



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20040677 A2

HR P20040677 A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.⁷: C 07 C 237/24
C 07 D 213/82
C 07 D 239/28
C 07 D 271/06
C 07 D 257/04
C 07 D 261/18
C 07 D 413/12

(21) Broj prijave u HR: P20040677A
(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 23.07.2004.
(43) Datum objave prijave patenta u HR: 30.06.2005.
(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US03/03338
Datum podnošenja međunarodne prijave 04.02.2003.
(87) Broj međunarodne objave: WO 03/066577
Datum međunarodne objave 14.08.2003.

(31) Broj prve prijave: 60/355,062
60/410,172

(32) Datum podnošenja prve prijave: 08.02.2002.
12.09.2002.

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

(71) Podnositelj prijave:

(72) Izumitelji:

Merck & Co. Inc., 126 East Lincoln Avenue, Rahway, 07065 NJ, US
R. Mihael Wood, East Lincoln Avenue, Rahway, 07065-0907 NJ, US
J. Neville Anthony, 126 East Lincoln Avenue, Rahway, 07065-0907 NJ,
US
G. Mark Bock, 126 East Lincoln Avenue, Rahway, 07065-0907 NJ, US
Dong-Mei Feng, 126 East Lincoln Avenue, Rahway, 07065-0907 NJ, US
D. Scott Kudak, 126 East Lincoln Avenue, Rahway, 07065-0907 NJ, US
Dai-Shi Su, 126 East Lincoln Avenue, Rahway, 07065-0907 NJ, US
Jenny Miu-chun Wai, 126 East Lincoln Avenue, Rahway, 07065-0907 NJ,
US
(74) Punomoćnik: INTEL d.o.o., Zagreb, HR

(54) Naziv izuma:

N-BIFENILMETIL AMINOCIKLOALKANKARBOKSAMID DERIVATI SA SUPSTITUENTOM NA
METIL-U, KORISNI KAO ANTAGONISTI BRADIKININA

(57) Sažetak:

N-bifenil(supstituirani metil)aminocikloalkankarboksamid derivati su bradikinin B1 antagonisti ili inverzni
agonisti, korisni u liječenju ili prevenciji simptoma, kao npr. bolova i upala povezanih s bradikinin B1 putevima.

HR P20040677 A2

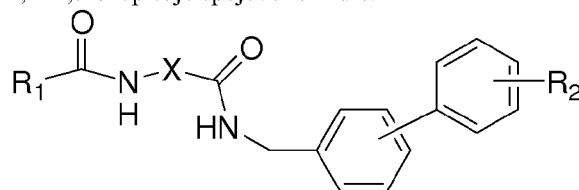
OPIS IZUMA

Pozadina izuma

Ovaj izum odnosi se na aminocikloalkankarboksamid spojeve. Specifičnije, ovaj izum odnosi se na aminocikloalkankarboksamid spojeve koji su antagonisti bradikina ili njegovi inverzni agonisti.

Bradikinin ("BK") jest kinin koji igra važnu ulogu u patofiziološkim procesima koji prate akutnu i kroničnu bol i upale. Bradikinin (BK), kao i drugi kinini, jest autakoidni peptid, proizveden katalitičkim djelovanjem enzima kalikreina na plazmatske i tkivne prekursore, zvane kininogeni. Biološko djelovanje BK posredovano je s najmanje dva glavna G-protein-kuplirana BK receptora, nazvana B1 i B2. Vjeruje se da se B2 receptor, ali ne i B1 receptor, ekspresira u normalnom tkivu, te da upale, oštećenja tkiva ili bakterijske infekcije mogu brzo inducirati ekspresiju B1 receptora. Ovo čini B1 receptor naročito privlačnom metom za lijek. Takozvana uloga kinina, i specifično BK, u kontroli boli i upala dala je poticaja za razvoj jakih i selektivnih BK antagonista. Posljednjih godina, ovaj napor je pojačan sa očekivanjem da korisni terapijski agensi sa analgezijskim i anti-upalnim svojstvima mogu pomoći olakšavanju bolesti posredovanih BK receptorskim putem (vidjeti npr., M.G. Bock i J. Longmore, *Current Opinion u Chem. Biol.*, 4:401-406(2000)). Sukladno tome, postoji potreba za inovativnim spojevima, koji su djelotvorni u blokiranju ili reverziji aktivacije bradikinin receptora. Takvi spojevi bili bi korisni u kontroli boli i upala, kao i u liječenju ili prevenciji bolesti i poremećaja posredovanih bradikininom; nadalje, takvi spojevi su također korisni kao oruđa za istraživanje (*in vivo* i *in vitro*).

Objavljena kanadska prijava br. 2,050,769 opisuje spojeve formule:



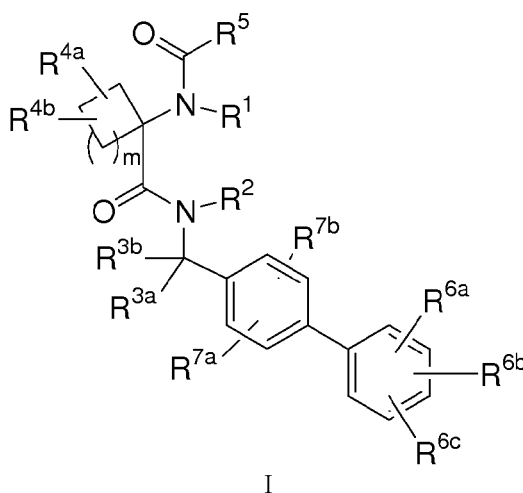
koji su međuprodukti u pripravi angiotenzin II antagonista.

Sažetak izuma

Predmetni izum daje biphenil cikloalkankarboksamid derivate, koji su antagonisti bradikina ili njegovi inverzni agonisti, farmaceutske pripravke koji sadržavaju takve spojeve, kao i metode njihovog korištenja kao terapijskih agensa.

Detaljan opis izuma

Predmetni izum daje spojeve formule I i njihove farmaceutske prihvatljive soli:



I

gdje

R¹ i R² su neovisno odabrani od

(1) vodik i

(2) C₁₋₄ alkil;

R^{3a} je odabran od

(1) vodik i

- 5 (2) C_{1-4} alkil, opcionalno supstituiran sa 1 do 5 halogen atoma;
 R^{3b} je C_{1-4} alkil, opcionalno supstituiran sa 1 do 5 halogen atoma;
 R^{4a} i R^{4b} su neovisno odabrani od
- (1) vodik,
 (2) halogen, i
- 10 (3) C_{1-4} alkil, opcionalno supstituiran sa 1 do 4 grupe odabrane od halogen, OR^a , $OC(O)R^a$, $S(O)_kR^d$, $OS(O)_2R^d$, i NR^1R^2 , ili
 R^{4a} i R^{4b} zajedno s ugljikovim atomom, na koji su oba vezani, formiraju egzo-ciklički metilen, opcionalno supstituiran sa 1 do 2 grupe, odabrane od C_{1-4} alkil, opcionalno supstituiran sa 1-5 halogena i C_{1-4} alkiloksi;
 R^5 je odabran od
- 15 (1) C_{1-6} alkil, opcionalno supstituiran sa 1 do 5 grupa neovisno odabranih od halogen, nitro, cijano, OR^a , SR^a , COR^a , SO_2R^d , CO_2R^a , $OC(O)R^a$, NR^bR^c , $NR^bC(O)R^a$, $NR^bC(O)_2R^a$, $C(O)NR^bR^c$, C_{3-8} cikloalkil,
 (2) C_{3-8} cikloalkil opcionalno supstituiran sa 1 do 5 grupa neovisno odabranih od halogen, nitro, cijano i fenil,
 (3) C_{3-6} alkinil,
 (4) C_{2-6} alkenil opcionalno supstituiran sa hidroksietilom,
- 20 (5) $(CH_2)_k$ -aril opcionalno supstituiran sa 1 do 3 grupe neovisno odabrane od halogen, nitro, cijano, OR^a , SR^a , $C(O)_2R^a$, C_{1-4} alkil i C_{1-3} haloalkil, gdje je aril odabran od fenil, 3,4-metilendioksifenil i naftil;
 (6) $(CH_2)_k$ -heterocikl opcionalno supstituiran sa 1 do 3 grupe neovisno odabrane od halogen, nitro, cijano, OR^a , SR^a , C_{1-4} alkil i C_{1-3} haloalkil gdje je spomenuti heterociklik odabran od (a) 5-članog heteroaromatskog prstena s heteroatomom u prstenu koji je odabran od N, O i S, te opcionalno sa 3 dodatna dušikova atoma u prstenu, gdje je
- 25 spomenuti prsten opcionalno kondenzirani benzenski prsten; (b) 6-člani heteroaromatski prsten, koji sadržava od 1 do 3 dušikova atoma u prstenu i njihove N-okside, gdje je spomenuti prsten opcionalno kondenzirani benzenski prsten; i (c) 5- ili 6-člani ne-aromatski heterociklički prsten odabran od tetrahidrofurani, 5-oksotetrahidrofurani, 2-okso-2H-pirani, 6-okso-1,6-dihidropiridazinil,
- (7) $C(O)_2R^a$, i
 (8) $C(O)NR^bR^c$;
 R^{6a} je odabran od
- 30 (1) C_{1-8} alkil opcionalno supstituiran sa 1-5 grupe neovisno odabrane od halogen, nitro, cijano, COR^a , CO_2R^a , $C(O)NR^bR^c$, OR^a , $OC(O)R^a$, SR^a , SO_2R^d , $S(O)R^d$, NR^bR^c , $NR^bC(O)R^a$, $NR^bSO_2R^d$, $NR^bCO_2R^a$,
 (2) C_{3-8} cikloalkil,
 (3) C_{2-8} alkenil opcionalno supstituiran sa CO_2R^a ,
 (4) halogen,
 (5) cijano,
 (6) nitro,
 (7) NR^bR^c ,
 (8) $NR^bC(O)R^a$,
 (9) $NR^bCO_2R^a$,
 (10) $NR^bC(O)NR^bR^c$,
 (11) $NR^bC(O)NR^bCO_2R^a$,
 (12) $NR^bSO_2R^d$,
 (13) CO_2R^a ,
 (14) COR^a ,
 (15) $C(O)NR^bR^c$,
 (16) $C(O)NHOR^a$,
 (17) $C(=NOR^a)R^a$,
 (18) $C(=NOR^a)NR^bR^c$,
 (19) OR^a ,
 (20) $OC(O)R^a$,
 (21) $S(O)_kR^d$,
 (22) $SO_2NR^bR^c$, i
- 55 (23) opcionalno supstituirani heterociklik gdje je heterociklik 5-člani heteroaromatski prsten s heteroatomom u prstenu koji je odabran od N, O i S, i opcionalno sa 3 dodatna dušikova atoma u prstenu, 4,5-dihidro-oksazolil i 4,5-dihidro-1,2,4-oksadiazolil, gdje je spomenuti supstituent 1 do 3 grupe neovisno odabrane od C_{1-4} alkil opcionalno supstituiran sa 1 do 5 halogen atoma, OR^a ili $OC(O)R^a$,
 R^{6b} i R^{6c} su neovisno odabrani od
- 60 (1) vodik, i
 (2) grupe iz R^{6a} ; uz uvjet da ne više od jednog od R^{6a} , R^{6b} , i R^{6c} su heterociklici;
 R^{7a} i R^{7b} su neovisno odabrani od
- (1) vodik,
 (2) halogen,
 (3) cijano,
 (4) nitro,
 (5) OR^a ,
- 65

- 5 (6) CO_2R^a ,
 (7) $\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$,
 (8) C_{1-4} alkil opcionalno supstituiran sa 1 do 5 halogen atoma,
 (9) NR^bR^c , i
 (10) $\text{S}(\text{O})_k\text{R}^d$,
 10 R^a je odabran od
 (1) vodik,
 (2) C_{1-4} alkil opcionalno supstituiran sa 1 do 5 halogen atoma,
 (3) fenil opcionalno supstituiran sa 1 do 3 grupe neovisno odabrane od halogen, cijano, nitro, OH, C_{1-4} alkiloksi, C_{3-6} cikloalkil i C_{1-4} alkil opcionalno supstituiran sa 1 do 5 halogen atoma,
 15 (4) C_{3-6} cikloalkil, i
 (5) piridil opcionalno supstituiran sa 1 do 3 grupe neovisno odabrane od halogen i C_{1-4} alkil;
 R^b i R^c su neovisno odabrani od
 (1) vodik,
 (2) C_{1-4} alkil opcionalno supstituiran sa 1 do 5 grupa neovisno odabranih od halogen, amino, mono- C_{1-4} alkilamino, di-
 20 C_{1-4} alkilamino, i SO_2R^d ,
 (3) $(\text{CH}_2)_k$ -fenil opcionalno supstituiran sa 1 do 3 grupe odabrane od halogen, cijano, nitro, OH, C_{1-4} alkiloksi, C_{3-6} cikloalkil i C_{1-4} alkil opcionalno supstituiran sa 1 do 5 halogen atoma, i
 (4) C_{3-6} cikloalkil, ili
 R^b i R^c zajedno dušikovim atomom na koji su vezani formira 4-, 5-, ili 6-člani prsten opcionalno koji sadržava dodatni
 25 heteroatom odabran od N, O, i S; ili
 R^b i R^c zajedno sa dušikovim atomom na koji su vezani formira ciklički imid;
 R^d je odabran od
 (1) C_{1-4} alkil opcionalno supstituiran sa 1 do 5 halogen atoma,
 (2) C_{1-4} alkiloksi, i
 30 (3) fenil opcionalno supstituiran sa 1 do 3 grupe odabrane od halogen, cijano, nitro, OH, C_{1-4} alkiloksi, C_{3-6} cikloalkil i C_{1-4} alkil opcionalno supstituiran sa 1 do 5 halogen atoma;
 k je 0, 1 ili 2; i
 m je 0 ili 1.

35 Za spojeve formule I, primjeri R^1 i R^2 uključuju vodik, metil, etil, n-propil, izopropil, n-butil, t-butil, izobutil i sec-butil. U jednoj implementaciji formule I su spojevi gdje je R^1 i R^2 su svaki vodik.

Primjeri R^{3a} i R^{3b} za spojeve formule I uključuju vodik, metil, etil, n-propil, izopropil, n-butil, t-butil, izobutil, sec-butil, klorometil, fluorometil, trifluorometil, 2,2,2-trifluoroetil, 2,2-difluoroetil, 1,1,2,2,2-pentafluoroetil, i slično. U jednoj implementaciji formule I su spojevi gdje je jedan od R^{3a} vodik, a R^{3b} je C_{1-4} alkil. U jednoj njihovoj podskupini R^{3b} je metil.

Primjeri R^{4a} i R^{4b} za spojeve formule I uključuju vodik, metil, etil, n-propil, izopropil, n-butil, sec-butil, izobutil, t-butil, klorin, fluorin, bromin, klorometil, 1-kloroetil, hidroksimetil, 2-metoksietil, etoksimetil, acetiloksimetil, metiltiometil, 45 aminometil, metilaminometil, (dimetilamino)metil, (metilsulfonil)oksometil, i slično; ili R^{4a} i R^{4b} na istom ugljikovom atomu uzeti zajedno predstavljaju metilen. U jednoj implementaciji formule I su spojevi gdje je jedan od R^{4a} i R^{4b} vodik a drugi je odabran od vodik, halogen i C_{1-4} alkil, opcionalno supstituiran grupom odabranom od halogen, OR^a , $\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$, $\text{S}(\text{O})_k\text{R}^d$, $\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^d$, i NR^1R^2 , ili R^{4a} i R^{4b} zajedno na ugljikovom atomu na koji su oba vezani, formiraju egzo-ciklički metilen. U jednoj njihovoj podskupini R^{4a} i R^{4b} su svaki vodik; u drugoj podskupini R^{4a} je vodik a R^{4b} je 50 odabran od CH_2 -halogen, $\text{CH}_2\text{-OR}^a$, $\text{CH}_2\text{-OC}(\text{O})\text{R}^a$, $\text{CH}_2\text{-S}(\text{O})_k\text{R}^d$, $\text{CH}_2\text{-OS}(\text{O})_2\text{R}^d$, i $\text{CH}_2\text{-NR}^1\text{R}^2$; u još jednoj podskupini R^{4a} je vodik a R^{4b} je odabran od hidroksimetil, acetiloksimetil, klorometil, (metansulfonil)oksometil, (metiltio)metil i (dimetilamino)metil.

Primjeri R^5 za spojeve formule I uključuju metil, etil, n-propil, izopropil, n-butil, sec-butil, izobutil, t-butil, 1-etilpropil, 2,2-dimetilpropil, bromometil, klorometil, diklorometil, difluorometil, trifluorometil, klorodifluorometil, cijanometil, 55 aminometil, acetilaminometil, dimetilaminometil, hidroksimetil, metoksimetil, etoksimetil, metilsulfonilmetil, feniltiometil, fenoksimetil, 1-aminoetil, 1-acetilaminometil, 1-imidazolimetil, t-butoksikarbonilaminometil, 3-piridilkarbonilmetil, 1-kloroetil, 1,1-dikloroetil, 2,2,2-trifluoroetil, pentafluoroetil, 2-metoksietil, 2-feniletal, 2-ciklopentiletal, 2-karboksietil, 2-metoksi-2-oksoetil, 2-nitroetil, 1,1-difluoro-1-hidroksipropil, 1-hidroksipropil, 2-oksopropil, 3-metoksi-3-oksopropil, 1-cijanociklopropil, ciklopropil, ciklopentil, 2-fenilciklopropil, alil, etenil, 1-(1-hidroksietil)vinil, 3-butenil, propargil, fenil, benzil, 3,5-bis(trifluorometil)fenil, 2,4-difluorofenil, 4-metilfenil, 3,4-dimetoksibenzil, 3,4-dimetoksifenil, 4-cijanofenil, 3-nitrofenil, 2-naftil, 3,4-metilendioksifenil, 3-cijanofenil, 2-cijanofenil, 3-fluorofenil, 3-metoksifenil, 3-klorofenil, 3,4-diklorofenil, 3,5-dimetoksifenil, 3-trifluorometilfenil, 3-metilfenil, 3,5-diklorofenil, 2-hidroksifenil, 3-hidroksifenil, 3-nitro-5-(trifluorometil)fenil, 5-izoksazolil, 2-benzotienil, 65 2-tienilmetil, 3-piridil, 4-piridil, 2-furil, 3-furil, 2-tienil, 3-tienil, 5-metil-3-isoksazolil, 3-tetrahidrofuranil, 4-metil-1,2,5-oksadiazol-3-il, 5-karboksi-3-piridil, 6-hidroksi-2-piridil, 5-hidroksi-3-piridil, 2-hidroksi-3-piridil, 2-metoksi-3-piridil, 6-kloro-2-piridil, 2-kloro-3-piridil, 5-kloro-3-piridil, 5-fluoro-3-piridil, 5-bromo-3-piridil, 5-metil-3-piridil, 3-

(trifluorometil)-4-piridil, 5-(trifluorometil)-3-piridil, 1-metil-4-pirazolil, 1-pirazolilmetil, 1-metil-2-imidazolil, 1,2,4-triazol-1-ilmetil, 4-tiazolil, 5-okso-tetrahidrofuran-2-il, 2-okso-5-pirani, 3-isoksazolil, 3-piridazinil, 5-pirimidinil, 4-pirimidinil, 1-metil-5-pirazolil, 1-metil-3-pirazolil, 5-tiazolil, 5-metil-1-pirazolilmetil, (3-metil-1,2,4-triazol-5-il)metil, 2-(1,2,4-triazol-1-il)etil, 5-metil-4-tiazolil, 2-kvinoksalinil, metoksikarbonil, aminokarbonil, metilaminokarbonil, dimetilaminokarbonil, 2-(dimetilamino)etilaminokarbonil, benzilaminokarbonil, 2-fenetilaminokarbonil.

U jednoj implementaciji formule I su spojevi gdje je R^5 C_{1-6} alkil opcionalno supstituiran sa 1 do 5 grupa, neovisno odabranih od halogen, nitro, cijano, OR^a , SR^a , COR^a , SO_2R^d , CO_2R^a , $OC(O)R^a$, NR^bR^c , $NR^bC(O)R^a$, $NR^bCO_2R^a$, $C(O)NR^bR^c$, i C_{3-8} cikloalkil. U jednoj njihovoj podskupini su spojevi gdje je R^5 C_{1-5} alkil, opcionalno supstituiran sa 1 do 5 grupa neovisno odabranih od halogen, nitro, cijano, OR^a , SR^a , CO_2R^a i C_{3-8} cikloalkil. U još jednoj podskupini su spojevi gdje je R^5 odabran od C_{1-5} alkil i C_{1-3} alkil supstituiranih sa 1 do 5 grupa, odabranih od halogen, cijano, hidroksi, C_{1-4} alkoksi i C_{1-4} alkoksikarbonil. U još jednoj podskupini R^5 je odabran od C_{1-3} alkil supstituirani sa 1 do 5 halogen atoma, ili grupe odabrani od cijano, hidroksi, C_{1-4} alkoksi i C_{1-4} alkoksikarbonil.

U još jednoj implementaciji formule I su spojevi gdje je R^5 C_{3-6} cikloalkil opcionalno supstituiran sa 1 do 3 grupe, neovisno odabrane od halogen, nitro, cijano i fenil. U jednoj podskupini R^5 je C_{3-6} cikloalkil opcionalno supstituirani grupom odabranom od cijano i fenil.

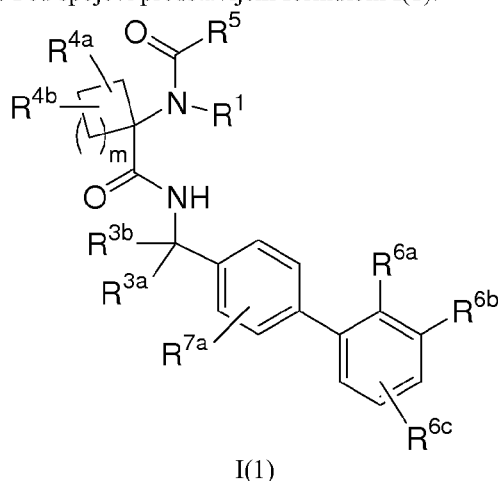
U još jednoj implementaciji formule I su spojevi gdje je R^5 $(CH_2)_k$ -aril opcionalno supstituiran sa 1 do 3 grupe, neovisno odabrane od halogen, nitro, cijano, OR^a , SR^a , C_{1-4} alkil i C_{1-3} haloalkil, gdje je aril odabrani od fenil, 3,4-metilendioksifenil i naftil. U jednoj njihovoj podskupini, R^5 je fenil opcionalno supstituiran sa 1 do 3 grupe, neovisno odabrane od halogen, trifluorometil, nitro, cijano, C_{1-4} alkoksi i C_{1-4} alkil; u još jednoj podskupini R^5 je fenil opcionalno supstituiran sa 1 do 2 grupe, odabrane od metil, trifluorometil, halogen, cijano, nitro i metoksi.

U još jednoj implementaciji formule I su spojevi gdje je R^5 $(CH_2)_k$ -heterociklik opcionalno supstituirani sa 1 do 2 grupe neovisno odabrane od halogen, nitro, cijano, OR^a , SR^a , C_{1-4} alkil i C_{1-3} haloalkil gdje je spomenuti heterociklik odabran od izoksazolil, tienil, piridinil, benzotienil, furil, tetrahidrofuranil, oksadiazolil, 1-oksidopiridinil, pirazolil, imidazolil, 1,2,4-triazolil, tiazolil, 5-oksotetrahidrofuranil, 2-okso-2H-pirani, 6-okso-1,6-dihidropiridazinil, oksazolil, piridazinil, pirimidinil i kvinoksalinil. U jednoj njihovoj podskupini R^5 je odabran od izoksazolila, opcionalno supstituiran sa 1 ili 2 C_{1-4} alkil, tienil, piridinil, opcionalno supstituirani sa hidroksi, trifluorometil ili halogen, benzotienil, furil, tetrahidrofuranil, oksadiazolil opcionalno supstituiran sa C_{1-4} alkil, 1-oksidopiridinil, opcionalno supstituiran sa halogen ili C_{1-4} alkil, pirazolil opcionalno supstituiran sa C_{1-4} alkil, imidazolil opcionalno supstituiran sa C_{1-4} alkil, 1,2,4-triazolil opcionalno supstituiran sa C_{1-4} alkil, tiazolil opcionalno supstituiran sa C_{1-4} alkil, 5-oksotetrahidrofuranil, 2-okso-2H-pirani, 6-okso-1,6-dihidropiridazinil, oksazolil, piridazinil, pirimidinil i kvinoksalinil. U drugoj podskupini R^5 je odabran od 5-isoksazolil, 5-pirimidinil, 5-bromo-3-piridil i njihovih N-oksida i 5-trifluorometil-3-piridila.

Za spojeve formule I primjeri R^{6a} uključuju 1-metiletil, 1-hidroksietil, metoksimetil, 2-okso-2-metoksietil, karboksi, metoksikarbonil, etoksikarbonil, izopropoksikarbonil, fenoksikarbonil, ciklopentoksikarbonil, ciklobutoksikarbonil, ciklopropoksikarbonil, 2,2,2-trifluoroetoksikarbonil, 4-trifluorometilfenoksikarbonil, metoksiaminokarbonil, metoksikarbonilmetil, formil, hidroksi, 3-metil-1,2,4-oksadiazol-5-il, 5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il, 1-metil-5-tetrazolil, 2-metil-5-tetrazolil, cijano, hidroksi, metoksi, difluorometoksi, trifluorometoksi, trifluorometil, kloro, fluoro, metilaminosulfonil, dimetilaminosulfonil, metoksikarbonilamino, etoksikarbonilamino, 2-fluoroetoksikarbonilamino, izopropoksikarbonilamino, metilaminokarbonilamino, dimetilamino, metilaminokarbonil, izopropilaminokarbonil, etilaminokarbonil, ciklopropilaminokarbonil, ciklobutilaminokarbonil, dimetilaminokarbonil i aminokarbonil; primjeri R^{6b} za spojeve formule I uključuju vodik, kloro, fluoro, metil i metoksikarbonil; primjeri R^{6c} uključuju vodik, kloro, fluoro i metil; te primjeri R^{7a} i R^{7b} uključuju vodik, hidroksi, metoksi, metilamino, metilsulfonil, kloro i fluoro.

U još jednoj implementaciji formule I su spojevi gdje je $m = 0$.

5 U još jednoj implementaciji formule I su spojevi predstavljeni formulom I(1):



gdje m, R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^5 , R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} i R^{7a} imaju iste definicije kako je dato u formuli I.

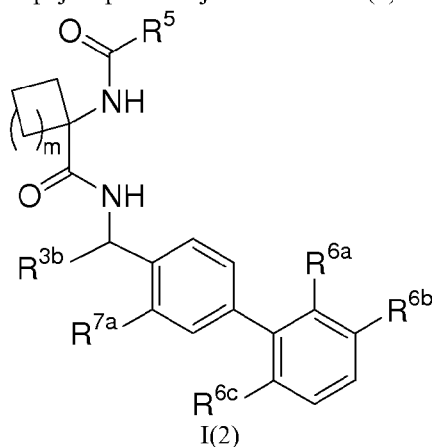
10 U podskupini formule I(1) su spojevi gdje je R^{6a} odabran od (1) CO_2R^a , (2) $\text{C(O)NHO}R^a$, (3) cijano, (4) halogen, (5) OR^a , (6) C_{1-8} alkil opcionalno supstituiran sa 1-5 halogen atoma, ili grupe odabrane od CO_2R^a , C(O)NR^bR^c i OR^a , (7) C(O)NR^bR^c , (8) $\text{NR}^b\text{C(O)NR}^bR^c$, (9) $\text{NR}^b\text{C(O)OR}^a$, i (10) opcionalno supstituiran heterociklikom, gdje je heterociklik odabran od oksadiazolil i tetrazolil i gdje je spomenuti supstituent 1 do 3 grupe, neovisno odabrane od C_{1-4} alkila, opcionalno supstituiran sa 1 do 5 halogen atoma, OR^a ili OC(O)R^a . U još jednoj podskupini su spojevi gdje je R^{6a} odabran od CO_2R^a , $\text{C(O)NHO}R^a$, metiltetrazolil, metiloksadiazolil, $\text{NR}^b\text{C(O)NR}^bR^c$, i $\text{NR}^b\text{C(O)OR}^a$.

U drugoj podskupini formule I(1) su spojevi gdje je R^{6b} odabran od vodika, halogena i CO_2R^a . U još jednoj podskupini R^{6b} je vodik ili halogen.

20 U drugoj podskupini formule I(1) su spojevi gdje je R^{6a} odabran od (1) CO_2R^a , (2) $\text{C(O)NHO}R^a$, (3) cijano, (4) halogen, (5) OR^a , (6) C_{1-8} alkil opcionalno supstituiran sa 1-5 halogen atoma, ili grupe odabrane od CO_2R^a , C(O)NR^bR^c i OR^a , (7) C(O)NR^bR^c , (8) $\text{NR}^b\text{C(O)NR}^bR^c$, (9) $\text{NR}^b\text{C(O)OR}^a$, i (10) opcionalno supstituiran heterociklik, gdje je heterociklik je odabran od oksadiazolil i tetrazolil i gdje je spomenuti supstituent 1 do 3 grupe, neovisno odabrane od C_{1-4} alkil opcionalno supstituiran sa 1 do 5 halogen atoma, OR^a ili OC(O)R^a ; R^{6b} je odabran od vodika i halogena; i R^{6c} je vodik.

U drugoj podskupini formule I(1) su spojevi gdje je R^5 odabran od C_{1-4} alkil, opcionalno supstituiran sa 1 do 5 halogen atoma ili cijano grupom, C_{3-6} cikloalkil, izoksazolil, pirimidinil i piridinil (i njihovim N-oksidima) opcionalno supstituirani sa halogen.

U još jednoj implementaciji formule I su spojevi predstavljeni formulom I(2):



gdje m, R^{3b} , R^5 , R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} i R^{7a} imaju iste definicije kako je dato u formuli I.

U jednoj implementaciji formule I(2), R^{3b} je metil.

- 5 U još jednoj implementaciji formule I(2), R^{6b} je vodik ili halogen. U jednoj podskupini R^{6b} je vodik; u drugoj podskupini R^{6b} je fluorin ili klorin.

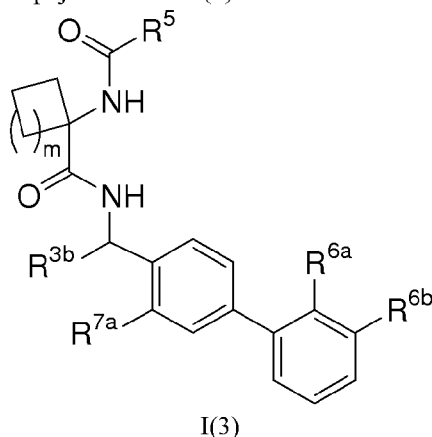
10 U još jednoj implementaciji formule I(2), R^{6a} je odabran od (1) CO_2R^a , (2) $C(O)NHOR^a$, (3) cijano, (4) halogen, (5) OR^a , (6) C_{1-8} alkil opcionalno supstituirani sa 1-5 halogen atoma, ili grupe odabrane od CO_2R^a , $C(O)NR^bR^c$ i OR^a , (7) $C(O)NR^bR^c$, (8) $NR^bC(O)NR^bR^c$, (9) $NR^bC(O)OR^a$, i (10) opcionalno supstituirani heterociklik gdje je heterociklik je odabran od oksadiazolil i tetrazolil, gdje je spomenuti supstituent 1 do 3 grupe, neovisno odabrane od C_{1-4} alkil opcionalno supstituiran sa 1 do 5 halogen atoma, OR^a ili $OC(O)R^a$. U jednoj podskupini R^{6a} je odabran od CO_2R^a , $C(O)NHOR^a$, metiltetrazolil, metiloksadiazolil, $NR^bC(O)NR^bR^c$, i $NR^bC(O)OR^a$. U još jednoj podskupini R^{6a} je odabran od CO_2R^a , metiltetrazolil i metiloksadiazolil,

15 U još jednoj implementaciji formule I(2), R^{6c} je vodik ili halogen. U jednoj podskupini R^{6c} je vodik.

20 U još jednoj implementaciji R^{7a} je vodik ili halogen. U jednoj podskupini R^{7a} je vodik. U drugoj podskupini R^{7a} je fluorin. U još jednoj podskupini R^{6b} je vodik, fluorin ili klorin, a R^{7a} je vodik ili fluorin.

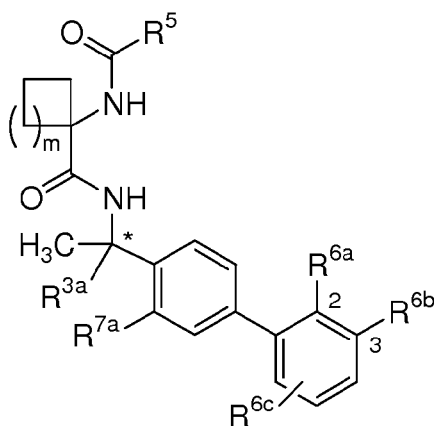
25 U još jednoj implementaciji formule I(2) R^5 je odabran od C_{1-4} alkil opcionalno supstituiran sa 1 do 5 halogen atoma ili cijano grupom, C_{3-6} cikloalkil, izoksazolil, pirimidinil i piridinil (i njihovim N-oksidima) opcionalno supstituiran halogenom.

U još jednoj implementaciji formule I su spojevi formule I(3):



30 gdje je $m = 0$ ili 1 , R^{6a} je 2-metil-2H-tetrazol-5-il, 3-metil-1,2,4-oksadiazol-5-il, CO_2R^a ili $C(O)NHOR^a$ gdje je $R^a = C_{1-4}$ alkil, specifično metil; R^{6b} je vodik, fluorin ili klorin; R^{3b} je C_{1-4} alkil, specifično metil; R^5 je odabran od C_{1-4} alkil opcionalno supstituiran sa 1 do 5 halogen atoma ili cijano grupom, C_{3-6} cikloalkil, izoksazolil, pirimidinil i piridinil (i njihov N-oksid) opcionalno supstituirani sa halogen ili trifluorometil, specifično trifluorometil, difluorometil, klorodifluorometil, 2,2,2-trifluoroetil, pentafluorometil, cijanometil, 5-pirimidinil, 5-izoksazolil i 5-bromo-3-piridinil i njihov N-oksid; a R^{7a} je vodik ili fluorin.

35 Neki reprezentativni spojevi su:



m	R^5	R^{6a}	R^{6b}	R^{6c}	R^{7a}	*
R^{3a} je H ukoliko nije drugačije naznačeno						

m	R ⁵	R ^{6a}	R ^{6b}	R ^{6c}	R ^{7a}	*
0	CH ₂ CF ₃	CO ₂ CH ₃	F	H	H	R
0	CH ₂ CF ₃	CONHOCH ₃	F	H	H	R
0	CF ₃	CO ₂ CH ₃	F	H	H	§
0	CF ₃	3-CH ₃ -1,2,4-oksadiazol-5-il	F	H	F	R
0	CF ₃	CO ₂ CH ₃	Cl	H	F	R
0	CF ₃	2-CH ₃ -tetrazol-5-il	F	H	F	R
0	CH ₂ CN	CO ₂ CH ₃	F	H	H	R
0	CH ₂ CN	CO ₂ CH ₃	Cl	H	H	R
0	CH ₂ CF ₃	CO ₂ CH ₃	Cl	H	H	R
0	CH ₂ CF ₃	CO ₂ CH ₃	F	H	F	(±)
0	isoksazol-5-il	CO ₂ CH ₃	F	H	F	(±)
0	CH ₂ CN	CO ₂ CH ₃	F	H	F	(±)
0	pirimidin-5-il	CO ₂ CH ₃	F	H	H	R
0	CH ₂ CF ₃	CO ₂ CH ₃	F	H	F	S
0	CH ₂ CF ₃	CO ₂ CH ₃	F	H	F	R
0	pirimidin-5-il	CO ₂ CH ₃	F	H	F	(±)
0	isoksazol-5-il	CO ₂ CH ₃	F	H	F	R
0	CF ₃	CO ₂ CH ₃	F	H	F	R
0	pirimidin-5-il	CO ₂ CH ₃	F	H	F	R
0	isoksazol-5-il	CO ₂ CH ₃	F	H	F	S
0	CF ₃	CO ₂ CH ₃	F	H	F	S
0	pirimidin-5-il	CO ₂ CH ₃	F	H	F	S
0	CH ₃	CO ₂ CH ₃	F	H	F	R
0	5-Br-piridin-3-il	CO ₂ CH ₃	F	H	F	R
0	5-Br-1- oksidopiridin-3-il	CO ₂ CH ₃	F	H	F	R
0	CF ₃	CO ₂ CH ₃	H	H	F	R
0	pirimidin-5-il	CO ₂ CH ₃	H	H	F	R
0	CClF ₂	CO ₂ CH ₃	F	H	F	R
0	5-(CF ₃)piridin-3-il	CO ₂ CH ₃	F	H	F	R
0	CClF ₂	CO ₂ CH ₃	Cl	H	F	R
0	CHF ₂	CO ₂ CH ₃	F	H	F	R
0	CF ₂ CF ₃	CO ₂ CH ₃	F	H	F	R
0	CHF ₂	CO ₂ CH ₃	Cl	H	F	R
0	CH ₃	3-CH ₃ -1,2,4-oksadiazol-5-il	F	H	H	R
0	CH ₂ CN	3-CH ₃ -1,2,4-oksadiazol-5-il	F	H	H	R
0	CH ₂ CF ₃	3-CH ₃ -1,2,4-oksadiazol-5-il	F	H	H	R
0	isoksazol-5-il	3-CH ₃ -1,2,4-oksadiazol-5-il	F	H	H	R
0	CH ₂ CF ₃	3-CH ₃ -1,2,4-oksadiazol-5-il	F	H	F	S
0	CH ₂ CF ₃	3-CH ₃ -1,2,4-oksadiazol-5-il	F	H	F	R
0	CH ₂ CN	3-CH ₃ -1,2,4-oksadiazol-5-il	F	H	F	(±)
0	CH ₂ CF ₃	3-CH ₃ -1,2,4-oksadiazol-5-il	F	H	F	(±)
0	pirimidin-5-il	3-CH ₃ -1,2,4-oksadiazol-5-il	F	H	F	(±)
0	CClF ₂	3-CH ₃ -1,2,4-oksadiazol-5-il	F	H	F	R
0	pirimidin-5-il	3-CH ₃ -1,2,4-oksadiazol-5-il	F	H	F	R
0	CHF ₂	3-CH ₃ -1,2,4-oksadiazol-5-il	F	H	F	R
0	CH ₂ CN	2-CH ₃ -tetrazol-5-il	F	H	H	R
0	CH ₂ CF ₃	2-CH ₃ -tetrazol-5-il	F	H	H	R
0	CH ₂ CN	1-CH ₃ -tetrazol-5-il	F	H	H	R
0	CH ₂ CF ₃	1-CH ₃ -tetrazol-5-il	F	H	H	R
0	CH ₃	1-CH ₃ -tetrazol-5-il	F	H	H	R
0	isoksazol-5-il	2-CH ₃ -tetrazol-5-il	F	H	F	(±)
0	CH ₂ CF ₃	2-CH ₃ -tetrazol-5-il	F	H	F	(±)
0	pirimidin-5-il	2-CH ₃ -tetrazol-5-il	F	H	F	(±)
0	CF ₃	2-CH ₃ -tetrazol-5-il	F	H	F	S
0	CClF ₂	2-CH ₃ -tetrazol-5-il	F	H	F	R
0	CHF ₂	2-CH ₃ -tetrazol-5-il	F	H	F	R
0	CH ₂ CF ₃	cijano	F	H	H	R
0	CH ₂ CF ₃	difluorometoksi	H	H	H	R

m	R ⁵	R ^{6a}	R ^{6b}	R ^{6c}	R ^{7a}	*
0	CH ₂ CF ₃	trifluorometoksi	H	H	H	R
0	CH ₂ CF ₃	trifluorometil	F	H	H	R
0	CH ₂ CF ₃	Cl	Cl	H	H	R
0	izoksazol-5-il	trifluorometil	F	H	H	R
0	CH ₂ CN	trifluorometil	F	H	H	R
0	izoksazol-5-il	Cl	Cl	H	H	R
0	CH ₂ CN	Cl	Cl	H	H	R
0	CH ₂ CN	F	CO ₂ Mc	H	H	R
0	ciklopropil	cijano	F	H	H	R
0	CH ₂ CF ₃	CON(CH ₃) ₂	F	H	H	R
0	pirimidin-5-il	NHCO ₂ CH ₃	F	H	H	R
0	pirimidin-5-il	NHCONHCH ₃	F	H	H	R
0	CF ₃	CONHCH ₃	F	H	H	R
0	CF ₃	CONHCH ₃	Cl	H	H	R
0	CH ₂ CF ₃	CONHCH ₃	F	H	H	R
0	izoksazol-5-il	CONHOCH ₃	F	H	H	R
0	CH ₂ CF ₃	CONH-ciklopropil	F	H	H	R
0	CH ₂ CF ₃	CONH-ciklobutil	F	H	H	R
0	CH ₂ CF ₃	5-CH ₃ -1,2,4-oksadiazol-3-il	F	H	H	R
0	izoksazol-5-il	5-CH ₃ -1,2,4-oksadiazol-3-il	F	H	H	R
0	pirimidin-5-il	5-CH ₃ -1,2,4-oksadiazol-3-il	H	H	F	R
0	CF ₃	5-CH ₃ -1,2,4-oksadiazol-3-il	H	H	F	R
0	pirimidin-5-il	5-CH ₃ -1,2,4-oksadiazol-3-il	H	5-Cl	F	R
0	CF ₃	5-CH ₃ -1,2,4-oksadiazol-3-il	H	5-Cl	F	R
0	pirimidin-5-il	5-CH ₃ -1,2,4-oksadiazol-3-il	H	5-CH ₃	F	R
0	CF ₃	5-CH ₃ -1,2,4-oksadiazol-3-il	H	5-CH ₃	F	R
0	pirimidin-5-il	5-CH ₃ -1,2,4-oksadiazol-3-il	H	5-F	F	R
0	CF ₃	5-CH ₃ -1,2,4-oksadiazol-3-il	H	5-F	F	R
0	pirimidin-5-il	metoksi	F	5-F	H	R
0	CF ₃	metoksi	F	5-F	H	R
0	pirimidin-5-il	2-CH ₃ -2H-tetrazol-5-il	H	5-F	F	R
0	CF ₃	2-CH ₃ -2H-tetrazol-5-il	H	5-F	F	R
0	CF ₃	CO ₂ CH ₃	H	5-Cl	F	R
0	CClF ₂	CO ₂ CH ₃	H	5-Cl	F	R
0	CF ₃	CO ₂ CH ₃	H	5-CH ₃	F	R
0	CClF ₂	CO ₂ CH ₃	H	5-CH ₃	F	R
0	CF ₃	3-CH ₃ -1,2,4-oksadiazol-5-il	H	5-F	F	R
0	CF ₃	3-CH ₃ -1,2,4-oksadiazol-5-il	H	5-Cl	F	R
0	CClF ₂	3-CH ₃ -1,2,4-oksadiazol-5-il	H	5-Cl	F	R
0	CF ₃	3-CH ₃ -1,2,4-oksadiazol-5-il	H	5-CH ₃	F	R
0	CClF ₂	3-CH ₃ -1,2,4-oksadiazol-5-il	H	5-CH ₃	F	R
0	CF ₃	CO ₂ CH ₃	H	5-F	F	R
0	CClF ₂	CO ₂ CH ₃	H	5-F	F	R
0	pirimidin-5-il	2-CH ₃ -2H-tetrazol-5-il	H	5-Cl	F	R
0	CF ₃	2-CH ₃ -2H-tetrazol-5-il	H	5-Cl	F	R
0	pirimidin-5-il	2-CH ₃ -2H-tetrazol-5-il	H	5-CH ₃	F	R
0	CF ₃	2-CH ₃ -2H-tetrazol-5-il	H	5-CH ₃	F	R
0	CF ₃	CONHCH ₃	Cl	H	F	R
0	CF ₃	NHCO ₂ CH ₃	Cl	H	F	R
0	CF ₃	NHCO ₂ CH(CH ₃) ₂	Cl	H	F	R
0	pirimidin-5-il	NHCO ₂ CH(CH ₃) ₂	Cl	H	F	R
0	CF ₃	NHCO ₂ CH ₃	F	H	F	R
0	CF ₃	2-metoksi-2-oksoetil	F	H	F	R
0	CF ₃	CONHCH ₃	F	H	F	R
0	CF ₃	CH ₂ OCH ₃	Cl	H	F	R
0	CF ₃	hidroksi	Cl	5-Cl	H	R
0	pirimidin-5-il	NHCO ₂ CH ₃	F	H	F	R
0	pirimidin-5-il	NHCO ₂ CH ₃	Cl	H	F	R
0	CF ₃	CO ₂ CH ₃	H	6-CH ₃	F	R

m	R ⁵	R ^{6a}	R ^{6b}	R ^{6c}	R ^{7a}	*
0	CCIF ₂	CO ₂ CH ₃	H	6-CH ₃	F	R
0	CF ₃	CO ₂ CH ₃	Cl	H	F	R
0	CF ₃	CO ₂ CH ₃	CH ₃	H	F	R
0	CCIF ₂	CO ₂ CH ₃	CH ₃	H	F	R
1	pirimidin-5-il	CO ₂ CH ₃	F	H	H	§
1	CF ₃	3-CH ₃ -1,2,4-oksadiazol-5-il	F	H	F	R
1	CCIF ₂	3-CH ₃ -1,2,4-oksadiazol-5-il	F	H	F	R
1	pirimidin-5-il	3-CH ₃ -1,2,4-oksadiazol-5-il	F	H	F	R
1	CF ₃	CO ₂ CH ₃	F	H	F	R
1	CCIF ₂	CO ₂ CH ₃	F	H	F	R
1	pirimidin-5-il	CO ₂ CH ₃	F	H	F	R
1	pirimidin-5-il	CO ₂ CH ₃	F	H	H	R
1	pirimidin-5-il	2-CH ₃ -2H-tetrazol-5-il	F	H	F	R
1	CF ₃	CO ₂ CH ₃	Cl	H	F	R
1	CCIF ₂	CO ₂ CH ₃	Cl	H	F	R
1	CHF ₂	CO ₂ CH ₃	Cl	H	F	R

* stereokonfiguracija na označenom ugljiku,

§ R^{3a} je CH₃

Ukoliko nije drugačije naznačeno, sljedeći izrazi imaju značenja navedena dolje:

10 “Alkil” kao i druge grupe sa prefiksom "alk" kao na primjer, alkoksi, alkanoil, alkenil, alkinil i slično označavaju ugljikove lance, koji mogu biti linearni ili razgranati ili njihove kombinacije. Primjeri alkil grupa uključuju metil, etil, propil, izopropil, butil, sec- i terc-butil, pentil, heksil, heptil i slično.

15 “Alkenil” označava linearni ili razgranati ugljikov lanac, koji sadržava najmanje jednu C=C vezu. Primjeri alkenila uključuju alil, 2-butenil, 3-butenil, 1-metil-2-propenil i slično.

“Alkinil” označava linearni ili razgranati ugljikov lanac, koji sadržava najmanje jednu C≡C vezu. Primjeri alkinila uključuju propargil, 2-butenil, 3-butenil, 1-metil-2-propynil, i slično.

20 “Ciklički imid” uključuje suksinimid, maleimid, ftalimid i slično.

25 “Cikloalkil” označava karbociklike, koji ne sadržavaju heteroatome, te uključuju mono-, bi- i tricikličke zasićene karbociklike, kao i kondenzirane sisteme prstenova. Takvi kondenzirani sistemi prstenova mogu uključivati jedan prsten, djelomično ili potpuno nezasićen, kao benzenski prsten, da se dobije kondenzirani sistem prstenova, kao kondenzirani benzenski karbociklici. Cikloalkil uključuje takve kondenzirane sisteme prstenova, kao što su spiro-kondenzirani sistem prstenova. Primjeri cikloalkila uključuju ciklopropil, ciklobutil, ciklopentil, cikloheksil, dekahidronaftalen, adamantan, indanil, indenil, fluorenil, 1,2,3,4-tetrahidronaftalen i slično.

30 “Haloalkil” označava alkil radikal kako je definirano gore, gdje je najmanje jedan a moguće da su i svi vodikovi atomi zamjenjeni halogenom. Primjeri takvih haloalkil radikala uključuju klorometil, 1-bromoetil, fluorometil, difluorometil, trifluorometil, 2,2,2-trifluoroetil i slično.

“Halogen” označava fluorin, klorin, bromin i jodin.

35 “Opcionalno supstituiran” uključuje kako supstituirane tako i nesupstituirane. Stoga, na primjer, opcionalno supstituirani aril može predstavljati pentafluorofenil ili fenil prsten.

Optički izomeri - diastereomeri - geometrijski izomeri - tautomeri

40 Spojevi ovdje opisani mogu sadržavati asimetrični centar i mogu stoga postojati kao enantiomeri. Tamo gdje spojevi izuma imaju dva ili više asimetrična centra, mogu dodatno postojati kao diastereomeri. Predmetni izum uključuje sve takve moguće stereoizomere, kao uglavnom čiste otopljene enantiomere, njihove racemske smjese, kao i smjese diastereomera. Gornja Formula I je prikazana bez konačne stereokemije na nekim pozicijama. Predmetni izum uključuje sve stereoizomere formule I i njihove farmaceutski prihvatljive soli. Diastereoizomerni parovi enantiomera mogu biti odvojeni, na primjer, frakcioniranom kristalizacijom iz pogodnog otapala, i par enantiomera tako dobiven može biti odvojen u individualne stereoizomere konvencionalnim označavanjem, na primjer uporabom optički aktivne kiseline ili baze kao otapajućeg agensa ili na kiralnoj HPLC koloni. Nadalje, svaki enantiomer ili diastereomer spoja opće Formule I, može biti dobiven stereospecifičnom sintezom, koristeći optički čiste početne materijale ili reagense poznate konfiguracije.

5

Neki od ovdje opisanih spojeva sadržavaju olefinske dvostruke veze, i ukoliko nije drugačije naznačeno, uključuju kako E tako i Z geometrijske izomere.

10

Neki od ovdje opisanih spojeva mogu postojati sa različitim točkama vezivanja vodika, poznatim kao tautomeri. Takvi na primjer mogu biti keton i njegov enolni oblik, poznati kao keto-enol tautomeri. Pojedini tautomeri, kao i njihove smjese su obuhvaćeni spojevima formule I.

Soli

15

Izraz "farmaceutski prihvatljive soli" odnosi se na soli pripravljene od farmaceutski prihvatljivih ne-toksičnih baza ili kiselina. Kada je spoj predmetnog izuma kiseo, njegova odgovarajuća sol može biti prikladno pripravljena od farmaceutski prihvatljive ne-toksične baze, uključujući neorganske baze i organske baze. Soli izvedene od takve neorganske baze uključuju aluminijeve, amonijeve, kalcijeve, kupri kupro, feri, fero, litijeve, magnezijeve, mangano, mangani, kalijeve, natrijeve, cinkove i slične soli. Poželjne su amonijeve, kalcijeve, magnezijeve, kalijeve i natrijeve soli. Soli pripravljene od farmaceutski prihvatljive organske ne-toksične baze uključuju soli primarnih, sekundarnih, i tercijarnih amina izvedenih iz prirodnih i sintetskih izvora. Farmaceutski prihvatljive organske ne-toksične baze iz kojih mogu biti formirane soli uključuju, na primjer, arginine, betaine, kafeine, koline, N,N'-dibenziletilediamin, dietilamin, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamin, etilenediamin, N-etilmorfoline, N-etilpiperidine, glukamin, glukozamin, histidin, hidrabamin, izopropilamin, dicikloheksilamin, lizin, metilglukamin, morfolin, piperazin, piperidin, poliaminske smole, prokain, purini, teobromin, trietilamin, trimetilamin, tripropilamin, trometamin i slično.

20

25

Kada je spoj predmetnog izuma bazni, njegova odgovarajuća sol može biti prikladno pripravljena od farmaceutski prihvatljivih ne-toksičnih neorganskih i organskih kiselina. Takve kiseline uključuju, na primjer, octenu, benzensulfonsku, benzojevu, kamforsulfonsku, limunsku, etansulfonsku, mravlju, glukonsku, glutaminsku, bromovodičnu, klorovodičnu, izetionsku, mlječnu, maleinsku, maličku, bademovu, metansulfonsku, mucičnu, dušičnu, pamoičku, pantotensku, fosforu, suksinatnu, sumpornu, tartarnu, p-toluensulfonsku kiselinu i slično. Poželjne su limunska, bromovodična, klorovodična, maleinska, fosforna, sumporna i tartarna kiselina.

30

35

Prolijekovi

Predmetni izum uključuje u svom obimu prolijekove spojeva ovog izuma. Općenito, takvi prolijekovi su funkcionalni derivati spojeva ovog izuma, koji su konvertibilni *in vivo* u željeni spoj. Stoga, kod metoda liječenja predmetnog izuma, izraz "davanje" obuhvaća tretiranje raznih stanja opisanih spojem specifično opisanim ili spojem koji možda nije specifično opisan, ali koji konvertira u specificirani spoj *in vivo*, nakon davanja pacijentu. Konvencionalni postupci za odabir i pripremu pogodnih proljick derivata su opisani, na primjer, u "Design of Prodrugs," izd. H. Bundgaard, Elsevier, 1985. Metaboliti ovih spojeva uključuju aktivne vrste proizvedene nakon unosa spojeva ovog izuma u biološki milje.

40

45

Farmaceutski pripravci

Drugi aspekt predmetnog izuma daje farmaceutske pripravke koji sadržavaju spoj formule I i farmaceutski prihvatljiv nosač. Izraz "pripravak", kao u farmaceutski pripravak, obuhvaća produkt koji sadržava aktivne sastojke i inertne sastojke (farmaceutski prihvatljive ekscipijente) koji čine nosač, kao i svaki produkt koji rezultira, direktno ili indirektno, iz kombinacije, kompleksacije ili agregacije bilo dva ili više sastojaka, ili iz disocijacije jednog ili više sastojaka, ili iz druge vrste reakcija ili međudjelovanja jednog ili više sastojaka. Sukladno tome, farmaceutski pripravci predmetnog izuma obuhvaćaju sve pripravke pripravljene mješanjem spoja formule I, dodatnih aktivnih sastojaka i farmaceutski prihvatljivog ekscipijenta.

50

55

Farmaceutski pripravci predmetnog izuma sadržavaju spoj predstavljen Formulom I (ili njegove farmaceutski prihvatljive soli) kao aktivni sastojak, farmaceutski prihvatljivi nosač i opcionalno druge terapijske sastojke ili adjuvante. Pripravci uključuju sastave pogodne za oralno, rektalno, lokalno, i parenteralno (uključujući supkutano, intramuskularno, i intravenozno) davanje, iako najpogodniji put u svakom datom slučaju ovisi o pojedinom domaćinu, prirodi i ozbiljnosti stanja, za koji se aktivni sastojak daje. Farmaceutski pripravci mogu biti prikladno predstavljeni obliku jediničnih dozai pripravljeni svim poznatim farmaceutskim metodama.

60

U praksi, spojevi predstavljeni Formulom I, ili njihove farmaceutski prihvatljive soli, ovog izuma mogu biti kombinirani kao aktivni sastojak u intimnoj smjesi sa farmaceutskim nosačem, prema konvencionalnim farmaceutskim tehnikama. Nosač može biti u raznim oblicima, ovisno o obliku pripreme koji se želi za davanje, npr. oralno ili parenteralno (uključujući intravenozno). Stoga, farmaceutski pripravci predmetnog izuma mogu biti prikazani kao diskretne jedinice, pogodne za oralno davanje kao npr. kapsule, pilule ili tablete koje sadržavaju određenu količinu aktivnog sastojka. Nadalje, pripravci mogu biti u obliku praška, kao granule, kao otopina, kao suspenzija u vodenoj

65

5 tekućini, kao ne-vodena tekućina, kao ulje-u-vodi emulzija ili kao voda-u-ulju emulzija. Uz uobičajene oblike doziranja opisane gore, spoj predstavljen Formulom I, ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, mogu se također davati kontroliranim otpuštanjem i/ili sredstvima za dostavu. Pripravci mogu biti pripremljeni po bilo kojoj farmaceutskoj metodi. Općenito, takve metode uključuju korak kontakta aktivnih sastojaka sa nosačem, kojeg čine jedan ili više potrebnih sastojaka. Općenito, pripravci su pripremljeni uniformnim i unutrašnjim mješanjem aktivnih sastojaka sa tekućinom nosača ili fino podjeljenih krutih nosača, ili oba. Produkt može zatim biti prikladno formiran u željeni oblik.

10 Stoga farmaceutski pripravci ovog izuma mogu uključivati farmaceutski prihvatljiv nosač i spoj ili farmaceutski prihvatljivu sol formule I. Spojevi formule I, ili njihove farmaceutski prihvatljive soli, mogu također biti uključeni u farmaceutske pripravke u kombinaciji sa jednim ili više drugih terapijski aktivnih spojeva.

15 Farmaceutski nosač može biti na primjer krutina, tekućina ili plin. Primjeri krutih nosača uključuju laktozu, terra albu, sukrozu, talk, želatinu, agar, pektin, akaciju, magnezij stearat, i stearinsku kiselinu. Primjeri tekućih nosača su šećerni sirup, ulje od kikirikija, maslinovo ulje i voda. Primjeri plinovitih nosača uključuju ugljični dioksid i dušik.

20 U pripravi sastava za formulacije oralnih doza, svaki pogodan farmaceutski medij može biti korišten. Na primjer voda, glikoli, ulja, alkoholi, agensi okusa, konzervansi, agensi za boju i slično mogu biti korišteni, da se dobije oralni tekući pripravak, kao npr. suspenzije, eliksiri i otopine; dok nosači kao npr. škrobovi, šećeri, mikrokristalna celuloza, otapala, agensi granuliranja, lubrikanti, veziva, agensi dezintegriranja i slično mogu biti korišteni, da se dobije oralni kruti pripravak kao npr. praškovi, kapsule i tablete. Zbog lakoće davanja tablete i kapsule su poželjne oralne jedinične doze, gdje se koriste kruti farmaceutski nosači. Opcionalno, tablete mogu biti presvučene standardnim vodenim ili ne-vodenim tehnikama

30 Tableta koja sadržava sastav ovog izuma može biti pripremljena kompresijom ili u kalupu, opcionalno sa jednim ili više dodatnih sastojaka ili adjuvanta. Kompresirane tablete mogu biti pripremljene kompresijom, u pogodnom stroju, aktivni sastojci u slobodnoj formi kao npr. prašci ili granule, opcionalno mješani sa vezivom, lubrikantom, inertnim otapalom, površinski aktivnim ili disperzivnim agensom. Tablete iz kalupa mogu biti pripremljene kalupiranjem u pogodnom stroju, smjesa praškastog spoja ovlažena inertnim tekućim otapalom. Svaka tableta poželjno sadržava od oko 0.1mg do oko 500mg aktivnog sastojka i svaki pilula ili kapsula poželjno sadržava od oko 0.1mg do oko 500mg aktivnog sastojka.

35 Farmaceutski pripravci predmetnog izuma pogodni za parenteralno davanje mogu biti pripremljeni kao otopine ili suspenzije aktivnih spojeva u vodi. Pogodni surfaktant može biti uključen, kao na primjer, hidroksipropilceluloza. Disperzije mogu također biti pripremljene u glicerolu, tekućem polietilen glikolu i njihovim smjesama u ulju. Nadalje, konzervansi može biti uključen, radi sprječavanja štetnog rasta mikroorganizama.

40 Farmaceutski pripravci predmetnog izuma pogodni za injektabilno korištenje uključuju sterilne vodene otopine ili disperzije. Nadalje, pripravci mogu biti u obliku sterilnog praška za pripremu po potrebi takve sterilne injektabilne otopine ili disperzije. U svakom slučaju, konačni injektabilni oblik mora biti sterilan i mora biti dovoljno tekuć za laku siringabilnost. Farmaceutski pripravci moraju biti stabilni u uvjetima proizvodnje i skladištenja; stoga, poželjno je da budu zaštićeni od kontaminirajućeg djelovanja mikroorganizama, kao npr. bakterija i gljivica. Nosač može biti otapalo ili disperzivni medij koji sadržava, na primjer vodu, etanol, poliol (npr. glicerol, propilen glikol i tekući polietilen glikol), biljna ulja i njihove pogodne smjese.

45 Farmaceutski pripravci predmetnog izuma mogu biti u obliku pogodnom za lokalno korištenje, kao na primjer aerosol, krema, mast, losion, prašak, ili slično. Nadalje, pripravci mogu biti u obliku pogodnom za korištenje u transdermalnim napravama. Ove formulacije mogu biti pripremljene koristeći spoj predstavljen Formulom I ovog izuma, ili njegovih farmaceutski prihvatljivih soli, konvencionalnim metodama procesiranja. Kao primjer, krema ili mast je pripremljena mješanjem hidrofilnog materijala i vode, zajedno sa oko 5 wt% do oko 10 wt% spoja, da se dobije krema ili mast željene konzistencije.

50 Farmaceutski pripravci ovog izuma mogu biti u obliku pogodnom za rektalno davanje, gdje je nosač krutina. Poželjno je da smjesa formira jedinične doze supozitorija. Pogodni nosači uključuju maslac od kaka i druge materijale koji se koriste u struci. Supozitoriji mogu biti prikladno oblikovani prvo mješanjem sastava sa omekšanim ili otopljenim nosačima, praćeno hlađenjem i oblikovanjem u kalupima.

55 Uz gore spomenuti sastojak nosača, farmaceutske formulacije opisane gore mogu uključivati, jedan ili više dodatnih nosača, kao npr. otapala, pufere, agense okusa, veziva, površinski-aktivne agense, zgušnjivače, lubrikante, konzervanse (uključujući anti-oksidanse) i slično. Nadalje, drugi adjuvant može biti uključen da se dobije formulacija izotonična sa krvlju primatelja. Pripravci koji sadržavaju spoj opisan Formulom I, ili njihove farmaceutski prihvatljive soli, mogu također biti pripremljeni u obliku praška ili tekućine.

60 Sljedeći primjeri predstavljaju farmaceutske doze formirane za spojeve formule I:

5

Injektabilna suspenzija (I.M.) mg/mL

Spoj formule I	10
Metilceluloza	5.0
Tween 80	0.5
Benzil alkohol	9.0
Benzalkonij klorid	1.0
Voda za injekciju u ukupnom volumenu od 1 mL	

10

Tableta mg/tableta

Spoj formule I	25
Mikrokristalna celuloza	415
Povidon	14.0
Preželatinizirani škrob	43.5
Magnezij stearat	2.5

20

Kapsula mg/kapsula

Spoj formule I	25
Laktoza prašak	573.5
Magnezij stearat	1.5
	600

25

Koristi

30

Spojevi ovog izuma su antagonisti ili inverzni agonisti bradikinin receptora, specifičnije bradikinin B1 receptora i kao takvi su korisni u liječenju i prevenciji bolesti i stanja posredovanih putem bradikinin receptora, kao npr. bol i upale. Spojevi djelotvorni u liječenju ili prevenciji boli uključujući, na primjer, visceralnu bol (kao npr. pankreatitis, intersticijski cistitis, renalne bolove), neuropatske boli (kao npr. postherpetička neuralgija, ozljeda živca, "dinije", npr., vulvodinija, fantomska bol udova, avulzije korjena, bolne traumatske mononeuropatije, bolne polineuropatije), sindromi središnje boli (potencijalno kod svake ozljede na svakoj razini nervnog sistema) i postkirurške sindrome boli (npr, postmastektomijski sindrom, posttorakotomijski sindrom, bol odrezanih udova)), bol kosti i zglobova (osteoartritis), repetitivna motorička bol, bolovi zubi, bol kod raka, miofacijalna bol (ozljeda mišića, fibromialgija), perioperativna bol (opća kirurgija, ginekologija), kronična bol, dismenoreja, kao i bol vezana za anginu i upalna bol raznog podrijetla (npr. osteoartritis, reumatski artritis, reumatska groznica, teno-sinovitis i giht.

40

Nadalje, spojevi ovog izuma mogu također biti korišteni u liječenju hipercaktivnih zračnih puteva i u liječenju upalnih događaja vezanih za zračne puteve, npr. astma uključujući alergijsku astmu (atopičku ili ne-atopičku) kao i vježbom-inducirane bronhokonstrikcije, astme vezane za posao, viralnih- ili bakterijskih pogoršanja astme, druge ne-alergijske astme i "sindrom dječjeg teškog disanja". Spojevi predmetnog izuma mogu se također koristiti u liječenju kronične opstruktivne pulmonarne bolesti, uključujući emfizem, sindrom respiratornog distresa kod odraslih, bronhitis, upale pluća, alergijski rinitis (sezonski i trajni) i vazomotorni rinitis. Mogu također biti djelotvorni protiv pneumokonioze, uključujući aluminozu, antrakozu, azbestozu, kalikozu, ptilozu, siderozu, silikozu, tabakozu i bisinozu.

45

Spojevi predmetnog izuma mogu se također koristiti za tretiranje upalnih bolesti crijeva uključujući Crohnovu bolest i ulcerativni kolitis, sindrom iritabilnog crijeva, pankreatitis, nefritis, cistitis (intersticijski cistitis), uveitis, upalne poremećaje kože, kao npr. psorijazni egzem, reumatski artritisni edem, koji rezultira iz traume vezane za opekline, iščašenja ili lomovi, cerebralni edem i angioedem. Mogu biti korišteni u liječenju dijabetičke vaskulopatije, dijabetičke neuropatije, dijabetičke retinopatije, post kapilarne rezistencije ili dijabetičkih simptoma, vezanih za izsulitis (npr. hiperglikemija, diureza, proteinurija i povećanje nitrita i kalikreinska urinarna ekskrecija). Mogu biti korišteni kao relaksanti glatkih mišića za tretiranje spazama gastrointestinalnog trakta ili uterusa. Dodatno, mogu biti djelotvorni protiv bolesti jetre, multiple skleroze, kardiovaskularnih bolesti, npr. arteroskleroze, kongestivnih srčanih zakazivanja, miokardijalnog infarkta; neurodegenerativnih bolesti, npr. Parkinsonova i Alzheimerova bolest, epilepsija, septički šok npr. kao anti-hipovolemički i/ili anti-hipotenzivni agensi, glavobolje, uključujući opću glavobolju, migrenu, uključujući profilaktičko i akutno korištenje, trauma glave, raka, scpsc, gingivitis, osteoporozu, benigne prostatske hiperplazije i hiperaktivnog mjehura. Životinjski modeli ovih bolesti i stanja su općenito dobro poznati struci i mogu biti pogodni za evaluaciju spojeva predmetnog izuma za njihova potencijalna korištenja. Najzad, spojevi predmetnog izuma su također korisni kao oruđa za istraživanje (*in vivo* i *in vitro*).

60

Spojevi ovog izuma su korisni u liječenju boli i upala davanjem tableta, pilula, ili kapsula, koje sadržavaju, na primjer, po 0.1mg, 0.5mg, 1mg, 3mg, 5mg, 10mg, 25mg, 50mg, 100mg, 125mg, 250mg, ili 500mg spoja ovog izuma, jednom svaka tri do četiri sata, jednom, dva puta ili tri puta dnevno, ili (u formulaciji sa produženim otpuštanjem) jednom, dva puta ili tri puta tjedno.

65

5

10

Spojevi djelotvorni u liječenju ili prevenciji boli uključujući, na primjer bolove kosti i zglobova (osteoartritis), repetitivne motoričke boli, bolovi zubi, bol raka, mijofacijska bol (ozljeda mišića, fibromialgija), perioperativna bol (opća kirurgija, ginekologija) i kronična bol davanjem tableta, pilula, ili kapsula, koje sadržavaju, na primjer po 0.1mg, 0.5mg, 1mg, 3mg, 5mg, 10mg, 25mg, 50mg, 100mg, 125mg, 250mg, ili 500mg spoja ovog izuma, jednom svaka tri do četiri sata, jednom, dva puta ili tri puta dnevno, ili (u formulaciji sa produženim otpuštanjem) jednom, dva puta ili tri puta tjedno.

15

Specifičnije, upalna bol kao na primjer, upalna bolest dišnih puteva (kronična opstruktivna pulmonalna bolest) djelotvorno se liječi spojevima ovog izuma davanjem tableta, pilula, ili kapsula koje sadržavaju, na primjer po 0.1mg, 0.5mg, 1mg, 3mg, 5mg, 10mg, 25mg, 50mg, 100mg, 125mg, 250mg, ili 500mg spoja ovog izuma jednom svaka tri do četiri sata, jednom, dva puta ili tri puta dnevno, ili (u formulaciji sa produženim otpuštanjem) jednom, dva puta ili tri puta tjedno.

20

Nadalje, spojevi ovog izuma mogu dodatno biti korišteni u liječenju astme, upalne crijevne bolesti, rinitisa, pankreatitisa, cistitisa (intersticijski cistitis), uveitisa, upalnih poremećaja kože, reumatskih artritisnih edema koji rezultiraju iz trauma vezanih za opekline, iščašenja ili lomove, davanjem tableta, pilula, ili kapsula koji sadržavaju, na primjer po 0.1mg, 0.5mg, 1mg, 3mg, 5mg, 10mg, 25mg, 50mg, 100mg, 125mg, 250mg, ili 500mg spoja ovog izuma, jednom svaka tri do četiri sata, jednom, dva puta ili tri puta dnevno, ili (u formulaciji sa produženim otpuštanjem) jednom, dva puta ili tri puta tjedno.

25

30

Mogu biti korišteni nakon kirurških intervencija (npr. kao post-operativni analgetici) i u liječenju upalne boli različitog podrijetla (npr. osteoartritis, reumatski artritis, reumatska bolest, teno-sinovitisni, giht) kao i za tretiranje boli vezane sa anginu, menstruaciju ili rak, davanjem tableta, pilula, ili kapsula koje sadržavaju, na primjer po 0.1mg, 0.5mg, 1mg, 3mg, 5mg, 10mg, 25mg, 50mg, 100mg, 125mg, 250mg, ili 500mg spoja ovog izuma, jednom svaka tri do četiri sata, jednom, dva puta ili tri puta dnevno, ili (u formulaciji sa produženim otpuštanjem) jednom, dva puta ili tri puta tjedno.

35

Mogu biti korišteni u liječenju dijabetičke vaskulopatije, post kapilarne rezistencije ili dijabetičkih simptoma vezanih sa inzulinitisom (npr. hiperglikemija, diureza, proteinurija i povećana ekskrecija nitrata i kalikreina u urinu) davanjem tableta, pilula, ili kapsula koje sadržavaju, na primjer po 0.1mg, 0.5mg, 1mg, 3mg, 5mg, 10mg, 25mg, 50mg, 100mg, 125mg, 250mg, ili 500mg spoja ovog izuma jednom svaka tri do četiri sata, jednom, dva puta ili tri puta dnevno, ili (u formulaciji sa produženim otpuštanjem) jednom, dva puta ili tri puta tjedno.

40

Mogu biti korišteni u liječenju upalnih poremećaja kože, kao npr. psorijazni ekcem, davanjem tableta, pilula, ili kapsula koje sadržavaju, na primjer po 0.1mg, 0.5mg, 1mg, 3mg, 5mg, 10mg, 25mg, 50mg, 100mg, 125mg, 250mg, ili 500mg spoja ovog izuma, jednom svaka tri do četiri sata, jednom, dva puta ili tri puta dnevno, ili (u formulaciji sa produženim otpuštanjem) jednom, dva puta ili tri puta tjedno.

45

Mogu biti korišteni kao relaksansi glatkih mišića za tretiranje spazama gastrointestinalnog trakta ili uterusa ili u terapiji Crohnove bolesti, ulcerativnog kolitisa ili pankreatitisa, davanjem tableta, pilula, ili kapsula koje sadržavaju, na primjer po 0.1mg, 0.5mg, 1mg, 3mg, 5mg, 10mg, 25mg, 50mg, 100mg, 125mg, 250mg, ili 500mg spoja ovog izuma, jednom svaka tri do četiri sata, jednom, dva puta ili tri puta dnevno, ili (u formulaciji sa produženim otpuštanjem) jednom, dva puta ili tri puta tjedno.

50

Takvi spojevi mogu biti korišteni terapijski u liječenju hipereaktivnih zračnih puteva i u liječenju upalnih događaja vezanih za bolesti dišnih puteva npr. astma, te za kontrolu, restrikciju ili reverznu hipereaktivnost zračnih puteva kod astme, davanjem tableta, pilula, ili kapsula koje sadržavaju, na primjer po 0.1mg, 0.5mg, 1mg, 3mg, 5mg, 10mg, 25mg, 50mg, 100mg, 125mg, 250mg, ili 500mg spoja ovog izuma, jednom svaka tri do četiri sata, jednom, dva puta ili tri puta dnevno, ili (u formulaciji sa produženim otpuštanjem) jednom, dva puta ili tri puta tjedno.

55

60

Mogu biti korišteni u liječenju intrinzične i ekstrinzične astme uključujući alergijsku astmu (atopičku ili ne-atopičku) kao i vježbom-induciranu bronkokonstrikciju, astmu izazvanu poslom, viralno ili bakterijski pojačanu astmu, druge ne-alergijske astme i "sindroma teškog disanja kod djece" davanjem tableta, pilula, ili kapsula koje sadržavaju, na primjer po 0.1mg, 0.5mg, 1mg, 3mg, 5mg, 10mg, 25mg, 50mg, 100mg, 125mg, 250mg, ili 500mg spoja ovog izuma jednom svaka tri do četiri sata, jednom, dva puta ili tri puta dnevno, ili (u formulaciji sa produženim otpuštanjem) jednom, dva puta ili tri puta tjedno.

65

Mogu također biti djelotvorni protiv pneumokonioze, uključujući aluminozu, antrakozu, azbestozu, kalikozu, ptilozu, siderozu, silikozu, tabakozu i bisionozu, kao i sindrom respiratornog distresa kod odraslih, kroničnu opstruktivnu pulmonalnu bolest, bronhitis, alergijski rinitis, i vazomotorni rinitis, davanjem tableta, pilula, ili kapsula koje sadržavaju, na primjer po 0.1mg, 0.5mg, 1mg, 3mg, 5mg, 10mg, 25mg, 50mg, 100mg, 125mg, 250mg, ili 500mg spoja ovog izuma jednom svaka tri do četiri sata, jednom, dva puta ili tri puta dnevno, ili (u formulaciji sa produženim otpuštanjem) jednom, dva puta ili tri puta tjedno.

5

Dodatno, mogu biti djelotvorni protiv bolesti jetre, multiple skleroze, arteroskleroze, Alzheimerove bolesti, septičkog šoka npr. kao anti-hipovolemički i/ili anti-hipotenzivni agensi, cerebralni edem, glavobolje uključujući opću glavobolju, migrene uključujući profilaktičko i akutno korištenje, traume glave, sindrom iritabilnog crijeva i nefritis, davanjem tableta, pilula, ili kapsula koje sadržavaju, na primjer po 0.1mg, 0.5mg, 1mg, 3mg, 5mg, 10mg, 25mg, 50mg, 100mg, 125mg, 250mg, ili 500mg spoja ovog izuma jednom svaka tri do četiri sata, jednom, dva puta ili tri puta dnevno, ili (u formulaciji sa produženim otpuštanjem) jednom, dva puta ili tri puta tjedno.

10

Kombinirane terapije

Spojevi formule I mogu biti korišteni u kombinaciji sa drugim lijekovima, koji su korišteni u liječenju/prevenaciji/potiskivanju ili poboljšavanju bolesti ili stanja za koje su spojevi formule I korisni. Takvi drugi lijekovi mogu se davati, putem i u količini koja se obično koristi, istovremeno ili sekvencijalno sa spojem formule I. Kada se spoj formule I koristi istovremeno sa jednim ili više drugih lijekova, farmaceutski pripravak koji sadrži takve druge lijekove uz spoj formule I je poželjan. Sukladno tome, farmaceutski pripravnici predmetnog izuma uključuju one koji također sadržavaju jedan ili više drugih aktivnih sastojaka, uz spoj formule I. Primjeri drugih aktivnih sastojaka koji mogu biti kombinirani sa spojem formule I, ili davani odvojeno, ili u samom farmaceutskom pripravku, uključuju, ali se ne ograničavaju na:

20

(1) morfij i druge opijate agoniste receptora, uključujući propoksifen (Darvon); (2) ne-steroidne antiupalne lijekove (NSAID) uključujući COX-2 inhibitore, kao npr. derivate propionske kiseline (alminoprofen, benoksaprofen, bucloksička kiselina, carprofen, fenbufen, fenoprofen, fluprofen, flurbiprofen, ibuprofen, indoprofen, ketoprofen, mioprofen, naproksen, oksaprozin, pirprofen, pranoprofen, suprofen, tiaprofenička kiselina i tioksaprofen), derivate octene kiseline (indometacin, acemetacin, alklofenak, klidanak, diklofenak, fenklofenak, fenklozik kiseline, fentiazak, furofenak, ibufenak, isoksepak, okspinak, sulindak, tiopinak, tolmetin, zidometacin, i zomepirak), derivate fenamičke kiseline (flufenamička kiselina, meclofenamička kiselina, mefenamička kiselina, niflumička kiselina i tolfenamička kiselina), derivati bifenilkarboksilne kiseline (diflunisal i flufenisal), oksicami (isoksicam, piroksicam, sudoksicam i tenoksicam), salicilati (acetil salicilna kiselina, sulfasalazin) i pirazoloni (apazone, bezpipirilon, feprazon, mofebutazon, oksifenbutazon, fenilbutazon), i coksibi (celecoxib, valedoksib, rofecoksib i etorikoksib); (3) kortikosteroidi kao npr. betametazon, budesonid, kortizon, deksametazon, hidrokortizon, metilprednizolon, prednizolon, prednizon i triamkinolon; (4) antagonisti histamin H1 receptora kao npr. bromofeniramin, klorfeniramin, deksklorfeniramin, triprolidin, clemastin, difenhidramin, difenilpiralin, tripeleminamin, hidroksizin, metdilazin, prometazin, trimetoprim, azatadin, ciproheptadin, antazolin, feniramin pirilamin, astemizol, terfenadin, loratadin, cetirizin, desloratadin, fegzofenadin i levocetirizin; (5) antagonisti histamin H2 receptor kao npr. cimetidin, famotidin i ranitidin; (6) inhibitori protonske pumpe, kao npr. omeprazol, pantoprazol i esomeprazol; (7) leukotrien antagonisti i inhibitori 5-lipoksigenaze kao npr. zafirlukast, montelukast, pranlukast i zileuton; (8) lijekovi korišteni za anginu, miokardijalnu ishemiju, uključujući nitrate kao npr. nitroglicerina i izosorbid nitrate, beta blokatore kao npr. atenolol, metoprolol, propranolol, acebutolol, betaxolol, bisoprolol, carteolol, labetalol, nadolol, oksiprenolol, penbutolol, pindolol, sotalol i timolol, i kalcij blokatore kanala kao npr. diltiazam, verapamil, nifedipin, bepridil, felodipin, flunarizin, isradipin, nicardipin i nimodipin; (9) lijekovi za inkontinenciju, kao npr. antimuscarinici, npr., tolterodin i oksibutin; (10) gastrointestinalni antispazmodici (kao npr. atropin, skopolamin, dicyklomin, antimuscarinici, kao i difenoksilat); relaksansi skeletnih mišića (ciklobenzaprin, carizoprodol, klorfenesin, klorzoksazon, metaksalon, metokarbamol, baclofen, dantrolen, diazepam, ili orfenadrin); (11) lijekovi protiv gihta kao npr. alopurinol, probenecid i colchicin; (12) lijekovi za reumatski artritis kao npr. metotreksat, auranofin, aurotioglukoza i zlato natrij tiomalat; (13) lijekovi za osteoporozu, kao npr. alendronat i raloksifen; dekongestanti kao npr. pseudoefedrin i fenilpropanolamin; (14) lokalni anestetici; (15) anti-herpes lijekovi kao npr. aciklovir, valaciklovir i famciklovir; i (15) anti-emetici kao npr. ondansetron i granisetron.

40

45

50

BIOLOŠKA PROCJENA

PROCJENA AFINITETA ODABRANIH SPOJEVA NA VEZIVANJE ZA BRADIKININ B1 ILI B2 RECEPTORE

Testovi vezivanja radioliganda su izvođeni koristeći membrane iz CHO stanica da stabilno ekspresira ljudski, zečji, štakorov, ili pseći B1 receptor ili CHO stanice da ekspresira ljudski B2 receptor. Za sve receptorske vrste, stanice su sakupljene iz tkivica kultura u PBS/1mM EDTA i centrifugirane 1000xg tijekom 10 minuta. Peleti stanica su homogenizirani sa politronom u ledeno hladnoj 20mM HEPES, 1mM EDTA, pH 7.4 (pufer za lizu) i centrifugirane na 20,000xg tijekom 20 minuta. Membranski peleti su rehomogenizirani u puferu za liziranje, centrifugirani ponovno na 20,000xg i finalni peleti su re-otopljeni na 5mg protein/ml u testnom puferu (120mM NaCl, 5mM KCl, 20mM HEPES, pH 7.4) suplementirane sa 1% BSA i zamrznute na -80°C.

60

Na dan testa, membrane su centrifugirane 14,000xg tijekom 5 minuta i ponovno otopljene do željene koncentracije proteina u testnom puferu, koji sadržavaju 100nM enalaprilat, 140µg/mL bacitracin i 0.1% BSA. 3H-des-arg10, leu9 kallidin je radioligand korišten za ljudske i zečje B1 receptore, 3H-des-arg10 kallidin je korišten za štakorov i pseći B1 receptor, a 3H-bradikinin je korišten za obilježavanje ljudskog B2 receptora.

65

5 Za sve testove, spojevi su otopljeni iz DMSO zaliha otopine sa 4μL dodano u testne epruvete za finalnu DMSO koncentraciju od 2%. Ovo je praćeno dodavanjem 100μL radioliganda i 100μL membranske suspenzije. Nespecifično vezivanje za B1 receptor je određeno koristeći 1μM des-arg10 kallidin i ne-specifično vezivanje za B2 receptor je određeno sa 1μM bradikininom. Epruvete su inkubirane na sobnoj temperaturi (22°C) 60 minuta, praćeno filtracijom, koristeći Tomtec sistem za sakupljanje s 96-jažica. Radioaktivnost zadržana na filteru je brojana, koristeći Wallac Beta-plate scintilacijski brojač.

Spojevi ovog izuma imaju afinitet za B1 receptor u gornjem testu, kako je pokazano rezultatima manjim od 5μM. Poželjno je da rezultati testa budu manje od 1μM, još bolje da rezultati budu manje od 0.5μM. Nadalje je poželjno da spojevi ovog izuma imaju afinitet za bradikinin B1 receptor u odnosu na bradikinin B2 receptor; još bolje, afinitet za B1 receptor jest najmanje 10 puta, a poželjno preko 100 puta više nego za B2 receptor.

Test za Bradikinin B1 antagoniste

20 B1 agonist-inducirana kalcij mobilizacija je praćena, koristeći Fluorescence Imaging Plate Reader (FLIPR). CHO stanice ekspresiraju B1 receptor u pločicama sa 96 ili 384 jažica i ostavljeni su da se inkubiraju u Iscove modificiranom DMEM preko noći. Jažice su isprane dva puta fiziološkom puferiranom slanom otopinom i zatim inkubirane sa 4μM Fluo-3 jedan sat, na 37°C. Pločice su zatim isprane dva puta sa puferiranom slanom otopinom i dodano je 100μL pufera u svaku jažicu. Ploče su stavljene u FLIPR i ostavljene da se izjednače dvije minute. Testni spoj je zatim dodan u 50μl volumena, praćeno pet minuta kasnije s 50μl agonista (des-arg¹⁰ kallidin). Pikovi relativne fluorescencije u odsutnosti i nazočnosti antagonista su korišteni da se izračuna stupanj inhibicije odgovora B1 receptor agonista testnog spoja. Osam do deset koncentracija testnog spoja su tipično evaluirane da se dobije krivulja inhibicije i odrede IC₅₀ vrijednosti, koristeći nelinearnu regresijsku interpolacijsku krivulju s četiri parametra.

Test za bradikinin inverzne agoniste

30 Aktivnost inverznih agonista na ljudskom B1 receptoru je procijenjena koristeći tranzitno transfektirane HEK293 stanice. Dan nakon transfekcije stanica, tikvice su obilježene preko noći sa 6μCi/ml [³H]myo-inositolom. Na dan testa, medij je uklonjen i vezane stanice su nježno isprane sa 2x20ml od fosfat-puferirane slane otopine. Test pufer (HEPES puferirana fiziološka sol, pH 7.4) je dodana i stanice su odvojene lupanjem po tikvici. Stanice su centrifugirane na 800xg pet minuta i ponovno otopljene na 1x10⁶ stanica/ml u testnom puferu, dopunjenom sa 10mM litij klorida. Nakon 10 minuta na sobnoj temperaturi, pola ml alikvota su distribuirane u epruvete, koje sadržavaju testni spoj ili nosač. Nakon dodatna 10 minuta epruvete su prebačene u 37°C vodenu kupelj tijekom 30 minuta. Inkubacija je završena dodavanjem 12% otopine perklorne kiseline i epruvete su stavljene na led 30 minuta. Kiseline je zatim neutralizirana sa KOH i epruvete centrifugirane do precipitacije peletnog materijala. [³H]Inositol monofosfat forma je dobivena standardnim kromatografskim tehnikama ionske izmjene i kvantificirana brojanjem scintilacije tekućine. Aktivnost inverznih agonista je određena stupnjem na koji je testni spoj reducirao na bazalni nivo (stanice inkubirane sa nosačem) [³H]inositol monofosfat akumulacije.

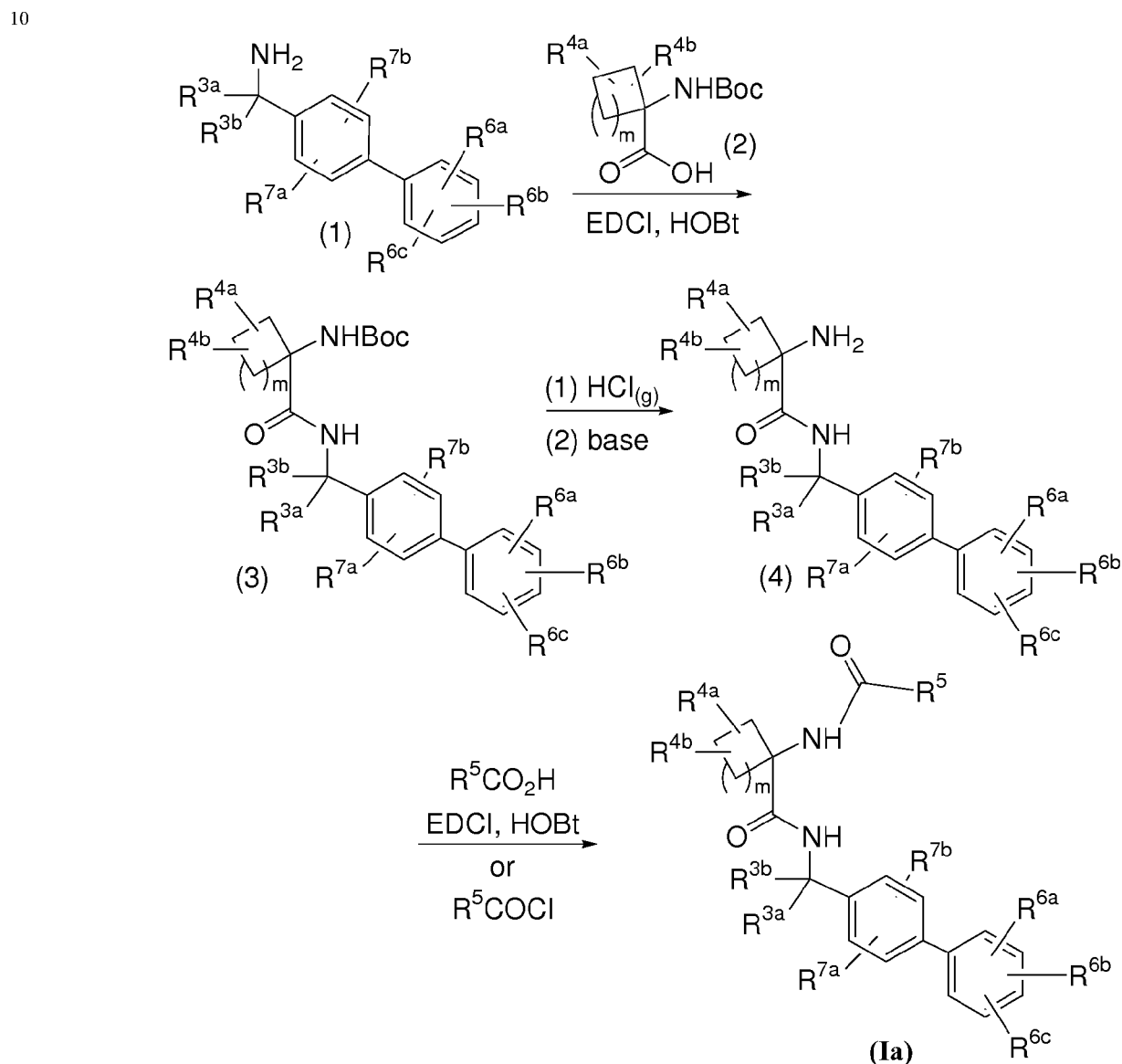
Korištene kratice

45 Sljedeće kratice imaju navedena značenja, ukoliko nije drugačije naznačeno u specifikaciji:

BOC (boc)	t-butiloksikarbonil
DCM	diklorometan
DMF	dimetilformamid
50 DMSO	dimetil sulfoksid
EDC ili EDCI	1-(3-dimetilaminopropil)3-etilkarbodiimid HCl
eq.	ekvivalent(i)
ES (ili ESI) - MS	ionizacija elektronom spreja – spektroskopija masa
Et	etil
55 EtOAc	etil acetat
EtOH	etanol
FAB-MS	brzo atomsko bombardiranje-spektroskopija masa
HOBt	1-hidroksibenzotriazol hidrat
HPLC	tekuća visoko tlačna kromatografija
60 LCMS	Tekuća kromatografija/spektroskopija masa
LHMDs	litij bis(trimetilsilil)amid
Me	Metil
MeOH	Metanol
MHz	Megaherc
65 MeCl	Mesil klorid
NEt ₃	Trietilamin
NMR	nuklearna magnetska rezonancija

- 5 TFA trifluorooctena kiselina
THF tetrahidrofuran

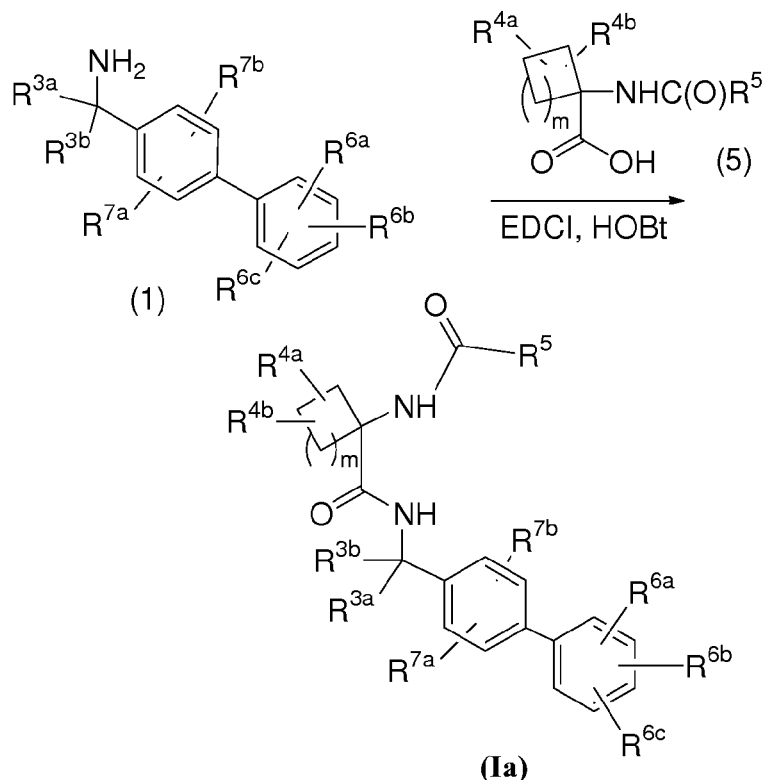
Spojevi formule I mogu biti pripremljeni prema sljedeće ilustrativnim shemama.
SHEMA 1



- 15 U shemi 1, spoj (Ia) je asembliran kupliranjem biarilmetanamin derivata (1) u zaštićenoj aminocikloalkanskoj kiselini (2) koristeći standardne kombinacije reagensija peptidnog kupliranja, kao npr. EDCI/HOBt, u prikladnom otapalu, kao npr. THF, da se dobije (3). Boc zaštitna grupa je zatim uklonjena djelovanjem kiseline, kao HCl, u prikladnom otapalu, kao MeOH, da se dobije amonijeva sol iz koje derivat slobodne baze (4) može biti dobiven, koristeći prikladnu bazu, kao npr. amonij i prikladna otapala, kao npr. kloroform. Ovaj amin derivat (4) je zatim reagiran sa karboksilnom kiselinom ili ekvivalentom karboksilne kiseline, da se dobije naslovni spoj (Ia). Alternativno, kiselina-sol iz (4) može biti korištena u konačnoj reakciji, da se dobije naslovni spoj (Ia) dodavanjem prikladne baze kao npr. trietilamina .

- 20 Alternativno, spoj (Ia) može biti asembliran kupliranjem biarilmetanamin derivata (1), sa aciliranom aminocikloalkanskom kiselinom (5) kako je prikazano u Shemi 1a.

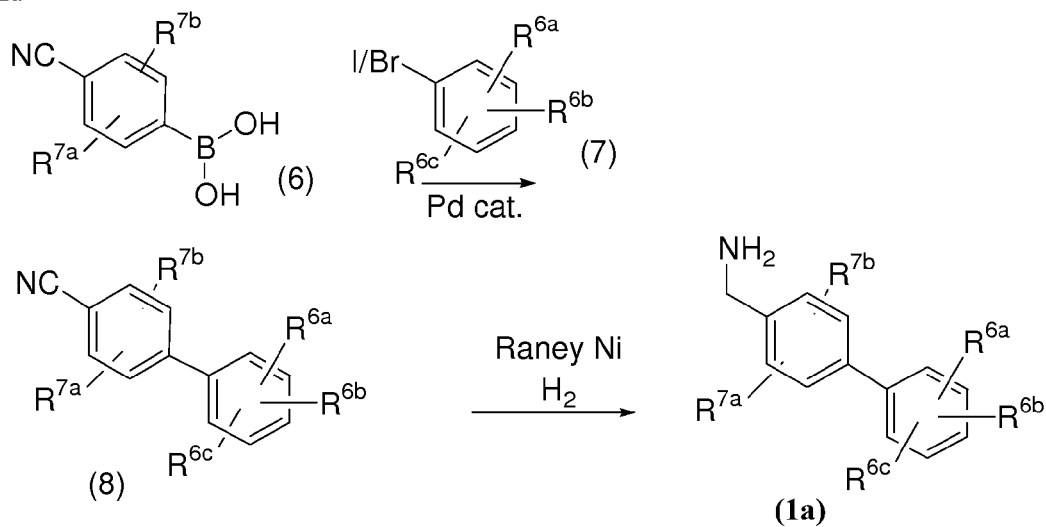
5 SHEMA 1A



Određen broj sintetskih strategija mogu biti korištene da se assemblira međuprodukt biarilmetanamin derivata (1) kako je prikazano u shemama 2a-2c.

10

SHEMA 2a



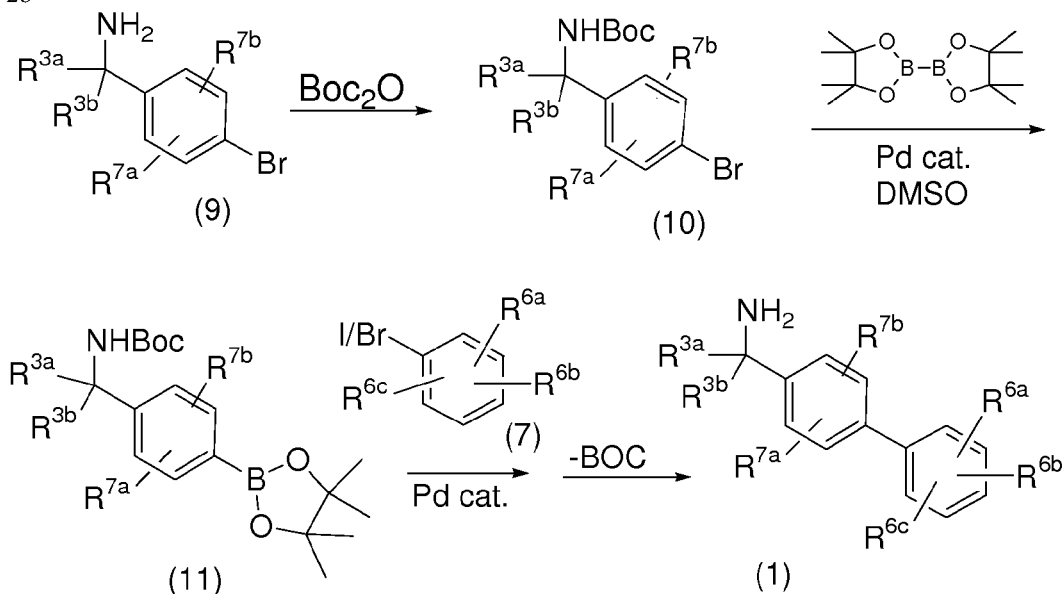
U Shemi 2a, cijanobiaril derivat (8) je asembliran koristeći Suzuki reakciju između aromatskog derivata boronske kiseline (6), ili prikladni boron ester derivat, te aromatskog halida (7) u nazočnosti triarilfosfina, kao što je trifenilfosfin i metalnog katalizatora, kao paladij acetat. Rezultirajući cijano biaril međuprodukt (8) je zatim katalitički reduciran do odgovarajućeg amin biaril derivata (1a) koristeći vodik i metal, kao npr. Raney Ni, u prikladnom otapalu.

15

Alternativno, kako je prikazano u shemi 2b, metanamin derivat (9), nakon primarne aminske zaštite sa prikladnom zaštitnom grupom, kao npr. Boc, je elaboriran u pinakol boron ester (11) koristeći paladij katalizator u prikladnom otapalu, kao dimetil sulfoksid. Ovaj boron ester (11) je kupliran u aril halid derivat (7) koristeći Suzuki reakcijska uvjete da se dobije (1).

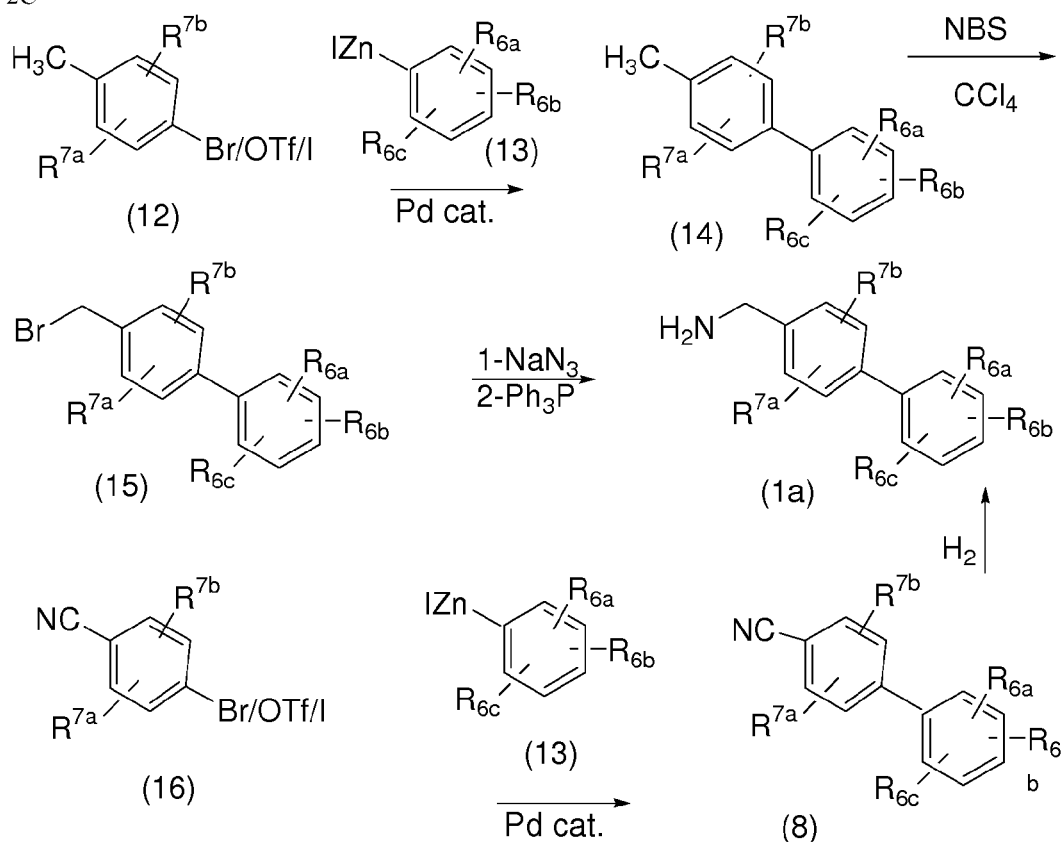
20

5 SHEMA 2b



10 Treća metoda za pripremu biarilmetanamin derivata je prikazana u shemi 2c. Biaril dio (14) je prvo asembliran koristeći paladij katalizirano kupliranje (12) sa aril cink spojem (13) kako je prikazano. Metil grupa biarila (14) je zatim elaborirana prema sekvenci u tri koraka halogenacije, nukleofilnim izmještanjem halogena azidom, te redukcijom, da se dobije odgovarajući amin međuprodukt (1a). Alternativno, biarilmetanamin (1a) može također biti pripremljen počevši od arilkarbonitrila (16) i aril cink spoja (13) kako je prethodno pojašnjeno. Rezultirajući biarilkarbonitril (8) je zatim reduciran koristeći vodik, da se dobije (1a).

15 SHEMA 2C

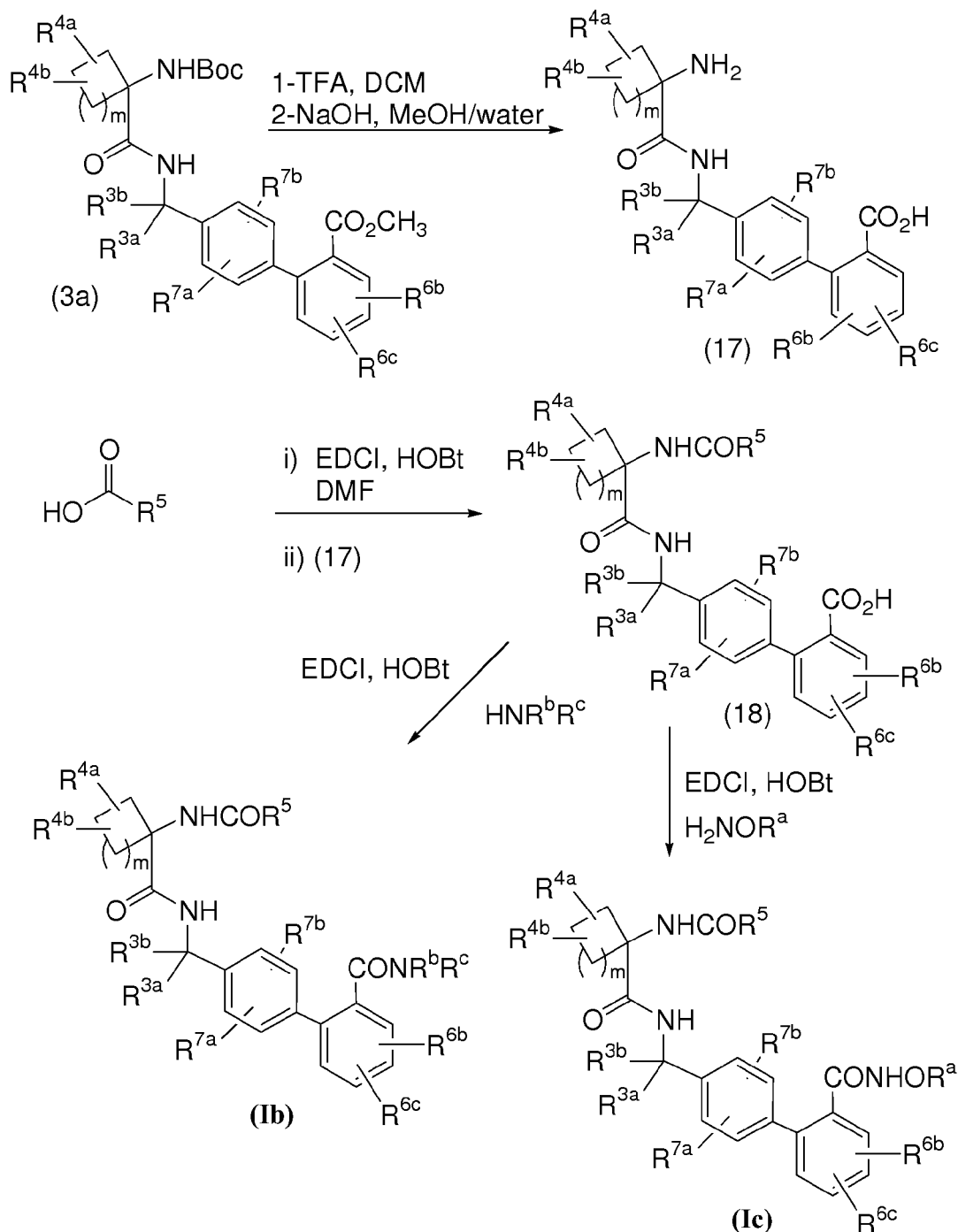


20 Poznato je stručnjacima da funkcionalna grupa može biti korištena interkonverzijom, da se dobiju razni spojevi formule I. Kako je prikazano u shemi 3, derivat (3a) je bis-deprotektiran, prvo djelovanjem jake kiseline, kao TFA, i zatim alkalnom hidrolizom, u pogodnoj smjesi vode i organskog otapala, kao metanola, na temperaturi između 25 i 100 °C, da

- 5 se dobije derivat amino kiseline (17). Prije aktivacije karboksilne kiseline ($R^5\text{COOH}$) sa prikladnim setom reagensa za peptidno kupliranje, kao EDCI/HOBt, formira 'aktivni ester' koji zatim reagira sa derivatom amino kiseline (17) da se dobije (18). Drugi spoj može ili reagirati sa aminima (HNR^bR^c) ili alkiloksi aminima (H_2NOR^a) pod djelovanjem prikladnog seta reagensa za peptidno kupliranje, kao što je EDCI/HOBt, da se dobiju zahtjevani spojevi (Ib) i (Ic), respektivno.

10

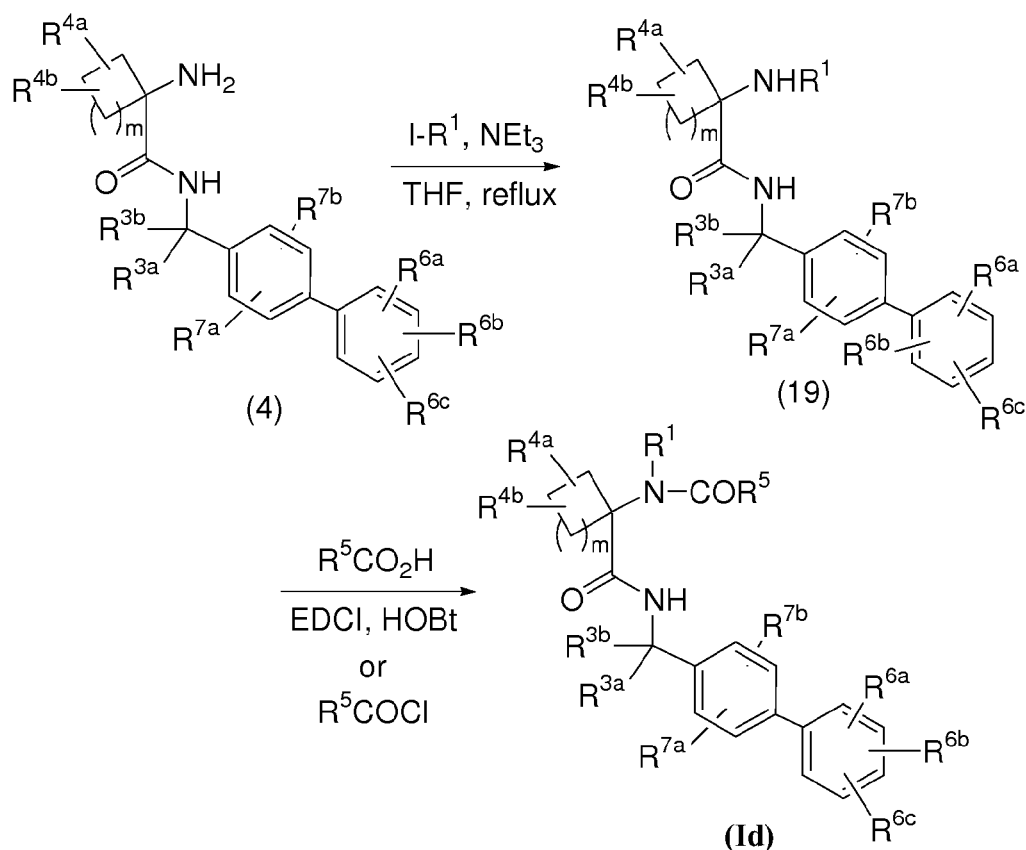
SHEMA 3



- 15 N-alkilacija je prikazana u shemi 4. Amin (4) je alkiliran sa suviškom alkil jodida (I-R^1) u prikladnom otapalu, kao THF, u nazočnosti kiseline "čistača", kao trietilamina, pri povišenim temperaturama, da se dobije (19), zajedno sa bis-alkiliranim materijalom. Sekundarni amin (19) je zatim konvertiran u naslovni spoj reagiranjem sa karboksilnom kiselinom ili ekvivalentom karboksilne kiseline, da se dobije (Id).

20

5 SHEMA 4

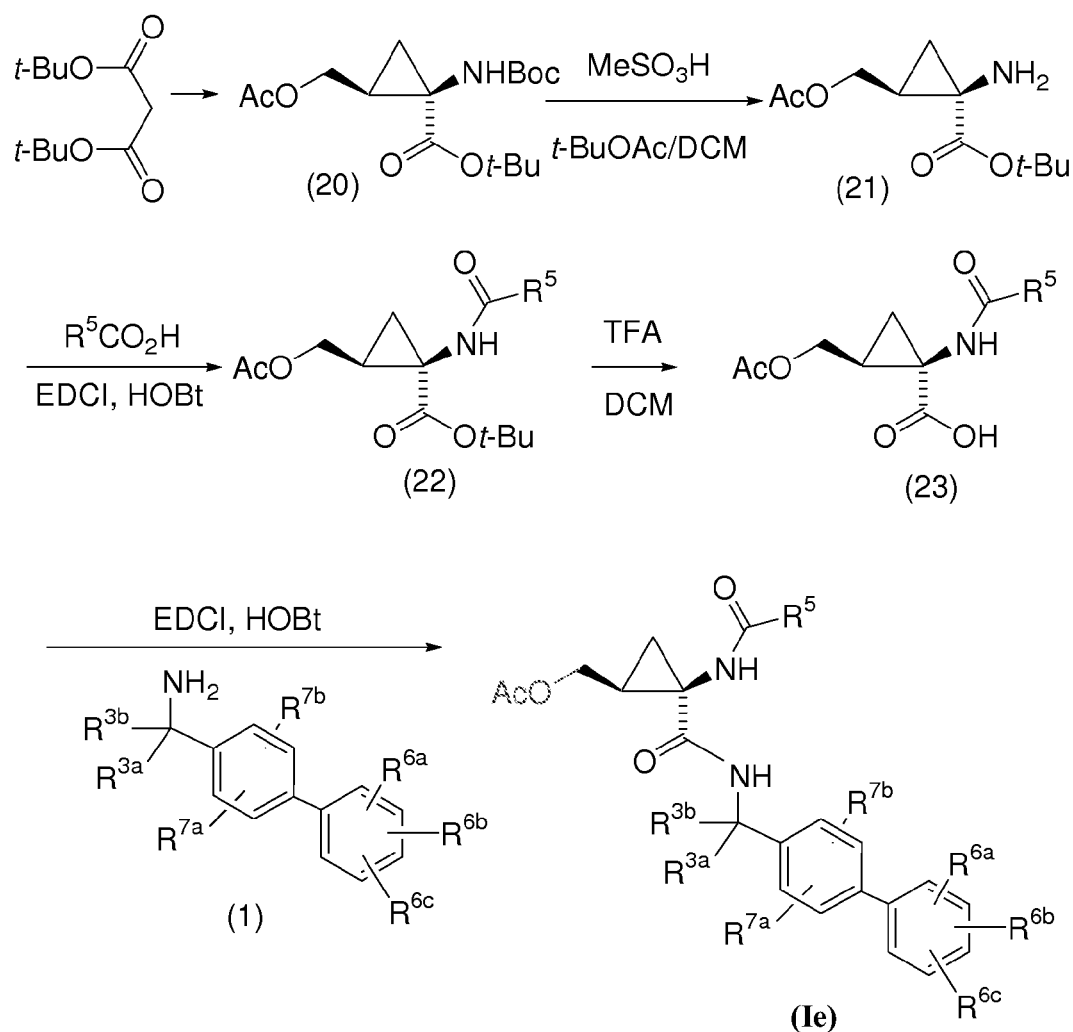


10 Priprava spojeva formule I s 1,2-cis- ili 1,2-trans-ciklopropil dijelom je prikazana u shemama 5 i 6. Prema poznatom postupku (K. Burgess i dr., *J. Org. Chem.*, 57:5931-5936(1992)), di-*tert*-butil malonat je elaboriran u derivat (20). N-Boc grupa je uklonjena, koristeći metan sulfonsku kiselinu, prema L. S. Lin i dr. *Tetrahedron Lett.*, 41:7013-7016(2000) da se dobije amin (21). Amin je pušten da reagira sa karboksilnom kiselinom ili ekvivalentom karboksilne kiseline pod prikladnim uvjetima za kupliranje peptida, da se dobije (22). *Terc*-butil ester je zatim cijepan sa kiselinom, kao TFA, u prikladnom otapalu, kao DCM, da se dobije kiselina (23). Biarilmetanamin (1) je zatim kupliran sa kiselinom (23) koristeći prikladan set reagensa za peptidno kupliranje, kao EDCI/HOBt, da se dobije naslovni spoj (Ie). Daljnjom elaboracijom (Ie) mogu se dobiti dodatni spojevi formule I koristeći postupke dobro poznate stručnjacima. Na primjer, acetil grupa može biti uklonjena hidrolizom, da se dobije odgovarajući alkohol; alkohol može biti konvertiran u odgovarajući sulfonat tretiranjem sulfonil kloridom, a sulfonat može biti konvertiran u odgovarajući halid, tretiranjem sa izvorom halida. Ove i druge funkcionalne transformacije, da se dobiju spojevi formule I, su opisani u tipičnim udžbenicima organske kemije, kao npr. March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th Ed., John Wiley & Sons, 2000.

15

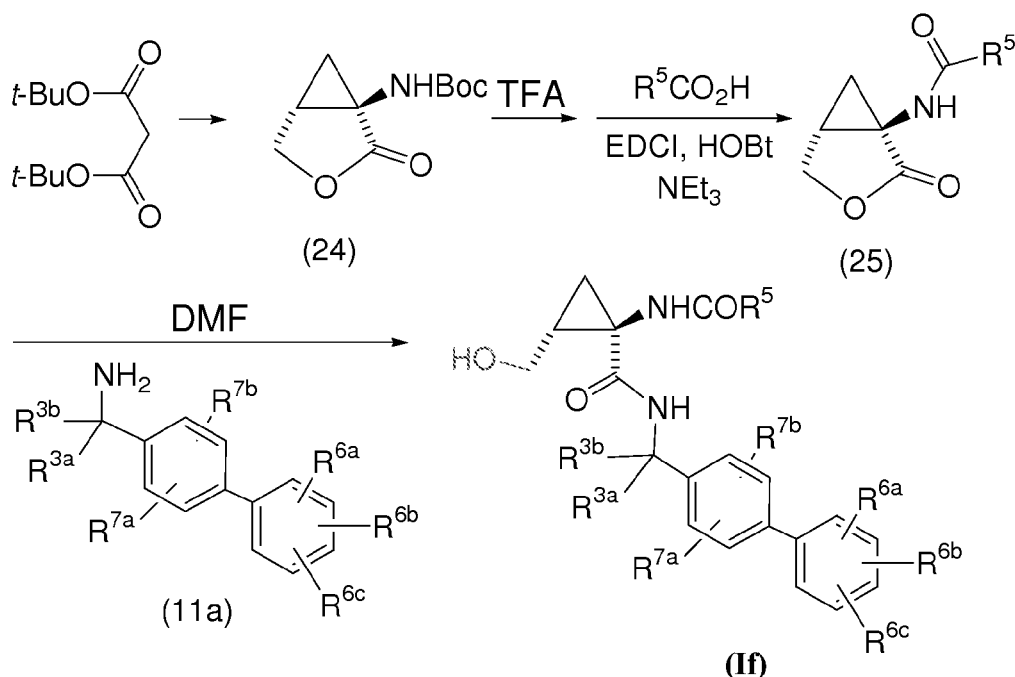
20

5 SHEMA 5



U shemi 6, prema poznatim postupcima (K. Burgess i dr., *J. Org. Chem.*, **57**:5931-5936(1992)), di-*tert*-butil malonat je elaboriran u derivat (24). N-Boc grupa je uklonjena koristeći kiselinu, kao TFA, u prikladnom otapalu, kao DCM. Amin je ostavljen da reagira sa karboksilnom kiselinom ili ekvivalentom karboksilne kiseline, pod prikladnim stanjem za peptidno kupliranje, kao EDCI/HOBt/ NEt_3 da se dobije (25). Biarilmetanamin (1), je zatim ostavljen da otvori lakton (25) u prikladnom aprotskom otapalu, kao DMF, na temperaturi između 20 i 100 °C, da se dobije naslovni spoj (Ie). Nadalje elaboracijom (Ie) mogu biti dobiveni dodatni naslovni spojevi, koristeći postupke dobro poznate stručnjacima, kako je prethodno pojašnjeno.

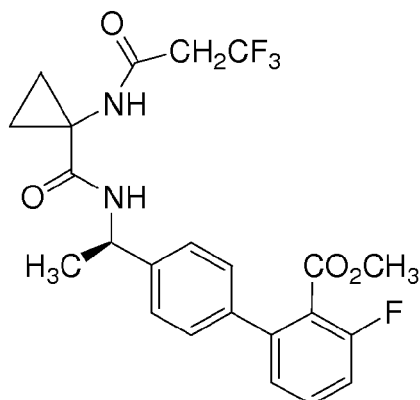
5 SHEMA 6



10 Sljedeći primjeri su dati radi ilustracije izuma, bez ograničavanja izuma na pojedinosti u ovim primjerima. Spojevi su imenovani koristeći: ACD/Name version 4.53 (Advanced Chemistry Development Inc. © 1994-2000). Adresa: 90 Adelaide Street West, Toronto, Ontario, M5H 3V9, Canada.

PRIMJER 1

15 metil 3-fluoro-4'-{(1R)-1-[(1-[(3,3,3-trifluoropropanoil)amino]ciklopropil} karbonil)amino]etil}-1,1'-bifenil-2-karboksilat



Komercijalno raspoloživi (1R)-1-(4-bromofenil)etanamin je Boc zaštićen, koristeći standardne postupke poznate stručnjacima, da se dobije *tert*-butil (1R)-1-(4-bromofenil)etilkarbamata.

20 U otopinu *tert*-butil (1R)-1-(4-bromofenil)etilkarbamata (7.6 g, 25.3 mmol) u DMSO (20 mL) je dodan bis(pinakolato)diboron (7.07 g, 27.9 mmol), dikloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]paladij (II) diklorometan adukt (2.06 g, 2.53 mmol), i kalij acetat (7.45 g, 76.0 mmol) na sobnoj temperaturi pod N₂. Rezultirajuća smjesa je zagrijavana na 80 °C tijekom 1 sata. Reakcija je gašena dodavanjem EtOAc i filtrirana kroz celit. Organski ekstrakt je ispran vodom tri puta, zasićenom NaCl, osušen preko MgSO₄, filtriran i ukoncentriran pod vakuumom. Ostatak je
25 pročišćen na silika gelu eluiran sa 0-20% etil acetata u heksanu, da se dobije *tert*-butil (1R)-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)fenil]etilkarbamata, kao bistro svjetlo žuto ulje sa ionskom masom (ES⁺) 333.

30 U mješanu otopinu *tert*-butil (1R)-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)fenil]etilkarbamata (1.0 g, 2.9 mmol) i metil 2-fluoro-6-iodobenzoata (1.2 g, 4.32 mmol) u 25 mL 5:1 THF:voda smjesi, dodan je kalij karbonat (1.2 g, 8.64 mmol), tri-*o*-tolilfosfin (350 mg, 1.15 mmol) i na kraju paladij acetat (65 mg, 0.29 mmol). Reakcijska posuda je zatim zapečaćena i stavljena u 90 °C uljnu kupelj, za mješanje i zagrijavanje preko noći. Nakon oko 18 sati, reakcijska smjesa je ohlađena do sobne temperature i zatim razrijeđena sa EtOAc. Organske faze su isprane slanom otopinom (x4),

osušene preko natrij sulfata, filtrirane i ukoncentrirane pod reduciranim tlakom, da se dobije ulje. Ovo ulje je kromatografirano sa silika gel kromatografijom eluirano sa 10-60% EtOAc u heksanima, da se dobije metil 4'-{(1R)-1-[(*tert*-butoksikarbonil)amino]etil}-3-fluoro-1,1'-bifenil-2-karboksilat (205 mg), nađeno da je čist po LC/MS i proton NMR.

Metil 4'-{(1R)-1-[(*tert*-butoksikarbonil)amino]etil}-3-fluoro-1,1'-bifenil-2-karboksilat (205 mg, 0.60 mmol) otopljen u MeOH (15 mL) je ohlađen do 0 °C. Ova homogena otopina je zasićena sa bezvodnim vodik kloridom i ostavljen 20 minuta. Suhi dušik je zatim propušan kroz otopinu tijekom 30 minuta. Otapalo je zatim uklonjeno, pod smanjenim tlakom, da se dobije uljni ostatak. Ulje je zatim otopljeno u DCM i otapala su uklonjena. Ovaj je postupak ponovljen dok nije dobivena krutina amin hidroklorida.

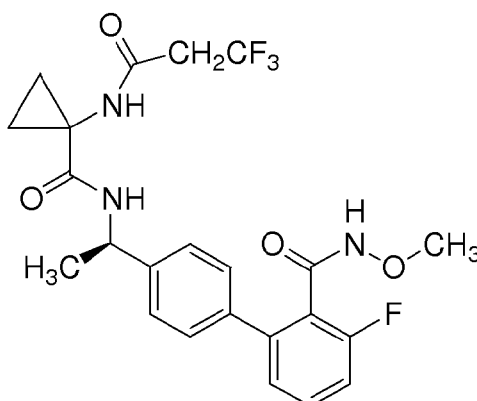
Gornji amin hidroklorid (85 mg, 0.27 mmol) zajedno sa 1-[(*tert*-butoksikarbonil)amino]ciklopropanekarboksilnom kiselinom (55 mg, 0.27 mmol), HOBt·H₂O (8.4 mg, 0.05 mmol) i trietilaminom (33 mg, 0.33 mmol) su otopljeni u 4.5 mL THFa. U ovu otopinu na sobnoj temperaturi je dodan EDCI (74 mg, 0.38 mmol). Nakon mješanja preko noći (*ca.* 16.5 h) reakcijska smjesa je razrijeđena vodom i EtOAc. Organski sloj je ispran sukcesivno sa 1N HCl, 5% natrij bikarbonata, polu-slanom otopinom (x3) i zatim slanom otopinom. Organski sloj je osušen preko natrij sulfata, filtriran i otparen pod smanjenim tlakom, da se dobije ostatak koji je podvrgnut silika gel kromatografiji, eluirano sa 1-6% MeOH u DCM. Sakupljanje produkta koji sadržavaju frakcije i uklanjanje otapala dalo je 108 mg (86%) metil 4'-{(1R)-1-[(1-[(*tert*-butoksikarbonil)amino]ciklopropil}karbonil)amino]etil}-3-fluoro-1,1'-bifenil-2-karboksilata.

Metil 4'-{(1R)-1-[(1-[(*tert*-butoksikarbonil)amino]ciklopropil}karbonil)amino]etil}-3-fluoro-1,1'-bifenil-2-karboksilat (108 mg, 0.24 mmol) otopljen u MeOH (5.0 mL) je ohlađen do 0 °C. Ova homogena otopina je zasićena sa bezvodnim vodik kloridom i ostavljena 30 minuta. Zatim je propušan suhi dušik kroz otopinu tijekom 50 min. Otapalo je zatim uklonjeno, pod smanjenim tlakom, da se dobije uljni ostatak. Ulje je zatim otopljeno u DCMu, te su otapala uklonjena. Ovaj postupak je ponovljen do dobivanja krutine amin hidroklorida.

Gornji amin hidroklorid (46 mg, 0.12 mmol) zajedno sa trifluoropropionskom kiselinom (15 mg, 0.12 mmol), HOBt·H₂O (3.6 mg, 0.02 mmol) i trietilaminom (14 mg, 0.14 mmol) su otopljeni u 1.6 mL THF plus 1.6 mL DMF. U ovu otopinu na sobnoj temperaturi je dodan EDCI (31 mg, 0.16 mmol). Nakon mješanja preko noći (*ca.* 18 h) reakcijska smjesa je razrijeđena vodom i EtOAc. Organski sloj je ispran sukcesivno sa 1N HCl, 5% natrij bikarbonatom, polu-slanom otopinom (x3) i zatim slanom otopinom. Organski sloj je osušen preko natrij sulfata, filtriran i otparen, pod smanjenim tlakom, da se dobije ostatak koji je podvrgnut silika gel kromatografiji, eluirano sa 1-12% MeOH u DCM. Sakupljanje produkta koji sadržavaju frakcije, te uklanjanje otapala dalo je 36 mg (67%) naslovnog spoja kao krutu pjenu. Čistoća je određena LCMS (ES MS, M+H⁺ nađeno:467) i proton NMR (400 MHz, CD₃OD : δ7.555, 7.540, 7.535, 7.520, 7.515, 7.500, 7.393, 7.373, 7.319, 7.302, 7.298, 7.240, 7.222, 7.221, 7.211, 7.188, 7.167, 7.165, 5.116, 5.099, 5.081, 5.064, 3.659, 3.268, 3.241, 3.214, 3.187, 1.508, 1.490, 1.483, 1.477, 1.474, 1.470, 1.465, 1.454, 1.444, 1.056, 1.049, 1.036, 1.031, 1.023, 1.007, 0.999, 0.995, 0.982, 0.974).

PRIMJER 2

3-fluoro-N-metoksi-4'-{(1R)-1-[(1-[(3,3,3-trifluoropropanoil)amino]ciklopropil}karbonil)amino]etil}-1,1'-bifenil-2-karboksamid



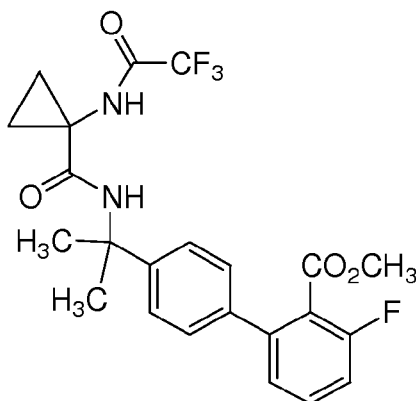
Otopina metil 4'-{(1R)-1-[(1-[(*tert*-butoksikarbonil)amino]ciklopropil}karbonil)amino]etil}-3-fluoro-1,1'-bifenil-2-karboksilata (466 mg, 1.0 mmol) u DCM (15 mL) i TFA (15 mL) je mješana pod N₂ 20 minuta na sobnoj temperaturi, zatim su organska otapala uklonjena pod vakuumom. Ostatak je otopljen u MeOH (20 mL), 4N NaOH (10 mL) i vodi (10 mL). Ova smjesa je zagrijavana na refluksu 4 sata, te zatim neutralizirana sa 6N HCl. Pročišćavanje je postignuto preparativnom HPLC na delta-pack C₁₈ koloni, 300 Å, veličina pora 15 μm sa 0.05% HCl kiseline -vodenim acetonitril sistemima otapala, koristeći razne linearne gradijente. Frakcije koji sadržavaju produkt 99% čistoće, kako je izmjereno HPLCom, su kombinirane i liofilizirane, da se dobije 4'-{(1R)-1-[(1-aminociklopropil)karbonil]amino}etil}-3-fluoro-1,1'-bifenil-2-karboksilna kiselina kao bijela krutina.

U otopinu trifluoropropionske kiseline (128 mg, 1.0 mmol) u DCM (1 mL), 1-etil-(3-dimetilaminopropil)karbodiimid hidroklorid (229 mg, 1.2 mmol) i 1-hidroksi-7-azabenzotriazol (136 mg, 1.0 mmol) su dodani. Rezultirajuća otopina je mješana na sobnoj temperaturi 20 minuta, zatim je dodana 4'-((1R)-1-((1-aminociklopropil)karbonil)amino)etil)-3-fluoro-1,1'-bifenil-2-karboksilna kiselina (171 mg, 0.5 mmol) u 1mL DCM, praćeno *N,N*-diizopropiletilaminom do postizanja pH = 10. Reakcijska smjesa je mješana na sobnoj temperaturi pod N₂ 2 sata, ukoncentrirana pod vakuumom i zatim odjeljena između vode i etil acetata. Organski ekstrakt je ispran slanom otopinom, osušen preko bezvodnog magnezij sulfata, filtriran i ukoncentriran pod vakuumom. Ostatak je podvrgnut kolonskoj kromatografiji na silika gelu, eluiran sa 40% MeOH u CHCl₃. Sakupljanje i koncentriranje prikladne frakcije dalo je 3-fluoro-4'-((1R)-1-((1-((3,3,3-trifluoropropanoil)amino)ciklopropil)karbonil)amino)etil)-1,1'-bifenil-2-karboksilnu kiselinu kao bijeli prašak.

U otopinu gornje kiseline (226 mg, 0.50 mmol) u DCM (1 mL), dodani su 1-etil-(3-dimetilaminopropil)karbodiimid hidroklorid (134 mg, 0.70 mmol), 1-hidroksi-7-azabenzotriazol (68mg, 0.50 mmol) i metoksiamin hidroklorid (167 mg, 1.0 mmol), praćeno *N,N*-diizopropiletilaminom do postizanja pH = 10. Rezultirajuća otopina je mješana na sobnoj temperaturi 2 sata, te zatim odjeljena između etil acetata i vode. Organski ekstrakt je ispran slanom otopinom, osušen preko bezvodnog magnezij sulfata, filtriran i ukoncentriran pod vakuumom. Pročišćavanje je postignuto preparativnom HPLC na delta-pack C₁₈ koloni sa 0.05% HCl kiselina -voda acetonitril sistemom otapala, koristeći razne linearne gradijente. Frakcije koje sadržavaju produkt 99% čistoće, kako je izmjereno HPLCom, su kombinirane i liofilizirane, da se dobije naslovni spoj kao bijela krutina. Čistoća je određena LCMS (ES MS, M+H⁺ nađeno:482) i proton NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.40 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.60-0.80 (m, 2H), 1.27 (m, 2H), 3.23 (m, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.44 (s, 3H), 5.02 (q, *J* = 8 Hz, 1H), 7.25-7.39 (m, 6H), 7.52 (m, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.2Hz, 1H), 8.89 (s, 1H).

PRIMJER 3

metil 3-fluoro-4'-{1-metil-1-((1-((trifluoroacetil)amino)ciklopropil)-karbonil)amino)etil}-1,1'-bifenil-2-karboksilat



Metil 2-(4-bromofenil)-2-metilpropanoat (3.75 g, 14.6 mmol, pripremljen prema *J. Org. Chem.*, 59:2620-2622(1994)) u 150 mL THFa je ostavljen da reagira sa kalij trimetilsilanolat (2.62 g, 20.4 mmol) na sobnoj temperaturi, 60 sati, uz stalno mješanje. Reakcija je zatim razrijeđena vodom i DCM. pH vodene faze je zatim naravnana na *ca.* 4, koristeći 1M HCl. Vodeni sloj je zatim ekstrahiran tri puta sa dodatnim DCM. Organski slojevi su sakupljeni, osušeni preko natrij sulfata, filtrirani i zatim ukoncentrirani, da se dobije 3.59 g od 2-(4-bromofenil)-2-metilpropanske kiseline, kao bijele krutine, koja je dala LC/MS i proton NMR spektar suglasan teoriji.

U 82 mL toluena je dodana gornja kiselina (2.00 g, 8.23 mmol), trietilamin (1.20 mL, 8.64 mmol) i difenilfosforil azid (1.86 mL, 8.64 mmol). Nakon refluksiranja ove smjesa pod dušikom 1 sat, benzil alkohol (1.70 mL, 16.5 mmol) je dodan i reakcijska smjesa je ostavljena da refluksira preko noći. Otapalo je uklonjeno, pod smanjenim tlakom, te je rezultirajuće ulje razrijeđeno etil acetatom. Etil acetat otopina je isprana dva puta sa 5% natrij bikarbonata, te jednom slanom otopinom. Organski sloj je osušen preko natrij sulfata, filtriran i otparen pod smanjenim tlakom, da se dobije ostatak koji je podvrgnut silika gel kromatografiji, eluirano sa 0-2% MeOH u DCM. Sakupljanje produkta koji sadržavaju frakcije i uklanjanje otapala dalo je 2.26 grama benzil N-[1-(4-bromofenil)-1-metiletil]karbamata, koji je dao LC/MS i proton NMR spektar sukladno teoriji.

Gornji bromid (1.00 g, 2.87 mmol) je dodan u 25 mL DMF, praćeno bis(pinakolato)boronom (0.875 g, 3.45 mmol), kalij acetatom (0.846 g, 8.62 mmol) i PdCl₂(dppf)₂•CH₂Cl₂ (.063 g, 0.090 mmol). Ova smjesa je zagrijavana do 80 °C, pod dušikom 3 sata. Nakon hlađenja do sobne temperature, metil 2-fluoro-6-jodobenzoat (0.965 g, 3.45 mmol), PdCl₂(dppf)₂•CH₂Cl₂ (.063 g, 0.090 mmol) i vodeni natrij karbonat (7.18 mL, 2M, 14.4 mmol) su dodani. Ova smjesa je zatim zagrijavana do 80 °C preko noći. Nakon hlađenja do sobne temperature, veći dio DMF je uklonjen pod smanjenim tlakom, te je bifazna smjesa razrijeđena etil acetatom. pH vodenog sloja je neutraliziran sa 1M HCl, prije ekstrakcije sa dva dodatna volumena etil acetata. Kombinirani organski slojevi su osušeni preko natrij sulfata, filtrirani i

otpareni pod smanjenim tlakom, da se dobije ostatak koji je podvrgnut silika gel kromatografiji, eluirano sa 0-2% MeOH u DCM. Sakupljanje produkta koji sadržava frakcije i uklanjanje otapala dalo je 0.25 grama metil 4'-(1-[[[(benziloksi)karbonil]amino]-1-metiletil]-3-fluoro-1,1'-bifenil-2-karboksilata, koji je dao LC/MS i proton NMR spektar sukladno teoriji.

Metil 4'-(1-[[[(benziloksi)karbonil]amino]-1-metiletil]-3-fluoro-1,1'-bifenil-2-karboksilat (0.25 g, 0.59 mmol) je otopljen u 6.0 mL bezvodnog etanola. Pd/C (90 mg) je zatim dodan i dušikova atmosfera je zamjenjena vodikom. Reakcijska smjesa je ostavljena da se mješa 72 sata. Nakon filtracije kroz celit, etanol je uklonjen pod smanjenim tlakom, da se dobije 0.15 grama metil 4'-(1-amino-1-metiletil)-3-fluoro-1,1'-bifenil-2-karboksilata, koji je dovoljne čistoće za korištenje direktno u sljedećoj reakciji.

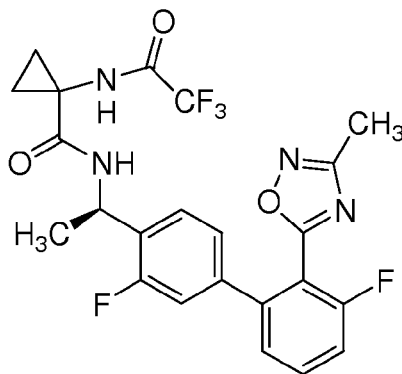
Gore spomenuti amin (80 mg, 0.28 mmol), je otopljen u bezvodnom DCM (4 mL). U ovu mješanu otopinu je dodana 1-[(*tert*-butoksikarbonil)amino]ciklopropankarboksilna kiselina (67 mg, 0.33 mmol), HOBt•H₂O (8 mg, 0.08 mmol) i na kraju EDCI (69 g, 0.36 mmol). Ova smjesa je ostavljena da se mješa preko noći. Otapalo je zatim uklonjeno pod smanjenim tlakom, a ostatak je podvrgnut silika gel kromatografiji, eluirano sa 1-3% MeOH u DCM gradijentu, da se dobije metil 4'-{1-[[1-[(*tert*-butoksikarbonil)amino]ciklopropil]karbonil]-amino]-1-metiletil}-3-fluoro-1,1'-bifenil-2-karboksilat (82 mg), što daje LC/MS i proton NMR spektar sukladno teoriji.

Gornji materijal (82 mg, 0.17 mmol) je otopljen u etil acetatu (4 mL) ohlađen do 0 °C. Ova homogena otopina je zasićena bezvodnim vodikovim kloridom i ostavljena 30 minuta. Suhi dušik je zatim propuhan kroz otopinu tijekom 30 minuta. Otapalo je zatim uklonjeno, pod smanjenim tlakom, da se dobije uljni ostatak, koji je korišten direktno u sljedećoj reakciji.

U mješanu otopina gore spomenutog amina (32 mg, 0.09 mmol) u DCM (2.0 mL) na 0 °C, je dodan trietilamin (20 µL, 0.13 mmol) i na kraju, trifluoroacetni anhidrid (20 µL, 0.11 mmol). Nakon 10 minuta ledena kupelj je uklonjena, a mješanje je nastavljeno ukupno 30 minuta. Reakcijska smjesa je podvrgnuta silika gel kromatografiji, eluirano sa 0.5-2% MeOH u DCM. Sakupljanje produkta koji sadržava frakcije i uklanjanje otapala dalo je 34 mg (84%) naslovnog spoja kao pjenastu krutinu. Čistoća je određena LCMS (ES MS, M + H⁺ nađeno: 467) i proton NMR (400 MHz, CD₃OD : δ 7.552, 7.537, 7.531, 7.517, 7.512, 7.497, 7.442, 7.425, 7.420, 7.302, 7.297, 7.280, 7.250, 7.231, 7.203, 7.181, 7.159, 3.644, 1.664, 1.444, 1.432, 1.424, 1.412, 1.080, 1.068, 1.060, 1.048).

PRIMJER 4

N-{(1R)-1-[3,3'-difluoro-2'-(3-metil-1,2,4-oksadiazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-1-[(trifluoroacetil)amino]ciklopropankarboksamid



U otopinu 2-fluoro-6-jodobenzojeve kiseline (15.00g, 56.39 mmol) u 150 mL CH₂Cl₂ koji sadržava 0.1 mL DMF je dodan oksalil klorid (9.30g, 73.3 mmol) u kapima. Otopina je mješana na sobnoj temperaturi 75 minuta, zatim ukoncentrirana in vacuo. Ostatak je ponovno otopljen u 150 mL CH₂Cl₂, i otopina je zasićena tri puta amonij plinom. Otopina je ukoncentrirana in vacuo i osušena pod vakuumom preko noći. Ostatak je otopljen u N,N-dimetilacetamid dimetil acetalu (24.7 mL, 0.169 mol) i zagrijavana do 120 °C tijekom 5 sata. Dodatni N,N-dimetilacetamid dimetil acetal (25 mL, 0.17 mol) je dodavan tijekom reakcije, vodeći je do završetka. Otopina je ohlađena do sobne temperature, ukoncentrirana in vacuo, i osušena pod vakuumom preko noći. U otopinu međuprodukta u 57 mL dioksana je dodan hidroksilamin hidroklorid (4.704g, 67.69 mmol), 5N NaOH (13.5 mL, 67.7 mmol), i 70% octene kiseline (57 mL). Smjesa je mješana na 60 °C 2 sata, zatim na 90 °C 3 sata. Rezultirajuća otopina je ohlađena do sobne temperature, razrijeđena etil acetatom, i neutralizirana vodenim natrij bikarbonatom. Organski ekstrakt je ispran vodenim natrij bikarbonatom i slanom otopinom, osušen preko natrij sulfata, filtriran i ukoncentriran pod vakuumom. Ostatak je filtriran kroz silika gel, eluiran sa 10% etil acetata u heksanu, da se dobije 5-(2-fluoro-6-iodofenil)-3-metil-1,2,4-oksadiazol kao narančasto žuti kristali, koji su dali proton NMR spektar sukladno teoriji i ionsku masu (ES⁺) od 305.06 za M+H⁺.

5 U otopinu (S)-(-)-2-metil-2-propansulfinamida (20.20 g, 0.167 mol) u 350 mL CH_2Cl_2 su dodani 4-bromo-2-fluorobenzaldehid (35.53g, 0.1750 mol), piridini-p-toluensulfonat (2.09g, 8.33 mmol), i magnezij sulfat (200.6 g, 1.667 mol). Reakcijska smjesa je mješana na sobnoj temperaturi 48 sati. Dodatni magnezij sulfat (100.3g, 0.833 mol) je dodan, te je reakcija mješana 24 sata. Smjesa je filtrirana kroz celit, isprana sa CH_2Cl_2 i ukoncentrirana in vacuo. Rezultirajući ostatak je podvrgnut kolonskoj kromatografiji na silika gelu, eluiran sa 0-10% etil acetata u heksanu, da se
10 dobije N-[(1E)-(4-bromo-2-fluorofenil)metilidene]-2-metilpropan-2-sulfinamid, kao bijela krutina, koja je dala proton NMR spektar sukladno teoriji i ionsku masu (ES^+) od 308.09 za $\text{M}+\text{H}^+(\text{}^81\text{Br})$.

U otopinu N-[(1E)-(4-bromo-2-fluorofenil)metiliden]-2-metilpropan-2-sulfinamida (32.65g, 0.1066 mol) u 550 mL CH_2Cl_2 na -48°C je dodan metilmagnezij klorid (3.0 M otopina etera, 53.31 mL, 0.1599 mol) u kapima. Reakcija je
15 gašena vodenim amonij kloridom i vodeni sloj je ekstrahiran metilen kloridom. Kombinirani organski slojevi su osušeni preko Na_2SO_4 , filtrirani i ukoncentrirani pod vakuumom. Rezultirajući ostatak je podvrgnut kolonskoj kromatografiji na silika gelu, eluiran sa 10-50% etil acetata u heksanu, da se dobije N-[(1R)-1-(4-bromo-2-fluorofenil)etil]-2-metilpropan-2-sulfinamid, kao bijela krutina, koja je dala proton NMR spektar sukladno teoriji i ionsku masu (ES^+) od 324.14 za $\text{M}+\text{H}^+(\text{}^81\text{Br})$.

20 U otopinu N-[(1R)-1-(4-bromo-2-fluorofenil)etil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (26.29g, 81.58 mmol) u 40 mL metanola je dodan HCl/ dioksan (4M, 40.8 mL, 0.163 mol) otopina. Reakcijska smjesa je ukoncentrirana in vacuo, te je dodan eter. Bijela krutina je sakupljena, isprana hladnim eterom, te osušena pod vakuumom, da se dobije (1R)-1-(4-bromo-2-fluorofenil)etanaminij klorid, koji je dao proton NMR spektar sukladno teoriji.

25 U otopinu gornje (1R)-1-(4-bromo-2-fluorofenil)-etanaminij klorida (14.24g, 55.95 mmol) u 300 mL CH_2Cl_2 na 0°C je dodan di-terc-butil dikarbonat (17.98g, 82.40 mmol) i trietilamin (8.256 g, 81.58 mmol). Otopina je isprana vodom i slanom otopinom, osušena preko Na_2SO_4 , filtrirana i ukoncentrirana pod vakuumom da se dobije sirovi (1R)-1-(4-bromo-2-fluorofenil)etanaminij klorid kao bijela krutina, koja je dala proton NMR spektar sukladno teoriji.

30 Smjesa (1R)-1-(4-bromo-2-fluorofenil)etanaminij klorida (26.42g, 83.03 mmol), bis(pinakolato)diborona (31.63g, 0.1246 mol), kalij acetata (24.45 g, 0.2491 mol), i [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]-paladij(II) diklorida (0.265 g, 0.362 mmol) u 80 mL DMSO je zagrijavana do 90°C pod N_2 3 sata. Smjesa je zatim ohlađena do sobne temperature i odjeljena između etil acetata i vode. Organski ekstrakt je ispran vodom i slanom otopinom, osušen preko Na_2SO_4 ,
35 filtriran i ukoncentriran pod vakuumom. Ostatak je podvrgnut silika gel kromatografiji, eluiran sa 0-10% etil acetata u heksanu, da se dobije terc-butil (1R)-1-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)fenil]etilkarbonat kao bež krutina, koja je dala proton NMR spektar sukladno teoriji.

Smjesa 5-(2-fluoro-6-jodofenil)-3-metil-1,2,4-oksadiazola (1.50g, 4.93 mmol), terc-butil (1R)-1-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)fenil]etilkarbonata (1.80 g, 4.93 mmol), kalij karbonata (1.70 g, 12.3 mmol), tri-
40 otolilfosfina (0.060 g, 0.20 mmol), i paladij acetata (0.011 g, 0.05 mmol) u 25 mL THF i 4 mL vode je zagrijavana u zapečaćenoj tikvici na 100°C preko noći. Smjesa je zatim ohlađena i ukoncentrirana in vacuo. Rezultirajući ostatak je otopljen u etil acetatu, ispran vodom i slanom otopinom, osušena preko Na_2SO_4 , filtriran i ukoncentriran pod vakuumom. Ostatak je podvrgnut silika gel kromatografiji, eluiran sa 0-10% etil acetata i heksanu, da se dobije terc-
45 butil (1R)-1-[3,3'-difluoro-2'-(3-metil-1,2,4-oksadiazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-il]etilkarbammat, kao žuto ulje, koje je dalo proton NMR spektar sukladno teoriji. Produkt je otopljen u etil acetatu i zasićen HCl plinom. Otopina je ukoncentrirana in vacuo i azetotropirana 3 puta toluenom, da se dobije (1R)-1-[3,3'-difluoro-2'-(3-metil-1,2,4-oksadiazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-il]etanaminij klorid.

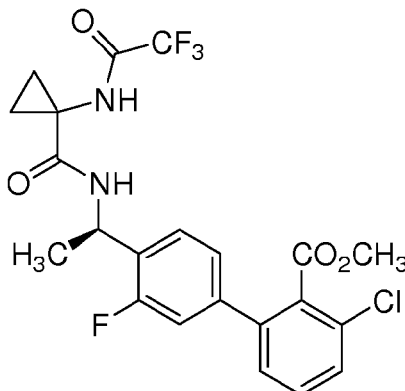
50 Otopina (1R)-1-[3,3'-difluoro-2'-(3-metil-1,2,4-oksadiazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-il]etanaminij klorida (0.500g, 1.42 mmol), Boc-1-aminociklopropan-1-karboksilne kiseline (0.300g, 1.49 mmol), 1-etil-(3-dimetilaminopropil)karbodiimid hidroklorida (0.545 g, 2.84 mmol), 1-hidroksi-7-azabenzotriazola (0.010 g, 0.15 mmol), i trietilamina (0.863 g, 8.53 mmol) u 10 mL CH_2Cl_2 je mješana na sobnoj temperaturi preko noći. Otopina je isprana vodenim natrij bikarbonatom i slanom otopinom, osušena preko Na_2SO_4 , filtrirana i ukoncentrirana. Ostatak je podvrgnut silika gel kromatografiji,
55 eluiran sa 10-40% etil acetata u heksanu, da se dobije terc-butil 1-[(1R)-1-[3,3'-difluoro-2'-(3-metil-1,2,4-oksadiazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-il]etil]amino]karbonil]ciklopropilkarbammat, kao bijela krutina, koja je dala proton NMR spektar sukladno teoriji. Produkt je otopljen u etil acetatu i zasićen HCl plinom. Otopina je ukoncentrirana in vacuo i azeotropirana 3 puta toluenom, da se dobije 1-[(1R)-1-[3,3'-difluoro-2'-(3-metil-1,2,4-oksadiazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-il]etil]amino]karbonil]-ciklopropanaminij klorid, koji je dao ionsku masu (ES^+) od 399.21 za $\text{M}+\text{H}^+$.

60 U otopinu gornjeg spoja (0.290 g, 0.667 mmol) u 5 mL CH_2Cl_2 na 0°C je dodan trietilamin (0.135 g, 1.33 mmol) i trifluoroacetni anhidrid (0.14 g, 0.67 mmol). Otopina je razrijeđena dodatnim CH_2Cl_2 i isprana vodenim natrij bikarbonatom i slanom otopinom, osušena preko Na_2SO_4 , filtrirana i ukoncentrirana. Ostatak je podvrgnut silika gel kromatografiji, eluiran sa 10-40% etil acetata u heksanu, da se dobije naslovni spoj koji je dao proton NMR spektar
65 sukladno teoriji i ionsku masu (ES^+) od 495.22 za $\text{M}+\text{H}^+$: ^1H NMR (300 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 9.71 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.77-7.70 (m, 1H), 7.41-7.30 (m, 3H), 6.95 (s, 1H), 6.93-6.91 (m, 1H), 5.32-5.22 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.51-1.45 (m, 5H), 1.15-1.01 (m, 2H).

5

PRIMJER 5

metil 3-kloro-3'-fluoro-4'-{(1R)-1-[(1-[(trifluoroacetyl)amino]ciklopropil}karbonil)amino]etil}-1,1'-bifenil-2-karboksilat



10 U otopinu n-BuLi (2.5M u heksanima, 41.8mL, 0.104 mol) u 400 mL THF na -78°C je dodan 2,2,6,6-tetrametilpiperidin (14.76 g, 0.1045 mol) u kapima praćeno 3-bromoklorobenzenom (20.00g, 0.1045 mol) u kapima. Smjesa je mješana na -78°C 2h, zatim gašena suhim ledom i zagrijana do sobne temperature. Otopina je ukoncentrirana in vacuo i rezultirajući ostatak je otopljen u vodi i ispran eterom. U vodenu frakciju je dodan 1N HCl do pH = 2, te je produkt ekstrahiran sa CH_2Cl_2 . Kombinirane organske faze su osušene preko Na_2SO_4 , filtrirane i ukoncentrirane pod vakuumom, da se dobije 2-bromo-6-klorobenzojeva kiselina, koja je dala proton NMR spektar sukladno teoriji.

U otopinu 2-bromo-6-klorobenzojeve kiseline (17.7g, 75.2 mmol) u metanolu (200 mL) na 0°C je dodan (trimetilsilil)diazometan (2M u heksanima, 100 mL, 0.200 mol). Otopina je mješana na 0°C 1.5 sata, zatim zagrijana do sobne temperature i isprana vodenim natrij bikarbonatom i slanom otopinom, osušena preko Na_2SO_4 , filtrirana i ukoncentrirana. Ostatak je podvrgnut silika gel kromatografiji, eluiran sa 0-5% etil acetata u heksanu, da se dobije metil 2-bromo-6-klorobenzoat kao blijedo žuto ulje, koje je dalo proton NMR spektar sukladno teoriji.

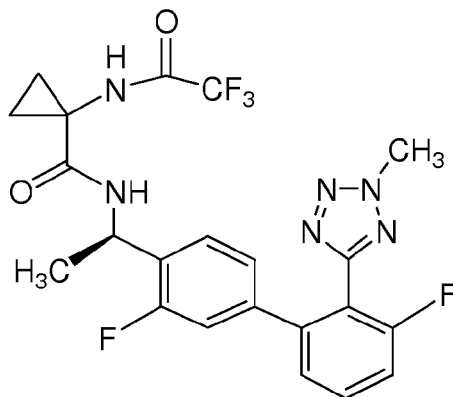
Smjesa metil 2-bromo-6-klorobenzoata (2.25g, 9.03 mmol), terc-butil (1R)-1-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)fenil]etilkarbonata (vidjeti Primjer 11, 3.00 g, 8.21 mmol), kalij karbonata (2.84 g, 20.5 mmol), tri-o-tolilfosfina (0.10 g, 0.33 mmol), i paladij acetata (0.018 g, 0.08 mmol) u 40 mL THF i 4 mL vode je zagrijavana u a zapečaćenoj tikvici na 100°C 4h. Smjesa je zatim ohlađena i ukoncentrirana in vacuo. Rezultirajući ostatak je otopljen u etil acetatu, ispran vodom i slanom otopinom, osušen preko Na_2SO_4 , filtriran i ukoncentriran pod vakuumom. Ostatak je podvrgnut silika gel kromatografiji, eluiran sa 0-10% etil acetata i heksana, da se dobije metil 4'-{(1R)-1-[(terc-butoksikarbonil)amino]etil}-3-kloro-3'-fluoro-1,1'-bifenil-2-karboksilat, koji je dao proton NMR spektar sukladno teoriji. Produkt je otopljen u etil acetatu i zasićen HCl plinom. Otopina je ukoncentrirana in vacuo i azeotropirana 3x toluenom, da se dobije (1R)-1-[3'-kloro-3-fluoro-2'-(metoksikarbonil)-1,1'-bifenil-4-il]etanaminij klorid.

Otopina gornjeg spoja (1.00g, 2.91 mmol), boc-1-aminociklopropan-1-karboksilne kiseline (0.614g, 3.05 mmol), 1-etil-(3-dimetilaminopropil)karbodiimid hidroklorida (1.11g, 5.81 mmol), 1-hidroksi-7-azabenzotriazola (0.010 g, 0.15 mmol), i trietilamina (1.76 g, 17.4 mmol) u 20 mL CH_2Cl_2 je mješana na sobnoj temperaturi preko noći. Otopina je isprana vodenim natrij bikarbonatom i slanom otopinom, osušena preko Na_2SO_4 , filtrirana i ukoncentrirana. Ostatak je podvrgnut silika gel kromatografiji, eluiran sa 10-40% etil acetata u heksanu, da se dobije metil 4'-{(1R)-1-[(1-[(terc-butoksikarbonil)amino]ciklopropil}karbonil)amino]etil}-3-kloro-3'-fluoro-1,1'-bifenil-2-karboksilat, kao bijela krutina, koja je dala proton NMR spektar sukladno teoriji. Produkt je otopljen u etil acetatu i zasićene HCl plinom. Otopina je ukoncentrirana in vacuo i azeotropirana tri puta toluenom, da se dobije 1-[(1-[(1R)-1-[3'-kloro-3-fluoro-2'-(metoksikarbonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil]amino) karbonil]ciklopropanaminij klorid, koji je dao ionsku masu (ES+) od 391.21 za $\text{M}+\text{H}^+$.

U otopinu gornjeg spoja (0.300 g, 0.702 mmol) u 5 mL CH_2Cl_2 na 0°C je dodan trietilamin (0.142 g, 1.40 mmol) i trifluoroocetni anhidrid (0.147 g, 0.70 mmol). Otopina je razrijeđena sa dodatnim CH_2Cl_2 i isprana vodenim natrij bikarbonatom i slanom otopinom, osušena preko Na_2SO_4 , filtrirana i ukoncentrirana. Ostatak je podvrgnut silika gel kromatografiji, eluiran sa 10-40% etil acetata u heksanu, da se dobije naslovni spoj, koji je dao proton NMR spektar sukladno teoriji i ionsku masu (ES+) od 487.22 za $\text{M}+\text{H}^+$: ^1H NMR (300 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 7.51-7.33 (m, 4H), 7.17-7.07 (m, 2H), 5.31 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 1.52-1.49 (m, 5H), 1.27-1.03 (m, 2H).

5 PRIMJER 6

N-((1R)-1-[3,3'-difluoro-2'-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-1-[(trifluoroacetyl)amino]ciklopropankarboksamid



10 Otopina 2-fluoro-6-jodobenzonitrila (17.82g, 72.15 mmol) i azidotrimetiltina (15.00g, 72.88 mmol) u 150 mL toluena je zagrijavana do 125 °C 72 sata. Otopina je ohlađena do sobne temperature i odjeljena između etil acetata i 0.5 N HCl. Organski ekstrakt je ispran vodom i slanom otopinom, osušen preko Na₂SO₄, filtriran i ukoncentriran pod vakuumom, da se dobije 5-(2-fluoro-6-jodofenil)-1H-tetrazol, koji je dao proton NMR spektar sukladno teoriji i ionsku masu (ES⁺) od 291.01 za M+H⁺.

15 Smjesa 5-(2-fluoro-6-jodofenil)-1H-tetrazola (23.48g, 80.97 mmol), kalij karbonata (16.79g, 0.121 mol), i jodometana (16.09g, 0.113 mol) u 25 mL DMF je mješana na sobnoj temperaturi 3 sata. Smjesa je odjeljena između etil acetata i vode, a organski ekstrakt je ispran vodom i slanom otopinom, osušen preko Na₂SO₄, filtriran i ukoncentriran pod vakuumom. Ostatak je podvrgnut silika gel kromatografiji, eluiran sa 0-10% etil acetata u heksanu, da se dobije 5-(2-fluoro-6-jodofenil)-2-metil-2H-tetrazol, koji je dao proton NMR spektar sukladno teoriji i ionsku masu (ES⁺) od 305.06 za M+H⁺.

U otopinu 2-fluoro-4-bromo-benzaldehida (20.0 g, 98.5 mmol) u 500 mL THF na 0 °C je polako dodavana otopina metilitija (1.4 M u Et₂O, 70.3 mL). Nakon jednog sata reakcija je pažljivo gašena zasićenim vodenim amonij kloridom, ekstrahirana dietil eterom, isprana zasićenim NaCl, osušena preko MgSO₄, i ukoncentrirana. Otopini sirovog alkohola u 200 mL CH₂Cl₂ i TEA (14.0 mL, 100 mmol) na 0 °C je dodavan metansulfonil klorid (7.42 mL, 95.9 mmol) tijekom pet minuta. Nakon što je odstajala preko noći, reakcijska smjesa je ekstrahirana sa CH₂Cl₂, isprana sa NaHCO₃, zasićena NaCl, osušena preko MgSO₄, i ukoncentrirana. Otopina sirovog mesilata u 50 mL DMF je tretirana natrij azidom (12.5 g, 191 mmol) preko noći. Reakcijska smjesa je ekstrahirana sa EtOAc, isprana sa NaHCO₃, zasićena s NaCl, osušena preko MgSO₄, i ukoncentrirana. U otopinu sirovog azida u 100 mL THF dodavan je trietilfosfin (1 M u THF, 90.1 mL) tijekom 30 minuta. Nakon jednog sata, 100 mL 1 N HCl je dodano i smjesa je zagrijavana preko noći. Smjesa je ohlađena i isprana sa Et₂O. Vodeni sloj je bazificiran dodavanjem kalij karbonata, ekstrahiran sa Et₂O, osušen preko MgSO₄, i ukoncentriran. Otopina sirovog amina (9.0 g, 41.2 mmol) u 50 mL CH₂Cl₂ je tretirana sa Boc anhidridom (9.00 g, 41.2 mmol). Nakon jednog sata smjesa je ukoncentrirana. Otopini sirovog karbamata u 40 mL DMSO je dodan kalij acetat (12.1 g, 123.1 mmol), bis(pinakolato)diboron (11.5 g, 45.4 mmol), i dikloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen] paladij (II) diklorometan adukt (1.4 g, 1.8 mmol). Rezultirajuća smjesa je zagrijavana na 80 °C tijekom 16 sati. Nakon hlađenja do sobne temperature, smjesa je odjeljena između vode i EtOAc. Organski ekstrakt je ispran slanom otopinom, osušen preko MgSO₄, filtriran i ukoncentriran pod vakuumom. Ostatak je podvrgnut silika gel kromatografiji, eluiran sa 20% etil acetata u heksanu, da se dobije terc-butil 1-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)fenil]etilkarbamata kao ljepljiva krutina, koja je dala proton NMR sukladno teoriji.

Smjesa 5-(2-fluoro-6-jodofenil)-2-metil-2H-tetrazola (1.49g, 4.89 mmol), terc-butil 1-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)fenil]etilkarbamata (1.70g, 4.65 mmol), kalij karbonata (1.61 g, 11.6 mmol), tri-o-tolilfosfina (0.057 g, 0.19 mmol), i paladij acetata (0.010 g, 0.05 mmol) u 20 mL THF i 4 mL vode je zagrijavana u zapečaćenoj tikvici, na 100 °C, preko noći. Smjesa je zatim ohlađena i ukoncentrirana in vacuo. Rezultirajući ostatak je otopljen u etil acetat, ispran vodom i slanom otopinom, osušen preko Na₂SO₄, filtriran i ukoncentriran pod vakuumom. Ostatak je podvrgnut silika gel kromatografiji, eluiran sa 0-20% etil acetata i heksana, da se dobije terc-butil 1-[3,3'-difluoro-2'-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-il]etilkarbamata, kao žuto ulje, koje je dalo proton NMR spektar sukladno teoriji. Produkt je otopljen u etil acetatu i zasićen HCl plinom. Otopina je ukoncentrirana in vacuo i azeotropirana 3x toluenom, da se dobije 1-[3,3'-difluoro-2'-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-il]etanaminij klorid.

Otopina 1-[3,3'-difluoro-2'-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-il]etanaminij klorida (0.670g, 1.89 mmol), Boc-1-aminociklopropan-1-karboksilne kiseline (0.419g, 2.08 mmol), 1-etil-(3-dimetilaminopropil)karbodiimid karboksilne kiseline (0.726g, 3.79 mmol), 1-hidroksi-7-azabenzotriazola (0.010g, 0.15 mmol), i trietilamina (1.15g, 11.4 mmol) u

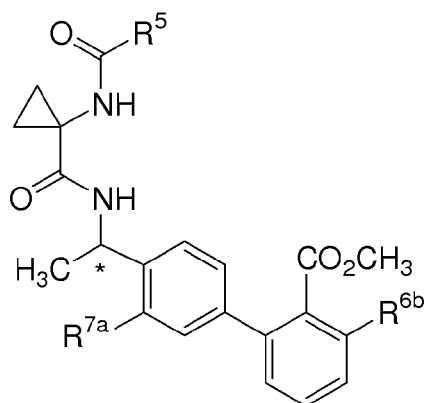
10 mL CH₂Cl₂ je mješana na sobnoj temperaturi tijekom 48 sata. Otopina je isprana vodenim natrij bikarbonatom i slanom otopinom, osušena preko Na₂SO₄, filtrirana i ukoncentrirana. Ostatak je podvrgnut silika gel kromatografiji, eluiran sa 10-50% etil acetata u heksanu, da se dobije terc-butil 1-[(1-[3,3'-difluoro-2'-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-il]etil} amino) karbonil]ciklopropilkarbamat, koji je dao proton NMR spektar sukladno teoriji i ionsku masu (ES+) od 499.7 za M+H⁺. Enantiomeri su otopljeni na ovoj točki na kiralnoj staničnoj OD koloni 10% izopropanol/heksan (koji sadržavaju 0.1% TFA). R enantiomer je eluiran prvi i korišten za ostatak sinteze.

Gornji produkt je otopljen u etil acetatu i zasićen HCl plinom. Otopina je ukoncentrirana in vacuo i azeotropirana 3x toluenom, da se dobije (1R) 1-[(1-[3,3'-difluoro-2'-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-il]etil} amino)karbonil] ciklopropanaminij klorid, koji je dao ionsku masu (ES+) od 399.6 za M+H⁺.

U otopinu gornjeg spoja (0.105g, 0.241 mmol) u 2 mL CH₂Cl₂ na 0 °C je dodan trietilamin (0.049g, 0.48 mmol) i trifluoroocteni anhidrid (0.051g, 0.24 mmol). Otopina je razrijeđena sa dodatnim CH₂Cl₂ i isprana vodenim natrij bikarbonatom i slanom otopinom, osušena preko Na₂SO₄, filtrirana i ukoncentrirana. Ostatak je podvrgnut silika gel kromatografiji, eluiran sa 10-40% etil acetata u heksanu, da se dobije naslovni spoj, koji je dao proton NMR spektar sukladno teoriji i ionsku masu (ES+) od 495.32 za M+H⁺: ¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ 7.68-7.61 (m, 1H), 7.34-7.21 (m, 3H), 6.89-6.83 (m, 2H), 5.23 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.86 (s, 3H), 1.49 (d, *J* = 3.7 Hz, 2H), 1.44 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.18-1.01 (m, 2H).

Sljedeći spojevi u Tabeli 1 su pripremljeni metodama analognim onim opisanim u Primjeru 1.

Tabela 1



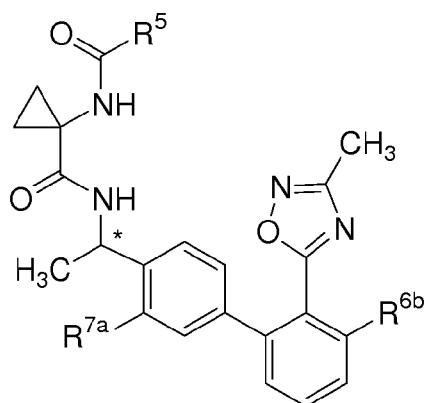
Primjer	R ⁵	R ^{6b}	R ^{7a}	*	ES MS, M+H ⁺
	cijanometil	F	H	R	424
	cijanometil	Cl	H	R	440
	2,2,2-trifluoroetil	Cl	H	R	482
	2,2,2-trifluoroetil	F	F	(±)	485
	izoksazol-5-il	F	F	(±)	470
	cijanometil	F	F	(±)	442
	pirimidin-5-il	F	H	R	463
	2,2,2-trifluoroetil	F	F	S	485
	2,2,2-trifluoroetil	F	F	R	485
	pirimidin-5-il	F	F	(±)	481
	izoksazol-5-il	F	F	R	470
	trifluorometil	F	F	R	471
	pirimidin-5-il	F	F	R	481
	izoksazol-5-il	F	F	S	470
	trifluorometil	F	F	S	471
	pirimidin-5-il	F	F	S	481
	metil	F	F	R	417
	5-bromopiridin-3-il	F	F	R	558
	5-bromo-1-oksipiridin-3-il	F	F	R	574
	trifluorometil	H	F	R	453
	pirimidin-5-il	H	F	R	463
	klorodifluorometil	F	F	R	487
	5-(trifluorometil)piridin-	F	F	R	548

Primjer	R ⁵	R ^{6b}	R ^{7a}	*	ES MS, M+H ⁺
	3-il				
	klorodifluorometil	Cl	F	R	503
	difluorometil	F	F	R	453
	pentafluoroetil	F	F	R	521
	difluorometil	Cl	F	R	469

5 * stereokonfiguracije na određeni kiralni centar; (±) = racemska smjesa

Sljedeći spojevi u tabeli 2 su pripremljeni metodama analognim onim opisanim u Primjeru 1.

Tabela 2



10

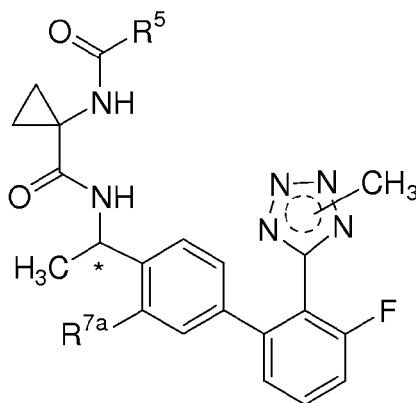
Primjer	R ⁵	R ^{6b}	R ^{7a}	*	ES MS, M+H ⁺
	metil	F	H	R	423
	cijanometil	F	H	R	448
	2,2,2-trifluoroetil	F	H	R	491
	isoksazol-5-il	F	H	R	476
	2,2,2-trifluoroetil	F	F	S	509
	2,2,2-trifluoroetil	F	F	R	509
	cijanometil	F	F	(±)	466
	2,2,2-trifluoroetil	F	F	(±)	509
	pirimidin-5-il	F	F	(±)	505
	kloro(difluoro)metil	F	F	R	511
	pirimidin-5-il	F	F	R	505
	difluorometil	F	F	R	477

* stereokonfiguracije na određeni kiralni centar; (±) = racemska smjesa

Sljedeći spojevi u Tabeli 3 su pripremljeni metodama analognim onim opisanim u Primjeru 1.

15

Tabela 3

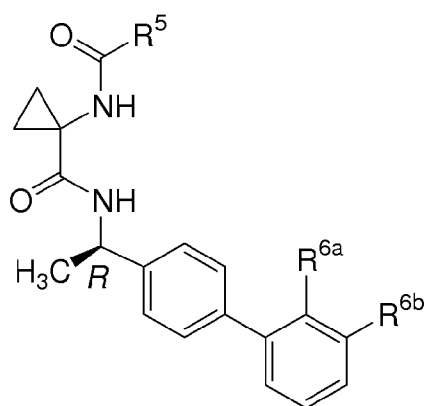


Primjer	R ⁵	R ^{7a}	tetrazole	*	ES M+H ⁺	MS,
	cijanometil	H	2H	R	448	
	2,2,2-trifluoroetil	H	2H	R	491	
	cijanometil	H	1H	R	448	
	2,2,2-trifluoroetil	H	1H	R	491	
	metil	H	1H	R	423	
	isoksazol-5-il	F	2H	(±)	494	
	2,2,2-trifluoroetil	F	2H	(±)	509	
	pirimidin-5-il	F	2H	(±)	505	
	trifluorometil	F	2H	S	495	
	kloro(difluoro)metil	F	2H	R	511	
	difluorometil	F	2H	R	477	

5 * stereokonfiguracije na određeni kiralni centar; (±) = racemska smjesa

Sljedeći spojevi u tabeli 4 su pripremljeni metodama analognim onim opisanim u Primjeru 1.

Tabela 4



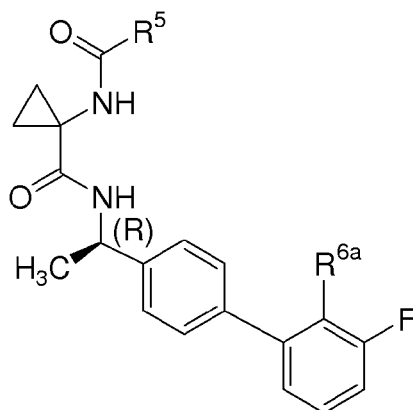
10

Primjer	R ⁵	R ^{6a}	R ^{6b}	ES M+H ⁺	MS,
	2,2,2-trifluoroetil	cijano	F	434	
	2,2,2-trifluoroetil	difluorometoksi	H	457	
	2,2,2-trifluoroetil	trifluorometoksi	H	475	
	2,2,2-trifluoroetil	trifluorometil	F	478	
	2,2,2-trifluoroetil	Cl	Cl	459	
	isoksazol-5-il	trifluorometil	F	462	
	cijanometil	trifluorometil	F	434	
	isoksazol-5-il	Cl	Cl	444	
	cijanometil	Cl	Cl	416	
	cijanometil	F	CO ₂ Me	424	
	ciklopropil	cijano	F	392	
	2,2,2-trifluoroetil	(dimetilamino)karbonil	F	480	
	pirimidin-5-il	(metoksikarbonil)amino	F	478	
	pirimidin-5-il	[(metilamino)karbonil]amino	F	477	
	trifluorometil	(metilamino)karbonil	F	452	
	trifluorometil	(metilamino)karbonil	Cl	468	

Sljedeći spojevi u Tabeli 5 su pripremljeni metodama analognim onim opisanim u Primjeru 2.

15

5 Tabela 5

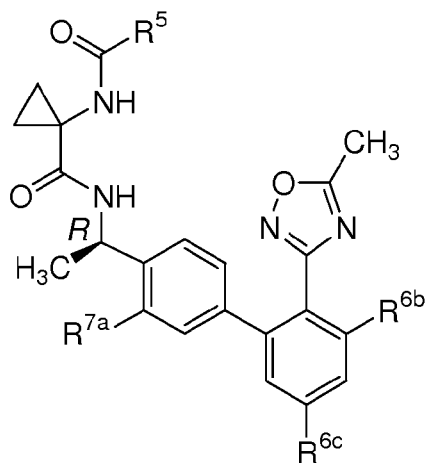


Primjer	R ⁵	R ^{6a}	ES MS, M+H ⁺
	2,2,2-trifluoroetil	(metilamino)karbonil	466
	isoksazol-5-il	(metoksiamino)karbonil	467
	2,2,2-trifluoroetil	(ciklopropilamino)karbonil	492
	2,2,2-trifluoroetil	(ciklobutilamino)karbonil	506

Sljedeći spojevi u tabeli 6 su pripremljeni metodama analognim onim opisanim u Primjeru 1.

10

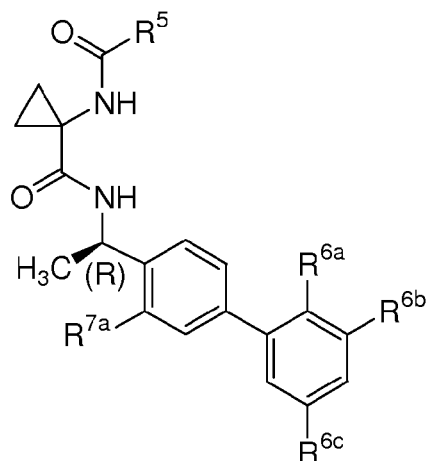
Tabela 6



Primjer	R ⁵	R ^{6b}	R ^{6c}	R ^{7a}	ES MS, M+H ⁺
	2,2,2-trifluoroetil	F	H	H	491
	izoksazol-5-il	F	H	H	476
	pirimidin-5-il	H	H	F	487
	trifluorometil	H	H	F	477
	pirimidin-5-il	H	Cl	F	521
	trifluorometil	H	Cl	F	511
	pirimidin-5-il	H	metil	F	501
	trifluorometil	H	metil	F	491
	pirimidin-5-il	H	F	F	505
	trifluorometil	H	F	F	495

15 Sljedeći spojevi u tabeli 7 su pripremljeni metodama analognim onim opisanim u Primjeru 1.

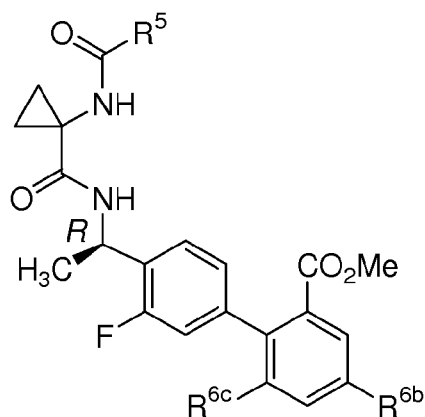
5 Tabela 7



Ex.	R ⁵	R ^{6a}	R ^{6b}	R ^{6c}	R ^{7a}	ES MS, M+H ⁺
	pirimidin-5-il	metoksi	F	F	H	453
	trifluorometil	metoksi	F	F	H	443
	pirimidin-5-il	2-metil-2H-tetrazol-5-il	H	F	F	505
	trifluorometil	2-metil-2H-tetrazol-5-il	H	F	F	495
	trifluorometil	CO ₂ Me	H	Cl	F	487
	klorodifluorometil	CO ₂ Me	H	Cl	F	503
	trifluorometil	CO ₂ Me	H	metil	F	467
	klorodifluorometil	CO ₂ Me	H	metil	F	483
	trifluorometil	3-metil-1,2,4-oksadiazol-5-il	H	F	F	495
	trifluorometil	3-metil-1,2,4-oksadiazol-5-il	H	Cl	F	511
	klorodifluorometil	3-metil-1,2,4-oksadiazol-5-il	H	Cl	F	527
	trifluorometil	3-metil-1,2,4-oksadiazol-5-il	H	metil	F	491
	klorodifluorometil	3-metil-1,2,4-oksadiazol-5-il	H	metil	F	507
	trifluorometil	CO ₂ Me	H	F	F	471
	klorodifluorometil	CO ₂ Me	H	F	F	487
	pirimidin-5-il	2-metil-2H-tetrazol-5-il	H	Cl	F	521
	trifluorometil	2-metil-2H-tetrazol-5-il	H	Cl	F	511
	pirimidin-5-il	2-metil-2H-tetrazol-5-il	H	metil	F	501
	trifluorometil	2-metil-2H-tetrazol-5-il	H	metil	F	491
	trifluorometil	(metilamino)karbonil	Cl	H	F	486
	trifluorometil	(metoksikarbonil)amino	Cl	H	F	502
	trifluorometil	(izopropoksikarbonil)amino	Cl	H	F	530
	pirimidin-5-il	(izopropoksikarbonil)amino	Cl	H	F	540
	trifluorometil	(metoksikarbonil)amino	F	H	F	486
	trifluorometil	2-metoksi-2-oksoetil	F	H	F	485
	trifluorometil	(metilamino)karbonil	F	H	F	470
	trifluorometil	metoksimetil	Cl	H	F	473
	trifluorometil	hidroksi	Cl	Cl	H	479
	pirimidin-5-il	(metoksikarbonil)amino	F	H	F	496
	pirimidin-5-il	(metoksikarbonil)amino	Cl	H	F	512

Sljedeći spojevi u Tabeli 8 su pripremljeni metodama analognim onim opisanim u Primjeru 1.

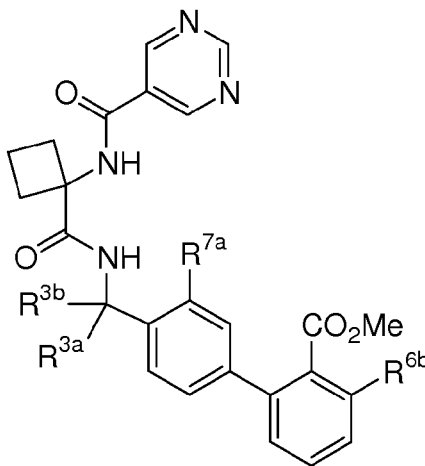
5 Tabela 8



Primjer	R ⁵	R ^{6b}	R ^{6c}	ES MS, M+H ⁺
	trifluorometil	H	metil	467
	kloro(difluoro)metil	H	metil	483
	trifluorometil	Cl	H	487
	trifluorometil	metil	H	467
	kloro(difluoro)metil	metil	H	483

- 10 Sljedeći spojevi u Tabeli 9 su pripremljeni metodama analognim onim opisanim u Primjeru 3, koristeći komercijalno raspoloživu 1-[(terc-butoksikarbonil) amino]ciklobutankarboksilnu kiselinu umjesto 1-[(terc-butoksikarbonil)amino]ciklopropankarboksilne kiseline.

Tabela 9

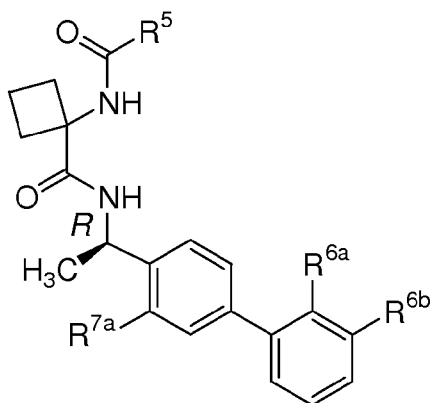


15

Primjer	R ^{3a} , R ^{3b}	R ^{6b}	R ^{7a}	ES MS, M+H ⁺
	Me, Me	F	H	491

- 20 Sljedeći spojevi u Tabeli 10 su pripremljeni metodama analognim onim opisanim u Primjeru 1, koristeći komercijalno raspoloživu 1-[(terc-butoksikarbonil)amino]ciklobutankarboksilnu kiselinu umjesto 1-[(terc-butoksikarbonil)amino]ciklopropankarboksilne kiseline.

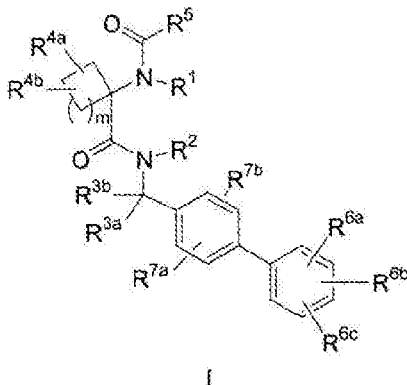
5 Tabela 10



Primjer	R ⁵	R ^{6a}	R ^{6b}	R ^{7a}	ES M+H ⁺	MS,
	trifluorometil	3-metil-1,2,4-oksadiazol-5-il	F	F	509	
	klorodifluorometil	3-metil-1,2,4-oksadiazol-5-il	F	F	525	
	pirimidin-5-il	3-metil-1,2,4-oksadiazol-5-il	F	F	519	
	trifluorometil	CO ₂ Me	F	F	485	
	klorodifluorometil	CO ₂ Me	F	F	501	
	pirimidin-5-il	CO ₂ Me	F	F	495	
	pirimidin-5-il	CO ₂ Me	F	H	477	
	pirimidin-5-il	2-metil-2H-tetrazol-5-il	F	F	519	
	trifluorometil	CO ₂ Me	Cl	F	501	
	klorodifluorometil	CO ₂ Me	Cl	F	517	
	difluorometil	CO ₂ Me	Cl	F	483	

10 PATENTNI ZAHTJEVI

1. Spoj formule I i njegove farmaceutski prihvatljive soli:



naznačen time, da su

15

R¹ i R² neovisno odabrani od
vodik i
C₁₋₄alkil;

20

R^{3a} je odabran od
vodik i
C₁₋₄ alkil opcionalno supstituiran sa 1 do 5 halogen atoma;

25

R^{3b} je C₁₋₄ alkil opcionalno supstituiran sa 1 do 5 halogen atoma;
R^{4a} i R^{4b} su neovisno odabrani od

vodik,

5 halogen, i
 C_{1-4} alkil, opcionalno supstituiran sa 1 do 4 grupe, odabrane od halogen, O^{R^a} , $OC(O)R^a$, $S(O)_kR^d$,
 $OS(O)_2R^d$, i NR^1R^2 , ili

10 R^{4a} i R^{4b} zajedno sa ugljikovim atomom na koji su oba vezani, formiraju egzo-ciklički metilen, opcionalno
supstituiran sa 1 do 2 grupe, odabrane od C_{1-4} alkil opcionalno supstituiran sa 1-5 halogena i C_{1-4} alkiloksi;

R^5 je odabran od

15 C_{1-6} alkil, opcionalno supstituirani sa 1 do 5 grupa, neovisno odabranih od halogen, nitro, cijano, OR^a SR^a ,
 COR^a , SO_2R^d , CO_2R^a , $OC(O)R^a$ NR^bR^c , $NR^bC(O)R^a$ $NR^bC(O)_2R^a$, $C(O)NR^bR^c$, C_{3-8} cikloalkil,
 C_{3-8} cikloalkil, opcionalno supstituiran sa 1 do 5 grupa, neovisno odabranih od halogen, nitro, cijano i
fenil,
 C_{3-6} alkinil,
20 C_{2-6} alkenil, opcionalno supstituiran sa hidroksietil,
 $(CH_2)_k$ -aril, opcionalno supstituiran sa 1 do 3 grupe, neovisno odabrane od halogen, nitro, cijano, OR^a ,
 SR^a , $C(O)_2R^a$, C_{1-4} alkil i C_{1-3} haloalkil, gdje je aril odabrani od fenil, 3,4-metilendioksifenil i naftil;
 $(CH_2)_k$ -heterociklik, opcionalno supstituiran sa 1 do 3 grupe, neovisno odabrane od halogen, nitro, cijano,
 OR^a , SR^a , C_{1-4} alkil i C_{1-3} haloalkil, gdje je spomenuti heterociklik odabran od (a) 5-članog
25 heteroaromatskog prstena s heteroatomom u prstenu odabranim od N, O i S, te opcionalno sa 3 dodatna
dušikova atoma u prstenu, gdje je spomenuti prsten opcionalno kondenzirani benzenski prsten; (b) 6-
članog heteroaromatskog prstena, koji sadržava od 1 do 3 dušikova atoma u prstenu i njihove N-okside,
gdje je spomenuti prsten opcionalno benzenski kondenzirani prsten; i (c) 5- ili 6-člani ne-aromatski
heterociklički prsten, odabran od tetrahidrofuramil, 5-oksotetrahidrofuramil, 2-okso-2H-piramil, 6-okso-1,6-
dihidropiridazinil,
30 $C(O)_2R^a$ i
 $C(O)NR^bR^c$;

R^{6a} je odabran od

35 C_{1-8} alkil, opcionalno supstituiran sa 1-5 grupa, neovisno odabranih od halogen, nitro, cijano, COR^a ,
 CO_2R^a , $C(O)NR^bR^c$, OR^a , $OC(O)R^a$, SR^a , SO_2R^d , $S(O)R^d$ NR^bR^c , $NR^bC(O)R^a$, $NR^bSO_2R^d$, $NR^bCO_2R^a$,
 C_{3-8} cikloalkil,
 C_{2-8} alkenil, opcionalno supstituiran sa CO_2R^a ,
40 halogen,
cijano,
nitro,
 NR^bR^c ,
 $NR^bC(O)R^a$,
 $NR^bCO_2R^a$,
45 $NR^bC(O)NR^bR^c$,
 $NR^bC(O)NR^bCO_2R^a$,
 $NR^bSO_2R^d$,
 CO_2R^a ,
 COR^a ,
50 $C(O)NR^bR^c$,
 $C(O)NHOR^a$,
 $C(=NOR^a)R^a$,
 $C(=NOR^a)NR^bR^c$,
 OR^a ,
55 $OC(O)R^a$,
 $S(O)_kR^d$,
 $SO_2NR^bR^c$, i
opcionalno supstituirani heterociklik, gdje je heterociklik 5-člani heteroaromatski prsten s heteroatomom u
prstenu odabranim od N, O i S, i opcionalno sa 3 dodatna dušikova atoma u prstenu, 4,5-dihidro-oksazolil
60 i 4,5-dihidro-1,2,4-oksadiazolil, gdje je spomenuti supstituent 1 do 3 grupe, neovisno odabrane od C_{1-4}
alkil, opcionalno supstituiran sa 1 do 5 halogen atoma, OR^a ili

$OC(O)R^a$

R^{6b} i R^{6c} su neovisno odabrani od

65 vodik, i
grupe iz R^{6a} ; uz uvjet da najviše jedan od R^{6a} , R^{6b} i R^{6c} jest heterociklik;

R^{7a} i R^{7b} su neovisno odabrani od

vodik,
halogen,
cijano,
nitro,
 OR^a ,
 CO_2R^a ,
 $C(O)NR^bR^c$,
 C_{1-4} alkil, opcionalno supstituiran sa 1 do 5 halogen atoma,
 NR^bR^c , i
 $S(O)_kR^d$,

R^a je odabran od

vodik,
 C_{1-4} alkil, opcionalno supstituiran sa 1 do 5 halogen atoma,
fenil, opcionalno supstituiran sa 1 do 3 grupe, neovisno odabrane od halogen, cijano, nitro, OH, C_{1-4} alkiloksi, C_{3-6} cikloalkil i C_{1-4} alkil, opcionalno supstituiran sa 1 do 5 halogen atoma,
 C_{3-6} cikloalkil, i
piridil, opcionalno supstituiran sa 1 do 3 grupe, neovisno odabrane od halogen i C_{1-4} alkil;

R^b i R^c su neovisno odabrani od

vodik,
 C_{1-4} alkil, opcionalno supstituiran sa 1 do 5 grupa, neovisno odabranih od halogen, amino, mono- C_{1-4} alkilamino, di- C_{1-4} alkilamino, i SO_2R^d ,
 $(CH_2)_k$ -fenil, opcionalno supstituiran sa 1 do 3 grupe, odabrane od halogen, cijano, nitro, OH, C_{1-4} alkiloksi, C_{3-6} cikloalkil i C_{1-4} alkil opcionalno supstituirani sa 1 do 5 halogen atoma, i
 C_{3-6} cikloalkil, ili R^b i R^c zajedno sa dušikovim atomom na

koji su vezani, formiraju 4-, 5-, ili 6-člane prstenove, koji opcionalno sadržavaju dodatni heteroatom, odabran od N, O, i S; ili R^b i R^c zajedno sa dušikovim atomom na koji su vezani, formira ciklički imid;

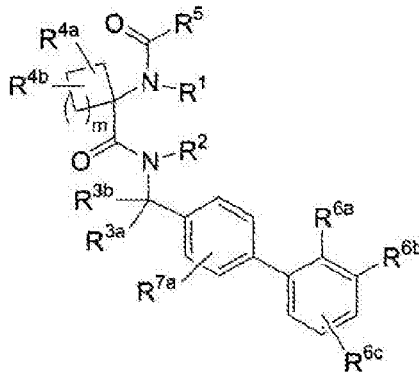
R^d je odabran od

C_{1-4} alkil, opcionalno supstituiran sa 1 do 5 halogen atoma,
 C_{1-4} alkiloksi, i
fenil, opcionalno supstituiran sa 1 do 3 grupe, odabrane od halogen, cijano, nitro, OH, C_{1-4} alkiloksi, C_{3-6} cikloalkil i C_{1-4} alkil, opcionalno supstituiran sa 1 do 5 halogen atoma;

k je 0, 1 ili 2; i m je 0 ili 1.

2. Spoj iz zahtjeva 1, **naznačen time**, da su R^1 i R^2 svaki vodik.
3. Spoj iz zahtjeva 1, **naznačen time**, daje R^{3a} vodik a R^{3b} je C_{1-4} alkil.
4. Spoj iz zahtjeva 1, **naznačen time**, da je jedan od R^{4a} i R^{4b} vodik, a drugi je odabran od vodika, halogena i C_{1-4} alkil, opcionalno supstituiran grupom odabranom od halogena, OR^a , $OC(O)R^a$, $S(O)_kR^d$, $OS(O)_2R^d$ i NR^1R^2 , ili R^{4a} i R^{4b} zajedno sa ugljikovim atomom na koji su oba vezani, formiraju egzo-ciklički metilen.
5. Spoj iz zahtjeva 1, **naznačen time**, da su R^{4a} i R^{4b} svaki vodik.
6. Spoj iz zahtjeva 1, **naznačen time**, da je R^5 C_{1-6} alkil, opcionalno supstituiran sa 1 do 5 grupa, neovisno odabranih od halogen, nitro, cijano, OR^a , SR^a , COR^a , SO_2R^d , CO_2R^a , $OC(O)R^a$, NR^bR^c , $NR^bC(O)R^a$, $C(O)NR^bR^c$, i C_{3-8} cikloalkil.
7. Spoj iz zahtjeva 1, **naznačen time**, da je R^5 odabran od C_{1-5} alkil i C_{1-3} alkil, supstituiran sa 1 do 3 grupe, odabrane od halogen, cijano, hidroksi, C_{1-4} alkoksi i C_{1-4} alkoksikarbonil.
8. Spoj iz zahtjeva 1, **naznačen time**, da je R^5 odabran od C_{1-3} alkil, supstituiran sa 1 do 5 halogen atoma, ili grupe odabrane od cijano, hidroksi, C_{1-4} alkoksi i C_{1-4} alkoksikarbonil.
9. Spoj iz zahtjeva 1, **naznačen time**, da je R^5 C_{3-6} cikloalkil, opcionalno supstituiran sa 1 do 3 grupe, neovisno odabrane od halogen, nitro, cijano i fenil.
10. Spoj iz zahtjeva 1, **naznačen time**, da je R^5 $(CH_2)_k$ -aril, opcionalno supstituiran sa 1 do 3 grupe, neovisno odabrane od halogen, nitro, cijano, OR^a , SR^a , C_{1-4} alkil i C_{1-3} haloalkil, gdje je aril odabrani od fenil, 3,4-metilendioksifenil i naftil.
11. Spoj iz zahtjeva 1, **naznačen time**, da je $(CH_2)_k$ -heterociklik, opcionalno supstituiran sa 1 do 3 grupe, neovisno odabrane od halogen, nitro, cijano, OR^a , SR^a , C_{1-4} alkil i C_{1-3} haloalkil, gdje je spomenuti heterociklik odabran od (a) 5-članog heteroaromatskog prstena, s heteroatomom u prstenu odabranim od N, O i S, te opcionalno sa 3

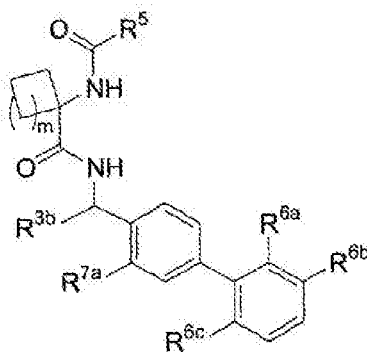
- 5 dodatna dušikova atoma u prstenu, gdje je spomenuti prsten opcionalno kondenzirani benzenski prsten; i (b) 6-člani heteroaromatski prsten, koji sadržava od 1 do 3 dušikova atoma u prstenu, gdje je spomenuti prsten opcionalno kondenzirani benzenski prsten.
12. Spoj iz zahtjeva 1, **naznačen time**, da je R^5 $(CH_2)_k$ -heterociklik, opcionalno supstituiran sa 1 do 2 grupe, neovisno odabrane od halogen, nitro, cijano, OR^a , SR^a , C_{1-4} alkil i C_{1-3} haloalkil, gdje je spomenuti heterociklik odabran od izoksazolil, tienil, piridinil, benzotienil, furil, oksadiazolil, 1-oksipiridinil, pirazolil, imidazolil, 1,2,4-triazolil, tiazolil, 5-oksotetrahidrofuranil, 2-okso-2H-piranil, 6-okso-1,6-dihidropiridazinil, oksazolil, piridazinil, pirimidinil i kvinoksalinil.
13. Spoj iz zahtjeva 1, **naznačen time**, da je R^5 odabran od 5-izoksazolil, 5-pirimidinil, 5-bromo-3-piridil i njihovih N-oksida, kao i 5-trifluorometil-3-piridil.
14. Spoj iz zahtjeva 1, **naznačen time**, da je R^5 odabran od izoksazolila, opcionalno supstituiranog sa C_{1-4} alkil, pirimidinil, piridinil, opcionalno supstituiran sa C_{1-4} alkil i njegovim N-oksidom.
15. Spoj iz zahtjeva 1, **naznačen time**, da ima formulu 1(1):



I(1)

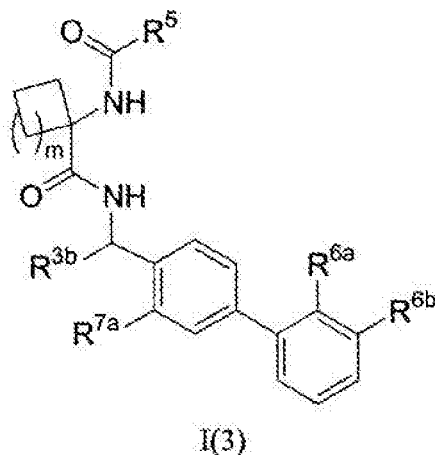
gdje su m , R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^5 , R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} i R^{7a} kako je definirano u zahtjevu 1.

16. Spoj iz zahtjeva 15, **naznačen time**, da je R^{6a} odabran od (1) CO_2R^a , (2) $C(O)NHOR^a$, (3) cijano, (4) halogen, (5) OR^a , (6) C_{1-8} alkil, opcionalno supstituiran sa 1-5 halogen atoma, ili grupe odabrane od CO_2R^a , $C(O)NR^bR^c$ i OR^a , (7) $C(O)NR^bR^c$, (8) $NR^bC(O)NR^bR^c$, (9) $NR^bC(O)OR^a$, i (10) opcionalno supstituirani heterociklik, gdje je heterociklik odabran od oksadiazolil i tetrazolil i gdje je spomenuti supstituent 1 do 3 grupe, neovisno odabrane od C_{1-4} alkil, opcionalno supstituiran sa 1 do 5 halogen atoma, OR^a ili $OC(O)R^a$.
17. Spoj iz zahtjeva 15, **naznačen time**, da je R^{6a} odabran od CO_2R^a , $C(O)NHOR^a$, metiltetrazolil, metiloksadiazolil, $NR^bC(O)NR^bR^c$, i $NR^bC(O)OR^a$.
18. Spoj iz zahtjeva 15, **naznačen time**, da je R^{6b} odabran od vodika, halogena i CO_2R^a .
19. Spoj iz zahtjeva 15, **naznačen time**, da je R^{6b} vodik ili halogen.
20. Spoj iz zahtjeva 15, **naznačen time**, da je R^{6a} odabran od (1) CO_2R^a , (2) $C(O)NHOR^a$, (3) cijano, (4) halogen, (5) OR^a , (6) C_{1-8} alkil, opcionalno supstituiran sa 1-5 halogen atoma, ili grupe odabrane od CO_2R^a , $C(O)NR^bR^c$ i OR^a , (7) $C(O)NR^bR^c$, (8) $NR^bC(O)NR^bR^c$, (9) $NR^bC(O)OR^a$, i (10) opcionalno supstituirani heterociklik, gdje je heterociklik je odabran od oksadiazolil i tetrazolil i gdje je spomenuti supstituent 1 do 3 grupe, neovisno odabrane od C_{1-4} alkil, opcionalno supstituiran sa 1 do 5 halogen atoma, OR^a ili $OC(O)R^a$; R^{6b} je odabran od vodika, fluorina i klorina; i R^{6c} je vodik.
21. Spoj iz zahtjeva 15, **naznačen time**, da je R^5 odabran od C_{1-4} alkil, opcionalno supstituiran sa 1 do 5 halogen atoma, ili cijano grupom, C_{3-6} cikloalkil, isoksazolil, pirimidinil i piridinil (i njegovi N-oksidi) opcionalno supstituiran halogenom.
22. Spoj iz zahtjeva 1, **naznačen time**, da ima formulu 1(2):

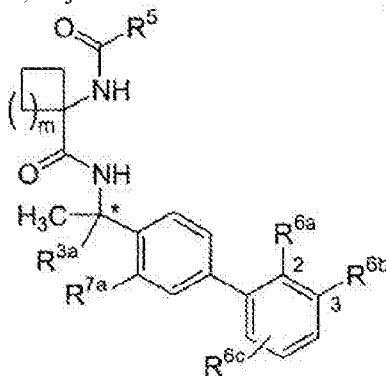


I(2)

- gdje su m , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^5 , R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} i R^{7a} kako je definirano u zahtjevu 1.
23. Spoj iz zahtjeva 22, **naznačen time**, da je R^{3b} metil.
24. Spoj iz zahtjeva 22, **naznačen time**, da je R^{6b} vodik ili halogen.
25. Spoj iz zahtjeva 22, **naznačen time**, da je R^{6b} vodik.
26. Spoj iz zahtjeva 22, **naznačen time**, da je R^{6b} fluorin ili klorin.
- 10 27. Spoj iz zahtjeva 22, **naznačen time**, da je R^{6a} odabran od (1) CO_2R^a , (2) C(O)NHOR^a , (3) cijano, (4) halogen, (5) OR^a , (6) C_{1-8} alkil opcionalno supstituiran sa 1-5 halogen atoma, ili grupe odabrane od CO_2R^a , $\text{C(O)NR}^b\text{R}^c$ i OR^a , (7) $\text{C(O)NR}^b\text{R}^c$, (8) $\text{NR}^b\text{C(O)NR}^b\text{R}^c$, (9) $\text{NR}^b\text{C(O)OR}^a$, i (10) opcionalno supstituirani heterociklik, gdje je heterociklik je odabran od oksadiazolil i tetrazolil i gdje je spomenuti supstituent 1 do 3 grupe, neovisno odabrane od C_{1-4} alkil opcionalno supstituiran sa 1 do 5 halogen atoma, OR^a ili OC(O)R^a .
- 15 28. Spoj iz zahtjeva 22, **naznačen time**, da je R^{6a} odabran od CO_2R^a , C(O)NHOR^a , metiltetrazolil, metiloksadiazolil, $\text{NR}^b\text{C(O)NR}^b\text{R}^c$, i $\text{NR}^b\text{C(O)OR}^a$.
29. Spoj iz zahtjeva 22, **naznačen time**, da je R^{6a} odabran od CO_2R^a , metiltetrazolil i metiloksadiazolil.
30. Spoj iz zahtjeva 22, **naznačen time**, da je R^{6c} vodik.
31. Spoj iz zahtjeva 22, **naznačen time**, da je R^{7a} vodik ili halogen.
- 20 32. Spoj iz zahtjeva 22, **naznačen time**, da je R^{7a} vodik ili fluorin.
33. Spoj iz zahtjeva 22, **naznačen time**, da je R^5 odabran od C_{1-4} alkil, opcionalno supstituiran sa 1 do 5 halogen atoma, ili cijano grupom, C_{3-6} cikloalkil, isoksazolil, pirimidinil i piridinil (i njegov N-oksidi) opcionalno supstituiran halogenom.
34. Spoj **naznačen time**, da ima formulu I(3) i njegove farmaceutski prihvatljive soli



- gdje m je 0 ili 1, R^{6a} je 2-metil-2H-tetrazol-5-il, 3-metil-1,2,4-oksadiazol-5-il, CO_2R^a ili C(O)NHOR^a gdje je R^a C_{1-4} alkil; R^{6b} je vodik, fluorin ili klorin; R^{3b} je C_{1-4} alkil; R^5 je odabran od C_{1-4} alkil, opcionalno supstituiran sa 1 do 5 halogen atoma ili cijano grupom, C_{3-6} cikloalkil, izoksazolil, pirimidinil i piridinil (i njegovi N-oksidi) opcionalno supstituirani sa halogen ili trifluorometil, R^{7a} je vodik ili fluorin.
- 30 35. Spoj, prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da je odabran od:



m	R ⁵	R ^{6a}	R ^{6b}	R ^{6c}	R ^{7a}	*
R ^{3a} je H ukoliko nije drugačije naznačeno						
0	CH ₂ CF ₃	CO ₂ CH ₃	F	H	H	R
0	CH ₂ CF ₃	CONHOCH ₃	F	H	H	R
0	CF ₃	3-CH ₃ -1,2,4-oksadiazol-5-il	F	H	F	R
0	CF ₃	CO ₂ CH ₃	Cl	H	F	R
0	CF ₃	2-CH ₃ -tetrazol-5-il	F	H	F	R
0	CH ₂ CN	CO ₂ CH ₃	F	H	H	R
0	CH ₂ CN	CO ₂ CH ₃	Cl	H	H	R
0	CH ₂ CF ₃	CO ₂ CH ₃	Cl	H	H	R
0	CH ₂ CF ₃	CO ₂ CH ₃	F	H	F	(±)
0	isoksazol-5-il	CO ₂ CH ₃	F	H	F	(±)
0	CH ₂ CN	CO ₂ CH ₃	F	H	F	(±)
0	pirimidin-5-il	CO ₂ CH ₃	F	H	H	R
0	CH ₂ CF ₃	CO ₂ CH ₃	F	H	F	S
0	CH ₂ CF ₃	CO ₂ CH ₃	F	H	F	R
0	pirimidin-5-il	CO ₂ CH ₃	F	H	F	(±)
0	izoksazol-5-il	CO ₂ CH ₃	F	H	F	R
0	CF ₃	CO ₂ CH ₃	F	H	F	R
0	pirimidin-5-il	CO ₂ CH ₃	F	H	F	R
0	izoksazol-5-il	CO ₂ CH ₃	F	H	F	S
0	CF ₃	CO ₂ CH ₃	F	H	F	S
0	pirimidin-5-il	CO ₂ CH ₃	F	H	F	S
0	CH ₃	CO ₂ CH ₃	F	H	F	R
0	5-Br-piridin-3-il	CO ₂ CH ₃	F	H	F	R
0	5-Br-1-okso-piridin-3-il	CO ₂ CH ₃	F	H	F	R
0	CF ₃	CO ₂ CH ₃	H	H	F	R
0	pirimidin-5-il	CO ₂ CH ₃	H	H	F	R
0	CClF ₂	CO ₂ CH ₃	F	H	F	R
0	5-(CF ₃)piridin-3-il	CO ₂ CH ₃	F	H	F	R

m	R ⁵	R ^{6a}	R ^{6b}	R ^{6c}	R ^{7a}	*
0	CClF ₂	CO ₂ CH ₃	Cl	H	F	R
0	CHF ₂	CO ₂ CH ₃	F	H	F	R
0	CF ₂ CF ₃	CO ₂ CH ₃	F	H	F	R
0	CHF ₂	CO ₂ CH ₃	Cl	H	F	R
0	CH ₃	3-CH ₃ -1,2,4-oksadiazol-5-il	F	H	H	R
0	CH ₂ CN	3-CH ₃ -1,2,4-oksadiazol-5-il	F	H	H	R
0	CH ₂ CF ₃	3-CH ₃ -1,2,4-oksadiazol-5-il	F	H	H	R
0	izoksazol-5-il	3-CH ₃ -1,2,4-oksadiazol-5-il	F	H	H	R
0	CH ₂ CF ₃	3-CH ₃ -1,2,4-oksadiazol-5-il	F	H	F	S
0	CH ₂ CF ₃	3-CH ₃ -1,2,4-oksadiazol-5-il	F	H	F	R
0	CH ₂ CN	3-CH ₃ -1,2,4-oksadiazol-5-il	F	H	F	(±)
0	CH ₂ CF ₃	3-CH ₃ -1,2,4-oksadiazol-5-il	F	H	F	(±)
0	pirimidin-5-il	3-CH ₃ -1,2,4-oksadiazol-5-il	F	H	F	(±)
0	CClF ₂	3-CH ₃ -1,2,4-oksadiazol-5-il	F	H	F	R
0	pirimidin-5-il	3-CH ₃ -1,2,4-oksadiazol-5-il	F	H	F	R
0	CHF ₂	3-CH ₃ -1,2,4-oksadiazol-5-il	F	H	F	R
0	CH ₂ CN	2-CH ₃ -tetrazol-5-il	F	H	H	R
0	CH ₂ CF ₃	2-CH ₃ -tetrazol-5-il	F	H	H	R
0	izoksazol-5-il	2-CH ₃ -tetrazol-5-il	F	H	F	(±)
0	CH ₂ CF ₃	2-CH ₃ -tetrazol-5-il	F	H	F	(±)
0	pirimidin-5-il	2-CH ₃ -tetrazol-5-il	F	H	F	(±)
0	CF ₃	2-CH ₃ -tetrazol-5-il	F	H	F	S
0	CClF ₂	2-CH ₃ -tetrazol-5-il	F	H	F	R
0	CHF ₂	2-CH ₃ -tetrazol-5-il	F	H	F	R
0	izoksazol-5-il	CONHOCH ₃	F	H	H	R
0	CF ₃	CO ₂ CH ₃	Cl	H	F	R
0	CF ₃	CO ₂ CH ₃	CH ₃	H	F	R
0	CClF ₂	CO ₂ CH ₃	CH ₃	H	F	R
1	pirimidin-5-il	CO ₂ CH ₃	F	H	H	§
1	CF ₃	3-CH ₃ -1,2,4-oksadiazol-5-il	F	H	F	R
1	CClF ₂	3-CH ₃ -1,2,4-oksadiazol-5-il	F	H	F	R
1	pirimidin-5-il	3-CH ₃ -1,2,4-oksadiazol-5-il	F	H	F	R

m	R ⁵	R ^{6a}	R ^{6b}	R ^{6c}	R ^{7a}	*
1	CF ₃	CO ₂ CH ₃	F	H	F	R
1	CClF ₂	CO ₂ CH ₃	F	H	F	R
1	pirimidin-5-il	CO ₂ CH ₃	F	H	F	R
1	pirimidin-5-il	CO ₂ CH ₃	F	H	H	R
1	pirimidin-5-il	2-CH ₃ -2H-tetrazol-5-il	F	H	F	R
1	CF ₃	CO ₂ CH ₃	Cl	H	F	R
1	CClF ₂	CO ₂ CH ₃	Cl	H	F	R
1	CHF ₂	CO ₂ CH ₃	Cl	H	F	R

* stereokonfiguracije na navedenom ugljiku,

ili njihove farmaceutski prihvatljive soli.

36. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, daje odabran od:

metil 3-fluoro-4'-{(1R)-1-[(1-[(3,3,3-trifluoropropanoil)amino]ciklopropil)-karbonil]amino]etil}-1,1'bifenil-2-karboksilat,
 3-fluoro-N-metoksi-4'-{(1R)-1-[(1-[(3,3,3-trifluoropropanoil)amino]ciklopropil)-karbonil]amino]etil}-1,1'bifenil-2-karboksamid,
 metil 3-fluoro-4'-{1-metil-1-[(1-[(trifluoroacetil)amino]ciklopropil)-karbonil]amino]etil}-1,1'bifenil-2-karboksilat,
 N-{(1R)-1-[3,3'-difluoro-2'-(3-metil-1,2,4-oksadiazol-5-il)-1,1'bifenil-4-il]etil}-1-[(trifluoroacetil)amino]ciklopropankarboksamid,
 metil 3-kloro-3'-fluoro-4'-{(1R)-1-[(1-[(trifluoroacetil)amino]ciklopropil)-karbonil]amino]etil}-1,1'bifenil-2-karboksilat, i
 N-{(1R)-1-[3,3'-difluoro-2'-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1,1'bifenil-4-il]etil}-1-[(trifluoroacetil)amino]ciklopropankarboksamid;

i njihove farmaceutski prihvatljive soli.

37. Spoj, **naznačen time**, da je :

metil 3-kloro-3'-fluoro-4'-{(1R)-1-[(1-[(trifluoroacetil)amino]ciklopropil)-karbonil]amino]etil}-1,1'bifenil-2-karboksilat.

38. Farmaceutski pripravak, **naznačen time**, da sadržava terapijski efikasnu količinu spoja iz zahtjeva 1 i farmaceutski prihvatljive ekcipientje.

39. Uporaba spoja prema zahtjevu 1, ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, **naznačena time**, da se upotrebljava za proizvodnju lijekova za liječenje ili prevenciju boli i upala.

40. Uporaba spoja prema zahtjevu 4, **naznačena time**, da se upotrebljava za proizvodnju lijekova za liječenje ili prevenciju boli i upala.

41. Uporaba prema zahtjevu 6, **naznačena time**, da je spomenuta bol postherpetična neuralgija, bol uzrokovana osteoartritisom, post- ili perioperativna bol ili zubobolja.

42. Uporaba prema zahtjevu 7, **naznačena time**, da je spomenuta bol postherpetična neuralgija, bol uzrokovana osteoartritisom, post- ili perioperativna bol ili zubobolja.

SAŽETAK

N-bifenil(supstituirani metil)aminocikloalkankarboksamid derivati su bradikinin B1 antagonisti ili inverzni agonisti, korisni u liječenju ili prevenciji simptoma, kao npr. bolova i upala povezanih s bradikinin B1 putevima.