetanu (100 ml) te metanolu (20 ml) dodaje se (trimetilsilil)-diazometan (2,9 M otopina u heksanu) kap po kap dok ne prestane razvijanje plina. Otopina se miješa na sobnoj temperaturi tijekom 0,5 sata te se doda kap po kap 88% mravlja kiselina dok ponovno ne prestane razvijanje plina. Doda se voda, te se otopina ekstrahira diklormetanom, suši na MgSO₄,
35 filtrira, te se otapalo ukloni uz sniženi tlak. Ostatak se pročišćava kromatografijom na stupcu silikagela uporabom

smjese heksan/EtOAc (9:1) kao eluensa čime je dobiveno 5,4 g naslovnog spoja u obliku bistrog ulja. MS CI: m/z 228 (MH⁺).

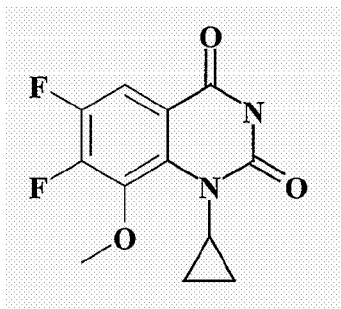
PRIMJER 23

(a) Sinteza 1-ciklopropil-6,7-difluoro-1H-kinazolin-2,4-diona



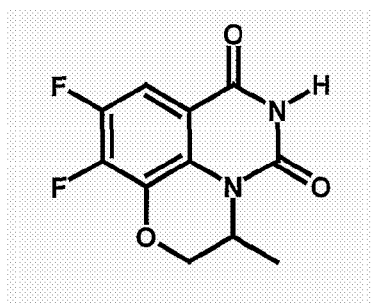
U otopinu etil estera 2-ciklopropilamino-4,5-difluorobenzojeve kiseline (Primjer 22) (5,0 g, 22,0 mmol) u bezvodnom diklormetanu (120 ml) u atmosferi N₂ doda se klorosulfanil izocijanat (3,11 g, 22 mmol). Otopina reagira na sobnoj temperaturi tijekom 4 sata, te se otapalo ukloni uz sniženi tlak. Ostatak se ohladi do -20 °C, te se doda hladna otopina soli (100 ml) puferirana otopinom NaHCO₃. Otopina se zagrijava do sobne temperature tijekom 1 sata. Volumen se smanji na pola pomoću strujanja zraka, te se krutina sakupi filtriranjem. Suha se krutina doda u otopinu trietilamina (5 ml) u THF (250 ml) i zagrijava uz povrat preko noći. Reakcija se ohladi, otapalo ukloni uz sniženi tlak, a ostatak se otopi u vodi (100 ml), te zakiseli na pH 1-2 otopinom 1,0 M kloridne kiseline. Nastali talog sakupi se filtriranjem čime je dobiveno 2,0 g naslovnog spoja. MS CI: m/z 239 (MH⁺).

(b) 1-ciklopropil-6,7-difluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion



Otopina 1-ciklopropil-3-(3-metoksi-2,4,5-trifluorobenzoil) uree (Primjer 27b, 0,94 g, 3,26 mmol) u tetrahidrofuranu (20 ml) i N,N-dimetilformamidu (5 ml) tretira se s natrijevim hidridom (0,275 g, 6,8 mmol, 60% dispergirani u mineralnom ulju) i zagrijavaju uz povrat tijekom 16 sati. Smjesa se ohladi, tretira zasićenim NH₄Cl i ekstrahira diklormetanom. Organski se sloj tada ispere otopinom soli, suši na Na₂SO₄ i ukoncentrira uz sniženi tlak. Flash kromatografijom na stupcu (1:3 etil acetat/heksan) nastaje naslovni spoj. MS (EI, M+1) m/z 269.

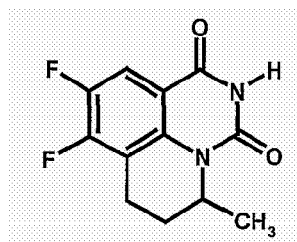
(c) Sinteza 8,9-difluoro-3-metil-2,3-dihidro-1-oksa-3a,5-diaza-fenalen-4,6-diona



Otopina 1,5 g (6,2 mmol) metil estera 7,8-difluoro-3-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoksazin-5-karboksilne kiseline (Primjer 32a) u 25 ml diklormetana ohladi se na -20 °C i tretira kap po kap s 0,92 g (6,5 mmol) klorosulfonil

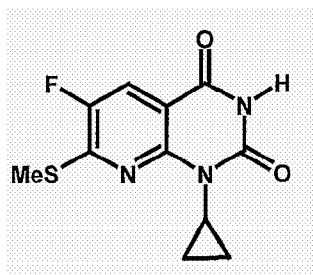
izocijanata. Reakcija se miješa na sobnoj temperaturi tijekom 18 sati, a otapalo se ukloni uz podtlak. Ostatak se tretira otopinom zasićenog natrijevog bikarbonata i ekstrahira diklormetanom. Organski se sloj suši (MgSO_4), filtrira, te ukoncentrira uz podtlak. Ostatak se otopi u 50 ml tetrahidrofurana, te se nastala otopina tretira s 5,0 g (5,0 mmol) trietilamina. Nakon zagrijavanja uz povrat tijekom 4 sata, otapalo se ukloni uz podtlak, te se ostatak trituriše s 5 ml smjese diklormetan/etil acetat (80:20). Netopivi materijal ukloni se filtriranjem, ispere gore navedenom smjesom otapala (2 ml) čime je dobiveno 0,25 g naslovnog spoja, t.t. 259-261 °C. Filtrat se pročišćava flash kromatografijom na silikagelu (230-400 mesh) eluiranjem sa smjesom diklormetan/etil acetat (80:20) čime je dobiveno 0,38 g početnog spoja. Kontinuiranim eluiranjem nastaje dodatnih 0,2 g naslovnog spoja. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 11,78 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,52 (d, 1H), 4,17 (d, 1H), 1,23 (d, 3H).

(d) Sinteza 8,9-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[3,2,1-ij]-kinazolin-1,3-diona



Otopina 1,07 g (4,4 mmol) metil ester 5,6-difluoro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-kinolin-8-karbonske kiseline (Primjer 32) u 25 ml diklormetana ohladi se na -20 °C i tretira kap po kap s 0,85 g (6,0 mmol) klorosulfonil izocijanata. Reakcija se miješa na -20 °C tijekom 1 sata, tretira s 1,0 g (12 mmol) natrijevog acetata u obliku krutine, te se otapalo ukloni uz podtlak. Ostatak se ohladi u ledenoj kupelji te trituriše zasićenom otopinom natrijevog acetata u otopini soli. Talog se ukloni filtriranjem, ispere otopinom natrijevog acetata i suši uz podtlak. Osušeni talog ispere se eterom kako bi se uklonio početni spoj i suši uz podtlak. Osušena krutina suspendira se u 40 ml bezvodnog tetrahidrofurana, ohladi do 5 °C i tretira u obrocima s 1,2 g (12 mmol) natrijevog *tert*-butoksida. Nakon završetka dodavanja, reakcijska se smjesa miješa na 5 °C tijekom 30 minuta, ukloni se kupelj, te se reakcija miješa na sobnoj temperaturi tijekom 1 sata. Otapalo se ukloni uz podtlak; ostatak se otopi u vodi, ohladi do 5 °C i zakiseli mravljom kiselinom. Nastali se talog ukloni filtriranjem, ispere vodom i suši uz podtlak čime je dobiveno 0,8 g naslovnog spoja, t.t. 212-214 °C.

(e) 1-Ciklopropil-6-fluoro-7-metilsulfanil-1H-pirido[2,3-d]-pirimidin 2,4-dion



Otopina 4,1 g (15,2 mmol) etil 2-ciklopropilamino-5-fluoro-6-metilsulfanilnikotinata (Primjer 34) u 125 ml diklormetana ohladi se na -20 °C i tretira kap po kap s 5,24 g (37 mmol) klorosulfonil izocijanata. Reakcija se miješa na -20 °C tijekom 3 sata i ostavi da se zagrije do sobne temperature preko noći. Smjesa se ponovno ohladi na -20 °C i tretira s 6,8 g (80 mmol) natrijevog acetata u obliku krutine. Nakon miješanja tijekom 1 sata bez hlađenja, otapalo se ukloni uz podtlak bez zagrijavanja. Ostatak se trituriše zasićenom otopinom natrijevog acetata u otopini soli i ekstrahira etil acetatom (3 × 75 ml). Spojeni se organski slojevi suše (MgSO_4), filtriraju i upare uz podtlak. Ostatak se suspendira u 100 ml tetrahidrofuran i tretira s 3,6 g (32 mmol) natrij *tert*-butoksid u obliku krutine i miješa na sobnoj temperaturi tijekom 36 sati. Otapalo se ukloni uz podtlak, ostatak se trituriše s 100 ml 0,1 M mravlje kiseline i ekstrahira etil acetatom (3 × 100 ml). Spojeni organski slojevi isperu se vodom, suše na (MgSO_4), filtriraju i upare uz podtlak, čime nastaje ostatak koji se pročišćava flash kromatografijom na silikagelu (230-400 mesh) eluiranjem diklormetanom čime je dobiveno 0,75 g naslovnog spoja, t.t. 220-222 °C.

Općeniti postupak A

Natrijev hidrid (3 ekv., 60% dispergirani u mineralnom ulju) dodaje se u obrocima u otopinu 1-ciklopropil-3-benzoiluree (Primjer 27) u smjesi 20:1 tetrahidrofuran/N,N-dimetilformamid na -25 °C. Smjesa se miješa na sobnoj temperaturi tijekom 30 minuta, te se tada zagrijava uz povrat preko noći. Izlije se u ledenu vodu, te se otopina zakiseli s 10% kloridnom kiselinom i ekstrahira etil acetatom. Ekstrakt se ispere otopinom soli, suši, te ukoncentrira. Ostatak se pročišćava kromatografijom na stupcu silikagela (etil acetat/heksan) čime nastaju 8-supstituirani 1-ciklopropil-6,7-difluoro-1H-kinazolin-2,4-dioni.

Slijedeći spojevi sintetiziraju se prema Općenitom postupku A iz Primjera 23:

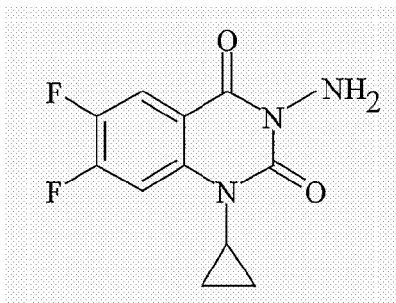
(e) 1-ciklopropil-6,7-difluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion (¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 8,61 (bs, 1H), 7,83 (dd, 1H), 3,37-3,35 (m, 1H), 2,60 (dd, 3H), 1,31-1,12 (m, 2H), 0,71-0,63 (m, 2H)) iz 1-ciklopropil-3-(2,4,5-trifluoro-3-metilbenzoi)-uree (Primjer 27c).

(f) 1-ciklopropil-6,7-difluoro-5-metil-1H-kinazolin-2,4-dion (¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 8,37 (bs, 1H), 7,96 (dd, 1H), 2,81-2,74 (m, 1H), 2,61 (d, 3H), 1,26-1,14 (m, 2H), 0,81-0,73 (m, 2H)) iz 1-ciklopropil-3-(3,4,6-trifluoro-2-metilbenzoi)-uree (Primjer 27d).

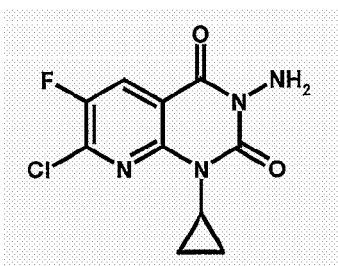
(g) 1-ciklopropil-6,7-difluoro-8-etil-1H-kinazolin-2,4-dion (¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 9,41 (bs, 1H), 7,86-7,77 (m, 1H), 3,40-3,20 (m, 3H), 1,30-1,10 (m, 5H), 0,75-0,67 (m, 2H)) iz 1-ciklopropil-3-(3-etil-2,4,5-trifluorobenzoi)-uree (Primjer 27e).

(i) 7-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,4-dion (t.t. 214-216 °C) iz 1-ciklopropil-3-(2,6-dikloro-5-fluoropiridin-3-karbonil)-uree (Primjer 27a).

PRIMJER 24

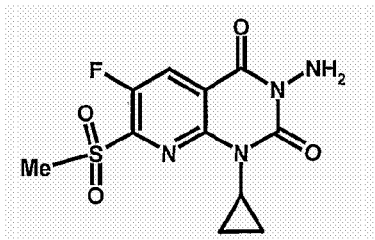
(a) Sinteza 3-amino-1-ciklopropil-6,7-difluoro-1H-kinazolin-2,4-diona

U otopinu 1-ciklopropil-6,7-difluoro-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 23a, 2,0 g, 8,92 mmol) u dioksanu (7,5 ml) i dimetilformamidu (7,5 ml) dodaje se NaH (60% dispergirani u ulju, 428 mg, 10,7 mmol). Otopina se zagrijeva na 60 °C tijekom 10 minuta i ohladi do sobne temperature. U ohlađenu otopinu dodaje se O-(2,4-dinitrofenil)-hidroksilamin (1,77 g, 8,92 mmol), te se otopina zagrijava na 80 °C tijekom 30 minuta. Nastala crvena otopina ohladi se do sobne temperature, izlije na smravljeni led, te ekstrahira s EtOAc. Spojeni organski slojevi suše se na MgSO₄, filtriraju, a otapalo se ukloni uz sniženi tlak. Nastala krutina trituriše se s Et₂O i suši zrakom čime je dobiveno 1,44 g naslovnog spoja. MS CI: m/z 254 (MH⁺).

(b) 3-amino-7-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,4-diona

Otopina 3,83 g (15 mmol) 7-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,4-diona (Primjer 23i) u 50 ml dimetilformamid-dioksana (1:1) ohladi se do 0 °C i tretira u obrocima s 0,8 g (20 mmol) 60% natrijevog hidrida u mineralnom ulju. Reakcija se miješa do sobne temperature tijekom 30 minuta, ponovno ohladi do 0 °C te se odjednom doda 3,2 g (16 mmol) 2,4-dinitrofenilhidroksilamina. Nakon miješanja na sobnoj temperaturi preko noći, ukloni se dioksan uz podtlak, a ostatak se razrijedi do 300 ml s ledom i vodom te miješa na 5 °C tijekom 1 sata. Talog se ukloni filtriranjem, ispere vodom, te eterom i suši uz podtlak čime je dobiveno 2,65 g naslovnog spoja, t.t. 192-194 °C. Još jedan dio, (0,6 g) može se izolirati uparavanjem filtrata i trituiranjem ostatka petrol eterom.

(c) 3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]-pirimidin-7-tiosulfonska kiselina



Otopina 0,47 g (1,57 mmol) 1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]-pirimidin-7-tiosulfonske kiseline (Primjer 35) u 20 ml smjese dimetilformamid/dioksan (1:1) tretira se u obrocima s 0,08 g (2,0 mmol) natrijevog hidrida u mineralnom ulju. Reakcija se miješa na sobnoj temperaturi tijekom 1 sata te se jednokratno doda 0,32 g (1,6 mmol) 2,4-dinitrofenilhidroksilamina. Nakon miješanja na sobnoj temperaturi preko noći, dioksan se ukloni uz podtlak te se ostatak razrijedi do 100 ml s ledom i vodom te miješa na 5 °C tijekom 1 sata. Vodena se otopina ekstrahira etil acetatom (3 × 50 ml), a Spojeni organski slojevi isperu se vodom, suše (MgSO₄), filtriraju i upare uz podtlak čime je dobiveno 0,4 g naslovnog spoja, t.t. 167-169 °C.

Općeniti postupak A (Primjer 24)

U otopinu 1-ciklopropil-6,7-difluoro-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 23) u 1:1 bezvodnom tetrahidrofuranu ili dioksanu i bezvodnom N,N-dimetilformamidu u obrocima se doda natrijev hidrid (1,1 ekv., 60% dispergirani u mineralnom ulju) na sobnoj temperaturi. Nakon miješanja na 50 °C tijekom 20 do 30 minuta, nastala otopina ohladi se do sobne temperature i doda se 2,4-dinitrofenilhidroksilamin (4 ekv.). Smjesa se zagrijava na 60 °C do 80 °C tijekom 30 minuta, ohladi, te se dioksan ukloni uz smanjeni tlak. Ostatak se izlije u ledenu vodu i ekstrahira etil acetatom. Organska se slojevi spoje, isperu otopinom soli, suše na Na₂SO₄, te ukoncentriraju uz podtlak. Ostatak se pročišćava flash kromatografijom na stupcu (etil acetat/heksan) čime je dobiven 3-amino-1-ciklopropil-6,7-difluoro-1H-kinazolin-2,4-dion.

Spojevi se sintetiziraju prema Općenitom postupku A (Primjer 24):

(d) 3-amino-1-ciklopropil-6,7-difluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion (MS EI: m/z 284 (MH⁺)) iz 1-ciklopropil-6,7-difluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 23b).

(e) 3-amino-1-ciklopropil-6,7-difluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion (¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7,86 (dd, 1H), 5,20 (bs, 2H), 3,48-3,38 (m, 1H), 2,61 (dd, 3H), 1,29-1,17 (m, 2H), 0,73-0,62 (m, 2H)) iz 1-ciklopropil-6,7-difluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 23e).

(f) 3-amino-1-ciklopropil-6,7-difluoro-5-metil-1H-kinazolin-2,4-dion (¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7,45 (dd, 1H), 5,28 (bs, 2H), 2,94-2,83 (m, 1H), 2,77 (d, 3H), 1,41-1,31 (m, 2H), 0,98-0,93 (m, 2H)) iz 1-ciklopropil-6,7-difluoro-5-metil-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 23f).

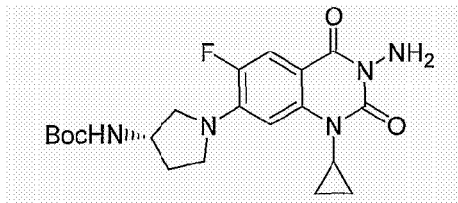
(g) 3-amino-1-ciklopropil-6,7-difluoro-8-etil-1H-kinazolin-2,4-dion (¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7,84-7,75 (t, 1H), 5,37 (bs, 2H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,37-3,21 (m, 2H), 1,29-1,15 (m, 5H), 0,75-0,66 (m, 2H)) iz 1-ciklopropil-6,7-difluoro-8-etil-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 23g).

(h) 5-amino-8,9-difluoro-3-metil-2,3-dihidro-1-oksa-3a,5-diaza-fenalen-4,6-dion (t.t. 171-173 °C) iz 8,9-difluoro-3-metil-2,3-dihidro-1-oksa-3a,5-diaza-fenalen-4,6-diona (Primjer 23c).

(i) 2-amino-8,9-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[3,2,1-ij]-kinazolin-1,3-dion, t.t. 140-142 °C, ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ: 7,90 (m, 1H), 5,30 (bs, 2H), 5,07 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,31 (d, 3H)) iz 8,9-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[3,2,1-ij]-kinazolin-1,3-diona (Primjer 23d).

5 PRIMJER 25

Sinteza {3-amino-7-[(S)-3-(terc-butoksikarbonilamino)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-diona



10 U otopinu 3-amino-1-ciklopropil-6,7-difluoro-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 24a) (50,0 mg, 0,20 mmol) i trietilamina (74 mg, 0,74 mmol) u acetonitrilu (3 ml) doda se *terc*-butil ester (S)-pirolidin-3-il karbamske kiseline (74 mg, 0,40 mmol). Otopina se zagrijava uz povrat tijekom 18 sati, otapalo se ukloni uz sniženi tlak, te ostatak tritirira vodom. Krutina se sakupi filtriranjem te se suši zrakom čime je dobiveno 74 mg naslovnog spoja.
MS CI: m/z 420 (MH⁺).

15

PRIMJER 26

Sinteza Benzamida

Općeniti postupak A

20

Otopina odgovarajuće supstituirane benzojeve kiseline, oksalil klorida (1,5 ekv.), te diklormetana tretira se s N,N-dimetilformamidom (2 kapi), te se otopina miješa na sobnoj temperaturi tijekom 2 sata. Smjesa se ukoncentrira uz sniženi tlak, te se ostatak otopi u bezvodnom THF te se u otopinu polako doda amonijak u dietil eteru na -70 °C. Smjesa se tada zagrije do sobne temperature i miješa tijekom 30 minuta. Smjesa se nakon toga filtrira, a nastala krutina otopi u etil acetatu, ispere vodom, te suše na Na₂SO₄. Otapalo se tada ukoncentrira uz podtlak čime nastaje željeni amid.

25

Slijedeći spojevi sintetiziraju se prema gore navedenom Općenitom postupku A:

(a) 3,4,6-trifluoro-2-metilbenzamid (¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ: 6,89-6,77 (m, 1H), 6,41 (bs, 1H), 5,95 (bs, 1H), 2,39 (d, 3H)) iz 3,4,6-trifluorobenzojeve kiseline (Hagen S. i suradnici, *Heterocycl. Chem.*, 1990; 27 [6]: 1609-1616).

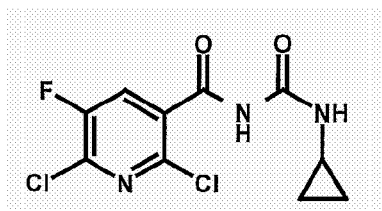
30

(b) 3-etil-2,4,5-trifluorobenzamid (¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ: 7,78-7,60 (m, 1H), 6,61 (bs, 2H), 2,67 (q, 2H), 1,15 (t, 3H)) iz 3-etil-2,4,5-trifluorobenzojeve kiseline (Takemura, PCT Int. Appl., 1996, WO 9623782).

35 PRIMJER 27

Sinteza 1-ciklopropil-3-benzoil supstituiranih urea

(a) 1-ciklopropil-3-(2,6-dikloro-5-fluoropiridin-3-karbonil)-urea



40

Otopina 5,8 g (27,8 mmol) 2,6-dikloro-5-fluoronikotinamida (*Chem. Pharm. Bull.*, 1987; 35: 2280) u 60 ml diklormetana tretira se kap po kap s 5,1 g (40 mmol) oksalil klorida, te se reakcijska smjesa zagrijava uz povrat tijekom 18 sati. Otapalo se ukloni uz podtlak, a ostatak otopi u 50 ml diklormetana, koji se također ukloni uz podtlak. Ostatak se otopi u 50 ml diklormetana, ohladi na -20 °C i tretira kap po kap s 2,28 g (40 mmol) ciklopropilamina. Reakcijska se smjesa miješa na -20 °C do -10 °C tijekom 1/2 sata, tada se tijekom 2 sata ostavi da dođe do sobne temperature. Otapalo se ukloni uz podtlak i ostatak se tritirira s 25 ml diklormetana, koji se također ukloni uz podtlak čime je dobiveno 8,0 g naslovnog spoja, t.t. 171-173 °C.

45

Općeniti postupak A

U otopinu supstituiranog benzamida (Primjer 26) u 1,2-dikloretanu doda se oksalil klorid (1, 5 ekv.) i smjesa se zagrijava uz povrat tijekom 16 sati. Otapalo se tada ukloni uz sniženi tlak čime nastaje sirovi izocijanat. Izocijanat se tada prenese u dioksan, ohladi do 0 °C i tretira ciklopropilaminom (1,5 ekv.) u dioksanu. Smjesa se tada zagrije do sobne temperature i miješa tijekom 3 sata. Smjesa se nakon toga ukoncentrira uz sniženi tlak, otopi u etil acetatu, ispere vodom, suši na Na₂SO₄ i upari uz sniženi tlak. Nastali se ostatak tada pročišćava flash kromatografijom na stupcu (etil acetat/heksan) čime je dobivena 1-ciklopropil-3-benzoil urea.

Slijedeći spojevi sintetiziraju se prema gore navedenom Općenitom postupku A:

(b) 1-ciklopropil-3-(2,4,5-trifluoro-3-metoksi-benzoil) urea (MS ES (MH⁺): m/z 289) iz 2,4,5-trifluoro-3-metoksibenzamida (Masuzawa K., Suzue S., Hirai K., Ishizaki T., Eur. Pat. Appl., 1987, EP 230295).

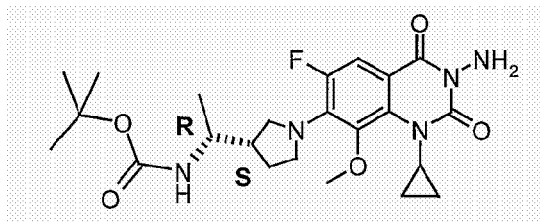
(c) 1-ciklopropil-3-(2,4,5-trifluoro-3-metilbenzoil) urea (¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ: 8,69 (d, 1H), 8,48 (bs, 1H), 7,75-7,62 (m, 1H), 2,83-2,71 (m, 1H), 2,30 (dd, 3H), 0,87-0,78 (m, 2H), 0,67-0,59 (m, 2H)) iz 2,4,5-trifluoro-3-metilbenzamida (Masuzawa K., Suzue S., Hirai K., Ishizaki T., Eur. Pat. Appl., 1987, EP 237955).

(d) 1-ciklopropil-3-(3, 4,6-trifluoro-2-metilbenzoil) urea (¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ: 8,99 (bs, 1H), 8,37 (bs, 1H), 6,93-6,80 (m, 1H), 2,74-2,65 (m, 1H), 2,35 (d, 3H), 0,84-0,71 (m, 2H), 0,66-0,58 (m, 2H)) iz 3, 4,6-trifluoro-2-metilbenzamida (Primjer 26a).

(e) 1-ciklopropil-3-(3-etil-2,4,5-trifluorobenzoil)-urea (¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ: 8,76-8,69 (bd, 1H), 8,50 (bs, 1H), 7,76-7,63 (m, 1H), 2,84-2,72 (m, 3H), 1,27-1,20 (m, 3H), 0,91-0,81 (m, 2H), 0,71-0,61 (m, 2H)) iz 3-etil-2,4,5-trifluorobenzamida (Primjer 26b).

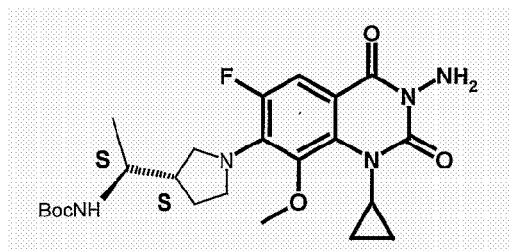
PRIMJER 28

(a) *Sinteza terc-butil estera {(R)-1-[(S)-1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-pirolidin-3-il]-etil}-karbamske kiseline*



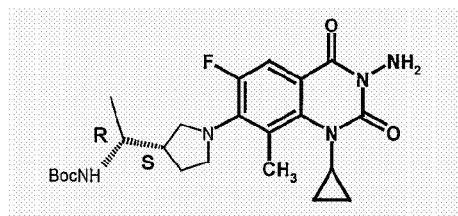
Otopina 0,57 g (2,0 mmol) 3-amino-1-ciklopropil-6,7-difluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 24d), 0,64 g (3,0 mmol) *terc*-butil estera ((S)-(R)-1-pirolidin-3-iletil)-karbamske kiseline (*J. Het. Chem.*, 1992; 29: 1481), 0,81 g (8,0 mmol) trietilamina i 10 ml dimetil sulfoksida zagrijava se na 110 °C tijekom 4 sata. Reakcijska smjesa ohladi se do sobne temperature, izlije u 150 ml leda i vode, te ekstrahira etil acetatom (2 × 125 ml). Spojeni organski slojevi isperu se vodom, suše (MgSO₄), filtriraju i upare uz podtlak čime je dobiveno 1,1 g sirovog produkta. Flash kromatografijom na silikagelu (230-400 mesh) eluiranjem uz diklormetan/etanol (9:1) dobiveno je 0,92 g naslovnog spoja, t.t. 96-98 °C.

(b) Sinteza *tert*-butil estera {(S)-1-[(S)-1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-pirolidin-3-il]-etil}-karbamske kiseline



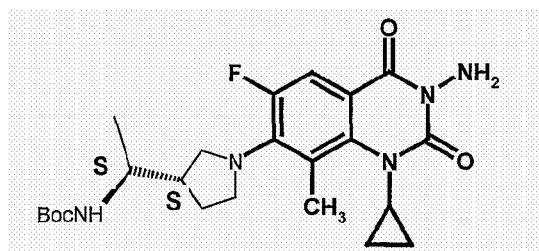
Otopina 0,57 g (2,0 mmol) 3-amino-1-ciklopropil-6,7-difluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 24d), 0,64 g (3,0 mmol) *tert*-butil estera ((S)-(S)-1-pirolidin-3-iletal)-karbamske kiseline (*J Het. Chem.*, 1992; 29: 1481), 0,81 g (8,0 mmol) trietilamina, te 10 ml dimetil sulfoksida zagrijava se na 110 °C tijekom 4 sata. Reakcijska se smjesa ohladi do sobne temperature, izlije u 150 ml leda i vode i ekstrahira etil acetatom (2 × 125 ml). Spojeni organski slojevi isperu se vodom, suše (MgSO₄), filtriraju i upare uz podtlak čime je dobiveno 1,08 g sirovog produkta. Flash kromatografijom na silikagelu (230-400 mesh) eluiranjem uz diklormetan/etanol (9:1) dobiveno je 0,9 g naslovnog spoja, t.t. 87-89 °C.

(c) Sinteza *tert*-butil estera {(R)-1-[(S)-1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-pirolidin-3-il]-etil}-karbamske kiseline



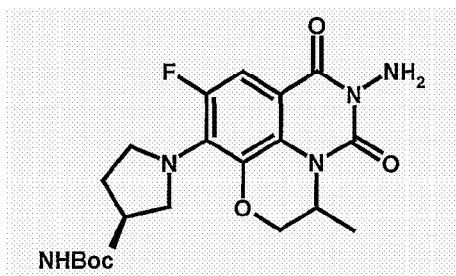
Otopina 0,5 g (1,9 mmol) 3-amino-1-ciklopropil-6,7-difluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 24e), 0,64 g (3,0 mmol) *tert*-butil estera ((S)-(R)-1-pirolidin-3-iletal)-karbamske kiseline, 0,81 g (8,0 mmol) trietilamina i 10 ml dimetil sulfoksida zagrijava se na 110 °C tijekom 24 sata. Nakon što se na kromatografiji na tankom sloju pokazalo da reakcija nije završena, dodaju se dodatnih 0,43 g (2,0 mmol) derivata pirolidina i 0,81 g (8,0 mmol) trietilamina, a reakcija se zagrijava na 120 °C tijekom 18 sati. Reakcijska smjesa ohladi se do sobne temperature, izlije u 200 ml leda i vode i ekstrahira etil acetatom (2 × 125 ml). Spojeni organski slojevi isperu se vodom, suše (MgSO₄), filtriraju i upare uz podtlak čime je dobiveno 1,1 g sirovog produkta. Flash kromatografijom na silikagelu (230-400 mesh) eluiranjem uz etil acetat dobiveno je 0,4 g naslovnog spoja, t.t. 86-88 °C.

(d) Sinteza *tert*-butil estera {(S)-1-[(S)-1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-pirolidin-3-il]-etil}-karbamske kiseline



Otopina 0,5 g (1,9 mmol) 3-amino-1-ciklopropil-6,7-difluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 24e), 0,64 g (3,0 mmol) *tert*-butil estera ((S)-(S)-1-pirolidin-3-iletal)-karbamske kiseline, 0,81 g (8,0 mmol) trietilamina i 10 ml dimetil sulfoksida zagrijava se na 110 °C tijekom 24 sata. Nakon što se na kromatografiji na tankom sloju pokazalo da reakcija nije završena, dodaju se dodatnih 0,43 g (2,0 mmol) derivata pirolidina i 0,81 g (8,0 mmol) trietilamina, a reakcija se zagrijava na 120 °C tijekom 18 sati. Reakcijska se smjesa ohladi do sobne temperature, izlije u 200 ml leda i vode i ekstrahira etil acetatom (2 × 125 ml). Spojeni organski slojevi isperu se vodom, suše (MgSO₄), filtriraju i upare uz podtlak čime je dobiveno 1,3 g sirovog produkta. Flash kromatografijom na silikagelu (230-400 mesh) eluiranjem s 400 ml diklormetana/etil acetata (8:2), 600 ml (6:4) i 1 l (4:6) dobiveno je 0,46 g naslovnog spoja, t.t. 84-86 °C.

(e) *Sinteza terc-butil estera [(S)-1-(5-Amino-8-fluoro-3-metil-4,6-diokso-2,3,5,6-tetrahidro-4H-1-oksa-3a,5-diazaphenalen-9-il)-pirolidin-3-il]-karbamske kiseline*



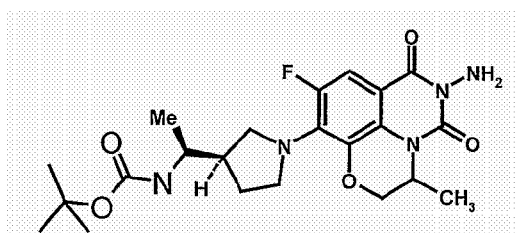
5

Otopina 0,2 g (0,75 mmol) 5-amino-8,9-difluoro-3-metil-2,3-dihidro-1-oksa-3a,5-diazafenalen-4,6-diona (Primjer 24h), 0,58 g (2,0 mmol) *terc*-butil estera (S)-3-pirolidinilkarbamske kiseline (*J. Med. Chem.*, 1992; 35: 1764), 0,5 g (0,5 mmol) trietilamina i 20 ml acetonitrila zagrijava se uz povrat tijekom 18 sati. Otapalo se ukloni uz podtlak i ostatak se razdvoji između diklormetana i vode. Organski se sloj ispere vodom, suši (MgSO₄) i ukoncentrira uz podtlak. Ostatak se pročišćava flash kromatografijom na silikagelu (230-400 mesh) eluiranjem uz diklormetan/etanol (95:5) čime je dobiveno 0,34 g naslovnog spoja, t.t. 114-116 °C.

10

(f) *terc-butil ester {(S)-1-[(R)-1-(5-amino-8-fluoro-3-metil-4,6-diokso-2,3,5,6-tetrahidro-4H-1-oksa-3a,5-diazaphenalen-9-il)-pirolidin-3-il]-etil}-karbamske kiseline*

15



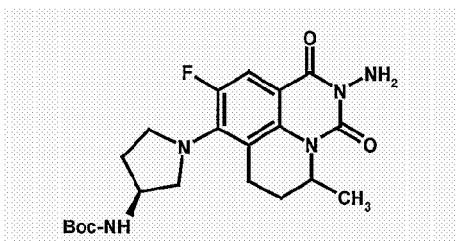
20

25

Otopina 0,11 g (0,41 mmol) 5-amino-8,9-difluoro-3-metil-2,3-dihidro-1-oksa-3a,5-diazafenalen-4,6-diona (Primjer 24h), 0,26 g (1,3 mmol) *terc*-butil estera ((R)-1-(S)-1-pirolidin-3-ilet)-karbamske kiseline (*J. Het. Chem.*, 1992; 29: 1481), 0,25 g (2,5 mmol) trietilamina i 10 ml acetonitrila zagrijava se uz povrat tijekom 18 sati. Otapalo se ukloni uz podtlak, a ostatak se razdvoji između etil acetata i vode. Organski sloj ispere se vodom, suši (MgSO₄) i ukoncentrira uz podtlak. Ostatak se pročišćava flash kromatografijom na silikagelu (230-400 mesh) eluiranjem uz diklormetan/etanol (95:5) čime je dobiveno 0,14 g naslovnog spoja. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7,43 (d, 1H), 5,24 (bs, 2H), 4,82 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,33 (d, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,59 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,40 (m, 3H), 1,25 (m, 1H), 1,20 (d, 3H).

(g) *terc-butil ester (S)-1-(2-amino-9-fluoro-5-metil-1,3-diokso-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]-kinazolin-8-il)-pirolidin-3-il]-karbamske kiseline*

30

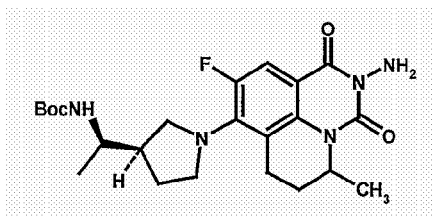


35

Otopina 0,12 g (0,45 mmol) 5-amino-8,9-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[3,2,1-ij]-kinazolin-1,3-diona (Primjer 24i), 0,34 g (1,8 mmol) *terc*-butil estera (S)-3-pirolidinilkarbamske kiseline (*J. Med. Chem.*, 1992; 35: 1764), 0,2 g (2,0 mmol) trietilamina i 7 ml dimetil sulfoksida zagrijava se na 110 °C tijekom 18 sati. Reakcija se ohladi do sobne temperature, razrijedi s 80 ml leda i vode i miješa na 5 °C tijekom 1 sata. Nastali talog ukloni se filtriranjem, ispere vodom i suši uz podtlak. Krutina se pročišćava flash kromatografijom na silikagelu (230-400 mesh) eluiranjem uz diklormetan/etanol (9:1) čime je dobiveno 0,14 g naslovnog spoja, t.t. 98-100 °C.

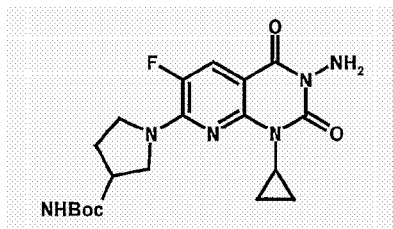
(h) *terc-butil ester {(R)-3-[(S)-1-(2-amino-9-fluoro-5-metil-1,3-diokso-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]-kinazolin-8-il)-pirolidin-3-il]-etil}-karbamske kiseline*

40



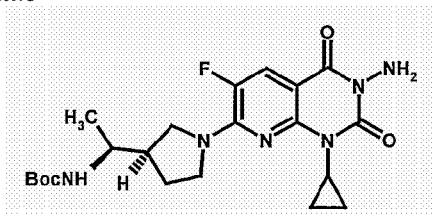
Otopina 0,12 g (0,45 mmol) 5-amino-8,9-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[3,2,1-ij]-kinazolin-1,3-diona (Primjer 24i), 0,39 g *tert*-butil ester (1,8 mmol) ((R)-(S)-1-pirolidin-3-iletil)-karbamske kiseline (*J. Het. Chem.*, 1992; 29: 1481), u 5 ml dimetil sulfoksida zagrijava se na 110 °C tijekom 18 sati. Reakcija se ohladi do sobne temperature, razrijedi s 80 ml leda i vode i miješa na 5 °C tijekom 1 sata. Nastali talog ukloni se filtriranjem, ispere vodom i suši uz podtlak. Krutina se pročišćava flash kromatografijom na silikagelu (230-400 mesh) eluiranjem uz diklormetan/etanol (9: 1) čime je dobiveno 0,13 g naslovnog spoja, t.t. 93-95 °C.

(i) *tert*-butil ester [1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-dioksa-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]-pirimidin-7-il)-pirolidin-3-il]-karbamske kiseline



Otopina 0,11 g (0,4 mmol) 3-amino-7-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,4-diona (Primjer 24b), 0,105 g (0,56 mmol) *tert*-butil estera (S)-3-pirolidinilkarbamske kiseline *J Med. Chem.*, 1992; 35: 1764), 1,2 ml N,N-diizopropiletilamina i 3 ml acetonitrila zagrijava se na 50 °C tijekom 18 sati. Reakcijska smjesa razrijedi se s 9 ml vode, ohladi do 0 °C, a krutina se ukloni filtriranjem, ispere s 50% vodene otopine acetonitrila i suši uz podtlak čime je dobiveno 0,14 g naslovnog spoja, t.t. 108-110 °C.

j) *tert*-butil ester (S)-1-[(R)-1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-dioksa-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]-pirimidin-7-il)-pirolidin-3-il]-etil]-karbamske kiseline



Otopina 0,12 g (0,38 mmol) 3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-dioksa-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]-pirimidin-7-tiosulfonske kiseline (Spoj 24c) u 10 ml acetonitrila tretira se s 0,24 g (1,14 mmol) *tert*-butil estera ((R)-(S)-1-pirolidin-3-iletil)-karbamske kiseline (*J. Het. Chem.*, 1992; 29: 1481), 0,25 g (2,5 mmol) trietilamina te miješa na sobnoj temperaturi tijekom 18 sati, te nakon toga na 50 °C tijekom 1 sata. Otapalo se ukloni uz podtlak i ostatak se razdvoji između etil acetata (50 ml) i vode (25 ml). Organski sloj ispere se vodom, suši (MgSO₄), filtrira i upare uz podtlak čime je dobiveno 0,28 g. Flash kromatografijom na silikagelu (230-400 mesh), kolona (2 × 12 cm) eluiranjem uz diklormetan/etanol (95:5) te se dobiva 0,1 g naslovnog spoja, t.t. 175-177 °C.

Općeniti postupak A

Otopina iz Primjera 24, 1-2,5 ekv. heterociklički aaminski bočni lanac, te 3-3,5 ekv. 1,8-diazabicyklo-5,4,0-undeken-7-ena (DBU) ili trietilamina miješaju se u dimetil sulfoksidu (1 ml) na 130 °C tijekom 3 do 48 sati. Nakon hlađenja do sobne temperature, reakcijska smjesa razrijedi se etil acetatom i ispere zasićenim NaHCO₃, vodom, te otopinom soli. Organski sloj suši se na MgSO₄, filtrira, te se filtrat ukoncentrira. Nastali ostatak pročišćava se pomoću flash kromatografije na stupcu (izopropanol/diklormetan) čime je dobiven produkt.

Općeniti postupak B

Otopina iz Primjera 24 i heterociklički diaminski bočni lanac (1,5-3,0 ekv.) miješaju se u dimetil sulfoksidu na 130 °C tijekom 3 sata. Nakon hlađenja do sobne temperature reakcijska smjesa razrijedi se etil acetatom i ispere zasićenim NaHCO₃, vodom, te otopinom soli. Organski sloj suši se na MgSO₄, filtrira, te filtrat ukoncentrira. Nastali se ostatak ponovno otopi u diklormetanu, a za vrijeme miješanja doda se di-*tert*-butil dikarbonat (0,41 g, 1,87 mmol). Nakon 1 sata reakcijska smjesa se ukoncentrira, a produkt se pročišćava pomoću flash kromatografije na stupcu (1:1 EtOAc/heksan) čime je dobiven produkt.

Općeniti postupak C

Otopina iz Primjera 24, heterociklički diaminski bočni lanac (1,5-3,0 ekv.) i tetrametil gvanidin (1-5,0 ekv.) miješaju se u dimetil sulfoksidu na (80 °C-130 °C) tijekom 36 do 24 sata. Nakon hlađenja do sobne temperature reakcijska se smjesa razrijedi vodom i zasićenim NH₄Cl. Krutina se ispere vodom i suši čime je dobivena sirova krutina. Produkt se pročišćava pomoću flash kromatografije na stupcu (SiO₂) uporabom (CHCl₃/MeOH ili etil acetat/heksan) čime je dobiven produkt.

Slijedeći spojevi sintetiziraju se prema Općenitim postupcima A, B, te C iz Primjera 28:

(k) *tert*-butil ester {1-[(R)-1-((S)-3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-pirolidin-3-il]-etil}-karbamske kiseline (MS ES: m/z 462 (MH⁺)) iz 3-amino-1-ciklopropil-6,7-difluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 24e) i *tert*-butil estera (R)-((S)-1-pirolidin-3-il)-etilkarbamske kiseline (Kimura Y., Atarashi S., Takahashi M., Hayakawa I., *Chem. Pharm. Bull.*, 1994; 42: 1442) uporabom Općenitog postupka A.

(l) *tert*-butil ester {1-[(S)-1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-pirolidin-3-il]-1-metiletil}-karbamske kiseline (MS ES: m/z 476 (MH⁺)) iz 3-amino-1-ciklopropil-6,7-difluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 24e) i *tert*-butil estera [(S)-(pirolidin-3-il)-1-metiletil]-karbamske kiseline uporabom Općenitog postupka A.

(m) *tert*-butil ester {1-[1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-3-metoksi-pirolidin-3-il]-etil}-karbamske kiseline (MS ES: m/z 492 (MH⁺)) iz 3-amino-1-ciklopropil-6,7-difluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 24e) i *tert*-butil estera [1-(3-metoksi-pirolidin-3-il)-etil]-karbamske kiseline (Primjer A5b) uporabom Općenitog postupka A.

(n) *tert*-butil ester [3-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-il]-karbamske kiseline (MS ES: m/z 446 (MH⁺)) iz 3-amino-1-ciklopropil-6,7-difluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 24e) i *tert*-butil ester 3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-ilkarbamske kiseline (Brighty K. E., 1991, EP 413455) uporabom Općenitog postupka A.

(o) *tert*-butil ester {1-[1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-3-fluoropirolidin-3-il]-etil}-karbamske kiseline (MS ES: m/z 496 (MH⁺)) iz 3-amino-1-ciklopropil-6,7-difluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 24d) i *tert*-butil estera (4-fluoropirolidin-3-il)-etilkarbamske kiseline (Primjer A5c) uporabom Općenitog postupka A.

(p) *tert*-butil ester [1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-5-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-pirolidin-3-il]-karbamske kiseline (MS ES: m/z 434 (MH⁺)) iz 3-amino-1-ciklopropil-6,7-difluoro-5-metil-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 24f) i *tert*-butil ester (pirolidin-3-il)-karbamske kiseline uporabom Općenitog postupka A.

(q) *tert*-butil ester {1-(R)-[1-(S)-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-5-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-pirolidin-3-il]-etil}-karbamske kiseline (MS ES: m/z 462 (MH⁺)) iz 3-amino-1-ciklopropil-6,7-difluoro-5-metil-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 24f) i ((R)-((S)-1-pirolidin-3-il)-etil)-amin uporabom Općenitog postupka A.

(r) *tert*-butil ester [1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-3-metoksimetilpirolidin-3-ilmetil]-karbamske kiseline (MS ES: m/z 493 (MH⁺)) iz 3-amino-1-ciklopropil-6,7-difluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 24e) i *tert*-butil estera (3-metoksimetilpirolidin-3-ilmetil)-karbamske kiseline (Primjer A5d) uporabom Općenitog postupka A.

(s) *tert*-butil ester [1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-3-fluorometilpirolidin-3-ilmetil]-karbamske kiseline (¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7,60 (d, 1H), 5,18 (bs, 1H), 4,97 (bs, 2H), 4,61-4,10 (m, 4H), 3,72-3,19 (m, 5H), 2,46 (s, 3H), 2,00-1,71 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,21-1,10 (m, 2H), 0,68-0,56 (m, 2H)) iz 3-amino-1-ciklopropil-6,7-difluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 24e) i *tert*-butil estera 1-(3-fluorometilpirolidin-3-ilmetil)-karbamske kiseline (Li Q., Wang W., Berst K. B., Claiborne A., Hasvold L., Raye K., Tufano M., i suradnici, *Bioorg Med. Chem. Lett.*, 1998; 8: 1953-1958) uporabom Općenitog postupka A.

(t) *tert*-butil ester [trans-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-4-trifluorometilpirolidin-3-ilmetil]-karbamske kiseline (^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 7,56 (d, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,75 (bs, 1H), 3,97-3,68 (m, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,51-3,13 (m, 4H), 2,98-2,60 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,20-1,08 (m, 2H), 0,71-0,55 (m, 2H)) iz 3-amino-1-ciklopropil-6,7-difluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 24d) i *tert*-butil estera [trans-(4-trifluorometilpirolidin-3-ilmetil)-karbamske kiseline (Li Q., Wang W., Berst K. B., Claiborne A., Hasvold L., Raye K., Tufano M., i suradnici, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1998; 8: 1953-1958) uporabom Općenitog postupka A.

(u) *tert*-butil ester {1-[1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-piperidin-3-il]-etil}-karbamske kiseline (MS (ES, M+1) m/z 492 (MH+)) iz *tert*-butil estera 3-amino-1-ciklopropil-6,7-difluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 24d) i (1-piperidin-3-iletal)-karbamske kiseline (Primjer A5e) uporabom Općenitog postupka A.

(v) *tert*-butil ester 11-[1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il) piperidin-3-il]-etil}-karbamske kiseline (MS ES: m/z 476 (MH+)) iz 3-amino-1-ciklopropil-6,7-difluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 24e) i *tert*-butil estera 1-(piperidin-3-il)-etilkarbamske kiseline (Primjer A5e) uporabom Općenitog postupka A.

(w) *tert*-butil ester {1-[1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-4,4-dimetilpirolidin-3-il]-etil}-karbamske kiseline (MS ES: m/z 506 (MH+)) iz 3-amino-1-ciklopropil-6,7-difluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 24d) i *tert*-butil estera [1-(4,4-dimetilpirolidin-3-il)-etil]-karbamske kiseline (Primjer A5f) uporabom Općenitog postupka A.

(x) *tert*-butil ester {1-[1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-4,4-dimetilpirolidin-3-il]-etilkarbamske kiseline (MS ES: m/z 490 (MH+)) iz 3-amino-1-ciklopropil-6,7-difluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 24e) i *tert*-butil estera [1-(4,4-dimetilpirolidin-3-il)-etil]-karbamske kiseline (Primjer A5f) uporabom Općenitog postupka A.

(y) *tert*-butil ester 1-[1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-4-metilpirolidin-3-il]-etil}-karbamske kiseline (MS ES: m/z 476 (MH+)) iz 3-amino-1-ciklopropil-6,7-difluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 24e) i *tert*-butil estera [1-(4-metilpirolidin-3-il)-etil]-karbamske kiseline (Primjer A5g) uporabom Općenitog postupka A.

(z) *tert*-butil ester [1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-3-fenilpirolidin-3-il]-karbamske kiseline (^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 7,61 (d, 1H), 7,50-7,12 (m, 5H), 5,19 (bs, 2H), 4,07-3,70 (m, 3H), 3,62-3,34 (m, 2H), 2,68-2,52 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,68 (m, 2H), 1,50-0,95 (m, 11H), 0,62 (m, 2H)) iz 3-amino-1-ciklopropil-6,7-difluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 24e) i *tert*-butil estera (3-fenilpirolidin-3-il)-karbamske kiseline (Primjer A30) uporabom Općenitog postupka A.

(aa) *tert*-butil ester [1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-3-fenilpirolidin-3-ilmetil]-karbamske kiseline (^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 7,68 (d, 1H), 7,50-7,29 (m, 5H), 6,72 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,18-3,85 (m, 3H), 3,78-3,52 (m, 2H), 2,70 (s, 1H), 2,582,39 (m, 4H), 1,62-0,62 (m, 15H)) iz 3-amino-1-ciklopropil-6,7-difluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 24e) i *tert*-butil estera (3-fenilpirolidin-3-ilmetil)-karbamske kiseline (Primjer A5p) uporabom Općenitog postupka A.

(bb) *tert*-butil ester [5-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-5-azaspiro[2.4]-hept-7-ilmetil]-karbamske kiseline (MS ES: m/z 474 (MH+)) iz 3-amino-1-ciklopropil-6,7-difluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 24e) i *tert*-butil estera (5-azaspiro[2.4]-hept-7-ilmetil)-karbamske kiseline (Primjer A5h) uporabom Općenitog postupka A.

(cc) *tert*-butil ester [5-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-5-azaspiro[2.4]-hept-7-ilmetil]-karbamske kiseline (MS ES: m/z 490 (MH+)) iz 3-amino-1-ciklopropil-6,7-difluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 24d) i *tert*-butil estera 5-azaspiro[2.4]-hept-7-ilmetil]-karbamske kiseline (Primjer A5h) uporabom Općenitog postupka A.

(dd) *tert*-butil ester [1-(3-Aamino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-3-hidroksipirrolidin-3-ilmetil]-karbamske kiseline (MS ES: m/z 480 (MH+)) iz 3-amino-1-ciklopropil-6,7-difluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 24d) i *tert*-butil estera (3-hidroksipirrolidin-3-ilmetil)-karbamske kiseline (Primjer A5i) uporabom Općenitog postupka A.

(ee) *terc*-butil ester [1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-piperidin-3-ilmetil]-karbamske kiseline (REF) (MS ES: m/z 462 (MH⁺)) iz 3-amino-1-ciklopropil-6,7-difluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 24e) i *terc*-butil ester (piperidin-3-ilmetil)-karbamske kiseline (Hilpert K., Ackermann J., Banner D. W., Gast A., Gubernatili K., Hadvary P., Labler L., i suradnici, *J. Med. Chem.*, 1994; 37 [23]: 3889-3901) uporabom Općenitog postupka A.

(ff) *terc*-butil ester [1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-4-metoksi-pirolidin-3-il]-karbamske kiseline (¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7,60-7,54 (d, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,82 (s, 1H), 4,20-3,85 (m, 5H), 3,42 (s, 3H), 3,23 (t, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,181,10 (m, 2H), 0,61 (s, 2H)) iz 3-amino-1-ciklopropil-6,7-difluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 24e) i *terc*-butil estera 4-(metoksi-pirolidin-3-il)-karbamske kiseline (Li Q., Cooper C.S., Anthony K. L., Lee C.M., Plattner J. J., Ma Z., Wang W., 1996, WO 9639407) uporabom Postupka A.

(gg) [*terc*-butil ester 1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-4-metoksi-pirolidin-3-il]-karbamske kiseline (¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7,21 (d, 1H), 5,23-5,14 (m, 3H), 4,33-3,22 (m, 13H), 1,40 (s, 9H), 1,18 (m, 2H), 0,60 (s, 2H)) iz 3-amino-1-ciklopropil-6,7-difluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 24d) i *terc*-butil estera 4-(metoksi-pirolidin-3-il)-karbamske kiseline (Li Q., Cooper C.S., Anthony K. L., Lee C.M., Plattner J. J., Ma Z., Wang W., 1996, WO 9639407) uporabom Postupka A.

(hh) *terc*-butil ester [1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-4-fluoropirolidin-3-il]-karbamske kiseline (¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ 7,40-7,34 (d, 1H), 5,30-4,80 (m, 3H) 4,50 3,10 (m, 10H), 1,47 (s, 9H), 1,30-0,50 (m, 4H)) iz 3-amino-1-ciklopropil-6,7-difluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 24d) i *terc*-butil estera 4-(fluoropirolidin-3-il)-karbamske kiseline (Li Q., Wang W., Berst K. B., Claiborne A., Hasvold L., Raye K., Tufano M., i suradnici, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 1998; 8: 1953-1958) uporabom Općenitog postupka A.

(ii) *terc*-butil ester [1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-3-metilpirolidin-3-ilmetil]-karbamske kiseline (MS ES: m/z 462 (MH⁺)) iz 3-amino-1-ciklopropil-6,7-difluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 24e) i *terc*-butil estera (3-metilpirolidin-3-ilmetil)-karbamske kiseline (*J. Med. Chem.*, 1992: 361-367) uporabom Općenitog postupka A.

(jj) *terc*-butil ester {(S)-1-[(R)-1-(3-amino-1-ciklopropil-8-etil-6-fluoro-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-pirolidin-3-il]-etil}-karbamske kiseline (MS ES: m/z 476 (MH⁺)) iz 3-amino-1-ciklopropil-8-etil-6,7-difluoro-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 24g) i *terc*-butil estera ((R)-[(S)-1-pirolidin-3-il-etil]-etil)-karbamske kiseline uporabom Općenitog postupka A.

(kk) *terc*-butil ester 1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-pirolidin-3-karboksilne kiseline (¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7,51 (d, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,88-3,58 (m, 4H), 3,50 (s, 3H), 3,42-3,30 (m, 1H), 3,14-3,02 (m, 1H), 2,25-2,17 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,14-1,05 (m, 2H), 0,68-0,61 (m, 2H)) iz 3-amino-1-ciklopropil-6,7-difluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 24d) i *terc*-butil estera pirolidin-3-karboksilne kiseline (Hayakawa I., Tanaka Y., EP 101829) uporabom Općenitog postupka A.

(ll) *terc*-butil ester 1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-pirolidin-3-karboksilne kiseline (¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7,61 (d, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,70-3,40 (m, 5H), 3,17-3,03 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,29-2,19 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,22-1,12 (m, 2H), 0,67-0,57 (m, 2H)) iz 3-amino-1-ciklopropil-6,7-difluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 24e) i *terc*-butil estera pirolidin-3-karboksilne kiseline (Hayakawa I., Tanaka Y., EP 101829) uporabom Općenitog postupka A.

(mm) *terc*-butil ester [3-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-3-azabicyklo[3.1.0]-heks-1-ilmetil]-il]-karbamske kiseline (¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7,53 (d, 1H), 5,31 (bs, 2H), 4,73 (bs, 1H), 3,82-3,01 (m, 11H), 1,45 (s, 9H), 1,42-1,34 (m, 1H), 1,14-1,10 (m, 3H), 0,71-0,63 (m, 2H)), iz 3-amino-1-ciklopropil-6,7-difluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 24d) i *terc*-butil estera (3-azabicyklo[3.1.0]-heks-1-ilmetil)-karbamske kiseline (Primjer A5j) uporabom Općenitog postupka A.

(nn) *terc*-butil ester [3-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-3-azabicyklo[3.1.0]-heks-1-ilmetil]-il]-karbamske kiseline (MS ES: m/z 460) iz 3-amino-1-ciklopropil-6,7-difluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 24e) i *terc*-butil estera (3-azabicyklo[3.1.0]-heks-1-ilmetil)-karbamske kiseline (Primjer A5j) uporabom Općenitog postupka A.

(oo) *terc*-butil ester {(R)-1-[(S)-1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-pirolidin-3-il]-etil}-karbamske kiseline (MS ES: m/z 478 (MH⁺)) iz 3-amino-1-ciklopropil-6,7-difluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 24d) i *terc*-butil estera (R)-1-((S)-pirolidin-3-il)-etil}-karbamske kiseline (Schroeder M. C., Kiely J. S., Johnson D. R., Szotek D. L., Domagala J. M., Stickney T. M., Kampf J. W., *J. Heterocyclic. Chem.*, 1992; 29: 1481) uporabom Općenitog postupka A.

(pp) *terc*-butil ester {(R)-1-[(S)-1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-pirolidin-3-il]-etil}-karbamske kiseline ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7,51-7,44 (d, 1H), 5,17 (bs, 2H), 4,62 (bs, 0,5H), 4,58 (bs, 0,5H), 3,79-3,74 (m, 3H), 3,61-3,53 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,41-3,32 (m, 1H), 2,22-2,06 (m, 2H), 1,87-1,67 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,23-1,19 (d, 3H), 1,08-1,02 (m, 2H) 0,76-0,62 (m, 2H). (MS ES: m/z 462) iz 3-amino-1-ciklopropil-6,7-difluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 24d) i *terc*-butil estera (R)-1-((S)-pirolidin-3-il)-etil}-karbamske kiseline uporabom Općenitog postupka A.

(qq) *terc*-butil ester 6-(3-Amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-oktahidropirol[3,4-b]-piridin-1-karboksilne kiseline (¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7,61-7,55 (d, 1H), 5,16 (bs, 2H), 4,52 (bs, 0,5H), 4,48 (bs, 0,5H), 4,95-3,38 (m, 6H), 2,40 (s, 3H), 2,36-1,83 (m, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,21-1,17 (m, 5H), 0,65-0,57 (m, 2H), iz 3-amino-1-ciklopropil-6,7-difluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 24e) i *terc*-butil estera oktahidropirol[3,4-b]-piridin-5-karboksilne kiseline uporabom Općenitog postupka A.

(rr) *terc*-butil ester [(trans)-1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-4-metilpirolidin-3-ilmetil]-karbamske kiseline (MS ES: m/z 478 (MH⁺)) iz 3-amino-1-ciklopropil-6,7-difluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 24d) i *terc*-butil estera (trans-4-metilpirolidin-3-ilmetil)-karbamske kiseline (Kuniyoshi M., Seigo S., Keiji H., Takayoshi I., Eur. Pat. Appl. EP 208210, 1987) uporabom Općenitog postupka A.

(ss) *terc*-butil ester [1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-4-metilpirolidin-3-ilmetil]-karbamske kiseline (MS ES: m/z 462 (MH⁺)) iz 3-amino-1-ciklopropil-6,7-difluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 24e) i *terc*-butil estera (4-metilpirolidin-3-ilmetil)-karbamske kiseline (Kuniyoshi M., Seigo S., Keiji H., Takayoshi I., Eur. Pat. Appl. EP 208210, 1987) uporabom Općenitog postupka A.

(tt) *terc*-butil ester [1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-4-metilpirolidin-3-il]-karbamske kiseline (MS ES: m/z 464 (MH⁺)) iz 3-amino-1-ciklopropil-6,7-difluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 24d) i *terc*-butil estera (4-metilpirolidin-3-il)-karbamske kiseline (Di Cesare P., Bouzard D., Essiz M., Jacquet J. P., Ledoussai B., Kiechet J. R., Remuzon P. i suradnici, *J. Med. Chem.*, 1992,35: 4205) uporabom Općenitog postupka A.

(uu) *terc*-butil ester [1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-morfolin-3-ilmetil]-karbamske kiseline (MS ES: m/z 480 (MH⁺)) iz 3-amino-1-ciklopropil-6,7-difluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 24d) i *terc*-butil estera 1-(morfolin-3-ilmetil)-karbamske kiseline (Araki K., Kuroda T., Uemori S., Moriguchi A., Ikeda Y., Hirayama F., Yokoyama Y. i suradnici, *J. Med. Chem.*, 1993, 36: 1356) uporabom Općenitog postupka A.

(w) *terc*-butil ester [1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-piperidin-3-ilmetil]-karbamske kiseline (MS ES: m/z 478 (MH⁺)) iz 3-amino-1-ciklopropil-6,7-difluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 24d) i *terc*-butil estera 1-piperidin-3-ilmetilkarbamske kiseline (Hilpert K., i suradnici, *J. Med. Chem.*, 1994; 37 (23): 3889-3901) uporabom Općenitog postupka A.

(ww) *terc*-butil ester {1-[1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-4-metilpirolidin-3-il]-etil}-karbamske kiseline (MS ES: m/z 492 (MH⁺)) iz 3-amino-1-ciklopropil-6,7-difluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 24d) i *terc*-butil estera [1-(4-metilpirolidin-3-il)-etil]-karbamske kiseline (A5g) uporabom Općenitog postupka A.

(xx) *terc*-butil ester [1-(1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-3-metilpirolidin-3-il]-karbamske kiseline (¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7,61 (d, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,74 (s, 1H), 3,71- 3,37 (m, 6H), 2,45-2,20 (m, 4H), 1,45 (s, 12H), 1,21-1,08 (m, 2H), 0,61 (d, 2H)) iz 3-amino-1-ciklopropil-6,7-difluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 24e) i *terc*-butil estera 3-metilpirolidin-3-ilkarbamske kiseline (Yoshida T., Yamamoto Y., Orita H., Kakiuchi M., Takahashi Y., Itakura M., Kado N. i suradnici, *Chem. Pharm. Bull.*, 1996, 44 [7]: 1376-1386) uporabom Općenitog postupka A.

(yy) 3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-7-pirolidin-1-il-1H-kinazolin-2,4-dion (¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7,61-7,54 (d, 1H), 5,15 (bs, 2H), 3,51-3,40 (m, 5H), 2,39 (s, 3H), 2,01-1,95 (m, 4H), 1,21-1,11 (m, 2H), 0,67-0,62 (m,

2H)) iz 3-amino-1-ciklopropil-6,7-difluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 24e) i pirolidina uporabom Općenitog postupka A.

(zz) 3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-7-pirolidin-1-il-1H-kinazolin-2,4-dion (^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 7,49-7,42 (d, 1H), 5,13 (bs, 2H), 3,66-3,54 (m, 4H), 3,50 (s, 3H), 3,42-3,31 (m, 1H), 2,02-1,92 (m, 4H), 1,17-1,07 (m, 2H), 0,69-0,61 (m, 2H)) iz 3-amino-1-ciklopropil-6,7-difluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 24d) i pirolidina uporabom Općenitog postupka A.

(aaa) 3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-7-[3-(1-hidroksi-1-metil)-pirolidin-1-il]-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion (^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 7,59 (d, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,68-3,53 (m, 2H), 3,44-3,31 (m, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,00-1,82 (m, 2H), 1,58 (s, 1H), 1,28 (s, 6H), 1,20-1,10 (m, 2H), 1,00-0,80 (m, 1H), 0,66-0,60 (m, 2H)) iz 3-amino-1-ciklopropil-6,7-difluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 24e) i 1-metil-1-pirolidin-3-iletanola (Primjer A5n) uporabom Općenitog postupka A.

(bbb) 3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-7-[3-(1-hidroksi-1-metiletil)-pirolidin-1-il]-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion (^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 7,50 (d, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,86-3,70 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,60-3,30 (m, 3H), 2,40-2,22 (m, 1H), 2,00-1,80 (m, 2H), 1,30 (s, 6H), 1,09-0,85 (m, 2H), 0,75-0,57 (m, 2H)) iz 3-amino-1-ciklopropil-6,7-difluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 24d) i 1-metil-1-pirolidin-3-il-etanola (Primjer A5n) uporabom Općenitog postupka A.

(ccc) 1-[(R)-1-(3-(S)-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-5-metil-7-[3-(1-metilaminoetil)-pirolidin-1-il]-1H-kinazolin-2,4-dion (MS ES: m/z 376 (MH $^{+}$)) iz 3-amino-1-ciklopropil-6,7-difluoro-5-metil-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 24e) i metil-((R)-((S)-1-pirolidin-3-il)-etil) amina uporabom Općenitog postupka A.

(ddd) 1-[(R)-1-(3-(S)-amino-1-ciklopropil-7-[3-(1-etilaminoetil)-pirolidin-1-il]-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion (MS ES: m/z 406 (MH $^{+}$)) iz 3-amino-1-ciklopropil-6,7-difluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 24d) i etil-((R)-((S)-1-pirolidin-3-il)-etil)-amina (Domagala J. M., Hagen S. E., Joannides T., Kiely J. S., Laborde E., Schroeder M. C., Sesnie J. A., i suradnici, *J. Med. Chem.*, 1993;36[7]: 871-882) uporabom Općenitog postupka A.

(eee) 3-amino-1-ciklopropil-7-[(R)-3-((S)-1-etilaminoetil)-pirolidin-1-il]-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion (MS ES: m/z 390 (MH $^{+}$)) iz 3-amino-1-ciklopropil-6,7-difluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 24e) i etil-((R)-((S)-1-pirolidin-3-il)-etil)-amina uporabom Općenitog postupka A.

(fff) 3-amino-7-(6-amino-1-metil-3-azabicyklo[3.2.0]-hept-3-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion (MS ES: m/z 390 (MH $^{+}$)) iz 3-amino-1-ciklopropil-6,7-difluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 24d) i 1-metil-3-azabicyklo[3.2.0]-hept-6-ilamina (Kim C.S., Kim J. W., Lee J. M., Youn Y. S., Shin Y. J., Lee K. H., Kim J. H. WO 94/15933) uporabom Općenitog postupka A.

(ggg) 3-amino-7-(3-aminometilazetid-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion (MS ES: m/z 350 (MH $^{+}$)) iz 3-amino-1-ciklopropil-6,7-difluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 24d) i azetid-3-ilmetilamina (Okada T., Ezuuni K., Yamakawa M., Sato H., Tsuji T., Tsushima T., Motokawa K., Komatsu Y., *Chem. Pharm. Bull.*, 1993; 41:126-131) uporabom Općenitog postupka A.

(hhh) 3-amino-7-(4-aminometilpiperidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-diona (MS ES: m/z 378 (MH $^{+}$)) iz 3-amino-1-ciklopropil-6,7-difluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 24d) i piperidin-4-ilmetilamina uporabom Općenitog postupka A.

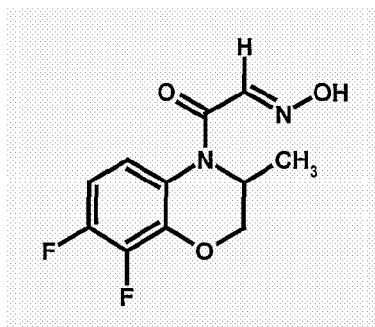
(iii) *terc*-butil ester [(cis)-1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-4-fluoropirolidin-3-ilmetil]-karbamske kiseline (MS ES: m/z 482 (MH $^{+}$)) iz 3-amino-1-ciklopropil-6,7-difluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 24d) i *terc*-butil estera (cis-4-fluoropirolidin-3-ilmetil)-karbamske kiseline [A5k] uporabom Općenitog postupka A.

(jjj) *terc*-butil ester [(trans)-1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-4-fluoropirolidin-3-ilmetil]-karbamske kiseline (MS ES: m/z 482 (MH $^{+}$)) iz 3-amino-1-ciklopropil-6,7-difluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 24d) i *terc*-butil estera (trans-4-metilpirolidin-3-ilmetil)-karbamske kiseline [A5l] uporabom Općenitog postupka A.

(kkk) *terc*-butil ester [1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-(1-amino-5-azaspiro[2.4]-hept-5-il)]-karbamske kiseline (MS APCI: m/z 476 (MH $^{+}$)) iz 3-amino-1-ciklopropil-6,7-difluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 14d) i *terc*-butil estera 1-amino-5-aza-spiro[2.4]-hept-5-il)]-

karbamske kiseline (Li Q., Chu D. T. W., Claiborne A., Cooper C.S., Lee C.M., Raye K., Berst K. B., i suradnici, *J. Med. Chem.*, 1996; 39 [16]: 3070-3088) uporabom Općenitog postupka C.

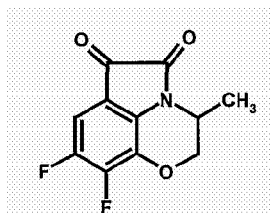
- 5 (111) *terc*-butil ester [1-(3-amino-7-(3a-aminometiloktahidroizoindol-2-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il]-karbamske kiseline (MS APCI: m/z 518 (MH⁺)) iz 3-amino-1-ciklopropil-6,7-difluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 24d) i *terc*-butil estera (3a-aminometiloktahidro-izoindol-2-il)-karbamske kiseline (Ma Z., Chu D. T. W., Cooper C.S., Li Q., Fung A. K. L., Wang S., Shen L. L., i suradnici, *J. Med. Chem.*, 1999; 42 (20): 4202-4213) uporabom Općenitog postupka C.
- 10 (mmm) 3-amino-7-(3a-aminometiloktahidroizoindol-2-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion (MS APCI: m/z 502 (MH⁺)) iz 3-amino-1-ciklopropil-6,7-difluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 24e) i *terc*-butil estera 3a-aminometiloktahidroizoindol-2-ilkarbamske kiseline (Ma Z., Chu D. T. W., Cooper C.S., Li Q., Fung A. K. L., Wang S., Shen L. L., i suradnici, *J. Med. Chem.*, 1999; 42 (20): 4202-4213) uporabom Općenitog postupka C.
- 15 (nnn) *terc*-butil ester {(S)-1-[(R)-1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-pirolidin-3-il]-etil}-karbamske kiseline (MS APCI: m/z 476 (MH⁺)) iz 3-amino-1-ciklopropil-6,7-difluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 14d) i *terc*-butilestera ((R)-(S)-1-pirolidin-3-il)-etilkarbamske kiseline (J. Het. Chem., 1992; 29: 1481) uporabom Općenitog postupka C.
- 20 (ooo) *terc*-butil ester {1-[1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidro-kinazolin-7-il)-pirolidin-3-il]-propil}-karbamske kiseline (MS: m/z 476 (MH⁺)) iz 3-amino-1-ciklopropil-6,7-difluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 24e) i *terc*-butil estera (1-pirolidin-3-il-propil)-karbamske kiseline (Kimura Y., Atarashi S., Takahashi M., Hayakkawa I., *Chem. Pharm. Bull.*, 1994; 42: 1442) uporabom Općenitog postupka A.
- 25 (ppp) dimetiletil ester {(S)-1-[(R)-1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidro-kinazolin-7-il)-pirolidin-3-il]-etil}-metilkarbamske kiseline (MS: m/z 476 (MH⁺)) iz 3-amino-1-ciklopropil-6,7-difluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 24e) i metil-(R)-((S)-1-pirolidin-3-il)-etilamina (Plummer J. S., Emery L. A., Stier M. A., Suto M. J., *Tetrahedron Lett.*, 1993; 34 (47): 7529-7532) uporabom Općenitog postupka A.
- 30 (qqq) *terc*-butil ester {1-[5-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-5-aza-spiro[2.4]-hept-7-il]-etil}-karbamske kiseline (MS CI: m/z 488 (MH⁺)) iz 3-amino-1-ciklopropil-6,7-difluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-diona (Primjer 24e) i *terc*-butil estera [1-(5-aza-spiro[2.4]-hept-7-il)-etil]-karbamske kiseline (Primjer A5a) uporabom Općenitog postupka A.

PRIMJER 29**(7,8-Difluoro-3-metil-2,3-dihidro-1,4-benzoksazin-4-il)-oksoacetaldehid oksim**

5

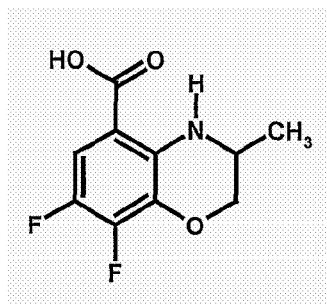
Otopina 8,27 g (50 mmol) kloral hidrata u 125 ml vode tretira se s 112,8 g (0,35 mmol) natrijevog sulfat dekahidrata. Smjesa se miješa i tretira otopinom 7,8-difluoro-3-metil-3,4-dihidro-2Hbenz[1,4]-oksazin hidroklorida (*Chem. Pharm. Bull.*, 1984; 32: 4907) (pripravljenog otapanjem 8,26 g (44,6 mmol) slobodne baze u 70 ml 50% vodene otopine etanola u koju je dodano 50 mmol koncentrirane kloridne kiseline). Reakcija se miješa te se dodaje otopina 9,8 g (140 mmol) hidroksilamin hidroklorida u 50 ml vode. Nakon zagrijavanja na 75 to 80 °C tijekom 3 sata, reakcija se miješa na sobnoj temperaturi preko noći. Nastali talog ukloni se filtriranjem, ispere vodom, te se vlažni ostatak od filtriranja otopi u diklormetanu. Organska se otopina ispere vodom, suši (MgSO₄), obezboji drvenim ugljenom, filtrira i ukoncentrira uz podtlak čime je dobiveno 10,5 g naslovnog spoja, t.t. 188-190 °C.

15

PRIMJER 30**Sinteza 6,7-difluoro-3-metil-3,4-dihidro-5-oksa-2a-aza-acenaftilen-1,2-diona**

Otopina 45 ml 98% sulfatne kiseline u 18 ml vode zagrijava se od 50 °C do 60 °C i tretira u obrocima tijekom 30 minuta s 10,5 g (41 mmol) (7,8-difluoro-3-metil-2,3-dihidro-1,4-benzoksazin-4-il)-oksoacetaldehid oksima (Primjer 29). Nakon završetka dodavanja, reakcija se zagrijava do 80 °C tijekom 15 minuta i izlijeva na 200 ml leda i vode. Smjesa se miješa dok se ne otopi led, a krutina se ukloni filtriranjem, ispere vodom te se vlažni ostatak od filtriranja otopi u diklormetanu. Organska se otopina ispere vodom (2 × 200 ml), suši (MgSO₄), filtrira i ukoncentrira uz podtlak čime je dobiveno 7,1 g naslovnog spoja, t.t. 169-171 °C.

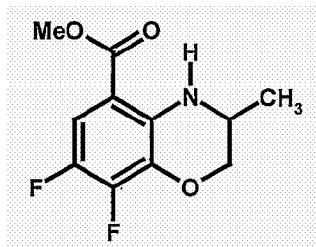
25

PRIMJER 31**Sinteza 7,8-difluoro-3-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoksazin-5-karboksilne kiseline**

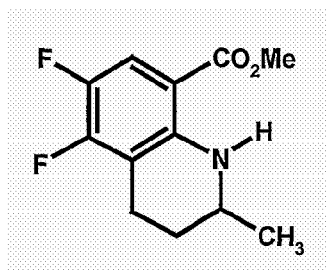
30

Suspencija 6,9 g (28,8 mmol) 6,7-difluoro-3-metil-3,4-dihidro-5-oksa-2a-aza-acenaftilen-1,2-diona (Primjer 30) u 250 ml 4,5% vodene otopine natrijevog hidroksida tretira se dodavanjem kap po kap sa 16,4 ml 30% vodikovog peroksida tijekom 1 sata. Reakcija se filtrira kako bi se uklonili tragovi netopivih tvari, a filtrat se zakiseli na pH 4,5 octenom kiselinom. Nakon hlađenja na 5 °C, talog se ukloni filtriranjem, ispere vodom i suši uz podtlak čime je dobiveno 5,5 g naslovnog spoja, t.t. 200-202 °C.

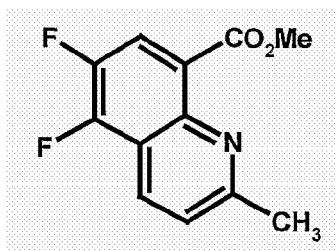
35

PRIMJER 32**Sinteza antranilnih estera**5 **(a) metil ester 7,8-difluoro-3-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoksazin-5-karboksilne kiseline**

10 Otopina 2,1 g (9,1 mmol) 7,8-difluoro-3-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoksazin-5-karboksilne kiseline (Primjer 31) u 50 ml metanola ohladi se do 0 °C te zasiti plinovitim ugljikovodikom. Reakcija se miješa na sobnoj temperaturi tijekom 18 sati, ponovno ohladi do 0 °C te nakon toga zasiti plinovitim ugljikovodikom. Nakon miješanja dodatna 24 sata na sobnoj temperaturi, otapalo se ukloni uz podtlak i ostatak se razdvoji između diklormetana i 5% vodenom otopinom natrijevog bikarbonata (200:100 ml). Organski se sloj odvoji, ispere s 5% vodene otopine natrijevog bikarbonata, vodom, suši (MgSO₄), filtrira, te ukoncentrira uz podtlak čime je dobiveno 19 g naslovnog spoja. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7,27 (bs, 1H), 7,24 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,75 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 1,22 (d, 3H).

(b) Sinteza metil estera 5,6-difluoro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-kinolin-8-karboksilne kiseline

20 Otopina 8,0 g (33,7 mmol) metil estera 5,6-difluoro-2-metilkinolin-8-karboksilne kiseline (Primjer 33) u 100 ml ledene octene kiseline tretira se s 2,15 g platine na ugljenu (0,8 g aktivnog katalizatora + 62,8% vode) te se tada miješa u atmosferi vodika na temperaturi od 24 °C do 29 °C i tlaku od 23,9 do 46,6 psi tijekom 3 sata. Katalizator se ukloni filtriranjem, a otapalo se ukloni uz podtlak na 50 °C. Ostatak se triturira vodom (50 ml) i ekstrahira diklormetanom (2 × 200 ml). Spojeni organski slojevi miješaju se s 5% otopinom natrijevog bikarbonata, isperu vodom, suše (MgSO₄), filtriraju i upare uz podtlak. Ostatak se pročišćava flash kromatografijom na silikagelu (230-400 mesh) eluiranjem uz diklormetan čime je dobiveno 5,6 g naslovnog spoja u obliku svjetložutog ulja. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7,66 (bs, 1H), 7,49 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,46 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,27 (d, 3H).

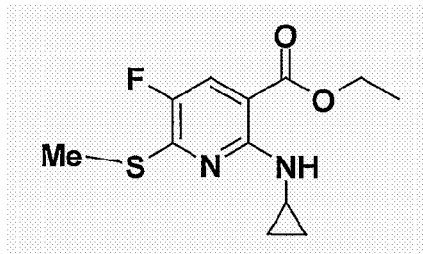
PRIMJER 33**Sinteza metil estera 5,6-difluoro-2-metilkinolin-8-karboksilne kiseline**

35 U reaktoru od nehrđajućeg čelika, otopina 9,53 g (36,9 mmol) 8-bromo-5,6-difluoro-2-metilkinolina (*Chem. Pharm. Bull.*, 1996; 44: 642), 6,8 g (67,6 mmol) trietilamina, 0,67 g (3,0 mmol) paladij (II) acetate, 1,28 g (3,1 mmol) 1,3-bis-(difenil-fosfino)-propana u 90 ml dimetilformamida i 65 ml metanola ispire se s dušikom i tlači na 550 psi s ugljikovim monoksidom. Reakcija je mučka i zagrijava na 75 °C tijekom 24 sata, ohladi do sobne temperature i upare uz podtlak. Ostatak se triturira vodom (50 ml) i ekstrahira diklormetanom (2 × 200 ml). Spojeni organski slojevi isperu se vodom (2

x 50 ml), suši (MgSO₄), filtriraju i upari uz podtlak. Ostatak se pročišćava flash kromatografijom na silikagelu (230-400 mesh) eluiranjem uz diklormetanom (200 ml), te nakon toga uz diklormetan/etil acetat (90:10) čime je dobiveno 8,0 g naslovnog spoja, t.t. 99-101 °C.

5 PRIMJER 34

Sinteza etil estera 2-ciklopropilamino-5-fluoro-6-metilsulfanilnikotinske kiseline

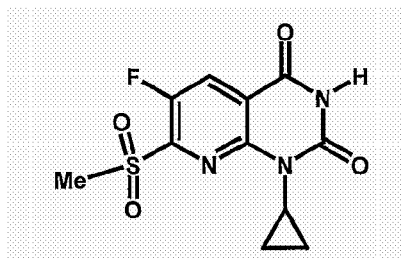


10 Otopina 8,7 g (34,8 mmol) etil estera 2-kloro-5-fluoro-6-metilsulfanilnikotinske kiseline (*J. Med. Chem.*, 1993; 36: 2676) i 5,7 g (100 mmol) ciklopropilamina u 100 ml acetonitrila zagrijava se uz povrat tijekom 18 sati. Nakon što se na KTS (TLC) ploči pokazalo da postoji neizreagirani početni spoj, doda se 4,2 g (72 mmol) ciklopropilamina, a reakcijska se smjesa zagrijava uz povrat tijekom 48 sati. Otapalo se ukloni uz podtlak, a ostatak se razdvoji između diklormetana (250 ml) i vode (100 ml). Organski se sloj ispere vodom, suši (MgSO₄), filtrira, te ukoncentrira uz podtlak. Ostatak se
15 pročišćava flash kromatografijom na silikagelu (230-400 mesh) eluiranjem uz diklormetan čime je dobiveno 6,5 g naslovnog spoja, t.t. 67-69 °C.

PRIMJER 35

Sinteza 1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-dioksa-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]-pirimidin-7-tiosulfonske kiseline

20

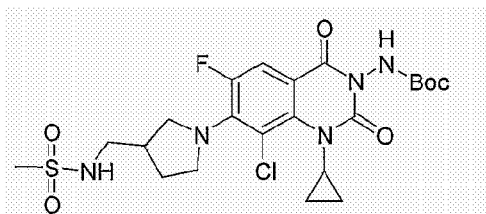


Otopina 0,65 g (2,4 mmol) 1-ciklopropil-6-fluoro-7-metilsulfanil-1H-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,4-diona (Primjer 23e) u 20 ml mravlje kiseline tretira se s 1,83 g (19,5 mmol) urea-vodikovog peroksida te se reakcijska smjesa miješa na sobnoj temperaturi preko noći. Nastali talog ukloni se filtriranjem, ispere vodom, etil acetatom i suši uz podtlak čime je
25 dobiveno 0,63 g naslovnog spoja, t.t. 300-302 °C.

PRIMJER 36

Sinteza *tert*-butil estera {8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-7-[3-(metansulfonilaminometil)-pirolidin-1-il]-2,4-dioksa-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il}-karbamske kiseline

30



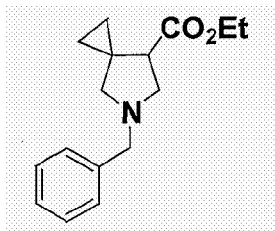
Otopini *tert*-butil ester (8-kloro-1-ciklopropil-6,7-difluoro-2,4-dioksa-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il)-karbamske kiseline (Primjer 14, 0,37 g, 0,97 mmol) u acetonitrilu (20 ml) doda se pirolidin-3-il-metilamin (0,115 g, 1,16 mmol) i trietilamin (2,7 ml, 19,3 mmol). Nakon zagrijavanja uz podtlak tijekom 20 sati, reakcijska smjesa ohladi se do sobne temperature i razrijedi etil acetatom. Organski sloj ispere se zasićenim natrijevim bikarbonatom, vodom, te otopinom soli. Organski sloj suši se na MgSO₄, filtrira, a filtrat ukoncentrira. Nastali ostatak se ponovno otopi u metilen kloridu (10 ml) na 0 °C, a za vrijeme miješanja dodaju se trietilamin (0,33 ml, 2,34 mmol) i metansulfonil klorid (0,072 ml, 0,94 mmol). Nakon 2 sata, reakcijska smjesa razrijedi se etil acetatom i ispere zasićenim natrijevim bikarbonatom,
40

vodom, te otopinom soli. Organski sloj suši se na MgSO_4 , filtrira, te filtrat ukoncentrira, a produkt se pročišćava pomoću flash kromatografije na stupcu (1:1 EtOAc/heksan) čime je dobiven *tert*-butil ester {8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-7-[3-(metansulfonilaminometil)-pirolidin-1-il]-2,4-dioksa-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il}-karbamske kiseline (0,043 g). MS CI: m/z 446 ((MH⁺)- Boc).

Sinteza aaminskog bočnog lanca

PRIMJER A1

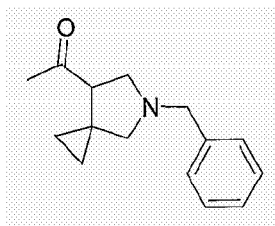
(a) etil ester 5-benzil-5-azaspiro[2,4]-heptan-1-karboksilne kiseline



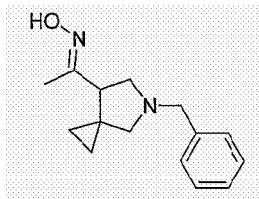
Otopina etil estera ciklopropiliden-octene kiseline (192 g, 1520 mmol [Salaun J., Bennani F., Compain J. C., Fadel A., Ollivier J., *J. Org. Chem.*, 1980; 45 (21): 4129-3415]) i N-(metoksimetil)-N-(trimetilsililmetil)-benzilamina (572 g, 2410 mmol [Gerlach K., Hoffmann H. M. R., Wartchow R., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1998 (22): 3867-3872]) u diklormetanu (5,5 l) tretira se otopinom 1,0 N trifluorooctene kiseline u diklormetanu (80 ml) i reakcija se miješa na sobnoj temperaturi tijekom 30 minuta. Otapalo se tada upari uz smanjeni tlak, a produkt pročišćava destilacijom na Kugelrohr aparaturi (277 g). MS CI: m/z 260 (MH⁺).

PRIMJER A2

(a) Sinteza 1-(5-benzil-5-azaspiro[2,4]hept-7-il)-etanona



Otopina etil estera (-78 °C) 5-benzil-5-azaspiro[2,4]-heptan-7-karboksilne kiseline (Primjer Ala, 8,15 g, 31,4 mmol) u dietil eteru (200 ml) u atmosferi dušika tretira se s metilolitijem (1,4 M u dietil eteru, 22,4 ml, 31,4 mmol) u periodu od 10 minuta. Nakon 1 sata, reakcijska se smjesa zagrijava na -10 °C i te reakcija prekine zasićenom vodenom otopinom amonijeveg klorida. Smjesa se izlije u lijevak za odjeljivanje te se organski sloj ispere zasićenom vodenom otopinom amonijeveg klorida, vodom, te otopinom soli. Organski se sloj tada suši na MgSO_4 , filtrira, te filtrat ukoncentrira. Nastali ostatak pročišćava se pomoću flash kromatografije na stupcu (1% trietilamin/7% izopropanol/92% CH_2Cl_2) čime je dobiven naslovni spoj (3,93 g). MS CI: m/z 230 (MH⁺).

PRIMJER A3**(a) Sinteza 1-(5-benzil-5-azaspiro[2.4]hept-7-il)-etanon oksima**

1-(5-benzil-5-azaspiro[2.4]-hept-7-il) etanon (Primjer A2a, 3,93 g, 17,1 mmol) i hidroksilamin hidroklorid (1,78 g, 25,7 mmol) miješaju se u piridinu (10 ml) na 90 °C. Nakon 20 sati, reakcijska smjesa razrijedi se etil acetatom, a organski sloj ispere se zasićenim NaHCO₃, vodom, te otopinom soli. Organski sloj suši se na MgSO₄, filtrira, te se filtrat ukoncentrira čime je dobiven 1-(5-benzil-5-azaspiro[2.4]-hept-7-il)-etanon oksim u obliku ulja (3,07 g). MS/CI: m/z 245 (MH⁺).

Općeniti postupak A

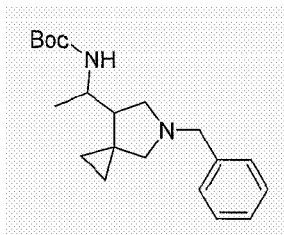
Otopina supstrata, hidroksilamin hidroklorida (1,2 ekv.), natrijevog acetata (0,9 ekv.) u etanolu miješa se na sobnoj temperaturi tijekom 2 sata. Otapalo se ukloni uz podtlak, a ostatak se razdvoji između etil acetat i otopine zasićenog natrijevog klorida. Vodena otopina se ponovno ekstrahira etil acetatom, a spojeni ekstrakti suše se na Na₂SO₄, filtriraju i ukoncentriraju uz podtlak čime je dobiven naslovni spoj.

Spojevi u nastavku pripremljeni su prema Općenitom postupku A.

(b) 1-(1-benzilpiperidin-3-il) etanon oksim (¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7,48-7,28 (m, 5H), 3,92-3,68 (m, 2H), 3,28-3,0 (m, 4H), 2,88-2,62 (m, 2H), 2,38-1,72 (m, 3H), 1,3-1,18 (m, 3H)) iz 1-(1-benzilpiperidin-3-il) etanona (Primjer A23).

(c) 1-(1-benzil-4,4-dimetilpirolidin-3-il) etanon oksim (¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7,68-7,30 (m, 5H), 6,60-5,80 (bs, 1H), 3,80-2,38 (m, 6H), 1,90 (s, 3H), 1,38-0,96 (m, 7H)) iz 1-(1-benzil-4,4-dimetilpirolidin-3-il) etanona (Primjer A18b).

(d) 1-(1-benzil-4-metilpirolidin-3-il) etanon oksim (¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7,41-7,15 (m, 5H), 3,78-3,44 (m, 3H), 2,98-2,80 (m, 1H), 2,75-2,39 (m, 3H), 2,35-2,08 (m, 2H), 1,90 (m, 3H), 1,18-0,95 (m, 3H)) iz 1-(1-benzil-4-metilpirolidin-3-il) etanona (Primjer A23b).

PRIMJER A4**(a) Sinteza *tert*-butil estera 1-(5-benzil-5-azaspiro[2.4]hept-7-il)-etil-karbamske kiseline**

U otopinu 1-(5-benzil-5-azaspiro[2.4]-hept-7-il)-etanon oksima (Primjer A3a, 2,90 g, 11,9 mmol) u metanolu (100 ml) doda se Raney-nikal (2 g). Vodik se uvodi u reakcijsku smjesu uz visoki tlak (48 psi) tijekom 20 sati, nakon čega se reakcijska smjesa filtrira preko Celita, ispere metanolom, a spojeni se filtrati ukoncentriraju uz podtlak. Nastali ostatak ponovno se otopi u diklormetanu (25 ml) i tretira s *di-tert*-butil dikarbonatom (3,24 g, 14,9 mmol). Nakon 1 sata, smjesa se ukoncentrira, a produkt se pročišćava pomoću flash kromatografije na stupcu (1% trietilamin/7% izopropanol/92% diklormetan) čime je dobiven *tert*-butil ester [1-(5-benzil-5-azaspiro[2.4]-hept-7-il)-etil]-karbamske kiseline (1,47 g). MS/CI: m/z 331 (MH⁺).

Općeniti postupak A

Di-*tert*-butil dikarbonat (0,69 g, 0,3 mmol) doda se u otopinu amina u metanolu (4 ml) na 0 °C. Nakon miješanja na sobnoj temperaturi tijekom 2 sata, smjesa se ukoncentrira i ostatak se pročišćava pomoću kromatografije (SiO₂, etil acetat/heksan) te su dobiveni naslovni karbamski esteri.

Općeniti postupak B

Ledeno hladna otopina supstrata u 2:1 smjesi metanola i vode tretira se di-*tert*-butil dikarbonatom (1,25 ekv.). Nastala se otopina miješa na sobnoj temperaturi tijekom 18 sati i ekstrahira diklormetanom. Organski ekstrakti isperu se otopinom soli, suše na Na₂SO₄, filtriraju i ukoncentriraju uz podtlak. Ostatak se pročišćava flash kromatografijom na stupcu (etil acetat/heksan) čime se dobivaju naslovni spojevi.

Općeniti postupak C

U otopinu supstrata u diklormetanu doda se di-*tert*-butil dikarbonat (2 ekv.) i trietilamin (2 ekv.). Nastala smjesa miješa se na sobnoj temperaturi tijekom 18 sati i razrijedi vodom. Organski ekstrakt ispere se vodom, otopinom soli, suši na Na₂SO₄, filtrira i ukoncentrira uz podtlak. Ostatak se tada pročišćava kromatografijom na stupcu čime je dobiven naslovni spoj.

Primjeri A4b-A4m pripremljeni su prema Općenitim postupcima A, B i C.

(b) benzil ester 3-(1-*tert*-butoksikarbonilaminoetil)-3-metoksipirolidin-1-karboksilne kiseline (¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7,37-7,29 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 4,70 (bs, 1H), 3,91-3,22 (m, 8H), 2,03-1,75 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,16-1,11 (m, 3H)) iz benzil estera 3-(1-aminoetil)-3-metoksipirolidin-1-karboksilne kiseline (Primjer 13 a) uporabom Općenitog postupka A.

(c) benzil ester 3-(1-*tert*-butoksikarbonilaminoetil)-3-fluoropirolidin-1-karboksilne kiseline (¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7,35 (s, 5H), 5,13 (s, 2H), 4,79 (d, 1H), 3,97-3,26 (m, 5H), 2,17-1,75 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,24 (d, 3H)) iz benzil estera 3-(1-aminoetil)-3-fluoropirolidin-1-karboksilne kiseline (Primjer A13b) uporabom Općenitog postupka A.

(d) *tert*-butil ester (1-benzil-3-metoksipirolidin-3-ilmetil)-karbamske kiseline (¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7,35-7,17 (m, 5H), 5,78 (bs, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,27 (s, 2H), 3,21-3,12 (m, 2H), 2,71-2,62 (m, 1H), 2,54-2,30 (m, 3H), 1,78-1,54 (m, 2H), 1,46 (s, 9H)) iz (1-benzil-3-metoksipirolidin-3-il)-metilamina (Primjer A13c) uporabom Općenitog postupka B.

(e) *tert*-butil ester [1-(1-benzilpiperidin-3-il)-etil] karbamske kiseline (¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7,3 (s, 5H), 4,46-4,30 (m, 1H), 3,62-3,42 (m, 4H), 2,94-2,62 (m, 3H), 2,0-1,0 (m, 8H), 1,44 (s, 9H)) iz 1-(1-benzilpiperidin-3-il)-etilamina (Primjer A13d) uporabom Općenitog postupka C.

(f) *tert*-butil ester [1-(1-benzil-4,4-dimetilpirolidin-3-il)-etil] karbamske kiseline (¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): Izomer-1: δ 7,36-7,22 (m, 5H), 3,823,38 (m, 2H), 2,98-1,78 (m, 5H), 1,52-1,0 (m, 19H); Izomer-2: δ 7,35-7,25 (m, 5H), 4,35-4,18 (m, 1H), 3,70-3,45 (m, 2H), 2,90-1,54 (m, 6H), 1,43 (s, 9H), 1,180,92 (m, 9H)) iz 1-(1-benzil-4,4-dimetilpirolidin-3-il)-etilamina (Primjer A13e) uporabom Općenitog postupka C.

(g) *tert*-butil ester [1-(1-benzil-4-metilpirolidin-3-il)-etil]-karbamske kiseline (¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7,38-7,13 (m, 5H), 3,71-3,32 (m, 4H), 3,08-1,53 (m, 6H), 1,52-1,31 (m, 9H), 1,14-0,94 (m, 6H). MS ES: m/z 319 (MH⁺)) iz 1-(1-benzil-4-metilpirolidin-3-il)-etilamina (Primjer A13f) uporabom Općenitog postupka C.

(h) *tert*-butil ester (5-benzil-5-azaspiro[2,4]-hept-7-ilmetil)-karbamske kiseline (MS ES: m/z 317 (MH⁺)) iz 1-(5-benzil-5-azaspiro[2,4]-hept-7-il)-metilamina (Primjer A13g) uporabom Općenitog postupka C.

(i) *tert*-butil ester (1-benzil-3-hidroksipirolidin-3-ilmetil)-karbamske kiseline (MS ES: m/z 307 (MH⁺)) iz 3-aminometil-1-benzilpirolidin-3-ola (Grohe K., Schriewer M., Haller I., Metzger K., Endermann R., Zeiler H., EP 0326916) uporabom Općenitog postupka C.

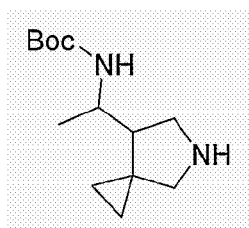
(j) *tert*-butil ester [3-(1-feniletil)-3-azabicyklo[3.1.0]-heks-1-ilmetil]karbamske kiseline (MS ES: m/z 317 (MH⁺)) iz 1-[3-(1-feniletil)-3-azabicyklo[3.1.0]-heks-1-il]-metilamina (Primjer A13h) uporabom Općenitog postupka C.

(k) *terc*-butil ester (1,3-dibenzilpirolidin-3-ilmetil)-karbamske kiseline (MS EI+: m/z 381 (MH⁺)) uporabom 1-(1,3-dibenzilpirolidin-3-il)-metilamina (Primjer A13i) uporabom Općenitog postupka C.

- 5 (l) *terc*-butil ester 1-benzil-4-fluoropirolidin-3-ilmetil)-karbamske kiseline (¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7,30 (s, 5H), 5,04 (m, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,77 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,20 (t, 2H), 2,86-3,00 (m, 2H), 2,76 (d, 1H), 2,20-2,60 (m, 2H), 1,45 (s, 9H)) iz (1-benzil-4-fluoropirolidin-3-il)-metilamina (Bouzard D., Di Cesare P., Essiz M., Jacquet J. P., Kiechel J. R., Remuzon P., Weber A., i suradnici, *J. Med. Chem.*, 1990; 33: 1344-1352) uporabom Općenitog postupka C.
- 10 (m) *terc*-butil ester cis-(1-benzil-4-fluoropirolidin-3-ilmetil)-karbamske kiseline (¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7,30 (s, 5H), 5,04 (m, 1H), 4,77 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,20 (t, 2H), 3,00-2,86 (m, 2H), 2,76 (d, 1H), 2,60-2,20 (m, 2H), 1,45 (s, 9H)) iz cis-(1-benzil-4-fluoropirolidin-3-il)-metilamina (Matsumoto J., Nakano J., Chiba K., Minamida A., Nishimura Y., *Jpn. Kokai Tokkyo Koho*, 1987; 11 pp., JP 62072660, A2 19870403) uporabom Općenitog postupka C.
- 15 (n) *terc*-butil ester trans-(1-benzil-4-fluoropirolidin-3-ilmetilkarbamske kiseline (¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7,30 (s, 5H), 5,25 (m, 1H), 4,77 (m, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,55 (t, 2H), 3,40-2,40 (m, 5H), 1,47 (s, 9H) iz trans-(1-benzil-4-fluoropirolidin-3-il)-metilamina (Matsumoto J., Nakano J., Chiba K., Minamida A., Nishimura Y., *Jpn. Kokai Tokkyo Koho*, 1987; 11 pp., JP 62072660, A2 19870403) uporabom Općenitog postupka C.
- 20 (o) *terc*-butil ester (1-benzil-3-fenilpirolidin-3-ilmetil)-karbamske kiseline (MS ES: m/z 367 (MH⁺)) iz (1-benzil-3-fenilpirolidin-3-il)-metilamin estera (Hagen S., Domagala J. M., Heifetz C.L., Sanchez J. P., Solomon M., *J. Med. Chem.*, 1990; 33: 849-854) uporabom Općenitog postupka C.

PRIMJER A5

- 25 (a) *Sinteza terc-butil estera [1-(5-Azaspiro[2.4]-hept-7-il)etil]-karbamska kiseline*



- 30 Otopina *terc*-butil estera [1-(5-benzil-5-azaspiro[2.4]-hept-7-il)-etil]-karbamske kiseline (Primjer A4a, 1,47 g) u metanolu (30 ml) tretira se s 10% paladija na ugljenu (0,5 g) u Parr aparaturi te se uvodi vodik (50 psi) tijekom 24 sata. Reakcijska se smjesa filtrira preko Celita, ispere metanolom, a spojeni se filtrati ukoncentriraju uz podtlak čime je dobiven naslovni spoj. MS CI: m/z 241 (MH⁺).

Općeniti postupak A

- 35 U otopinu supstrata u metanolu doda se amonijev formijat (5 ekv.) i 10% paladija na drvenom ugljenu (0,75 m. vol. ekv.). Nakon 2 sata zagrijavanja uz povrat, reakcijska se smjesa ohladi, razrijedi diklormetanom i filtrira. Filtrat se ukoncentrira čime je dobiven naslovni spoj.

- 40 Primjeri A5b-A5o pripremljeni su uporabom Općenitog postupka A.

- (b) *terc*-butil ester [1-(3-metoksi-pirolidin-3-il)-etil]-karbamske kiseline (¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 5,30 (bs, 1H), 5,03 (dd, 1H), 3,92 (bs, 1H), 3,28-2,82 (m, 7H), 1,97-1,72 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,19-1,14 (m, 3H)) iz benzil estera 3-(1-*terc*-butoksikarbonilaminoetil)-3-metoksi-pirolidin-1-karboksilne kiseline (Primjer A4b) uporabom Općenitog postupka A.

- (c) *terc*-butil ester [1-(3-fluoropirolidin-3-il)-etil]-karbamske kiseline (¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 4,89 (d, 1H), 3,95-3,61 (m, 1H), 3,21-2,70 (m, 4H), 2,11-1,53 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,26 (d, 3H)) iz benzil estera 3-(1-*terc*-butoksikarbonilaminoetil)-3-fluoropirolidin-1-karboksilne kiseline (Primjer A4c) uporabom Općenitog postupka A.

- 50 (d) *terc*-butil ester (3-metoksimetilpirolidin-3-ilmetil)-karbamske kiseline (¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 5,25 (bs, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,30 (s, 2H), 3,27-3,15 (m, 2H), 3,09-2,94 (m, 2H), 2,78 (s, 2H), 1,68-1,56 (m, 2H), 1,45 (s, 9H). (MS ES: m/z 245 (MH⁺)) iz *terc*-butil estera (1-benzil-3-metoksimetilpirolidin-3-ilmetil)-karbamske kiseline (Primjer A4d) uporabom Općenitog postupka A.

(e) *tert*-butil ester (1-piperidin-3-ilet)-karbamske kiseline (^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 4,52-4,32 (m, 1H), 3,68-3,18 (m, 4H), 2,74-2,42 (m, 1H), 2,02-1,2 (m, 5H), 1,44 (s, 9H), 1,30-1,04 (m, 3H)) iz *tert*-butil estera [1-(1-benzilpiperidin-3-il)-etil]-karbamske kiseline (Primjer A4e) uporabom Općenitog postupka A.

(f) *tert*-butil ester [1-(4,4-dimetilpirolidin-3-il)-etil]-karbamske kiseline (^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): 6,28-5,85 (bs, 1H), 4,75 (d, 1H), 3,92-1,80 (m, 6H), 1,43 (s, 9H), 1,30-1,0 (9H)) iz *tert*-butil estera [1-(1-benzil-4,4-dimetilpirolidin-3-il)-etil]-karbamske kiseline (Primjer A4f).

(g) *tert*-butil ester [1-(4-metilpirolidin-3-il)-etil]-karbamske kiseline (^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 4,88-4,40 (m, 1H), 4,02-3,38 (m, 4H), 3,25-2,75 (m, 2H), 2,46-1,88 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,31-1,04 (m, 6H)) iz *tert*-butil estera [1-(1-benzil-4-metilpirolidin-3-il)-etil]-karbamske kiseline (Primjer A4g).

(h) *tert*-butil estera (5-azaspiro[2,4]-hept-7-ilmetil)-karbamske kiseline (MS ES: n/z 227 (MH $^+$)) iz *tert*-butil estera (5-benzil-5-azaspiro[2,4]-hept-7-ilmetil)-karbamske kiseline (Primjer A4h).

(i) *tert*-butil ester (3-hidroksipirrolidin-3-ilmetil)-karbamske kiseline (MS ES: m/z 217 (MH $^+$)) uporabom *tert*-butil estera (1-benzil-3-hidroksipirrolidin-3-ilmetil)-karbamske kiseline (Primjer A4i).

(j) *tert*-butil ester (3-azabiklo[3.1.0]-heks-1-ilmetil)-karbamske kiseline (MS ES: m/z 213 (MH $^+$)) uporabom *tert*-butil estera [3-(1-fenilet)-3-azabiklo[3.1.0]-heks-1-ilmetil]karbamske kiseline (Primjer A4j).

(k) *tert*-butil ester cis-(4-fluoropirrolidin-3-ilmetil)-karbamske kiseline (^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 5,60-5,00 (m, 4H), 3,60-3,10 (m, 4H), 3,00 (t, 1H), 2,75-2,30 (m, 1H), 1,44 (s, 9H)) uporabom *tert*-butil estera cis-(1-benzil-4-fluoropirrolidin-3-ilmetil)-karbamske kiseline (Primjer A41).

(l) *tert*-butil ester trans-(4-fluoropirrolidin-3-ilmetil)-karbamske kiseline (^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 6,60-5,70 (m, 2H), 5,25 (bs, 0,5H), 4,98 (bs, 0,5H), 3,70-2,90 (m, 5H), 2,90-2,50 (m, 1H), 1,44 (s, 9H)) uporabom *tert*-butil estera trans-(1-benzil-4-fluoropirrolidin-3-ilmetil)-karbamske kiseline (Primjer A4m).

(m) 3-hidroksi-4-hidroksimetilpirolidin (^1H NMR (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 5,50-4,30 (bs, 3H), 4,30-1,50 (m, 8H)) uporabom 1-benzil-3-hidroksi-4- hidroksimetilpirolidina (Jaeger E., Biel J. H., *J. Org Chem.*, 1965; 30: 740-744).

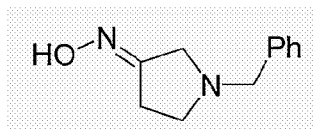
(n) 1-metil-1-pirrolidin-3-il-etanol (MS ES: m/z 130 (MH $^+$)) iz 2-(1-benzilpirolidin-3-il)-propan-2-ola (Primjer A25).

(o) *tert*-butil ester (3-benzilpirolidin-3-ilmetil)-karbamske kiseline (t.t. 183-185 °C) iz *tert*-butil estera (1,3-dibenzilpirolidin-3-ilmetil)-karbamske kiseline (Primjer A4K).

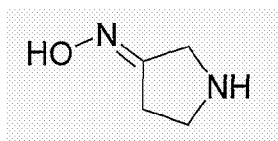
(p) *tert*-butil ester A5p (3-fenilpirolidin-3-ilmetil)-karbamske kiseline (MS APCI: m/z 277 (MH $^+$)) iz *tert*-butil estera (1-benzil-3-fenilpirolidin-3-ilmetil)-karbamske kiseline (Primjer A4o).

PRIMJER A6

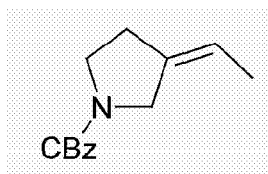
Sinteza 1-benzilpirolidin-3-on oksima



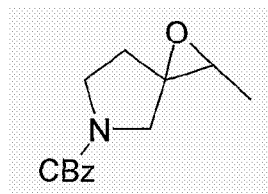
U otopinu 1-benzilpirolidin-3-ona (1,0 g, 5,71 mmol) u piridinu (5 ml) doda se hidroksilamin hidroklorid (0,59 g, 8, 57 mmol). Nakon miješanja na 90 °C tijekom 5 sati, reakcijska smjesa razrijedi se etil acetatom i ispere zasićenim natrijevim bikarbonatom, vodom, te otopinom soli. Organski sloj suši se na MgSO_4 , filtrira, a filtrat ukoncentrira čime je dobiven 1-benzilpirolidin-3-on oksim (1,11 g) u obliku ulja. MS CI: m/z 191 (MH $^+$).

PRIMJER A7**Sinteza pirolidin-3-on oksima**

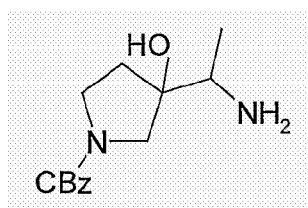
- 5 U Parr aparaturi tretira se 1-benzilpirolidin-3-on oksim (1,5 g) u metanolu (20 ml) s 20% paladija na ugljenu (0,5 g) u tlaku vodika (50 psi) tijekom 24 sata. Smjesa se nakon toga filtrira preko Celita, ispere metanolom, te se spojeni filtrati ukoncentriraju uz podtlak čime je dobiven naslovni spoj u obliku ulja (1,2 g). MS CI: m/e 101 ($M^{+}+1$).

PRIMJER A810 **Sinteza benzil estera 3-etilidenpirolidin-1-karboksilne kiseline**

- 15 U inertnoj atmosferi pomiješaju se natrijev hidrid (0,160 g, 7 mmol) i etiltrifenilfosfonijev bromid (2 g, 5,4 mmol) u bezvodnom dimetil sulfoksidu (10 ml) te miješaju tijekom 40 minuta. Doda se benzil ester 3-oksopirolidin-1-karboksilne kiseline (1,18 g, 5,4 mmol (*J. Med. Chem.*, 1992; 35: 1392)) u bezvodnom dimetil sulfoksidu (5 ml) u reakcijsku smjesu, te se smjesa miješa na 70 °C tijekom 3 sata. Reakcija se ohladi, razrijedi hladnom vodom i ekstrahira etil acetatom. Organska se faza ispere otopinom soli, suši na Na_2SO_4 i upari. Ostatak se pročišćava kromatografijom na stupcu (65:35 heksan/etil acetat) čime je dobiven naslovni spoj (0,650 g) u obliku viskozno ulja. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 7,37-7,28 (m, 5H), 5,40-5,32 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,97 (bs, 2H), 3,60-3,44 (m, 2H), 2,49 (bs, 2H), 1,65-1,60 (m, 3H).

PRIMJER A925 **Sinteza benzil estera 2-metil-1-oksa-5-azaspiro[2,4]-heptan-5-karboksilne kiseline**

- Otopina benzil estera 3-etilidenpirolidin-1-karboksilne kiseline (Primjer A8, 0,65 g, 2,8 mmol) i 3-kloroperoksibenzojeve kiseline (0,86 g, 5 mmol) u diklormetanu (15 ml) miješa se na sobnoj temperaturi tijekom 3 sata. Suvišak perkiseline raspadne se nakon što se doda 10% natrijevog sulfita. Organski sloj ispere se 5% otopinom natrijevog bikarbonata, suši na Na_2SO_4 i upari. Ostatak se pročišćava kromatografijom na stupcu (1:1 heksan/etil acetat) čime je dobiven naslovni spoj (0,310 g). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 7,36-7,26 (m, 5H), 5,14 (s, 2H), 3,73-3,55 (m, 3H), 3,34 (d, 1H), 3,20-3,13 (m, 1H), 2,26-2,11 (m, 1H), 1,90-1,62 (m, 1H), 1.33 (d, 3H).

35 **PRIMJER A10****Sinteza benzil estera 3-(1-aminoetil)-3-hidroksi-pirolidin-1-karboksilne kiseline**

- 40 Otopina benzil estera 2-metil-1-oksa-5-azaspiro[2,4]-heptan-5-karboksilne kiseline (Primjer A9, 0,31 g, 1,25 mmol) u metanolu (10 ml) i amonijev hidroksid (7 ml) zagrijevaju se u začepnoj epruveti na 100 °C tijekom 16 sati. Nakon hlađenja, reakcijska smjesa otopi se u etil acetatu, ispere vodom, suši na Na_2SO_4 i upari, čime je dobiven naslovni spoj

(0,340 g). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 7,33-7,26 (m, 5H), 5,28 (bs, 2H), 5,07 (s, 2H), 3,56-3,16 (m, 5H), 2,03-1,76 (m, 2H), 1,15 (d, 3H).

PRIMJER A11

5 Sinteza benzil estera 3-hidroksi-3-{1-[(2-hidroksibenziliden)-amino]-etil}-pirolidin-1-karboksilne kiseline

Otopina benzil estera 3-(1-aminoetil)-3-hidroksi-3-(1-[(2-hidroksibenziliden)-amino]-etil)-pirolidin-1-karboksilne kiseline (Primjer A10, 0,34 g, 0,93 mmol) i salicilaldehida (0,147 g, 1,2 mmol) u bezvodnom etanol (5 ml) zagrijava se uz povrat tijekom 3 sata. Nakon uparavanja otapala ostatak se pročišćava kromatografijom na stupcu (30:70:0,01 etil acetat/heksan/amonijev hidroksid) čime je dobiven naslovni spoj (0,12 g). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 8,39 (s, 1H), 7,41-7,25 (m, 7H), 6,97-6,85 (m, 2H), 5,09 (s, 2H), 3,65-3,34 (m, 5H), 2,01-1,87 (m, 2H), 1,37-1,32 (m, 3H).

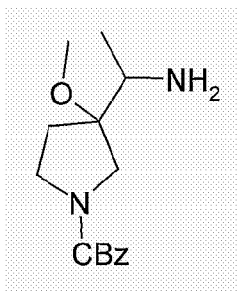
PRIMJER A12

15 Sinteza benzil estera 3-metoksi-3-{1-[(2-metoksibenziliden)-amino]-etil}-pirolidin-1-karboksilne kiseline

U otopinu u kojoj se na 0 °C miješa benzil ester 3-hidroksi-3-{1-[(2-hidroksibenziliden)-amino]-etil}-pirolidin-1-karboksilne kiseline (Primjer 11, 0,120 g, 0,33 mmol) u tetrahidrofuranu (5 ml) doda se 0,024 g (1 mmol) natrijevog hidrida. Smjesa se miješa na sobnoj temperaturi tijekom 2 sata te se doda metil jodid (3 ml), a miješanje se nastavi preko noći. Nakon uparavanja, ostatku se dodaju etil acetat i voda. Organski se sloj odvoji, suši na Na_2SO_4 i ukoncentrira čime je dobiven naslovni spoj (0,125 g). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 8,70 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,41-7,32 (m, 6H), 7,01-6,88 (m, 2H), 5,09 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,72-3,22 (m, 8H), 2,33-1,73 (m, 2H), 1,27-1,24 (m, 3H).

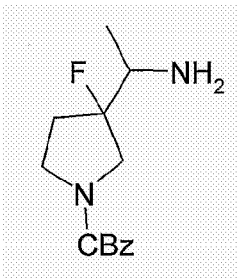
PRIMJER A13

25 (a) Sinteza benzil estera 3-(1-aminoetil)-3-metoksi-3-pirolidin-1-karboksilne kiseline



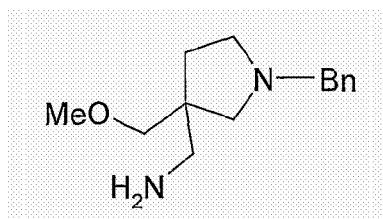
Otopina benzil estera 3-metoksi-3-{1-[(2-metoksibenziliden)-amino]etil}-pirolidin-1-karboksilne kiseline (Primjer A12, 0,120 g, 0,3 mmol) u 3 M klorovodika u metanolu (1 ml) zagrijava se na 40 °C preko noći. Reakcija se zaluzi, ekstrahira etil acetatom, a organski se sloj suši na Na_2SO_4 . Nakon ukoncentriravanja ostatak se pročišćava kromatografijom na stupcu (20:80 metanol/diklormetan) čime je dobiven naslovni spoj (0,060 g). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 7,38-7,29 (m, 5H), 5,12 (s, 2H), 3,64-3,19 (m, 8H), 2,47 (bs, 2H), 2,07-1,80 (m, 2H), 1,16-1,10 (m, 3H).

35 (b) benzil ester 3-(1-aminoetil)-3-fluoropirolidin-1-karboksilne kiseline



Otopina benzil estera 3-(1-azidoetil)-3-fluoropirolidin-1-karboksilne kiseline (Primjer A16, 0,16 g, 0,5 mmol) u metanolu (10 ml) tretira se Raney niklom (100 mg, vlažna odvaga), te se miješa u atmosferi vodika na sobnoj temperaturi pod tlakom od 55 psi tijekom 17 sati. Katalizator se ukloni filtriranjem preko Celita, a otapalo se ukloni uz podtlak, čime je dobiven naslovni spoj (0,12 g). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 7,30 (s, 5H), 5,12 (s, 2H), 3,84-3,22 (m, 5H), 2,23-1,79 (m, 4H), 1,20 (d, 3H).

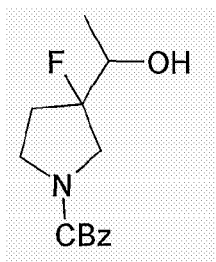
(c) 1-(1-benzil-3-metoksimetilpirolidin-3-il)-metilamin



- 5 Hidrazin hidrat (85% otopina u vodi, 0,372 g, 6,32 mmol) doda se u otopinu 2-(1-benzil-3-metoksimetilpirolidin-3-
ilmetil)-izoindol-1,3diona (Primjer A20, 1,581 g, 4,34 mmol) u etanolu (50 ml). Nastala smjesa zagrijava se uz povrat
tijekom 4,5 sata, ohladi i zakiseli s koncentriranom kloridnom kiselinom. Talog se ukloni filtriranjem i filtrat se
ukoncentrira uz podtlak. Ostatak se otopi u smjesi etanol/voda (2:1), a netopive se tvari uklone filtriranjem. Filtrat se
zaluži na pH 10 otopinom 1 N natrijevog hidroksida i ekstrahira diklormetanom. Spojeni organski ekstrakti suše se na
10 Na_2SO_4 , filtriraju i ukoncentriraju uz podtlak čime je dobiven naslovni spoj (0,910 g). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ
7,41-7,15 (m, 5H), 3,57 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,30 (s, 2H), 2,71 (s, 2H), 2,64-2,51 (m, 2H), 2,42-2,24 (m, 2H), 1,68-
1,52 (m, 2H), 1,38-1,10 (m, 2H).

Općeniti postupak A

- 15 Litijev aluminijev hidrid (2 ekv.) polako se doda u otopinu derivata oksima, nitrila, ili amida u bezvodnom
tetrahidrofuranu. Nakon završetka dodavanja, smjesa se zagrijava uz povrat tijekom 2 do 6 sati, ohladi u ledenoj kupelji
te se reakcija prekine otopinom zasićenog natrijevog sulfata. Krutina se ukloni filtriranjem i filtrat se ukoncentrira uz
podtlak čime je dobiven naslovni spoj.
- 20 Primjeri A13d-i pripremljeni su prema Općenitom postupku A.
- (d) 1-(1-benzilpiperidin-3-il)-etilamin (^1H NMR (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,38-7,18 (m, 5H), 3,52-3,22 (m, 2H), 2,82-
2,58 (m, 3H), 1,92-0,75 (m, 10H)) iz 1-(1-benzilpiperidin-3-il)-etanon oksima (Primjer A3b).
- 25 (e) 1-(1-benzil-4,4-dimetilpirolidin-3-il)-etilamin (^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 7,36-7,22 (m, 5H), 3,66-3,42 (m,
2H), 2,94-2,10 (m, 5H), 1,32-0,88 (m, 10H)) iz 1-(1-benzil-4,4-dimetilpirolidin-3-il)-etanon oksima (Primjer A3c).
- (f) 1-(1-benzil-4-metilpirolidin-3-il)-etilamin (^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 7,38-7,11 (m, 5H), 3,63-3,12 (m, 2H),
2,78-2,27 (m, 5H), 2,23-1,18 (m, 4H), 1,10-0,78 (m, 6H)) iz 1-(1-benzil-4-metilpirolidin-3-il)-etanon oksima (Primjer
30 A3d).
- (g) 1-(5-benzil-5-azaspiro[2,4]-hept-7-il)-metilamin (^1H NMR (CDCl_3): δ 7,36-7,21 (m, 5H), 3,68-3,53 (m, 2H), 3,1
(dd, 1H), 2,61-2,38 (m, 5H), 2,1-1,92 (m, 1H), 1,29 (bs, 2H), 0,72-0,32 (m, 4H)) iz amida 5-benzil-5azaspiro[2,4]-
heptan-7-karboksilne kiseline (Primjer A24).
- 35 (h) 1-[3-(1-feniletil)-3-azabicyklo[3.1.0]-heks-1-il]-metilamin (MS ES: m/z 217 (MH^+)) iz 3-(1-feniletil)-3-
azabicyklo[3.1.0]-heksan-1-karbonitrila (Takemura M., Kimura Y., Kawakami K., EP 0807630).
- (i) 1,3-dibenzil-3-pirolidinmetanamin (MS EI: m/z 281 (MH^+)) iz 1,3-dibenzil-3-pirolidin karboksamida (Primjer A29).
- 40

PRIMJER A14**Sinteza benzil estera 3-fluoro-3-(1-hidroksietil)-pirolidin-1-karboksilne kiseline**

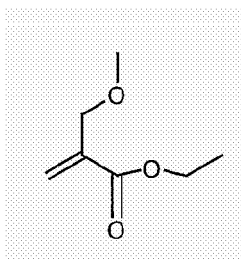
Otopina 0,247 g, (1 mmol) benzil estera 2-metil-1-oksa-5-azaspiro[2, 4]-heptan-5-karboksilne kiseline (Primjer A9) u diklormetanu (3 ml) doda se u polipropilensku tikvicu koja sadržava 0,5 ml piridin fluorklorida na -40 °C. Reakcija se ostavi da postigne sobnu temperaturu i miješanje se nastavlja tijekom 3 sata. Reakcijska se smjesa izlije u vodenu otopinu ledeno hladnog amonijevog hidroksida (30 ml) i ekstrahira diklormetanom. Organski se sloj suši, filtrira i ukoncentrira čime je dobiven naslovni spoj (0,267 g). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7,35 (s, 5H), 5,13 (s, 2H), 3,96-3,34 (m, 5H), 2,20-1,98 (m, 3H), 1,33-1,26 (m, 3H).

PRIMJER A15**Sinteza benzil estera 3-fluoro-3-(1-metansulfoniloksietil)-pirolidin-1-karboksilne kiseline**

U otopinu benzil estera 3-fluoro-3-(1-hidroksietil)-pirolidin-1-karboksilne kiseline (Primjer A14, 0,67 g, 1,00 mmol), trietilamina (0,4 g, 4 mmol) i diklormetana (10 ml), ohladenu na -10 °C, doda se metansulfonil klorid (0,229 g, 2,00 mmol). Smjesa se miješa na sobnoj temperaturi tijekom 2 sata i ukoncentrira uz podtlak. Ostatak se razdvoji između etil acetat i vode. Organski se sloj suši na Na₂SO₄ i ukoncentrira čime je dobiven naslovni spoj (0,330 g). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7,36 (s, 5H), 5,14 (s, 2H), 4,99-4,81 (m, 1H), 3,76-3,37 (m, 4H), 3,06 (s, 3H), 2,25-1,96 (m, 2H), 1,52-1,47 (m, 3H).

PRIMJER A16**Sinteza benzil estera 3-(1-azidoetil)-3-fluoropirolidin-1-karboksilne kiseline**

U otopinu benzil estera 3-fluoro-3-(1-metansulfoniloksietil)-pirolidin-1-karboksilne kiseline (Primjer A15, 0,25 g, 0,72 mmol) u N,N-dimetilformamidu (5 ml) doda se natrijev azid (0,13 g, 2 mmol). Reakcijska smjesa zagrijava se na 120 °C preko noći. Smjesa se razrijedi vodom i ekstrahira etil acetatom. Ekstrakti se isperu otopinom soli, suše na Na₂SO₄ i ukoncentriraju čime je dobiven naslovni spoj (0,160 g). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7,28 (s, 5H), 5,08 (s, 2H), 3,80-3,25 (m, 5H), 2,13-1,75 (m, 2H), 1,40 (d, 3H).

PRIMJER A17**Sinteza etil estera 2-metoksimetilakrilne kiseline**

Otopina etil α-(bromometil)-akrilata (0,99 g, 5,1 mmol [Villieras J., Rambaud M., *Synthesis*, 1982: 924-926]) u metanolu (10 ml) doda se u ledeno hladnu otopinu natrijevog metoksida (0,33 g, 6,1 mmol) u metanolu (50 ml). Suspenzija se zagrijava uz povrat tijekom 21 sata, ohladi, razrijedi vodom i ekstrahira diklormetanom. Organski ekstrakti suše se na Na₂SO₄, filtriraju i ukoncentriraju uz podtlak. Nastali ostatak pročišćava se flash kromatografijom na stupcu (1:5 etil acetat/heksan) čime je dobiven naslovni spoj (0,211 g). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 6,33-6,26 (m, 1H), 5,88-5,80 (m, 1H), 4,23 (q, 2H), 4,19-4,10 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 1,31 (t, 3H).

PRIMJER A18

Općeniti postupak A

Otopina supstrata i N-(metoksimetil)-N-(trimetilsilimetil)-benzilamina (1,3 ekv.) u diklormetanu na 0 °C tretira se trifluorooctenom kiselinom (0,07 ekv.). Smjesa se miješa na sobnoj temperaturi tijekom 3 sata, razrijedi diklormetanom te nakon toga ispere zasićenom otopinom NaHCO₃ i otopinom soli. Organski ekstrakti suše se na Na₂SO₄, filtriraju, te ukoncentriraju uz podtlak čime nastaju naslovni spojevi.

Primjeri u nastavku (Primjer A18a-e) pripremljeni su prema Općenitom postupku A.

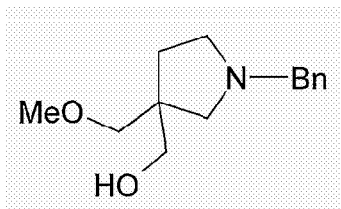
(a) etil ester 1-benzil-3-metoksimetilpirolidin-3-karboksilne kiseline (¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7,45-7,16 (m, 5H), 4,19 (q, 2H), 3,78-3,67 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,11-2,92 (m, 1H), 2,89-2,49 (m, 2H), 2,422,21 (m, 2H), 1,99-1,78 (m, 1H), 1,26 (t, 3H)) iz etil a 2-metoksimetilakrilatne kiseline (Primjer A17).

(b) 1-(1-benzil-4,4-dimetilpirolidin-3-il)-etanon (¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7,36-7,22 (m, 5H), 3,60 (d, 2H), 3,05-2,20 (m, 5H), 2,15 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 0,96 (s, 3H)) iz mesitil oksida.

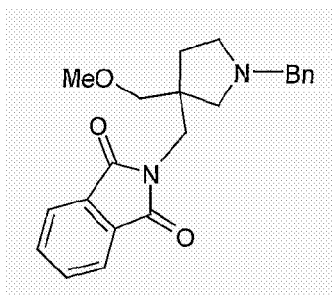
(c) etil ester 1-benzil-4-metilpirolidin-3-karboksilne kiseline (¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7,44-7,13 (m, 5H), 4,21-4,04 (q, 1H), 3,71-3,49 (m, 3H), 2,94-2,71 (m, 3H), 2,61-2,41 (m, 2H), 2,28-2,04 (m, 1H), 1,32-1,18 (t, 3H), 1,16-1,04 (d, 3H). MS ES: m/z 248 (MH⁺)) iz etil krotonata.

(d) *terc*-butil ester pirolidin-3-karboksilne kiseline (MS ES: m/z 172 (MH⁺)) iz *terc*-butilakrilata.

(e) etil 1,3-dibenzil-3-pirolidinkarboksilna kiselina (MS EI⁺: m/z 324 (MH⁺)) iz etil-2-fenilmetilakrilne kiseline (Vassiliou S., Mucha A., Cuniasse P., Georgiadis D., Lucet-Levannier K., Beau F., Kannan R, i suradnici, *J. Med. Chem.*, 1999; 42 (14): 2610-2620).

PRIMJER A19**Sinteza (1-benzil-3-metoksimetilpirolidin-3-il)-metanola**

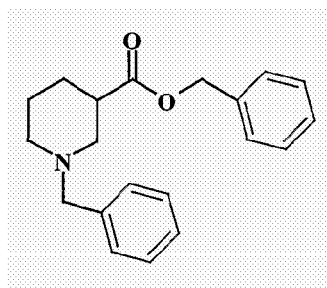
Otopina etil estera 1-benzil-3-metoksimetilpirolidin-3-karboksilna kiselina (Primjer A18a, 2,30 g, 8,3 mmol) u bezvodnom tetrahidrofuranu (10 ml) doda se kap po kap u ledeno hladnu suspenziju litijeveg aluminijevog hidrida (0,821 g, 22 mmol) u tetrahidrofuranu (50 ml). Nastala se smjesa miješa na sobnoj temperaturi tijekom 18 sati, ohladi, a reakcija se prekine sekvencijalnim dokapavanjem 1N natrijevog hidroksida i vode. Krutine se uklone filtriranjem, ponovno suspendiraju u vrućem tetrahidrofuranu i filtriraju. Spojeni filtrati ukoncentriraju se uz podtlak, a ostatak se razdvoji između diklormetana i vode. Organski ekstrakti suše se na Na₂SO₄, filtriraju i ukoncentriraju uz podtlak čime je dobiven naslovni spoj (1,71 g). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7,41-7,17 (m, 5H), 3,84-3,43 (m, 4H), 3,34 (s, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,852,60 (m, 2H), 2,54-2,14 (m, 3H), 1,98-1,50 (m, 2H).

PRIMJER A20**2-(1-Benzil-3-metoksimetilpirolidin-3-ilmetil)-jzindol-1,3-dion**

Otopina (1-benzil-3-metoksimetilpirolidin-3-il)-metanola (Primjer A19, 1,71 g, 7,27 mmol), trifenilfosfina (2,16 g, 8,22 mmol), ftalimida (1,14 g, 7,73 mmol), te bezvodnog tetrahidrofurana ohladi se do 0 °C i tretira s dietil azodikarboksilatom (1,62 g, 9,31 mmol). Nastala se smjesa miješa na sobnoj temperaturi tijekom 18 sati i ukoncentrira uz podtlak. Ostatak se pročišćava flash kromatografijom na stupcu (1:5 etil acetat/heksan) čime je dobiven naslovni spoj, (0,58 g) u obliku krutine. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7,91-7,80 (m, 2H), 7,78-7,66 (m, 2H), 7,39-7,11 (m, 5H), 3,95-3,72 (m, 2H), 3,65-3,40 (m, 2H), 3,31 (s, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,72-2,34 (m, 4H), 2,02-1,82 (m, 1H), 1,76-1,56 (m, 1H), 1V1S ES: m/z 365 (MH⁺).

PRIMJER A21

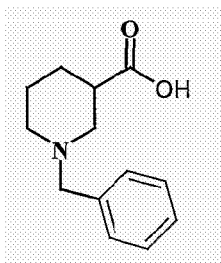
Sinteza benzil estera 1-benzilpiperidin-3-karboksilne kiseline



U otopinu nipekotske kiseline (8,0 g, 61,9 mmol) u N,N-dimetilformamidu (80 ml) dodaju se benzil bromid (31,8 g, 186 mmol) i kalijev karbonat (42,8 g, 310 mmol). Smjesa se zagrijava na 70 °C tijekom 18 sati i razrijedi etil acetatom i vodom. Organski ekstrakt ispere se otopinom 1,0 M kloridne kiseline, vodom i otopinom soli, suši na Na₂SO₄, filtrira i ukoncentrira uz podtlak. Ostatak se pročišćava kromatografijom na stupcu (1:7 etil acetat/heksan) čime je dobiven naslovni spoj (8,6 g). ¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ 7,27-7,42 (m, 10H), 5,07 (s, 2H), 3,45 (s, 2H), 2,88-2,49 (m, 3H), 2,32-1,32 (m, 6H).

PRIMJER A22

Sinteza 1-benzilpiperidin-3-karboksilne kiseline



U otopinu 3,0 g (9,7 mmol) benzil estera 1-benzilpiperidin-3-karboksilne kiseline (Primjer A21) u metanolu (20 ml) doda se natrijev hidroksid (20 ml), te se reakcija miješa na sobnoj temperaturi tijekom 18 sati. Metanol se ukloni uz podtlak i lužnata se vodena otopina zakiseli na pH 4 otopinom 1,0 M kloridne kiseline. Nakon ispiranja etil acetatom, kiseli sloj vodene otopine se liofilizira. Krutina se suspendira u metanolu (10 ml), miješa tijekom 10 minuta i filtrira. Filtrat se upari uz podtlak čime je dobiven naslovni spoj (2,0 g). ¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ 7,38-7,23 (m, 5H), 3,58 (s, 2H), 2,98-2,40 (m, 3H), 2,30-1,25 (m, 6H).

PRIMJER A23

Općeniti postupak A

Metil litij (1,1 ekv.) se doda kap po kap u otopinu supstrata ohlađenu na -70 °C u tetrahidrofuranu (15 ml). Nastala se smjesa miješa na -70 °C tijekom 1 sata, te tada zagrijava do sobne temperature tijekom 18 sati. Reakcija se razrijedi s ledenom vodom i eterom, te se odvoji organski sloj. Vodeni sloj se ekstrahira eterom, a spojeni ekstrakti suše se na Na₂SO₄ i ukoncentriraju uz podtlak čime je dobiven naslovni spoj.

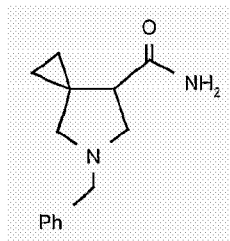
Slijedeći spojevi pripremljeni su prema Općenitom postupku A.

(a) 1-(1-benzilpiperidin-3-il)-etanon (¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ 7,38-7,22 (m, 5H), 3,45 (s, 2H), 2,85-2,48 (m, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,16-1,06 (m, 6H)) iz 1-benzilpiperidin-3-karboksilne kiseline (Primjer A22).

(b) 1-(1-benzil-4-metilpirolidin-3-il)-etanon (^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 7,42-7,18 (m, 5H), 3,71-3,45 (m, 3H), 2,89-2,33 (m, 5H), 2,16 (s, 3H), 1,12 (d, 3H)) iz etil estera 1-benzil-4-metilpirolidin-3-karboksilne kiseline (Primjer A18c).

5 PRIMJER A24

Sinteza amid 5-benzil-5-azaspiro[2,4]-heptan-7-karboksilne kiseline



10 Amid 5-benzil-5-azaspiro[2,4]-heptan-7-karboksilne kiseline (3,32 g) pripravljen je iz 5-benzil-5-azaspiro[2,4]-heptan-7-karboksilne kiseline (Primjer A28b, 5,0 g, 21,64 mmol) u diklormetanu konverzijom u kiselinski klorid uporabom oksalil klorida (5,0 ml, 65 mmol) i N,N-dimetilformamida (3 kapi). Smjesa se miješa tijekom 2 sata, te tada ukoncentrira uz podtlak. Ostatak se ponovno otopi u diklormetanu i smjesa se ponovno ukoncentrira uz podtlak. Ostatak se otopi u eteru i tretira otopinom amonijaka u eteru. Nakon 1 sata smjesa se ukoncentrira uz podtlak čime je
15 dobiven naslovni spoj. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 7,6 (bs, 1H), 7,38-7,23 (m, 5H), 5,42 (bs, 1H), 3,75-3,57 (m, 2H), 3,19 (d, 1H), 2,83-2,64 (m, 2H), 2,4 (d, 2H), 0,96-0,58 (m, 4H).

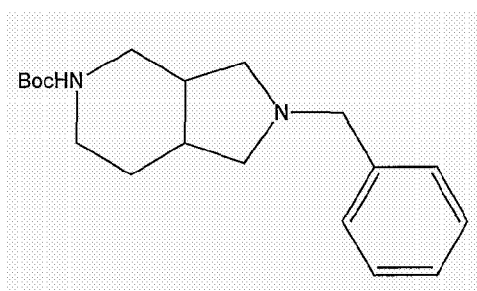
PRIMJER A25

Sinteza 2-(1-benzilpirolidin-3-il)-propan-2-ol

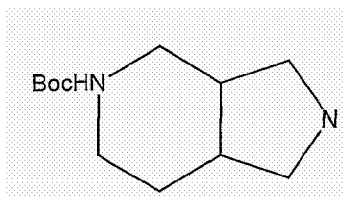
20 U otopina etil estera 1-benzilpirolidin-3-karboksilne kiseline (0,467 g, 2,0 mmol) u tetrahidrofuranu (25 ml), ohladenu na 5 °C, doda se eterska otopina metilmagnezijeva bromida (3,3 ml, 10 mmol). Reakcijska se smjesa miješa na sobnoj temperaturi tijekom 2 sata, ohladi do 0 °C te se doda zasićena vodena otopina amonijevog klorida (10 ml) nakon čega slijedi voda (10 ml). Smjesa se ekstrahira etil acetatom (2 × 100 ml), a spojeni organski ekstrakti isperu se otopinom
25 soli, suše na Na_2SO_4 , filtriraju i ukoncentriraju uz podtlak čime je dobiven naslovni spoj (0,43 g). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 7,30-7,22 (m, 5H), 3,59 (s, 2H), 3,0 (bs, 1H), 2,80-2,66 (m, 2H), 2,48-2,30 (m, 2H), 2,20-2,05 (m, 1H), 1,94-1,80 (m, 2H), 1,19 (s, 3H), 1,16 (s, 3H).

PRIMJER A26

30 Sinteza terc-butil estera 2-benziloktahidropirololo[3,4-c]-piridin-5-karboksilne kiseline

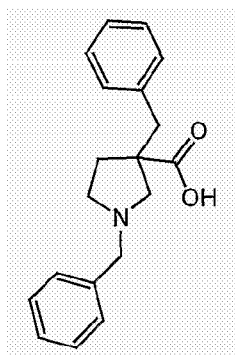


35 2-Benziloktahidropirololo[3,4-c]-piridin (21,6 g, 100 mmol [Himmler T., Petersen U., Bremm K-D., Endermann R., Stegemann M., Wetzstein H-G., 1995, US 5578604] otopi se u 1000 ml diklormetana koji sadržava trietilamin (16,7 ml, 120 mmol). Tada se doda di-t-butildikarbonat (22,6 g, 120 mmol) i smjesa se miješa na sobnoj temperaturi tijekom 18 sati. Organski sloj ispere se zasićenim NaHCO_3 , otopinom soli, suši, te ukoncentrira čime je dobiven 30 g naslovnog spoja u obliku ulja; MS EI+: 318 (MH+).

PRIMJER A27**Sinteza *tert*-butil estera oktahidropirololo[3,4-c]-piridin-5-karboksilne kiseline**

5

Tert-butil ester 2-benziloktahidropirololo[3,4-c]-piridin-5-karboksilne kiseline (Primjer A26, 24.98 g, 78.8 mmol) u 400 ml metanola tretira se s 2.5 g 20% Pd/C te se miješa tijekom 20.5 sata u taku vodika od 50 psi. Otopina se filtrira i ukoncentrira čime je dobiveno 17.8 g naslovnog spoja u obliku krutine. MS APCI: m/z 228 (MH⁺).

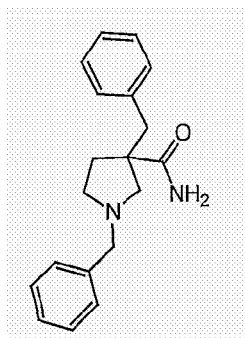
PRIMJER A28**(a) Sinteza 1,3-dibenzilpirolidin-3-karboksilne kiseline**

15 U otopinu etil estera 1,3-dibenzilpirolidin-3-karboksilne kiseline (Primjer A18e, 13.1 g, 41 mmol) u 250 ml metanola doda se 2 N NaOH (46 ml, 92 mmol) i reakcija se zagrijava uz povrat tijekom 24 sata. Otopina se ohladi, ukoncentrira, ponovno otopi u vodi i ekstrahira eterom. pH vodene otopine podesi se na 7 te se prikupi istaložena krutina, čime je dobiveno 9.3 g naslovnog spoja, MS EI⁺: m/z 296 (MH⁺), t.t. 209-210 °C.

20 (b) 5-benzil-5-azaspiro[2,4]-heptan-7-karboksilna kiselina (MS ES: m/z 232) iz 5-benzil-7-etoksikarbonil-5-azaspiro[2,4]-heptana (A1) uporabom Postupka iz Primjera A28a.

PRIMJER A29**Sinteza amida 1,3-dibenzilpirolidin-3-karboksilne kiseline**

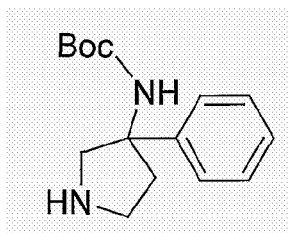
25



30 Smjesa 1,3-dibenzilpirolidin-3-karboksilne kiseline (Primjer A28, 4.0 g, 13.5 mmol), 1,1'-karbonildiimidazola (2.42 g, 14.9 mmol), te trietilamina (2.08 ml, 14.9 mmol) u tetrahidrofuranu (100 ml) zagrijava se uz povrat tijekom 1.5 sata. Otopina se ohladi, izlije u NH₄OH (300 ml), te miješa tijekom 18 sati. Smjesa se ekstrahira kloroformom, organski se sloj ispere vodom, suši, te ukoncentrira čime je dobiveno 4.13 g naslovnog spoja u obliku ulja; MS EI⁺: m/z 295 (MH⁺).

PRIMJER A30

Sinteza terc-butil estera (3-fenilpirolidin-3-il)-karbamske kiseline



Terc-butil ester (1-benzil-3-fenilpirolidin-3-il)-karbamske kiseline (Hagen S. E., Domagala J. M., Heifetz C.L., Sanchez J. P., Solomon M., *J. Med. Chem.*, 1990; 33 (2): 849-854) (2,79 g, 7,9 mmol) u 100 ml metanol tretira se s 1,0 g 20% Pd/C te se miješa tijekom 17 sati u taku vodika od 50 psi. Otopina se filtrira i ukoncentrira čime je dobiveno 2,07 g naslovnog spoja u obliku pjene; MS EI+: m/z 263 (MH+).

Spojevi ovog izuma potentni su inhibitori bakterijskog rasta kod životinja i na površinama, a također su i inhibitori bakterijskih enzima. Spojevi ovog izuma evaluirani su u cijelom nizu standardnih in vitro i in vivo ispitivanja koje rutinski rabe stručne osobe koje se bave antibakterijskom problematikom kako bi izmjerili antibakterijsku aktivnost ispitivanih spojeva.

Antibakterijsko ispitivanje

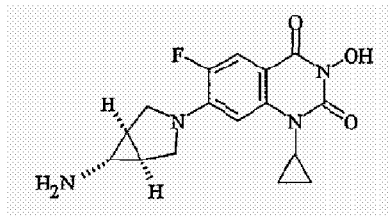
Ispitivano je djelovanje spojeva ovog izuma na određene Gram negativne i Gram pozitivne organizme uporabom standardnih mikrotitracijskih tehnika (Cohen i suradnici, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1985; 28: 766; Heifetz i suradnici, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1974; 6: 124). Rezultati evaluacije reprezentativnih 3-aminokinazolin-2,4-diona Formule I prikazani su u Tablici 2 i uspoređeni s dva 3-hidroksikinazolin-2,4-diona.

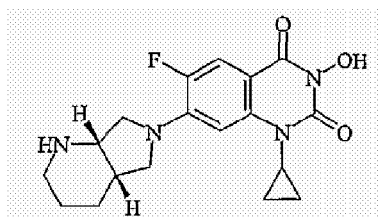
Ispitivanje DNA Giraze

Učinci spojeva ovog izuma na aktivnost DNA giraze određeni su ispitivanjem inhibicije superuzvojnice, slijedeći reakcijske upute koje je preporučio dobavljač enzima (Lucent, Ltd., Leicester, UK). Reakcije se provode u puferu G (35 mM Tris-Cl (pH 7,5), 24 mM KCl, 4 mM MgCl₂, 2 mM DTT, 1,8 mM spermidin, 1 mM ATP, 0,1 mg/ml albumina iz goveđeg seruma). Relaksirani plazmid pBR322 (0,25 µg, Lucent, Ltd., Leicester, UK) reagira s 1 UE *coli* giraze (Lucent, Ltd., Leicester, UK), sa ili bez ispitivanih spojeva, tijekom 30 minuta na 37 °C. Reakcije su zaustavljene dodavanjem SDS i proteinaze K do odgovarajućih koncentracija od 1% i 0,5 mg/ml. Nakon dodatnih 30 minuta na 37 °C, doda se jedna desetina volumena 10X pufera za nanošenje (0,3% bromofenol plavo, 16% Ficoll, 10 mM Na₂HPO₄), a reakcije se nanese na agar gelove te se provodi elektroforeza. Koncentracija reprezentativnih spojeva ovog izuma Formule I koja inhibira 50% aktivnosti superuzvojnice DNA giraze prikazana je kao IC₅₀ i navedena u Tablici 2.

TABLICA 2. Antibakterijske aktivnosti i aktivnosti na *E. coli* girazu

Spoj Broj ili Struktura	Najmanja inhibicijska koncentracija µg/ml						<i>E. coli</i>
	<i>Gram negativne</i>			Gram pozitivne			<i>gyraza</i>
	<i>E. coli</i> MC4100	<i>E. coli</i> B90	<i>E. coli</i> Tol C	<i>E.</i> <i>faecalis</i> RB1	<i>S.</i> <i>aureus</i> 29213	<i>S.</i> <i>pyogenes</i> C203	IC ₅₀ (µM)
1	2,0	1,0	0,25	1,0	0,5	0,13	1,0
2	16,0	4,0	2,0	>64	>64	>64	26,0
7	2,0	0,5	0,25	8,0	8,0	4,0	1,3
9	2,0	1,0	0,5	32,0	16,0	16,0	3,0
11	2,0	0,5	0,25	8,0	8,0	4,0	11,0
12	16,0	0,25	0,13	4,0	2,0	8,0	2,1
14	4,0	0,25	0,5	8,0	8,0	4,0	2,4
Q	1,0	0,25	0,25	4,0	4,0	2,0	0,9



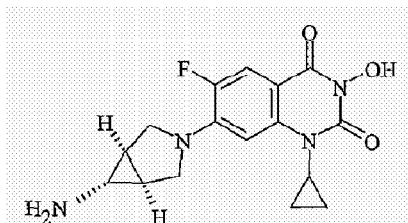


8,0 2,0 1,0 64,0 32,0 32,0 5,0

In vivo aktivnost spojeva ovog izuma evaluirana je prema postupku iz Miller i suradnici., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1944; 57: 261. Srednja zaštitna doza (Pro) određena je na miševima kod kojih je prouzrokovana letalna sistemska infekcija. Dva 3-aminokinazolin-2,4-diona ovog izuma uspoređeni su s 3-hidroksikinazolin-2,3-dionom, a rezultati su prikazani u Tablici 3. Rezultati su pokazali neočekivanu superiornost 3-amino spojeva ovog izuma u usporedbi sa sličnim 3-hidroksi analogizima.

TABLICA 3. In Vivo Srednja zaštitna doza (Pro) kod miševa

Spoj Broj ili Struktura	Organizam	PD50 (mg/kg)
1	<i>S. pyogenes</i>	12
10	<i>E. coli</i>	72
	<i>S. pyogenes</i>	>100



Ispitivanje antibakterijske unakrsne rezistencije

Ispitivano je djelovanje spojeva ovog izuma na određene *E. coli* i *S. aureus* organizme rezistentne na ciprofloksacin, koji su opisane u gornjem dijelu, uporabom standardnih mikrotitracijskih tehnika (Cohen i suradnici, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1985; 28: 766; Heifetz, i suradnici, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1974; 6: 124). Rezultati evaluacije prikazani su u Tablici 4 i uspoređeni s dva 3-hidroksikinazolin-2,4-diona.

E. coli i *S. aureus* organizmi:

E. coli JL4: *E. coli* W3110 + Tol C-(Tol C pumpa deficitarne vrste s *E. Coli* W3110 pozadinom)

E. coli LLM-1: Izogena u odnosu na *E. coli* JL4 s D87G mutacijom (asparaginska kiselina umjesto glicina na poziciji 87) u QRDR (područje određivanja rezistencije na kinolon)

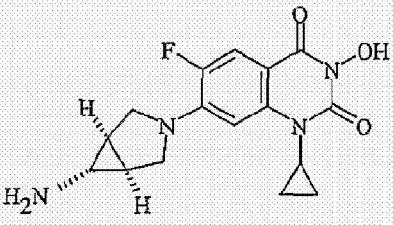
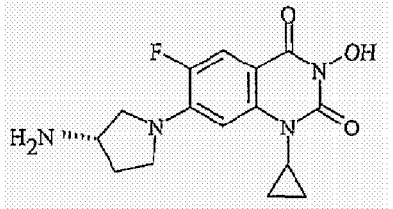
S. aureus UC-76: Tipična osjetljiva laboratorijska vrsta (divlji tip)

S. aureus 2552: Izogena u odnosu na *S. aureus* UC-76, s norA pumpom uređenoj na višoj razini

S. aureus 2554: Izogena u odnosu na *S. aureus* 2552, s točkastom mutacijom na položaju 80 grlA. podjedinice

S. aureus 2558: Izogena u odnosu na *S. aureus* 2554, s točkastom mutacijom na položaju 84 gyrA podjedinice

TABLICA 4. Antibakterijske aktivnosti protiv vrsta rezistentnih na Ciprofloksacin

Spoj broj ili struktura	Najmanja inhibicijska koncentracija µg/ml					
	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>
	JL4	LLM1	UC-76	2552	2554	2558
1	0,13	0,5	0,13	1	1	1
3	0,5	1	1	2	2	4
12	0,006	0,25	1	1	1	2
	0,25	4	4	32	32	>64
	0,5	2	4	>64	>64	>64

Oponašanje djelovanja kinolona dobiveno u ovom izumu ispoljava Gram-negativnu i Gram-pozitivnu aktivnost. Spojevi također ispoljavaju svojstvo inhibicije bakterijske DNA giraze/aktivnosti. In vivo kod miševa spojevi pokazuju zaštitno djelovanje te nisu izrazito citotoksični za stanice sisavaca, što upućuje na selektivnost spram bakterija. Spojevi formule I stoga su korisni za liječenje i prevenciju bakterijskih bolesti te bakterijskog rasta i kod životinja i na površinama. Spojevi se mogu aplicirati na drvene i metalne površine, kako bi se na primjer eliminirao rast bakterija. Spojevi se mogu primijeniti na životinjama kao što su konji, psi, ovce, te goveda, kao i na ljudima za sprečavanje i liječenje bakterijskih infekcija.

Spojevi ovog izuma mogu se pripremiti i primijeniti u vrlo različitim oralnim i parenteralnim oblicima za uobičajenu primjenu na životinjama. Stoga, spojevi ovog izuma mogu se primijeniti u obliku injekcija, to jest, intravenski, intramuskularno, intrakutano, supkutano, intraduodenalno, ili intraperitonealno. Također, spojevi ovog izuma mogu se primijeniti u obliku inhalacija, na primjer, intranazalno. Nadalje, spojevi ovog izuma mogu se primijeniti transdermalno. Stručnjacima je jasno da slijedeći oblici kao djelatnu tvar mogu sadržavati, ili spoj Formule I ili odgovarajuću farmaceutski prihvatljivu sol spoja Formule I. Formulacije uobičajeno sadržavaju od oko 1 do oko 95 posto masenog udjela djelatne tvari kao spoja ovog izuma. Spojevi mogu biti otopljeni ili suspendirani u tekućinama, kao što je etanol, te aplicirani na drvene ili metalne površine kako bi se spriječio bakterijski rast i/ili ubile bakterije.

Kako bi se pripravili farmaceutski pripravci spojeva ovog izuma, farmaceutski prihvatljivi nosači mogu biti ili u obliku krutine ili tekućine. Kruti oblik pripravaka uključuje praške, tablete, pilule, kapsule, tablete s ovojnicom, supozitorije, te disperzibilne granule. Kruti nosač može biti jedna ili više supstancija koji također mogu djelovati kao diluensi, korigenski okusa, veziva, prezervansi, tvari koje potiču raspadanje tableta, ili tvari za inkapsuliranje.

Kod prašaka, nosač je fino razdijeljena krutina koja se nalazi u smjesi s fino razdijeljenom djelatnom tvari.

Kod tableta, djelatna je tvar pomiješana s nosačem koji ima potrebna vezujuća svojstva, a nalazi se u odgovarajućim proporcijama te kompaktnom obliku i željenoj veličini.

Pogodno je da prašci i tablete sadržavaju od pet odnosno deset do sedamdeset posto djelatne tvari. Odgovarajući nosači su magnezijev karbonat, magnezijev stearat, talk, šećer, laktoza, pektin, dekstrin, škrob, želatina, tragakant, metilceluloza, natrijeva karboksimetilceluloza, vosak niskog tališta, kakao maslac i slično. Pojam "pripravak" uključuje formulaciju djelatne tvari s inkapsulirajućom tvari u obliku nosača koji tvori kapsule u kojima se nalazi djelatna tvar, sa ili bez drugih nosača, okružena nosačem, te se na taj način s njime spaja. Na sličan način uključene su tablete s ovojnicom te pastile. Tablete, prašci, kapsule, pilule, tablete s ovojnicom te pastile mogu se rabiti kao čvrsti jedinični oblici koji su pogodni za oralnu primjenu.

Za pripravke u obliku supozitorija, vosak niskog tališta, kao što su smjesa glicerida masnih kiselina ili kakao maslac, prvo se tali, djelatna se tvar u njemu homogeno dispergira, npr. miješanjem. Istaljena se homogena smjesa tada izlije u kalupe uobičajene veličine, ohladi te se na taj način skrutne.

- 5 Pripravci u tekućem obliku uključuju otopine, suspenzije te emulzije, na primjer, vodene otopine ili otopine vode i propilen glikola. Tekući pripravci za parenteralne injekcije mogu se formulirati tako da budu u obliku vodene polietilenglikolne otopine.

10 Vodene otopine pogodne za oralnu primjenu mogu se pripremiti otapanjem djelatne tvari u vodi, te ako se to želi, dodavanjem odgovarajućih bojila, aroma, stabilizatora, te sredstava za zgušnjavanje.

Vodene suspenzije pogodne za oralnu primjenu mogu se pripremiti dispergiranjem fino razdijeljene djelatne tvari u vodi s viskoznom tvari, kao što su prirodne ili sintetske gume, smole, metilceluloza, natrijeva karboksimetilceluloza, te ostale vrlo dobro poznate tvari za pripravu suspenzije.

15 Također su uključeni pripravci u obliku krutine koji se neposredno prije uporabe konvertiraju u tekući oblik namijenjen za oralnu primjenu.

20 U takve tekuće oblike uključene su otopine, suspenzije, te emulzije. Takvi pripravci osim djelatne tvari mogu sadržavati bojila, arome, stabilizatore, pufere, umjetna i prirodna sladila, dispergirajuća sredstva, zgušnjivače, sredstva koja potpomažu otapanje i slično.

Pogodno je da farmaceutski pripravak bude u obliku jedinične doze. U takvom obliku pripravak je podijeljen u jedinične doze koje sadržavaju odgovarajuću količinu djelatne tvari. Jedinična doza može biti pakirana u paket koji sadržava određenu količinu pripravaka, kao što su pakirane tablete, kapsule, te prašci u bočicama ili ampulama. Također, jedinične doze mogu biti pojedinačno kapsula, tableta, tableta ovojnicom i patila, ili pak može biti odgovarajući broj ma kojeg navedenog oblika u paketu.

30 Količina spoja ovog izuma u pripravcima jedinične doze može varirati ili može biti podešena od 0, 1 mg do 100 mg, po mogućnosti od 0,5 mg do 100 mg, sukladno odgovarajućoj primjeni i potentnosti djelatne tvari što određuje liječnik specijalist. Pripravak može također sadržavati, ako se to želi, druge kompatibilne terapijsku djelatne tvari.

U terapijskoj primjeni, u kojoj se tvari rabe za liječenje infekcija uzrokovanih bakterijama, spojevi koji se rabe u farmaceutskom postupku ovog izuma daju se u pojedinačnoj dozi od oko 0,01 mg do oko 500 mg/kg dnevno.

35 Pogodno je da se dnevna doza kreće se u području od oko 0,01 mg do oko 100 mg/kg. Međutim doze mogu varirati ovisno o zahtjevima pacijenta, ozbiljnosti stanja koje se tretira, te posebnog spoja koji se rabi. Određivanje odgovarajuć doze za određenu situaciju u domeni je medicinske struke. Općenito, preporuča se liječenje manjim dozama koje su manje od optimalne doze spoja. Nakon toga doza se može povećavati na taj način da se poveća za malen iznose sve dok se ne dosegne optimalni učinak ovisan o okolnostima. Ovisno o potrebama, ako se to želi, ukupna se dnevna doza može podijeliti i primijeniti u obrocima tijekom dana.

Slijedeći dodatni primjeri prikazuju tipične formulacije namijenjene za uporabu prema ovom izumu.

45 **PRIMJER 37**

1. Formulacija tableta

Sastojak	Količina (mg)
Spoj Br. 10	50
Kukuruzni škrob (smjesa)	15
Kukuruzni škrob (pasta)	5
Laktoza	50
Kalcijev stearat	2
Dikalcijev fosfat	28
	150

50 Spoj 10 miješa se do postizanja ravnomjerne raspodjele s kukuruznim škrobom, laktozom, te dikalcijevim fosfatom. Pasta od kukuruznog škroba pripravljena je kao 10% vodena pasta, a miješa se do postizanja ravnomjerne raspodjele s drugom smjesom. Vlažni granulat propušta se preko standardnog 8-mesh sita. Vlažni se granulat suši, te tada miješa do

postizanja ravnomjerne raspodjele s kalcijevim stearatom i komprimira u tablete. Takve tablete oralno se daju pacijentima koji pate od bakterijske infekcije jedanput do četiri puta dnevno.

2. Formulacija kapsula

Sastojak	Količina (mg)
Spoj Br. 25	120
Laktoza USP	150
Škrob	100
Magnezijev stearat	5
	150

Sastojci se miješaju se do postizanja ravnomjerne raspodjele te stavljaju u meke želatinske kapsule. Kapsule se daju pacijentu koji je inficiran bakterijom rezistentnom na komercijalno dostupne kinolonske antibiotike jednom do dva puta dnevno.

1. Tekući pripravak

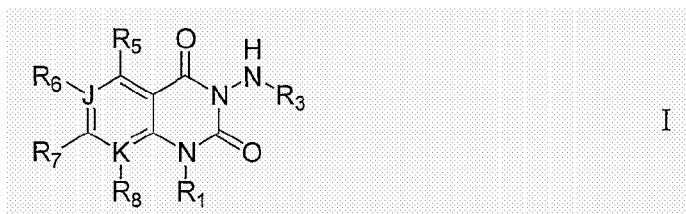
Sastojak	Količina
Spoj Br. 18	500 mg
Voda	1000 ml

Spoj se otopi u vodi, te se otopina našprica na drvenu površinu i u pokazne odjeljke kako bi se nadzirao i rast bakterija.

Izum, način i postupci spravljanja i uporabe sada su opisani u cijelosti, jasno, koncizno te pomoću egzaktnih termina čime se omogućava svakoj stručnoj osobi koje se to tiče da spravlja i rabi iste. Mora se shvatiti da prethodni dio opisuje pogodne izvedbe ovog izuma te da se njihove modifikacije mogu napraviti, a da se pri tome ne udalji od duha i područja izuma kao što je opisano u patentnim zahtjevima. Kako bi se na poseban način istakli i na različit način zahtijevali predmeti za koje se smatra da predstavljaju izum, slijedeći patentni zahtjevi zaključuju specifikaciju.

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Spoj formule I



ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačeni time** da:

R_1 i R_3 su neovisno jedan o drugome H,
 C_1 - C_{12} alkil i supstituirani alkil,
 C_2 - C_{12} alkenil i supstituirani alkenil,
 C_2 - C_{12} alkinil i supstituirani alkinil,
 C_3 - C_{12} cikloalkil i supstituirani cikloalkil,
 aril i supstituirani aril,
 heterocikl i supstituirani heterocikl,
 ili heteroaril i supstituirani heteroaril,
 R_5 , R_6 , te R_8 su neovisno jedan o drugome H,
 $(O)_n C_1$ - C_{12} alkil i supstituirani alkil,
 $(O)_n C_2$ - C_{12} alkenil i supstituirani alkenil,
 $(O)_n C_2$ - C_{12} alkinil i supstituirani alkinil,
 gdje je n 0 ili 1,
 halo,
 NO_2 ,
 CN,
 $NR'R''$;
 R' i R'' su neovisno jedan o drugome H,
 C_1 - C_{12} alkil i supstituirani alkil,

C₂-C₁₂ alkenil i supstituirani alkenil,

C₂-C₁₂ alkinil i supstituirani alkinil,

CO-C₁-C₁₂ alkil i supstituirani alkil,

ili R' i R'' zajedno s dušikom na kojeg su vezani tvore 3- do 7-člani prsten koji sadržava od 1 do 3 heteroatoma odabranih iz skupine koju čine N, O, te S, pri čemu je spomenuti prsten nesupstituiran ili supstituiran sa do 4 supstituirajuće skupine;

R₁ i R₈ mogu zajedno s atomima na koje su vezani tvoriti ciklički prsten koji ima od 1 do 3 heteroatoma odabranih iz skupine koju čine N, O, te S, te koji je po mogućnosti supstituiran s R' i R'';

R₇ je vodik,

C₁-C₁₂ alkil i supstituirani alkil,

C₂-C₁₂ alkenil i supstituirani alkenil,

C₂-C₁₂ alkinil i supstituirani alkinil,

halo,

NO₂,

CN,

NR'R'',

COOR',

aril,

spojeni aril,

heterocikl,

spojeni heterocikl,

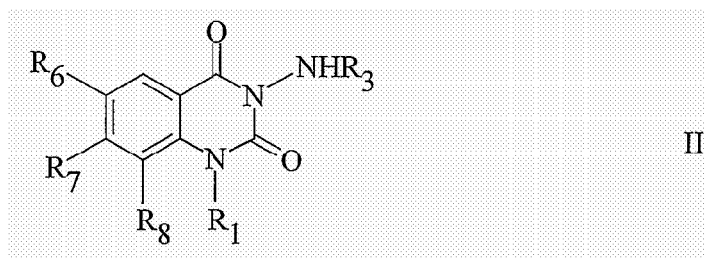
biciklički heterocikl, ili

spiro heterocikl

gdje sve skupine s prstenom mogu biti supstituirane; te

J i K neovisno jedan o drugome su C ili N pri čemu je osigurano da ako su J ili K N, tada se R₆ ili R₈ ne nalaze na tom položaju.

2. Spoj formule II



ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačeni time** da:

R₁ i R₃ su neovisno jedan o drugome H,

C₁-C₁₂ alkil i supstituirani alkil,

C₂-C₁₂ alkenil i supstituirani alkenil,

C₂-C₁₂ alkinil i supstituirani alkinil,

C₃-C₁₂ cikloalkil i supstituirani cikloalkil,

aril i supstituirani aril,

heterocikl i supstituirani heterocikl,

ili heteroaril i supstituirani heteroaril,

R₆ i R₈ su neovisno jedan o drugome H,

(O)_nC₁-C₁₂ alkil i supstituirani alkil,

(O)_nC₂-C₁₂ alkenil i supstituirani alkenil,

(O)_nC₂-C₁₂ alkinil i supstituirani alkinil,

gdje je n 0 ili 1,

halo,

NO₂,

CN,

NR'R'';

R₇ je vodik,

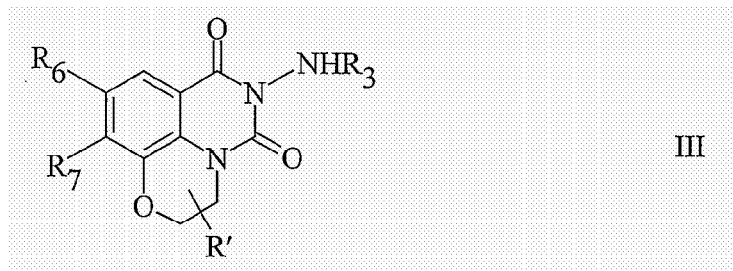
C₁-C₁₂ alkil i supstituirani alkil,

C₂-C₁₂ alkenil i supstituirani alkenil,

C₂-C₁₂ alkinil i supstituirani alkinil,

halo,

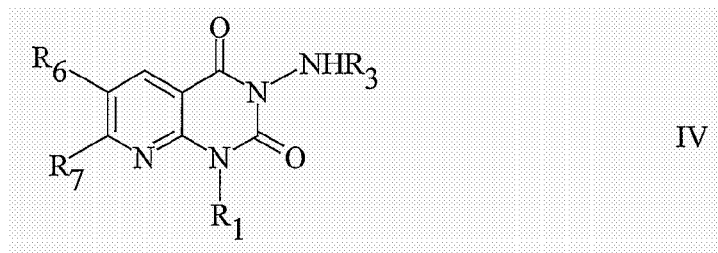
NO₂,
 CN,
 NR'R'',
 COOR',
 aril,
 spojeni aril,
 heterocikl,
 spojeni heterocikl,
 biciklički heterocikl, ili
 spiro heterocikl
 gdje sve skupine s prstenom mogu biti supstituirane; te
 3. Spoj formule III



ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačeni time** da:

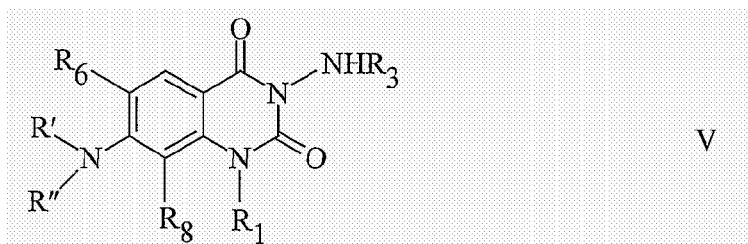
R₃ je H,
 C₁-C₁₂ alkil i supstituirani alkil,
 C₂-C₁₂ alkenil i supstituirani alkenil,
 C₂-C₁₂ alkinil i supstituirani alkinil,
 C₃-C₁₂ cikloalkil i supstituirani cikloalkil,
 aril i supstituirani aril,
 heterocikl i supstituirani heterocikl,
 ili heteroaril i supstituirani heteroaril,
 R₆ je H,
 (O)_nC₁-C₁₂ alkil i supstituirani alkil,
 (O)_nC₂-C₁₂ alkenil i supstituirani alkenil,
 (O)_nC₂-C₁₂ alkinil i supstituirani alkinil,
 gdje je n 0 ili 1,
 halo,
 NO₂,
 CN,
 NR'R'';
 R₇ je vodik,
 C₁-C₁₂ alkil i supstituirani alkil,
 C₂-C₁₂ alkenil i supstituirani alkenil,
 C₂-C₁₂ alkinil i supstituirani alkinil,
 halo,
 NO₂,
 CN,
 NR'R'',
 COOR',
 aril,
 spojeni aril,
 heterocikl,
 spojeni heterocikl,
 biciklički heterocikl, ili
 spiro heterocikl
 gdje sve skupine s prstenom mogu biti supstituirane; te
 R' je H,
 C₁-C₁₂ alkil i supstituirani alkil,
 C₂-C₁₂ alkenil i supstituirani alkenil,
 C₂-C₁₂ alkinil i supstituirani alkinil,
 CO-C₁-C₁₂ alkil i supstituirani alkil.

4. Spoj formule IV



ili njegova farmaceutska prihvatljiva sol, **naznačeni time** da:

- 5 R_1 i R_3 su neovisno jedan o drugome H,
 C_1 - C_{12} alkil i supstituirani alkil,
 C_2 - C_{12} alkenil i supstituirani alkenil,
 C_2 - C_{12} alkinil i supstituirani alkinil,
 C_3 - C_{12} cikloalkil i supstituirani cikloalkil,
 10 aril i supstituirani aril,
 heterocikl i supstituirani heterocikl,
 ili heteroaril i supstituirani heteroaril,
 R_6 je H,
 $(O)_n C_1$ - C_{12} alkil i supstituirani alkil,
 15 $(O)_n C_2$ - C_{12} alkenil i supstituirani alkenil,
 $(O)_n C_2$ - C_{12} alkinil i supstituirani alkinil,
 gdje je n 0 ili 1,
 halo,
 NO_2 ,
 20 CN,
 $NR'R''$;
 R_7 je vodik,
 C_1 - C_{12} alkil i supstituirani alkil,
 C_2 - C_{12} alkenil i supstituirani alkenil,
 25 C_2 - C_{12} alkinil i supstituirani alkinil,
 halo,
 NO_2 ,
 CN,
 $NR'R''$,
 30 $COOR'$,
 aril,
 spojeni aril,
 heterocikl,
 spojeni heterocikl,
 35 biciklički heterocikl, ili
 spiro heterocikl
 gdje sve skupine s prstenom mogu biti supstituirane; te
 R' i R'' su neovisno jedan o drugome H,
 C_1 - C_{12} alkil i supstituirani alkil,
 40 C_2 - C_{12} alkenil i supstituirani alkenil,
 C_2 - C_{12} alkinil i supstituirani alkinil,
 CO - C_1 - C_{12} alkil i supstituirani alkil,
 ili R' i R'' zajedno s dušikom na kojeg su vezani tvore 3- do 7-člani prsten koji sadržava od 1 do 3 heteroatoma
 odabranih iz skupine koju čine N, O, te S, pri čemu je spomenuti prsten nesupstituiran ilisupstituiran sa do 4
 45 supstituirajuće skupine;
5. Spoj formule V

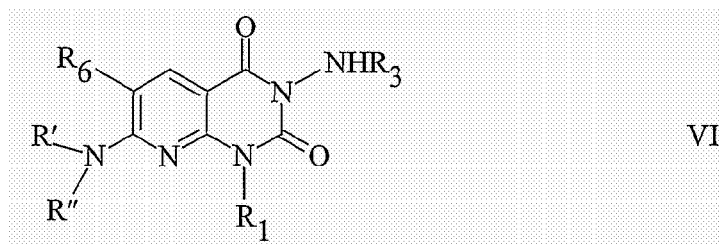


ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačeni time** da:

R₁ i R₃ su neovisno jedan o drugome H,
 C₁-C₁₂ alkil i supstituirani alkil,
 C₂-C₁₂ alkenil i supstituirani alkenil,
 C₂-C₁₂ alkinil i supstituirani alkinil,
 C₃-C₁₂ cikloalkil i supstituirani cikloalkil,
 aril i supstituirani aril,
 heterocikl i supstituirani heterocikl,
 ili heteroaril i supstituirani heteroaril,
 R₆ i R₈ su neovisno jedan o drugome H,
 (O)_nC₁-C₁₂ alkil i supstituirani alkil,
 (O)_nC₂-C₁₂ alkenil i supstituirani alkenil,
 (O)_nC₂-C₁₂ alkinil i supstituirani alkinil,
 gdje je n 0 ili 1,
 halo,
 NO₂,
 CN,
 NR'R'';

R' i R'' su neovisno jedan o drugome H,
 C₁-C₁₂ alkil i supstituirani alkil,
 C₂-C₁₂ alkenil i supstituirani alkenil,
 C₂-C₁₂ alkinil i supstituirani alkinil,
 CO-C₁-C₁₂ alkil i supstituirani alkil,
 ili R' i R'' zajedno s dušikom na kojeg su vezani tvore 3- do 7-člani prsten koji sadržava od 1 do 3 heteroatoma odabranih iz skupine koju čine N, O, te S, pri čemu je spomenuti prsten nesupstituiran ilisupstituiran sa do 4 supstituirajuće skupine;

6. Spoj formule VI



ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačeni time** da:

R₁ i R₃ su neovisno jedan o drugome H,
 C₁-C₁₂ alkil i supstituirani alkil,
 C₂-C₁₂ alkenil i supstituirani alkenil,
 C₂-C₁₂ alkinil i supstituirani alkinil,
 C₃-C₁₂ cikloalkil i supstituirani cikloalkil,
 aril i supstituirani aril,
 heterocikl i supstituirani heterocikl,
 ili heteroaril i supstituirani heteroaril,
 R₆ je H,
 (O)_nC₁-C₁₂ alkil i supstituirani alkil,
 (O)_nC₂-C₁₂ alkenil i supstituirani alkenil,
 (O)_nC₂-C₁₂ alkinil i supstituirani alkinil,
 gdje je n 0 ili 1,
 halo,
 NO₂,

CN,

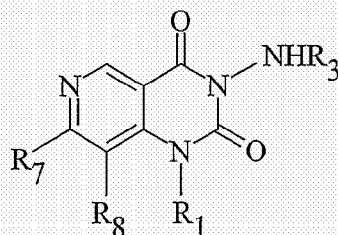
NR'R";

R' i R" su neovisno jedan o drugome H,

C₁-C₁₂ alkil i supstituirani alkil,C₂-C₁₂ alkenil i supstituirani alkenil,C₂-C₁₂ alkinil i supstituirani alkinil,CO-C₁-C₁₂ alkil i supstituirani alkil,

ili R' i R" zajedno s dušikom na kojeg su vezani tvore 3- do 7-člani prsten koji sadržava od 1 do 3 heteroatoma odabranih iz skupine koju čine N, O, te S, pri čemu je spomenuti prsten nesupstituiran ilisupstituiran sa do 4 supstituirajuće skupine;

7. Spoj formule VII



VII

ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačeni time** da:

R₁ i R₃ su neovisno jedan o drugome H,C₁-C₁₂ alkil i supstituirani alkil,C₂-C₁₂ alkenil i supstituirani alkenil,C₂-C₁₂ alkinil i supstituirani alkinil,C₃-C₁₂ cikloalkil i supstituirani cikloalkil,

aril i supstituirani aril,

heterocikl i supstituirani heterocikl,

ili heteroaril i supstituirani heteroaril,

R₇ je vodik,C₁-C₁₂ alkil i supstituirani alkil,C₂-C₁₂ alkenil i supstituirani alkenil,C₂-C₁₂ alkinil i supstituirani alkinil,

halo,

NO₂,

CN,

NR'R",

COOR',

aril,

spojeni aril,

heterocikl,

spojeni heterocikl,

biciklički heterocikl, ili

spiro heterocikl

gdje sve skupine s prstenom mogu biti supstituirane; te

R₈ je H,(O)_nC₁-C₁₂ alkil i supstituirani alkil,(O)_nC₂-C₁₂ alkenil i supstituirani alkenil,(O)_nC₂-C₁₂ alkinil i supstituirani alkinil,

gdje je n 0 ili 1,

halo,

NO₂,

CN,

NR'R";

gdje su R' i R" neovisno jedan o drugome H,

C₁-C₁₂ alkil i supstituirani alkil,C₂-C₁₂ alkenil i supstituirani alkenil,C₂-C₁₂ alkinil i supstituirani alkinil,CO-C₁-C₁₂ alkil i supstituirani alkil,

ili R' i R'' zajedno s dušikom na kojeg su vezani tvore 3- do 7-člani prsten koji sadržava od 1 do 3 heteroatoma odabranih iz skupine koju čine N, O, te S, pri čemu je spomenuti prsten nesupstituiran ilisupstituiran sa do 4 supstituirajuće skupine;

R₁ i R₈ mogu zajedno s atomima na koje su vezani tvoriti ciklički prsten koji ima od 1 do 3 heteroatoma odabranih iz skupine koju čine N, O, te S, te koji je po mogućnosti supstituiran s R' i R'';

R₇ je vodik,

C₁-C₁₂ alkil i supstituirani alkil,

C₂-C₁₂ alkenil i supstituirani alkenil,

C₂-C₁₂ alkinil i supstituirani alkinil,

halo,

NO₂,

CN,

NR'R'',

COOR',

aril,

spojeni aril,

heterocikl,

spojeni heterocikl,

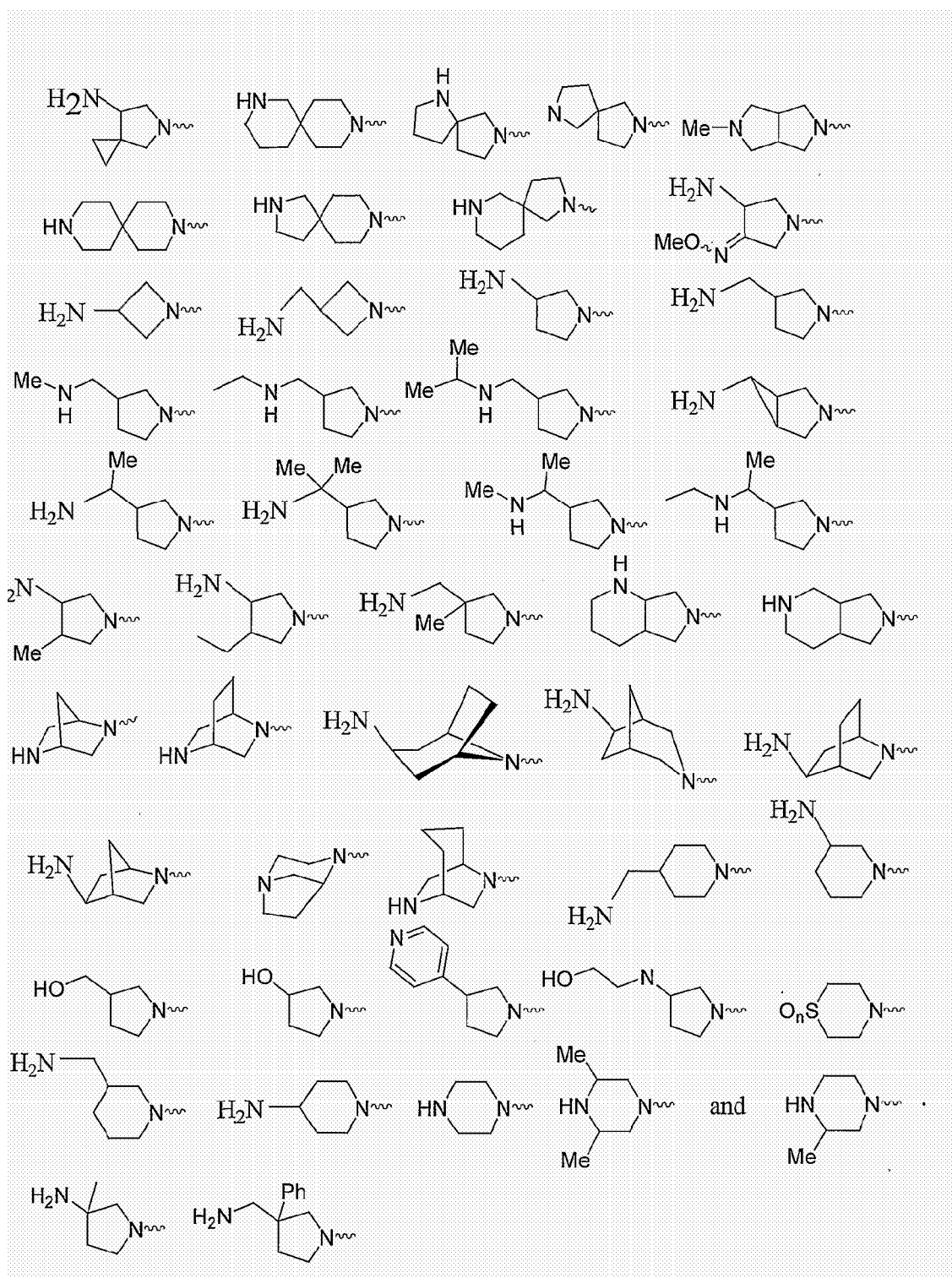
biciklički heterocikl, ili

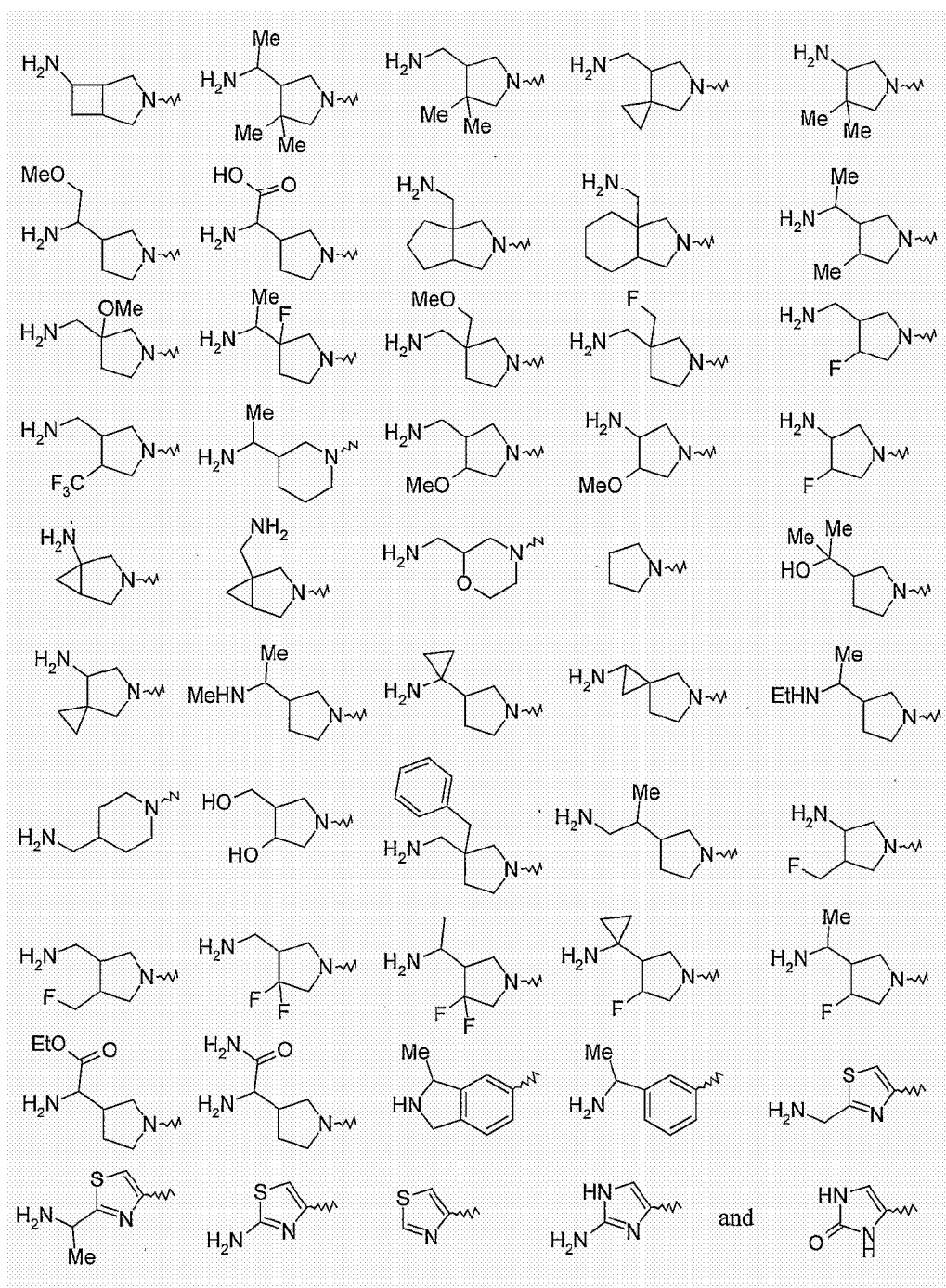
spiro heterocikl

gdje sve skupine s prstenom mogu biti supstituirane; te

J i K neovisno jedan o drugome su C ili N, pri čemu je osigurano da ako su J ili K N, tada se R₆ ili R₈ ne nalaze na tom položaju.

8. Spoj iz Zahtjeva 1, **naznačen time** da je R₇ izabran iz skupine koju čine:





9. Spoj iz Zahtjeva 8, **naznačen time** da je R₇ pirolidinil, supstituirani pirolidinil, piperazinil, supstituirani piperazinil, piperidinil ili supstituirani piperidinil.

10. Spoj, **naznačen time** da je izabran iz skupine koju čine:

- 3-Amino-7-(3-aminometilpirolidin-1-il)-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
- 3-Amino-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-7-piperazin-1-il-1H-kinazolin-2,4-dion;
- 3-Amino-7-[3-(aminometil)-3-metilpirolidin-1-il]-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
- 3-Amino-7-((S)-3-N-metilaminopirolidin-1-il)-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
- 3-Amino-7-((S)-3-aminopirolidin-1-il)-8-kloro-1-(2,4-difluoroanilino)-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
- 3-Amino-7-[(S)-3-aminopirolidin-1-il]-1-ciklopropilamino-6,8-difluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
- 3-Amino-7-[(S)-3-aminopirolidin-1-il]-1-ciklopropilamino-5,8-difluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
- 3-Amino-7-((S)-3-aminopirolidin-1-il)-1-ciklopropil-5,6,8-trifluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
- 3-Amino-7-(3-aminopirolidin-1-il)-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
- 7-((S)-3-Aminopirolidin-1-il)-1-ciklopropil-3,5-diamino-6,8-difluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;

- 3-Amino-7-(3-hidroksimetilpirolidin-1-il)-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-aminoetilpirolidin-1-il)-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-((S)-7-amino-5-azaspiro[2.4]-hept-5-il)-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-((R)-3-(1-amino-1-metiletil)-pirolidin-1-il)-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 5 3-Amino-7-(3-aminometilpirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(pirolidin-1-il)-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-aminopirolidin-1-il)-8-kloro-6-fluoro-1-izopropil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-aminopirolin-1-il)-1-sec-butil-8-kloro-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[3-aminopirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 10 3-Amino-7-[3-aminopirolidin-1-il]-8-kloro-1-ciklobutilamino-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-aminopirolidin-1-il)-1-ciklopropil-8-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-aminopirolidin-1-il)-6-kloro-1-ciklopropil-8-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-((S)-3-aminopirolidin-1-il)-1-ciklopropilmetil-8-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[(R)-3-(1-amino-1-metiletil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropilmetil-8-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 15 3-Amino-7-((S)-3-aminopirolidin-1-il)-1-etil-8-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-1-etil-6-fluoro-7-[(R)-3-(1-amino-1-metiletil)-pirolidin-1-il]-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-((S)-3-aminopirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-aminopirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-aminometilpirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 20 3-Amino-7-(3-aminopirolidin-1-il)-1-ciklopropil-8-fluoro-6-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-aminometilpirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-aminopirolidin-1-il)-1-ciklopropil-8-etoksi-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-aminopirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-8-karbonitril;
 3-Amino-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-7-(3-[1,2,3-triazol]-1-il-pirolidin-1-il)-1H-kinazolin-2,4-dion;
 25 3-Amino-7-[(S)-3-((R)-1-aminoetil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[(S)-3-((S)-1-aminoetil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[(S)-3-((R)-1-aminoetil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[(S)-3-((S)-1-aminoetil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 5-Amino-9-((S)-3-aminopirolidin-1-il)-8-fluoro-3-metil-2,3-dihidro-1-oksa-3a,5-diazafenalen-4,6-dion;
 30 5-Amino-9-[(R)-3-((S)-1-aminoetil)-pirolidin-1-il]-8-fluoro-3-metil-2,3-dihidro-1-oksa-3a,5-diazafenalen-4,6-dion;
 2-Amino-8-((S)-3-aminopirolidin-1-il)-9-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[3,2,1-ij]kinazolin-1,3-dion;
 2-Amino-8-[(R)-3-((S)-1-aminoetil)-pirolidin-1-il]-9-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[3,2,1-ij]kinazolin-1,3-dion;
 3-Amino-7-((S)-3-aminopirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,4-dion;
 35 3-Amino-7-(6-amino-3-azabiklo[3.1.0]-heks-3-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-aminometil-3-metilpirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,4-dion;
 3-Amino-1-ciklopropil-6-fluoro-7-(oktahidropirol[3,4-c]-piridin-2-il)-1H-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,4-dion;
 3-Amino-1-ciklopropil-6-fluoro-7-(oktahidropirol[3,4-b]-piridin-2-il)-1H-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[(R)-3-(1-amino-1-metiletil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,4-dion;
 40 3-Amino-7-(3-aminometilpiperidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,4-dion;
 trans-3-Amino-7-(3-aminometil-4-trifluorometilpirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,4-dion;
 3-Amino-1-ciklopropil-6-fluoro-7-[(R)-3-((R)-1-metilaminoetil)-pirolidin-1-il]-1H-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,4-dion;
 45 3-Amino-7-[(R)-3-((S)-1-aminoetil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-pirido[2,3-d]-pirimidin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[3-(1-aminopropil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-7-[(R)-3-((S)-1-metilaminoetil)-pirolidin-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[7-(1-aminoetil)-5-azaspiro[2.4]-hept-5-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 Amid 1-(3-amino-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)piperidin-3-karboksilne kiseline;
 50 3-Amino-[7-trans-3-aminometil-4-trifluorometilpirolidin-1-il]-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-7-{3-[(2,2-trifluoroetilamino)-metil]pirolidin-1-il}-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-7-(5-metilheksahidropirol[3,4-c]pirol-2-il)-1H-kinazolin-2,4-dion;
 55 3-Amino-8-kloro-1-ciklopropil-7-(2,7-diazaspiro[4.4]-non-2-il)-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-aminometil-3-benzilpirolidin-1-il)-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[(R)-3-((S)-1-aminoetil)-pirolidin-1-il]-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-7-(3-hidroksiimino-pirolidin-1-il)-1H-kinazolin-2,4-dion;
 60 3-Amino-7-[trans-3-amino-4-trifluorometilpirolidin-1-il]-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-7-[(R)-3-(S)-1-metilaminoetil)-pirolidin-1-il]-1H-kinazolin-2,4-dion;

3-Amino-7-(trans-3-amino-4-fenilpirolidin-1-il)-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[trans-3-amino-4-(4-hidroksifenil)-pirolidin-1-il]-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 N-[1-(3-Amino-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-pirolidin-3-ilmetil]-metansulfonamid;
 3-Amino-7-(3-aminometilpiperidin-1-il)-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-7-[3-(izopropilamino-metil)-pirolidin-1-il]-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-aminometilpirolidin-1-il)-6,8-dikloro-1-ciklopropil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 [1-(3-Amino-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-2,4-diokso-1,2,3,4-tetralidrokinazolin-7-il)-pirolidin-3-ilmetil]-metansulfonamid;
 3-Amino-7-[(R)-3-(S)-(1-aminoetil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[(R)-3-(1-amino-1-metiletil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[3-(1-aminoetil)-3-metoksipirrolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[3-(1-aminoetil)-3-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-aminopirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-5-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[(R)-3-(S)-(1-aminoetil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-5-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-aminometil-3-metoksipirrolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-aminometil-3-fluorometilpirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(trans-3-aminometil-4-trifluorometilpirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[3-(1-aminoetil)piperidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[3-(aminoetil)piperidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[4-(1-aminoetil)-3,3-dimetilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[4-(1-aminoetil)-3,3-dimetilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-amino-3-fenilpirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[3-(1-aminoetil)-4-metilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-aminometil-3-fenilpirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(7-aminometil-5-azaspiro[2,4]-hept-5-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(7-aminometil-5-azaspiro[2,4]-hept-5-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-aminometil-3-hidroksipirrolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-aminometilpiperidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-amino-4-metoksipirrolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-amino-4-metoksipirrolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-amino-4-fluoropirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-aminometil-3-metilpirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[(R)-3-(S)-(1-aminoetil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-etil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 Trifluoroacetat 1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetralidrokinazolin-7-il)-pirolidin-3-karboksilne kisline;
 Trifluoroacetat 1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-pirolidin-3-karboksilne kisline;
 3-Amino-7-(1-aminometil-3-azabicyklo[3.1.0]-heks-3-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(1-aminometil-3-azabicyklo[3.1.0]-heks-3-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[(S)-3-((R)-1-aminoetil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[(S)-3-((R)-1-aminoetil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-7-(oktahidropirol[3,4b]-piridin-6-il)-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(trans-3-aminometil-4-metilpirolidin-1-il)-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(trans-3-aminometil-4-metilpirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(trans-3-aminometil-4-metilpirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(trans-3-aminometil-4-metilpirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-aminometilmorfolin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-aminometilpiperidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[3-(1-aminoetil)-4-metilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-amino-3-fenilpirolidin-1-il)-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-amino-3-metilpirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-7-pirolidin-1-il-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-7-pirolidin-1-il-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-1-ciklopropil-6-fluoro-7-[3-(1-hidroksi-1-metiletil)-pirolidin-1-il]-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-1-ciklopropil-6-fluoro-7-[3-(1-hidroksi-1-metiletil)-pirolidin-1-il]-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-1-ciklopropil-6-fluoro-5-metil-7-[(R)-3-((S)-1-metilaminoetil)-pirolidin-1-il]-1H-kinazolin-2,4-dion;
 (S)-1-[(R)-1-(3-Amino-1-ciklopropil-7-[3-(1-etilaminoetil)-pirolidin-1-il]-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion];

- 3-Amino-1-ciklopropil-7-[(R)-3-((S)-1-etilaminoetil)-pirolidin-1-il]-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(6-amino-1-metil-3-azabiklo[3.2.0]hept-3-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(4-aminometilpiperidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 5 3-Amino-7-(3-aminometilazetid-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 cis-3-Amino-7-(3-aminometil-4-fluoropirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 trans-3-Amino-7-(3-aminometil-4-fluoropirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(1-amino-5-azaspiro[2.4]-hept-5-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-aminometiloktahidroizoindol-2-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 10 3-Amino-7-(3-aminometiloktahidroizoindol-2-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[(R)-3-((S)-1-aminoetilpirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(6-amino-3-azabiklo[3.1.0]-heks-3-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[3-(1-amino-1-metiletil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-1-ciklopropil-6-fluoro-7-[3-(izopropilaminometil)-pirolidin-1-il]-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 15 3-Amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-7-[(4aS,7aS)oktahidropirol[3,4-b]-piridin-6-il]-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-amino-4-fluorometilpirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-aminometil-3-metilpirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(4-aminopiperidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-aminopiperidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 20 3-Amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-7-[(R)-3-((S)-1-metilaminoetil)-pirolidin-1-il]-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(3-aminoazetid-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((S)-1-aminoetil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((S)-1-aminoetil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 25 3-Amino-7-[(3R,4R)-3-(R)-1-aminoetil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((R)-1-aminoetil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[(3R,4S)-3-(-1-amino-1-metiletil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 30 3-Amino-7-[(3R,4S)-3-(-1-amino-1-metiletil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[(3R,4R)-3-(1-amino-1-metiletil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[(3R,4R)-3-(-1-amino-1-metiletil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((R)-1-amino-2-metoksietil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 35 3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((R)-1-amino-2-metoksietil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((S)-1-amino-2-metoksietil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((S)-1-amino-2-metoksietil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 40 3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((S)-1-amino-2-metoksietil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((R)-1-amino-2-metoksietil)-4-metilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((R)-1-amino-2-metoksietil)-4-metilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 45 3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((S)-1-amino-2-metoksietil)-4-metilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((S)-1-amino-2-metoksietil)-4-metilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[(R)-4-((R)-1-amino-2-metoksietil)-3,3-dimetilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 50 3-Amino-7-[(R)-4-(R)-1-amino-2-metoksietil)-3,3-dimetilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[(R)-4-((S)-1-amino-2-metoksietil)-3,3-dimetilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 55 3-Amino-7-[(R)-4-(S)-1-amino-2-metoksietil)-3,3-dimetilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-[(R)-3-((R)-1-amino-2-fenoksietil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 60 3-Amino-7-[(R)-3-(R)-1-amino-2-fenoksietil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;

3-Amino-7-[(R)-3-((R)-1-amino-3-metoksipropil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;

3-Amino-7-[(R)-3-((R)-1-amino-3-metoksipropil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((R)-1-amino-3-metoksipropil)-4-metilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((R)-1-amino-3-metoksipropil)-4-metilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((R)-1-amino-3-metoksipropil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((R)-1-amino-3-metoksipropil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-kinazolin-2,4-dion;

{(R)-2-Amino-2-[(R)-1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-pirolidin-3-il]-etil}-urea;

{(R)-2-Amino-2-[(R)-1-(3-amino-1-ciklopropil-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-pirolidin-3-il]-etil}-urea;

{(S)-2-Amino-2-[(R)-1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-pirolidin-3-il]-etil}-urea;

{(S)-2-Amino-2-[(R)-1-(3-amino-1-ciklopropil-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-pirolidin-3-il]-etil}-urea;

{(R)-2-Amino-2-[(3R,4S)-1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-4-metilpirolidin-3-il]-etil}-urea;

{(R)-2-Amino-2-[(3R,4S)-1-(3-amino-1-ciklopropil-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-4-metilpirolidin-3-il]-etil}-urea;

{(S)-2-Amino-2-[(3R,4R)-1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-4-metilpirolidin-3-il]-etil}-urea;

{(S)-2-Amino-2-[(3R,4R)-1-(3-amino-1-ciklopropil-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-4-metilpirolidin-3-il]-etil}-urea;

{2-Amino-2-[(1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-4-fluoropirolidin-3-il]-etil}-urea;

{2-Amino-2-[(1-(3-amino-1-ciklopropil-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-4-fluoropirolidin-3-il]-etil}-urea;

{2-Amino-2-[(1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-4,4-dimetilpirolidin-3-il]-etil}-urea;

{2-Amino-2-[(1-(3-amino-1-ciklopropil-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-4,4-dimetilpirolidin-3-il]-etil}-urea;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((S)-1-aminoetil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((S)-1-aminoetil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((R)-1-aminoetil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((-1-amino-1-metiletil)-4-fluoropirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((-1-amino-1-metiletil)-4-fluoropirolidin-1-il)-1-ciklopropil-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((-1-amino-1-metiletil)-4-fluoropirolidin-1-il)-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((-1-amino-1-metiletil)-4-fluoropirolidin-1-il)-1-ciklopropil-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((R)-1-amino-2-metoksietil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((R)-1-amino-2-metoksietil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((S)-1-amino-2-metoksietil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((S)-1-amino-2-metoksietil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((R)-1-amino-2-metoksietil)-4-metilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((R)-1-amino-2-metoksietil)-4-metilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((S)-1-amino-2-metoksietil)-4-metilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((S)-1-amino-2-metoksietil)-4-metilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;

3-Amino-7-[(R)-4-((R)-1-amino-2-metoksietil)-3,3-dimetilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;

3-Amino-7-[(R)-4-(R)-1-amino-2-metoksietil]-3,3-dimetilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;

3-Amino-7-[(R)-4-((S)-1-amino-2-metoksietil)-3,3-dimetilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;

3-Amino-7-[(R)-4-(S)-1-amino-2-metoksietil]-3,3-dimetilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;

3-Amino-7-[(R)-4-((R)-1-amino-2-fenoksietil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;

3-Amino-7-[(R)-3-(R)-1-amino-2-fenoksietil]-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metlioksi-1H-kinazolin-2,4-dion:

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((R)-1-amino-2-fenoksietil)-4-metilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;

3-Amino-2,7-bis(4-(3-((R)-1-amino-2-fenoksietil)-4-metilpirolidin-1-il)-1-ciklopropil-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion):

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((R)-1-amino-2-fenoksietil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion:

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((R)-1-amino-2-fenoksietil)-4-fluoropirrolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion:

3-Amino-7-[(R)-3-((S)-1-amino-2-fenoksietil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion:

3-Amino-7-[(R)-3-((S)-1-amino-2-fenoksietil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion:

3-Amino-7-[(R)-5-((S)-1-amino-2-fenoksietil)piridin-1-il]-1-ciklopropil-6-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;
3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((S)-1-amino-2-fenoksietil)-4-metilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((S)-1-amino-2-fenoksietil)-4-metilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion:

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((S)-1-amino-2-fenoksietil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion:

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((S)-1-amino-2-fenoksietil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;

3-Amino-7-[(R)-4-((R)-1-amino-2-fenoksietil)-3,3-dimetilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion:

3-Amino-7-[(R)-4-((R)-1-amino-2-fenoksietil)-3,3-dimetilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion:

3-Amino-7-[(R)-4-((S)-1-amino-2-fenoksietil)-3,3-dimetilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion:

3-Amino-7-[(R)-4-((S)-1-amino-2-fenoksietil)-3,3-dimetilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion:

3-Amino-7-[(R)-3-((S)-1-amino-2-etoksietil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion:

3-Amino-7-[(R)-3-((S)-1-amino-2-etoksietil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion:

3-Amino-7-[(R)-3-((R)-1-amino-2-etoksietil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion:

3-Amino-7-[(R)-3-((R)-1-amino-2-etoksietil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion:

3-Amino-7-[[3(R,4S)-3-((R)-1-amino-2-etoksietil)-4-metilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((R)-1-amino-2-etoksietil)-4-metilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion:

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((R)-1-amino-2-etoksietil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion:

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((R)-1-amino-2-etoksietil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion:

3-Amino-7-[(R)-4-((R)-1-amino-2-etoksietil)-3,3-dimetilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;

3-Amino-7-[(R)-4-((R)-1-amino-2-etoksietil)-3,3-dimetilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-methooksi-1H-kinazolin-2,4-dion:

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((S)-1-amino-2-etoksietil)-4-metilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((S)-1-amino-2-etoksietil)-4-metilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((S)-1-amino-2-etoksietil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((S)-1-amino-2-etoksietil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;

3-Amino-7-[(R)-3-((S)-1-amino-3-metoksipropil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;

3-Amino-7-[(R)-3-((S)-1-amino-3-metoksipropil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((S)-1-amino-3-metoksipropil)-4-metilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((S)-1-amino-3-metoksipropil)-4-metilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((S)-1-amino-3-metoksipropil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((S)-1-amino-3-metoksipropil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;

3-Amino-7-[(R)-3-((R)-1-amino-3-metoksipropil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;

3-Amino-7-[(R)-3-((R)-1-amino-3-metoksipropil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((R)-1-amino-3-metoksipropil)-4-metilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((R)-1-amino-3-metoksipropil)-4-metilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((R)-1-amino-3-metoksipropil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((R)-1-amino-3-metoksipropil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metoksi-1H-kinazolin-2,4-dion;

{(R)-2-Amino-2-[(R)-1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-pirolidin-3-il]-etil}-urea;

{(R)-2-Amino-2-[(R)-1-(3-amino-1-ciklopropil-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-pirolidin-3-il]-etil}-urea;

{(S)-2-Amino-2-[(R)-1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-pirolidin-3-il]-etil}-urea;

{(S)-2-Amino-2-[(R)-1-(3-amino-1-ciklopropil-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-pirolidin-3-il]-etil}-urea;

{(R)-2-Amino-2-[(3R,4S)-1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-4-metilpirolidin-3-il]-etil}-urea;

{(R)-2-Amino-2-[(3R,4S)-1-(3-amino-1-ciklopropil-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-4-metilpirolidin-3-il]-etil}-urea;

{(S)-2-Amino-2-[(3R,4R)-1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-4-metilpirolidin-3-il]-etil}-urea;

{(S)-2-Amino-2-[(3R,4R)-1-(3-amino-1-ciklopropil-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-4-metilpirolidin-3-il]-etil}-urea;

{2-Amino-2-[(1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-4-fluoropirolidin-3-il]-etil}-urea;

{2-Amino-2-[(1-(3-amino-1-ciklopropil-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-4-fluoropirolidin-3-il]-etil}-urea;

{2-Amino-2-[(1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-4,4-dimetilpirolidin-3-il]-etil}-urea;

{2-Amino-2-[(1-(3-amino-1-ciklopropil-8-metoksi-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-7-il)-4,4-dimetilpirolidin-3-il]-etil}-urea;

3-Amino-7-[3-(1-aminoetil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-pirido[4,3-d]-pirimidin-2,4-dion;

3-Amino-7-[3-(1-amino-1-metiletil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-pirido[4,3-d]-pirimidin-2,4-dion;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-metoksietil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-pirido[4,3-d]-pirimidin-2,4-dion;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-metoksietil)-4-metilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-pirido[4,3-d]-pirimidin-2,4-dion;

3-Amino-7-[4-(1-amino-2-metoksietil)-3,3-dimetilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-pirido[4,3-d]-pirimidin-2,4-dion;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-fenoksietil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-pirido[4,3-d]-pirimidin-2,4-dion;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-fenoksietil)-4-metilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-pirido[4,3-d]-pirimidin-2,4-dion;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-fenoksietil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-pirido[4,3-d]-pirimidin-2,4-dion;

3-Amino-7-[4-(1-amino-2-fenoksietil)-3,3-dimetilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-pirido[4,3-d]-pirimidin-2,4-dion;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-etoksietil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-pirido[4,3-d]-pirimidin-2,4-dion;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-etoksietil)-4-metilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-pirido[4,3-d]-pirimidin-2,4-dion;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-etoksietil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-pirido[4,3-d]-pirimidin-2,4-dion;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-etoksietil)-4,4-dimetilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-pirido[4,3-d]-pirimidin-2,4-dion;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-metoksipropil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-pirido[4,3-d]-pirimidin-2,4-dion;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-metoksipropil)-4-metilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-pirido[4,3-d]-pirimidin-2,4-dion;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-metoksipropil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-pirido[4,3-d]-pirimidin-2,4-dion;

{2-Amino-2-[1-(3-amino-1-ciklopropil-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]-pirimidin-7-il)-pirolidin-3-il]-etil}-urea;

{2-Amino-2-[1-(3-amino-1-ciklopropil-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]-pirimidin-7-il)-4-metilpirolidin-3-il]-etil}-urea;

{2-Amino-2-[1-(3-amino-1-ciklopropil-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]-pirimidin-7-il)-4-fluoropirolidin-3-il]-etil}-urea;

{2-Amino-2-[1-(3-amino-1-ciklopropil-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]-pirimidin-7-il)-4,4-dimetilpirolidin-3-il]-etil}-urea;

3-Amino-7-[3-(1-aminoetil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-pirido[3,2-d]-pirimidin-2,4-dion;

3-Amino-7-[3-(1-aminoetil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-pirido[3,2-d]-pirimidin-2,4-dion;

3-Amino-7-[3-(1-amino-1-metiletil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-pirido[3,2-d]-pirimidin-2,4-dion;

3-Amino-7-[3-(1-amino-1-metiletil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-pirido[3,2-d]-pirimidin-2,4-dion;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-metoksietil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-pirido[3,2-d]-pirimidin-2,4-dion;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-metoksietil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-pirido[3,2-d]-pirimidin-2,4-dion;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-metoksietil)-4-metilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-pirido[3,2-d]-pirimidin-2,4-dion;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-metoksietil)-4-metilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-pirido[3,2-d]-pirimidin-2,4-dion;

3-Amino-7-[4-(1-amino-2-metoksietil)-3,3-dimetilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-pirido[3,2-d]-pirimidin-2,4-dion;

3-Amino-7-[4-(1-amino-2-metoksietil)-3,3-dimetilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-pirido[3,2-d]-pirimidin-2,4-dion;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-fenoksietil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-pirido[3,2-d]-pirimidin-2,4-dion;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-fenoksietil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-pirido[3,2-d]-pirimidin-2,4-dion;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-fenoksietil)-4-metilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-pirido[3,2-d]-pirimidin-2,4-dion;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-fenoksietil)-4-metilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-pirido[3,2-d]-pirimidin-2,4-dion;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-fenoksietil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-pirido[3,2-d]-pirimidin-2,4-dion;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-fenoksietil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-pirido[3,2-d]-pirimidin-2,4-dion;

3-Amino-7-[4-(1-amino-2-fenoksietil)-3,3-dimetilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-pirido[3,2-d]-pirimidin-2,4-dion;

3-Amino-7-[4-(1-amino-2-fenoksietil)-3,3-dimetilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-pirido[3,2-d]-pirimidin-2,4-dion;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-etoksietil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-pirido[3,2-d]-pirimidin-2,4-dion;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-etoksietil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-pirido[3,2-d]-pirimidin-2,4-dion;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-etoksietil)-4-metilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-pirido[3,2-d]-pirimidin-2,4-dion;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-etoksietil)-4-metilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-pirido[3,2-d]-pirimidin-2,4-dion;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-etoksietil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-pirido[3,2-d]-pirimidin-2,4-dion;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-etoksietil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-pirido[3,2-d]-pirimidin-2,4-dion;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-etoksietil)-4,4-dimetilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-pirido[3,2-d]-pirimidin-2,4-dion;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-etoksietil)-4,4-dimetilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-pirido[3,2-d]-pirimidin-2,4-dion;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-metoksipropil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-pirido[3,2-d]-pirimidin-2,4-dion;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-metoksipropil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-pirido[3,2-d]-pirimidin-2,4-dion;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-metoksipropil)-4-metilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-pirido[3,2-d]-pirimidin-2,4-dion;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-metoksipropil)-4-metilpirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-pirido[3,2-d]-pirimidin-2,4-dion;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-metoksipropil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-1H-pirido[3,2-d]-pirimidin-2,4-dion;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-metoksipropil)-4-fluoropirolidin-1-il]-1-ciklopropil-8-metil-1H-pirido[3,2-d]-pirimidin-2,4-dion;

{2-Amino-2-[1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidropirido[3,2-d]-pirimidin-7-il)-pirolidin-3-il]-etil}-urea;

{2-Amino-2-[1-(3-amino-1-ciklopropil-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidropirido[3,2-d]-pirimidin-7-il)-pirolidin-3-il]-etil}-urea;

{2-Amino-2-[1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidropirido[3,2-d]-pirimidin-7-il)-4-metilpirolidin-3-il]-etil}-urea;

{2-Amino-2-[1-(3-amino-1-ciklopropil-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidropirido[3,2-d]-pirimidin-7-il)-4-metilpirolidin-3-il]-etil}-urea;

{2-Amino-2-[1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidropirido[3,2-d]-pirimidin-7-il)-4-fluoropirolidin-3-il]-etil}-urca;

{2-Amino-2-[1-(3-amino-1-ciklopropil-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidropirido[3,2-d]-pirimidin-7-il)-4-fluoropirolidin-3-il]-etil}-urea;

{2-Amino-2-[1-(3-amino-1-ciklopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidropirido[3,2-d]-pirimidin-7-il)-4,4-dimetilpirolidin-3-il]-etil}-urea;

{2-Amino-2-[1-(3-amino-1-ciklopropil-8-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidropirido[3,2-d]-pirimidin-7-il)-4,4-dimetilpirolidin-3-il]-etil}-urea;

3-Amino-7-(3-aminometilfenil)-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;

3-Amino-7-(3-aminometilfenil)-8-metil-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;

3-Amino-7-(3-aminometilfenil)-8-metoksi-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;

3-Amino-7-(3-aminometilfenil)-8-kloro-1-ciklopropil-1H-kinazolin-2,4-dion;

3-Amino-7-(3-aminometilfenil)-8-metil-1-ciklopropil-1H-kinazolin-2,4-dion;

3-Amino-7-(3-aminometilfenil)-8-metoksi-1-ciklopropil-1H-kinazolin-2,4-dion;

3-Amino-7-(2-aminometiltiazol-4-il)-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;

3-Amino-7-(2-aminometiltiazol-4-il)-8-metil-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;

3-Amino-7-(2-aminometiltiazol-4-il)-8-metoksi-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;

3-Amino-7-(2-aminometiltiazol-4-il)-8-kloro-1-ciklopropil-1H-kinazolin-2,4-dion;

3-Amino-7-(2-aminometiltiazol-4-il)-8-metil-1-ciklopropil-1H-kinazolin-2,4-dion;

3-Amino-7-(2-aminometiltiazol-4-il)-8-metoksi-1-ciklopropil-1H-kinazolin-2,4-dion;

3-Amino-7-[2-(1-aminoetil)-tiazol-4-il]-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;

3-Amino-7-[2-(1-aminoetil)-tiazol-4-il]-8-metil-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;

3-Amino-7-[2-(1-aminoetil)-tiazol-4-il]-8-metoksi-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;

3-Amino-7-[2-(1-aminoetil)-tiazol-4-il]-8-kloro-1-ciklopropil-1H-kinazolin-2,4-dion;

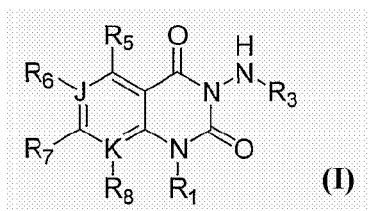
3-Amino-7-[2-(1-aminoetil)-tiazol-4-il]-8-metil-1-ciklopropil-1H-kinazolin-2,4-dion;

- 3-Amino-7-[2-(1-aminoetil)-tiazol-4-il]-8-metoksi-1-ciklopropil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(5-aminometiltiofen-3-il)-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(5-aminometiltiofen-3-il)-8-metil-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(5-aminometiltiofen-3-il)-8-metoksi-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(5-aminometiltiofen-3-il)-8-kloro-1-ciklopropil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(5-aminometiltiofen-3-il)-8-metil-1-ciklopropil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(5-aminometiltiofen-3-il)-8-metoksi-1-ciklopropil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(4-aminometil-3,3-difluoropirolidin-1-il)-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(4-aminometil-3,3-difluoropirolidin-1-il)-8-metil-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(4-aminometil-3,3-difluoropirolidin-1-il)-8-metoksi-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(4-aminometil-3,3-difluoropirolidin-1-il)-8-kloro-1-ciklopropil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(4-aminometil-3,3-difluoropirolidin-1-il)-8-metil-1-ciklopropil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(4-aminometil-3,3-difluoropirolidin-1-il)-8-metoksi-1-ciklopropil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(4-(1-aminoetil)-3,3-difluoropirolidin-1-il)-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(4-(1-aminoetil)-3,3-difluoropirolidin-1-il)-8-metil-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(4-(1-aminoetil)-3,3-difluoropirolidin-1-il)-8-metoksi-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(4-(1-aminoetil)-3,3-difluoropirolidin-1-il)-8-kloro-1-ciklopropil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(4-(1-aminoetil)-3,3-difluoropirolidin-1-il)-8-metil-1-ciklopropil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(4-(1-aminoetil)-3,3-difluoropirolidin-1-il)-8-metoksi-1-ciklopropil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(4-(1-amino-1-metiletil)-3,3-difluoropirolidin-1-il)-8-kloro-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(4-(1-amino-1-metiletil)-3,3-difluoropirolidin-1-il)-8-metil-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(4-(1-amino-1-metiletil)-3,3-difluoropirolidin-1-il)-8-metoksi-1-ciklopropil-6-fluoro-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(4-(1-amino-1-metiletil)-3,3-difluoropirolidin-1-il)-8-kloro-1-ciklopropil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(4-(1-amino-1-metiletil)-3,3-difluoropirolidin-1-il)-8-metil-1-ciklopropil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3-Amino-7-(4-(1-amino-1-metiletil)-3,3-difluoropirolidin-1-il)-8-metoksi-1-ciklopropil-1H-kinazolin-2,4-dion;
 3,8-Diamino-7-[3-(1-aminoetil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-6-fluoro-5-metil-1H-kinazolin-2,4-dion; te
 3,8-Diamino-7-[3-(1-aminoetil)-pirolidin-1-il]-1-ciklopropil-5-metil-1H-kinazolin-2,4-dion.
11. Farmaceutski pripravak **naznačen time** da sadržava spoj iz Zahtjeva 1 pomiješan s nosačem, diluentsom ili pomoćnom tvari.
 12. Farmaceutski pripravak **naznačen time** da sadržava spoj iz Zahtjeva 2 pomiješan s nosačem, diluentsom ili pomoćnom tvari.
 13. Farmaceutski pripravak **naznačen time** da sadržava spoj iz Zahtjeva 3 pomiješan s nosačem, diluentsom ili pomoćnom tvari.
 14. Farmaceutski pripravak **naznačen time** da sadržava spoj iz Zahtjeva 4 pomiješan s nosačem, diluentsom ili pomoćnom tvari.
 15. Farmaceutski pripravak **naznačen time** da sadržava spoj iz Zahtjeva 5 pomiješan s nosačem, diluentsom ili pomoćnom tvari.
 16. Farmaceutski pripravak **naznačen time** da sadržava spoj iz Zahtjeva 6 pomiješan s nosačem, diluentsom ili pomoćnom tvari.
 17. Farmaceutski pripravak **naznačen time** da sadržava spoj iz Zahtjeva 7 pomiješan s nosačem, diluentsom ili pomoćnom tvari.
 18. Farmaceutski pripravak **naznačen time** da sadržava spoj iz Zahtjeva 10 pomiješan s nosačem, diluentsom ili pomoćnom tvari.
 19. Postupak liječenja bakterijske infekcije kod sisavaca, **naznačen time** da uključuje davanje sisavcu antibakterijski učinkovite količine spoja iz Zahtjeva 1.
 20. Postupak liječenja bakterijske infekcije kod sisavaca, **naznačen time** da uključuje davanje sisavcu antibakterijski učinkovite količine spoja iz Zahtjeva 2.
 21. Postupak liječenja bakterijske infekcije kod sisavaca, **naznačen time** da uključuje davanje sisavcu antibakterijski učinkovite količine spoja iz Zahtjeva 3.
 22. Postupak liječenja bakterijske infekcije kod sisavaca, **naznačen time** da uključuje davanje sisavcu antibakterijski učinkovite količine spoja iz Zahtjeva 4.
 23. Postupak liječenja bakterijske infekcije kod sisavaca, **naznačen time** da uključuje davanje sisavcu antibakterijski učinkovite količine spoja iz Zahtjeva 5.

24. Postupak liječenja bakterijske infekcije kod sisavaca, **naznačen time** da uključuje davanje sisavcu antibakterijski učinkovite količine spoja iz Zahtjeva 6.
25. Postupak liječenja bakterijske infekcije kod sisavaca, **naznačen time** da uključuje davanje sisavcu antibakterijski učinkovite količine spoja iz Zahtjeva 7.
- 5 26. Postupak liječenja bakterijske infekcije kod sisavaca, **naznačen time** da uključuje davanje sisavcu antibakterijski učinkovite količine spoja iz Zahtjeva 10.
27. Postupak inhibicije divljeg tipa mutantne DNA giraze kod sisavaca, **naznačen time** da uključuje davanje sisavcu učinkovite količine spoja iz Zahtjeva 1.
- 10 28. Postupak inhibicije mutantne DNA giraze rezistentne na kinolon kod sisavaca, **naznačen time** da uključuje davanje sisavcu učinkovite količine spoja iz Zahtjeva 1.

SAŽETAK

- 15 Antibakterijski 3-aminokinazolin-2,4-dioni imaju formulu (I)



- gdje: R₁ i R₃ uključuju alkil, alkenil, alkinil, cikloalkil, aril, heterocikl i heteroaril; R₅, R₆, te R₈ uključuju H, alkil, alkoksi, halo, NO₂, CN, NH₂, alkil i dialkilamino; R₇ uključuje vodik, alkil, cikloalkil, aril, heterocikl, spojeni heterocikl, aril i spojeni aril; J i K su C ili N; uključene su i njihove farmaceutski prihvatljive soli.
- 20