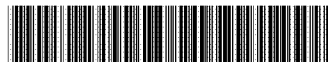




(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(21) Broj prijave:

HR P20030675A A2

HR P20030675A A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.⁷: **A 61 K 31/53**
A 61 K 31/519
A 61 K 31/445
A 61 K 31/41
A 61 K 31/415
A 61 P 25/00
C 07 D 487/00
C 07 D 401/00
C 07 D 249/00
C 07 D 235/02
C 07 D 403/02

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 25.08.2003.

(43) Datum objave prijave patenta u HR: 31.08.2004.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US02/00841

Datum podnošenja međunarodne prijave 11.01.2002.

(87) Broj međunarodne objave: WO 02/058704

Datum međunarodne objave 01.08.2002.

(31) Broj prve prijave: 60/264,570

(32) Datum podnošenja prve prijave: 26.01.2001.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(71) Podnositelj prijave:

Bristol-Myers Squibb Company, P.O.Box 4000, Lawrenceville-Princeton Rd., Princeton, 08543 NJ, US

(72) Izumitelji:

Gene, n HM. Dubowchik, 65 Spring Street, Middlefield, 06455 CT, US

Xiaojuan, 65 Ridgecrest Drive, Cheshire, 06410 CT, US

Vivekananda, M. Vrudhula, 90 Blueberry Hill Reserve, Killingworth, 06419 CT, US

Dmitry Zuev, 31 Tammy Hill Road, Willingford, 06492 CT, US

Bireshwar Dasgupta, 215 Ridgefield Drive, Middletown, 06457 CT, US

Jodi, A. Michne, 339 Hunting Hill Avenue, Apartment 308, Middletown, 06457 CT, US

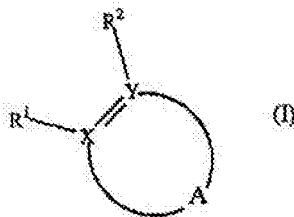
(74) Punomoćnik:

Mladen VUKMIR, Zagreb, HR

(54) Naziv izuma:

DERIVATI IMIDAZOLILA KAO INHIBITORI ČIMBENIKA OSLOBAĐANJA KORTIKOTROPINA

(57) Sažetak:



Predmetni izum se odnosi na inovativne heterocikličke antagoniste Formule I i farmaceutske pripravke koji sadrže rečene antagoniste receptora čimbenika za oslobađanje kortikotropina ("CRF receptor"), koji su korisni u liječenju depresije, anksioznosti, afektivnih poremećaja, poremećaja u prehrani, poremećaja uzrokovanih post-traumatskim stresom, glavoboljom, ovisnosti o drogama, upalnih oboljenja, simptoma kod apstinencije od droga ili alkohola, te drugih stanja koja se mogu liječiti antagonizmom CRF-1 receptora.

HR P20030675A A2

OPIS IZUMA

Područje predmetnog izuma

- 5 Predmetni izum se odnosi na antagoniste i farmaceutske pripravke koji sadrže rečene antagoniste receptora faktora oslobađanja kortikotropina ("CRF receptor") koji su korisni u liječenju depresije, anksioznosti, afektivnih poremećaja, poremećaja u prehrani, poremećaja uzrokovanih post-traumatskim stresom, glavoboljom, ovisnosti o drogama, upalnih oboljenja, simptoma kod apstinencije od droga ili alkohola, te drugih stanja koja se mogu liječiti antagonizmom CRF-1 receptora.

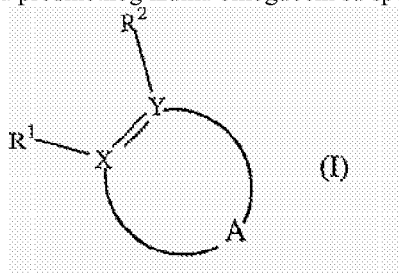
10

Stanje tehnike

- Potvrđeno je kako je jedan neuropeptid, faktor oslobađanja kortikotropina ("CRF"), djelujući putem vlastitog vezivanja na CRF-1 receptor, primarni posrednik fizioloških odgovora koji su povezani sa stresom i anksioznosti kod ljudi i drugih sisavaca putem poticanja izlučivanja ACTH (adrenokortikotropni hormon) iz prednjeg režnja žlijezde hipofize. *Vidi*, A.J. Dunn, et al., Brain Res. Rev., 15: 71-100 (1990). Antagonisti CRF-1 receptora, bilo peptidi (J. Gulyas, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 92: 10575-10579 (1995), bilo mali molekuli (J.R. McCarthy, et al., Curr. Pharm. Design, 5: 289-315 (1999), pokazali su sposobnost ublažavanja učinaka stresnih podražaja u nekolicini životinjskih modela. Osim toga, uočena su značajna povećanja razine CRF-a u cerebrospinalnoj tekućini kod velikog dijela osoba kod kojih su dijagnosticirani teška depresija i anksiozni poremećaji, a (rečene) razine koreliraju s težinom oboljenja. *Vidi*, F. Holsboer, J. Psychiatric Res., 33: 181-214 (1999). Nakon tretmana s antidepresivima, snižene su povećane razine CRF koje su uočene kod depresivnih bolesnika. *Vidi*, C.M. Banki, et al., Eur. Neuropsychopharmacol., 2: 107-113 (1992); *vidi također*, Effects of the high-affinity corticotropin-releasing hormone receptor 1 antagonist R121919 in major depression: the first 20 patients treated. Zobel AW, Nickel T, Kunzel HE, Ackl N, Sonntag A. Ising M, Holsboer F J, Psychiatr Res 2000, 34, 171-181. Također je utvrđeno kako je CRF ključni posrednik u nekoliko funkcija imunološkog sustava putem svog učinka na razinu glukokortikoidne plazme. *Vidi*, E.L. Webster, et al., Ann. N.Y. Acad. Sci., 840: 21-32 (1998). Recentni pregledni prikazi djelovanja CRF-1 antagonista uključuju: P.J. Gilligan, et al., J. Med. Chem., 43: 1641-1660 (2000) i J.R. McCarthy, et al., Ann. Rep. Med. Chem., 34: 11-20 (1999). Nazire se potreba za otkrićem inovativnih CRF antagonista malih molekula za liječenje čitavog niza humanih poremećaja, uključujući depresiju, anksioznost, bipolarni poremećaj i druga oboljenja povezana sa stresom. *Vidi*, WO 98/35967, WO 99/01454, WO 99/10350, WO 99/67247, 00/01675, WO 00/01697, WO 00/39127, WO 00/59907, WO 00/59908, EP 778277, EPS 12831.

Sažeti prikaz predmetnog izuma

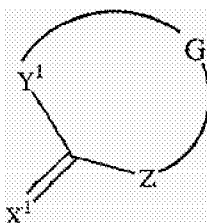
- 35 Prema prvom utjelovljenju prvog aspekta predmetnog izuma omogućeni su spojevi u skladu s Formulom (I)



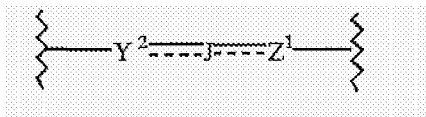
- i farmaceutski prihvatljive soli i solvati istih, pri čemu
 R^1 je H, C_{1-6} alkil, C_{1-6} haloalkil, C_{1-6} alkoksi, C_{1-6} tioalkil, cijano, halo, C_{3-7} cikloalkil, $-C_{1-6}$ alkilen- C_{3-7} cikloalkil, C_{2-6} alkenil ili C_{3-6} alkinil;
 R^2 je $C(D)NR^3R^4$, D' - $D''(R^3)(R^4)$ ili $CH_2NR^3R^4$
 D' je CH_2 ili veza;
 D'' je C, C-OH ili CH
pri čemu
rečeni C je vezan na R^3 jednostrukom ili dvostrukom vezom;
rečeni C je vezan na R^4 jednostrukom ili dvostrukom vezom;
uz uvjet da
C nije vezan bilo na R^3 bilo na R^4 dvostrukim vezama;
rečeni CH je vezan na R^3 i R^4 jednostrukim vezama;
rečeni C iz C-OH je vezan na R^3 i R^4 jednostrukim vezama;
 D je O ili S;
 R^3 i R^4 su svaki neovisno odabrani iz skupine koju sačinjavaju H, C_{1-6} alkil, C_{1-6} haloalkil, $-C_{1-6}$ hidroksialkil, $-C_{1-4}$ alkilen-O- C_{1-4} alkil, $-C_{1-3}$ alkilen- C_{1-6} tioalkil, $-C_{2-6}$ alkiliden- $(C_{1-4}$ alkoksi) $_2$, C_{3-7} cikloalkil, $-C_{1-6}$ alkilen- C_{3-7} cikloalkil, C_{2-6} alkenil, C_{3-6} alkinil, $-C_{1-6}$ alkilen-CN, $-C_{1-6}$ alkilen-heterociklo i $-C_{1-6}$ alkilen-aril;

pri čemu je rečeni aril rečenog $-C_{1-6}$ alkilen-arila po izboru supstituiran s jednim do tri jednaka ili različita supstituenta koji su odabrani iz skupine koju sačinjavaju fluoro, kloro, bromo, cijano, nitro, C_{1-4} alkil i C_{1-3} alkoksi; ili

- 5 R^3 i R^4 zajedno s dušikom na koji su vezani tvore pet- ili šest-eročlani heterocikl, rečeni heterocikl po izboru sadrži jedan dodatni heteroatom koji je odabran iz skupine koju sačinjavaju N, S i O; i rečeni heterocikl po izboru je supstituiran s jednom ili više skupina koje su odabrane iz skupine koju sačinjavaju C_{1-6} alkil, C_{1-6} alkoksi, aril, $-C_{1-4}$ alkilen-aril, piridil i halogen;
- 10 pri čemu je rečeni aril rečenog $-C_{1-4}$ alkilen-arila po izboru supstituiran s jednim do tri jednaka ili različita supstituenta koji su odabrani iz skupine koju sačinjavaju fluoro, kloro, bromo, cijano, nitro i C_{1-3} alkoksi;
X je C;
Y je C;
A je



- 15 pri čemu
 X^1 je N i vezan je na X;
 Y^1 je N i vezan je na Y;
G je



- 20 pri čemu
 Y^2 je N, CH, CH_2 , C(O), C(S), CR^5 , CHR^5 ili CE^1 i vezan je na Y^1 ;
J je CH, CH_2 , C(O), C(S), CR^6 , CHR^6 , veza ili CE^2 ;
 Z^1 je CH, CH_2 , C(O), C(S), CR^7 , CHR^7 ili CE^3 i vezan je na Z;
- 25 pri čemu
 R^5 , R^6 i R^7 su svaki neovisno odabrani iz skupine koju sačinjavaju $-CN$, $-C_{1-4}$ -alk(en)ilen-CN, halo, C_{1-6} alkil, C_{2-6} alkenil, C_{3-6} alkinil, C_{1-6} haloalkil, aril, $-C_{1-4}$ alk(en)ilen-aril, $-C_{1-4}$ -alk(en)ilen-heterociklo, heterociklo, $-C_{1-4}$ alk(en)ilen- amino, $-C_{1-4}$ alkilen-amino- C_{1-4} alkil, aril-amino, -amino- $(C_{1-6}$ alk(en)il) $_{1-2}$, -amino-aril, -amino-heterociklo, C_{1-6} alkoksi, -O-aril i -O-heterociklo;
- 30 E^1 i E^2 zajedno tvore dijelove koji su odabrani iz skupine koju sačinjavaju C_4 alk(en)ilen, $N(CH)_3$, $CHN(CH)_2$, $N(CH)_2N$, $N=NCH=N$ i $NCHNCH$;
- 35 pri čemu su rečeni dijelovi po izboru supstituirani s halogenom, $-CN$, C_1-C_4 alkilom, C_3-C_6 cikloalkilom, supstituiranim ili nesupstituiranim fenilom, hidroksi, C_1-C_4 alkoksi, SH, C_1-C_4 tioalkilom, NH_2 , $NH(C_1-C_4$ alkil) ili $N(C_1-C_4$ alkil) $_2$;
 E^2 i E^3 zajedno tvore dijelove koji su odabrani iz skupine koju sačinjavaju C_4 -alk(en)ilen, $N(CH)_3$, $CHN(CH)_2$, $N(CH)_2N$, $N=NCH=N$ i $NCHNCH$;

- 40 pri čemu su rečeni dijelovi po izboru supstituirani s halogenom, $-CN$, C_{1-4} alkilom, C_3-C_6 cikloalkilom, supstituiranim ili nesupstituiranim fenilom, hidroksi, C_1-C_4 alkoksi, SH, C_1-C_4 tioalkilom, NH_2 , $NH(C_1-C_4$ alkil) ili $N(C_1-C_4$ alkil) $_2$;

E^1 i E^3 zajedno tvore dijelove koji su odabrani iz skupine koju sačinjavaju C_4 -alk(en)ilen, $N(CH)_3$, $CHN(CH)_2$, $N(CH)_2N$, $N=NCH=N$ i $NCHNCH$;

- 45 pri čemu su rečeni dijelovi po izboru supstituirani s halogenom, $-CN$, C_1-C_4 alkilom, C_3-C_6 cikloalkilom, supstituiranim ili nesupstituiranim fenilom, hidroksi, C_1-C_4 alkoksi, SH, C_1-C_4 tioalkilom, NH_2 , $NH(C_1-C_4$ alkil) ili $N(C_1-C_4$ alkil) $_2$;

- 50 Z je N-V, pri čemu V je fenil, 2-piridil ili 3-piridil supstituiran s dva do tri jednaka ili različita supstituenta koji su odabrani iz skupine koju sačinjavaju C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoksi, C_{1-6} tioalkil, C_{1-4} haloalkil, halogen, $N(C_1-C_4$ alkil) $_2$ i CN; te uz uvjet da
ako Y^2 je N, tada J je veza i Z^1 nije CE^3 ;
ako Y^2 je CE^1 i Z^1 je CE^3 , tada J je veza ;
ako Y^2 nije CE^1 i Z^1 nije CE^3 , tada J nije CE^2 ;

ako J je CE^2 , tada
 Y^2 je CE^1 i Z^1 nije CE^3 , CR^7 ili CHR^7 ; ili
 Z^1 je CE^2 i Y^2 nije CE^1 , CR^5 ili CHR^5 .

- 5 Prema sljedećem utjelovljenju prvog aspekta predmetnog izuma omogućeni su spojevi u skladu s Formulom (I) u skladu s prvim utjelovljenjem prvog aspekta, pri čemu V je fenil ili 3-piridil i supstituiran je s dva do tri jednaka ili različita supstituenta koji su odabrani iz skupine koju sačinjavaju C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoksi, C_{1-6} tioalkil, C_{1-4} haloalkil, halogen, $N(C_1-C_4 \text{ alkil})_2$ i CN; rečeni supstituenti vezani su na pozicije 2, 4 ili 6- rečenog fenila ili rečenog 3-piridila.
- 10 Prema sljedećem utjelovljenju prvog aspekta predmetnog izuma omogućeni su spojevi u skladu s Formulom (I) u skladu s prvim utjelovljenjem prvog aspekta, pri čemu V je 2-piridil i supstituiran je s dva jednaka ili različita supstituenta koji su odabrani iz skupine koju sačinjavaju C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoksi, C_{1-6} tioalkil, C_{1-4} haloalkil, halogen, $N(C_1-C_4 \text{ alkil})_2$ i CN; rečeni supstituenti su vezani na pozicijama 3 i 5- rečenog 2-piridila.
- 15 Prema sljedećem utjelovljenju prvog aspekta predmetnog izuma omogućeni su spojevi u skladu s Formulom (I) u skladu s prvim utjelovljenjem prvog aspekta pri čemu R^1 je C_{1-6} alkil ili C_{1-6} haloalkil.
- Prema sljedećem utjelovljenju prvog aspekta predmetnog izuma omogućeni su spojevi u skladu s Formulom (I) u skladu s prvim utjelovljenjem prvog aspekta pri čemu R^1 je metil ili trifluoro metil.
- 20 Prema sljedećem utjelovljenju prvog aspekta predmetnog izuma omogućeni su spojevi u skladu s Formulom (I) u skladu s prvim utjelovljenjem prvog aspekta, pri čemu R^2 je $C(D)NR^3R^4$.
- 25 Prema sljedećem utjelovljenju prvog aspekta predmetnog izuma omogućeni su spojevi u skladu s Formulom (I) u skladu s prvim utjelovljenjem prvog aspekta, pri čemu R^2 je $C(D)NR^3R^4$ i D je O.
- Prema sljedećem utjelovljenju prvog aspekta predmetnog izuma omogućeni su spojevi u skladu s Formulom (I) u skladu s prvim utjelovljenjem prvog aspekta, pri čemu R^2 je $C(D)NR^3R^4$ i D je S.
- 30 Prema sljedećem utjelovljenju prvog aspekta predmetnog izuma omogućeni su spojevi u skladu s Formulom (I) u skladu s prvim utjelovljenjem prvog aspekta, pri čemu R^2 je $CH_2N R^3R^4$.
- Prema sljedećem utjelovljenju prvog aspekta predmetnog izuma omogućeni su spojevi u skladu s Formulom (I) u skladu s prvim utjelovljenjem prvog aspekta, pri čemu R^2 je $D'-D''(R^3)(R^4)$, D je veza i D'' je C-OH.
- 35 Prema sljedećem utjelovljenju prvog aspekta predmetnog izuma omogućeni su spojevi u skladu s Formulom (I) u skladu s prvim utjelovljenjem prvog aspekta, pri čemu R^2 je $D'-D''(R^3)(R^4)$, D je veza i D'' je C ili CH.
- Prema sljedećem utjelovljenju prvog aspekta predmetnog izuma omogućeni su spojevi u skladu s Formulom (I) u skladu s prvim utjelovljenjem prvog aspekta, pri čemu R^2 je $D'-D''(R^3)(R^4)$, D je CH_2 i D'' je C-OH.
- 40 Prema sljedećem utjelovljenju prvog aspekta predmetnog izuma omogućeni su spojevi u skladu s Formulom (I) u skladu s prvim utjelovljenjem prvog aspekta, pri čemu R^2 je $D'-D''(R^3)(R^4)$, D je CH_2 i D'' je C ili CH.
- 45 Prema sljedećem utjelovljenju prvog aspekta predmetnog izuma omogućeni su spojevi u skladu s Formulom (I) u skladu s prvim utjelovljenjem prvog aspekta, pri čemu su R^3 i R^4 svaki neovisno odabrani iz skupine koju sačinjavaju H, C_{1-6} alkil, C_{1-6} haloalkil, $-C_{1-6}$ hidroksialkil, $-C_{1-4}$ alkilen-O- C_{1-4} alkil, $-C_{1-3}$ alkilen- C_{1-6} tioalkil, $-C_{2-6}$ alkiliden- $(C_{1-4}$ alkoksi) $_2$, C_{3-7} cikloalkil, $-C_{1-6}$ alkilen- C_{3-7} cikloalkil, C_{2-6} alkenil, C_{3-6} alkinil, $-C_{1-6}$ alkilen-CN, $-C_{1-6}$ alkilen-heterociklo i $-C_{1-6}$ alkilen-aril; pri čemu je rečeni aril rečenog $-C_{1-6}$ alkilen-arila po izboru supstituiran s jednim do tri jednaka ili različita supstituenta koji su odabrani iz skupine koju sačinjavaju fluoro, kloro, bromo, cijano, nitro, C_{1-4} alkil i C_{1-3} alkoksi.
- 50 Prema sljedećem utjelovljenju prvog aspekta predmetnog izuma omogućeni su spojevi u skladu s Formulom (I) u skladu s prvim utjelovljenjem prvog aspekta, pri čemu su R^3 i R^4 svaki neovisno odabrani iz skupine koju sačinjavaju H, C_{1-6} alkil, C_{1-6} haloalkil, $-C_{1-6}$ hidroksialkil, $-C_{1-4}$ alkilen-O- C_{1-4} alkil, $-C_{1-3}$ alkilen- C_{1-6} tioalkil, $-C_{2-6}$ alkiliden- $(C_{1-4}$ alkoksi) $_2$, C_{3-7} cikloalkil, $-C_{1-6}$ alkilen- C_{3-7} cikloalkil, C_{2-6} alkenil, C_{3-6} alkinil i $-C_{1-6}$ alkilen-CN.
- 55 Prema sljedećem utjelovljenju prvog aspekta predmetnog izuma omogućeni su spojevi u skladu s Formulom (I) u skladu s prvim utjelovljenjem prvog aspekta, pri čemu R^3 i R^4 zajedno s dušikom na koji su vezani tvore pet- ili šest-eročlani heterocikl, a rečeni heterocikl po izboru sadrži jedan dodatni heteroatom koji je odabran iz skupine koju sačinjavaju N, S i O; i rečeni heterocikl po izboru je supstituiran s jednom ili više skupina koje su odabrane iz skupine koju sačinjavaju C_{1-6} alkil, C_{1-6} alkoksi, aril, $-C_{1-4}$ alkilen-aril, piridil i halogen; pri čemu je rečeni aril rečenog $-C_{1-4}$ alkilen-arila po izboru
- 60

supstituiran s jednim do tri jednaka ili različita supstituenta koji su odabrani iz skupine koju sačinjavaju fluoro, kloro, bromo, cijano, nitro i C_{1-3} alkoksi.

5 Prema sljedećem utjelovljenju prvog aspekta predmetnog izuma omogućeni su spojevi u skladu s Formulom (I) u skladu s prvim utjelovljenjem prvog aspekta, pri čemu R^3 i R^4 zajedno s dušikom na koji su vezani tvore pet- ili šest-eročlani heterocikl, a rečeni heterocikl po izboru sadrži jedan dodatni heteroatom koji je odabran iz skupine koju sačinjavaju N, S i O.

10 Prema sljedećem utjelovljenju prvog aspekta predmetnog izuma omogućeni su spojevi u skladu s Formulom (I) u skladu s prvim utjelovljenjem prvog aspekta, pri čemu R^3 i R^4 zajedno s dušikom na koji su vezani tvore pet- ili šest-eročlani heterocikl.

15 Prema sljedećem utjelovljenju prvog aspekta predmetnog izuma omogućeni su spojevi u skladu s Formulom (I) u skladu s prvim utjelovljenjem prvog aspekta, pri čemu J je veza.

Prema sljedećem utjelovljenju prvog aspekta predmetnog izuma omogućeni su spojevi u skladu s Formulom (I) u skladu s prvim utjelovljenjem prvog aspekta, pri čemu Y^2 je CE^1 i Z^1 je CE^3 .

20 Prema sljedećem utjelovljenju prvog aspekta predmetnog izuma omogućeni su spojevi u skladu s Formulom (I) u skladu s prvim utjelovljenjem prvog aspekta, pri čemu J je CE^2 .

Prema sljedećem utjelovljenju prvog aspekta predmetnog izuma omogućeni su spojevi u skladu s Formulom (I) u skladu s prvim utjelovljenjem prvog aspekta, pri čemu V je supstituirani 3-piridil.

25 Prema sljedećem utjelovljenju prvog aspekta predmetnog izuma omogućeni su spojevi u skladu s Formulom (I) u skladu s prvim utjelovljenjem prvog aspekta, pri čemu V je supstituirani fenil.

Prema sljedećem utjelovljenju prvog aspekta predmetnog izuma omogućeni su spojevi u skladu s Formulom (I) u skladu s prvim utjelovljenjem prvog aspekta, pri čemu V je 2,4,6-trimetilfenil.

30 Prema sljedećem utjelovljenju prvog aspekta predmetnog izuma omogućeni su spojevi u skladu s Formulom (I) u skladu s prvim utjelovljenjem prvog aspekta, pri čemu V je 2,4-diklorofenil.

35 Prema sljedećem utjelovljenju prvog aspekta predmetnog izuma omogućeni su spojevi u skladu s Formulom (I) u skladu s prvim utjelovljenjem prvog aspekta, pri čemu su R^5 , R^6 i R^7 svaki neovisno odabrani iz skupine koju sačinjavaju halogen, C_{1-6} alkil, C_{1-6} haloalkil, benzil, fenil, C_{1-3} alkil-imidazolil, C_{1-3} alkil-indolil i C_{1-3} alkil-piridil.

40 Prema sljedećem utjelovljenju prvog aspekta predmetnog izuma omogućeni su spojevi u skladu s Formulom (I) u skladu s prvim utjelovljenjem prvog aspekta, pri čemu Y^2 je CH_2 , J je veza i Z^1 je CH_2 .

Prema sljedećem utjelovljenju prvog aspekta predmetnog izuma omogućeni su spojevi u skladu s Formulom (I) u skladu s prvim utjelovljenjem prvog aspekta, pri čemu Y^2 je CH, J je veza i Z^1 je CH.

45 Prema sljedećem utjelovljenju prvog aspekta predmetnog izuma omogućeni su spojevi u skladu s Formulom (I) u skladu s prvim utjelovljenjem prvog aspekta, pri čemu Y^2 je CR^5 , J je veza i Z^1 je CH, pri čemu rečeni R^5 je halo.

Prema sljedećem utjelovljenju prvog aspekta predmetnog izuma omogućeni su spojevi u skladu s Formulom (I) u skladu s prvim utjelovljenjem prvog aspekta, pri čemu Y^2 je CH, J je veza i Z^1 je CR^7 , pri čemu rečeni R^7 je halo.

50 Prema sljedećem utjelovljenju prvog aspekta predmetnog izuma omogućeni su spojevi u skladu s Formulom (I) u skladu s prvim utjelovljenjem prvog aspekta, pri čemu Y^2 je CH, J je veza i Z^1 je CR^7 , pri čemu rečeni R^7 je halo, cijano ili C_{1-6} alkil.

55 Prema sljedećem utjelovljenju prvog aspekta predmetnog izuma omogućeni su spojevi u skladu s Formulom (I) u skladu s prvim utjelovljenjem prvog aspekta, pri čemu Y^2 je C(O), J je veza i Z^1 je CH_2 .

Prema sljedećem utjelovljenju prvog aspekta predmetnog izuma omogućeni su spojevi u skladu s Formulom (I) u skladu s prvim utjelovljenjem prvog aspekta, pri čemu Y^2 je CH_2 , J je veza i Z^1 je C(O).

60 Prema sljedećem utjelovljenju prvog aspekta predmetnog izuma omogućen je spoj prema Formuli (I), pri čemu R^1 je metil, R^2 je C(O)NR³R⁴, R^3 je propil, R^4 je -CH₂-ciklopropil, Y^2 je CH₂, J je veza, Z^1 je CH₂, Z je N-V i V je 2,4,6-trimetil-fenil.

Prema sljedećem utjelovljenju prvog aspekta predmetnog izuma omogućen je spoj prema Formuli (I), pri čemu R^1 je etil, R^2 je $C(O)NR^3R^4$, R^3 je propil, R^4 je $-CH_2$ -ciklopropil, Y^2 je CH_2 , J je veza, Z^1 je CH_2 , Z je N-V i V je 2,4,6-trimetil-fenil.

- 5 Prema sljedećem utjelovljenju prvog aspekta predmetnog izuma omogućen je spoj prema Formuli (I), pri čemu R^1 je metil, R^2 je $CH_2NR^3R^4$, R^3 je propil, R^4 je $-CH_2$ -ciklopropil, Y^2 je CH_2 , J je veza, Z^1 je CH_2 , Z je N-V i V je 2,4,6-trimetil-fenil.

- 10 Prema sljedećem utjelovljenju prvog aspekta predmetnog izuma omogućen je spoj prema Formuli (I), pri čemu R^1 je etil, R^2 je $CH_2NR^3R^4$, R^3 je propil, R^4 je $-CH_2$ -ciklopropil, Y^2 je CH_2 , J je veza, Z^1 je CH_2 , Z je N-V i V je 2,4,6-trimetil-fenil.

Prema sljedećem utjelovljenju prvog aspekta predmetnog izuma omogućen je spoj prema Formuli (I), pri čemu Y^2 je CH_2 , J je CH_2 i Z^1 je CH_2 .

- 15 Prema sljedećem utjelovljenju prvog aspekta predmetnog izuma omogućen je spoj prema Formuli (I), pri čemu R^1 je CN ili CF_3 i Y^2 je CH_2 , J je CH_2 i Z^1 je CH_2 .

- 20 Prema sljedećem utjelovljenju prvog aspekta predmetnog izuma omogućeni su spojevi u skladu s Formulom (I) u skladu s prvim utjelovljenjem prvog aspekta, pri čemu Y^2 je $C(O)$, J je CH i Z^1 je CH.

Prema sljedećem utjelovljenju prvog aspekta predmetnog izuma omogućeni su spojevi u skladu s Formulom (I) u skladu s prvim utjelovljenjem prvog aspekta, pri čemu Y^2 je CH, J je CH i Z^1 je $C(O)$.

- 25 Prema sljedećem utjelovljenju prvog aspekta predmetnog izuma omogućeni su spojevi u skladu s Formulom (I) u skladu s prvim utjelovljenjem prvog aspekta, pri čemu Y^2 je $C(O)$, J je CE^2 i Z^1 je CE^3 , pri čemu E^2 i E^3 zajedno tvore C_4 -alk(en)ilen koji je po izboru supstituiran s halogenom.

- 30 Prema sljedećem utjelovljenju prvog aspekta predmetnog izuma omogućeni su spojevi u skladu s Formulom (I) u skladu s prvim utjelovljenjem prvog aspekta, pri čemu Y^2 je CE^1 , J je CE^2 i Z^1 je $C(O)$, pri čemu E^1 i E^2 zajedno tvore C_4 -alk(en)ilen koji je po izboru supstituiran s halogenom.

- 35 Prema sljedećem utjelovljenju prvog aspekta predmetnog izuma omogućeni su spojevi u skladu s Formulom (I) u skladu s prvim utjelovljenjem prvog aspekta, pri čemu Y^2 je $C(O)$, J je CE^2 i Z^1 je CE^3 , pri čemu E^2 i E^3 zajedno tvore $N(CH)_3$, $CHN(CH)_2$, $N(CH)_2N$, $N=NCH=N$ ili $NCHNCH$ po izboru supstituiran s halogenom.

- 40 Prema sljedećem utjelovljenju prvog aspekta predmetnog izuma omogućeni su spojevi u skladu s Formulom (I) u skladu s prvim utjelovljenjem prvog aspekta, pri čemu Y^2 je CE^1 , J je CE^2 i Z^1 je $C(O)$, pri čemu E^1 i E^2 zajedno tvore $N(CH)_3$, $CHN(CH)_2$, $N(CH)_2N$, $N=NCH=N$ ili $NCHNCH$ po izboru supstituiran s halogenom.

Prema sljedećem utjelovljenju prvog aspekta predmetnog izuma omogućeni su spojevi u skladu s Formulom (I) u skladu s prvim utjelovljenjem prvog aspekta, pri čemu Y^2 je CE^1 , J je veza, Z^1 je CE^3 , pri čemu E^1 i E^3 zajedno tvore C_4 -alk(en)ilen po izboru supstituiran s halogenom.

- 45 Prema sljedećem utjelovljenju prvog aspekta predmetnog izuma omogućeni su spojevi u skladu s Formulom (I) u skladu s prvim utjelovljenjem prvog aspekta, pri čemu Y^2 je CE^1 , J je veza, Z^1 je CE^3 , pri čemu E^1 i E^3 zajedno tvore $N(CH)_3$ po izboru supstituiran s halogenom, metoksi, metilom ili nitrilom.

- 50 Prema sljedećem utjelovljenju prvog aspekta predmetnog izuma omogućeni su spojevi u skladu s Formulom (I) u skladu s prvim utjelovljenjem prvog aspekta, pri čemu R^2 je $CH_2NR^3R^4$, R^3 je etil ili propil, R^4 je $-(CH_2)_2$ -fenil, Y^2 je CE^1 , J je veza, Z^1 je CE^3 , pri čemu E^1 i E^3 zajedno tvore $N(CH)_3$ po izboru supstituiran s halogenom, metoksi, metilom ili nitrilom.

- 55 Prema sljedećem utjelovljenju prvog aspekta predmetnog izuma omogućeni su spojevi u skladu s Formulom (I) u skladu s prvim utjelovljenjem prvog aspekta, pri čemu Y^2 je CE^1 , J je veza, Z^1 je CE^3 , pri čemu E^1 i E^3 zajedno tvore $N(CH)_3$, $CHN(CH)_2$, $N(CH)_2N$, $N=NCH=N$ ili $NCHNCH$ po izboru supstituiran s halogenom.

- 60 Prema sljedećem utjelovljenju prvog aspekta predmetnog izuma omogućen je spoj prema Formuli (I), pri čemu R^1 je metil, R^2 je $C(O)NR^3R^4$, R^3 je propil, R^4 je $-CH_2$ -ciklopropil, Y^2 je CE^1 , J je veza, Z^1 je CE^3 , E^1 i E^3 zajedno tvore $-CH=C(F)CH=CH-$, Z je N-V i V je 2,4,6-trimetil-fenil.

Prema sljedećem utjelovljenju prvog aspekta predmetnog izuma omogućen je spoj prema Formuli (I), pri čemu R^1 je metil, R^2 je $C(O)NR^3R^4$, R^3 je propil, R^4 je $-CH_2$ -ciklopropil, Y^2 je CE^1 , J je veza, Z^1 je CE^3 , E^1 i E^3 zajedno tvore $-CH=CHCH=CH-$, Z je N-V i V je 2,4,6-trimetil-fenil.

- 5 Prema sljedećem utjelovljenju prvog aspekta predmetnog izuma omogućen je spoj prema Formuli (I), pri čemu R^1 je etil, R^2 je $C(O)NR^3R^4$, R^3 je propil, R^4 je $-CH_2$ -ciklopropil, Y^2 je CE^1 , J je veza, Z^1 je CE^3 , E^1 i E^3 zajedno tvore $-CH=CHCH=CH-$, Z je N-V i V je 2,4,6-trimetil-fenil.

- 10 Prema sljedećem utjelovljenju prvog aspekta predmetnog izuma omogućen je spoj prema Formuli (I), pri čemu R^1 je trifluorometil, R^2 je $C(O)NR^3R^4$, R^3 je propil, R^4 je $-CH_2$ -ciklopropil, Y^2 je CE^1 , J je veza, Z^1 je CE^3 , E^1 i E^3 zajedno tvore $-CH=CHCH=CH-$, Z je N-V i V je 2,4,6-trimetil-fenil.

- 15 Prema sljedećem utjelovljenju prvog aspekta predmetnog izuma omogućen je spoj prema Formuli (I), pri čemu R^1 je metil, R^2 je $C(O)NR^3R^4$, R^3 je propil, R^4 je $-CH_2$ -ciklopropil, Y^2 je CE^1 , J je veza, Z^1 je CE^3 , E^1 i E^3 zajedno tvore $-CH=CHCH=CH-$, Z je N-V i V je 2,4-dikloro-fenil.

- 20 Prema sljedećem utjelovljenju prvog aspekta predmetnog izuma omogućen je spoj prema Formuli (I), pri čemu R^1 je etil, R^2 je $C(O)NR^3R^4$, R^3 je propil, R^4 je $-CH_2$ -ciklopropil, Y^2 je CE^1 , J je veza, Z^1 je CE^3 , E^1 i E^3 zajedno tvore $-CH=C(F)CH=CH-$, Z je N-V i V je 2,4,6-trimetil-fenil.

- 25 Prema sljedećem utjelovljenju prvog aspekta predmetnog izuma omogućen je spoj prema Formuli (I), pri čemu R^1 je metil, R^2 je $CH_2NR^3R^4$, R^3 je propil, R^4 je $-CH_2$ -ciklopropil, Y^2 je CE^1 , J je veza, Z^1 je CE^3 , E^1 i E^3 zajedno tvore $-CH=C(F)CH=CH-$, Z je N-V i V je 2,4,6-trimetil-fenil.

- 30 Prema sljedećem utjelovljenju prvog aspekta predmetnog izuma omogućen je spoj prema Formuli (I), pri čemu R^1 je etil, R^2 je $CH_2NR^3R^4$, R^3 je propil, R^4 je $-CH_2$ -ciklopropil, Y^2 je CE^1 , J je veza, Z^1 je CE^3 , E^1 i E^3 zajedno tvore $-CH=CHCH=CH-$, Z je N-V i V je 2,4,6-trimetil-fenil.

- 35 Prema sljedećem utjelovljenju prvog aspekta predmetnog izuma omogućen je spoj prema Formuli (I), pri čemu R^1 je trifluorometil, R^2 je $CH_2NR^3R^4$, R^3 je propil, R^4 je $-CH_2$ -ciklopropil, Y^2 je CE^1 , J je veza, Z^1 je CE^3 , E^1 i E^3 zajedno tvore $-CH=CHCH=CH-$, Z je N-V i V je 2,4,6-trimetil-fenil.

- 40 Prema sljedećem utjelovljenju prvog aspekta predmetnog izuma omogućen je spoj prema Formuli (I), pri čemu R^1 je etil, R^2 je $CH_2NR^3R^4$, R^3 je propil, R^4 je $-CH_2$ -ciklopropil, Y^2 je CE^1 , J je veza, Z^1 je CE^3 , E^1 i E^3 zajedno tvore $-CH=C(F)CH=CH-$, Z je N-V i V je 2,4,6-trimetil-fenil.

- 45 Prema sljedećem utjelovljenju prvog aspekta predmetnog izuma omogućen je spoj prema Formuli (I), pri čemu "aril" ili "ar-" je fenil ili naftalenil.

- Prema sljedećem utjelovljenju prvog aspekta predmetnog izuma omogućen je spoj prema Formuli (I), pri čemu "aril" ili "ar-" je fenil ili naftalenil.

- 50 Prema sljedećem utjelovljenju prvog aspekta predmetnog izuma omogućen je spoj prema Formuli (I), pri čemu "heterociklički" ili "heterociklo" je furil, tienil, benzotienil, tiazolil, imidazolil, oksa-zolil, oksadiazolil, tiadiazolil, benzotiazolil, triazolil, tetrazolil, izoksazolil, izotiazolil, pirolil, piranil, tetrahidropiranil, pira-zolil, piridil, pirimidinil, kinolinil, izokinolinil, purinil, karba-zolil, benzoksazolil, benzimidazolil, indolil, izoindolil, pirazinil, azetidil, piperidil, piperazinil, imidazolinil, tiazolidinil, 3-pirolidin-1-il, morfolinil, tiomorfolinil ili tetrahidropiranil.

- 55 Prema sljedećem utjelovljenju prvog aspekta predmetnog izuma su spojevi prema Formuli (I) i soli ili solvati istih, koji su odabrani iz skupine koju sačinjavaju 2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ciklopropilmetil-propil-amid karboksilne kiseline, 2-etil-7-(2,4,6-trimetilfenil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ciklopropilmetil-propil-amid karboksilne kiseline, 5-fluoro-2-metil-8-(2,4,6-trimetilfenil)-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[a]inden-3-ciklopropilmetil-propil-amid karboksilne kiseline, 2-metil-8-(2,4,6-trimetilfenil)-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[a]inden-3-ciklopropilmetil-propil-amid karboksilne kiseline, 2-etil-8-(2,4,6-trimetilfenil)-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[a]inden-3-ciklopropilmetil-propil-amid karboksilne kiseline, 2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetilfenil)-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[a]inden-3-ciklopropilmetil-propil-amid karboksilne kiseline, 8-(2,4-diklorofenil)-2-metil-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[a]inden-3-ciklopropilmetil-propil-amid karboksilne kiseline, 2-etil-5-fluoro-8-(2,4,6-trimetilfenil)-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[a]inden-3-ciklopropilmetil-propil-amid karboksilne kiseline, ciklopropilmetil-[5-fluoro-2-metil-8-(2,4,6-trimetilfenil)-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[a]inden-3-ilmetil]-propil-amin, ciklopropilmetil-[2-metil-8-(2,4,6-trimetilfenil)-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[a]inden-3-ilmetil]-propil-amin, ciklopropilmetil-[2-etil-8-(2,4,6-trimetilfenil)-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[a]inden-3-ilmetil]-propil-amin, ciklopropilmetil-propil-(2-trifluoro

metil-8-(2,4,6-trimetilfenil)-8*H*-1,3a,8-triaza-ciklopenta[*a*]inden-3-ilmetil)-amin i ciklopropilmetil-[2-etil-5-fluoro-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8*H*-1,3a,8-triaza-ciklopenta[*a*]inden-3-ilmetil]-propil-amin.

Prema sljedećem utjelovljenju prvog aspekta predmetnog izuma su spojevi prema Formuli (I) i soli ili solvati istih, koji su odabrani iz skupine koju sačinjavaju

ciklopropilmetil-(2,2,2-trifluoro-etil)-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-*a*]pirimidin-3-ilmetil]-amin,

Ciklopropilmetil-(2,2,2-trifluoro-etil)-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetilfenil)-8*H*-1,3a,8-triaza-ciklopenta[*a*]inden-3-ilmetil]-amin,

Etil-[2-metil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8*H*-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-fenetil-amin,

Ciklobutilmetil-[2-metil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8*H*-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-propil-amin,

[8-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-metil-8*H*-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[*a*]inden-3-ilmetil]-fenetil-propil-amin,

[8-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-metil-8*H*-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-ciklobutilmetil-propil-amin,

[8-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-metil-8*H*-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[*a*]inden-3-ilmetil]-etil-fenetil-amin,

8-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-metil-3-(3-fenil-pirolidin-1-ilmetil)-8*H*-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden,

6-Kloro-2-etil-7-(2,4-diklorofenil)-7*H*-imidazo[1,2-*a*]imidazol-3-*N,N*-dipropilamid karboksilne kiseline,

3-[(*N,N*-Dipropilamino)metil]-6-kloro-2-etil-7-(2,4-diklorofenil)-7*H*-imidazo[1,2-*a*]imidazol,

6-Kloro-2-etil-7-(2,4,6-trimetilfenil)-7*H*-imidazo[1,2-*a*]imidazol-3-*N*-ciklopropilmetil-*N*-etilamid karboksilne kiseline,

3-[(*N*-Ciklopropilmetil-*N*-etilamino)metil]-6-kloro-2-etil-7-(2,4,6-trimetilfenil)-7*H*-imidazo[1,2-*a*]imidazol,

6-Kloro-2-trifluorometil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-7*H*-imidazo[1,2-*a*]imidazol-3-ilmetil]-ciklopropilmetil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amin,

6-Kloro-2-trifluorometil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-7*H*-imidazo[1,2-*a*]imidazol-3-ilmetil]-ciklopropilmetil-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-amin,

[6-Kloro-2-trifluorometil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-7*H*-imidazo[1,2-*a*]imidazol-3-ilmetil]-ciklopropilmetil-etil-amin,

[6-Kloro-2-trifluorometil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-7*H*-imidazo[1,2-*a*]imidazol-3-ilmetil]-ciklobutilmetil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amin,

[6-Kloro-2-trifluorometil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-7*H*-imidazo[1,2-*a*]imidazol-3-ilmetil]-propil-(3,3,3-trifluoro-propil)-amin,

[6-Kloro-2-trifluorometil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-7*H*-imidazo[1,2-*a*]imidazol-3-ilmetil]-etil-fenetil-amin,

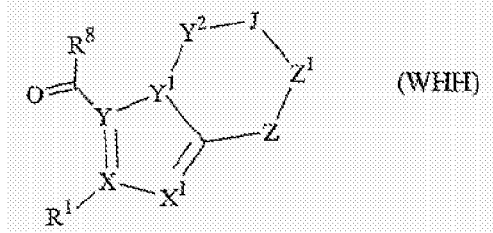
[6-Kloro-2-trifluorometil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-7*H*-imidazo[1,2-*a*]imidazol-3-ilmetil]-(2-ciklopropil-etil)-(3,3,3-trifluoro-propil)-amin, te

[6-Kloro-2-trifluorometil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-7*H*-imidazo[1,2-*a*]imidazol-3-ilmetil]-(2-ciklopropil-etil)-(2,2,2-trifluoro-etil)-amin.

Prema različitim utjelovljenjima drugog aspekta predmetnog izuma omogućeni su farmaceutski pripravci koji sadrže spojeve prema Formuli (I) na način kako se definira ovdje.

Prema različitim utjelovljenjima drugog aspekta predmetnog izuma omogućeni su postupci za liječenje depresije, anksioznosti, afektivnih poremećaja, poremećaja uzrokovanih post-traumatskim stresom, post-operativnog stresa, glavobolje, ovisnosti o drogama, poremećajima u prehrani i pretilosti, iznenadne smrti uzrokovane poremećajima rada srca, sindroma iritabilnog crijeva, hipertenzije, sindroma X, upalnih poremećaja, slabljenja imuniteta uzrokovano stresom, neplodnosti, nesanice uzrokovane stresom i drugih poremećaja spavanja, napadaja, epilepsije, kapi i cerebralne ishemije, traumatske ozljede mozga, drugih poremećaja koji zahtijevaju neuroprotekciju, simptoma kod apstinencije od droga ili alkohola, drugih poremećaja, koji uključuju tahikardiju, kongestivno zatajenje srca, osteoporoze, prijevremeni porođaj, patuljasti rast kao posljedica psihosocijalnih uzroka (engl. *psychosocial dwarfism*), čireve, proljev, post-operativni ileus, te druga stanja liječenje kojih se može izvesti putem antagonizma CRF-1 receptora primjenom farmaceutskih pripravaka koji sadrže spojeve predmetnog izuma na način kako je ovdje opisano.

Prema prvom utjelovljenju trećeg aspekta predmetnog izuma omogućeni su spojevi u skladu s Formulom (WHH)



pri čemu

R^1 je H, C_{1-6} alkil, C_{1-6} haloalkil, C_{1-6} aloksi, C_{1-6} tioalkil, cijano, halo, C_{3-7} cikloalkil, $-C_{1-6}$ alkilen- C_{3-7} cikloalkil, C_{2-6} alkenil ili C_{3-6} alkinil;

R^8 je O- C_{1-4} alkil, $-N(CH_3)(OCH_3)$ ili druga prikladna odlazeća skupina;

X je C;

Y je C;

X¹ je N;

Y¹ je N;

5 Y² je CH₂;

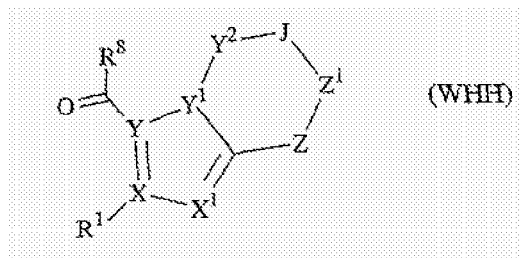
J je CH₂ ili veza;

Z¹ je CH₂ ili C(O); a

Z je N-V, pri čemu V je fenil, 2-piridil ili 3-piridil supstituiran s dva do tri jednaka ili različita supstituenta koji su odabrani iz skupine koju sačinjavaju C₁₋₄ alkil, C₁₋₄ alkoksi, C₁₋₆ tioalkil, C₁₋₄ haloalkil, halogen, N(C₁-C₄ alkil)₂ i CN.

10

Prema sljedećem utjelovljenju trećeg aspekta predmetnog izuma omogućeni su postupci za pripremu spojeva prema Formuli (WHH)



pri čemu

15 R¹ je H, C₁₋₆ alkil, C₁₋₆ haloalkil, C₁₋₆ alkoksi, C₁₋₆ tioalkil, cijano, halo, C₃₋₇ cikloalkil, -C₁₋₆ alkenil-C₃₋₇ cikloalkil, C₂₋₆ alkenil ili C₃₋₆ alkinil;

R⁸ je O-C₁₋₄ alkil, -N(CH₃)(OCH₃) ili druga prikladna odlazeća skupina;

X je C;

Y je C;

20 X¹ je N;

Y¹ je N;

Y² je CH₂;

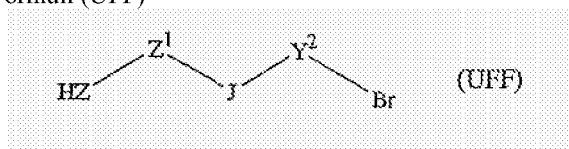
J je CH₂ ili veza;

Z¹ je CH₂ ili C(O); a

25 Z je N-V, pri čemu V je fenil, 2-piridil ili 3-piridil

supstituiran s dva do tri jednaka ili različita supstituenta koji su odabrani iz skupine koju sačinjavaju C₁₋₄ alkil, C₁₋₄ alkoksi, C₁₋₆ tioalkil, C₁₋₄ haloalkil, halogen, N(C₁-C₄ alkil)₂ i CN;

uključuje reakciju spoja prema Formuli (UFF)

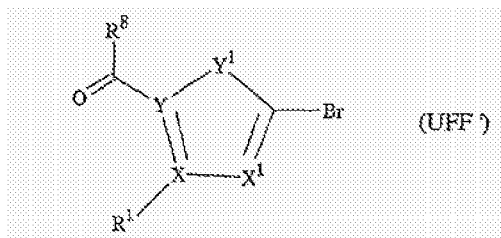


30

pri čemu su

Z, Z¹, J i Y² definirani kao za Formulu (WHH);

sa spojem prema Formuli (UFF')

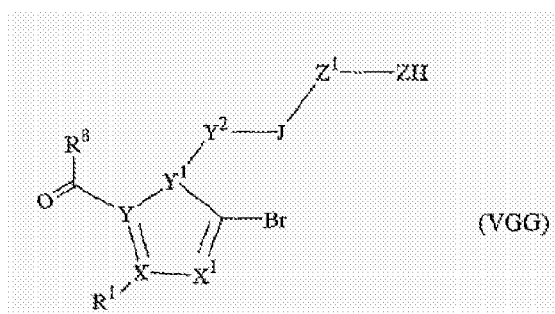


35

pri čemu su

R¹, R⁸, X, Y, X¹ i Y¹ definirani kao za Formulu (WHH);

u nazočnosti prikladne baze i polarnog aprotinskog (engl. *aprotic*) otapala, čime se dobiva spoj prema Formuli (VGG)

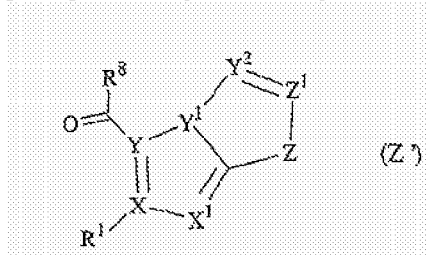


pri čemu su

R^1 , R^8 , X, Y, X^1 , Y^1 , Y^2 , J, Z^1 i Z definirani kao za Formulu (WHH);

- 5 i reakcijom rečenog spoja u skladu s Formulom (VGG) s polarnim aprotskim (engl. *aprotic*) otapalom visoke točke ključanja i prikladnom srebrnom soli na odgovarajućoj visokoj temperaturi.

Prema sljedećem utjelovljenju trećeg aspekta predmetnog izuma omogućeni su spojevi u skladu s Formulom (Z')



10 pri čemu

R^1 je H, C_{1-6} alkil, C_{1-6} haloalkil, C_{1-6} alkoksi, C_{1-6} tioalkil, cijano, halo, C_{3-7} cikloalkil, $-C_{1-6}$ alkilen- C_{3-7} cikloalkil, C_{2-6} alkenil ili C_{3-6} alkinil;

R^8 je $O-C_{1-4}$ alkil, $-N(CH_3)(OCH_3)$ ili druga prikladna odlazeća skupina;

15 X je C;

Y je C;

X^1 je N;

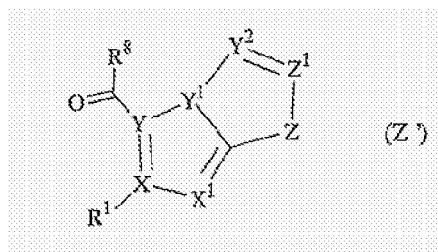
Y^1 je N;

Y^2 je CH ili CR^5 ;

- 20 R^5 je odabran iz skupine koju sačinjavaju -CN, $-C_{1-4}$ -alk(en)ilen-CN, halo, C_{1-6} alkil, C_{2-6} alkenil, C_{3-6} alkinil, C_{1-6} haloalkil, aril, $-C_{1-4}$ alk(en)ilen-aril, $-C_{1-4}$ alk(en)ilen-heterociklo, heterociklo, $-C_{1-4}$ alk(en)ilen-amino, $-C_{1-4}$ alkilen-amino, $-C_{1-4}$ alkil, aril-amino, -amino- $(C_{1-6}$ alk(en)il) $_{1-2}$, -amino-aril, -amino-heterociklo, C_{1-6} alkoksi, -O-aril i -O-heterociklo; Z^1 je C(O); i

- 25 Z je N-V, pri čemu V je fenil, 2-piridil ili 3-piridil supstituiran s dva do tri jednaka ili različita supstituenta koji su odabrani iz skupine koju sačinjavaju C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoksi, C_{1-6} tioalkil, C_{1-4} haloalkil, halogen, $N(C_{1-4}$ alkil) $_2$ i CN.

Prema sljedećem utjelovljenju trećeg aspekta predmetnog izuma omogućeni su postupci za pripremu spojeva prema Formuli (Z')



30 pri čemu

R^1 je H, C_{1-6} alkil, C_{1-6} haloalkil, C_{1-6} alkoksi, C_{1-6} tioalkil, cijano, halo, C_{3-7} cikloalkil, $-C_{1-6}$ alkilen- C_{3-7} cikloalkil, C_{2-6} alkenil ili C_{3-6} alkinil;

R^8 je $O-C_{1-4}$ alkil, $-N(CH_3)(OCH_3)$ ili druga prikladna odlazeća skupina;

X je C;

35 Y je C;

X^1 je N;

Y^1 je N;

Y^2 je CH ili CR^5 ;

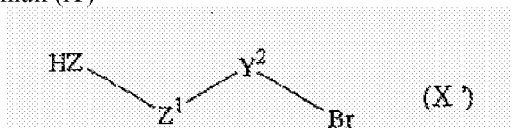
R^5 je odabran iz skupine koju sačinjavaju -CN, $-C_{1-4}$ alk(en)ilen-CN, halo, C_{1-6} alkil, C_{2-6} alkenil, C_{3-6} alkinil, C_{1-6} haloalkil, aril, $-C_{1-4}$ alk(en)ilen-aril, $-C_{1-4}$ alk(en)ilen-heterociklo, heterociklo, $-C_{1-4}$ alk(en)ilen-amino, $-C_{1-4}$ alkilen-amino- C_{1-4} alkil, aril-amino, -amino- $(C_{1-6}$ alk(en)il) $_{1-2}$, -amino-aril, -amino-heterociklo, C_{1-6} alkoksi, -O-aril i -O-hetero

ciklo;

Z^1 je C(O); i

Z je N-V, pri čemu V je fenil, 2-piridil ili 3-piridil supstituiran s dva do tri jednaka ili različita supstituenta koji su odabrani iz skupine koju sačinjavaju C_{1-4} alkil, C_{1-6} alkoksi, C_{1-6} tioalkil, C_{1-4} haloalkil, halogen, $N(C_{1-4}$ alkil) $_2$ i CN;

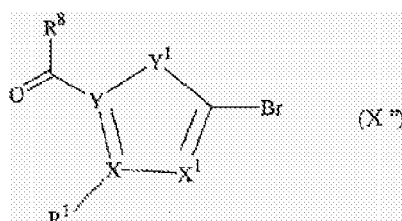
- 10 uključuje reakciju spoja prema Formuli (X')



pri čemu su

Z, Z^1 i Y^2 definirani kao za Formulu (Z');

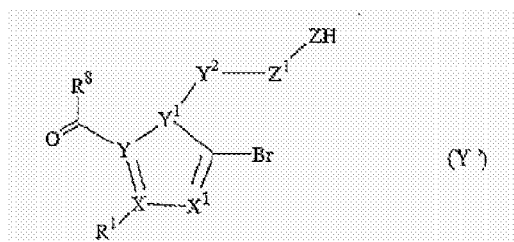
- 15 sa spojem prema Formuli (UFF')



pri čemu su

R^1 , R^8 , X, Y, X^1 i Y^1 definirani kao za Formulu (Z');

- 20 u nazočnosti prikladne baze i polarnog aprotinskog (engl. *aprotic*) otapala, čime se dobiva spoj u skladu s Formulom (Y')



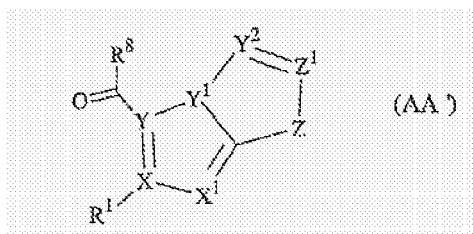
pri čemu su

R^1 , R^8 , X, Y, X^1 , Y^1 , Y^2 , Z^1 i Z definirani kao za Formulu (Z');

- 25 i reakcije rečenog spoja u skladu s Formulom (Y') s polarnim aprotinskim (engl. *aprotic*) otapalom visoke točke ključanja i prikladnom srebrnom soli na odgovarajućoj visokoj temperaturi.

Prema sljedećem utjelovljenju trećeg aspekta predmetnog izuma omogućeni su spojevi u skladu s Formulom (AA')

30



pri čemu

R^1 je H, C_{1-6} alkil, C_{1-6} haloalkil, C_{1-6} alkoksi, C_{1-6} tioalkil, cijano, halo, C_{3-7} cikloalkil, $-C_{1-6}$ alkilen- C_{3-7} cikloalkil, C_{2-6} alkenil ili C_{3-6} alkinil;

- 35 R^8 je $O-C_{1-4}$ alkil, $-N(CH_3)(OCH_3)$ ili druga prikladna odlazeća skupina;

X je C;

Y je C;

X^1 je N;

Y^1 je N;

Y^2 je CH ili CR^5 ;

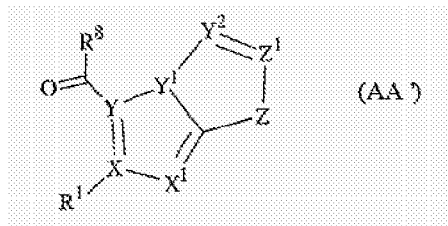
R^5 je odabran iz skupine koju sačinjavaju -CN, $-C_{1-4}alk(en)ilen-CN$, halo, C_{1-6} alkil, C_{2-6} alkenil, C_{3-6} alkinil, C_{1-6} haloalkil, aril, $-C_{1-4}alk(en)ilen-aril$, $-C_{1-4}alk(en)ilen-hetero-ciklo$, heterociklo, $-C_{1-4}alk(en)ilen-$ amino, $-C_{1-4}$ alkilen -amino- C_{1-4} alkil, aril-amino, -amino- $(C_{1-6}alk(en)il)_{1-2}$; -amino-aril, -amino-heterociklo, C_{1-6} alkoksi, -O-aril i -O-hetero ciklo;

Z^1 je CR^7 ;

pri čemu R^7 je kloro ili bromo; i

Z je N-V, pri čemu V je fenil, 2-piridil ili 3-piridil supstituiran s dva do tri jednaka ili različita supstituenta koji su odabrani iz skupine koju sačinjavaju C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoksi, C_{1-6} tioalkil, C_{1-4} haloalkil, halogen, $N(C_{1-4}alkil)_2$ i CN.

Prema sljedećem utjelovljenju trećeg aspekta predmetnog izuma omogućeni su postupci za pripremu spojeva prema Formuli (AA')



pri čemu

R^1 je H, C_{1-6} alkil, C_{1-6} haloalkil, C_{1-6} alkoksi, C_{1-6} tioalkil, cijano, halo, C_{3-7} cikloalkil, $-C_{1-6}$ alkilen- C_{3-7} cikloalkil, C_{2-6} alkenil ili C_{3-6} alkinil;

R^8 je $O-C_{1-4}$ alkil, $-N(CH_3)(OCH_3)$ ili druga prikladna odlazeća skupina;

X je C;

Y je C;

X^1 je N;

Y^1 je N;

Y^2 je CH ili CR^5 ;

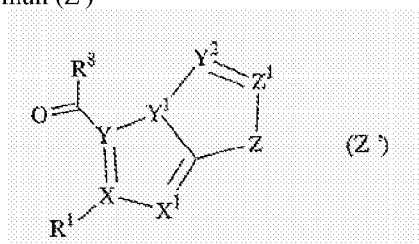
R^5 je odabran iz skupine koju sačinjavaju -CN, $-C_{1-4}alk(en)ilen-CN$, halo, C_{1-6} alkil, C_{2-6} alkenil, C_{3-6} alkinil, C_{1-6} haloalkil, aril, $-C_{1-4}alk(en)ilen-aril$, $-C_{1-4}alk(en)ilen-heterociklo$, heterociklo, $-C_{1-4}alk(en)ilen-amino$, $-C_{1-4}$ alkilen -amino- C_{1-4} alkil, aril-amino, -amino- $(C_{1-6}alk(en)il)_{1-2}$, -amino-aril, -amino-heterociklo, C_{1-6} alkoksi, -O-aril i -O-hetero ciklo;

Z^1 je CR^7 ;

pri čemu R^7 je kloro ili bromo; i

Z je N-V, pri čemu V je fenil, 2-piridil ili 3-piridil supstituiran s dva do tri jednaka ili različita supstituenta koji su odabrani iz skupine koju sačinjavaju C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoksi, C_{1-6} tioalkil, C_{1-4} haloalkil, halogen, $N(C_{1-4}alkil)_2$ i CN;

koji uključuje reakciju spoja prema Formuli (Z')



pri čemu su

R^1 , R^8 , X, Y, X^1 , Y^1 , Y^2 i Z definirani kao za Formulu (AA');

a

Z^1 je C(O);

s fosforil trikloridom ili fosforil tribromidom, čisto ili s prikladnim otapalom, bez baze ili sa prikladnom bazom.

Sljedeća utjelovljenja predmetnog izuma mogu uključivati prikladnu kombinaciju dva ili više utjelovljenja i/ili aspekata koji su ovdje opisani.

Sljedeća pak utjelovljenja i aspekti predmetnog izuma razjasnit će se prema opisu u tekstu što slijedi.

Detaljan opis predmetnog izuma

Opis predmetnog izuma koji je ovdje iznešen treba se razmatrati u skladu sa zakonima i principima kemijskog vezanja. Utjelovljenje ili aspekt koji ovisi o drugom utjelovljenju ili aspektu će opisivati samo varijable koje imaju vrijednosti i uvjete koji se razlikuju od utjelovljenja ili aspekta o kojem ovisi.

Kako se ovdje koristi, "aril" ili "ar-" uključuje fenil ili naftalenil.

Kako se ovdje koristi, "heterociklički" ili "heterociklo" uključuje i heteroaril i heteroalicičički. "Heteroaril" uključuje, ali se ne ograničava na, furil, tienil, benzotienil, tiazolil, imidazolil, oksazolil, oksadiazolil, tiadia-zolil, benzotiazolil, triazolil, tetrazolil, isoksazolil, izotiazolil, pirolil, piranil, tetrahidropiranil, pirazolil, piridil, pirimidinil, kinolinil, izokinolinil, purinil, karbazolil, benzoksazolil, benzimida- zolil, indolil, izoindolil ili pirazinil. "Heteroalicičički" uključuje, ali se ne ograničava na, azetidinil, piperidil, piperazinil, imidazoli-nil, tiazolidinil, 3-pirolidin-1-il, morfolinil, tiomorfolinil ili te-trahidropiranil. "Heteroalicičički" nadalje uključuje dijelove koji su inače heteroaromatički, ali uz dodavanje jednog ili više atoma vodika, npr. dihidropiridin.

Kako se ovdje koristi, "halo" ili "halogen" uključuje fluoro, kloro, bromo i jodo, te nadalje znači kako se jedan ili više jednakih ili različitih halogena može supstituirati na respektivnom dijelu.

Osim ako nije drugačije određeno, alkil, alkenil i alkinil mogu imati ravne ili razgranane lance. Kako se ovdje koristi, "alk(en)il" ili "alk(en)ilcn" uključuje alkilne ili alkenilne skupine. Alkenilne i al-kinilne skupine mogu sadržavati jednu ili više dvostrukih, odnosno tro-strukih veza. Kada je naznačen niz atoma ugljika, npr. C₁₋₄ alk(en)ilen, podrazumijeva se kako alkenilne skupine, sukladno principima kemijskog vezanja, moraju po duljini imati najmanje dva atoma ugljika.

Podrazumijeva se kako predmetni izum može uključivati bilo koji i sve moguće stereoizomere, geometrijske izomere, diastereoizomere, enan-tiomere, anomere i optičke izomere, osim ako konkretni opis određuje drugačije.

Spojevi prema predmetnom izumu mogu se pojavljivati u obliku farmaceutski prihvatljivih soli. Takove soli mogu uključivati adicijske soli s neorganskim kiselinama kao što su, primjerice, klorovodična kiselina i sumporna kiselina, te s organskim kiselinama, kao što su, primjerice, octena kiselina, limunska kiselina, metansulfonska kiselina, toluensulfonska kiselina, vinska kiselina i maleinska kiselina. Nadalje, ako spojevi prema predmetnom izumu sadrže kiselinsku skupinu, spomenuta kiselinska skupina može se pojavljivati u obliku soli alkalijskih metala, kao što su, primjerice, kalijeva sol i natrijeva sol; soli zemno-alkalijskih metala, kao što su, primjerice, magnezijeva sol i kalcijeva sol; te soli s organskim bazama, kao što su trietilamonijeva sol i argininska sol. Spojevi prema predmetnom izumu mogu biti hidratizirani ili ne-hidratizirani.

Spojevi prema predmetnom izumu mogu se primjenjivati putem per-oralnih oblika za doziranje kao što su tablete, kapsule (svaka od njih uključuje formulacije sa produljenjem oslobađanjem ili tempiranim oslobađanjem), pilule, praške, zrnca, eliksire, tinkture, suspenzije, sirupe i emulzije. Spojevi prema predmetnom izumu mogu se također primjenjivati intravenski, intraperitonealno, subkutano ili intramuskularno, sve uporabom oblika za doziranje koji su dobro poznati stručnim osobama u području farmacije. Spojevi se mogu primjenjivati sami, ali se općenito primjenjuju s farmaceutskim nosačem, koji se odabire temeljem odabrane rute primjene i standardne farmaceutske prakse. Spojevi prema predmetnom izumu također se mogu primjenjivati u intranazalnom obliku putem lokalne uporabe prikladnih intranazalnih vehikula, ili transdermalnim rutama, uporabom transdermalnih naljepaka za kožu. Kada se spojevi prema predmetnom izumu primjenjuju transdermalno, doziranje mora biti kontinuirano tijekom čitavog režima doziranja.

Spojevi prema predmetnom izumu mogu se koristiti u liječenju čitavog niza stanja i uključuje (sljedeće): depresija, anksioznost, afektivni poremećaji, poremećaji u prehrani i pretilost (*vidi*, Peripheral administration of CRF and urocortin: effects on food intake and the HPA axis in the marsupial *Sminthopsis crassicaudata*. Hope, P. J.; Turnbull, H.; Farr, S.; Morley, J. E.; Rice, K. C.; Chrousos, G. P.; Torpy, D. J.; Wittert, G. A. Department of Medicine, University of Adelaide, Royal Adelaide Hospital, South Australia, Australia. *Peptides* (N. Y.) (2000), 21(5), 669-677), iznenadna smrt uzrokovana srčanim smetnjama u radu srca (*vidi*, Use of corticotropin releasing factor (CRF) antagonists to prevent sudden death. Fossa, Anthony Andrea. (Pfizer Products Inc., USA). Eur. Pat. Appl. (2000), EP 1040831 A2), poremećaj uzrokovan post-traumatskim stresom, glavobolja, post-operativni stres (*vidi*, WO 0158489 A1), ovisnost o drogama, sindrom iritabilnog crijeva (*vidi*, Stress and the gastrointestinal tract III. Stress-related alterations of gut motor function: role of brain corticotropin-releasing factor receptors. Tache Y; Martinez V; Million M; Wang L CURE: Digestive Diseases Research Center, Department of Veterans Affairs Greater Los Angeles Healthcare System, Bldg. 115, Rm. 203, 11301 Wilshire Blvd., Los Angeles, CA 90073, USA. *AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY. GASTROINTESTINAL AND LIVER PHYSIOLOGY* (2001 Feb), 280(2), G173-7; Role of CRF receptor 1 in central CRF-induced stimulation of colonic propulsion in rats. Martinez, V.; Tache, Y. Digestive Disease Division and Brain Research Institute, Department of Medicine, CURE: Digestive Diseases Research Center, Veterans Administration Greater Los Angeles Healthcare System, University of California at Los Angeles, Los Angeles, CA, USA. *Brain Res.*

(2001), 893(1,2), 29-35; te, Peripheral corticotropin-releasing factor and stress-stimulated colonic motor activity involve type 1 receptor in rats. Maillot, Celine; Million, Mulugeta; Wei, Jen Yu; Gauthier, Ariane; Tache, Yvette. Digestive Diseases Research Center, VA Greater Los Angeles Healthcare System, Department of Medicine, Division of Digestive Diseases, and Brain Research Institute, University of California School of Medicine, Los Angeles, CA, USA.

5 Gastroenterology (2000), 119(6), 1569-1579), hipertenzija (*vidi*, Combinations of CRF antagonists and renin-angiotensin sustav inhibitors. Fossa, Anthony Andrea. (Pfizer Produkts Inc., USA). Eur. Pat. Appl. (2000), 21 pp. and Antalarmin blockade of corticotropin releasing hormone-induced hypertension in rats. Briscoe, R. J.; Cabrera, C. L.; Baird, T. J.; Rice, K. C.; Woods, J. H. Department of Pharmacology, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA.

10 Brain Res. (2000), 881(2), 204-207), sindrom X (takoder poznat kao metabolički sindrom, plurimetabolički sindrom ili sindrom otpornosti na inzulin, *insulin resistance syndrome*) (*vidi*, EP1 097 709 A2), upalni poremećaji i slabljenje imuniteta uzrokovano stresom, (*vidi*, Stress, corticotropin-releasing hormone, glucocorticoids and the immune/inflammatory response: acute and chronic effects. Elenkov, Ilia J.; Webster, Elizabeth L.; Torpy, David J.; Chrousos, George P. Pediatric Endocrinology Section, Developmental Endocrinology Branch, National Institute of Child Health and Human Development, and Inflammatory Joint Diseases Section, Arthritis and Rheumatism Branch,

15 National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA. Ann. N. Y. Acad. Sci. (1999), 876 (Neuroendocrine Immune Basis of the Rheumatic Diseases), 1-13; Corticotropin-releasing hormone and inflammation. Webster, Elizabeth L.; Torpy, David J.; Elenkov, Ilia J.; Chrousos, George P. Pediatric Endocrinology Section, Developmental Endocrinology Branch, National Institute of Child Health and Development, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA. Ann. N. Y. Acad. Sci. (1998), 840

20 (Neuroimmunomodulation), 21-32; te, Peripheral corticotropin-releasing factor mediates the elevation of plasma IL-6 by immobilization stress in rats. Ando T; Rivier J; Yanaihara H; Arimura A United States-Japan Biomedical Research Laboratories, Tulane University Hebert Center, Belle Chasse, Louisiana 70037-3001, USA AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY (1998 Nov), 275 (5 Pt 2), R1461-7), neplodnost (*vidi*, Corticotropin-releasing factor (CRF) and stress-related reproductive failure: The brain as a state of the art or the ovary as a novel clue? Nappi, R. E.; Rivest, S. CHUL Research Center, Laval University, PQ, Can. J. Endocrinol. Invest. (1995), 18(11), 872-80)), nesanica uzrokovana stresom i drugi poremećaji spavanja (*vidi*, Use of CRF antagonists and related compositions for modifying circadian rhythm and treatment of depression and other conditions. Chen, Yuhpyng Liang. (Pfizer Produkts Inc., USA). Eur. Pat. Appl. (2001), 29pp EP 1082960 A2; Middle-Aged Men Show Higher Sensitivity of Sleep to the Arousing Effects of Corticotropin-Releasing Hormone Than Young Men: Clinical Implications. Vgontzas AN, Bixler EO, Wittman AM, Zachman K, Lin HM, Vela-Bueno A, Kales A, Chrousos GP. Sleep Research and Treatment Center, Department of Psychiatry and Department of Health Evaluation Sciences (H.-M.L.), Pennsylvania State University, Hershey, Pennsylvania 17033. J. Clin. Endocrinol. Metab. (2001), 86 (4): 1489-1495; IL-1 is a mediator of increases in slow-wave sleep induced by CRH receptor blockade. Chang, Fang-Chia; Opp, Mark R. Neuroscience Graduate Program, University of Texas Medical Branch, Galveston, TX, USA. Am. J. Physiol. (2000), 279 (3, Pt. 2), R793-R802; Blockade

35 of corticotropin-releasing hormone receptors reduces spontaneous waking in the rat. Chang, Fang-Chia; Opp, Mark R. Neuroscience Graduate Program, University of Texas Medical Branch, Galveston, TX, USA. Am. J. Physiol. (1998), 275(3, Pt. 2), R793-R802; Non-peptidic corticotropin-releasing hormone receptor type 1 antagonist reverses restraint stress-induced shortening of sodium pentobarbital-induced sleeping time of rats: evidence that an increase in arousal induced by stress is mediated through CRH receptor type 1. Arai, Keiko; Ohata, Hisayuki; Shibasaki, Tamotsu. Department of Physiology, Nippon Medical School, Tokyo, Japan. Neurosci. Lett. (1998), 255(2), 103-106; Rat strain differences suggest a role for corticotropin-releasing hormone in modulating sleep. Opp, Mark R. Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, University of Texas Medical Branch, Galveston, TX, USA. Physiol. Behav. (1997), Volume Date 1998, 63(1), 67-74), napadaji (*vidi*, The effect of 'Astressin', a novel antagonist of corticotropin releasing hormone (CRH), on CRH-induced seizures in the infant rat: comparison with two other antagonists. Baram T Z; Koutsoukos Y; Schultz L; Rivier J Department of Pediatrics, University of California, Irvine 92717, USA MOLECULAR PSYCHIATRY (1996 Jul), 1(3), 223-6; te, Astressin, a novel and potent CRF antagonist, is neuroprotective in the hippocampus when administered after a seizure. Maecker H; Desai A; Dash R; Rivier J; Vale W; Sapolsky R Department of Biological Sciences, Stanford University, CA 94305, USA BRAIN RESEARCH (1997 Jan 2), 744(1), 166-70), epilepsy (*vidi*, Infantile spasms. Hypothesis-driven therapy and pilot human infant experiments using corticotropin-releasing hormone receptor antagonists. Baram, Tallie Z.; Mitchell, Wendy G.; Branson, Kristen; Haden, Elizabeth. Department Anatomy/Neurobiology, Univ. California Irvine, Irvine, CA, USA. Dev. Neurosci. (Basel) (1999), 21(3-5), 281-289; te, The pro-convulsant actions of corticotropin-releasing hormone in the hippocampus of infant rats. Holtrigel, G. S.; Chen, K.; Baram, T. Z.; Soltesz, I. Department of Anatomy and Neurobiology, University of California, Irvine, CA, USA. Neuroscience (Oxford) (1998), 84(1), 71-79), kap i cerebralna ishemija (*vidi*,

55 Neuroprotection by corticotropin releasing factor during hypoxia in rat brain. Fox M W; Anderson R E; Meyer F B Department of Neurosurgery, Mayo Clinic, Rochester, MN 55905. STROKE (1993 Jul), 24(7), 1072-5; discussion 1075-6; Neuroprotective effects of corticotropin-releasing factor receptor antagonists. Loddick, S. A.; Chalmers, D. T.; Yatsushiro, K.; McCulloch, J.; Foster, A. C.; Rothwell, N. J.; De Souza, E. B. Neurocrine Biosciences, Inc., San Diego, CA, USA. Editor(s): Kriegstein, Josef. Pharmacol. Cereb. Ischemia 1998, [Int. Symp.], 7th (1999), Meeting Date 1998, 371-378. Publisher: Medpharm Scientific Publishers, Stuttgart, Germany CODEN: 68OZA5 Conference; Corticotropin releasing factor antagonist reduces ischemic hippocampal neuronal injury. Lyons, Mark K.; Anderson, Robert E.; Meyer, Fredric B. Mayo Clin., Mayo Grad. Sch. Med., Rochester, MN, USA. Brain Res. (1991), 545(1-2), 339-42;

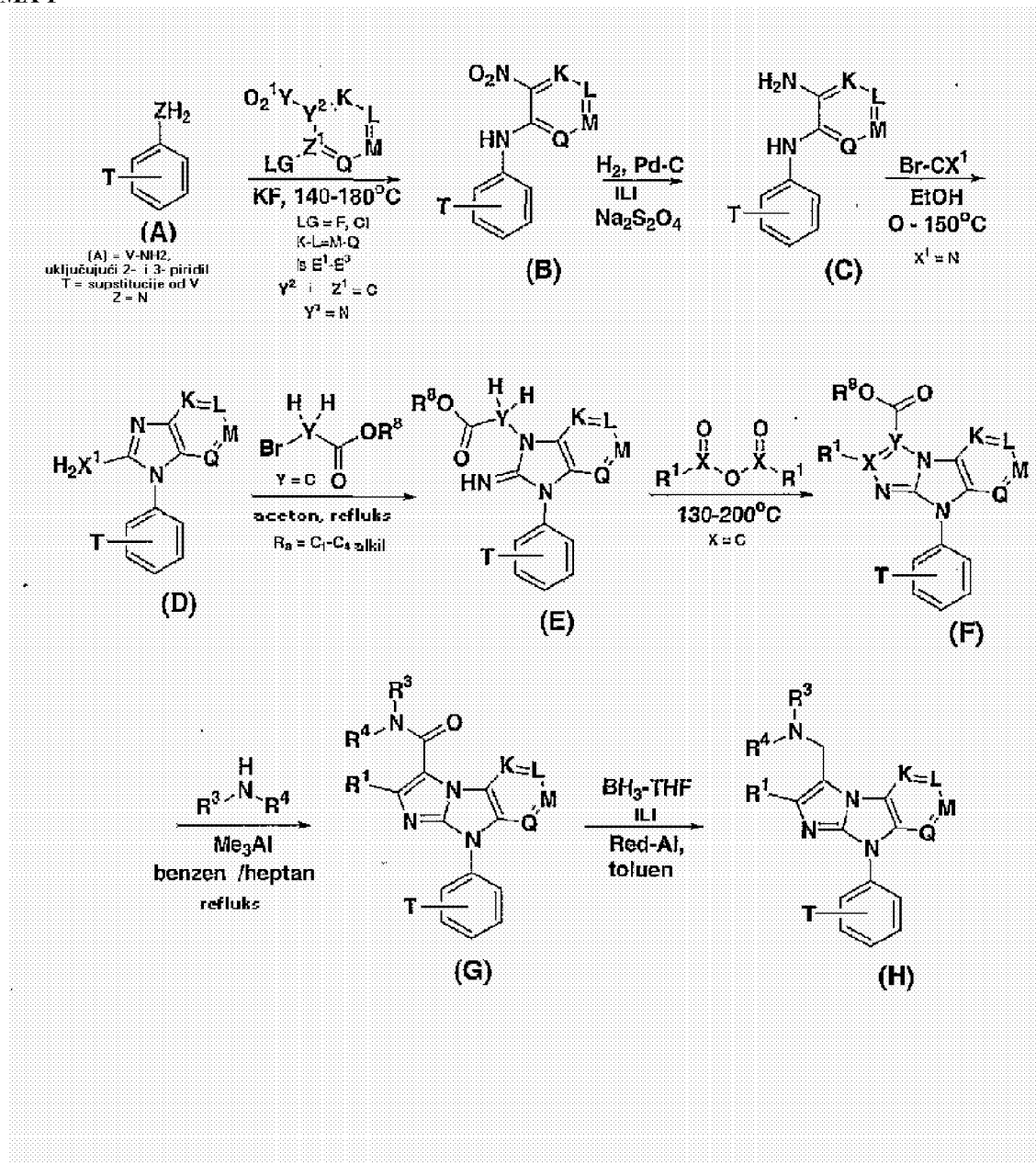
60

Focal cerebral ischemia induces CRH mRNA in rat cerebral cortex and amygdala. Wong M L; Loddick S A; Bongiorno P B; Gold P W; Rothwell N J; Licinio J Clinical Neuroendocrinology Branch, NIMH, NIH, Bethesda, Maryland 20892-1284, USA NEUROREPORT (1995 Sep 11), 6(13), 1785-8; traumatska ozljeda mozga (*vidi*, Evidence for the involvement of corticotrophin-releasing hormone in the pathogenesis of traumatic brain injury. Roe S Y; McGowan E M; Rothwell N J School of Biological Sciences, University of Manchester, UK EUROPEAN JOURNAL OF NEUROSCIENCE (1998 Feb), 10(2), 553-9; The effects of human corticotrophin releasing factor on motor and cognitive deficits after impact acceleration injury. Beaumont, Andrew; Marmarou, Christina; Marmarou, Anthony. Division of Neurosurgery, Department of Physiology, Medical College of Virginia, Richmond, VA, USA. Neurol. Res. (2000), 22(7), 665-673), te drugi poremećaji kod kojih je potrebna neuroprotekcija, simptomi kod apstinencije od droga ili alkohola, drugi poremećaji, uključujući tahikardiju, kongestivno zatajenje srca, osteoporozu, prijevremeni porođaj, patuljasti rast kao posljedica psihosocijalnih uzroka (engl. *psychosocial dwarfism*), čir, proljev i post-operativni ileus (*vidi*, New uses for heterocyclic corticotropin-releasing factor (CRF) antagonists in treating cardiovascular diseases, osteoporosis, ulcers, and other disorders. Chen, Yuhpyng Liang; Fossa, Anthony Andrea. (Pfizer Inc., USA). Eur. Pat. Appl. (1997), 15 pp. EP 773023 A1), te druga stanja, liječenje kojih se može izvesti putem antagonizma CRF-1 receptora primjenom farmaceutskih pripravaka koji sadrže spojeve predmetnog izuma na način kako je ovdje opisano.

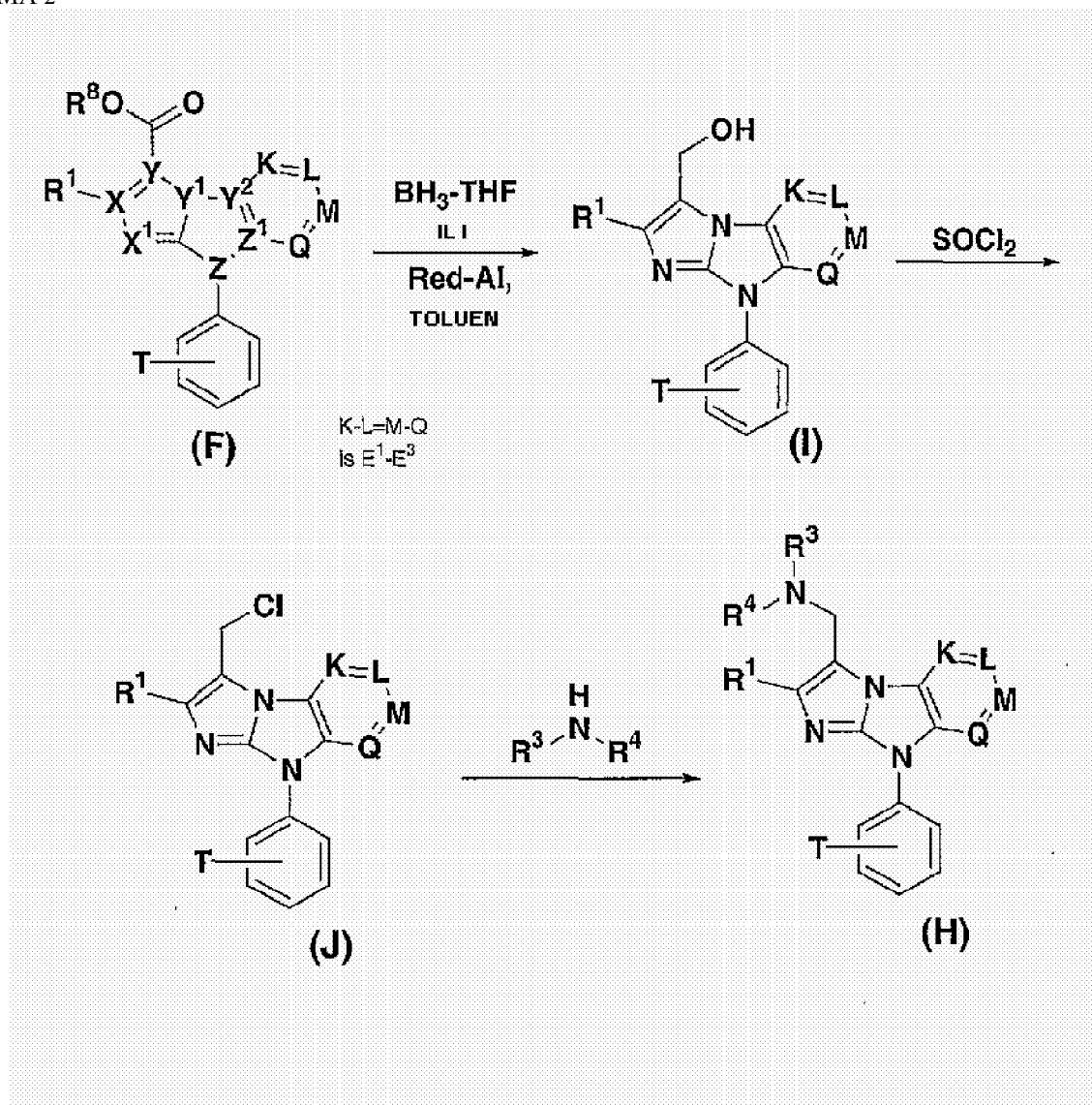
Doziranje, kao i režim i raspored doziranja spojeva prema predmetnom izumu se u svakom pojedinačnom slučaju moraju pomno prilagoditi, uporabom kvalitetne profesionalne prosudbe i uzimajući u obzir dob, težinu i stanje recipijenta, rutu primjene i prirodu i razmjere bolesnog stanja. U skladu s dobrom kliničkom praksom, poželjno je primijeniti instantne spojeve s razinom koncentracije koja će proizvesti korisne učinke bez uzrokovanja bilo kakvih štetnih ili nepoželjnih nuspojava.

Spojevi prema predmetnom izumu mogu se sintetizirati u skladu s općim shemama prikazanim u tekstu što slijedi. Varijable u skladu sa spojevima prema Formuli (I) uvedene su u sheme dolje na konkretnim mjestima kako bi se detaljnije opisalo kako se rečeni spojevi mogu sintetizirati. Varijable prikazane u shemama dolje su definirane u skladu s opisom spojeva prema Formuli (I) osim ako nije drugačije određeno. Kada je varijabla dalje definirana u bilo kojoj od shema dolje, rečena varijabla treba preuzeti iste vrijednosti u sljedećim shemama osim ako nije drugačije određeno. Definicije spojeva u shemama dolje nemaju namjeru sužavati opseg spojeva koji su opisani Formulom (I). Štoviše, sheme prikazane ovdje mogu se modificirati na način koji je jasan stručnoj osobi u predmetnom području u svrhu opisivanja dodatnih procesa za izradu spojeva prema predmetnom izumu.

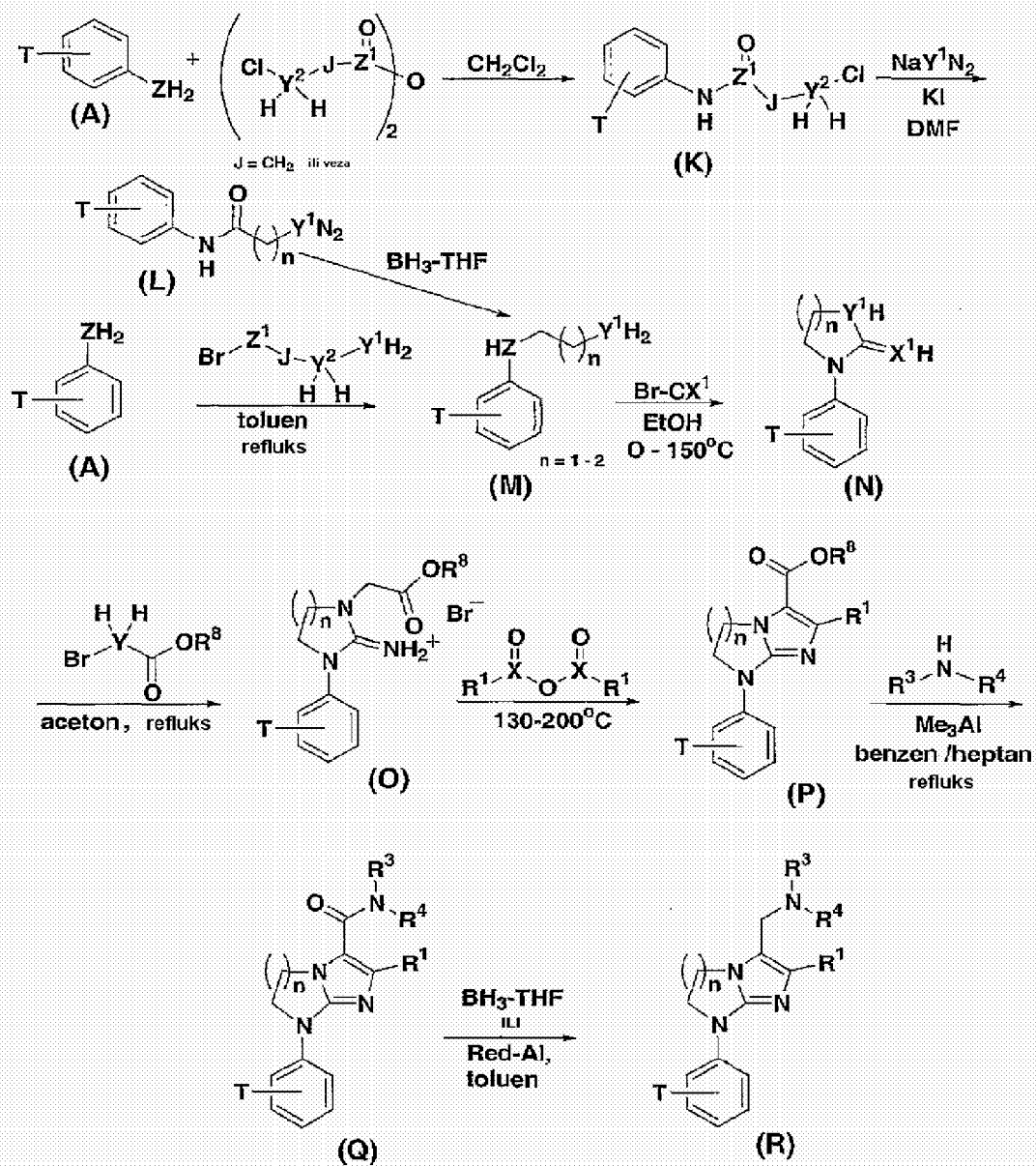
SHEMA 1



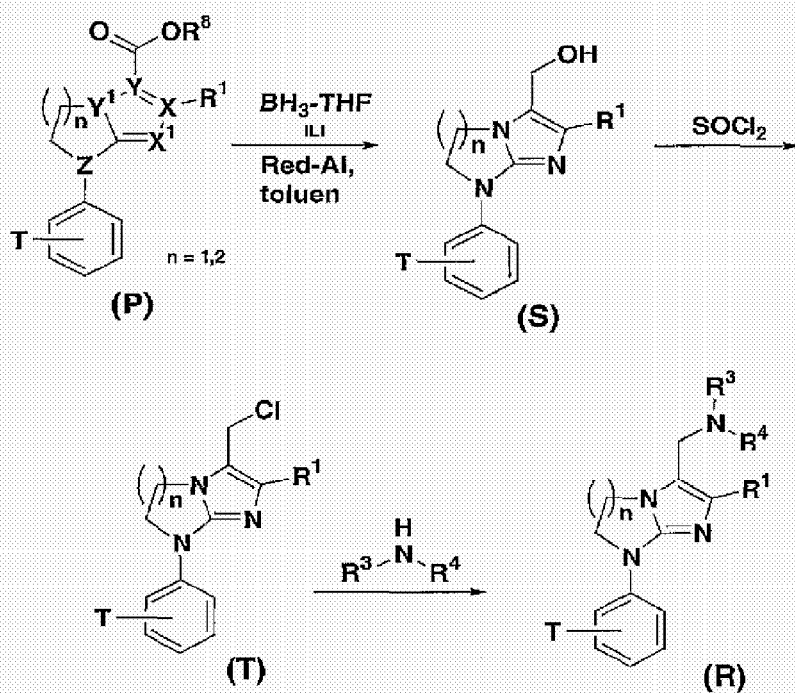
SHEMA 2



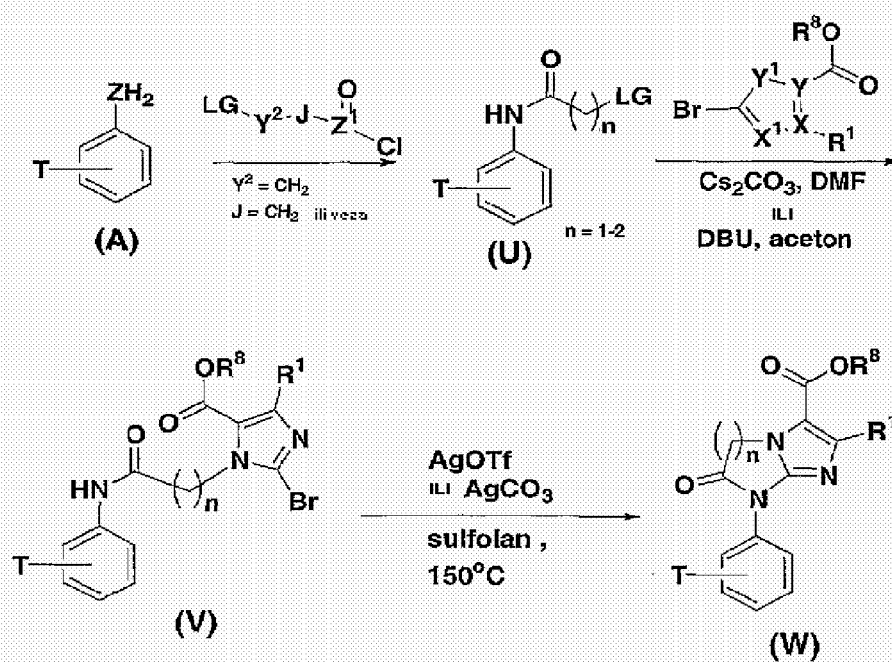
SHEMA 3



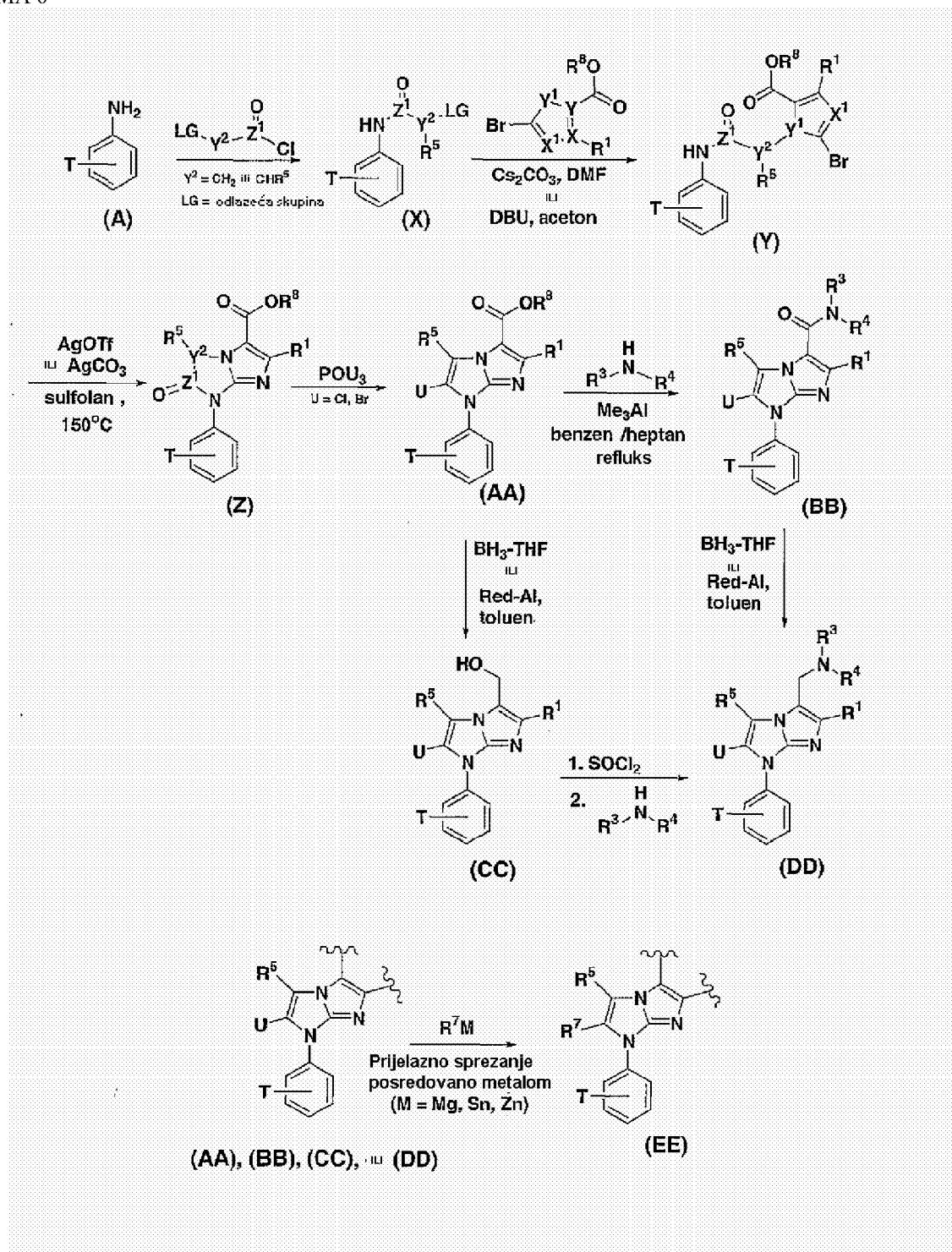
SHEMA 4



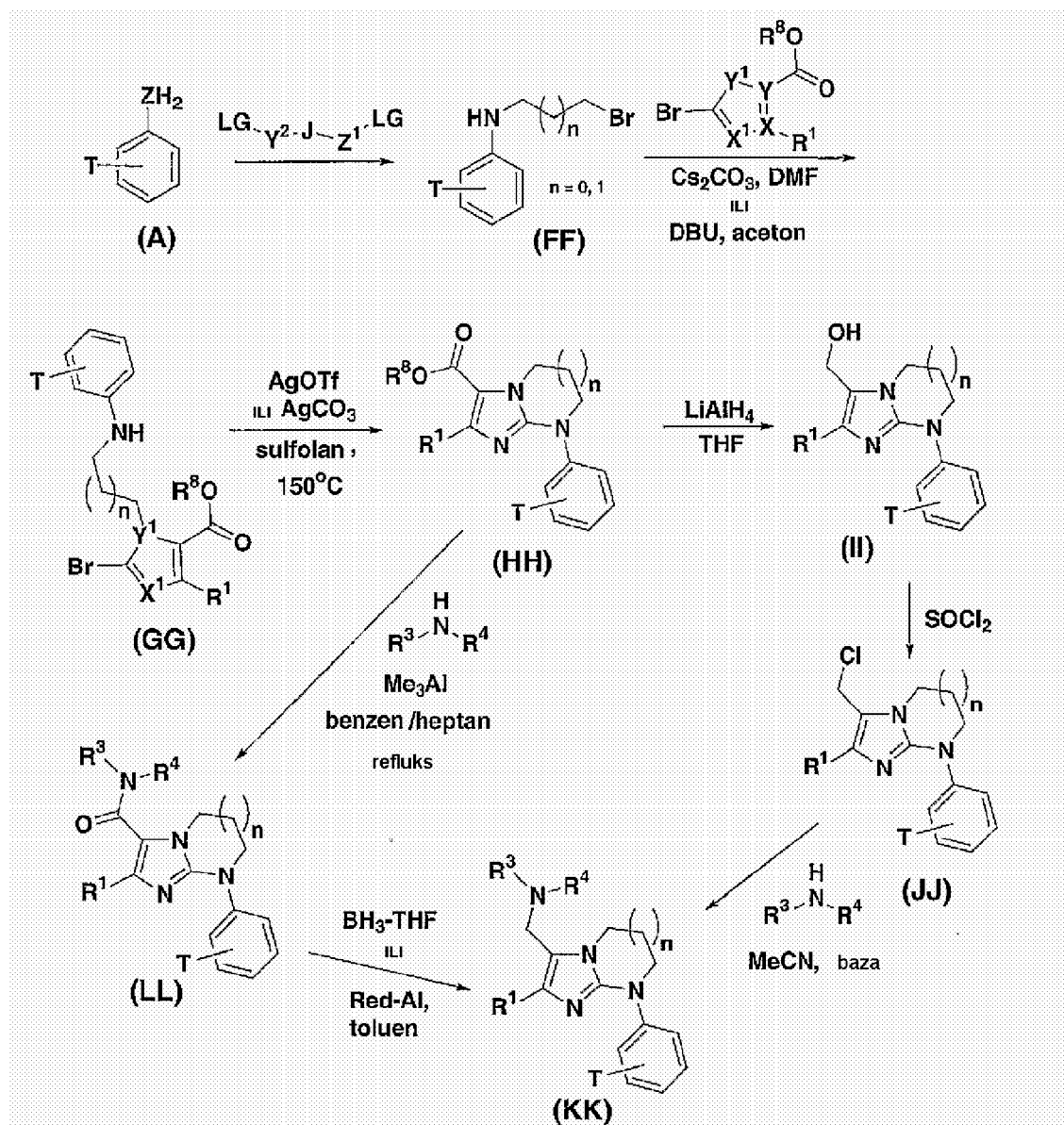
SHEMA 5



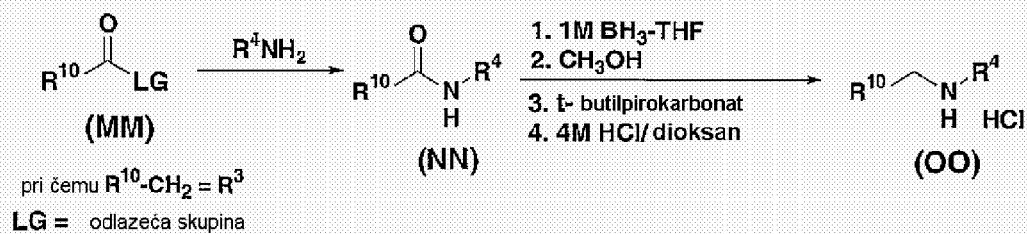
SHEMA 6



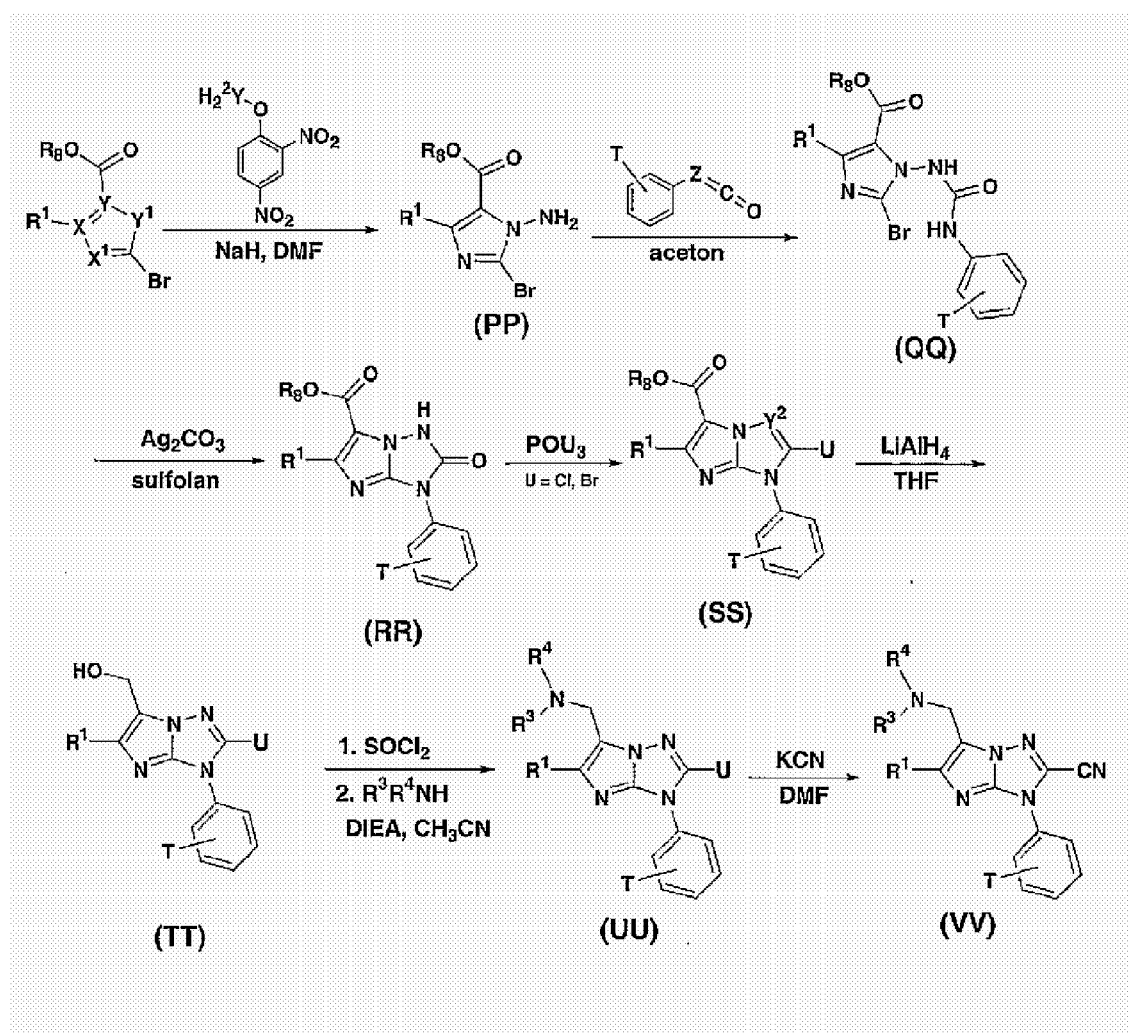
SHEMA 7



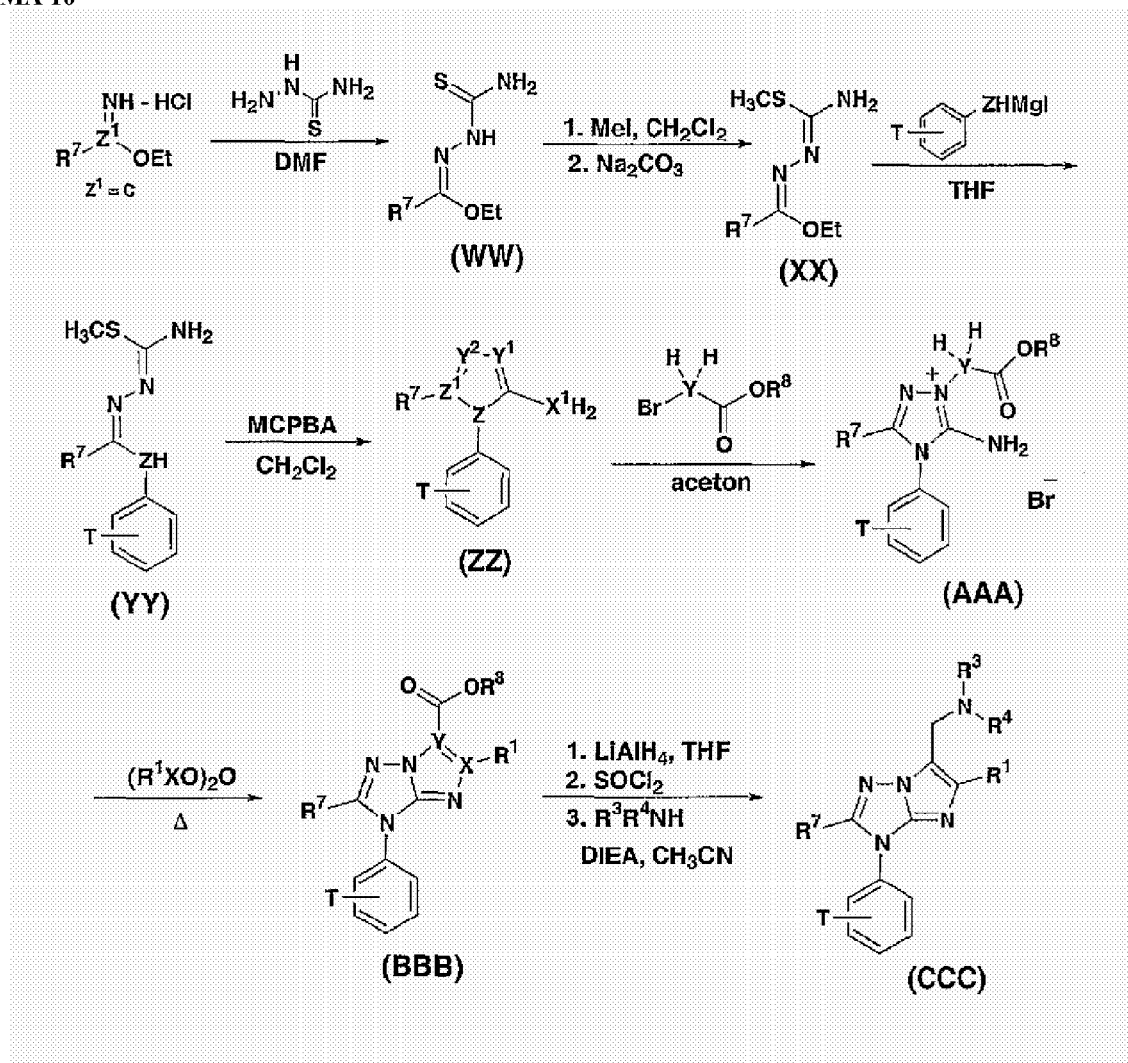
SHEMA 8



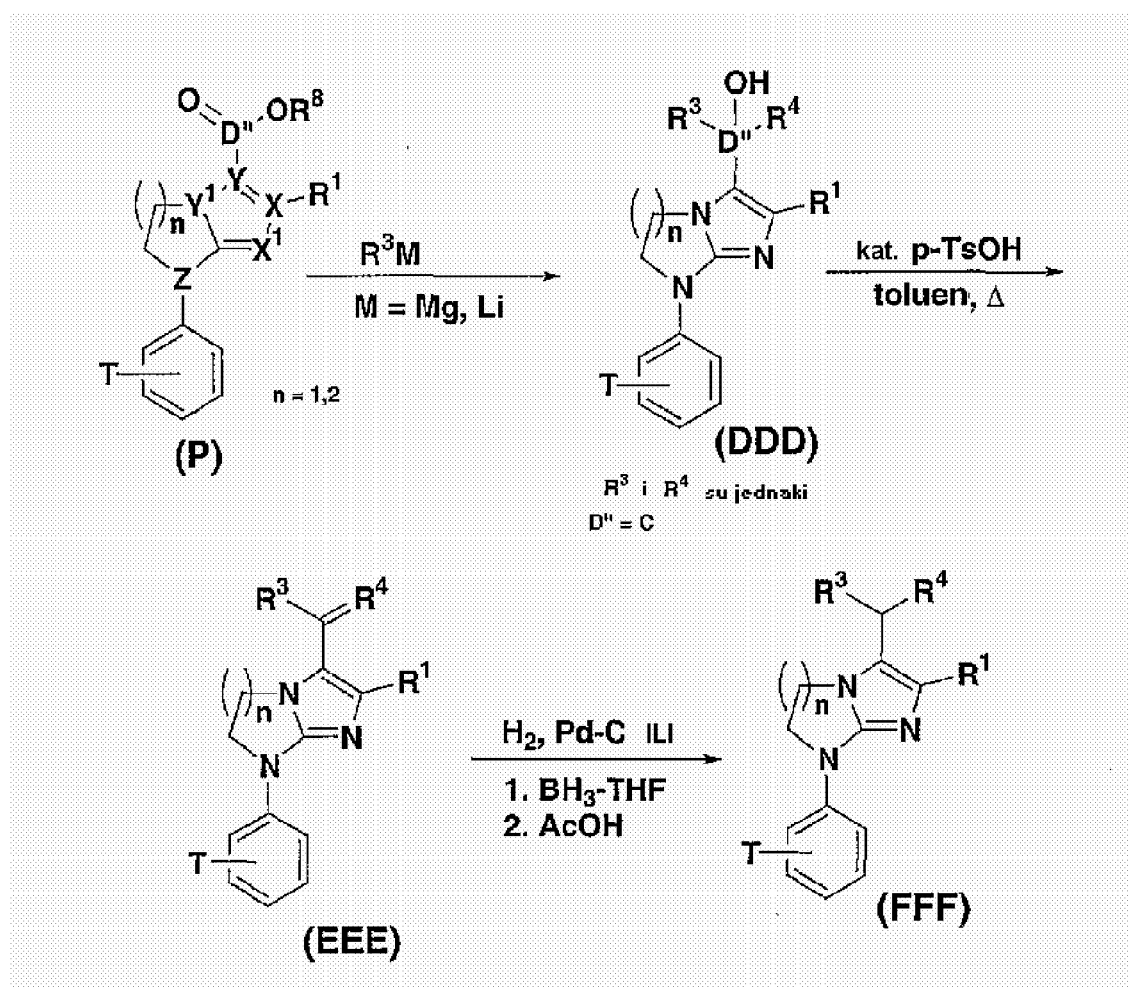
SHEMA 9



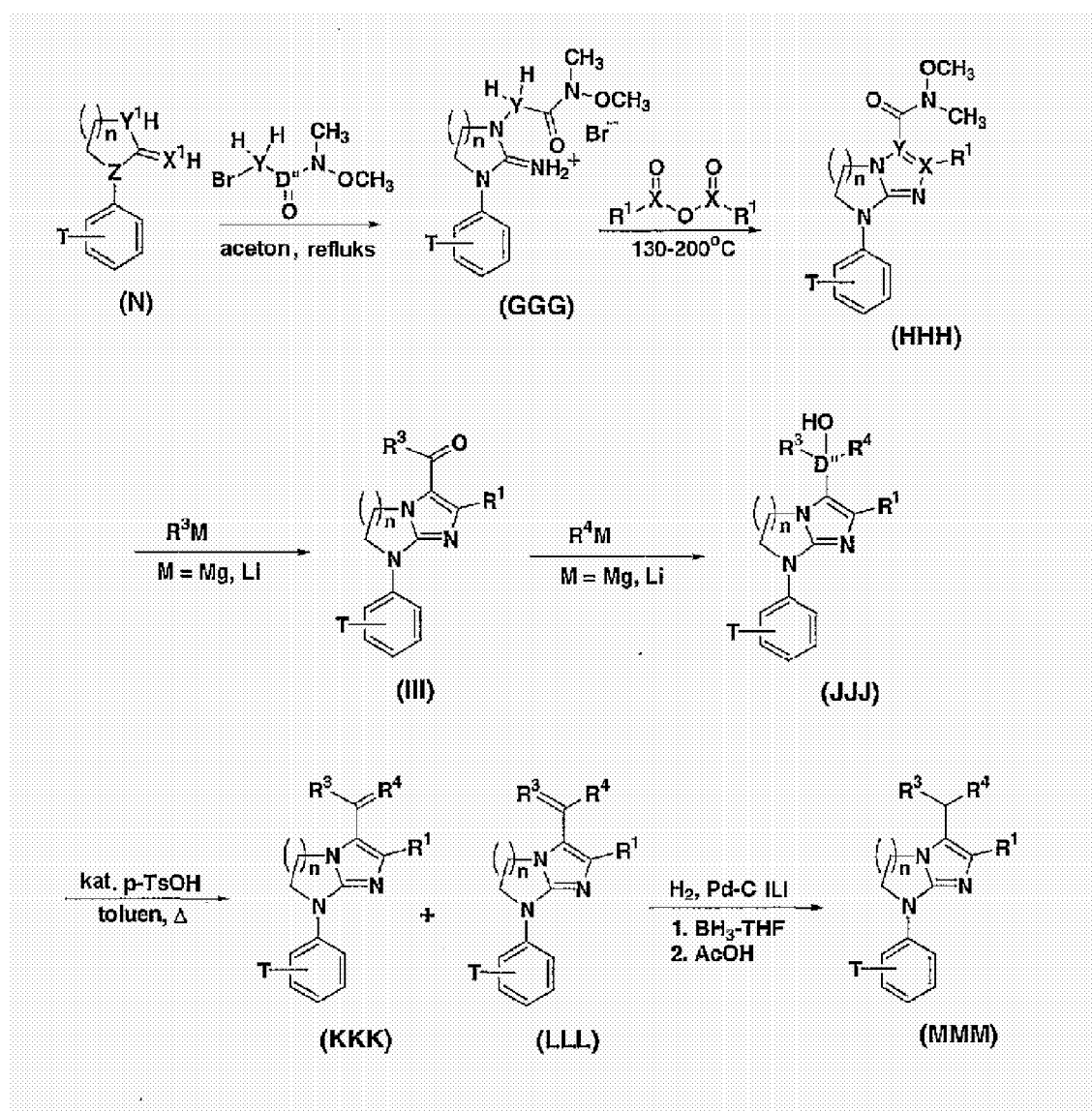
SHEMA 10



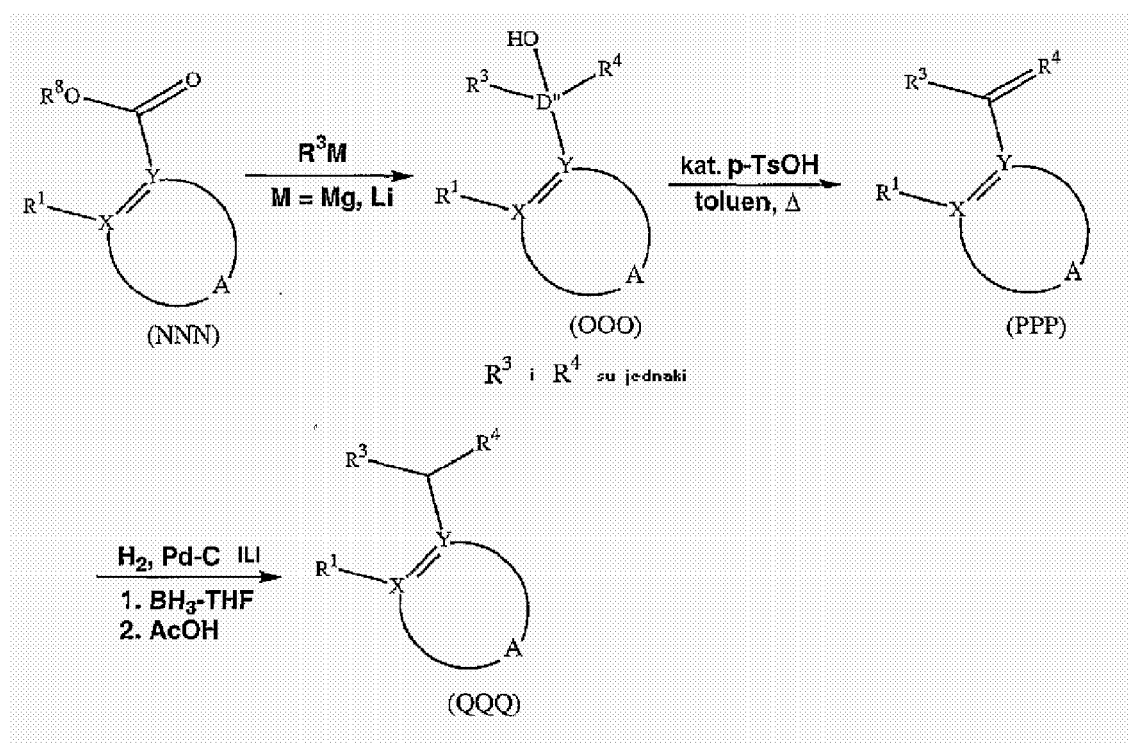
HEMA 11



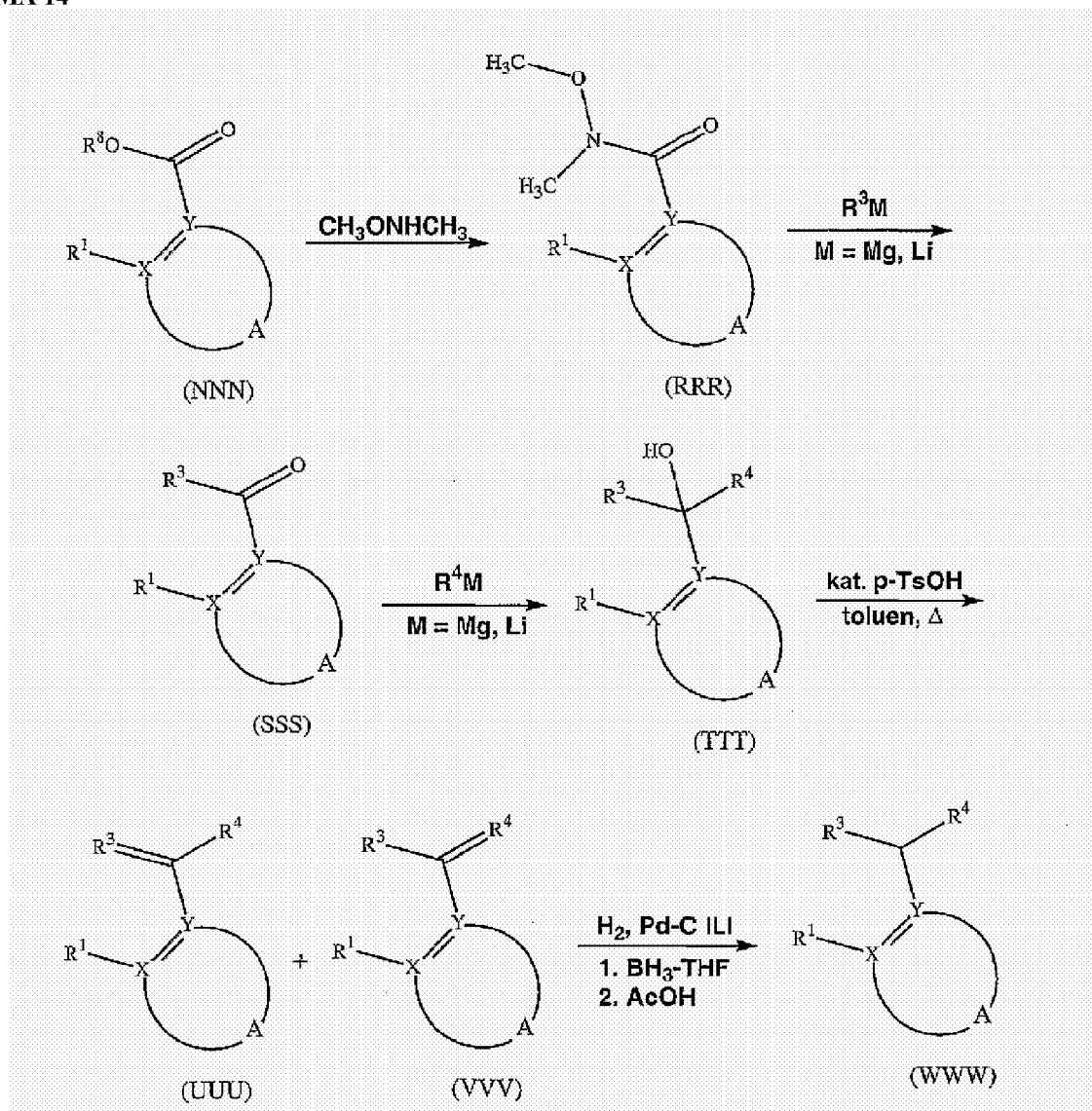
SHEMA 12



HEMA 13



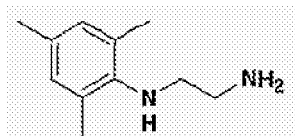
SHEMA 14



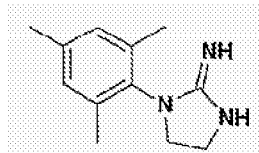
Drugi prikladni načini sinteze rečenih spojeva također su dostupni. Podrobniji opisi sinteze spojeva prema predmetnom izumu također su prikazani kako slijedi:

Općenito. 1H i ^{13}C NMR spektri u $CDCl_3$ izvođeni su na Bruker 500 ili 300 MHz instrumentima, a kemijski pomaci su bilježeni u ppm (engl. *parts per million*, dijelova na milijun) (δ) u odnosu na $(CH_3)_4Si$. Sve evaporacije su izvođene pod sniženim tlakom. Osim ako nije drugačije navedeno, LC/MS analize su izvođene na Shimadzu instrumentu uporabom YMC C18 stupca (3 x 50 mm) uporabom 2 min linearnog gradijenta od 0% do 100% otapala B u A u 3-minutnom ciklusu. Za LC/MS i Shimadzu preparativni HPLC sustav, Otapala A je bilo: 10% metanol/90% voda/0,1% trifluorocena kiselina, a otapalo B je bilo 90% metanol/10% voda/0,1% trifluorocena kiselina s UV detektorom namještenim na 220 nm.

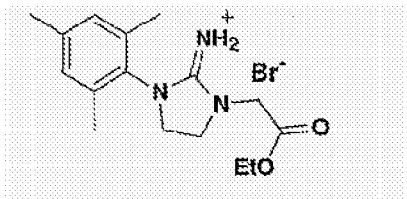
Sljedeći **Međuspojivi 1 - 5** mogu se koristiti za sintezu Primjera 1 - 26.

Međuspoj 1**N¹-(2,4,6-Trimetil-fenil)-etan-1,2-diamin, shema 3:(M)**

- 5 U otopinu 2,4,6-trimetilanilin (100 g, 0,740 mol) u bezvodnom toluenu (600 mL) dodaje se 2-bromoetilamin hidrobromid (75,8 g, 0,370 mol). Laboratorijska tikvica koja sadrži reakcijsku smjesu opremljena je s Dean-Stark separator/refluks sklopom za konden-ziranje. Reakcijska smjesa se grije na temperaturi refluksa tijekom 5 h, za koje vrijeme se smjesa stvrdne. Nakon hlađenja na sobnu temperaturu, skrutnuta masa se tretira s vodom (240 mL), toluenom (160 mL) i 50% vodenog KOH (80 mL). Faze se razdvoje i vodeni dio se zasiti s NaCl i ekstrahira s toluenom (2 X 200 mL). Pomiješani organski dijelovi se isperu sa slanom otopinom, osuše preko bezvodnog Na₂SO₄, filtriraju i koncentriraju pod sniženim tlakom kako bi se uklonila otapala. Vakuumskom destilacijom (2 mm Hg) se dobiva 42,4 g svijetlo žute tekućine, koja je imala 92%-tnu čistoću temeljeno na ¹H NMR. Osam posto tvari bio je nereagirani 2,4,6-trimetilanilin. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 6.83 (s, 2H), 3.00 - 2.96 (m, 2H), 2.92 - 2.88 (m, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 2.21 (s, 1H), 2.16 (s, 2H). LC/MS: *t_R* = 0,87min., (MH⁺) = 179.19.

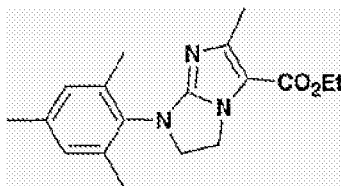
Međuspoj 2**1-(2,4,6-Trimetil-fenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamin, shema 3:(N)¹**

- 20 Otopina cijanogen bromida (1,8 g, 18,5 mmol) u bezvodnom etanolu (3 mL) dodaje se na 0°C u otopinu N¹-(2,4,6-trimetil-fenil)-etan-1,2-diamina (3,0 g, 16,9 mmol) u bezvodnom etanolu (9 mL) pod dušikom. Reakcijska smjesa se zagrijava do sobne temperature tijekom 10 min, potom se grije na 155 °C tijekom 40 min uz tijek dušika kako bi se uklonio etanol. Nakon hlađenja na r.t. (sobnu temperaturu), dobivene krutine se prenose u lijevak za separaciju putem diklormetana (70 mL) i isperu sekvencijalno s 1 N natrijevog hidroksida (2 x 35 mL), vodom i slanom otopinom.
- 25 Organski sloj se osuši preko bezvodnog natrijevog sulfata i otapala se uklone *in vacuo*, čime se dobiva naslovni spoj kao blijeda bijela krutina (3,08 g, 90%-tni prinos). Krutine se koriste za sljedeći korak bez daljnjeg pročišćavanja. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 6.70 (s, 2H), 3.46 (s, 4H), 2.06 (s, 3H), 1.99 (s, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 160.1, 138.2, 137.8, 132.2, 129.5, 48.8, 43.5, 20.8, 17.5. LC/MS: *t_R* = 0,99 min., (MH⁺) = 204.12.

Međuspoj 3**3-Etoksikarbonilmetil-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-2-aminoimidazoli bromid, shema 3:(O)**

- 35 U smjesu 1-(2,4,6-trimetil-fenil)-imidazolidin-2-ilidenamina (3,00 g, 0,0148 mol) i aluminij tri-*tert*-butoksida (1,0 g, 0,0041 mol) u dimetilformamidu (15 mL) dodaje se etil bromoacetat (1,65 mL, 2,48 g, 0,00148 mol). Reakcijska smjesa ostavi se miješati na sobnoj temperaturi tijekom 1 h, nakon čega je LC-MS pokazivao 4:1 omjer traženog produkta prema početnoj tvari. Reakcijska smjesa se filtrira, a filtrat se koncentrira pod sniženim tlakom čime se dobiva blijeda narančasto-žuta krutina, koja se potom tretira dvaput s toluenom kako bi se azeotropiski uklonila sva voda. Krutina se trituriira s toluenom, prikupi filtracijom i stavi u visoki vakuum 6 h. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.01 (s, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.29 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.96 - 3.89 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.25 (s, 6H), 1.34 (t, J = 7 Hz, 3H). LC/MS: *t_R* = 0,92 min., (MH⁺) = 290.43.

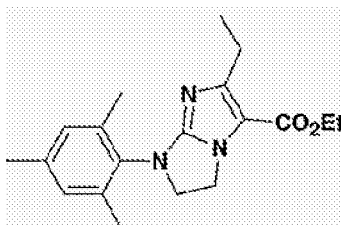
Međuspoj 4



5 **2-Metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-α]imidazol-3-etil ester karboksilne kiseline, (shema 3: (P)²**

Smjesa 3-etoksikarbonilmetil-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-2-aminoimidazol bromida (1,0 g, 2,7 mmol), natrijevog acetata (0,55 g, 6,75 mmol) i octenog anhidrida (5,0 mL) se grije na 160 °C tijekom 12 sati. Nakon hlađenja, smjesa se izlije u tikvicu koja sadrži led. Tjekom miješanja, dodaje se prekomjerni natrijev bikarbonat u gornju smjesu u malim obrocima, a dobivena smjesa se miješa na sobnoj temperaturi tijekom 6 h. Potom, smjesa se ekstrahira s diklormetanom (2 x 40 mL). Organski ekstrakti se isperu s vodom i osuše preko bezvodnog natrijevog sulfata. Otapala se uklone *in vacuo*, a ostatak se podvrgne kromatografiji uporabom etil acetat/heksana (1:4) kao eluenta, čime se dobiva naslovni spoj kao svijetlo žuto ulje koje se stvrdne nakon hlađenja (0,344 g, 41 %-tni prinos). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 6.89 (s, 2H), 4.32 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.36 - 4.26 (m, 2H), 4.15 - 4.08 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.20 (s, 6H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H). Mas. spek.: 314.15 (MH⁺).

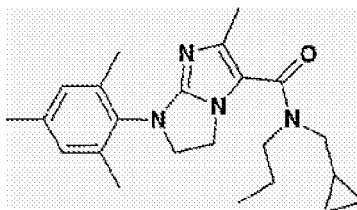
Međuspoj 5



20 **2-Etil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-α]imidazol-3-etil ester karboksilne kiseline, shema 3: (P)**

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 6.90 (s, 2H), 4.36 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 4.30 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.14 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.81 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.21 (s, 6H), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.11 (t, J = 7.5 Hz, 3H). LC/MS: *t*_R = 1,35 min., (MH⁺) = 328.19.

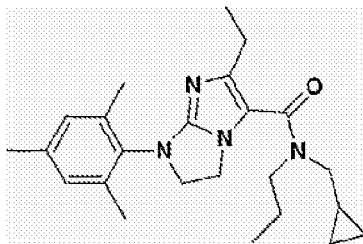
Primjer 1



30 **2-Metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-α]imidazol-3-ciklopropilmetil-propil-amid karboksilne kiseline, shema 3: (Q)**

Otopina trimetil aluminija (2,0 M u heptanu, 2,2 mL, 4,4 mmol) dodaje se u otopinu N-ciklopropilmetil-N-propilamin (0,63 mL, 4,4 mmol) u benzen (3 mL) na 0 °C. Smjesa se zagrije do sobne temperature i miješa na toj temperaturi 1,5 h, a potom dodaje u otopinu koja se miješa 2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-α]imidazol-3-etil ester karboksilne kiseline (0,172 g, 0,55 mmol) u benzen (8,0 mL). Smjesa se refluksira 12 h. Nakon hlađenja na 0 °C, 1 N natrijevog hidroksida (25 mL) u kapljicama se dodaje u gornju smjesu. Smjesa se ekstrahira s diklormetanom (40 mL), a organski sloj se osuši preko bezvodnog natrijevog sulfata. Otapala se uklone *in vacuo*, a ostatak se podvrgne kromatografiji uporabom etil acetat/heksana (1:1) kao eluenta, čime se dobiva naslovni spoj kao svijetlo žuto ulje koje se stvrdnulo nakon hlađenja (0,209 g, 100 %-tni prinos). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ; ¹³CNMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 163.1, 156.0, 141.0, 136.5, 136.1, 132.7, 128.7, 115.8, 52.6, 50.3, 47.1, 42.1, 20.1, 19.9, 17.3, 14.6, 10.3, 9.2, 2.8. Mas spek.: 381.26 (MH⁺).

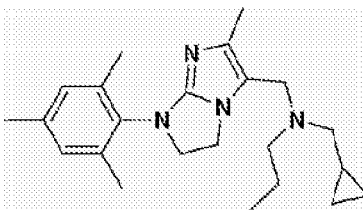
Primjer 2



2-Etil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2- α]imidazol-3-ciklopropilmetil-propil-amid karboksilne kiseline, shema 3: (Q)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 6.83 (s, 2H), 4.12 - 4.01 (m, 4H), 3.56 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.35 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.42 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.17 (s, 6H), 1.59 (kvintet, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.11 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.99 - 0.95 (m, 1H), 0.86 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.51 - 0.48 (m, 2H), 0.17 - 0.13 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 164.1, 156.9, 147.6, 137.3, 136.9, 133.9, 129.6, 115.6, 53.6, 51.2, 48.1, 42.9, 22.6, 21.0, 20.9, 18.2, 13.7, 11.3, 10.0, 3.75. LC/MS: $t_R = 1.36$ min., (MH^+) = 395.27.

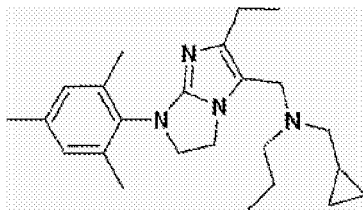
Primjer 3



Ciklopropilmetil-[2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2- α]imidazol-3-ilmetil]-propil-amin, shema 3: (R)

Otopina Red-Al (3,3 M u toluenu, 0,70 mL, 2,33 mmol) u kapljicama se dodaje u otopinu 2-etil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2- α]imidazol-3-ciklopropilmetil-propil-amid karboksilne kiseline (0,177 g, 0,46 mmol) u toluenu (3 mL) na 0°C . Nakon miješanja na sobnoj temperaturi tijekom 24 h, reakcijska smjesa se ohladi na 0°C i 1N natrijevog hidroksida (10 mL) se dodaje u kapljicama. Gornja smjesa se ekstrahira s diklormetanom (40 mL), a organski ekstrakti se isperu s vodom i osuše preko bezvodnog natrijevog sulfata. Otapala se uklone *in vacuo*, čime se dobiva naslovni spoj kao svijetlo žuto ulje, koje se stvrdnulo nakon hlađenja (109 mg, 65 %-tni prinos). Utvrđena je čistoća produkta od 91% putem LC/MS. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 6.85 (s, 2H), 4.09 - 3.96 (m, 4H), 3.45 (s, 2H), 2.44 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.29 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.19 (s, 6H), 2.04 (s, 3H), 1.46 (kvintet, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.28 - 1.25 (m, 1H), 0.87 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.49 - 0.46 (m, 2H), 0.09 - 0.06 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 155.4, 137.1, 136.9, 136.0, 135.0, 129.7, 117.7, 58.5, 55.5, 53.8, 48.0, 42.4, 20.9, 20.3, 18.2, 13.3, 12.0, 8.9, 4.0. Mas spek.: 367.24 (MH^+).

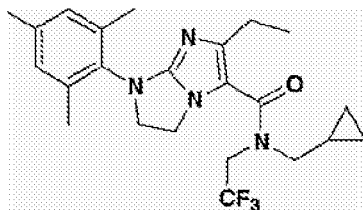
Primjer 4



Ciklopropilmetil-[2-etil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-6,7-dihidro-5H-imidazo [1,2- α] imidazol-3-ilmetil]-propil-amin, shema 3: (R)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 6.86 (s, 2H), 4.13 - 3.97 (m, 4H), 3.47 (s, 2H), 2.45 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.39 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.31 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.19 (s, 6H), 1.48 - 1.42 (m, 2H), 1.32 - 1.26 (m, 1H), 1.06 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.87 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.50 - 0.46 (m, 2H), 0.09 - 0.07 (m, 2H). Mas. spek.: 381.28 (MH^+).

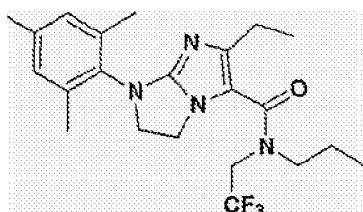
Primjer 5



2-Etil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ciklopropilmetil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amid karboksilne kiseline, shema 3: (Q)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,51$ min., $(MH^+) = 435.36$.

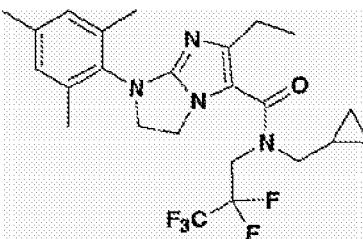
Primjer 6



2-Etil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-propil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amid karboksilne kiseline, shema 3: (Q)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,25$ min., $(MH^+) = 423.37$.

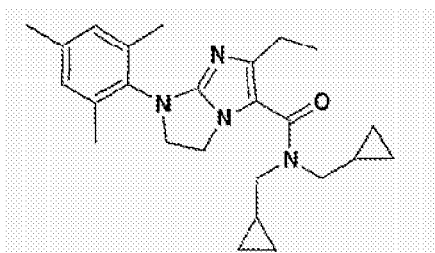
Primjer 7



2-Etil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ciklopropilmetil-(3,3,3,2,2-pentafluoro-propil)-amid karboksilne kiseline, shema 3:(Q)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,43$ min., $(MH^+) = 485.35$.

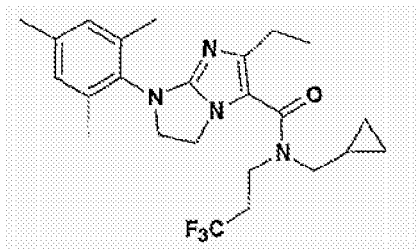
Primjer 8



2-Etil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ciklopropilmetil-(ciklopropilmetil)-amid karboksilne kiseline, shema 3: (Q)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,28$ min., $(MH^+) = 407.42$.

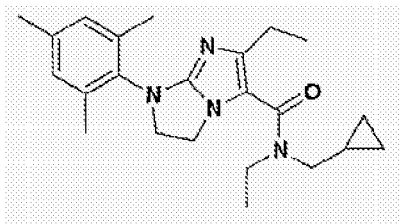
Primjer 9



2-Etil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ciklopropilmetil-(3,3,3-trifluoro-propil)-amid karboksilne kiseline, shema 3: (Q)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LCMS: $t_R = 1,28$ min., $(MH^+) = 449.37$.

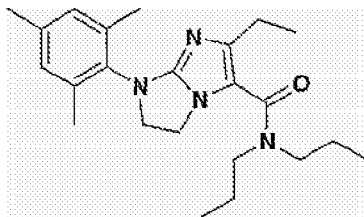
Primjer 10



2-Etil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ciklopropilmetil-(etil)-amid karboksilne kiseline, shema 3: (Q)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,41$ min., $(MH^+) = 381.36$.

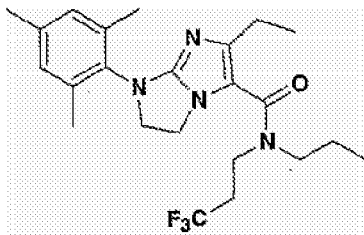
Primjer 11



2-Etil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-dipropil-amid karboksilne kiseline, shema 3: (Q)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,26$ min., $(MH^+) = 383.41$.

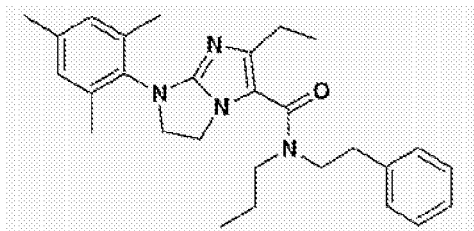
Primjer 12



2-Etil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-propil-(3,3,3-trifluoropropil)-amid karboksilne kiseline, shema 3: (Q)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,28$ min., $(MH^+) = 437.33$.

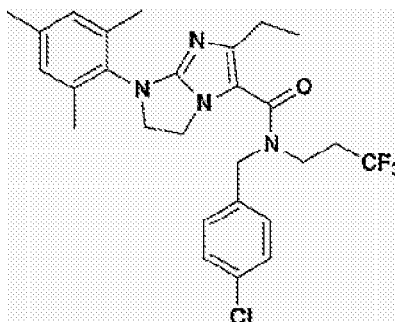
Primjer 13



2-Etil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-fenetil-propil-amid karboksilne kiseline, shema 3: (Q)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,45$ min., (MH^+) 445.37.

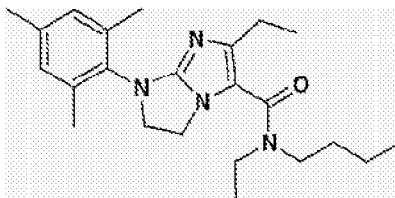
Primjer 14



2-Etil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-4-kloro-benzil)-(3,3,3-trifluoro-propil)-amid karboksilne kiseline, shema 3: (Q)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,48$ min., (MH^+) = 519.35.

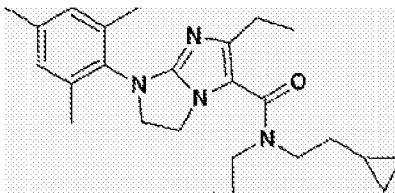
Primjer 15



2-Etil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-6,7-dihidro-5H-imidazo [1,2-a]imidazol-3-butyl-etil-amid karboksilne kiseline, shema 3: (Q)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer, osim što je korišten N-etilbutilamin umjesto njegove HCl soli. LC/MS: $t_R = 1,41$ min., (MH^+) = 383.37.

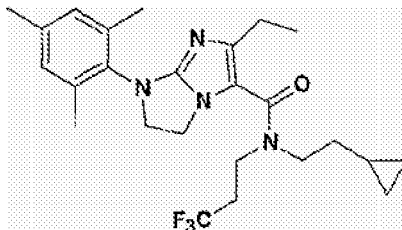
Primjer 16



2-Etil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-(2-ciklopropil-etil)-etil-amid karboksilne kiseline, shema 3: (Q)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,38$ min., (MH^+) = 395.45.

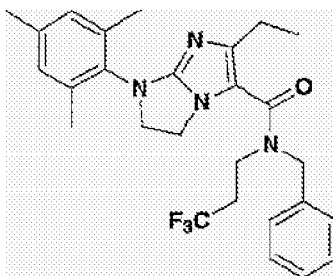
Primjer 17



2-Etil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-(2-ciklopropil-etil)-(3,3,3-trifluoro-propil)-amid karboksilne kiseline, shema 3: (Q)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,33$ min., $(MH^+) = 395.45$.

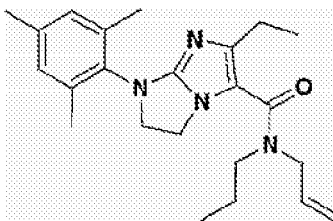
Primjer 18



2-Etil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-benzil-(3,3,3-trifluoro-propil)-amid karboksilne kiseline, shema 3: (Q)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,51$ min., $(MH^+) = 485.39$.

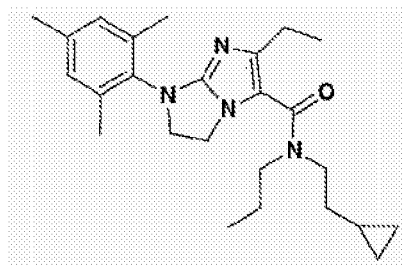
Primjer 19



2-Etil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-alil-propil-amid karboksilne kiseline, shema 3: (Q)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,31$ min., $(MH^+) = 381.36$.

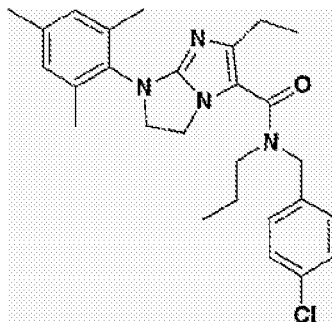
Primjer 20



2-Etil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-(2-ciklopropil-etil)-propil-amid karboksilne kiseline, shema 3: (Q)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,33$ min., $(MH^+) = 409.43$.

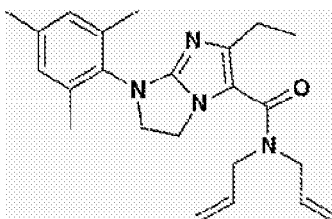
Primjer 21



2-Etil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-6,7-dihidro-5H-imidazo [1,2-a]imidazol-3-(4-kloro-benzil)-propil-amid karboksilne kiseline, shema 3: (Q)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,40$ min., $(MH^+) = 465.35$.

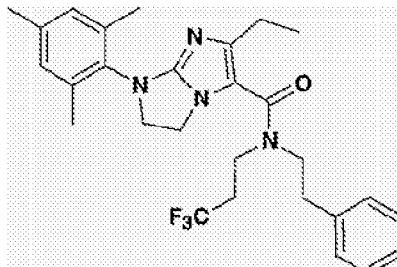
Primjer 22



2-Etil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-dialilamid karboksilne kiseline, shema 3: (Q)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,39$ min., $(MH^+) = 379.40$.

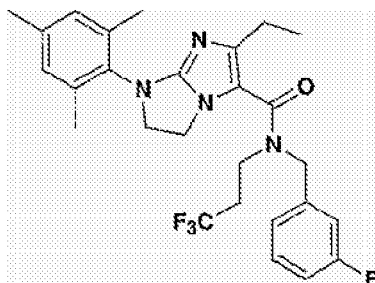
Primjer 23



2-Etil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-fenetil-(3,3,3-trifluoro-propil)-amid karboksilne kiseline, shema 3: (Q)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,39$ min., $(MH^+) = 499.38$.

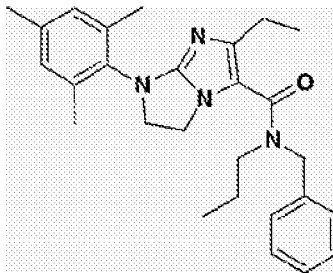
Primjer 24



2-Etil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-(3-fluoro-benzil)-(3,3,3-trifluoro-propil)-amid karboksilne kiseline, shema 3: (Q)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,50$ min., $(MH^+) = 503.17$.

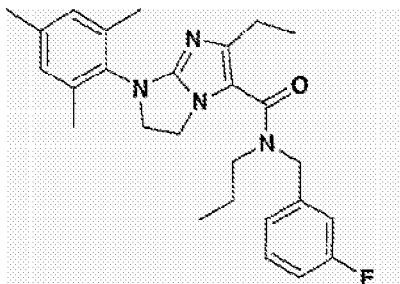
Primjer 25



2-Etil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-benzil-propil-amid karboksilne kiseline, shema 3: (Q)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,41$ min., $(MH^+) = 431.34$.

Primjer 26

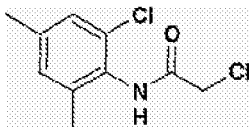


2-Etil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-(3-fluoro-benzil)-propil-amid karboksilne kiseline, shema 3: (Q)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,38$ min., $(MH^+) = 449.35$.

Sljedeći Međuspoj 6 - 10 mogu se koristiti za sintezu Primjera 27 - 29.

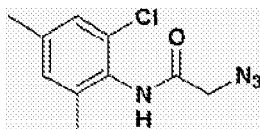
Međuspoj 6



2-Kloro-N-(2-kloro-4,6-dimetil-fenil)-acetamid, shema 3: (K)

U otopinu 2-kloro-4,6-dimetilanilina (0,300 g, 0,00193 mol) u dikloroetanu (6 mL) dodaje se kloroocteni anhidrid (0,460 g, 0,0027 mol). Reakcija se ostavi miješati na sobnoj temperaturi tijekom 1 h i zatim se puguši sa zasićenim vodenim NaHCO_3 i pusti miješati dodatnih 15 min. Reakcijska smjesa se ekstrahira s etil acetatom (2 X 15 mL), a pomiješani organski dijelovi se isperu uzastopce sa zasićenim vodenim NaHCO_3 i slanom otopinom. Nakon sušenja preko bezvodnog Na_2SO_4 , organski dio se koncentrira pod sniženim tlakom čime se dobiva 0,40 g (0,0017 mol, 90%) bijele krutine. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.94 (br s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.3 (s, 3H), 2.24 (s, 3H). LC/MS: $t_R = 1,22$ min., $(MH^+) = 232.02$.

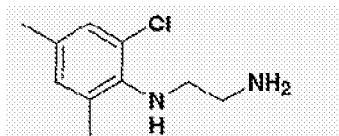
Međuspoj 7



2-Azido-N-(2-kloro-4,6-dimetil-fenil)-acetamid, shema 3: (L)

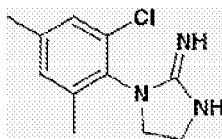
Smjesa 2-Kloro-N-(2-kloro-4,6-dimetil-fenil)-acetamida (0,100 g, 0,00043 mol), kalijevog jodida (0,0072 g, 0,00043 mol), natrijevog azida (0,056 g, 0,00086 mol) i bezvodnog dimetil-formamida (7 ml) se grije na 50°C u uljnoj kupki 4 h. Nakon hlađenja na sobnu temperaturu, reakcijska smjesa se ohladi na 0°C , doda se voda (10 ml), a kruti produkt se prikupi usisnom filtracijom, ispere nekoliko puta vodom, i ostavi 4 h u vakuumskoj pećnici namještenoj na nižu temperaturu. Osušeni produkt iznosi 0,0934 g (0,391 mmol, 91%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.70 (br s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.2 (s, 2H), 2.3 (s, 3H), 2.23 (s, 3H). LC/MS: $t_R = 1,23$ min., $(MH^+) = 239.06$.

Međuspoj 8

**N¹-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-etan-1,2-diamin, shema 3: (M)**

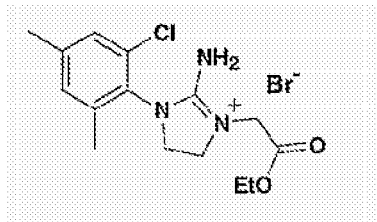
- 5 2-Azido-N-(2-kloro-4,6-dimetil-fenil)-acetamid (0,210 g, 0,00126 mol) se otopi u hladnom 1,0 M BH₃-tetrahidrofuranu (7,6 ml), a reakcijska smjesa se ostavi mirovati otprilike 15 min. i potom se grije na temperaturi refluksa 14 h. Nakon hlađenja do sobne temperature, reakcija se poguši s prekomjernim metanolom, a otapala se uklone *in vacuo*. Ostatak se otopi u 10 mL 1:1 metanol: 10% vodeni HCl i grije na temperaturi refluksa 3 h. Nakon hlađenja do sobne temperature, reakcijska otopina se učini lužnatom s 2 N vodenog NaOH i ekstrahira s etil acetatom (3 X 20 mL). Pomiješani organski dijelovi se isperu s vodom i slanom otopinom, osuše preko bezvodnog Na₂SO₄ i koncentriraju pod sniženim tlakom, čime se dobiva 0,220 g (0,00111 mol, 88%) blijedo žute tekućine. ¹H-NMR δ (CDCl₃, 300 MHz) 2.22 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.86 (t, 2H), 3.06 (t, 2H), 6.84 (d, 1H), 6.99 (d, 1H). LC/MS: *t_R* = 1,90 min., (MH⁺) = 199.08.

Međuspoj 9

**1-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-imidazolidin-2-ilidenamin, shema 3: (N)**

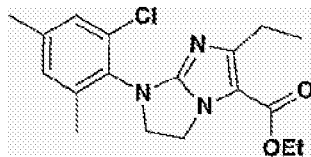
- 15 Pripravljeno kako je opisano za 1-(2,4,6-trimetil-fenil)-imidazolidin-2-ilidenamin. ¹H-NMR δ (CDCl₃, 300 MHz) 2.22 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 3.63 (m, 1H), 3.73 (m, 2H), 3.86 (m, 1H), 6.07 (br, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.08 (s, 1H). LC/MS: *t_R* = 0,87 min., (MH⁺) = 224.15.

Međuspoj 10

**3-Etoksikarbonilmetil-1-(2-kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-aminoimidazolij bromid, shema 3: (O)**

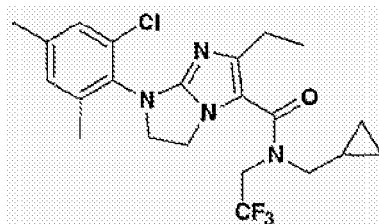
- 25 Pripravljeno kako je opisano za 3-etoksikarbonilmetil-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-2-aminoimidazolij bromid. LC/MS: *t_R* = 0,98 min., (MH⁺) = 310.17.

Međuspoj 11

**7-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-etil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-etil ester karboksilne kiseline, shema 3: (P)**

- 35 Pripravljeno kako je opisano za 2-etil-7-(2,4,6-trimetilfenil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-etil ester karboksilne kiseline. LC/MS: *t_R* = 1,33 min., (MH⁺) = 348.17.

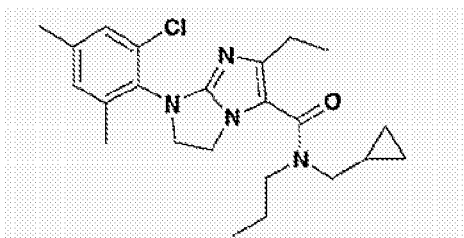
Primjer 27



7-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-etil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ciklopropilmetil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amid karboksilne kiseline, shema 3: (Q)

Pripravljeno kako je opisano za 2-etil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ciklopropilmetil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amid karboksilne kiseline. LC/MS: $t_R = 1,36$ min., $(MH^+) = 455.19$.

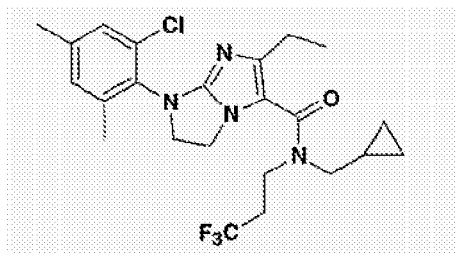
Primjer 28



7-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-etil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ciklopropilmetil-propil-amid karboksilne kiseline, shema 3: (Q)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,41$ min., $(MH^+) = 415.24$.

Primjer 29

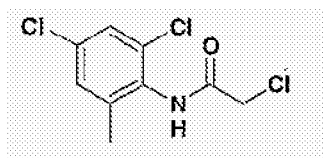


7-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-etil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ciklopropilmetil-(3,3,3-trifluoro-propil)-amid karboksilne kiseline, shema 3: (Q)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,38$ min., $(MH^+) = 469.20$.

Sljedeći Međuspojevi 12 - 17 mogu se koristiti za sintezu Primjera 30 - 33.

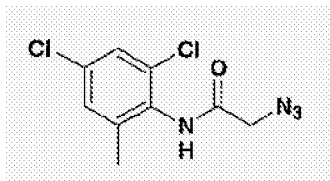
Međuspoj 12



2-Kloro-N-(2,4-dikloro-6-metil-fenil)-acetamid, shema 3: (K)

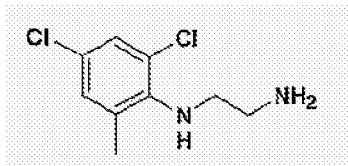
Pripravljeno kako je opisano za 2-kloro-N-(2-kloro-4,6-dimetil-fenil)-acetamid. Mas. spek.: 253.94 (MH^+) .

Međuspoj 13

**2-Azido-N-(2,4-dikloro-6-metil-fenil)-acetamid, shema 3: (L)**

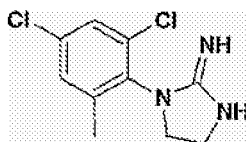
5 Pripravljeno kako je opisano za 2-azido-N-(2-kloro-4,6-dimetil-fenil)-acetamid.

Međuspoj 14

10 **N¹-(2,4-Dikloro-6-metil-fenil)-etan-1,2-diamin, shema 3: (M)**

Pripravljeno kako je opisano za N¹-(2-kloro-4,6-dimetil-fenil)-etan-1,2-diamin. ¹H-NMR δ (CDCl₃, 300 MHz) 2.28 (s, 3H), 2.84 (t, 2H), 3.07 (t, 2H), 6.98 (d, 1H), 7.15 (d, 1H); Mas. spek.: 219.04 (MH⁺).

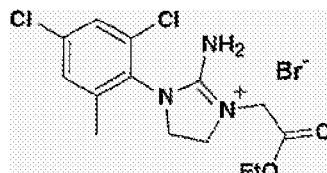
Međuspoj 15



15

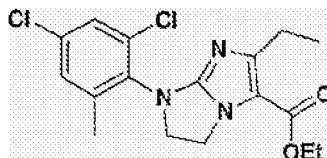
1-(2,4-Dikloro-6-metil-fenil)-imidazolidin-2-ilidenamin, shema 3: (N)

Pripravljeno kako je opisano za 1-(2-kloro-4,6-dimetil-fenil)-imidazolidin-2-ilidenamin. Mas. spek.: 244.03 (MH⁺).

20 **Međuspoj 16****3-Etoksikarbonilmetil-1-(2,4-kloro-6-metil-fenil)-2-aminoimidazolij bromid, shema 3: (O)**

25 Pripravljeno kako je opisano za 3-etoksikarbonilmetil-1-(2-kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-aminoimidazolij bromid. LC/MS: $t_R = 1,12$ min., (MH⁺) = 410.05.

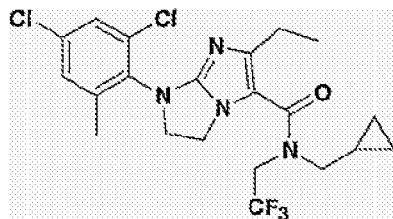
Međuspoj 17

30 **7-(2,4-Dikloro-6-metil-fenil)-2-etil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-etil ester karboksilne kiseline, shema 3: (P)**

Pripravljeno kako je opisano za 7-(2-kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-etil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-etil ester karboksilne kiseline. LC/MS: $t_R = 1,39$ min., (MH⁺) = 368.16.

35

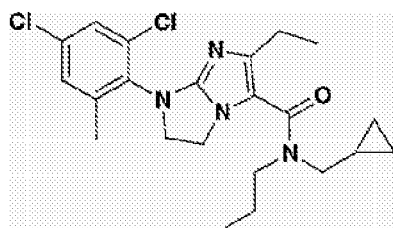
Primjer 30



7-(2,4-Dikloro-6-metil-fenil)-2-etil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ciklopropilmetil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amid karboksilne kiseline, shema 3: (Q)

Pripravljeno kako je opisano za 7-(2-kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-etil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ciklopropilmetil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amid karboksilne kiseline. LC/MS: $t_R = 1,46$ min., $(MH^+) = 475.19$.

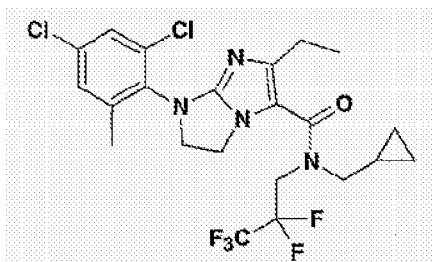
Primjer 31



7-(2,4-dikloro-6-metil-fenil)-2-etil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ciklopropilmetil-propil-amid karboksilne kiseline, shema 3: (Q)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,42$ min., $(MH^+) = 435.18$.

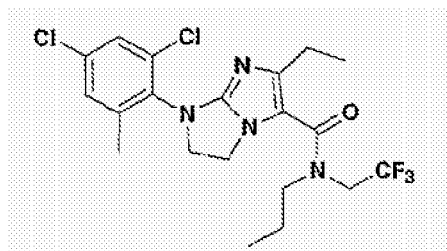
Primjer 32



7-(2,4-dikloro-6-metil-fenil)-2-etil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ciklopropilmetil-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-amid karboksilne kiseline, shema 3: (Q)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,50$ min., $(MH^+) = 525.13$.

Primjer 33

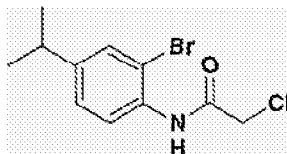


7-(2,4-Dikloro-6-metil-fenil)-2-etil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-propil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amid karboksilne kiseline, shema 3:(Q)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,41$ min., $(MH^+) = 463.19$.

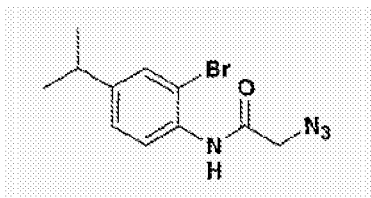
Sljedeći Međuspojevi 18 - 23 mogu se koristiti za sintezu Primjera 34 - 40.

Međuspoj 18

**N-(2-Bromo-4-izopropil-fenil)-2-kloro-acetamid, shema 3: (K)**

- 5 Pripravljeno kako je opisano za 2-kloro-N-(2,4-dikloro-6-metil-fenil)-acetamid. Mas. spek.: 291.97 (MH⁺).

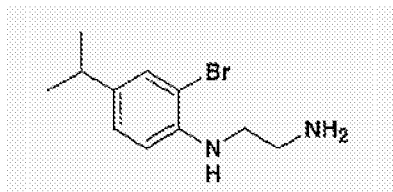
Međuspoj 19



- 10 **2-Azido-N-(2-bromo-4-izopropil-fenil)-acetamid, shema 3: (L)**

Pripravljeno kako je opisano za 2-azido-N-(2,4-dikloro-6-metil-fenil)-acetamid.

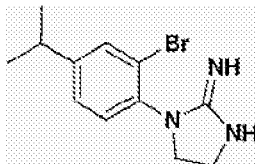
Međuspoj 20



- 15 **N¹-(2-Bromo-4-izopropil-fenil)-etan-1,2-diamin, shema 3: (M)**

Pripravljeno kako je opisano za N¹-(2,4-dikloro-6-metil-fenil)-etan-1,2-diamin. Mas. spek.: 270.08 (MH⁺).

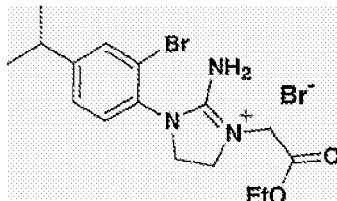
Međuspoj 21



- 20 **1-(2-Bromo-4-izopropil-fenil)-imidazolidin-2-ilidenamin, shema 3: (N)**

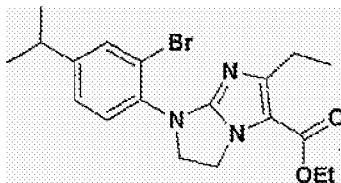
Pripravljeno kako je opisano za 1-(2,4-dikloro-6-metil-fenil)-imidazolidin-2-ilidenamin. Mas. spek.: 284.09 (MH⁺).

- 25 **Međuspoj 22**

**2-Amino-3-(2-bromo-4-izopropil-fenil)-1-etoksikarbonilmetil-4,5-dihidro-3H-imidazol-1-ij; bromid, shema 3: (O)**

- 30 Pripravljeno kako je opisano za 3-etoksikarbonilmetil-1-(2,4-kloro-6-metil-fenil)-2-aminoimidazolij bromid. LC/MS: t_R = 1,29 min., (MH⁺) = 368.20.

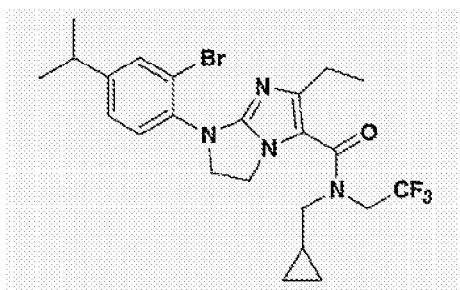
Međuspoj 23



7-(2-Bromo-4-izopropil-fenil)-2-etil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-etil ester karboksilne kiseline, shema 3: (P)

Pripravljeno kako je opisano za 7-(2,4-dikloro-6-metil-fenil)-2-etil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-etil ester karboksilne kiseline. LC/MS: $t_R = 1,46$ min., $(MH^+) = 408.23$.

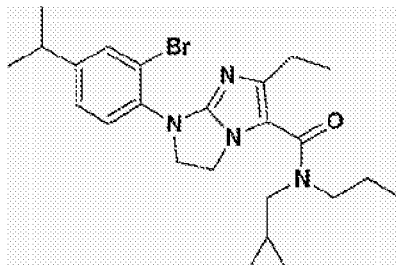
Primjer 34



7-(2-Bromo-4-izopropil-fenil)-2-etil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ciklopropilmetil-(2,2,2-trifluoroetil)-amid karboksilne kiseline, shema 3: (Q)

Pripravljeno kako je opisano za 7-(2,4-dikloro-6-metil-fenil)-2-etil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ciklopropilmetil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amid karboksilne kiseline. LC/MS: $t_R = 1,58$ min., $(MH^+) = 513.15$.

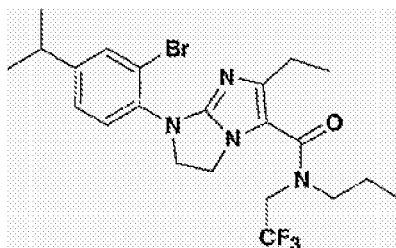
Primjer 35



7-(2-Bromo-4-izopropil-fenil)-2-etil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ciklopropilmetil-propil-amid karboksilne kiseline, shema 3: (Q)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,47$ min., $(MH^+) = 473.21$.

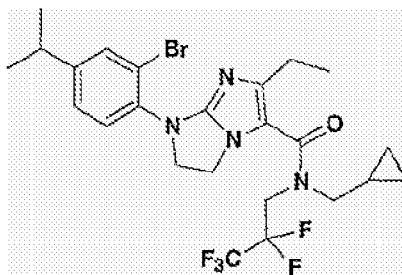
Primjer 36



7-(2-Bromo-4-izopropil-fenil)-2-etil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-propil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amid karboksilne kiseline, shema 3: (Q)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,47$ min., $(MH^+) = 501.02$.

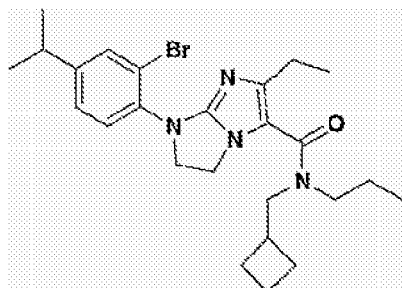
Primjer 37



7-(2-Bromo-4-izopropil-fenil)-2-etil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ciklopropilmetil-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-amid karboksilne kiseline, shema 3: (Q)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,61$ min., $(MH^+) = 564.29$.

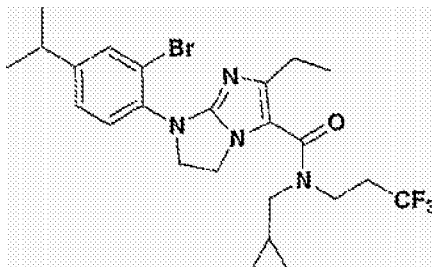
Primjer 38



7-(2-Bromo-4-izopropil-fenil)-2-etil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ciklobutilmetil-propil-amid karboksilne kiseline, shema 3: (Q)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,56$ min., $(MH^+) = 487.21$.

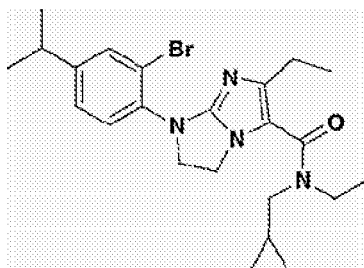
Primjer 39



7-(2-Bromo-4-izopropil-fenil)-2-etil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ciklopropilmetil-(3,3,3-trifluoro-propil)-amid karboksilne kiseline, shema 3: (Q)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,51$ min., $(MH^+) = 527.15$.

Primjer 40

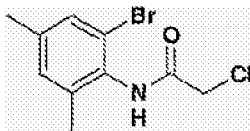


7-(2-Bromo-4-izopropil-fenil)-2-etil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ciklopropilmetil-etil-amid karboksilne kiseline, shema 3: (Q)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,43$ min., $(MH^+) = 459.18$.

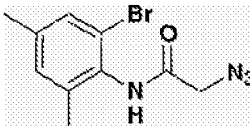
Sljedeći Međuspojevi 24 - 29 mogu se koristiti za sintezu Primjera 41 - 49.

Međuspoj 24

**N-(2-bromo-4,6-dimetil-fenil)-2-kloro-acetamid, shema 3: (K)**

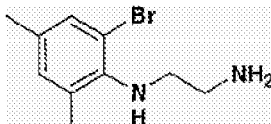
5 Pripravljeno kako je opisano za 2-kloro-N-(2,4-dikloro-6-metil-fenil)-acetamid. Mas. spek.: 277.95 (MH⁺).

Međuspoj 25

10 **2-Azido-N-(2-bromo-4,6-dimetil-fenil)-acetamid, shema 3: (L)**

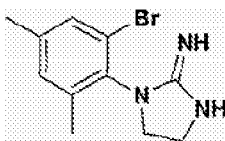
Pripravljeno kako je opisano za 2-azido-N-(2,4-dikloro-6-metil-fenil)-acetamid.

Međuspoj 26

15 **N'-(2-bromo-4,6-dimetil-fenil)-etan-1,2-diamin, shema 3: (M)**

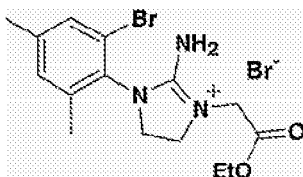
Pripravljeno kako je opisano za N'-(2,4-dikloro-6-metil-fenil)-etan-1,2-diamin. ¹H NMR δ (CDCl₃, 300 MHz) 2.22 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.87 (t, 2H), 3.04 (t, 2H), 6.88 (d, 1H), 7.17 (d, 1H). Mas. spek.: 245.11 (MH⁺).

20 Međuspoj 27

**1-(2-Bromo-4,6-dimetil-fenil)-imidazolidin-2-ilidenamin, shema 3: (N)**

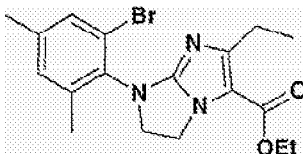
25 Pripravljeno kako je opisano za 1-(2,4-dikloro-6-metil-fenil)-imidazolidin-2-ilidenamin. LC/MS: *t*_R = 0,91 min., (MH⁺) = 270.08.

Međuspoj 28

30 **2-Amino-3-(2-bromo-4,6-dimetil-fenil)-1-etoksikarbonilmetil-4,5-dihidro-3H-imidazol-1-ij bromid, shema 3: (O)**

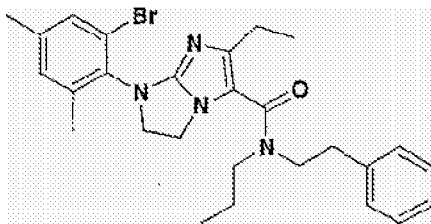
Pripravljeno kako je opisano za 3-etoksikarbonilmetil-1-(2,4-kloro-6-metil-fenil)-2-aminoimidazolij bromid. LC/MS: *t*_R = 1,03 min., (MH⁺) = 356.26.

Međuspoj 29

35 **7-(2-Bromo-4,6-dimetil-fenil)-2-etil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-etil ester karboksilne kiseline, shema 3: (P)**

40 Pripravljeno kako je opisano za 7-(2,4-dikloro-6-metil-fenil)-2-etil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-etil ester karboksilne kiseline. LC/MS: *t*_R = 1,33 min., (MH⁺) = 394.31.

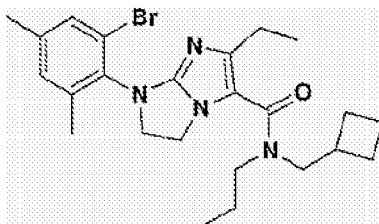
Primjer 41



- 5 **7-(2-Bromo-4,6-dimetil-fenil)-2-etil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-fenil-propil-amid karboksilne kiseline, shema 3: (Q)**

Pripravljeno kako je opisano za 7-(2,4-dikloro-6-metil-fenil)-2-etil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ciklopropilmetil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amid karboksilne kiseline. LC/MS: $t_R = 1,42$ min., $(MH^+) = 511.35$.

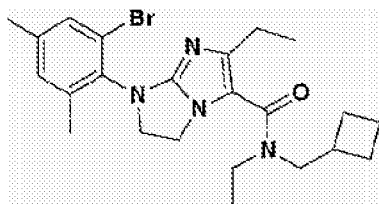
10 Primjer 42



- 7-(2-Bromo-4,6-dimetil-fenil)-2-etil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ciklobutilmetil-propil-amid karboksilne kiseline, shema 3: (Q)**

15 Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,68$ min., $(MH^+) = 475.21$.

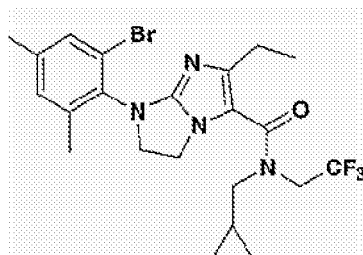
Primjer 43



- 20 **7-(2-Bromo-4,6-dimetil-fenil)-2-etil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ciklobutilmetil-etil-amid karboksilne kiseline, shema 3: (Q)**

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,58$ min., $(MH^+) = 461.35$.

Primjer 44

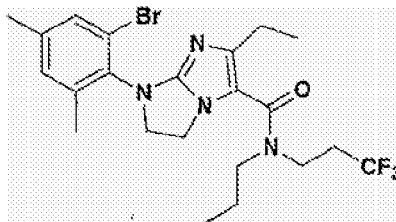


- 25 **7-(2-Bromo-4,6-dimetil-fenil)-2-etil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ciklopropilmetil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amid karboksilne kiseline, shema 3: (Q)**

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,28$ min., $(MH^+) = 501.16$.

30

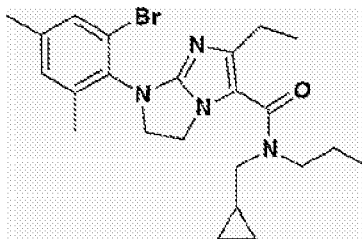
Primjer 45



7-(2-Bromo-4,6-dimetil-fenil)-2-etil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-propil-(3,3,3-trifluoro-propil)-amid karboksilne kiseline, shema 3:(Q)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,60$ min., $(MH^+) = 503.15$.

Primjer 46

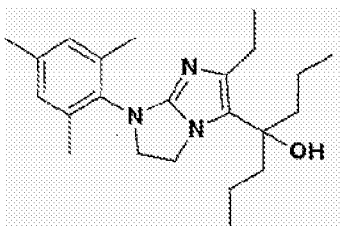


7-(2-Bromo-4,6-dimetil-fenil)-2-etil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ciklopropilmetil-propil-amid karboksilne kiseline, shema 3: (Q)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,56$ min., $(MH^+) = 461.37$.

Sljedeći primjeri 47 - 48 su pripremljeni iz Međuspoja 5.

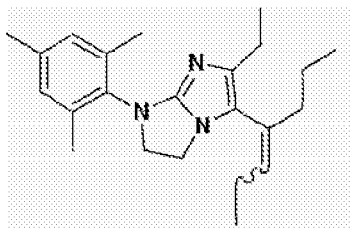
Primjer 47



4-[2-Etil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-il]-heptan-4-ol, shema 11: (DDD)

U otopinu 2-etil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-6,7-dihidro-5H-imidazo [1,2-a]imidazol-3-etil estera karboksilne kiseline na 0 °C (1 mL iz 0,14M otopine u toluenu) u tetrahidrofuranu (1 mL) dodaje se n-propilmagnezij klorid (0,84 mL od 1.0M u tetrahidrofuranu). Dobivena otopina se ukloni iz ledene kupke i ostavi miješati 15 min. (Dobivena otopina) se potom grije na refluksu tijekom 14 h. Nakon hlađenja do sobne temperature, reakcijska otopina se puguši sa zasićenim vodenim amonijevim kloridom, a faze se razdvoje. Vodena faza se ekstrahira dvaput s eterom, a pomiješani organski dijelovi se isperu sa slanom otopinom, osuše preko bezvodnog Na_2SO_4 i koncentriraju pod sniženim tlakom, čime se dobiva žuta polu-kruta tvar (0,0448 g, 86%). LC/MS: $t_R = 1,58$ min., $(MH^+) = 370.31$.

Primjer 48

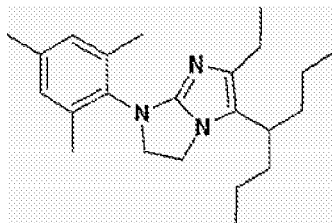


6-Etil-5-(1-propil-but-1-enil)-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol, shema 11: (EEE)

Smjesa 4-[2-etil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-6,7-dihidro-5H-imidazo [1,2-a]imidazol-3-il]-heptan-4-ola (0,0444 g, 0,000120 mol) i p-toluensulfonske kiseline- H_2O (15 mol %) u toluenu (3 mL) se grije na refluksu tijekom 1 h. Nakon hlađenja do sobne temperature, otopala su isparila pod sniženim tlakom, a ostatak se razdijeli između etera i zasićenog vodenog natrijevog bikarbonata. Organska faza se ispere sa slanom otopinom, osuši preko bezvodnog Na_2SO_4 i koncentrira, čime

se dobiva traženi produkt u kvantitativnom prinosu. LC-MS je utvrdio nazočnost dva regioizomera u približnom omjeru od 2:1. LC/MS: t_R = 1,52 min. i 1,63 min., (MH^+) = 352.28.

Primjer 49

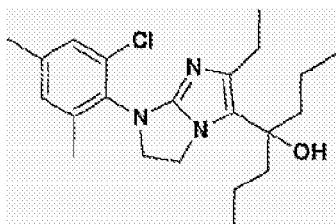


6-Etil-5-(1-propil-but-1-enil)-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol, shema 11: (FFF)

6-Etil-5-(1-propil-but-1-enil)-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol (0,013 g, 0,000037 mol) u bez-vodnom tetrahidrofuranu se tretira s hladnim BH_3 -THF (0,15 mL 1,0M u tetrahidrofuranu), a smjesa se grije na refluksu tijekom 1,5 h. Smjesa se ohladi na 0°C, tretira s ledenom octenom kiselinom (0,25 mL), grije na refluksu tijekom 1,5 h, ponovno ohladi na 0°C, tretira s 1,5 mL metanola, pa ponovno grije na refluksu 1 h. Nakon hlađenja do sobne temperature, reakcijska smjesa se koncentrira pod sniženim tlakom, a ostatak se razdijeli između 2,5 N NaOH i etera. Organska faza se ispere vodom i slanom otopinom, zatim osuši preko bezvodnog Na_2SO_4 i ispari, čime se dobiva blijedo žuto ulje. Sirovi produkt se podvrgne kromatografiji na silicijevom dioksidu, eluira s 15% etil acetat/heksana, čime se dobiva staklasta krutina. LC/MS: t_R = 1,81 min., (MH^+) = 354.30.

Sljedeći primjeri **50 - 51** su pripremljeni iz **Međuspojeva 11 i 30**.

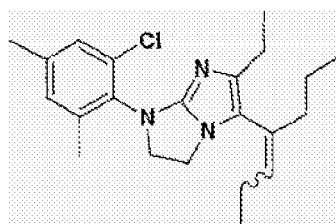
Međuspoj 30



4-[7-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-etil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-il]-heptan-4-ol, shema 11: (DDD)

Pripremljeno kako je opisano za 4-[2-etil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-il]-heptan-4-ol. Sirovi produkt se podvrgne kromatografiji na silicijevom dioksidu, eluira sa 25% etil acetat/heksana čime se dobiva samo jedan od mogućih produkata eliminacije. 1H NMR δ ($CDCl_3$, 300 MHz) 7.12 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.59 - 5.34 (t, 1H), 4.33 - 4.08 (šir. m, 4H), 2.57 - 2.38 (q, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.22 - 2.15 (t, 2H), 1.74 - 1.48 (šir. m, 2H), 1.40 - 1.33 (q, 2H), 1.25 - 1.2 (t, 3H), 1.08 - 1.03 (t, 3H), 0.92 - 0.88 (t, 3H). LC/MS: t_R = 1,74 min., (MH^+) = 390.25.

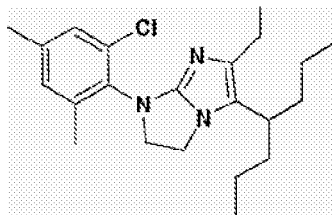
Primjer 50



1-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-6-etil-5-(1-propil-but-1-enil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol, shema 11: (EEE)

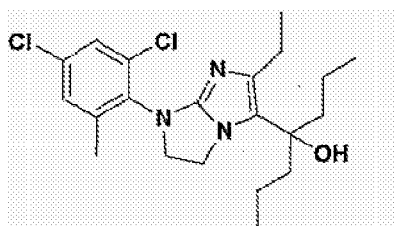
Pripremljeno kako je opisano za 6-etil-5-(1-propil-but-1-enil)-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol.

LC/MS: t_R = 1,74 min., (MH^+) = 372.25.

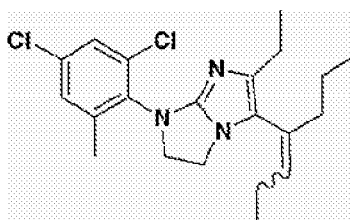
Primjer 51**1-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-6-etil-5-(1-propil-butil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol, shema 11: (FFF)**

- 5 Pripravljeno kako je opisano za 6-etil-5-(1-propil-butil)-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol. LC/MS: $t_R = 1,74$ min., $(MH^+) = 374.21$.

Sljedeći **Međuspojivi 17 i 31** su korišteni u pripravi **Primjera 52 i 53**.

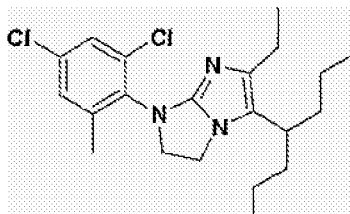
10 **Međuspoj 31****4-[7-(2,4-Dikloro-6-metil-fenil)-2-etil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-il]-heptan-4-ol, shema 11: (DDD)**

- 15 Pripravljeno kako je opisano za 4-[2-etil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-il]-heptan-4-ol. LC/MS: $t_R = 1,74$ min., $(MH^+) = 410.17$.

Primjer 52

- 20 **1-(2,4-Dikloro-6-metil-fenil)-6-etil-5-(1-propil-but-1-enil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol, shema 11: (EEE)**

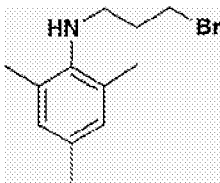
Pripravljeno kako je opisano za 6-etil-5-(1-propil-but-1-enil)-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol. LC/MS: $t_R = 1,54$ min. i $1,65$ min., $(MH^+) = 392.18$.

25 **Primjer 53****1-(2,4-Dikloro-6-metil-fenil)-6-etil-5-(1-propil-butil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol, shema 11: (FFF)**

- 30 Pripravljeno kako je opisano za 6-etil-5-(1-propil-butil)-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol. LC/MS: $t_R = 1,68$ min., $(MH^+) = 394.10$.

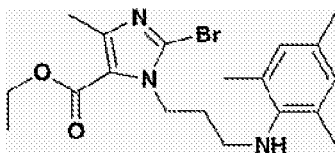
Sljedeći **Međuspojivi 32 - 43** mogu se koristiti za sintezu **Primjera 54 - 55**.

Međuspoj 32

**(3-Bromo-propil)-(2,4,6-trimetil-fenil)-amin, shema 7:(FF)**

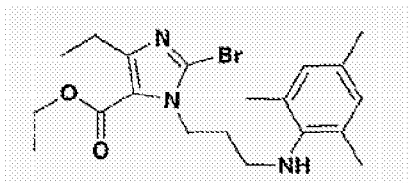
U miješanu ledeno hladnu otopinu 2,4,6-trimetilanilina (13,5 g, 100 mmol) u dioksanu (50 mL) pod argonom dodaje se 1,2 ekvivalenta 1,6 M n-BuLi u heksanu u kapljicama. Smeđa smjesa se pusti zagrijati sve do sobne temperature tijekom 1 h. Na kraju, 50 mL (cca. 5 ekviv.) 1,3-dibromopropana se dodaje odjednom i miješa 42 h. Istaloženi LiBr se filtrira, a hlapljive tvari se uklone *in vacuo*. Ostatak se razdijeli između etil acetata (300 mL) i vode (3x100 mL). Organski sloj se osuši (Na₂SO₄) i ispari, čime se dobiva sirovi produkt čija čistoća, određena putem LC-MS, je iznosila 61%. Silika gel kromatografijom sirovog produkta s aceton/heksanom (1:9) kao eluentom dobiva se čisti bromopropil anilin (3,3 g) i nečista frakcija, iz koje se nakon kristalizacije iz etil acetat heksana dobiva dodatnih 2,4 g. (22 %-tni prinos). LC/MS: $t_R = 1,2$ min; [M+H] = 256, 258 (*bromine pattern*), ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.07 (2 H, s), 3.59 (2 H, t, $J_{\text{viC}} = 6.4$ Hz), 3.51 (2 H, t, $J_{\text{viC}} = 8.1$ Hz), 2.46 (6 H, s), 2.45 - 2.38 (2 H, m), 2.30 (3 H, s).

Međuspoj 33

**2-Bromo-5-metil-3-[3-(2,4,6-trimetil-fenilamino)-propil]-3H-imidazol-4-etil ester karboksilne kiseline, shema 7: (GG)**

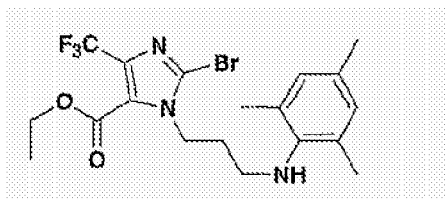
Otopina (1,26 g, 5,4 mmol) bromoimidazola u acetonu (43 mL) se pomiješa s (3-bromopropil)-2,4,6-trimetilanilinom (1,1 g, 4,25 mmol) i diazabicikloundekanom (1,2 ekviv). Nakon 96 h, aceton se ispari, a ostatak se razdijeli između etil acetata (250 mL) i vode (3 x 50 mL). Organski sloj se osuši (Na₂SO₄) i ispari. Ostatak se pročisti putem silika gel kromatografije na stupcu uporabom gradijenta u koracima od 0% do 70% etil acetata u heksanu, čime se dobiva 1,1 g (50 %-tni prinos) traženog alkiliranog produkta. $t_R = 1,3$ min., MS: [M+H] = 408, 410 (*bromine pattern*), ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.82 (2 H, s), 4.45 (2 H, t, $J_{\text{viC}} = 7.5$ Hz), 4.32 (2 H, q, $J_{\text{viC}} = 7.1$ Hz), 3.05 (2 H, t, $J_{\text{viC}} = 7.0$ Hz), 2.46 (3 H, s), 2.29 (6 H, s), 2.29 (3 H, s), 2.05 (2 H, m), 1.37 (3 H, t, $J_{\text{viC}} = 7.1$ Hz). ¹³CNMR (CDCl₃) δ 160.3, 148.7, 129.7, 124.7, 121.1, 60.6, 46.0, 45.7, 20.6, 18.5, 16.1, 14.3. Iz potonje frakcije također je dobiven produkt s izraženijom polarnosti (0,04g), koji je korespondirao produktu ciklizacije iz N-3 alkilacije imidazola.

Međuspoj 34

**2-Bromo-5-etil-3-[3-(2,4,6-trimetil-fenilamino)-propil]-3H-imidazol-4-etil ester karboksilne kiseline, shema 7: (GG)**

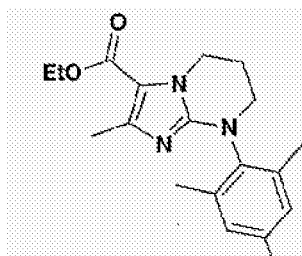
Ovaj spoj je pripremljen iz odgovarajućeg 2-bromoimidazola u 12,9 mmol razmjeru, kako je opisano u prethodnom primjeru. Silika gel kromatografijom sirovog produkta uporabom gradijenta u koracima od 20-70 % etil acetata u heksanu dobiva se N3-derivirani produkt ciklizacije (0,47g, 11 %-tni prinos), $t_R = 1,3$ min., MS: [M+H] = 342, i N1-derivirani produkt alkilacije (2,9 g, 54 %-tni prinos); LC/MS: $t_R = 1,5$ min., [M+H] = 422, 424 (*bromine pattern*), ¹H NMR (CD₃OD) δ 6.74 (2 H, s), 4.40 (2 H, t, $J_{\text{viC}} = 7.6$ Hz), 4.31 (2 H, q, $J_{\text{viC}} = 7.2$ Hz), 2.94 (2 H, t, $J_{\text{viC}} = 7.1$ Hz), 2.83 (2 H, q, $J_{\text{viC}} = 7.6$ Hz), 2.19 (6 H, s), 2.16 (3 H, s), 1.93 (2 H, m), 1.34 (3 H, t, $J_{\text{viC}} = 7.2$ Hz), 1.19 (3 H, t, $J_{\text{viC}} = 7.6$ Hz). ¹³CNMR (CD₃OD) δ 161.2, 154.8, 144.0, 132.7, 130.9, 130.5, 126.2, 121.8, 62.0, 47.10, 46.59, 32.2, 23.70, 20.8, 18.7, 14.6, 14.5, 14.3.

Međuspoj 35

**2-Bromo-5-trifluorometil-3-[3-(2,4,6-trimetil-fenilamino)-propil]-3H-imidazol-4-etil ester karboksilne kiseline, shema 7: (GG)**

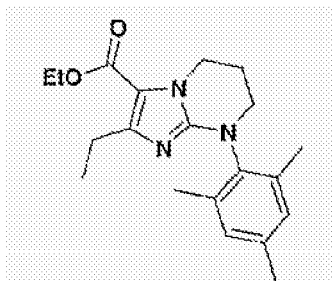
U 0,1M otopine dimetilformamida koja sadrži po 5,3 mmol bromoimidazola i bromopropil anilina dodaje se 1,2 ekvivalenta Cs_2CO_3 . Reakcijska smjesa se miješa na temperaturi okoline tijekom 96 h. LC-MS-om je utvrđeno otprilike 50% konverzije u jedan alkilirani produkt. Razrijedi se s etil acetatom (500 mL) i ispere vodom (3 x 100 mL). Bilo je potrebno otprilike 5 mL etanola kako bi se razbila emulzija. Sloj etil acetata se osuši (Na_2SO_4) i ispari *in vacuo*. Sirovi produkt se pročisti silika gel kromatografijom s etil acetat:heksanom (1:9) kao eluentom. Frakcije koje sadrže traženi spoj se pomiješaju i ispare, čime se dobiva 0,51 g (21%-tni prinos). LC/MS: $t_R = 1,5$ min., $[\text{M}+\text{H}] = 462, 464$ (bromine pattern), ^1H NMR (CD_3OD) δ 6.74 (2 H, s), 4.44 (2 H, t, $J_{\text{vic}} = 7.5$ Hz), 4.35 (2 H, t, $J_{\text{vic}} = 7.1$ Hz), 2.96 (2 H, t, $J_{\text{vic}} = 7.1$ Hz), 2.20 (6 H, s), 2.15 (3H, s), 1.97 (2 H, m), 1.33 (3 H, t, $J_{\text{vic}} = 7.1$ Hz).

Međuspoj 36

**2-Metil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-etil ester karboksilne kiseline, shema 7: (HH)**

Prikladni N1-alkilirani 2-bromoimidazol (1 g, 2,1 mmol) u sul-folanu (50 mL) se grije pod argonom u tami s 1,2 ekvivalenta Ag_2CO_3 tijekom 24h. Reakcijska smjesa se ohladi na temperaturu okoline. Potom se filtrira, razrijedi s vodom koja sadrži 0,1% trifluoroctene kiseline do 250 mL. Tamni filtrat se stavi u oktadecil silika gel (C18) stupac (4x15 cm) prethodno uravno-težen vodom koja sadrži 0,1 % trifluoroctene kiseline. Eluiranje s istim otapalom se nastavlja sve dok se ne ukloni sav sulfolan. Otapalo se potom zamijeni s metanol:0,1 %-tnom tri-fluorooctenom kiselinom u vodi (2:3), prikupe se frakcije veličine 25 mL, koje se zatim pomiješaju nakon LC-MS analize, čime se dobiva 0,9 g traženog produkta u vidu soli trifluoro-acetata 93 %-tne čistoće. LC/MS: $t_R = 1,1$ min., $[\text{M}+\text{H}] = 328$, ^1H NMR (CD_3OD) δ 6.94 (2 H, s), 4.29 - 4.24 (4 H, m), 3.47 (2 H, t, $J_{\text{vic}} = 5.5$ Hz), 2.27 (3 H, s), 2.25 (3 H, s), 2.29 (3 H, s), 2.24 (2 H, m), 2.12 (6 H, s), 1.34 (3 H, t, $J_{\text{vic}} = 7.0$ Hz). ^{13}C NMR (CD_3OD) δ 162.7, 150.3, 147.9, 139.1, 138.8, 137.8, 130.7, 115.2, 60.8, 47.6, 44.4, 23.2, 21.2, 18.3, 15.2, 14.9.

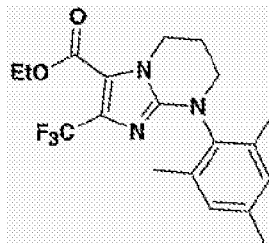
Međuspoj 37

**2-Etil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-etil ester karboksilne kiseline, shema 7: (HH)**

U N1-alkilirani derivat 2-bromo-4-etil imidazola (2,83 g, 6,7 mmol) u sulfolanu (67 mL) dodaje se 1,1 ekvivalenta srebrnog triflata. Dobivena otopina se miješa u tami na 150 °C pod argo-nom. Unutar 10 min otopina je potamnila i zatim se miješa tijekom 24 h, kada je LC-MS-om utvrđena potpuna konverzija cikliranog produkta. Reakcijska smjesa se ohladi na temperaturu okoline. Potom se filtrira, razrijedi s vodom koja sadrži 0,1% trifluoroctene kiseline do 335 mL i potom ponovno filtrira. Tamni filtrat se stavi u oktadecil silika gel (C18) stupac (4x15 cm) prethodno uravnotežen

vodom koja sadrži 0,1 % trifluoroctene kiseline. Eluiranje s istim otapalom se nastavlja sve dok se ne ukloni sav sulfolan. Otapalo se potom zamijeni s metanol:0,1 % trifluoroctenom kiselinom u vodi (2:3), prikupe se frakcije veličine 25 mL, koje se zatim pomiješaju nakon LC-MS analize, čime se dobivaju dvije glavne frakcije, produkt ciklizacije sa 84 %-tnom čistoćom (1,5 g) i čisti produkt ciklizacije (570 mg). LC/MS: $t_R = 1,3$ min., $[M+H] = 342$,

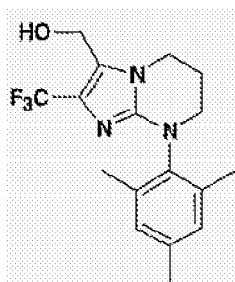
Međuspoj 38



2-Trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-etil ester karboksilne kiseline, shema 7: (HH)

Prikladni N1-alkilirani-2-bromoimidazol (0,473g, 1,02 mmol) se podvrgne ciklizaciji posredovanoj srebrnim triflatom u sulfolanu (10 mL), kako je opisano gore, uz iznimku da se reakcija izvodi 48 h. Na kraju, smjesa se razrijedi s etanolom (10 mL), filtrira kroz posteljicu (2 x 4.5 cm) C18 silika gela i ispere s dodatnih 50 mL etanola. Filtrat se koncentrira *in vacuo* do cca. 20 mL. Potom se pročisti preparativnom HPLC, uporabom 20 minutnog linearnog gradijenta (u trajanju od 25 min.) od 30 - 100 % B u A u deset injektiranja. Frakcije koje sadrže produkt ciklizacije se pomiješaju i ispare. Ostatak (0,39 g) u 20 mL bezvodnog etanola se miješa sa (0,168 g, 2 mmol) NaHCO_3 tijekom 1,5 h. Filtrira se i ispari do suhoće, čime se dobiva 0,23 g (60 %-tni prinos) cikliziranog produkta. LC/MS: $t_R = 1,8$ min., $[M+H] = 382$.

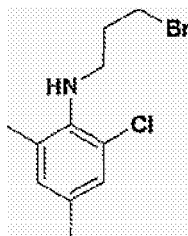
Međuspoj 39



[2-Trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]-metanol, shema 7: (II)

Prikladni etil ester (0,032g) u 1 mL bezvodnog tetrahidrofurana se tretira s prekomjernim (0,3 mL) od 1 M LiAlH_4 u tetra-hidrofuranu na temperaturi okoline. Nakon 1 h, pažljivo se doda 1 M NaOH (5 mL). Veliki dio tetrahidrofurana se potom ispari. Ostatak se razdjeli između etil acetata (2 x 30 mL) i dodatnih 10 mL 1 M NaOH. Organski sloj se osuši (Na_2SO_4) i ispari. Ostatak nakon silika gel kromatografije s metanol:metilen kloridom (1:99) je imao prinos od (0,025g) alkohola. LC/MS: $t_R = 1,0$ min., $[M+H] = 340$, $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 6.93 (2 H, s), 4.62 (2 H, s), 4.10 (2 H, t, $J_{\text{H-C}} = 6.1$ Hz), 3.51 (2 H, t, $J_{\text{H-C}} = 5.4$ Hz), 2.29 (2 H, m), 2.27 (3H, s), 2.13 (6 H, s). Eksperiment s NOESY gradijentom je otkrio NOE između egzo metilenske skupine i metilena na poziciji 6, čime je potvrđena regiokemija.

Međuspoj 40

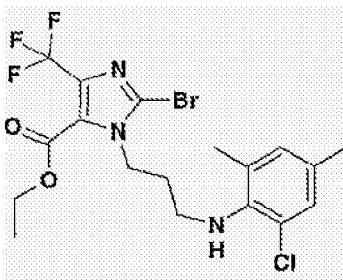


(3-Bromo-propil)-(2-kloro-4,6-dimetil-fenil)-amin, shema 7: FF)

U otopinu 2-kloro-4,6-dimetil anilina (16,9 g, 108 mmol) u 1,4-dioksana (80 mL) dodaje se otopina n-butil litija (2,5 M u heksanima, 48 mL), u kapljicama, na 0°C pod argonom. Reakcijska smjesa se zagrije do rt (sobne temperature) i miješa 20 min. Dodaje se 1,3-dibromopropan (109 g, 543 mmol) i reakcijska smjesa se miješa preko noći. Smjesa se filtrira kroz celite i koncentrira. Pročišćavanje se vrši kromatografijom povratne faze uporabom vode, metanola i trifluoroctene kiseline, čime se dobiva produkt (20,01 g, 72,5 mmol, 67%) u vidu smeđeg ulja. LC/MS: $t_R = 1,5$ min.

[M+H] 277. ^1H NMR (CD_3OD) δ : 7.12 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.52 (t, $J = 6.65$ Hz, 2H), 3.36 (t, $J = 6.75$ Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.14 (m, 2H).

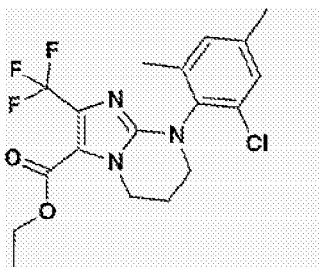
Međuspoj 41



2-Bromo-3-[3-(2-kloro-4,6-dimetil-fenilamino)-propil]-5-trifluorometil-3H-imidazol-4-etil ester karboksilne kiseline, shema 7: (GG)

U otopinu imidazola (5,08 g, 17,7 mmol) u suhom dimetilformamidu (120 mL) dodaje se 3-bromopropil anilin (5,37 g, 19,5 mmol) i cezijev karbonat (8,64 g, 26,5 mmol) na rt (sobna temperatura) pod argonom. Reakcijska smjesa se grije na 55°C preko noći, ohladi i razrijedi s etil acetatom (400 mL). Organska faza se ispere vodom (2x), slanom otopinom i osuši (MgSO_4). Pročišćavanje silika gel kromatografijom na stupcu uporabom heksana/etil acetata (90:10 do 70:30) dobiva se produkt (5,98 g, 12,4 mmol, 70%) u vidu smeđeg ulja. LC/MS: $t_R = 2,2$ min. [M+H] 483. ^1H NMR (CD_3OD) δ : 6.98 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.49 (t, $J = 7.55$ Hz, 2H), 4.36 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.10 (t, $J = 6.95$ Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.00 (m, 2H), 1.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

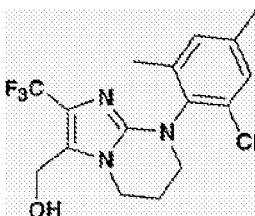
Međuspoj 42



1-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-6-trifluorometil-2,3,4,4a-tetrahidro-1H-[1]piridin-5-etil ester karboksilne kiseline, shema 7: (HH)

U otopinu alkiliranog imidazola (5,98 g, 12,4 mmol) u sulfolanu (50 mL) dodaje se srebrni triflat (4,77 g, 18,6 mmol) na rt (sobnoj temperaturi) pod argonom. Laboratorijska tikvica se opremi refluks kondenzatorom i grije na 150°C preko noći. Čitav sklop se pokrije aluminijskom folijom kako bi se reakcijska smjesa držala u tami. Reakcijska smjesa se filtrira kroz *celite* i pročisti kromatografijom povratne faze, uporabom vode, metanola i trifluoroctene kiseline. Produkt (3,43 g, 8,54 mmol, 69%) se dobiva u vidu smeđe krutine. LC/MS: $t_R = 2,1$ min. [M+H] 402. ^1H NMR (CD_3OD) δ : 7.01 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.38 (m, 2H), 4.32 (q, $J = 7.15$ Hz, 2H), 4.65 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.00 (m, 2H), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

Međuspoj 43

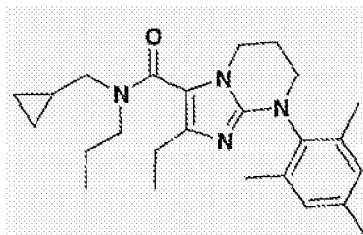


[8-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]-metanol, shema 7: (II)

U otopinu estera (3,43 g, 8,54 mmol) u bezvodnom tetrahidrofuranu (100 mL) na 0°C pod argonom u kapljicama se dodaje otopina litij aluminij hidrida (1 M u heksanu, 86 mL). Reakcijska smjesa se miješa jedan sat i vodena otopina Rochelle-ove soli u kapljicama se dodaje kako bi se pogušio višak LAH-a. Reakcijska smjesa se ekstrahira s etil acetatom (3x100 mL). Pomiješani organski sloj se ispere vodom (2x), slanom otopinom i osuši (MgSO_4). Pročišćavanje silika gel kromatografijom na stupcu, uporabom heksana, etil acetata (90:10 do 60:40) dobiva se produkt (2,12 g, 5,89

mmol, 69%) kao bjeličasta krutina. LC/MS: $t_R = 1,5$ min. $[M+H]$ 360. 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 7.10 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 2.32 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

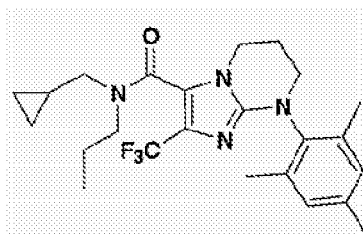
Primjer 54



2-Etil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ciklopropilmetil-propil-amid karboksilne kiseline, shema 7: (LL)

Otopina 0,15 g N-ciklopropilmetil,N-propil amina (1,3 mmol) u toluenu (5 mL) se tretira s 0,47 mL 2 M trimetilaluminija u heksanima (0,94 mmol). Nakon 1 h dodaje se bezvodna toluenska otopina (2 mL) odgovarajućeg etil estera (59 mg, 0,17 mmol). Refluksiranje tijekom 4 h. Ostavi se ohladiti do temperature okoliša, razrijedi s 25 mL diklormetana i ispere s 1M NaOH (8 mL) i vodom (8 mL). Organski sloj se ispari, a ostatak u 2 mL dimetilformamida se pročisti putem preparativne HPLC uporabom 20 minutnog linearnog gradijenta od 30 - 100 % B u A 25 minutnom ciklusu. Frakcije koje sadrže traženi spoj se pomiješaju, čime se dobiva 11 mg naslovnog amida. LC/MS: $t_R = 1,4$ min., $[M+H] = 409$. 1H NMR (CD_3OD) δ 7.10 (2 H, s), 4.20 - 3.20 (8H, 4 x m), 2.47 (2 H, m), 2.38 (2 H, m), 2.33 (3 H, s), 2.23 (6 H, s), 1.80 - 1.57 (2 H, m), 1.22 - 0.20 (11 H, 4 x m). Frakcije koje sadrže nepromijenjeni etil ester se pomiješaju kako bi se ponovno dobio početni etil ester (43 mg) u vidu soli trifluoroacetata.

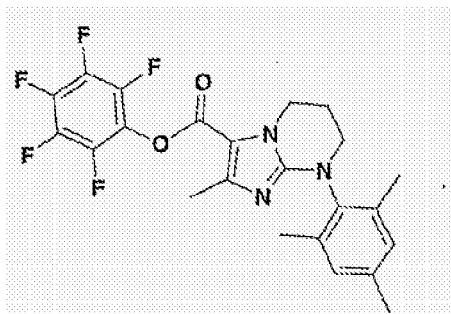
Primjer 55



2-Trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ciklopropilmetil-propil-amid karboksilne kiseline, shema 7: (LL)

Analogni etil ester se podvrgne Weinrebvoj amidaciji uporabom standardnih protokola. Dobiveni amid se pročisti preparativnom HPLC s 15 minutnim linearnim gradijentom od B u A u 20 min. ciklusu. Pomiješane frakcije se ispare *in vacuo*, čime se dobiva traženi produkt. LC/MS: $t_R = 1,8$ min., $[M+H] = 449$, 1H NMR (CD_3OD) δ 7.03 (2 H, s), 4.04 - 3.97 (2H, 2 x m), 3.64 (2 H, t, $J_{\text{vic}} = 5.6$ Hz), 3.62 - 3.02 (4 H, 4 x m), 2.47 - 2.32 (2 H, m), 2.31 (3 H, s), 2.21 (3 H, s), 2.20 (3H, s), 1.81 - 1.07 (3 H, 3 x m), 1.06 - 0.82 (3 H, 2 x m), 0.70 - 0.02 (4 H, 3 x m).

Međuspoj 44



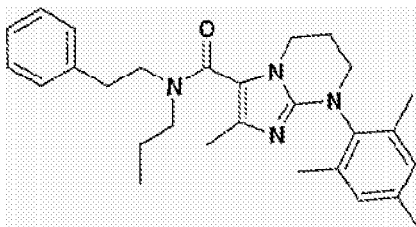
2-Metil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-pentafluorofenil ester karboksilne kiseline, shema 7: (HH)

Analogni etil ester (0,17 mg, 0,52 mmol) i LiOH-H₂O (110 mg) u dimetoksietan:voda (1:1,113 mL) se zagrijava do 55°C tijekom 24 h. Dimetoksietan i voda se ispare. Ostatak u 3 mL dimetil formamida se tretira s pentafluorofenil trifluoroacetatom (2,5 mL) i miješa 2 h. Hlapljive tvari se ispare, a ostatak se pročisti silika gel kromatografijom na

stupcu s metilen kloridom i 2-propanol:metilen klorid (3:47). Frakcije koje sadrže traženi aktivirani pentafluorofenil ester se pomiješaju, čime se dobiva 0,15 g, 32 %-tni prinos). LC/MS: $t_R = 1,5$ min., $[M+H] = 466$.

Opći postupak za pripremu amida iz **Primjera 56 - 58** iz **Međuspoja 44**: Pentafluorofenil ester (15 mg, 0,036 mmol) u 1 mL dimetil-formamida se miješa s 0,18 mmol prikladnog amina i 0,18 – 0,36 mmol Cs_2CO_3 na 70°C 18 h. Smjesa se razrijedi vodom (0,8 mL) i trifluorooctenom kiselinom (0,2 mL). Dobivena otopina se pročisti preparativnom HPLC uporabom 20 minutnog linearnog gradijenta s 30 - 100 % B u A kao eluenta u 25 minutnom ciklusu. Frakcije koje sadrže traženi produkt se pomiješaju i ispare, čime se dobiva prikladni amid u 20 - 50 %-tnom prinosu.

Primjer 56

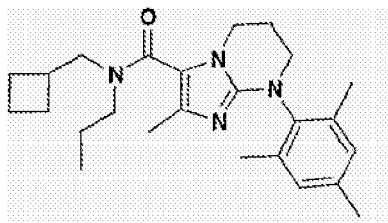


2-Metil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-fenetil-propil-amid karboksilne kiseline,

shema 7: (LL)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,3$ min., $[M+H] = 445$, $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 7.31 - 7.16 (5 H, m), 7.09 (2 H, s), 4.31 - 2.72 (12 H, 7 x m), 2.32 (3 H, s), 2.20 (6 H, s), 2.05 - 1.43 (5 H, m), 1.28 - 0.77 (3 H, 2 x m).

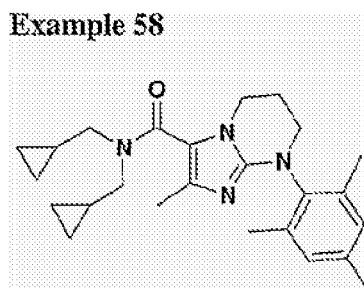
Primjer 57



2-Metil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ciklobutilmetil-propil-amid karboksilne kiseline, shema 7: (LL)

LC/MS: $t_R = 1,3$ min., $[M+H] = 409$, $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 7.10 (2 H, s), 4.43 - 3.79 (2 H, m), 3.70 (2 H, t, $J_{\text{H-C}} = 5.5$ Hz), 3.62 - 3.10 (4 H, m), 2.91 - 2.53 (1 H, m), 2.38 - 2.36 (2 H, m), 2.33 (3 H, s), 2.22 (6 H, s), 2.10 - 1.22 (11 H, 4 x m), 1.16 - 0.79 (3 H, m).

Primjer 58

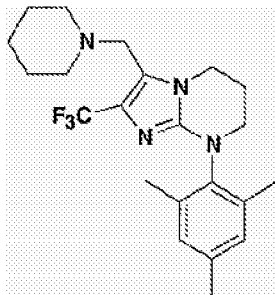


2-Metil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-bis-ciklopropilmetil-amid karboksilne kiseline, shema 7: (LL)

LC/MS: $t_R = 1,4$ min., $[M+H] = 409$, $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 7.10 (2 H, s), 4.15 - 3.95 (2 H, m), 3.70 (2 H, t, $J_{\text{H-C}} = 5.5$ Hz), 3.68 - 3.36 (4 H, m), 2.39 - 2.36 (2 H, m), 2.33 (3 H, s), 2.23 (6 H, s), 2.09 (3 H, s), 1.25 - 1.05 (4 H, m), 0.41 - 0.05 (4 H, m).

Međuspoj 39 je korišten za pripremu **Primjera 59 - 95** i **331**.

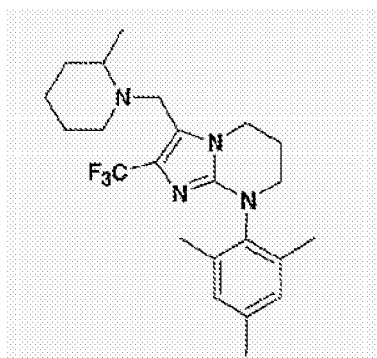
Primjer 62



3-(Piperidin-1-ilmetil-2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a] pirimidin, shema 7: (KK)

- 5 Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,5$ min., MS: $[M+H] = 407$.

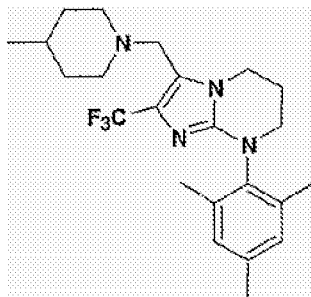
Primjer 63



- 10 **3-(2-Metil-piperidin-1-ilmetil)-2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin, shema 7: (KK)**

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,4$ min., MS: $[M+H] = 421$.

Primjer 64



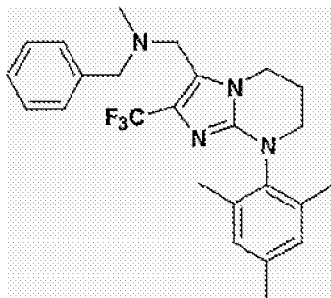
15

3-(4-Metil-piperidin-1-ilmetil)-2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin, shema 7: (KK)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,5$ min., MS: $[M+H] = 421$.

20

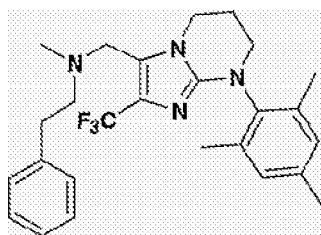
Primjer 65



Benzil-metil-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilmetil]-amin, shema 7: (KK)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,5$ min., MS: $[M+H] = 443$.

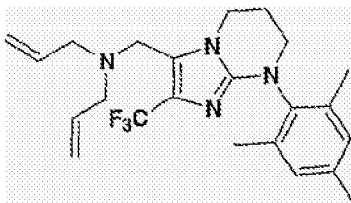
Primjer 66



Metil-fenil-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilmetil]-amin, shema 7: (KK)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,5$ min., MS: $[M+H] = 457$.

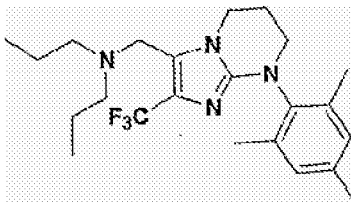
Primjer 67



Dialil-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilmetil]-amin, shema 7: (KK)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,4$ min., MS: $[M+H] = 419$.

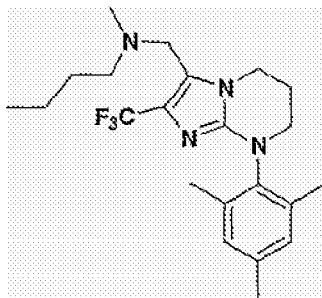
Primjer 68



Dipropil-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilmetil]-amin, shema 7: (KK)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,4$ min., MS: $[M+H] = 423$.

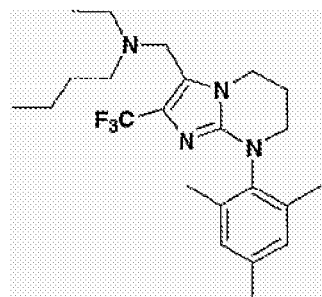
Primjer 69



Butil-metil-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilmetil]-amin, shema 7: (KK)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,4$ min., MS: $[M+H] = 409$.

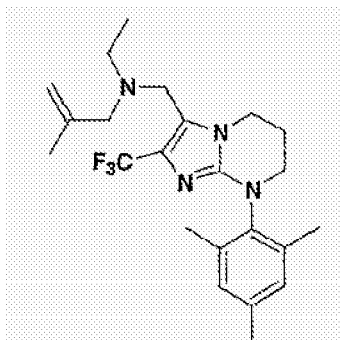
Primjer 70



Butil-etil-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilmetil]-amin, shema 7: (KK)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,4$ min., MS: $[M+H] = 423$.

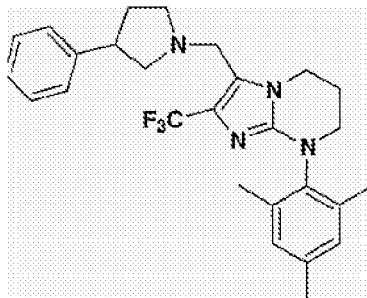
Primjer 71



Etil-(2-metil-alil)-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilmetil]-amin, shema 7: (KK)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,6$ min., MS: $[M+H] = 421$.

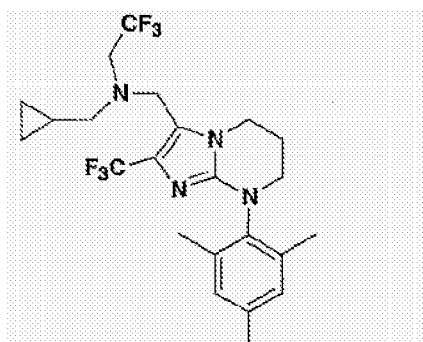
Primjer 72



3-(3-Fenil-pirolidin-1-ilmetil)-2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin,
shema 7: (KK)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,8$ min., MS: $[M+H] = 469$.

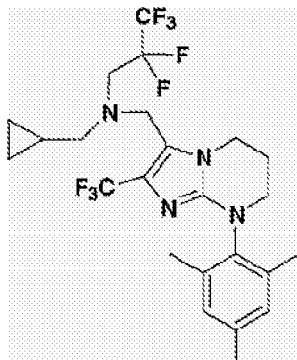
Primjer 73



Ciklopropilmetil-(2,2,2-trifluoro-etil)-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]
pirimidin-3-ilmetil]-amin, shema 7: (KK)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,8$ min., MS: $[M+H] = 475$.

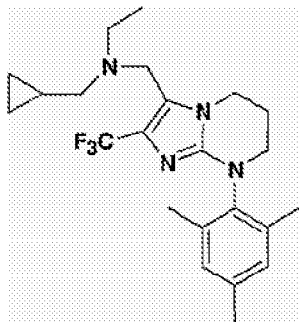
Primjer 74



Ciklopropilmetil-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-[2trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)(5,6,7,8-tetrahidro-
imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilmetil]-amin, shema 7: (KK)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,9$ min., MS: $[M+H] = 525$.

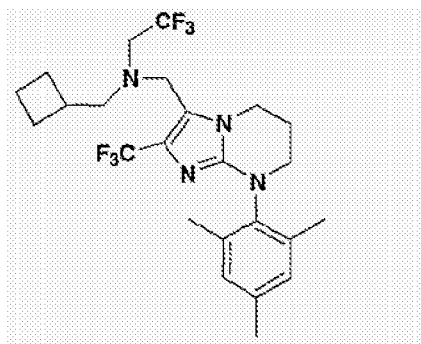
Primjer 75



Ciklopropilmetil-etil-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilmetil]-amin, shema 7: (KK)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,3$ min., MS: $[M+H] = 421$.

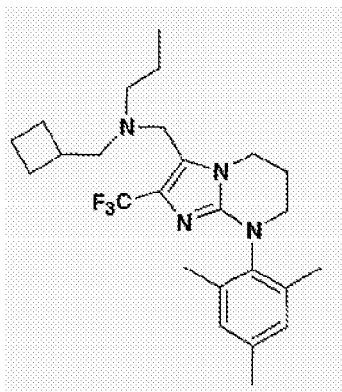
Primjer 76



Ciklobutilmetil-(2,2,2-trifluoro-etil)-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilmetil]-amin, shema 7: (KK)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,9$ min., MS: $[M+H] = 489$.

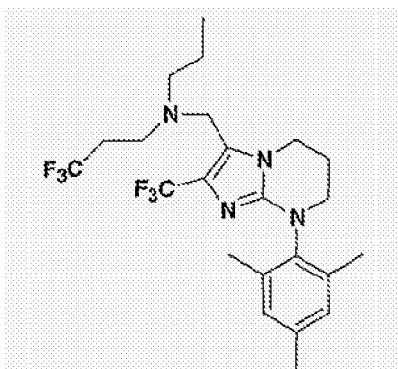
Primjer 77



Ciklobutilmetil-propil-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilmetil]-amin, shema 7: (KK)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,7$ min., MS: $[M+H] = 449$.

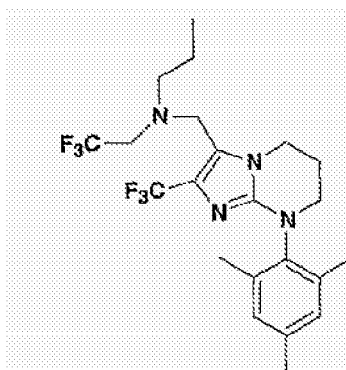
Primjer 78



Propil-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilmetil]-(3,3,3-trifluoro-propil)-amin, shema 7: (KK)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,8$ min., MS: $[M+H] = 477$.

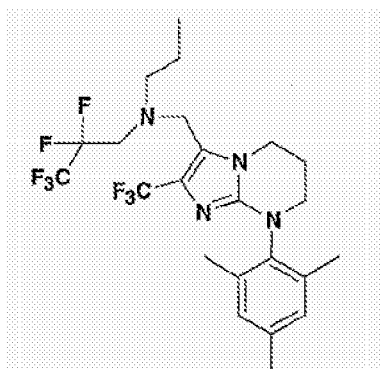
Primjer 79



Propil-(2,2,2-trifluoro-etil)-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilmetil]-amin, shema 7: (KK)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,9$ min., MS: $[M+H] = 463$.

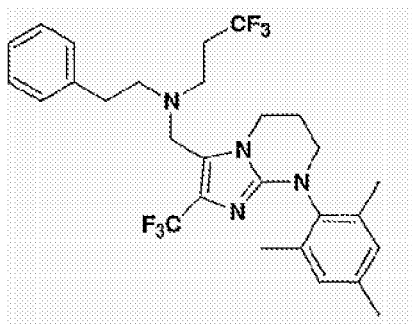
Primjer 80



(2,2,3,3,3-Pentafluoro-propil)-propil-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilmetil]-amin, shema 7: (KK)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,0$ min., MS: $[M+H] = 513$.

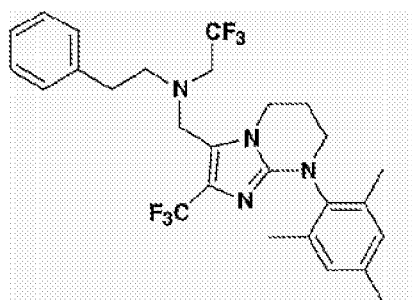
Primjer 81



Fenetil-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilmetil]-(3,3,3-trifluoro-propil)-amin, shema 7: (KK)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,0$ min., MS: $[M+H] = 539$.

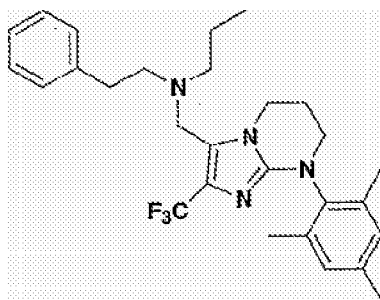
Primjer 82



Fenetil-(2,2,2-trifluoro-etil)-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilmetil]-amin, shema 7: (KK)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,9$ min., MS: $[M+H] = 525$.

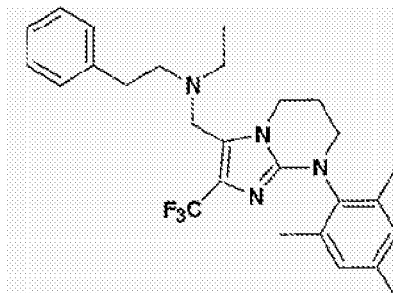
Primjer 83



Fenetil-propil-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilmetil]-amin, shema 7: (KK)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,8$ min., MS: $[M+H] = 485$.

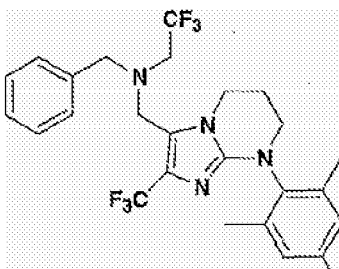
Primjer 84



Etil-fenetil-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilmetil]-amin, shema 7: (KK)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,7$ min., MS: $[M+H] = 471$.

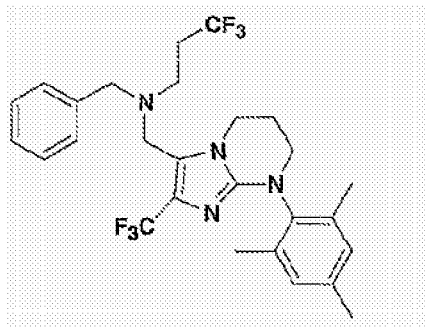
Primjer 85



Benzil-(2,2,2-trifluoro-etil)-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilmetil]-amin, shema 7: (KK)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,8$ min., MS: $[M+H] = 511$.

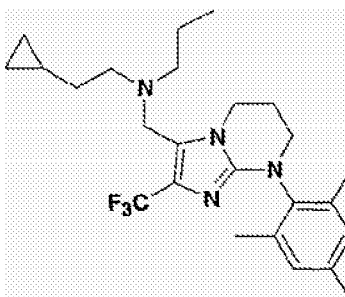
Primjer 86



Benzil-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilmetil]-(3,3,3-trifluoro-propil)-amin, shema 7: (KK)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,8$ min., MS: $[M+H] = 525$.

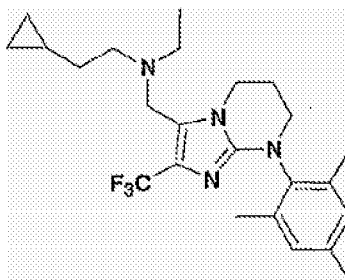
Primjer 87



(2-Ciklopropil-etil)-propil-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilmetil]-amin, shema 7: (KK)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,7$ min., MS: $[M+H] = 449$.

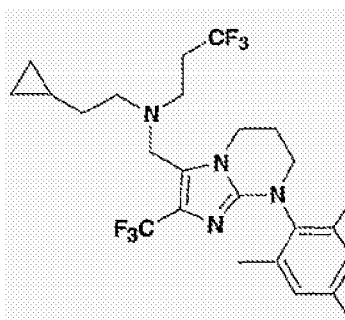
Primjer 88



- 5 **(2-Ciklopropil-etil)-etil-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il metil]-amin, shema 7: (KK)**

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,5$ min., MS: $[M+H] = 435$.

Primjer 89



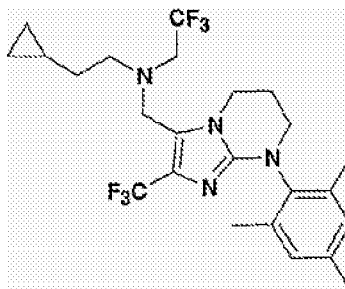
10

- (2-Ciklopropil-etil)-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilmetil]-(3,3,3-trifluoro-propil)-amin, shema 7: (KK)**

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,0$ min., MS: $[M+H] = 503$.

15

Primjer 90

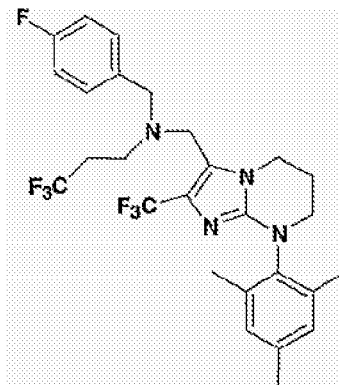


20

- (2-Ciklopropil-etil)-(2,2,2-trifluoro-etil)-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilmetil]-amin, shema 7: (KK)**

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,8$ min., MS: $[M+H] = 489$.

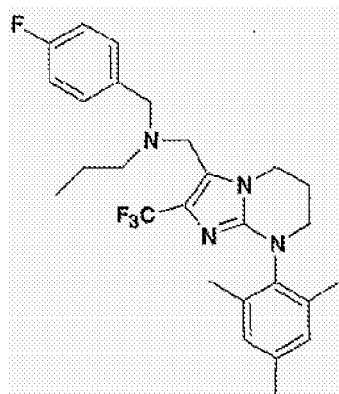
Primjer 91



5 **(4-Fluoro-benzil)-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilmetil]-(3,3,3-trifluoro-propil)-amin, shema 7: (KK)**

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,8$ min., MS: $[M+H] = 543$.

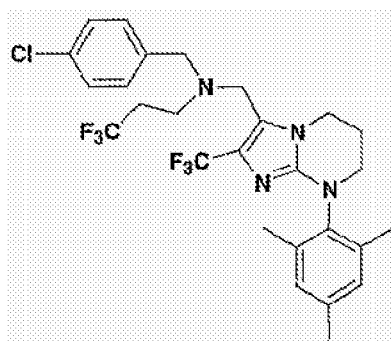
Primjer 92



10 **(4-Fluoro-benzil)-propil-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilmetil]-amin, shema 7: (KK)**

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,7$ min., MS: $[M+H] = 489$.

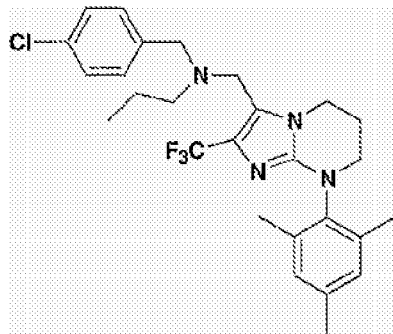
Primjer 93



15 **(4-Kloro-benzil)-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilmetil]-(3,3,3-trifluoro-propil)-amin, shema 7: (KK)**

20 Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,9$ min., MS: $[M+H] = 559$.

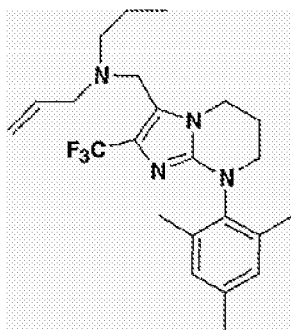
Primjer 94



(4-Kloro-benzil)-propil-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il metil]-amin, shema 7: (KK)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,8$ min., MS: $[M+H] = 505$.

Primjer 95

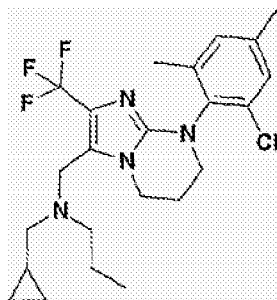


Alil-propil-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilmetil]-amin, shema 7: (KK)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,5$ min., MS: $[M+H] = 421$.

Međuspoj 43 je korišten za pripravu **Primjera 96 - 138**.

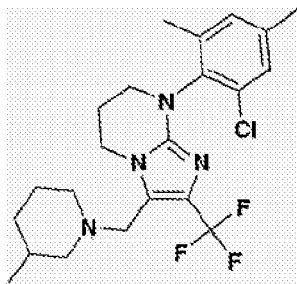
Primjer 96



[8-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilmetil]-ciklopropil metil-propil-amin, shema 7: (KK)

U otopinu prikladnog alkohola (0,092 mg, 0,25 mmol) u benzenu (20 mL) dodaje se tionil klorid (0,15 g, 1,28 mmol) na 0°C, pod argonom. Reakcijska smjesa se miješa jedan sat, a otapalo se ukloni na rotacijskom evaporatoru. Tragovi tionil klorida se uklone ko-evaporacijom s diklormetanom 3 puta. Ostatak se otopi u diklormetanu (50 mL) i u tu otopinu se dodaje N-propil-ciklopropilmetilamin (0,058 g, 0,512 mmol) i diizopropiletil amin (0,099 g, 0,768 mmol) na rt (sobnoj temperaturi). Reakcijska smjesa se miješa preko noći. Otapalo se koncentrira, ostatak otopi u metanolu (2 mL), a pročišćavanje se vrši preparativnom HPLC povratne faze uporabom vode, metanola, trifluoroctene kiseline, čime se dobiva produkt (0,084 g, 0,15 mmol, 70%) u vidu bezbojnog ulja. LC/MS: $t_R = 1,4$ min. $[M+H] 455$. 1H NMR (CD_3OD) δ : 7.20 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.58 (m, 2H), 4.19 (m, 2H), 3.68 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.23 (m, 4H), 2.39 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.79 (m, 2H), 1.22 (m, 1H), 1.01 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.83 (m, 2H), 0.50 (m, 2H).

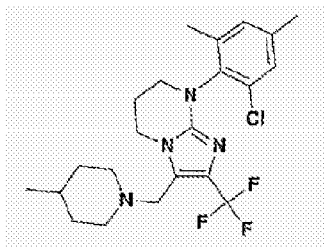
Primjer 101



5 **8-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-3-(3-metil-piperidin-1-ilmetil)-2-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin, shema 7: (KK)**

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,4$ min. [M+H] 441.

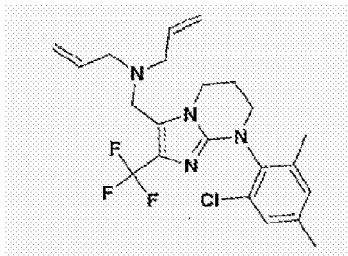
Primjer 102



10 **8-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-3-(4-metil-piperidin-1-ilmetil)-2-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin, shema 7: (KK)**

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,4$ min. [M+H] 441.

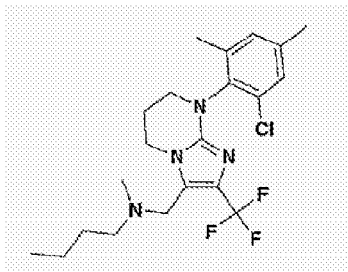
Primjer 103



15 **Dialil-[8-(2-kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilmetil]-amin, shema 7: (KK)**

20 Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,4$ min. [M+H] 439.

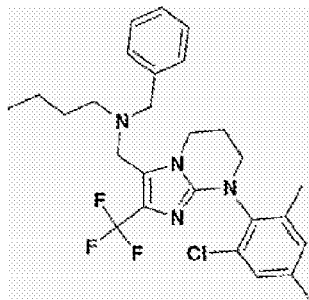
Primjer 104



25 **Butil-[8-(2-kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilmetil]-metil-amin, shema 7: (KK)**

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,4$ min. [M+H] 429.

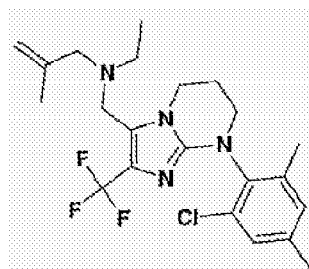
Primjer 105



Benzil-butyl-[8-(2-kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilmetil]-amin, shema 7: (KK)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,6$ min. $[M+H]$ 506.

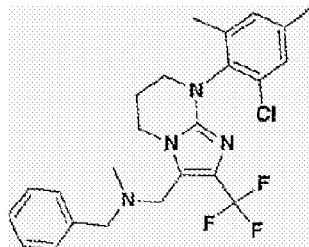
Primjer 106



[8-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilmetil]-etil-(2-metil-alil)-amin, shema 7: (KK)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,4$ min. $[M+H]$ 441.

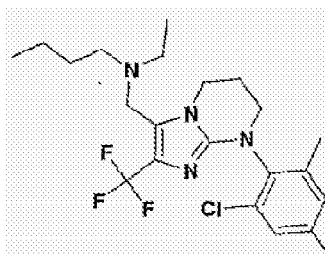
Primjer 107



Benzil-[8-(2-kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilmetil]-metil-amin, shema 7: (KK)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,5$ min. $[M+H]$ 463.

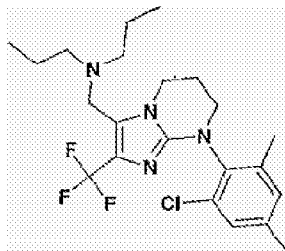
Primjer 108



Butil-[8-(2-kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilmetil]-etil-amin, shema 7: (KK)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,4$ min. $[M+H]$ 443.

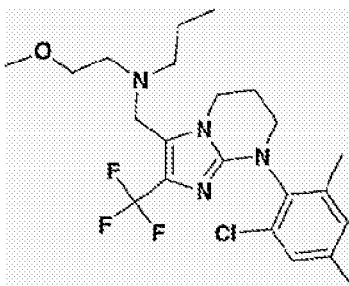
Primjer 109



[8-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilmetil]-dipropil-amin, shema 7: (KK)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,4$ min. $[M+H]$ 443.

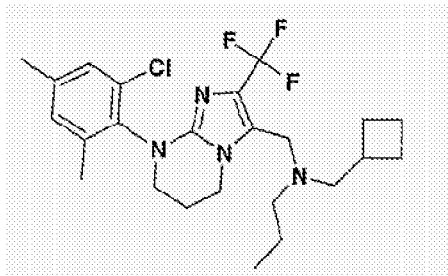
Primjer 110



[8-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilmetil]-(2-metoksi-etil)-propil-amin, shema 7: (KK)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,4$ min. $[M+H]$ 459.

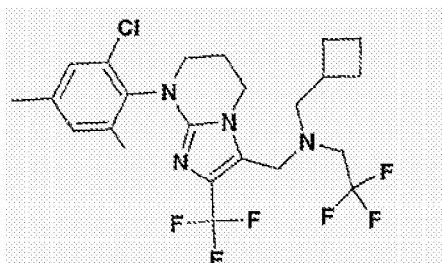
Primjer 111



[8-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilmetil]-ciklobutil metil-propil-amin, shema 7: (KK)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,5$ min. $[M+H]$ 470.

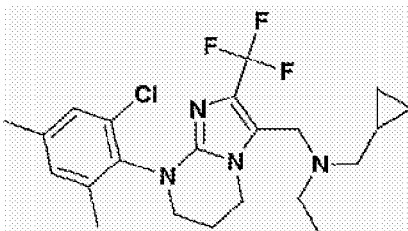
Primjer 112



[8-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilmetil]-ciklobutil metil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amin, shema 7: (KK)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,9$ min. $[M+H]$ 509.

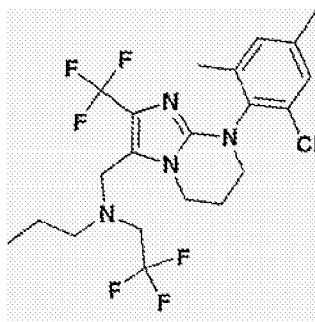
Primjer 113



[8-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilmetil]-ciklopropil metil-etil-amin, shema 7: (KK)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,4$ min. $[M+H]$ 441.

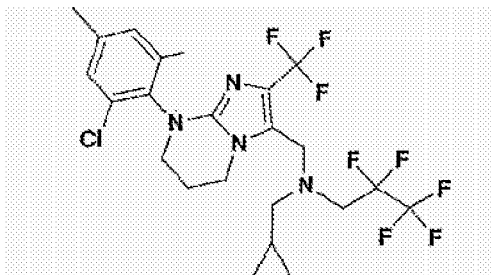
Primjer 114



[8-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilmetil]-propil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amin, shema 7: (KK)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,8$ min. $[M+H]$ 483.

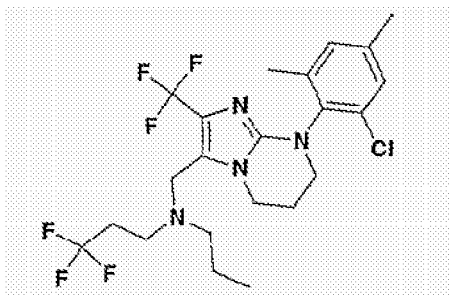
Primjer 115



[8-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilmetil]-ciklopropil metil-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-amin, shema 7: (KK)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,9$ min. $[M+H]$ 545.

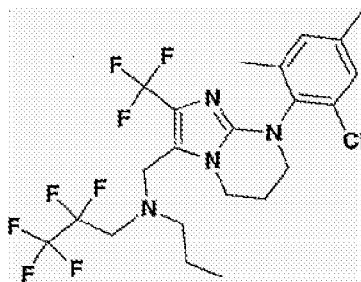
Primjer 116



[8-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilmetil]-propil-(3,3,3-trifluoro-propil)-amin, shema 7: (KK)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,7$ min. $[M+H]$ 497.

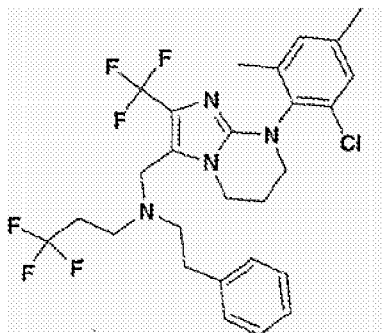
Primjer 117



5 [8-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilmetil]-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-propil-amin, shema 7: (KK)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,9$ min. $[M+H]$ 533.

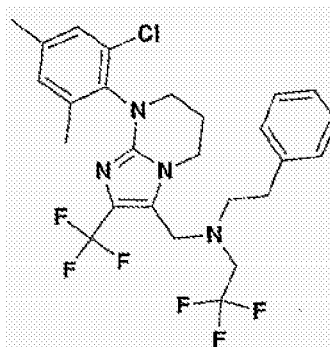
Primjer 118



10 [8-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilmetil]-fenetil-(3,3,3-trifluoro-propil)-amin, shema 7: (KK)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,9$ min. $[M+H]$ 560.

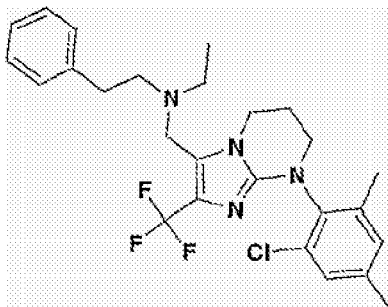
Primjer 119



20 [8-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilmetil]-fenetil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amin, shema 7: (KK)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,9$ min. $[M+H]$ 545.

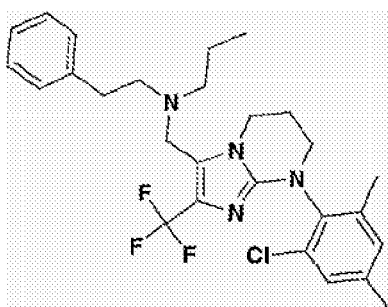
Primjer 120



[8-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilmetil]-etil-fenetil-amin, shema 7: (KK)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,6$ min. $[M+H]$ 491.

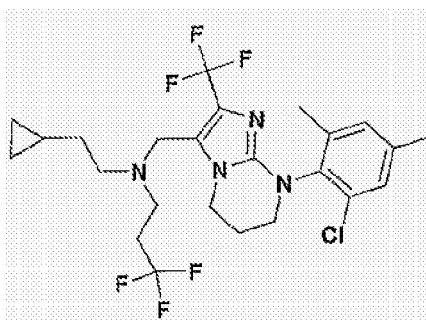
Primjer 121



[8-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilmetil]-fenetil-propil-amin, shema 7: (KK)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,6$ min. $[M+H]$ 505.

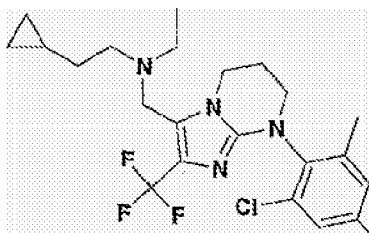
Primjer 122



[8-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilmetil]-(2-ciklopropil-etil)-(3,3,3-trifluoro-propil)-amin, shema 7: (KK)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,8$ min. $[M+H]$ 523.

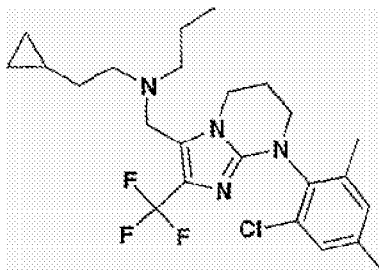
Primjer 123



[8-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilmetil]-(2-ciklopropil-etil)-etil-amin, shema 7:(KK)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,5$ min. $[M+H]$ 455.

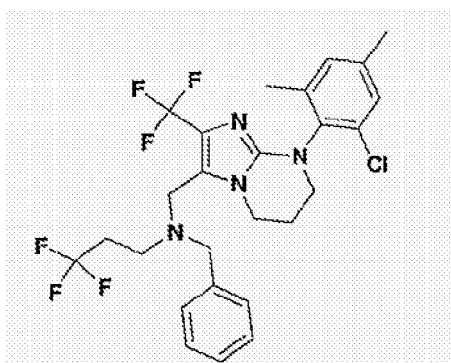
Primjer 124



- 5 **[8-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilmetil]-(2-ciklopropil-etil)-propil-amin, shema 7: (KK)**

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,5$ min., $[M+H]$ 469.

Primjer 125



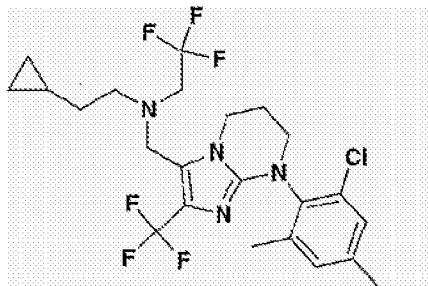
10

- Benzil-[8-(2-kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilmetil]-(3,3,3-trifluoro-propil)-amin, shema 7: (KK)**

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,8$ min. $[M+H]$ 545.

15

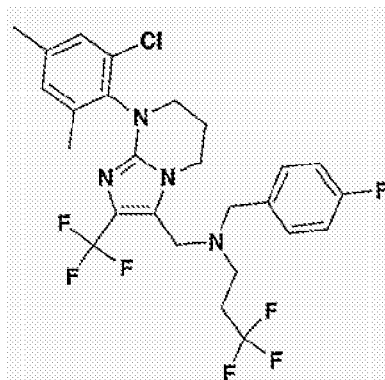
Primjer 126



[8-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilmetil]-(2-ciklopropil-etil)-(2,2,2-trifluoro-etil)-amin, shema 7: (KK)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,8$ min. $[M+H]$ 509.

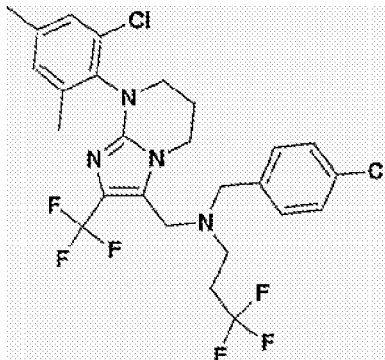
Primjer 127



[8-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilmetil]-(4-fluorobenzil)-(3,3,3-trifluoro-propil)-amin, shema 7: (KK)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,8$ min. $[M+H]$ 563.

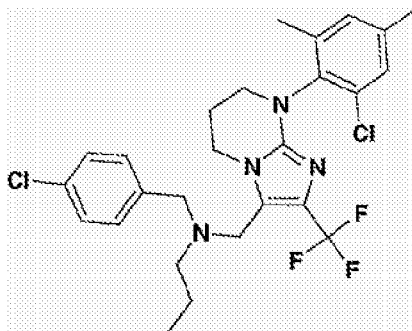
Primjer 128



(4-Kloro-benzil)-[8-(2-kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilmetil]-3,3,3-trifluoro-propil-amin, shema 7: (KK)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,8$ min. $[M+H]$ 580.

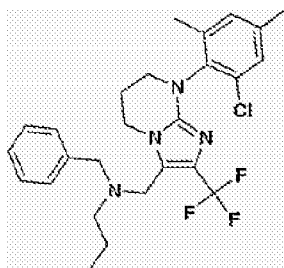
Primjer 129



(4-Kloro-benzil)-[8-(2-kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il metil]-propil-amin, shema 7: (KK)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer, LC/MS: $t_R = 1,7$ min. $[M+H]$ 526.

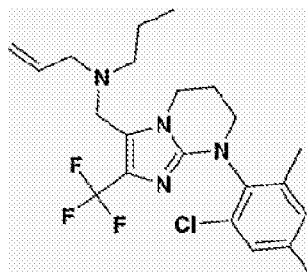
Primjer 130



Benzil-[8-(2-kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilmetil]-propil -amin, shema 7: (KK)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer, LC/MS: $t_R = 1,5$ min. $[M+H]$ 491.

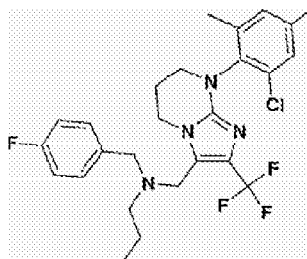
Primjer 131



Alil-[8-(2-kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilmetil]-propil -amin, shema 7: (KK)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer, LC/MS: $t_R = 1,4$ min. $[M+H]$ 441.

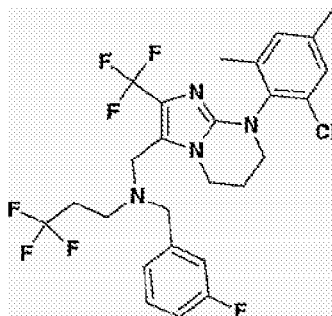
Primjer 132



[8-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilmetil]-(4-fluoro -benzil)-propil-amin, shema 7: (KK)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer, LC/MS: $t_R = 1,6$ min. $[M+H]$ 509.

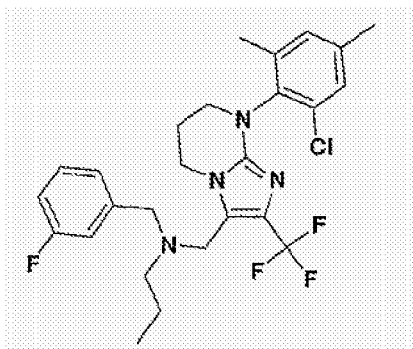
Primjer 133



5 **[8-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilmetil]-(3-fluoro-benzil)-(3,3,3-trifluoro-propil)-amin, shema 7: (KK)**

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,8$ min. $[M+H]$ 563.

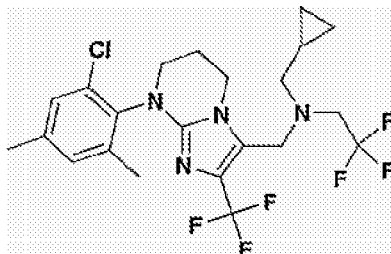
Primjer 134



10 **[8-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilmetil]-(3-fluoro-benzil)-propil-amin, shema 7: (KK)**

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,6$ min. $[M+H]$ 509.

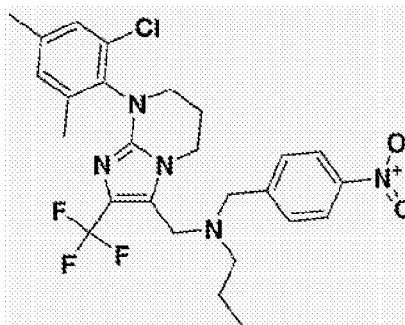
Primjer 135



15 **[8-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilmetil]-ciklopropil metil-(2,2,2-trifluoro etil)-amin, shema 7: (KK)**

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,8$ min. $[M+H]$ 495.

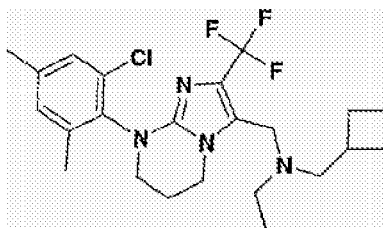
Primjer 136



[8-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilmetil]-(4-nitro-benzil)-propil-amin, shema 7: (KK)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,7$ min. $[M+H]$ 536.

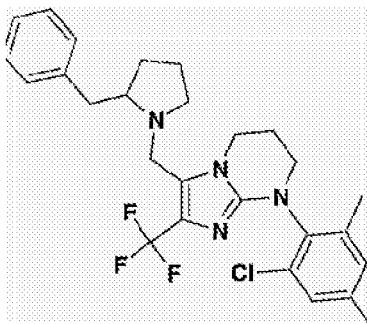
Primjer 137



[8-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilmetil]-ciklobutilmetil-etil-amin, shema 7: (KK)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,4$ min. $[M+H]$ 455.

Primjer 138

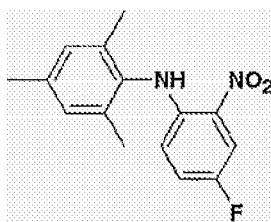


3-(2-Benzil-pirolidin-1-ilmetil)-8-(2-kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin, shema 7: (KK)

LC/MS: $t_R = 1,5$ min. $[M+H]$ 503.

Sljedeći Međuspojivi 45 - 94 mogu se koristiti za sintezu Primjera 139 - 282.

Međuspoj 45

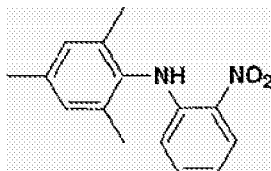


(4-Fluoro-2-nitro-fenil)-(2,4,6-trimetil-fenil)-amin¹, shema 1: (B)

Smjesa 2,4,6-trimetilanilina (42,1 mL, 300 mmol), 2,5-difluoro-nitrobenzena (16,3 mL, 150 mmol) i bezvodnog kalijevog fluorida (10,5 g, 180 mmol) se zagrije i miješa na 180°C 60 h. Nakon hlađenja, smjesa se razdijeli između

diklormetana (170 mL) i vode (150 mL). Vodeni sloj se ekstrahira s diklormetanom (60 mL). Pomiješani organski slojevi se isperu s vodom i slanom otopinom. Otapala se uklone *in vacuo*, a ostatak pročisti silika gel kromatografijom, eluiranjem s 40% diklormetan/heksana, čime se dobiva naslovni spoj u vidu crvene krutine (36,92 g, 100 %-tni prinos). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.00 (s, 1H), 7.93 (dd, $J = 9.1, 3.0$ Hz, 1H), 7.12 - 7.05 (m, 1H), 6.99 (s, 2H), 6.37 (dd, $J = 9.4, 4.7$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.14 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 154.6, 151.4, 141.8, 137.6, 136.3, 132.6, 129.6, 124.9 (d, $J = 23.8$ Hz), 116.5 (d, $J = 7.0$ Hz), 111.75 (d, $J = 26.2$ Hz).

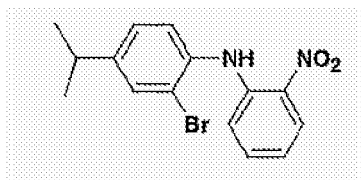
Međuspoj 46



(2-Nitro-fenil)-(2,4,6-trimetil-fenil)-amin:³, shema 1: (B)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. Kromatografijom uz uporabu diklormetan/heksana (30%) kao eluenta i rekristalizacijom iz bezvodnog etanola dobiva se naslovni spoj u vidu narančastih igličastih kristala (15,4 g, 40 %-tni prinos). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.13 (šir. s, 1H), 8.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.00 (s, 2H), 6.70 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.16 (s, 6H).

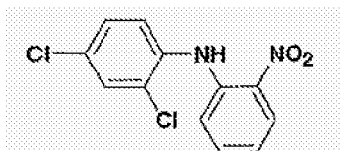
Međuspoj 47



(2-Bromo-4-izopropil-fenil)-(2-nitro-fenil)-amin, shema 1: (B)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. Kromatografija uporabom diklormetan/heksana (20%) kao eluenta i destilacija pod vakuumom kako bi se uklonio nereagirani 2-bromo-4-izopropilanilin, čime se dobiva naslovni spoj u vidu crvene krutine (12 g, 24 %-tni prinos). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.41 (šir. s, 1H), 8.21 (dd, $J = 8.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 2H), 7.20 (dd, $J = 8.1, 2.0$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 8.6, 1.0$ Hz, 1H), 6.81 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.92 (septet, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.27 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H).

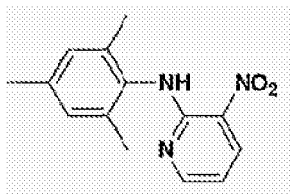
Međuspoj 48



(2,4-Dikloro-fenil)-(2-nitro-fenil)-amin, shema 1: (B)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. Kromatografija uz uporabu diklormetan/heksana (10% i 20%) kao eluenta i rekristalizacija iz 95 %-tnog etanola daje naslovni spoj u vidu crvenih igličastih kristala (8,5 g, 20 %-tni prinos). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.39 (s, 1H), 8.22 (dd, $J = 8.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 7.27 (dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 8.6, 1.0$ Hz, 1H), 6.88 (td, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 141.0, 135.7, 135.1, 134.6, 130.5, 130.3, 129.3, 127.9, 126.8, 124.8, 118.9, 116.2.

Međuspoj 49

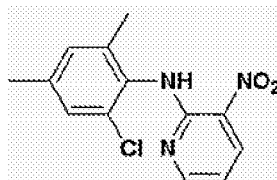


(3-Nitro-piridin-2-il)-(2,4,6-trimetil-fenil)-amin, shema 1: (B)

Smjesa 2-kloro-3-nitro-piridina (24,05 g, 152 mmol), 2,4,6-trimetilanilina (60 ml, 427 mmol) i Cs_2CO_3 (59,4 g, 182,4 mmol) se grije na 100 °C 24 h. Flash kromatografija uporabom 1) metilen klorida/Heksana (1:4) i 2) metilen klorida,

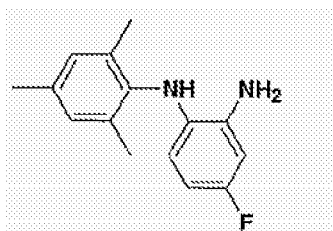
potom rekristalizacija iz 95 %-tnog etanola. Naslovni spoj se dobiva u vidu narančasto-žutih kristala (17,0 g, 44 %-tni prinos). ^1H NMR (CDCl_3 , 5 MHz) δ 9.38 (s, 1H), 8.51 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.00 (s, 2H), 6.73 (s, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.18 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 156.2, 152.1, 137.2, 135.7, 135.4, 132.3, 129.1, 128.3, 112.8, 21.1, 18.5.

5

Međuspoj 50**(2-Kloro-4,6-dimetilfenil)-(3-nitro-piridin-2-il)-amin, shema 1: (B)**

Smjesa 2-kloro-3-nitro-piridina (55,8 g, 352 mmol), 2-kloro-4,6-trimetilanilina (110 g, 704 mmol) i KF (28,6 g, 493 mmol) se grije na 190 °C tijekom 40 h. Nakon hlađenja do sobne temperature, smjesa se ekstrahira s metilen kloridom i 1N NaOH. Po-miješani organski slojevi se isperu s vodom i slanom otopinom, zatim osuše preko MgSO_4 . Otapala se uklone *in vacuo*, a ostatak se podvrgne vakuumskoj destilaciji kako bi se uklonio nereagirani 2-kloro-4,6-trimetilanilin. Dobivena smeđkasta krutina se podvrgne flash kromatografiji uporabom 1) metilen klorid/heksana (1:1) i 2) metilen klorida, nakon čega slijedi rekristalizacija iz 95 %-tnog etanola. Naslovni spoj se dobije u vidu žutih kristala (9,8 g, 10 %-tni prinos). ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 9.39 (šir. s, 1H), 8.51 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 8.37 (dd, $J = 4.5, 1.7$ Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.78 (dd, $J = 8.3, 4.5$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).

15

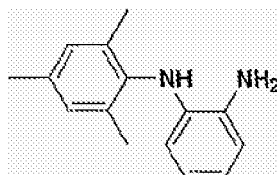
Međuspoj 51

20

4-Fluoro- N' -(2,4,6-trimetil-fenil)-benzen-1,2-diamin, shema 1: (C)

Paladij na ugljiku (10%) (0,54 g) dodaje se u otopinu (4-fluoro-2-nitro-fenil)-(2,4,6-trimetil-fenil)-amina (5,32 g, 19,4 mmol) u etil acetatu (40 mL) pod dušikom na sobnoj temperaturi u 500 mL tikvicu s okruglim dnom. Laboratorijska tikvica se isprazni pod visokim vakuumom (<2 mm Hg) i pročisti s vodikom šest puta na sobnoj temperaturi, zatim se priključi na balon napunjen vodikom. Nakon toga, reakcijska smjesa se miješa na sobnoj temperaturi tijekom 4,0 h pod 1 atmosferom vodika, balon se ukloni i struja dušika se propuhuje u mjehurićima kroz reakcijsku smjesu 10 min. Reakcijska smjesa se filtrira kroz filter od celita i otapala se uklone *in vacuo*, čime se dobiva naslovni spoj u vidu crvene krutine (4,74 g, 100 %-tni prinos). Utvrđena je čistoća ovog spoja od 98% putem LC/MS. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 6.93 (s, 2H), 6.52 (dd, $J = 9.8, 2.7$ Hz, 1H), 6.32 (td, $J = 8.6, 2.7$ Hz, 1H), 6.22 (dd, $J = 8.7, 5.7$ Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.12 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 159.8, 156.7, 138.2 (d, $J = 10.5$ Hz), 137.6, 133.5, 132.3, 129.5, 117.3 (d, $J = 9.5$ Hz), 105.1 (d, $J = 22$ Hz), 102.9 (d, $J = 25.5$ Hz), 20.8, 18.0; Mas. spek.: 245.14 (MH^+)

30

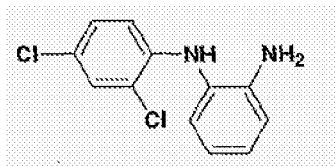
Međuspoj 52

35

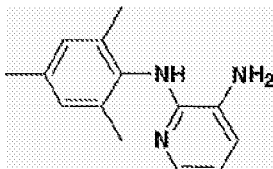
N-(2,4,6-Trimetil-fenil)-benzen-1,2-diamin, shema 1: (C)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 6.92 (s, 2H), 6.88 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.78 - 6.70 (m, 2H), 6.25 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.95 (šir. s, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.13 (s, 6H); Mas. spek.: 227.15 (MH^+)

40

Međuspoj 53**N-(2,4-Dikloro-fenil)-benzen-1,2-diamin, shema 1: (C)**

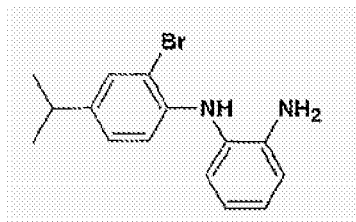
- 5 Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.31 - 7.00 (m, 4H), 6.89 - 6.79 (m, 2H), 6.52 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.27 (šir. s, 2H); Mas. spek.: 253.12 (MH^+)

Međuspoj 54

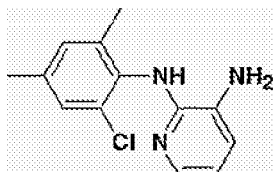
10

N²-(2,4,6-Trimetil-fenil)-piridin-2,3-diamin, shema 1: (C)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. Mas. spek.: 228.16 (MH^+)

15 Međuspoj 55**N-(2-Bromo-4-izopropil-fenil)-benzen-1,2-diamin², shema 1: (C)**

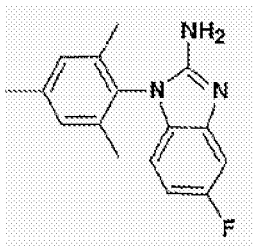
- 20 U otopinu (2-bromo-4-izopropil-fenil)-(2-nitro-fenil)-amina (8,2 g, 24,5 mmol) u tetrahidrofuranu (35 mL) i vodi (35 mL) na sobnoj temperaturi, dodaje se NH_4OH (33,6 mL) i $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (21,3 g, 122,5 mmol). Nakon miješanja na sobnoj temperaturi 5 h, dodaje se voda (70 mL) i smjesa se ekstrahira s etil acetatom (175 mL). Nakon razdvajanja, vodeni sloj se zasiti s NaCl i ekstrahira s etil acetatom (3 x 60 mL). Pomiješani organski slojevi se isperu sa zas. NaHCO_3 , vodom, slanom otopinom i osuše preko Na_2SO_4 . Otapala se uklone *in vacuo*, čime se dobiva naslovni spoj u vidu crvene viskozne tekućine (5,3 g, 71 %-tni prinos). Utvrđena je čistoća ovog spoja od 95 % putem LC/MS, a spoj se koristi u
25 sljedećem koraku bez daljnjeg pročišćavanja. Mas. spek.: 307.08 (MH^+).

Međuspoj 56**30 N²-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-piridin-2,3-diamin, shema 1: (C)**

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.71 (dd, $J = 5.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.97 (dd, $J = 7.5, 1.6$ Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.67 (dd, $J = 7.5, 5.0$ Hz, 1H), 5.89 (šir. s, 1H), 3.53 (šir. s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); Mas. spek.: 228.16 (MH^+)

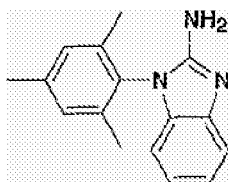
35

Međuspoj 57

**5-Fluoro-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-1H-benzoimidazol-2-ilamin;³ shema 1: (D)**

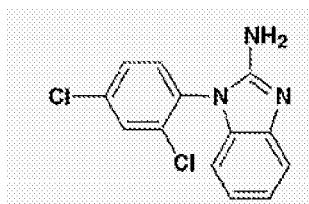
- 5 Otopina cijanogen bromida (2,67 g, 25,2 mmol) u bezvodnom etanolu (10 mL) dodaje se na 0 °C u otopinu 4-fluoro-N¹-(2,4,6-trimetil-fenil)-benzen-1,2-diamina (4,74 g, 19,4 mmol) u bezvodnom etanolu (20 mL) pod dušikom. Reakcijska smjesa se grije do sobne temperature 10 min, potom se grije na 155°C 40 min uz struju dušika kako bi se uklonio etanol. Nakon hlađenja do sobne temperature, dobivene krutine se premjeste u lijevak za separaciju putem diklormetana (70 mL), isperu se zaredom s 1 N natrijevog hidroksida (2 x 35 mL), vodom i slanom otopinom. Organski sloj se osuši preko bezvodnog natrijevog sulfata i otapala se uklone *in vacuo*, čime se dobiva naslovni spoj u vidu crvene krutine (5,11 g, 98 %-tni prinos). Utvrđena je čistoća ovog spoja od 95 % putem LC/MS. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.12 (dd, J = 9.7, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.69 (td, J = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 8.5, 4.7 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.98 (s, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 161.0, 157.9, 154.2, 143.3, 139.9, 137.4, 129.8, 128.8, 107.8 (d, J = 10.2 Hz), 106.9 (d, J = 25.3 Hz), 103.1 (d, J = 25.2 Hz), 21.1, 17.5; Mas. spek.: 270.17 (MH⁺).

Međuspoj 58

**1-(2,4,6-Trimetil-fenil)-1H-benzoimidazol-2-ilamin, shema 1: (D)**

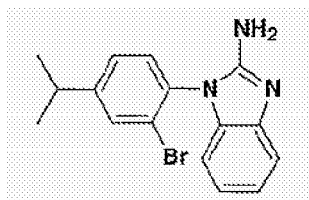
- 20 Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.16 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.06 (s, 2H), 7.01 (td, J = 7.2, 0.6 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 7.8, 0.6 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.98 (s, 6H); Mas. spek.: 252.09 (MH⁺)

Međuspoj 59

**1-(2,4-Dikloro-fenil)-1H-benzoimidazol-2-ilamin, shema 1: (D)**

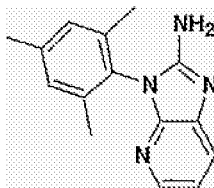
- 25 Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.67 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 2H), 7.23 - 7.16 (m, 2H), 7.04 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.9 Hz, 1H); Mas. spek.: 278.08 (MH⁺)

Međuspoj 60

**1-(2-Bromo-4-izopropil-fenil)-1H-benzoimidazol-2-ilamin, shema 1: (D)**

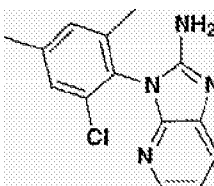
- 35 Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. Mas. spek.: 330.08 (MH⁺)

Međuspoj 61

**3-(2,4,6-Trimetil-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamin, shema 1: (D)**

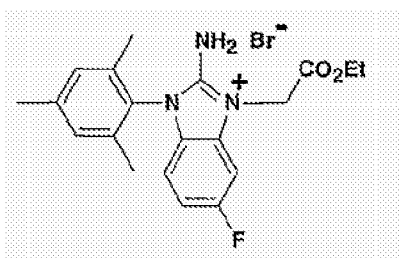
- 5 U smjesu N²-(2,4,6-Trimetil-fenil)-piridina-2,3-diamina (3,05 g, 13,4 mmol), NaHCO₃ (2,03 g, 24,1 mmol) u etanolu (40 mL) na 0°C, dodaje se otopina BrCN (2,55 g, 24,1 mmol) u etanolu (6 mL). Dobivena smjesa se miješa na 0°C tijekom 1 h, na sobnoj temperaturi 8 h, i potom na 80 °C tijekom 8 h. Etanol se ukloni *in vacuo*, a ostatak u lijevku za separaciju s metilen kloridom (100 mL). Smjesa se ispere zaredom s 1N NaOH, vodom i slanom otopinom, zatim se
- 10 organski sloj osuši preko Na₂SO₄. Nakon što se otapala uklone, dobiva se smeđa krutina. Po LC-MS, krutina je bila smjesa traženog produkta i nereagirane početne tvari u omjeru od 4:1 u korist traženog produkta. Mas. spek.: 253.17 (MH⁺).

Međuspoj 62

**3-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamin, shema 1:(D)**

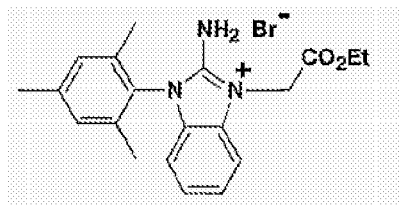
15 Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. Mas. spek. 273.20 (MH⁺)

Međuspoj 63

**3-Etoksikarbonilmetil-1-(2,4,6-trimetilfenil)-2-amino-5-fluoro-benimidazolij bromid:⁴, shema 1: (E)**

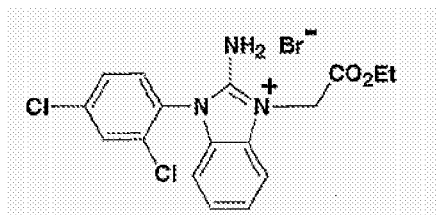
- 25 Etil bromoacetat (2,3 mL, 20,9 mmol) se dodaje na sobnoj temperaturi u otopinu 5-fluoro-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-1H-benzoimidazol-2-ilamina (5,11 g, 19,0 mmol) u acetonu (100 mL). Dobivena smjesa se grije na refluksu tijekom 14 h. Nakon hlađenja do sobne temperature, aceton se ukloni *in vacuo*. Krutine se prenose na lijevak za filtriranje i isperu s eterom (2x15 mL), čime se dobiva naslovni spoj u vidu ružičaste krutine (7,42 g, 90%). Krutine se koriste za sljedeći korak bez daljnjeg pročišćavanja. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.44 (s, 2H), 7.11 (s, 2H), 7.11 - 6.96 (m, 2H), 6.78 (dd, J = 8.6, 4.1 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.28 (qd, J = 7.1, 1.0 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.02 (s, 6H), 1.32 (td, J = 7.1, 1.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 165.8, 162.0, 158.7, 151.1, 142.3, 136.9, 130.7, 126.2, 124.7, 112.4 (d, J = 25.0 Hz),
- 30 111.2 (d, J = 9.4 Hz), 98.7 (d, J = 29.2 Hz), 63.0, 46.8, 21.3, 17.4, 14.1.

Međuspoj 64

**3-Etoksikarbonilmetil-1-(2,4,6-trimetilfenil)-2-aminobenimidazolij bromid, shema 1: (E)**

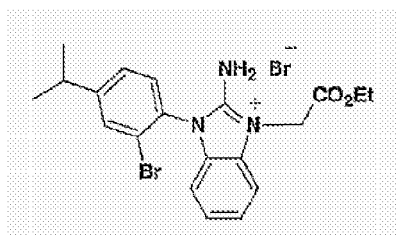
- 35 Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.21 (s, 2H), 7.37 (dd, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 2H), 7.12 (s, 2H), 6.86 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.71 (s, 2H), 4.29 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.03 (s, 6H), 1.33 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

Međuspoj 65

**3-Etoksikarbonilmetil-1-(2,4-diklorofenil)-2-aminobenimidazolij bromid, shema 1: (E)**

- 5 Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.16 (s, 2H), 7.68 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 2H), 7.34 - 7.19 (m, 3H), 6.83 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.26 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.30 (t, $J = 7.8$ Hz, 3H).

Međuspoj 66

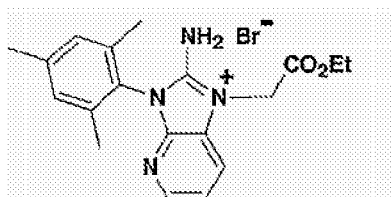


10

2-Amino-3-(2-bromo-4-izopropil-fenil)-1-etoksikarbonilmetil-3H-benzoimidazol-1-ij bromid, shema 1: (E)

- 15 Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.48 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.39 - 7.24 (m, 3H), 6.91 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.30 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.03 (sept., $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.32 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

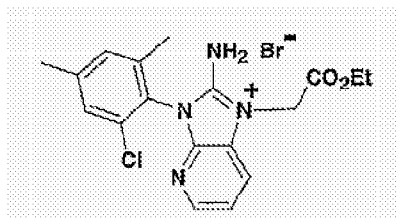
Međuspoj 67



- 20 **2-Amino-1-etoksikarbonilmetil-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-1-ij bromid, shema 1: (E)**

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. Mas. spek.: 339.21 ($M - \text{HBr} + \text{H}$) $^+$.

Međuspoj 68

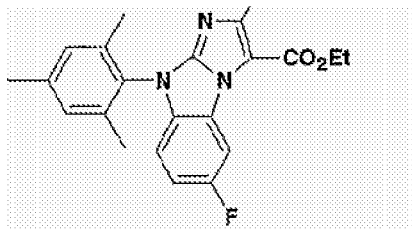


25

2-Amino-3-(2-kloro-4,6-dimetil-fenil)-1-etoksikarbonilmetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-1-ij bromid, shema 1: (E)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. Mas. spek.: 359.20 ($M - \text{HBr} + \text{H}$) $^+$.

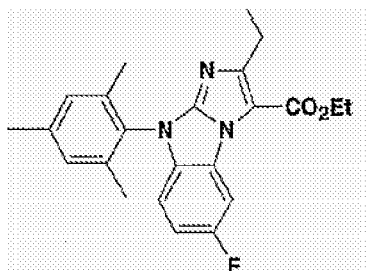
Međuspoj 69



5-Fluoro-2-metil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-etil ester karboksilne kiseline;⁴
shema 1: (F)

Smjesa 3-etoksikarbonilmetil-1-(2,4,6-trimetilfenil)-2-amino-5-fluoro-benimidazolij bromida (2,0 g, 4,59 mmol), natrijevog acetata (0,94 g, 11,4 mmol) i octenog anhidrida (14,0 mL) se grije na 160°C tijekom 20 h. Nakon hlađenja, smjesa se izlije u tikvicu koja sadrži led. Tijekom miješanja, u gornju smjesu se dodaje prekomjerni natrijev bikarbonat u malim obrocima i dobivena smjesa se miješa na sobnoj temperaturi 6 h. Zatim se smjesa ekstrahira s diklormetanom (2x70 mL). Organski ekstrakti se isperu s vodom i osuše preko bezvodnog natrijevog sulfata. Otapala se uklone *in vacuo*, a ostatak se podvrgne kromatografiji uporabom etil acetat/heksana (1:9) kao eluenta, čime se dobiva naslovni spoj u vidu bijele krutine (1,33 g, 76 %-tni prinos). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.39 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.03 (s, 2H), 6.98 (dd, J = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.8, 4.5 Hz, 1H), 4.47 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.95 (s, 6H), 1.48 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 161.1, 159.6, 156.4, 153.1, 149.3, 139.7, 136.9, 129.9 (d, J = 228 Hz), 129.7, 125.8 (d, J = 13.6 Hz), 112.9, 111.1 (d, J = 25.0 Hz), 110.4 (d, J = 9.5 Hz), 103.2 (d, J = 30 Hz), 60.3, 21.1, 17.7, 16.6, 14.7; Mas. spek.: 380.21 (MH⁺).

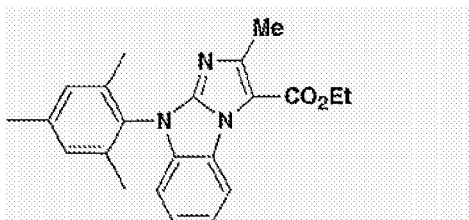
Međuspoj 70



2-Etil-5-fluoro-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-etil ester karboksilne kiseline, shema 1: (F)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.38 (dd, J = 9.4, 2.4 Hz, 1H), 7.03 (s, 2H), 7.01 - 6.95 (m, 1H), 6.80 (dd, J = 8.8, 4.5 Hz, 1H), 4.47 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.01 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.95 (s, 6H), 1.47 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.27 (t, J = 7.6 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 161.0, 159.6, 159.0, 156.4, 149.7, 139.7, 136.9, 130.0 (d, J = 227 Hz), 129.8, 125.7 (d, J = 14.0 Hz), 112.8, 111.1 (d, J = 24.9 Hz), 110.4 (d, J = 9.6 Hz), 103.3 (d, J = 29.6 Hz), 60.3, 23.7, 21.1, 17.7, 14.6, 14.4; Mas. spek.: 394.19 (MH⁺).

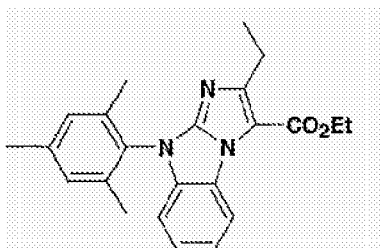
Međuspoj 71



2-Metil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-etil ester karboksilne kiseline, shema 1: (F)

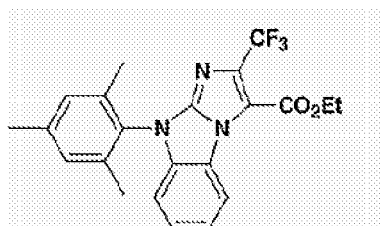
Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.43 - 8.40 (m, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 2H), 6.85 (s, 2H), 6.73 - 6.70 (m, 1H), 4.29 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.77 (s, 6H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 161.1, 152.6, 148.4, 139.5, 136.9, 135.0, 129.6, 128.5, 125.8, 123.7, 121.3, 115.3, 113.0, 110.1, 60.1, 21.1, 17.6, 16.6, 14.6; Mas. spek.: 362.10 (MH⁺).

Međuspoj 72

**2-Etil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-etil ester karboksilne kiseline, shema 1: (F)**

- 5 Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.61 - 8.58 (m, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 7.03 (s, 2H), 6.91 - 6.88 (m, 1H), 4.48 (q, J = 7.1 Hz, 3H), 3.03 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.96 (s, 6H), 1.48 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.28 (t, J = 7.4 Hz); Mas. spek.: 376.23 (MH⁺)

Međuspoj 73

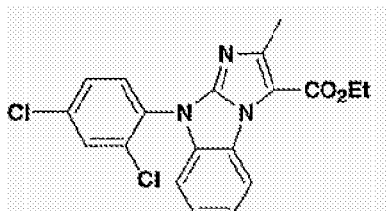


10

2-Trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-etil ester karboksilne kiseline, shema 1: (F)

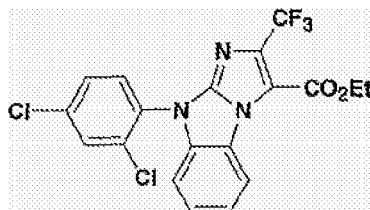
- 15 Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer, ali u herme-tički zatvorenoj bombici (170 °C, 60 h). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.76 - 8.73 (m, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 2H), 7.08 (s, 2H), 7.01 - 6.98 (m, 1H), 4.54 (q, J = 7.12 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.99 (s, 6H), 1.50 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 159.1, 147.0, 139.9, 139.1 (q, J = 39.0 Hz), 136.9, 135.7, 129.7, 128.0, 125.4, 125.0, 121.9, 120.9 (q, J = 268 Hz), 116.4, 110.6, 61.4, 21.0, 17.6, 14.0; Mas. spek.: 416.09 (MH⁺)

20 Međuspoj 74

**8-(2,4-Dikloro-fenil)-2-metil-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-etil ester karboksilne kiseline, shema 1: (F)**

- 25 Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.59 - 8.56 (m, 1H), 7.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 7.02 - 6.99 (m, 1H), 4.44 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.45 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 161.0, 152.3, 148.4, 136.2, 135.0, 133.9, 131.1, 131.0, 130.5, 128.8, 126.1, 123.9, 122.1, 115.5, 113.5, 110.6, 60.3, 16.6, 14.6; Mas. spek.: 388.10 (MH⁺).

Međuspoj 75



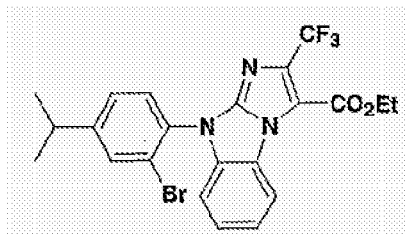
30

8-(2,4-Dikloro-fenil)-2-trifluorometil-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-etil ester karboksilne kiseline, shema 1: (F)

- 35 Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer, ali u hermetički zatvorenoj bombici (170 °C, 60 h). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.69 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H),

7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.09 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.51 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.47 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); Mas. spek.: 442.05 (MH⁺).

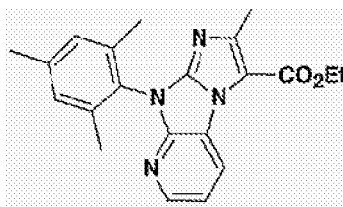
Međuspoj 76



8-(2-Bromo-4-izopropil-fenil)-2-trifluorometil-8*H*-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-etil ester karboksilne kiseline, shema 1: (F)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer, ali u hermetički zatvorenoj bombici (170 °C, 60 h). Mas. spek.: 494.10 (MH⁺)

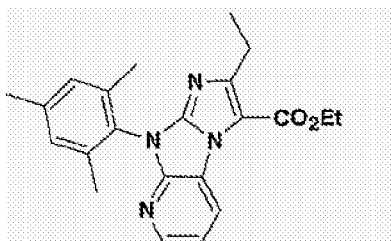
Međuspoj 77



2-Metil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8*H*-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-etil ester karboksilne kiseline, shema 1: (F)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.77 (dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 1H), 8.29 (dd, $J = 4.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 8.1, 5.0$ Hz, 1H), 7.04 (s, 2H), 4.48 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.98 (s, 6H), 1.49 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). Mas. spek.: 363.22 (MH⁺).

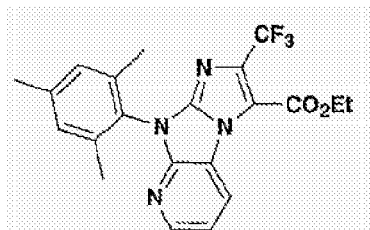
Međuspoj 78



2-Etil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8*H*-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-etil ester karboksilne kiseline, shema 1: (F)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.78 (dd, $J = 8.1, 1.4$ Hz, 1H), 8.28 (dd, $J = 5.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 8.1, 5.0$ Hz, 1H), 7.04 (s, 2H), 4.49 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.01 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.98 (s, 6H), 1.47 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.28 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). Mas. spek.: 377.20 (MH⁺).

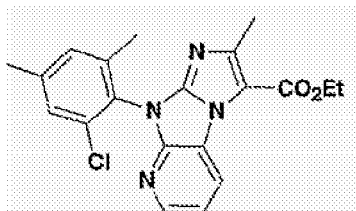
Međuspoj 79



2-Trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8*H*-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-etil ester karboksilne kiseline, shema 1: (F)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer, ali u hermetički zatvorenoj bombici (170 °C, 60 h). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.93 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 8.41 (dd, J = 4.9, 1.4 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.1, 4.9 Hz, 1H), 7.06 (s, 2H), 4.51 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.98 (s, 6H), 1.47 (t, J = 7.1 Hz, 3H). Mas. spek.: 417.20 (MH⁺).

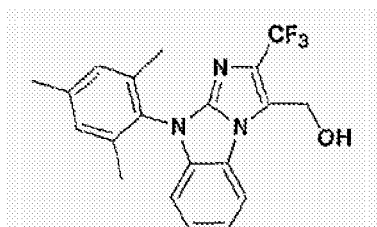
5 Međuspoj 80



8-(2-Kloro-4,6-dimetilfenil)-2-metil-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3- etil ester karboksilne kiseline, shema 1: (F)

10 Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.78 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 5.0, 1.5 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.25 (dd, J = 8.1, 5.0 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.48 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.48 (t, J = 7.2 Hz, 3H). Mas. spek.: 383.16 (MH⁺).

Međuspoj 81



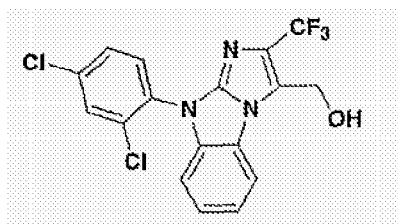
15

[2-Trifluorometil-8-(2,4,6-trimetilfenil)-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-il]-metanol, shema 2: (I)

U otopinu trifluorometil-trimetilfenil-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-etil ester karboksilne kiseline (2,51 g, 6,05 mmol) u tetrahidrofuranu (40 mL) dodaje se LiAlH₄ (1,0 M otopina u eteru, 18,2 mL, 18,2 mmol) na 0°C. Dobivena bistra otopina se miješa na 0°C tijekom 1 h i zatim pogaši na 0°C sekvencijalnim dodavanjem vode (0,69 mL), 15% vod. NaOH (0,69 mL) i vode (2,1 mL). Smjesa se zagrije do sobne temperature i filtrira kroz podlošku od celite-a®. Nakon što se otapala uklone *in vacuo*, naslovni spoj se dobije u vidu bjeličaste krutine (2,26 g, 100 %-tni prinos), koji je bio čist po LC-MS i ¹H NMR. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.97 (dd, J = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.29 (m, 2H), 7.03 (s, 2H), 6.92 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.98 (s, 6H); Mas. spek: 374.23 (MH⁺).

25

Međuspoj 82

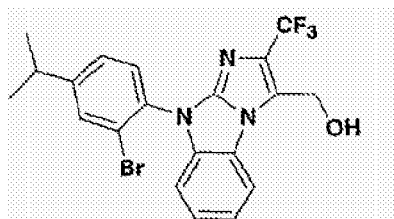


[8-(2,4-Diklorofenil)-2-trifluorometil-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-il]-metanol, shema 2: (I)

30 U otopinu 8-(2,4-Dikloro-fenil)-2-trifluorometil-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-etil ester karboksilne kiseline (490 mg, 1,11 mmol) u metilen kloridu (20 mL), dodaje se na 0°C toluenska otopina DIBAL-H (5,55 mL, 5,55 mmol). Nakon miješanja na 0°C 75 min, reakcijska smjesa se ohladi na -78 °C, u kapljicama se dodaje metanol (2,2 mL), nakon čega slijedi dodavanje izmlijevenog Na₂SO₄·10H₂O (15,2 g) i celite-a (2,6 mL). Dobivena smjesa se zagrijava do sobne temperature tijekom 4 h. Nakon filtracije, otapala se uklone *in vacuo*, čime se dobiva naslovni spoj u vidu bjeličaste krutine (443 mg, 100 %-tni prinos). ¹NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.00 - 7.93 (m, 1H), 7.65 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.37 - 7.33 (m, 2H), 7.08 - 7.05 (m, 1H); Mas. spek.: 400.02 (MH⁺).

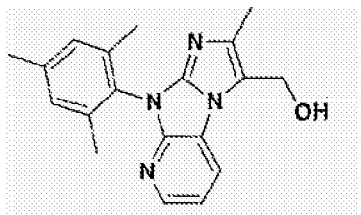
35

Međuspoj 83

**[8-(2-Bromo-4-izopropil-fenil)-2-trifluorometil-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-il]-metanol, shema 2: (I)**

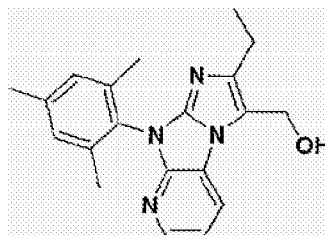
- 5 Pripravljeno kao za gore prikazani primjer (redukcija DIBAL-H) u 100 %-tnom prinosu, a koristi se za sljedeći korak bez daljnjeg pročišćavanja. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.96 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 2H), 7.17 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 2.97 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.36 (s, 1H), 1.30 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H); Mas. spek.: 454.07 (MH^+).

10 Međuspoj 84

**[2-Metil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-il]-metanol, shema 2: (I)**

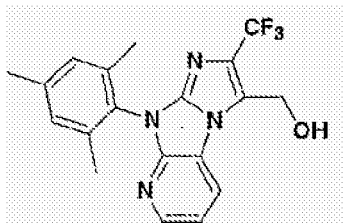
- 15 Pripravljeno kao za gore prikazani primjer (redukcija DIBAL-H). Mas. spek.: 321.20 (MH^+)

Međuspoj 85

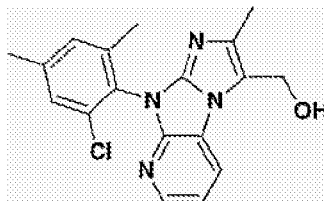
**[2-Etil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-il]-metanol, shema 2: (I)**

- 20 Pripravljeno kao za gore prikazani primjer (redukcija DIBAL-H). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.22 (dd, $J = 5.1, 1.4$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 7.9, 5.1$ Hz, 1H), 7.03 (s, 2H), 4.95 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H), 2.68 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.02 (s, 6H), 1.25 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); Mas. spek.: 335.25 (MH^+).

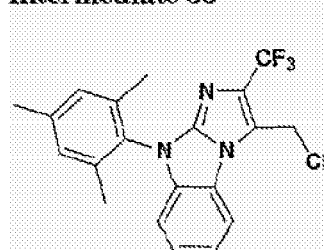
Međuspoj 86

**[2-Trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-il]-metanol, shema 2: (I)**

- 25 Pripravljeno kao za gore prikazani primjer (redukcija DIBAL-H). ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8.34 (dd, $J = 5.0, 1.4$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 8.0, 5.0$ Hz, 1H), 7.04 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.01 (s, 6H); Mas. spek.: 375.20 (MH^+).
- 30

Međuspoj 87**[8-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-metil-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-il]-metanol, shema 2: (I)**

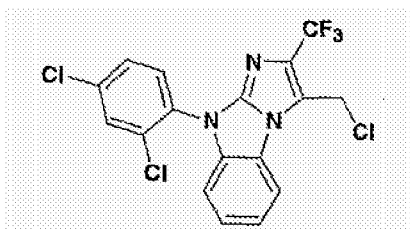
- 5 Pripravljeno kao za gore prikazani primjer (redukcija DIBAL-H). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.23 (dd, J = 5.1, 1.3 Hz, 1H), 8.04n (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.17 (dd, J = 7.9, 5.1 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.14 (s, 3H); Mas. spek.: 341.15 (MH⁺).

Međuspoj 88**Intermediate 88**

10

3-Klorometil-2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden;⁵, shema 2: (J)

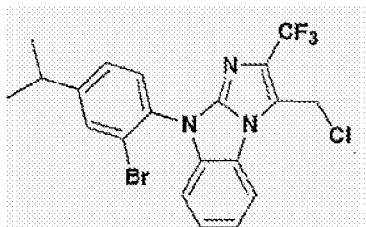
- 15 Hermetički zatvorena epruveta koja sadrži (trifluorometil-trimetilfenil-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-il)-metanol (1,1 g, 2,95 mmol) i SOCl₂ (3,5 mL) se grije na 80°C tijekom 1 h. Nakon što se ukloni SOCl₂ *in vacuo*, dobije se naslovni spoj u vidu svijetlo smeđe viskozne tekućine (1,15 g, 100 %-tni prinos), koja je čista prema ¹H NMR. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.94 -7.92 (m, 1H), 7.39 - 7.37 (m, 2H), 7.05 (s, 2H), 7.00 - 6.98 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.99 (s, 6H); Mas. spek. 388.30 [M - Cl + OMe + H]⁺.

Međuspoj 89

20

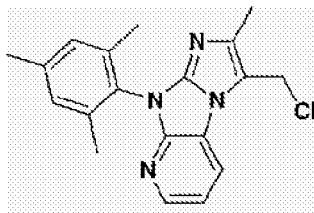
3-Klorometil-8-(2,4-dikloro-fenil)-2-trifluorometil-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden, shema 2: (J)

Pripravljeno kao za gore prikazani primjer (SOCl₂ čist, 80°C, 30 min). Mas. spek. 414.08 [M - Cl + OMe + H]⁺.

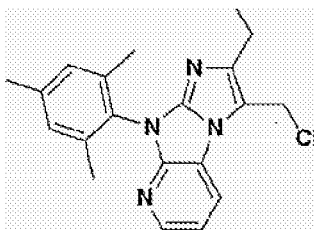
Međuspoj 90**8-(2-Bromo-4-izopropil-fenil)-3-klorometil-2-trifluorometil-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden, shema 2: (J)**

Pripravljeno kao za gore prikazani primjer (SOCl₂ čist, 80°C, 30 min). Mas. spek. 466.10 [M - Cl + OMe + H]⁺.

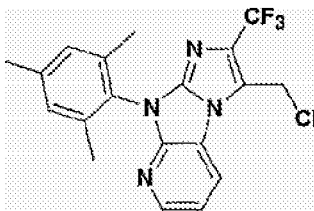
30

Međuspoj 91**3-Klorometil-2-metil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-6-yl, shema 2: (J)**

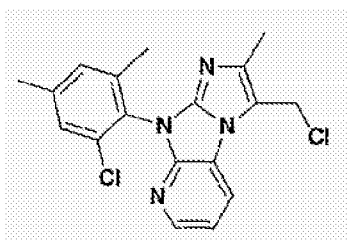
- 5 Tionil klorid (0,164 mL, 2,25 mmol) dodaje se na 0°C u oto-pinu [2-metil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-il]-metanola (0,36 g, 1,12 mmol) u CH₂Cl₂ (10 mL). Nakon 2h, otapala se uklone i naslovni spoj se dobije u vidu smeđkastog ulja (100 %-tni prinos). Mas. spek.: 335.24 (M - Cl + OMe + H)⁺.

Međuspoj 92**3-Klorometil-2-etil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-6-yl, shema 2: (J)**

Pripravljeno kao za gore prikazani primjer (SOCl₂, CH₂Cl₂, 0°C, 2h). Mas. spek.: 349.22 (M - Cl + OMe + H)⁺.

Međuspoj 93**3-Klorometil-2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-6-yl, shema 2: (J)**

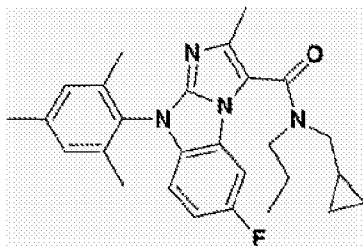
Pripravljeno kao za gore prikazani primjer (SOCl₂, CH₂Cl₂, 0°C, 2h). Mas. spek.: 389.20 (M - Cl + OMe + H)⁺.

Međuspoj 94**8-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-3-klorometil-2-metil-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-6-yl, shema 2: (J)**

Pripravljeno kao za gore prikazani primjer (SOCl₂, CH₂Cl₂, 0°C, 2h). Mas. spek.: 355.16 (M - Cl + OMe + H)⁺.

Za **Primjere 139 - 141 i 143 - 149**, LC/MS ciklusi su izvedeni uporabom sljedećih uvjeta: Stupac, YMC ODS S7 3,0x50 mm; vrijeme izvođenja, 3 minute. Za **Primjer 142**, LC/MS je izveden uporabom sljedećih uvjeta: Stupac, YMC C18 S5 4,6x50 mm; vrijeme izvođenja, 4 minute.

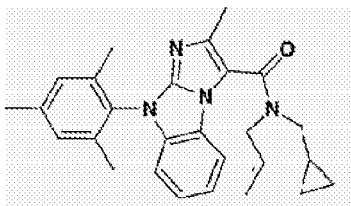
Primjer 139



5-Fluoro-2-metil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-ciklopropilmetil-propil-amid karboksilne kiseline; shema 1: (G)

Otopina trimetilaluminija (2,0 M u heptanu, 1,4 mL, 2,8 mmol) dodaje se u otopinu N-ciklopropilmetil-N-propilamina (0,40 mL, 2,8 mmol) u benzenu (3 mL) na 0°C. Smjesa se zagrije do sobne temperature i miješa na toj temperaturi 1,5 sat, a zatim se (rečena otopina) dodaje u miješanu otopinu 5-fluoro-2-metil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-etil estera karboksilne kiseline (0,13 g, 0,35 mmol) u benzenu (2,0 mL). Smjesa se refluksira 12 sati. Nakon hlađenja na 0°C, u kapljicama se u gornju smjesu dodaje 1 N natrijevog hidroksida (15 mL). Smjesa se ekstrahira s diklormetanom (30 mL), a organski sloj se osuši preko bezvodnog natrijevog sulfata. Otapala se uklone *in vacuo*, a ostatak se podvrgne kromatografiji uporabom etil acetat/heksana (3:7) kao eluenta, čime se dobiva naslovni spoj u vidu bjeličaste krutine (0,156 g, 100 %-tni prinos). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.60 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.99 (s, 2H), 6.92 (td, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.8, 4.4 Hz, 1H), 3.66 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.46 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.92 (s, 6H), 1.71 - 1.63 (m, 2H), 1.11 - 1.05 (m, 1H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.57 - 0.53 (m, 2H), 0.19 - 0.16 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 163.6, 159.4, 156.3, 148.9, 143.3, 139.4, 137.0, 131.6, 129.7, 128.7, 124.8 (d, J = 13 Hz), 114.2, 110.6 (d, J = 25 Hz), 101.2 (d, J = 29 Hz), 51.3, 48.6, 21.1, 21.0, 17.8, 15.7, 11.3, 10.1, 3.8. LC/MS: *t_R* = 1,95 min, 447.22 (MH⁺).

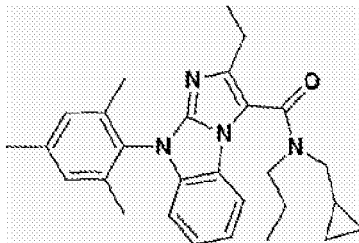
Primjer 140



2-Metil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-ciklopropilmetil-propil-amid karboksilne kiseline, shema 1: (G)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.86 - 7.82 (m, 1H), 7.23 - 7.19 (m, 2H), 7.02 (s, 2H), 6.89 - 6.86 (m, 1H), 3.69 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.49 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.98 (s, 6H), 1.74 - 1.65 (m, 2H), 1.16 - 1.06 (m, 1H), 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.59 - 0.53 (m, 2H), 0.23 - 0.20 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 163.7, 147.9, 139.2, 137.0, 135.2, 129.5, 128.8, 124.8, 123.3, 121.0, 114.2, 113.1, 110.2, 60.3, 51.1, 21.0, 17.7, 15.4, 11.2, 10.1, 3.8; LC/MS: *t_R* = 1,95 min, 429.13 (MH⁺).

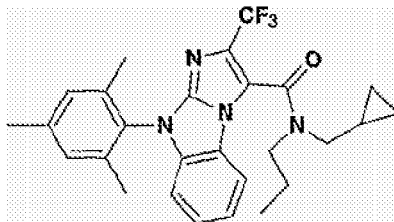
Primjer 141



2-Etil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-ciklopropilmetil-propil-amid karboksilne kiseline, shema 1: (G)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.81 - 7.76 (m, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 2H), 7.02 (s, 2H), 6.87 - 6.84 (m, 1H), 3.68 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.49 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.70 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.98 (s, 6H), 1.73 - 1.63 (m, 2H), 1.28 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.15 - 1.05 (m, 1H), 0.89 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.57 - 0.54 (m, 2H), 0.25 - 0.20 (m, 2H); LC/MS: *t_R* = 1,95 min, 443.23 (MH⁺).

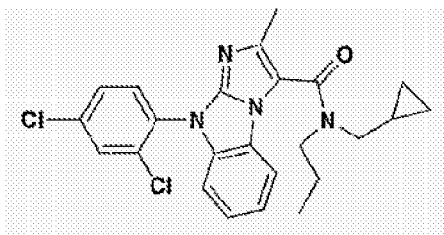
Primjer 142



2-Trifluorometil-8-(2,4,6-trimetilfenil)-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-ciklopropilmetil-propil-amid karboksilne kiseline, shema 1: (G)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.32 - 7.20 (m, 2H), 7.02 (s, 2H), 6.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.80 - 3.26 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 1.97 (s, 6H), 1.82 - 1.53 (m, 2H), 1.33 - 1.20 (m, 1H), 1.04 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.95 - 0.83 (m, 2H), 0.74 - 0.59 (m, 2H); LC/MS: t_R = 2,86 min, 483.30 (MH^+).

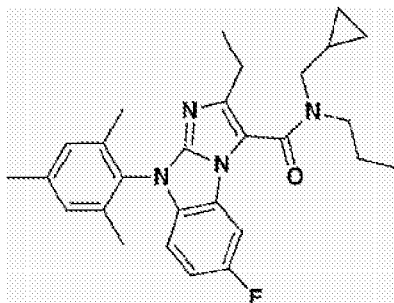
Primjer 143



8-(2,4-Dikloro-fenil)-2-metil-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-ciklopropilmetil-propil-amid karboksilne kiseline, shema 1: (G)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.82 - 7.79 (m, 1H), 7.65 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.25 - 7.22 (m, 2H), 7.02 - 6.99 (m, 1H), 3.68 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.48 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.75 - 1.63 (m, 2H), 1.13 - 1.07 (m, 1H), 0.90 (t, J = 7.8 Hz, 3H), 0.59 - 0.53 (m, 2H), 0.22 - 0.19 (m, 2H); LC/MS: t_R = 1,88 min, 455.11 (MH^+).

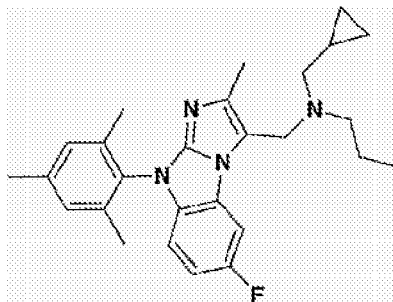
Primjer 144



2-Etil-5-fluoro-8-(2,4,6-trimetilfenil)-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-ciklopropilmetil-propil-amid karboksilne kiseline, shema 1: (G)

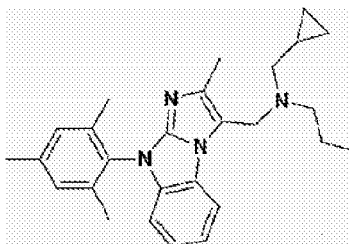
Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.58 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.02 (s, 2H), 6.95 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 6.79 - 6.76 (m, 1H), 3.68 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.49 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.70 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.98 (s, 6H), 1.73 - 1.63 (m, 2H), 1.28 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.15 - 1.10 (m, 1H), 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.59 - 0.54 (m, 2H), 0.22 - 0.19 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 163.7, 159.4, 156.2, 148.9, 139.4, 137.0, 131.6, 129.7, 128.8, 124.7 (d, J = 9.0 Hz), 113.0, 110.5 (d, J = 11.4 Hz), 110.3, 101.0, 51.4, 48.7, 22.8, 21.1, 17.8, 13.8, 11.3, 10.1, 3.8; LC/MS: t_R = 2,05 min, 461.26 (MH^+).

Primjer 145

**Ciklopropilmetil-[5-fluoro-2-metil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-propil-amin;⁸ shema 1: (H)**

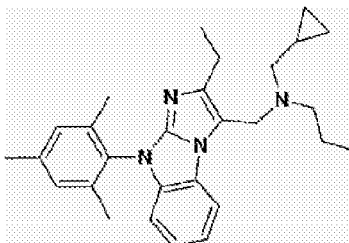
Otopina Red-Al (3,3 M u toluenu, 0,25 mL, 0,8 mmol) u kapljicama se dodaje u otopinu 2-metil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-ciklopropilmetil-propil-amid karboksilne kiseline (73 mg, 0,16 mmol) u toluenu (2 mL) na 0°C. Nakon miješanja na sobnoj temperaturi tijekom 24 sata, reakcijska smjesa se ohladi na 0°C i 1 N natrijevog hidroksida (10 mL) se dodaje u kapljicama. Gornja smjesa se ekstrahira s diklormetanom (30 mL), a organski ekstrakti se isperu s vodom i osuše preko bezvodnog natrijevog sulfata. Otapala se uklone *in vacuo*, a ostatak se podvrgne kromatografiji uporabom etil acetat/heksana kao eluenta, čime se dobiva naslovni spoj u vidu bijele krutine (59,4 mg, 86 %-tni prinos). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.87 (dd, J = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 7.00 (s, 2H), 6.88 (td, J = -9.0, 2.5 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.8, 4.5 Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 2.52 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.46 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.97 (s, 6H), 1.49 - 1.42 (m, 2H), 1.05 - 1.00 (m, 1H), 0.74 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.56 - 0.51 (m, 2H), 0.16 - 0.14 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 159.3, 156.2, 148.3, 139.0, 138.8, 137.2, 130.5 (d, J = 179.5 Hz), 129.6, 125.4 (d, J = 13.0 Hz), 115.8, 109.6, 109.3 (d, J = 25.8 Hz), 101.3 (d, J = 29.2 Hz), 59.0, 55.3, 48.8, 21.1, 19.7, 17.7, 13.8, 12.0, 8.7, 4.3; LC/MS: *t_R* = 1,57 min, 433.22 (MH⁺).

Primjer 146

**Ciklopropilmetil-[2-metil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-propil-amin, shema 1: (H)**

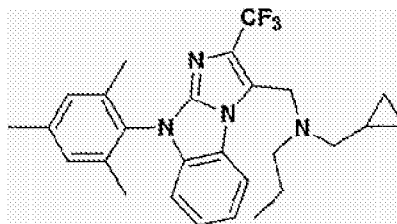
Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.05 - 7.99 (m, 1H), 7.18 - 7.12 (m, 2H), 6.94 (s, 2H), 6.80 - 6.74 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 2.52 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.44 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.98 (s, 6H), 1.50 - 1.44 (m, 2H), 1.05 - 0.98 (m, 1H), 0.77 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.55 - 0.50 (m, 2H), 0.16 - 0.12 (m, 2H); LC/MS: *t_R* = 1,39 min, 415.23 (MH⁺).

Primjer 147

**Ciklopropilmetil-[2-etil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-propil-amin, shema 1: (H)**

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.05 - 8.01 (m, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 2H), 7.11 (s, 2H), 6.82 - 6.79 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 2.65 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.48 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.98 (s, 6H), 1.49 - 1.42 (m, 2H), 1.23 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.08 - 0.98 (m, 1H), 0.74 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.53 - 0.49 (m, 2H), 0.13 - 0.10 (m, 2H); LC/MS: *t_R* = 1,71 min, 429.25 (MH⁺).

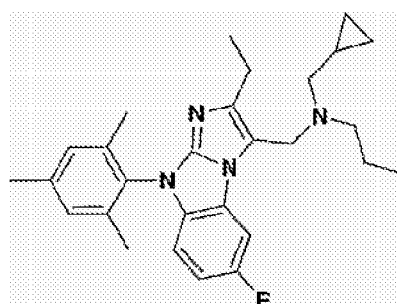
Primjer 148



Ciklopropilmetil-propil-(trifluorometil-trimetilfenil-8*H*-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil)-amin, shema 1: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.37 - 7.33 (m, 1H), 7.27 - 7.24 (m, 1H), 7.16 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.04 (s, 2H), 6.97 - 6.94 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.27 - 3.16 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.96 (s, 6H), 1.87 - 1.79 (m, 2H), 1.23 - 1.20 (m, 1H), 0.97 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.84 - 0.80 (m, 2H), 0.46 - 0.43 (m, 2H); LC/MS: $t_R = 1.57$ min, 469.31 (MH^+).

Primjer 149



Ciklopropilmetil-[2-etil-5-fluoro-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8*H*-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-propil-amin, shema 1: (H)

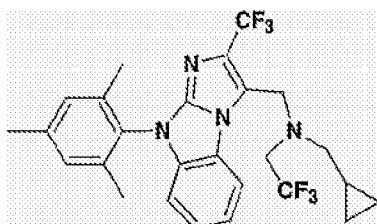
Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.89 (dd, $J = 9.1, 2.5$ Hz, 1H), 7.00 (s, 2H), 6.87 (td, $J = 9.1, 2.6$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J = 8.8, 4.5$ Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 2.63 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.53 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.47 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.97 (s, 6H), 1.48 - 1.41 (m, 2H), 1.23 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.05 - 0.95 (m, 1H), 0.74 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.56 - 0.52 (m, 2H), 0.15 - 0.12 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 159.3, 156.1, 148.4, 145.1, 139.0, 137.2, 130.6 (d, $J = 174$ Hz), 129.6, 125.5 (d, $J = 13.3$ Hz), 115.0, 109.6, 109.2 (d, $J = 24.8$ Hz), 101.4 (d, $J = 29.2$ Hz), 59.1, 55.4, 48.8, 21.4, 21.1, 19.8, 17.8, 15.2, 12.0, 8.8, 4.3; LC/MS: $t_R = 1.78$ min, 447.27 (MH^+).

Opći postupak za Sintezu Primjera 150 - 282:

(Za Primjere 150 - 252, LC/MS su izvođene uporabom sljedećih uvjeta: Stupac, YMC S5 4,6x50 mm; vrijeme izvođenja, 4 minute)

Sol amin hidroklorida ili slobodni amin (0,65 mmol, 5 ekviv.) dodaje se u bočicu od 11 mL koja je osušena u pećnici. Nakon dodavanja bezvodnog acetonitrila (1 mL) i bezvodnog $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (0,16 mL, 0,91 mmol, 7 ekviv. u slučaju amin-HCl soli, ili 43 μL , 0,26 mmol, 2 ekviv. u slučaju slobodnog amina), smjesa se miješa na sobnoj temperaturi tijekom 1 h, nakon toga slijedi dodavanje otopine kloro-metilnog spoja (0,13 mmol) u MeCN (1 mL). Dobivena smjesa se miješa na sobnoj temperaturi 24 h ili grije na 80°C 16 h ako se rabi sol amin hidroklorida koja sadrži trifluorometil. Nakon što se otapalo ukloni s preko-mjernim $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ *in vacuo*, ostatak se otopi u dimetilformamidu ili acetonitrilu (2 mL) i dodaje se $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (30 μL). Smjesa (u većini slučajeva, bistra otopina) se filtrira u bočicu za Prep-HPLC, i putem Prep-HPLC se dobivaju naslovni spojevi.

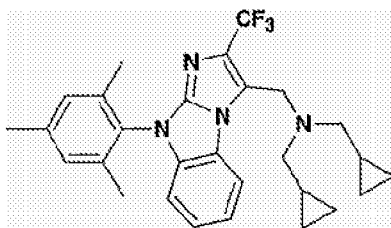
Primjer 150



Ciklopropilmetil-(2,2,2-trifluoro-etil)-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetilfenil-8*H*-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2.99$ min, 509.23 (MH^+).

Primjer 151

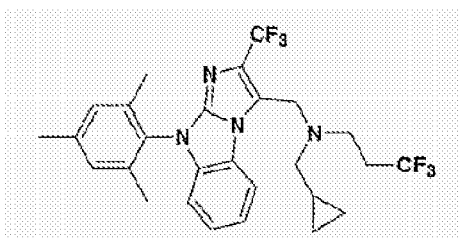


- 5 **Bis-ciklopropilmetil-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-amin, shema 2: (H)**

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,15$ min, 481.28 (MH^+).

Primjer 152

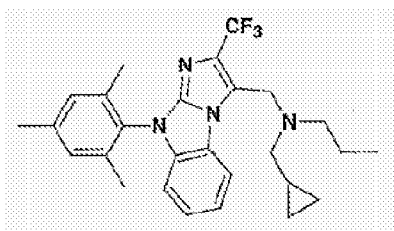
10



- 15 **Ciklopropilmetil-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-(3,3,3-trifluoro-propil)-amin, shema 2: (H)**

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,86$ min, 523.24 (MH^+).

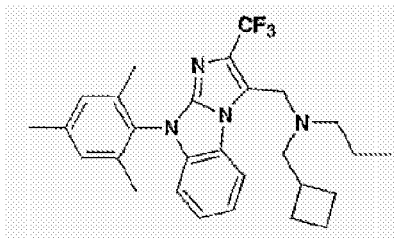
Primjer 148



- 20 **Ciklopropilmetil-propil-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-amin, shema 2: (H)**

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,57$ min, 469.26 (MH^+).

Primjer 153

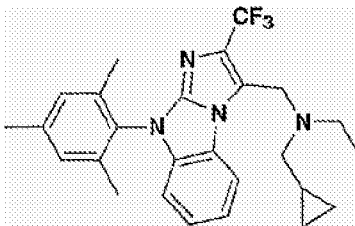


25

- 30 **Ciklobutilmetil-propil-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-amin, shema 2: (H)**

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,28$ min, 483.29 (MH^+).

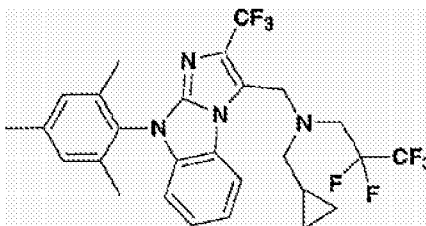
Primjer 154



Ciklopropilmetil-etil-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8*H*-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,06$ min, 455.24 (MH^+).

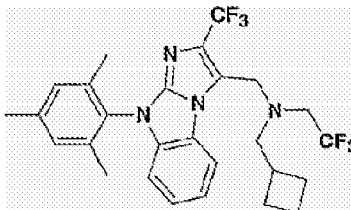
Primjer 155



Ciklopropilmetil-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8*H*-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 3,06$ min, 559.22 (MH^+).

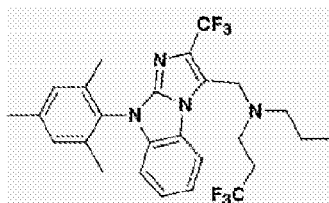
Primjer 156



Ciklobutilmetil-(2,2,2-trifluoro-etil)-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8*H*-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 3,08$ min, 523.23 (MH^+).

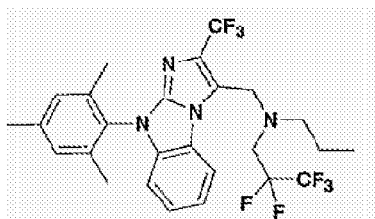
Primjer 157



Propil-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8*H*-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-(3,3,3-trifluoro-propil)-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,87$ min, 511.23 (MH^+).

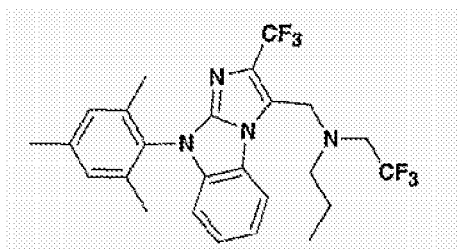
Primjer 158



(2,2,3,3,3-Pentafluoro-propil)-propil-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 3,06$ min, 547.22 (MH^+).

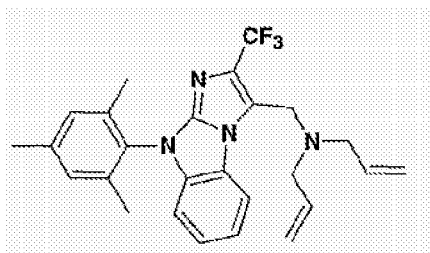
Primjer 159



Propil-(2,2,2-trifluoro-etil)-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,98$ min, 497.23 (MH^+).

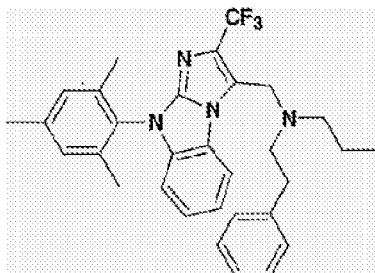
Primjer 160



Dialil-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,26$ min, 453.27.

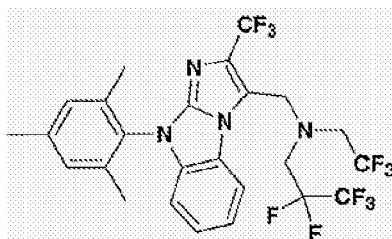
Primjer 161



Fenetil-propil-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,42$ min, 519.44 (MH^+).

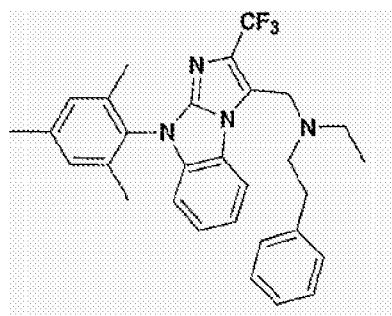
Primjer 162



(2,2,3,3,3-Pentafluoro-propil)-(2,2,2-trifluoro-etil)-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,87$ min, 551.18 (MH^+).

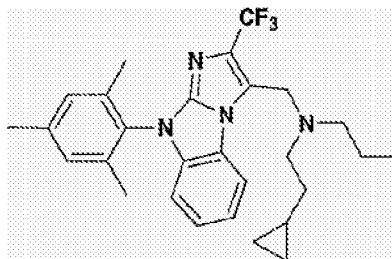
Primjer 163



Etil-fenetil-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,31$ min, 505.43 (MH^+).

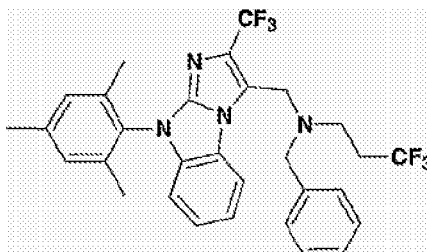
Primjer 164



(2-Ciklopropil-etil)-propil-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,25$ min, 483.30 (MH^+).

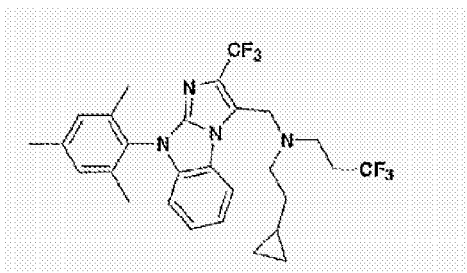
Primjer 165



Benzil-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-(3,3,3-trifluoro-propil)-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 3,06$ min, 559.24 (MH^+).

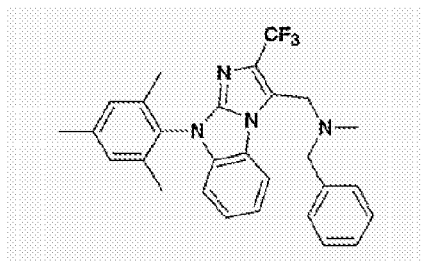
Primjer 166



(2-Ciklopropil-etil)-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-(3,3,3-trifluoro-propil)-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,99$ min, 537.25 (MH⁺).

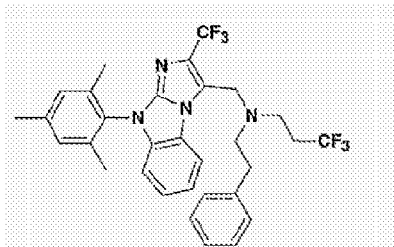
Primjer 167



Benzil-metil-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,24$ min, 477.25 (MH⁺).

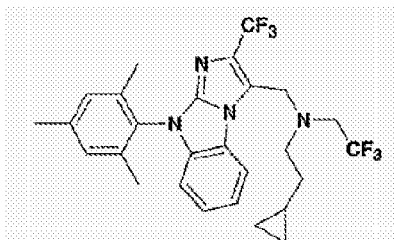
Primjer 168



Fenetil-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-(3,3,3-trifluoro-propil)-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 3,10$ min, 585.12 (MH⁺).

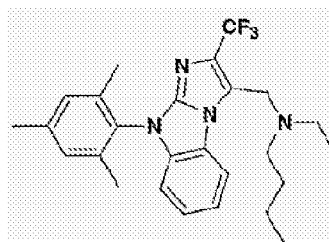
Primjer 169



(2-Ciklopropil-etil)-(2,2,2-trifluoro-etil)-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 3,04$ min, 523.24 (MH⁺).

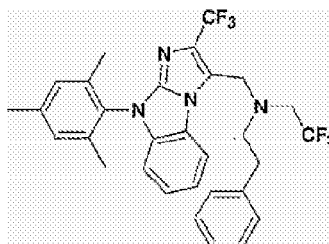
Primjer 170



Butil-etil-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,14$ min, 457.26 (MH⁺).

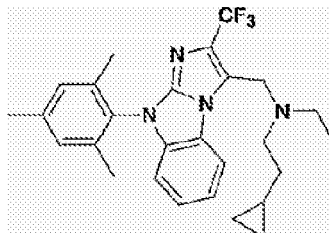
Primjer 171



Fenetil-(2,2,2-trifluoro-etil)-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 3,06$ min, 559.24 (MH⁺).

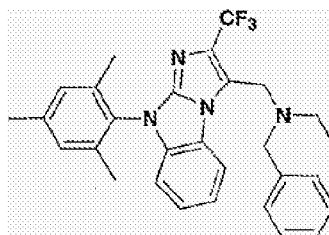
Primjer 172



(2-Ciklopropil-etil)-etil-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,17$ min, 469.29 (MH⁺).

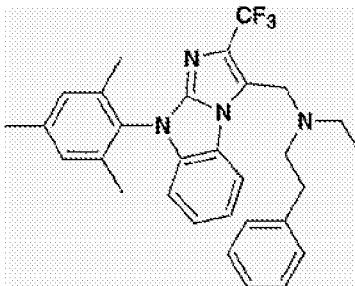
Primjer 173



Benzil-etil-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,70$ min, 491.26 (MH⁺).

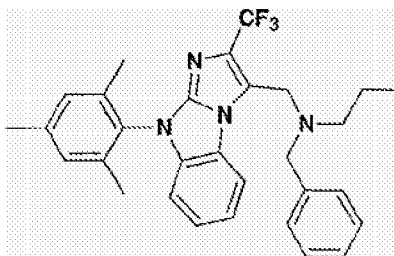
Primjer 174



Etil-fenetil-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-amin, shema 2:
(H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 3,02$ min, 505.43 (MH^+).

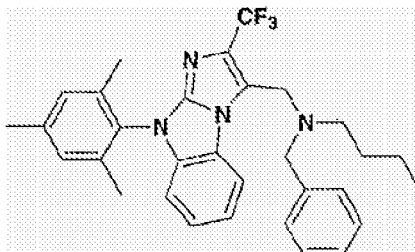
Primjer 175



Benzil-propil-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-amin, shema 2:
(H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,46$ min, 505.26 (MH^+).

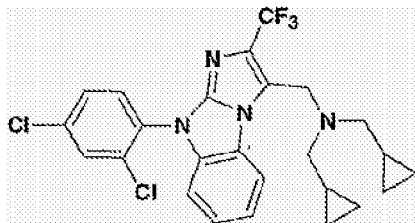
Primjer 176



Benzil-butil-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-amin, shema 2:
(H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,57$ min, 519.27 (MH^+).

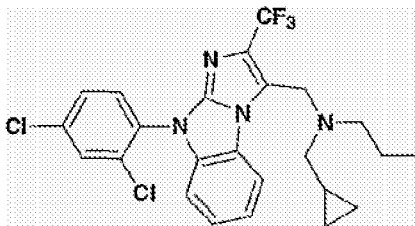
Primjer 177



Bis-ciklopropilmetil-[8-(2,4-dikloro-fenil)-2-trifluorometil-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-amin, shema2:
(H)

Pripravljeno kako je opisano za gore prikazani primjer. LC/MS: $t_R = 2,08$ min, 507.15 (MH^+).

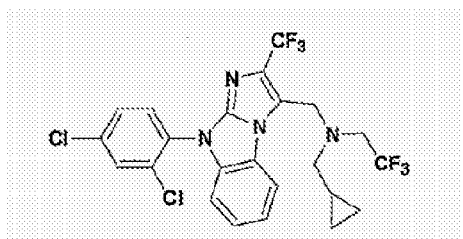
Primjer 178



Ciklopropilmetil-[8-(2,4-dikloro-fenil)-2-trifluorometil-8*H*-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-propil-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,07$ min, 495.17 (MH^+).

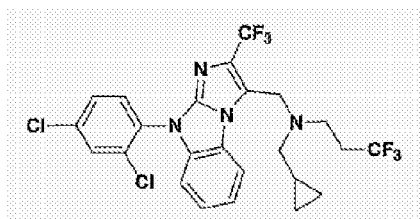
Primjer 179



Ciklopropilmetil-[8-(2,4-dikloro-fenil)-2-trifluorometil-8*H*-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-(2,2,2-trifluoro-etil)-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,92$ min, 535.09 (MH^+).

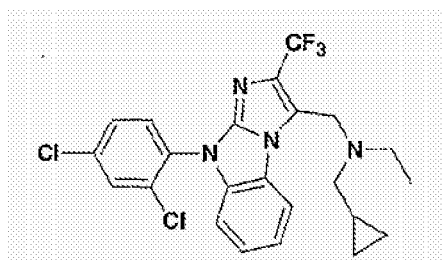
Primjer 180



Ciklopropilmetil-[8-(2,4-dikloro-fenil)-2-trifluorometil-8*H*-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-(3,3,3-trifluoro-propil)-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,76$ min, 549.11 (MH^+).

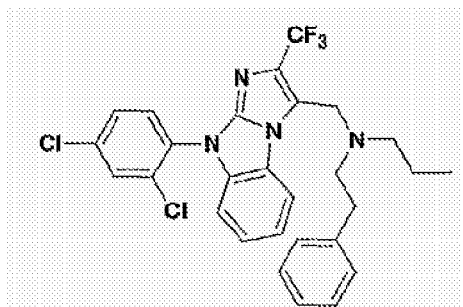
Primjer 181



Ciklopropilmetil-[8-(2,4-dikloro-fenil)-2-trifluorometil-8*H*-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-etil-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,98$ min, 481.13 (MH^+).

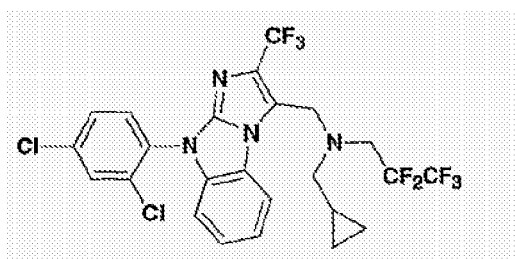
Primjer 182



[8-(2,4-Dikloro-fenil)-2-trifluorometil-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-fenetil-propil-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,39$ min, 545.17 (MH^+).

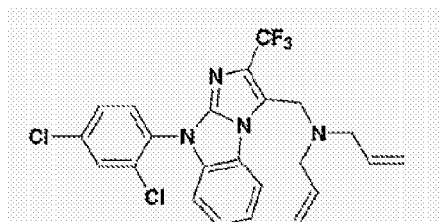
Primjer 183



Ciklopropilmetil-[8-(2,4-dikloro-fenil)-2-trifluorometil-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,99$ min, 585.09 (MH^+).

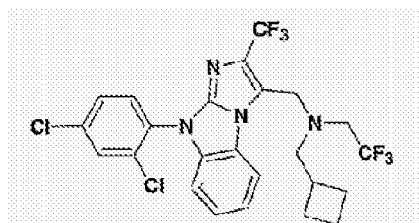
Primjer 184



Dialil-[8-(2,4-dikloro-fenil)-2-trifluorometil-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,17$ min, 479.14 (MH^+).

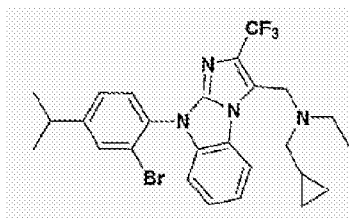
Primjer 185



Ciklobutilmetil-[8-(2,4-dikloro-fenil)-2-trifluorometil-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-(2,2,2-trifluoro-etil)-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 3,00$ min, 549.12 (MH^+).

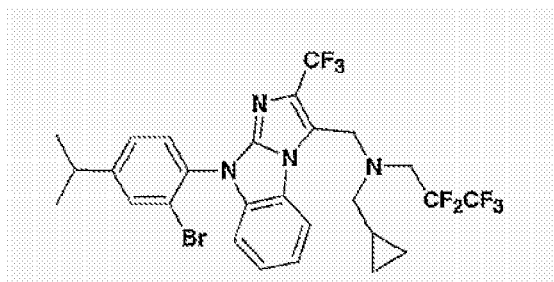
Primjer 190



[8-(2-Bromo-4-izopropil-fenil)-2-trifluorometil-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-ciklopropilmetil-etil-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,32$ min, 535.26 (MH^+).

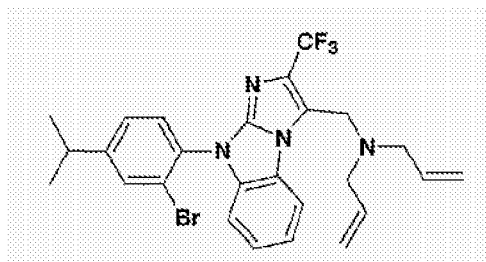
Primjer 191



[8-(2-Bromo-4-izopropil-fenil)-2-trifluorometil-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-ciklopropilmetil-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 3,07$ min, 639.22 (MH^+).

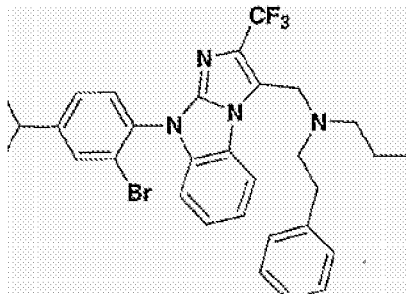
Primjer 192



Dialil-[8-(2-bromo-4-izopropil-fenil)-2-trifluorometil-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,39$ min, 533.24 (MH^+).

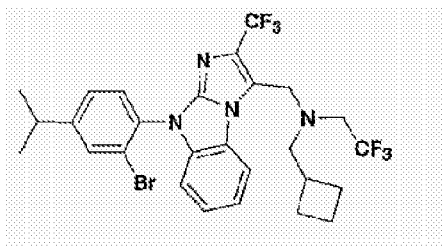
Primjer 193



[8-(2-Bromo-4-izopropil-fenil)-2-trifluorometil-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-fenetil-propil-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,53$ min, 599.30 (MH^+).

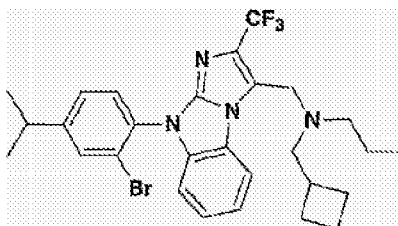
Primjer 194



[8-(2-Bromo-4-izopropil-fenil)-2-trifluorometil-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-ciklobutilmetil-(2,2-trifluoro-etil)-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 3,09$ min, 603.25 (MH^+).

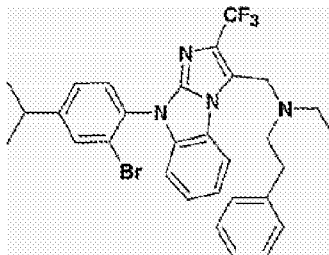
Primjer 195



[8-(2-Bromo-4-izopropil-fenil)-2-trifluorometil-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-ciklobutilmetil-propil-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,38$ min, 563.29 (MH^+).

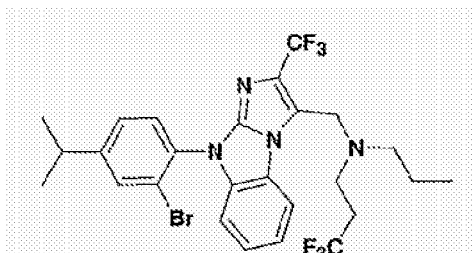
Primjer 196



[8-(2-Bromo-4-izopropil-fenil)-2-trifluorometil-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-etil-fenetil-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,42$ min, 585.27 (MH^+).

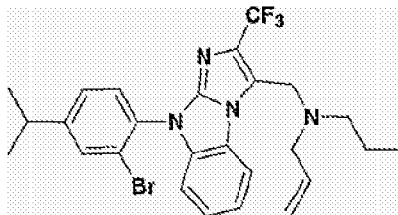
Primjer 197



[8-(2-Bromo-4-izopropil-fenil)-2-trifluorometil-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-propil-(3,3,3-trifluoro-propil)-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,88$ min, 591.24 (MH^+).

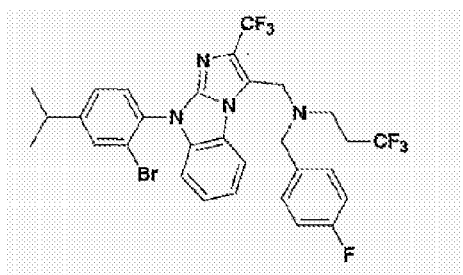
Primjer 198



Alil-[8-(2-bromo-4-izopropil-fenil)-2-trifluorometil-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-propil-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,29$ min, 535.26 (MH⁺).

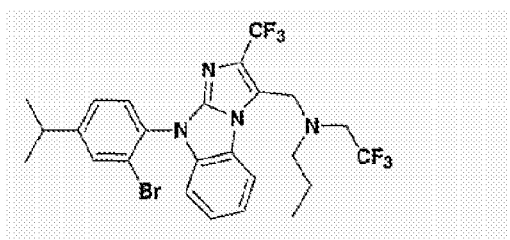
Primjer 199



[8-(2-Bromo-4-izopropil-fenil)-2-trifluorometil-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-(4-fluoro-benzil)-(3,3,3-trifluoro-propil)-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 3,05$ min, 657.22 (MH⁺).

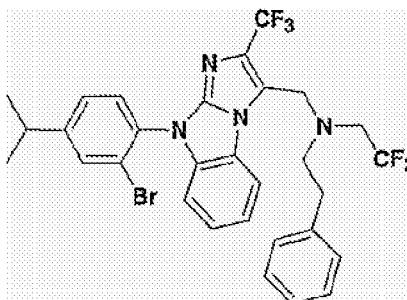
Primjer 200



[8-(2-Bromo-4-izopropil-fenil)-2-trifluorometil-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-propil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 3,00$ min, 577.23 (MH⁺).

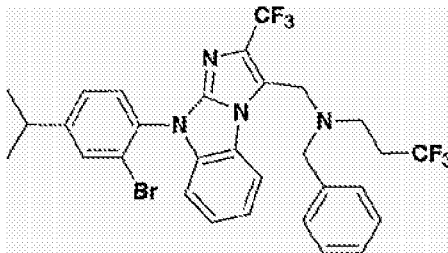
Primjer 201



[8-(2-Bromo-4-izopropil-fenil)-2-trifluorometil-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-fenetil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 3,08$ min, 639.24 (MH⁺).

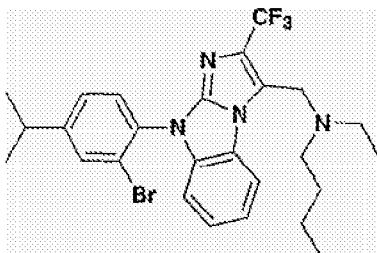
Primjer 202



[8-(2-bromo-4-izopropil-fenil)-2-trifluorometil-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-(3,3,3-trifluoro-propil)-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 3,06$ min, 639.23 (MH⁺).

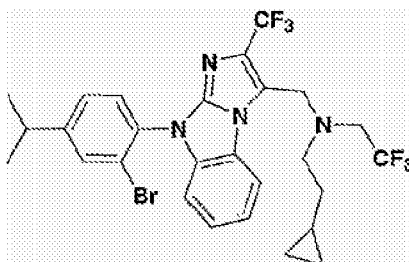
Primjer 203



[8-(2-Bromo-4-izopropil-fenil)-2-trifluorometil-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-butil-etil-amin, shema 2:(H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,27$ min, 537.27 (MH⁺).

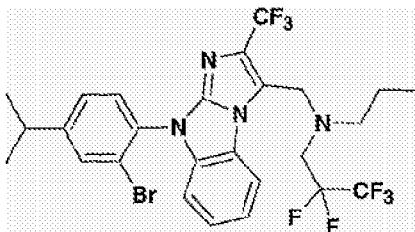
Primjer 204



[8-(2-Bromo-4-izopropil-fenil)-2-trifluorometil-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-(2-ciklopropil-etil)-(2,2,2-trifluoro-etil)-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 3,07$ min, 603.24 (MH⁺).

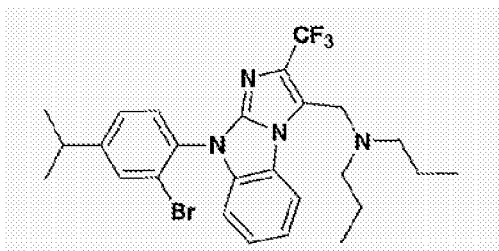
Primjer 205



[8-(2-Bromo-4-izopropil-fenil)-2-trifluorometil-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 3,06$ min, 627.22 (MH⁺).

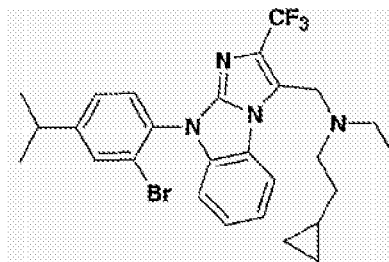
Primjer 206



[8-(2-Bromo-4-izopropil-fenil)-2-trifluorometil-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-dipropil-amin, shema 2:(H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,36$ min, 537.20(MH⁺).

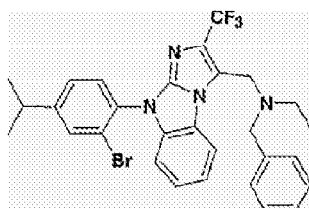
Primjer 207



[8-(2-Bromo-4-izopropil-fenil)-2-trifluorometil-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-(2-ciklopropil-etil)-etil-amin, shema 2:(H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 3,52$ min, 549.29 (MH⁺).

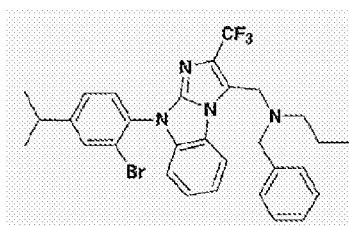
Primjer 208



Benzil-[8-(2-bromo-4-izopropil-fenil)-2-trifluorometil-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-etil-amin, shema 2:(H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,43$ min, 571.26 (MH⁺).

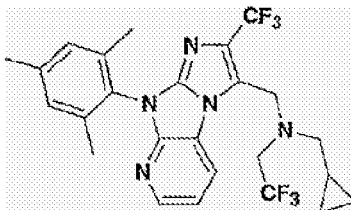
Primjer 209



Benzil-[8-(2-bromo-4-izopropil-fenil)-2-trifluorometil-8H-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-propil-amin, shema 2:(H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,47$ min, 585.27 (MH⁺).

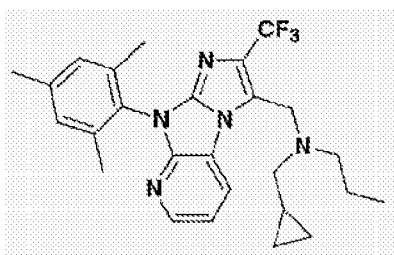
Primjer 210



Ciklopropilmetil-(2,2,2-trifluoro-etil)-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,86$ min, 510.23 (MH⁺).

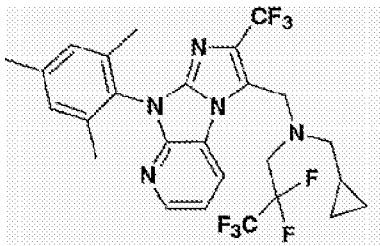
Primjer 211



Ciklopropilmetil-propil-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,00$ min, 470.26 (MH⁺).

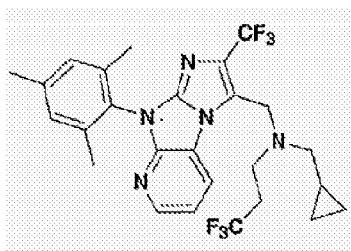
Primjer 212



Ciklopropilmetil-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,94$ min, 560.21 (MH⁺).

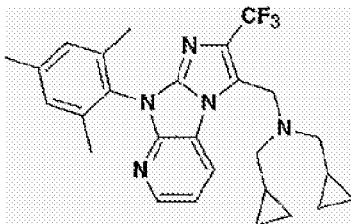
Primjer 213



Ciklopropilmetil-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-(3,3,3-trifluoro-propil)-amin, shema 2:(H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,79$ min, 524.24 (MH⁺).

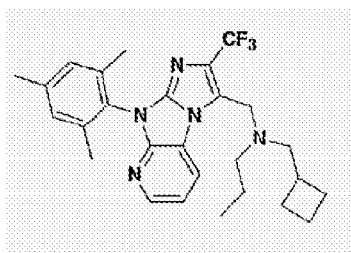
Primjer 214



Bis-ciklopropilmetil-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,01$ min, 482.27 (MH⁺).

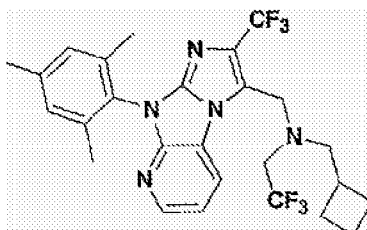
Primjer 215



Ciklobutilmetil-propil-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,18$ min, 484.28 (MH⁺).

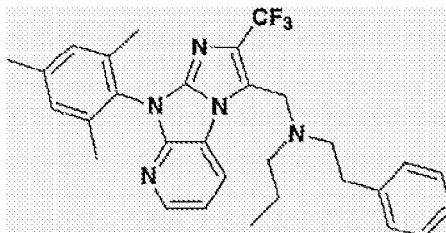
Primjer 216



Ciklobutilmetil-(2,2,2-trifluoro-etil)-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,96$ min, 524.24 (MH⁺).

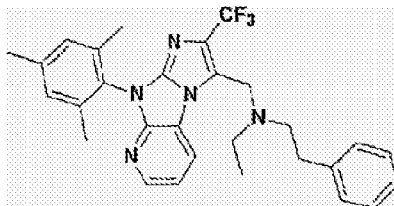
Primjer 217



Fenetil-propil-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,45$ min, 520.27 (MH⁺).

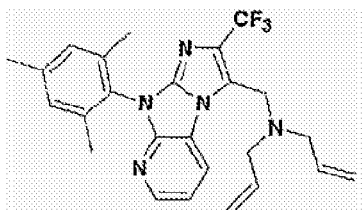
Primjer 218



Etil-fenetil-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,27$ min, 506.26 (MH⁺).

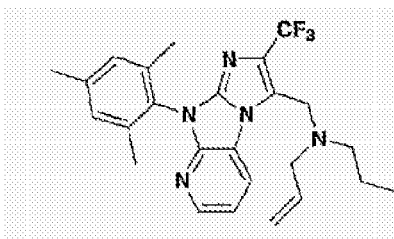
Primjer 219



Dialil-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,15$ min, 454.24 (MH⁺).

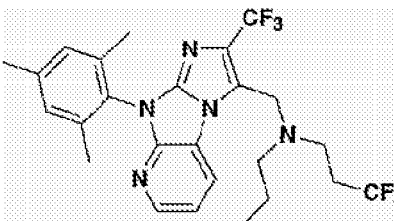
Primjer 220



Alil-propil-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,03$ min, 456.25 (MH⁺).

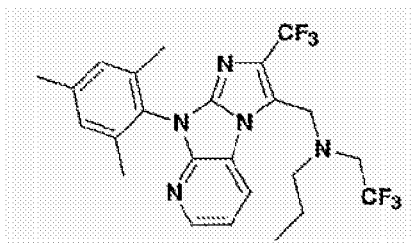
Primjer 221



(4)Propil-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-(3,3,3-trifluoro-propil)-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,79$ min, Mas. spek.: 512.24 (MH⁺).

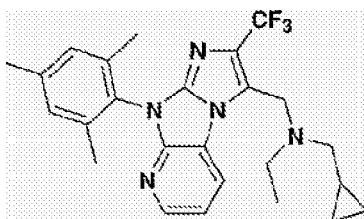
Primjer 222



Propil-(2,2,2-trifluoro-etil)-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,84$ min, 498.22 (MH^+).

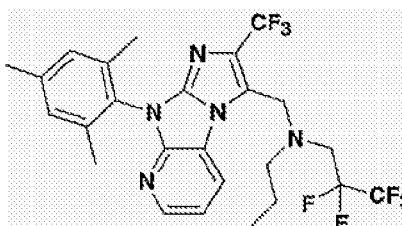
Primjer 223



Ciklopropilmetil-etil-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,90$ min, 456.25 (MH^+).

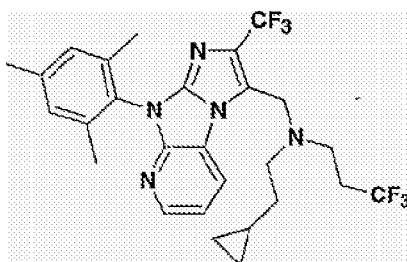
Primjer 224



(2,2,3,3,3-Pentafluoro-propil)-propil-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,94$ min, 548.21 (MH^+).

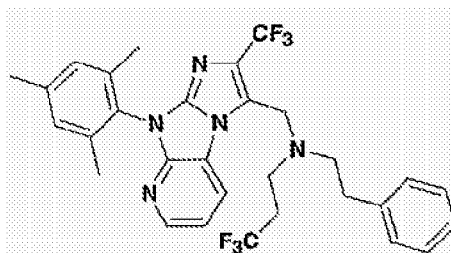
Primjer 225



(2-Ciklopropil-etil)-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-(3,3-trifluoro-propil)-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,93$ min, 538.26 (MH^+).

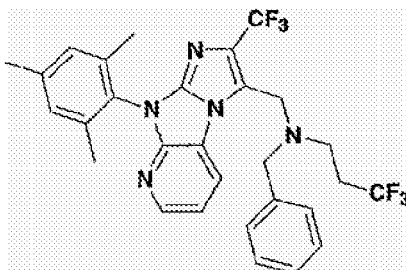
Primjer 226



Fenetil-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-(3,3,3-trifluoro-propil)-amin, shema 2:(H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,99$ min, 574.25 (MH⁺).

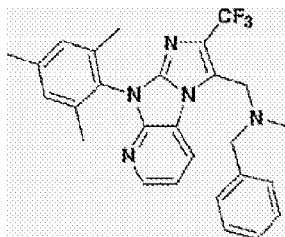
Primjer 227



Benzil-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-(3,3,3-trifluoro-propil)-amin, shema 2:(H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,94$ min, 560.23 (MH⁺).

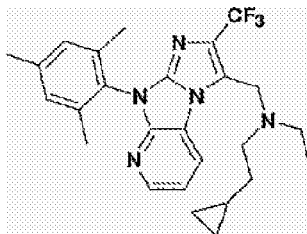
Primjer 228



Benzil-metil-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-amin, shema 2:(H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,08$ min, 478.23 (MH⁺).

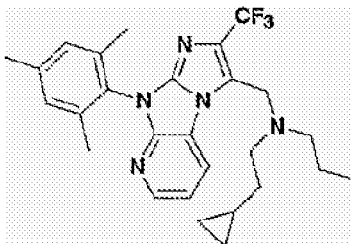
Primjer 229



(2-Ciklopropil-etil)-etil-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-amin, shema 2:(H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,06$ min, 470.27 (MH⁺).

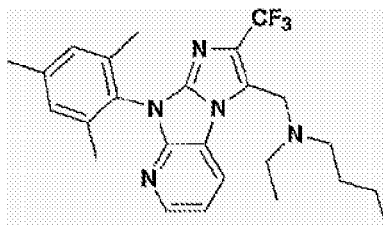
Primjer 230



(2-Ciklopropil-etil)-propil-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-il metil]-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,17$ min, 484.28 (MH⁺).

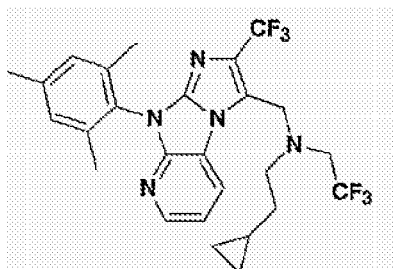
Primjer 231



Butil-etil-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,01$ min, 458.26 (MH⁺).

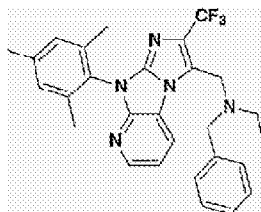
Primjer 232



(2-Ciklopropil-etil)-(2,2,2-trifluoro-etil)-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,94$ min, 524.25 (MH⁺).

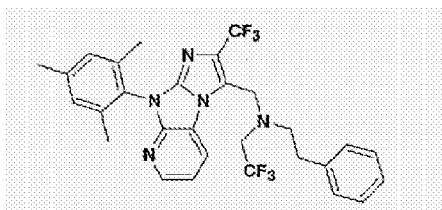
Primjer 233



Benzil-etil-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,16$ min, 492.25 (MH⁺).

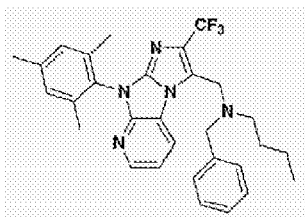
Primjer 234



Fenetil-(2,2,2-trifluoro-etil)-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,96$ min, 560.25 (MH^+).

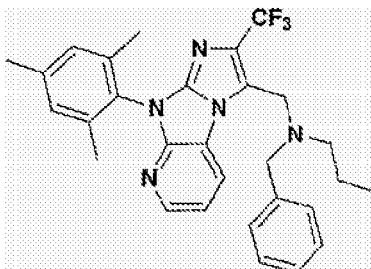
Primjer 235



Benzil-butil-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,56$ min, 520.27 (MH^+).

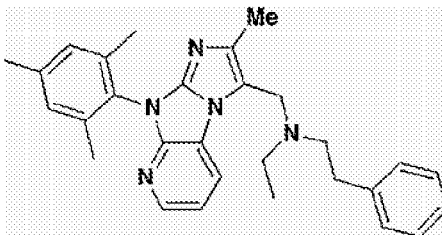
Primjer 236



Benzil-propil-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,40$ min, 506.26 (MH^+).

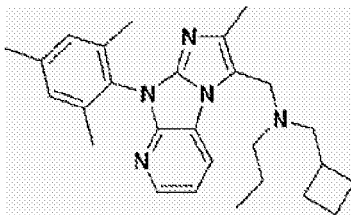
Primjer 237



Etil-[2-metil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-fenetil-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,95$ min, 452.28 (MH^+).

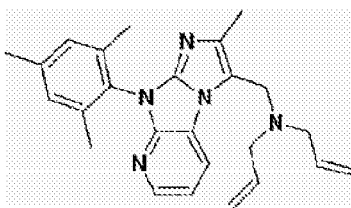
Primjer 238



Ciklobutilmetil-[2-metil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-propil-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,84$ min, 430.30 (MH^+).

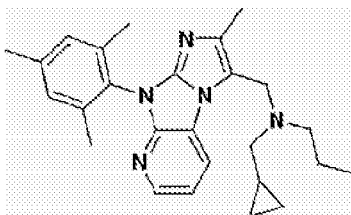
Primjer 239



Dialil-[2-metil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,66$ min, 400.27 (MH^+).

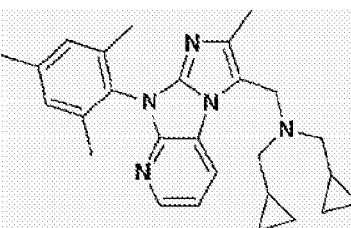
Primjer 240



Ciklopropilmetil-[2-metil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-propil-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,68$ min, 416.29 (MH^+)

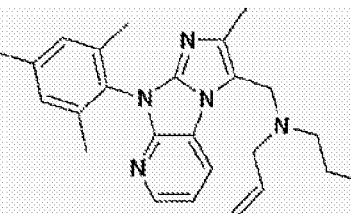
Primjer 241



Bis-ciklopropilmetil-[2-metil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,84$ min, 428.29 (MH^+).

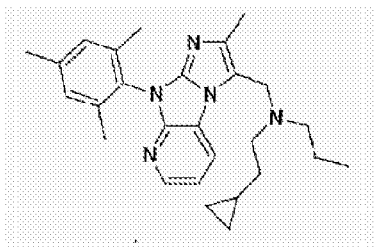
Primjer 242



Alil-[2-metil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-propil-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,65$ min, 402.28 (MH^+).

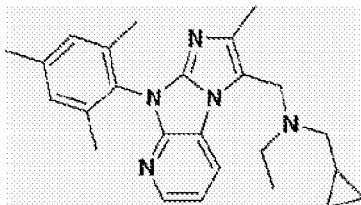
Primjer 243



(2-Ciklopropil-etil)-[2-metil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-propil-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,84$ min, 430.31 (MH⁺).

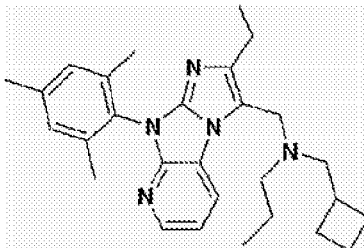
Primjer 244



Ciklopropilmetil-etil-[2-metil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,60$ min, 402.28 (MH⁺).

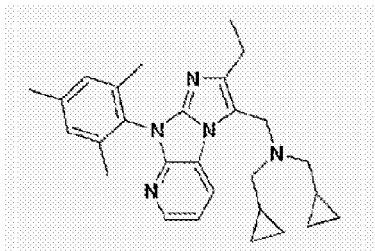
Primjer 245



Ciklobutilmetil-[2-etil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-propil-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,95$ min, 444.33 (MH⁺)

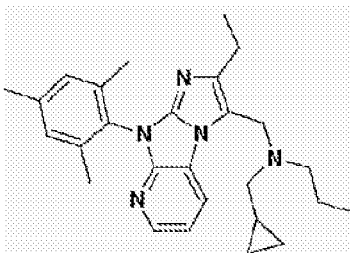
Primjer 246



Bis-ciklopropilmetil-[2-etil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,82$ min, 442.31 (MH⁺).

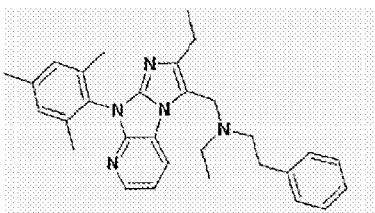
Primjer 247



Ciklopropilmetil-[2-etil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil] propil-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,68$ min, 430.31 (MH⁺).

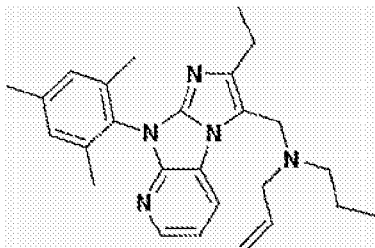
Primjer 248



Etil-[2-etil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-fenetil-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,05$ min, 466.30 (MH⁺).

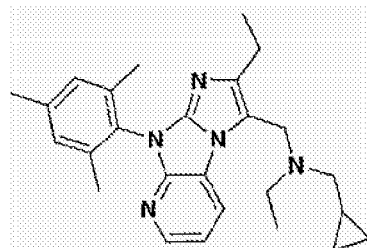
Primjer 249



Alil-[2-etil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-propil-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,78$ min, 416.29 (MH⁺).

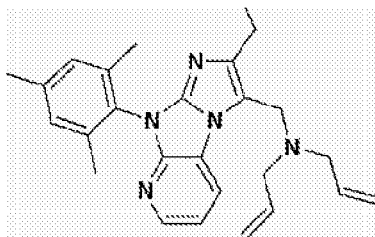
Primjer 250



Ciklopropilmetil-etil-[2-etil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-amin, shema 2: (H)

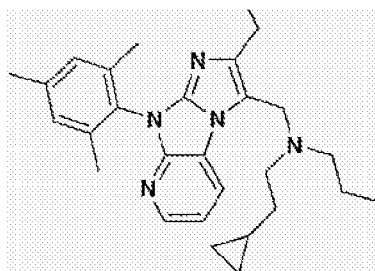
Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,70$ min, 416.31 (MH⁺).

Primjer 251



- 5 **Dialil-[2-etil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-amin, shema 2: (H)**
Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,79$ min, 414.28 (MH⁺).

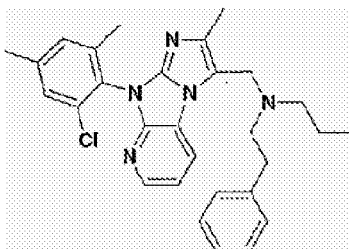
Primjer 252



- 10 **(2-Ciklopropil-etil)-[2-etil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-propil-amin, shema 2: (H)**
Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,95$ min, 444.33 (MH⁺).

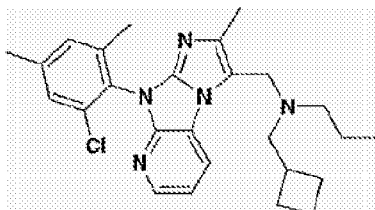
- 15 Za **Primjere 253 – 282**, LC/MS se izvodi uporabom sljedećih uvjeta: Stupac, YMC ODC S7 3,0x50 mm; vrijeme izvođenja, 3 min.

Primjer 253



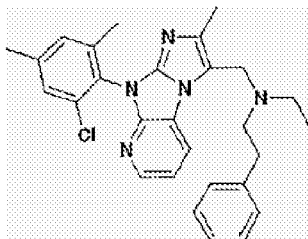
- 20 **[8-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-metil-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-fenetil-propil-amin, shema 2: (H)**
Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,64$ min, 486.27 (MH⁺).

25 Primjer 254



- 30 **[8-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-metil-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-ciklobutilmetil-propil-amin, shema 2: (H)**
Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,54$ min, 450.30 (MH⁺).

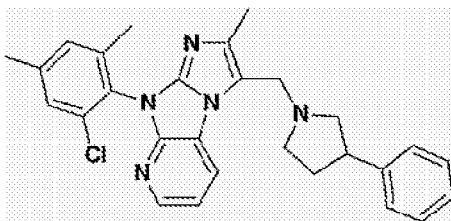
Primjer 255



[8-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-metil-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-etil-fenetil-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,60$ min, 472.24 (MH⁺).

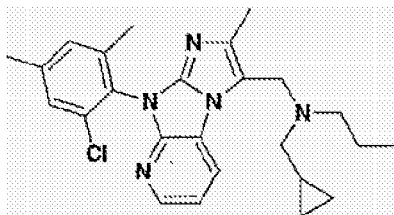
Primjer 256



[8-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-metil-3-(3-fenil-pirolidin-1-ilmetil)-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,60$ min, 470.20 (MH⁺).

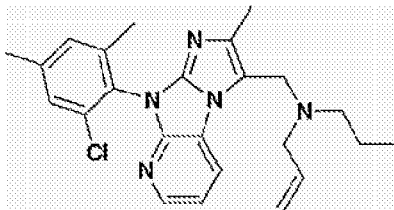
Primjer 257



[8-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-metil-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-ciklopropilmetil-propil-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,47$ min, 436.26 (MH⁺).

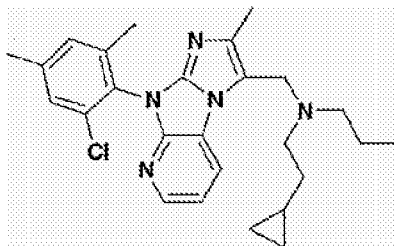
Primjer 258



Alil-[8-(2-kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-metil-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-propil-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,46$ min, Mas. spek. 422.30 (MH⁺).

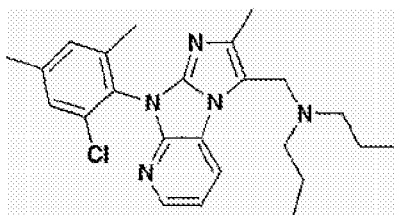
Primjer 259



[8-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-metil-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-(2-ciklopropil-etil)-propil-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,55$ min, 450.30 (MH^+).

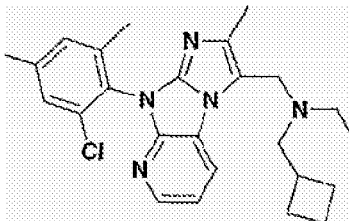
Primjer 260



[8-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-metil-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-dipropil-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,45$ min, 424.24 (MH^+).

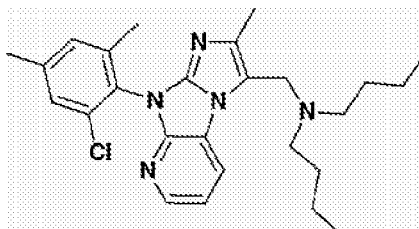
Primjer 261



[8-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-metil-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-ciklobutilmetil-etil-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,51$ min, 436.30 (MH^+).

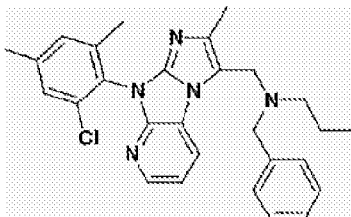
Primjer 262



Dibutyl-[8-(2-kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-metil-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,60$ min, 452.29 (MH^+).

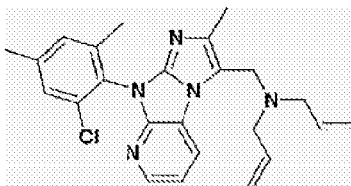
Primjer 263



Benzil-[8-(2-kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-metil-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-propil-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,59$ min, 472.32 (MH^+).

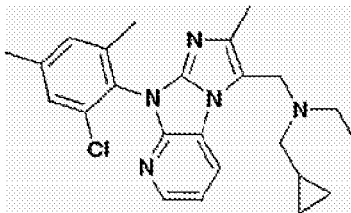
Primjer 264



Dialil-[8-(2-kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-metil-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,45$ min, 420.25 (MH^+).

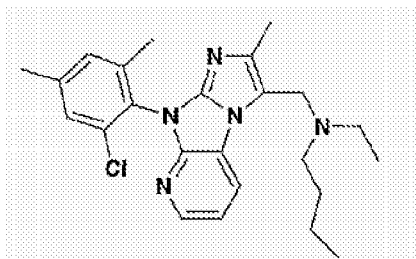
Primjer 265



[8-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-metil-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-ciklopropilmetil-etil-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,43$ min, 422.22 (MH^+).

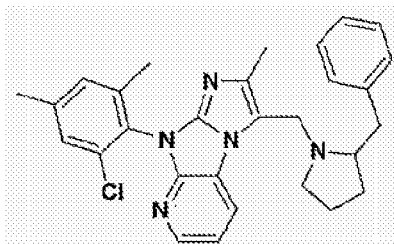
Primjer 266



Butil-[8-(2-kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-metil-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-etil-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,48$ min, 424.30 (MH^+).

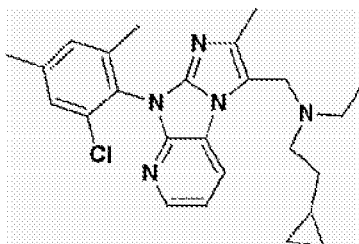
Primjer 267



3-(2-Benzil-pirolidin-1-ilmetil)-8-(2-kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-metil-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,62$ min, 484.26 (MH⁺).

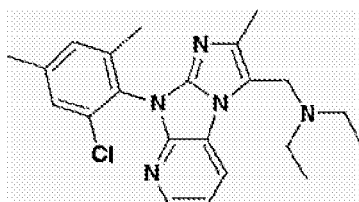
Primjer 268



[8-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-metil-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-(2-ciklopropil-etil)-etil-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,51$ min, 436.32 (MH⁺).

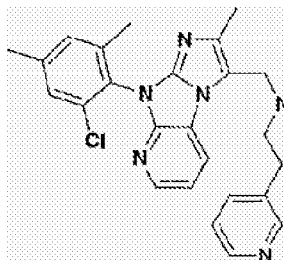
Primjer 269



[8-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-metil-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-dietil-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,36$ min, 396.25 (MH⁺).

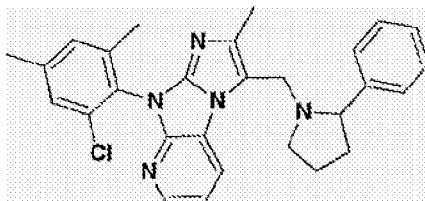
Primjer 270



[8-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-metil-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-metil-(2-piridin-3-il-etil)-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,31$ min, 459.26 (MH⁺).

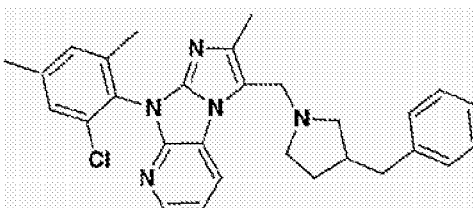
Primjer 271



8-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-metil-3-(2-fenil-pirolidin-1-ilmetil)-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-5-ylmethyl, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,57$ min, 470.24 (MH^+).

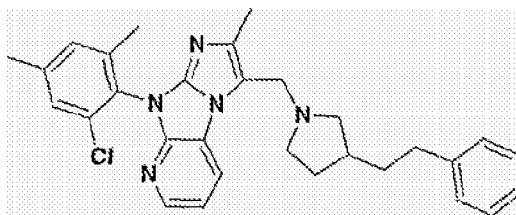
Primjer 272



3-(3-Benzil-pirolidin-1-ilmetil)-8-(2-kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-metil-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-5-ylmethyl, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,64$ min, 484.24 (MH^+).

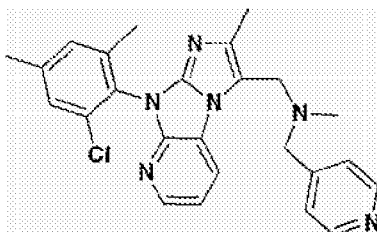
Primjer 273



8-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-metil-3-(3-fenil-pirolidin-1-ilmetil)-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-5-ylmethyl, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,71$ min, 498.27 (MH^+).

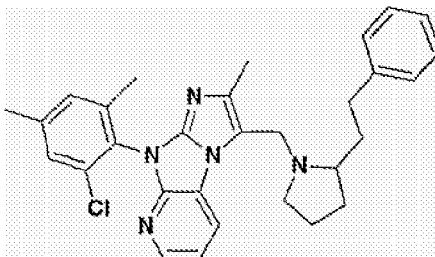
Primjer 274



[8-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-metil-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-metil-piridin-4-ilmetil-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,51$ min, 445.22 (MH^+).

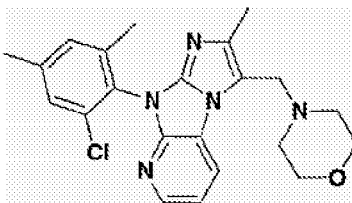
Primjer 275



8-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-metil-3-(2-fenetil-pirolidin-1-ilmetil)-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,66$ min, 498.27 (MH^+).

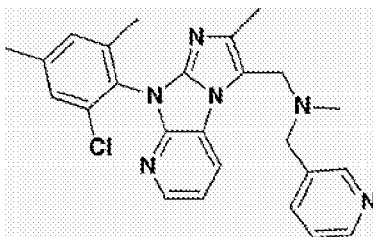
Primjer 276



8-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-metil-3-morfolin-4-ilmetil-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,35$ min, 410.25 (MH^+).

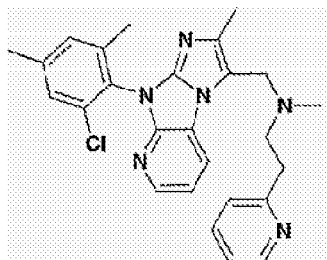
Primjer 277



[8-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-metil-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-metil-piridin-3-ilmetil-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,34$ min, 445.22 (MH^+).

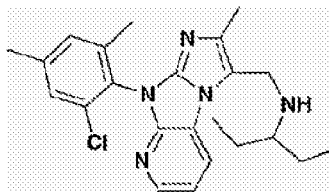
Primjer 278



[8-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-metil-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-metil-(2-piridin-2-il-etil)-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,37$ min, 459.20 (MH^+).

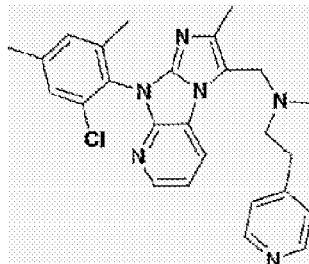
Primjer 279



[8-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-metil-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-(1-etil-propil)-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,44$ min, 410.30 (MH⁺).

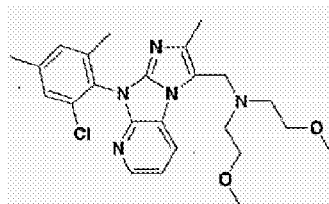
Primjer 280



[8-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-metil-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-metil-(2-piridin-4-il-etil)-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,30$ min, 459.26 (MH⁺).

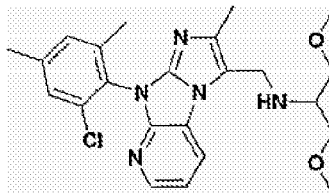
Primjer 281



[8-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-metil-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-bis-(2-metoksi-etil)-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,46$ min, 456.27 (MH⁺).

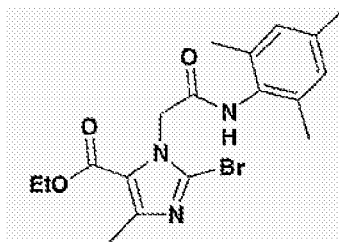
Primjer 282



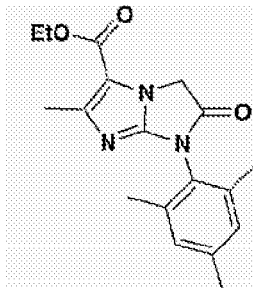
[8-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-metil-8H-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-(2-metoksi-1-metoksi metil-etil)-amin, shema 2: (H)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,44$ min, 442.27 (MH⁺).

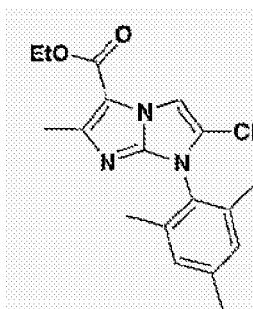
Sljedeći **Međuspojevi 95 - 112** mogu se koristiti za sintezu **Primjera 283 - 300**.

Međuspoj 95**2-Bromo-5-metil-3-[(2,4,6-trimetil-fenilkarbamoil)-metil]-3H-imidazol-4-etil ester karboksilne kiseline, shema 5: (V)**

U otopinu 2-bromo-5-metil-3H-imidazol-4-etil ester karboksilne kiseline (1,00 g, 4,291 mmol) i 2-bromo-N-(2,4,6-trimetil-fenil)-acetamida (1,209 g, 4,720 mmol) u smjesi toluena (16 mL) i acetona (8 mL) dodaje se diazabicikloundekan (0,71 mL, 4,720 mmol). Dobivena otopina se miješa na sobnoj temperaturi 24 h. Metanol (10 mL) se dodaje kako bi se rastopio nastali talog, a potom slijedi dodavanje silika gela (25 g). Otapalo se ukloni pod sniženim tlakom do suhoće, a ostatak se stavi u stupac napunjen silika gelom. Izdvajanje produkta se izvodi kromato*-grafijom na stupcu (heksani - etil acetat 4:1 do 1:2). Prinos – 0,736 g (42%). ¹H NMR (DMSO d-6, 500 MHz) δ 9.52 (s, 1H), 6.86 (s, 2H), 5.15 (šir. s, 2H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.11 (s, 6H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H); LC/MS: *t_R* = 1,46 min., MS: [M+H] = 408.

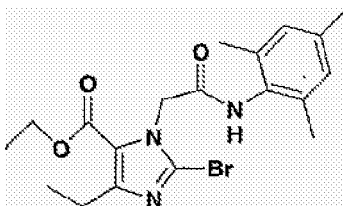
Međuspoj 96**2-Metil-6-okso-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-etil ester karboksilne kiseline, shema 5: (W)**

Suspenzija 2-bromo-5-metil-3-[(2,4,6-trimetil-fenilkarbamoil)-metil]-3H-imidazol-4-etil estera karboksilne kiseline (17,4 mg, 0,038 mmol) i srebrnog karbonata (11,6 mg, 0,042 mmol) u sulfolanu (0,5 mL) se grije na 150°C tijekom 4 h. Dobivena reakcijska smjesa se ohladi do sobne temperature i filtrira kroz kratku podlošku celite-a. Konačno pročišćavanje se izvodi preparativnom HPLC obratne faze, čime se dobiva traženi produkt u vidu bijele krutine. Prinos - 12,2 mg (73%). ¹H NMR (DMSO d-6, 500 MHz) δ 7.04 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 4.26 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.06 (s, 6H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS: *t_R* = 1,75 min., MS: [M+H] = 328.

Međuspoj 97**6-Kloro-2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-etil ester karboksilne kiseline, shema 6: (AA)**

Otopina 3-etoksikarbonil-2-metil-6-okso-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazolij trifluoroacetata (22,2 mg, 0,050 mmol) u fosfornom oksikloridu (1 mL) se grije na 150 °C tijekom 48 h. Višak fosfornog oksiklorida se ukloni pod sniženim tlakom, ostatak se otopi u zasićenoj vodenoj otopini natrijevog bikarbonata (20 mL) i ekstrahira s etil acetatom (5x20 mL). Pomiješani organski ekstrakti se osuše s MgSO₄. Otapalo se ukloni pod sniženim tlakom i sirovi produkt se osuši pod vakuumom preko noći. Prinos – 23,3 mg (99%). LC/MS: *t_R* = 1,93 min., MS: [M+H] = 346.

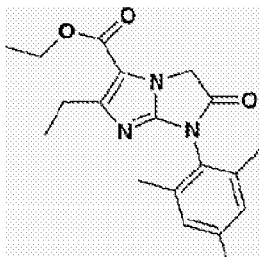
Međuspoj 98



2-Bromo-5-etil-3-[(2,4,6-trimetilfenilkarbamoil)metil]-3H-imidazol-4-etil ester karboksilne kiseline, shema 5: (V)

5 Pripravljeno kako je opisano gore za međuspoj 95. MS: m/e 422 (M+H)⁺.

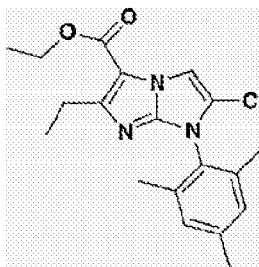
Međuspoj 99



10 **2-Etil-6-okso-7-(2,4,6-trimetilfenil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-etil ester karboksilne kiseline, shema 5: (W)**

Pripravljeno kako je opisano gore za međuspoj 96. MS: m/e 342 (M+H)⁺.

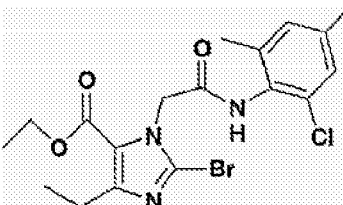
Međuspoj 100



15 **6-Kloro-2-etil-7-(2,4,6-trimetilfenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-etil ester karboksilne kiseline, shema 6: (AA)**

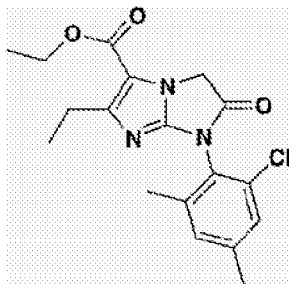
Pripravljeno kako je opisano gore za međuspoj 97. MS: m/e 360 (M+H)⁺.

Međuspoj 101



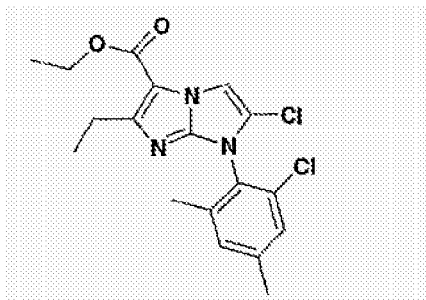
25 **2-Bromo-3-[(2-kloro-4,6-dimetilfenilkarbamoil)-metil]-5-etil-3H-imidazol-4-etil ester karboksilne kiseline, shema 5: (V)**

Pripravljeno kako je opisano gore za međuspoj 95. MS: m/e 442 (M+H)⁺.

Međuspoj 102

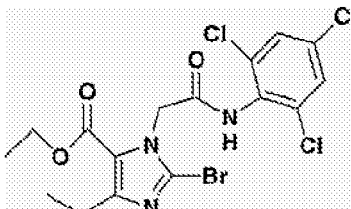
7-(2-Kloro-4,6-dimetilfenil)-2-etil-6-okso-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-etil ester karboksilne kiseline, shema 5: (W)

Pripravljeno kako je opisano gore za međuspoj 96. MS: m/e 362 (M+H)⁺.

Međuspoj 103

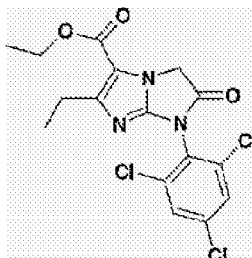
6-Kloro-7-(2-kloro-4,6-dimetilfenil)-2-etil-7H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-etil ester karboksilne kiseline, shema 6: (AA)

Pripravljeno kako je opisano gore za međuspoj 97. MS: m/e 380 (M+H)⁺.

Međuspoj 104

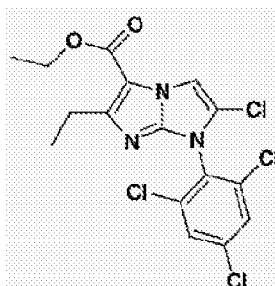
2-Bromo-5-etil-3-[(2,4,6-triklorofenilkarbamoyl)-metil]-3H-imidazol-4-etil ester karboksilne kiseline, shema 5: (V)

Pripravljeno kako je opisano gore za međuspoj 95. MS: m/c 482 (M+H)⁺.

Međuspoj 105

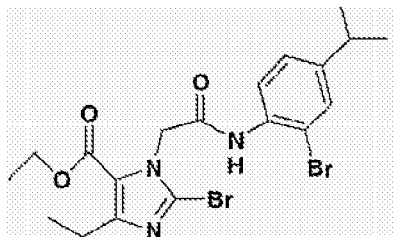
2-Etil-6-okso-7-(2,4,6-triklorofenil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-etil ester karboksilne kiseline, shema 5: (W)

Pripravljeno kako je opisano gore za međuspoj 96. MS: m/e 402 (M+H)⁺.

Međuspoj 106

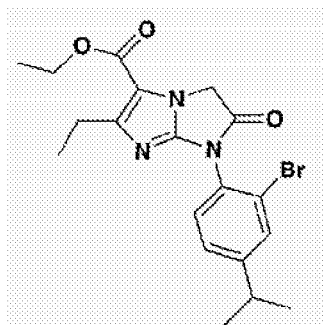
6-Kloro-2-etil-7-(2,4,6-triklorofenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-etil ester karboksilne kiseline, shema 6: (AA)

5 Pripravljeno kako je opisano gore za međuspoj 97. MS: m/e 420 (M+H)⁺.

Međuspoj 107

10 **2-Bromo-5-etil-3-[(2-bromo-4-izopropilfenilkarbamoyl)-metil]-3H-imidazol-4-etil ester karboksilne kiseline, shema 5: (V)**

Pripravljeno kako je opisano gore za međuspoj 95. MS: m/e 500 (M+H)⁺.

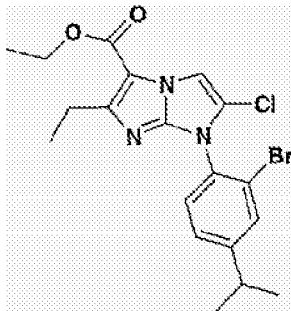
Međuspoj 108

15

2-Etil-6-okso-7-(2-bromo-4-izopropilfenil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-etil ester karboksilne kiseline, shema 5: (W)

Pripravljeno kako je opisano gore za međuspoj 96. MS: m/e 420 (M+H)⁺.

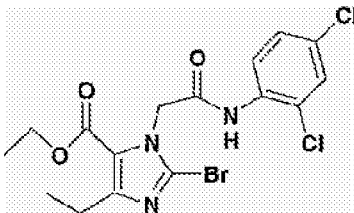
20

Međuspoj 109

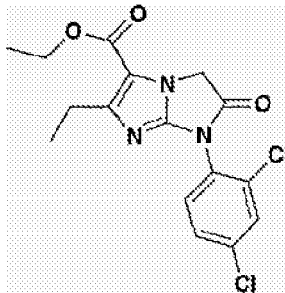
6-Kloro-2-etil-7-(2-bromo-4-izopropilfenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-etil ester karboksilne kiseline, shema 6: (AA)

25

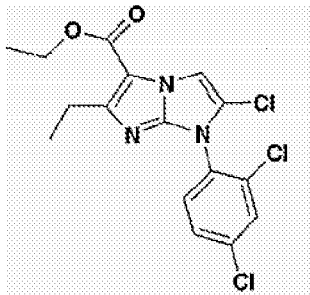
Pripravljeno kako je opisano gore za međuspoj 97. MS: m/e 438 (M+H)⁺.

Međuspoj 110**2-Bromo-3-[(2,4-diklorofenilkarbamoyl)-metil]-5-etil-3H-imidazol-4-etil ester karboksilne kiseline, shema 5: (V)**

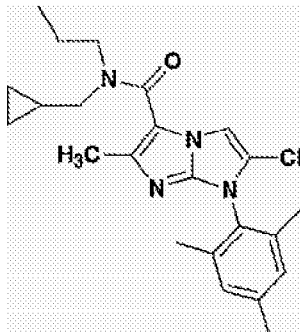
5 Pripravljeno kako je opisano gore za međuspoj 95. MS: m/e 448 (M+H)⁺.

Međuspoj 111**7-(2,4-Diklorofenil)-2-etil-6-okso-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-etil ester karboksilne kiseline, shema 5: (W)**

10 Pripravljeno kako je opisano gore za međuspoj 96. MS: m/e 368 (M+H)⁺.

Međuspoj 112**6-Kloro-7-(2,4-diklorofenil)-2-etil-7H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-etil ester karboksilne kiseline, shema 6: (AA)**

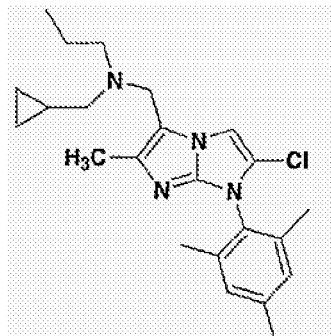
15 Pripravljeno kako je opisano gore za međuspoj 97. MS: m/e 386 (M+H)⁺.

Primjer 283**6-Kloro-2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ciklopropilmetil-propil-amid karboksilne kiseline, shema 6: (BB)**

25 U otopinu N-ciklopropilmetilpropilamina (0,22 mL, 1,530 mmol) u toluenu (1,5 mL) na 0°C dodaje se 2,0M otopine trimetilaluminija u toluenu (0,77 mL, 1,530 mmol). Bistra otopina se zagrije do sobne temperature i miješa 1 h. Otopina 6-kloro-2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-etil estera karboksilne kiseline (32,2 mg, 0,098 mmol) u toluenu (1,0 mL) dodaje se na 0°C putem kanule. Reakcijska smjesa se grije na 80 °C tijekom 2h. Otopina

Rochelle-ove soli (2,0 mL) pažljivo se dodaje na 0°C i smjesa se snažno miješa 30 min. Sirovi produkt se ekstrahira s etilacetatom. Pomiješani organski ekstrakti se osuše s MgSO₄. Otopalo se ukloni pod sniženim tlakom i sirovi produkt se pročisti preparativnom HPLC povratne faze. Prinos – 21,3 mg (42%). ¹H NMR (CD₃CN, 500 MHz) δ 7.69 (s, 1H), 7.16 (s, 2H), 3.59 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.39 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.05 (s, 6H), 1.68 (sektet, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.11 (m, 1H), 0.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.60 (m, 2H), 0.23 (m, 2H); LC/MS: *t_R* = 1,71 min., MS: [M+H] = 413.

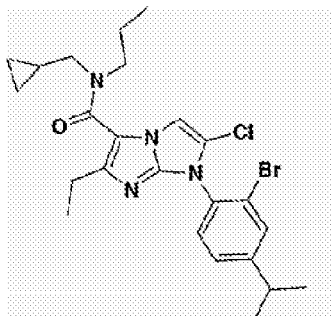
Primjer 284



[6-Kloro-2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ilmetil]-ciklopropilmetil-propil-amin, shema 6: (DD)

U otopina 3-(ciklopropilmetil-propil-karbamoil)-2-metil-6-okso-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazola (31,7 mg, 0,077 mmol) u toluenu (3 mL) dodaje se 65 %-tna otopina Red-Al u toluenu (0,12 mL, 0,384 mmol). Reakcijska smjesa se miješa na sobnoj temperaturi 14 h. Otopina Rochelle-ove soli (2,0 mL) se pažljivo doda na 0°C i smjesa se snažno miješa 30 min. Sirovi produkt se ekstrahira s etilacetatom. Pomiješani organski ekstrakti se osuše s Na₂SO₄. Otopalo se ukloni pod sniženim tlakom i sirovi produkt se pročisti preparativnom HPLC povratne faze. Prinos - 25,2 mg (64%). ¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz) δ 8.09 (s, 1H), 7.19 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.31 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.24 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.06 (s, 6H), 1.24 (m, 3H), 1.05 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.85 - 0.82 (m, 2H), 0.50 (m, 2H); LC/MS: *t_R* = 1,43 min., MS: [M+H] = 399.

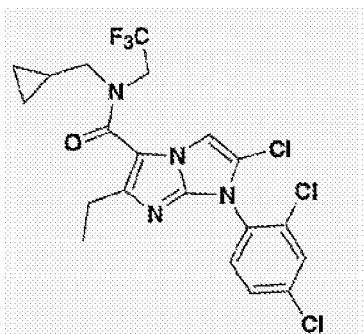
Primjer 285



6-Kloro-2-etil-7-(2-bromo-4-izopropilfenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-N-ciklopropilmetil-N-propilamid karboksilne kiseline, shema 6: (BB)

Pripravljeno kako je opisano za Primjer 283. IR(film): 1615cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.57 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 3.60 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.39 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.95 (m, 1H), 2.66 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.88 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.54 (m, 2H), 0.17 (m, 2H). MS: *m/e* 505 (M+H)⁺.

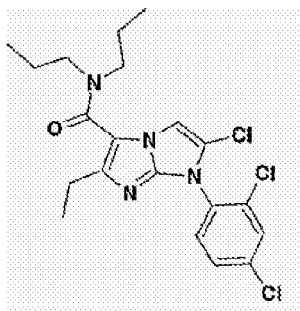
Primjer 286



6-Kloro-2-etil-7-(2,4-diklorofenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-N-ciklopropilmetil-N-(2,2,2-trifluoroetil)amid karboksilne kiseline, shema 6: (BB)

Pripravljeno kako je opisano za Primjer 283. IR(film): 1630 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.60 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 4.41 (q, J = 9.1 Hz, 2H), 3.52 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.66 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.23 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.94 (m, 1H), 0.60 (m, 2H), 0.16 (m, 2H). MS: m/e 493 (M+H)⁺.

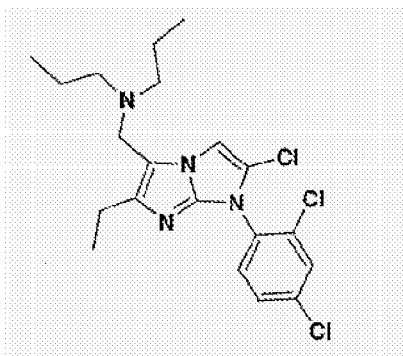
Primjer 287



6-Kloro-2-etil-7-(2,4-diklorofenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-N,N-dipropilamid karboksilne kiseline, shema 6: (BB)

Pripravljeno kako je opisano za Primjer 283. IR(film): 1615 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.59 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 3.47 (t, J = 7.1 Hz, 4H), 2.65 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.62 (m, 4H), 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.87 (t, J = 7.1 Hz, 6H). MS: m/e 441 (M+H)⁺.

Primjer 288

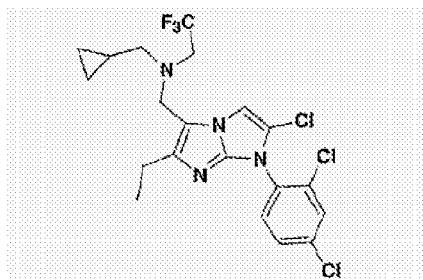


3-[(N,N-Dipropilamino)metil]-6-kloro-2-etil-7-(2,4-diklorofenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol, shema 6: (DD)

Pripravljeno kako je opisano za Primjer 284.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.98 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.70 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.00 (q, J = 7.6 Hz, 4H), 2.55 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.68 (m, 4H), 1.12 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.89 (t, J = 7.6 Hz, 6H). MS: m/e 427 (M+H)⁺.

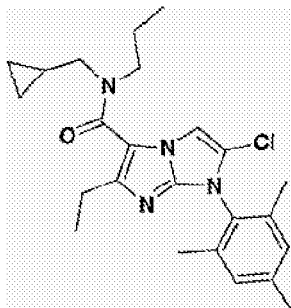
Primjer 289



3-[(N-Ciklopropilmetil-N-(2,2,2-trifluoroetil)amino)metil]-6-kloro-2-etil-7-(2,4-diklorofenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol, shema 6: (DD)

Pripravljeno kako je opisano za Primjer 284. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.62 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.26 (q, $J = 9.6$ Hz, 2H), 2.69 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.57 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.47 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 1.26 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 0.86 (m, 1H), 0.59 (m, 2H), 0.12 (m, 2H). MS: m/e 479 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

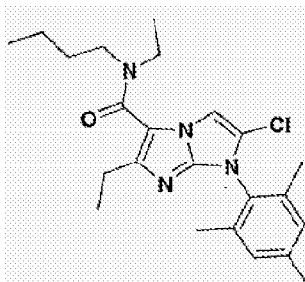
Primjer 290



6-Kloro-2-etil-7-(2,4,6-trimetilfenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-N-ciklopropilmetil-N-propilamid karboksilne kiseline, shema 6: (BB)

Pripravljeno kako je opisano za Primjer 283. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.26 (s, 1H), 6.98 (s, 2H), 3.60 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.39 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.65 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.01 (s, 6H), 1.64 (m, 3H), 1.22 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 0.88 (m, 3H), 0.54 (m, 2H), 0.16 (q, $J = 4.6, 6.1$ Hz, 2H). MS: m/e : 427 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

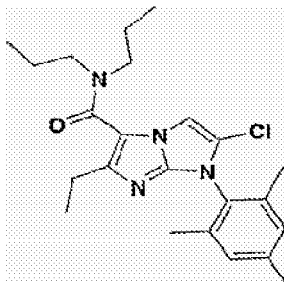
Primjer 291



6-Kloro-2-etil-7-(2,4,6-trimetilfenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-N-butil-N-etilamid karboksilne kiseline, shema 6: (BB)

Pripravljeno kako je opisano za Primjer 283. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.26 (s, 1H), 6.98 (s, 2H), 3.53 (m, 4H), 2.65 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.01 (s, 6H), 1.58 (m, 4H), 1.25 (m, 6H), 0.87 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). MS: m/e : 415 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

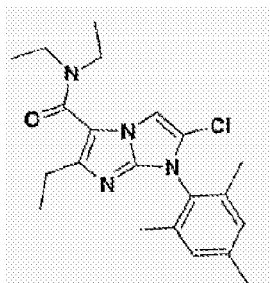
Primjer 292



6-Kloro-2-etil-7-(2,4,6-trimetilfenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-N,N-dipropilamid karboksilne kiseline, shema 6: (BB)

Pripravljeno kako je opisano za Primjer 283. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.29 (s, 1H), 7.02 (s, 2H), 3.50 (t, $J = 7.1$ Hz, 4H), 2.69 (q, $J = 7.1, 7.6$ Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.05 (s, 6H), 1.64 (m, 4H), 1.26 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 0.91 (preklapajući d, $J = 7.1, 7.6$ Hz, 6H). MS: m/e : 415 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

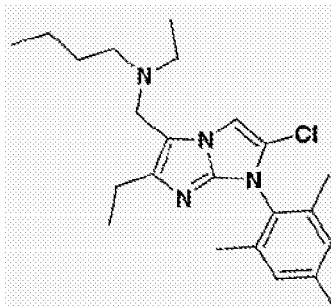
Primjer 293



6-Kloro-2-etil-7-(2,4,6-trimetilfenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-N,N-diethylamid karboksilne kiseline, shema 6: (BB)

Pripravljeno kako je opisano za Primjer 283. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.28 (s, 1H), 6.98 (s, 2H), 3.56 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 2.65 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.01 (s, 6H), 1.21 (m, 9H). MS: m/e : 387 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

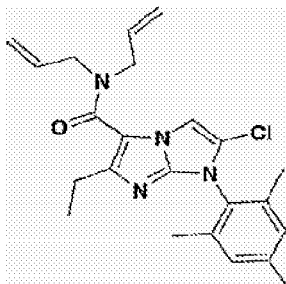
Primjer 294



3-[(N-Butil-N-etilamino)metil]-6-kloro-2-etil-7-(2,4,6-trimetilfenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol, shema 6: (DD)

Pripravljeno kako je opisano za Primjer 284. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.99 (s, 1H), 7.11 (s, 2H), 4.54 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H), 3.09 (m, 4H), 2.59 (q, $J = 7.58$ Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.93 (s, 6H), 1.61 (m, 2H), 1.29 (m, 6H), 1.13 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 0.89 (dd, $J = 7.1, 7.6$ Hz, 3H). MS: m/e : 401 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

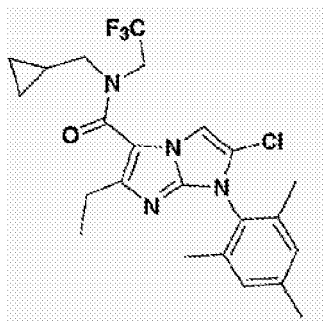
Primjer 295



6-Kloro-2-etil-7-(2,4,6-trimetilfenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-N,N-dialilamid karboksilne kiseline, shema 6: (BB)

Pripravljeno kako je opisano za Primjer 283. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.20 (s, 1H), 6.93 (s, 2H), 5.77 (m, 2H), 5.17 (m, 4H), 4.07 (d, $J = 6.1$ Hz, 4H), 2.62 (dd, $J = 7.1, 7.6$ Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.96 (s, 6H), 1.17 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H). MS: m/e : 411 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

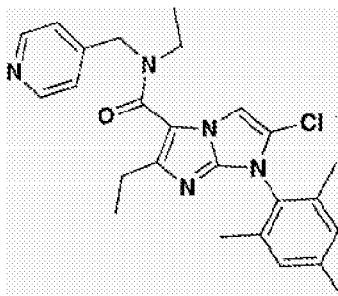
Primjer 296



6-Kloro-2-etil-7-(2,4,6-trimetilfenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-N-ciklopropilmetil-N-(2,2,2-trifluoroetil)amid karboksilne kiseline, shema 6: (BB)

Pripravljeno kako je opisano za Primjer 283. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.27 (s, 1H), 6.99 (s, 2H), 4.41 (q, $J = 9.1$ Hz, 2H), 3.53 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.66 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.01 (s, 6H), 1.22 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 0.93 (m, 1H), 0.59 (m, 2H), 0.15 (dd, $J = 4.6, 6.1$ Hz, 2H). MS: m/e : 467 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

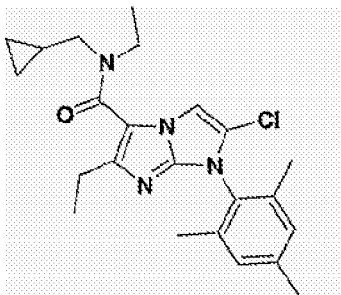
Primjer 297



6-Kloro-2-etil-7-(2,4,6-trimetilfenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-N-etil-N-(piridin-4-il)metilamid karboksilne kiseline, shema 6: (BB)

Pripravljeno kako je opisano za Primjer 283. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.58 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 6.98 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 3.54 (dd, $J = 7.1, 7.6$ Hz, 2H), 2.68 (dd, $J = 7.1, 7.6$ Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.01 (s, 6H), 1.21 (m, 6H). MS: m/e : 450 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

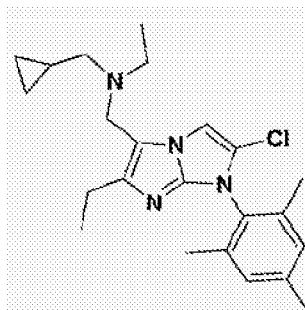
Primjer 298



6-Kloro-2-etil-7-(2,4,6-trimetilfenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-N-ciklopropilmetil-N-etilamid karboksilne kiseline, shema 6: (BB)

Pripravljeno kako je opisano za Primjer 283. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.27 (s, 1H), 6.97 (s, 2H), 3.69 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.40 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.65 (dd, $J = 7.1, 7.6$ Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.01 (s, 6H), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 1.03 (m, 1H), 0.55 (m, 2H), 0.18 (dd, $J = 5.1, 5.6$ Hz, 2H). MS: m/e : 413 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

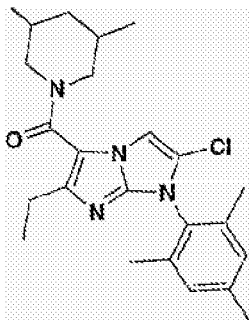
Primjer 299



3-[(N-Ciklopropilmetil-N-etilamino)metil]-6-kloro-2-etil-7-(2,4,6-trimetilfenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol, shema 6: (DD)

Pripravljeno kako je opisano za Primjer 284. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.92 (s, 1H), 7.02 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.10 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.97 (s, 6H), 1.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.13 (m, 1H), 0.86 (m, 2H), 0.46 (m, 2H). MS: m/e : 399 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Primjer 300

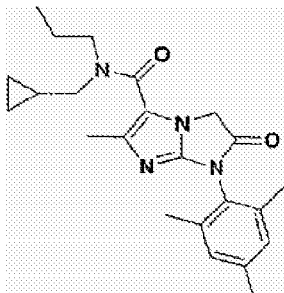


6-Kloro-2-etil-7-(2,4,6-trimetilfenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-(3,5-dimetilpiperidin-1-il)amid karboksilne kiseline, shema 6: (BB)

Pripravljeno kako je opisano za Primjer 283. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.18 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 4.12 (m, 2H), 2.57 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.36 (t, $J = 11.6, 12.6$ Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.94 (s, 6H), 1.70 (m, 4H), 1.14 (t, $J = 7.1, 7.6$ Hz, 3H), 0.84 (d, $J = 6.6$ Hz, 4H), 0.78 (m, 2H). MS: m/e : 427 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Međuspojevi 95 i 96 se koriste za sintezu Primjera 301.

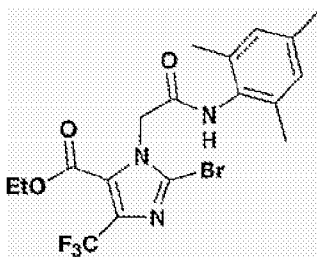
Primjer 301



2-Metil-6-okso-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ciklopropilmetil-propil-amid karboksilne kiseline, shema 7: (LL)

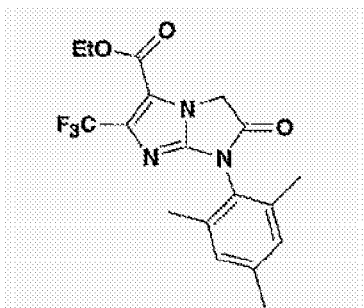
U otopinu N-ciklopropilmetilpropilamina (0,22 mL, 1,530 mmol) u toluenu (1,5 mL) na 0°C dodaje se 2,0M otopine trimetilaluminija u toluenu (0,77 mL, 1,530 mmol). Bistra otopina se zagrije do sobne temperature i miješa tijekom 1 h. Otopina 6-kloro-2-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-etil estera karboksilne kiseline (20,0 mg, 0,058 mmol) u toluenu (1,5 mL) se dodaje na 0°C putem kanule. Reakcijska smjesa se zagrije na 80 °C 2h. Otopina Rochelle-ove soli (2,0 mL) doda se pažljivo na 0 °C i smjesa se snažno miješa 30 min. Sirovi produkt se ekstrahira s etil acetatom. Pomiješani organski ekstrakti se osuše s MgSO₄. Otapalo se ukloni pod sniženim tlakom i sirovi produkt se pročisti preparativnom HPLC povratne faze. Prinos – 3,6 mg (12%). ¹H NMR (CD₃CN, 500 MHz) δ 7.07 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 3.57 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.37 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.14 (s, 6H), 1.65 (sektet, J = 7.3 Hz, 2H), 1.08 (m, 1H), 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.56 (m, 2H), 0.21 (m, 2H); LC/MS: *t_R* = 1,67 min., MS: [M+H] = 395.

Sljedeći **Međuspoj 113 - 115** mogu se koristiti za sintezu **Primjera 302 i 303**.

Međuspoj 113

2-Bromo-5-trifluorometil-3-[(2,4,6-trimetil-fenilkarbamoi)-metil]-3H-imidazol-4-etil ester karboksilne kiseline, shema 5: (V)

U otopinu 2-bromo-5-trifluorometil-3H-imidazol-4-etil estera karboksilne kiseline (3,00 g, 10,45 mmol) i 2-bromo-N-(2,4,6-trimetil-fenil)-acetamida (2,94 g, 11,50 mmol) u smjesi toluena (16 mL) i acetona (8 mL) dodaje se DBU (1,72 mL, 11,50 mmol). Dobivena otopina se miješa na sobnoj temperaturi tijekom 5 dana. Metanol (10 mL) se dodaje kako bi se rastopio nastali talog, nakon čega slijedi dodavanje silika gela (25 g). Otapalo se ukloni pod sniženim tlakom do suhoće, a ostatak se stavi u stupac napunjen silika gelom. Izdvajanje produkta se izvodi kromatografijom na stupcu (heksani-etil acetat 4:1). Prinos - 4,25 g (88%). LC/MS: *t_R* = 1,62 min., MS: [M+H] = 462.

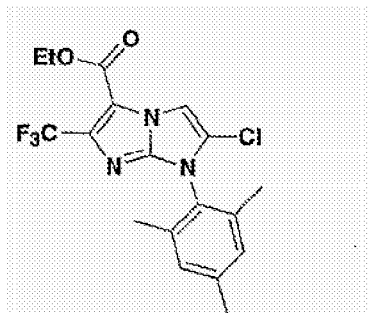
Međuspoj 114

2-Bromo-5-trifluorometil-3-[(2,4,6-trimetil-fenilkarbamoi)-metil]-3H-imidazol-4-etil ester karboksilne kiseline, shema 5: (W)

Suspenzija 2-bromo-5-trifluorometil-3-[(2,4,6-trimetil-fenilkarbamoi)-metil]-3H-imidazol-4-etil estera karboksilne kiseline (20,12 g, 0,044 mmol) i srebrnog triflata (11,87 g, 0,046 mol) u sulfolanu (200 mL) se grije na 150°C tijekom 6 h. Dobivena reakcijska smjesa se ohladi do sobne temperature i filtrira kroz kratki filter od celite-a. Konačno

pročišćavanje se izvodi preparativnom HPLC povratne faze, čime se dobiva traženi produkt u vidu žućkaste krutine. Prinos - 5,24 g (24%). LC/MS: $t_R = 1,89$ min., MS: $[M+H] = 382$.

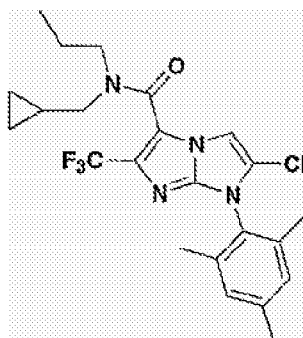
Međuspoj 115



6-Kloro-2-trifluorometil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-karboksilna kiselina etil ester, shema 6: (AA)

Otopina 6-okso-2-trifluorometil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-etil estera karboksilne kiseline (3,04 g, 6,137 mmol) u fosfornom oksikloridu (70 mL) se grije na 150°C tijekom 72 h. Prekomjerni fosforni oksiklorid se ukloni pod sniženim tlakom, ostatak se otopi u zasićenoj vodenoj otopini natrijevog bikarbonata (100 mL) i ekstrahira s etil acetatom (5x50 mL). Pomiješani organski ekstrakti se osuše s $MgSO_4$. Otapalo se ukloni pod sniženim tlakom i sirovi produkt se osuši pod vakuum pumpom preko noći. Prinos - 1,192 g (38%). LC/MS: $t_R = 2,17$ min., MS: $[M+H] = 400$.

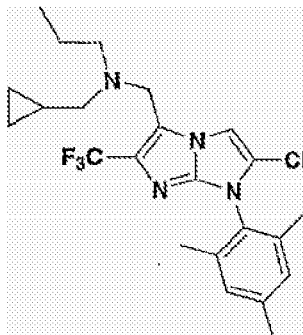
Primjer 302



6-Kloro-2-trifluorometil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ciklopropilmetil-propil-amid karboksilne kiseline, shema 6: (BB)

U otopinu N-ciklopropilmetilpropilamina (0,22 mL, 1,530 mmol) u toluenu (1,5 mL) na 0°C dodaje se 2,0M otopina trimetilaluminija u toluenu (0,77 mL, 1,530 mmol). Bistra otopina se zagrije do sobne temperature i miješa 1 h. Otopina 6-kloro-2-trifluoro-metil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-etil estera karboksilne kiseline (37,7 mg, 0,094 mmol) u toluenu (1,0 mL) dodaje se na 0°C putem kanule. Reakcijska smjesa se grije na 80°C 2h. Otopina Rochelle-ove soli (2,0 mL) pažljivo se doda na 0°C i smjesa se snažno miješa 30 min. Sirovi produkt se ekstrahira s etil acetatom. Pomiješani organski ekstrakti se osuše s $MgSO_4$. Otapalo se ukloni pod sniženim tlakom i sirovi produkt se pročisti preparativnom HPLC povratne faze. Prinos - 39,5 mg (90%). LC/MS: $t_R = 1,93$ min., MS: $[M+H] = 467$.

Primjer 303



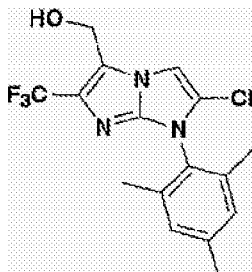
[6-Kloro-2-trifluorometil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ilmetil]-ciklopropilmetil-propil-amin, shema 6: (DD)

Otopini 6-kloro-2-trifluorometil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ciklopropilmetil-propil-amida karboksilne kiseline (27,2 mg, 0,058 mmol) u toluenu (3 mL) dodaje se 65% otopina Red-Al u toluenu (0,10 mL, 0,320 mmol). Reakcijska smjesa se grije na 80°C 2h. Otopina Rochelle-ove soli (2,0 mL) pažljivo se doda na 0°C i smjesa se snažno miješa 30 min. Sirovi produkt se ekstrahira s etil acetatom. Pomiješani organski ekstrakti se osuše s $MgSO_4$. Otapalo se ukloni pod sniženim tlakom i sirovi produkt se pročisti preparativnom HPLC povratne faze. Prinos - 3,5 mg (12%). LC/MS: $t_R = 1,93$ min., MS: $[M+H] = 467$.

mmol). Reakcijska smjesa se miješa na sobnoj temperaturi tijekom 14 h. Otopina Rochelle-ove soli (2,0 mL) pažljivo se doda na 0°C i smjesa se snažno miješa 30 min. Sirovi produkt se ekstrahira s etil acetatom. Pomiješani organski ekstrakti se osuše s Na₂SO₄. Otapalo se ukloni pod sniženim tlakom i sirovi produkt se pročisti preparativnom HPLC povratne faze. Prinos – 12,8 mg (39%). LC/MS: t_R = 1,77 min., MS: [M+H] = 453.

Sljedeći **Međuspojivi 116 i 117** mogu se koristiti za sintezu **Primjera 303 - 347**.

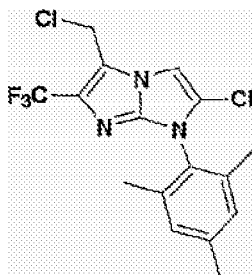
Međuspoj 116



[6-Kloro-2-trifluorometil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-il]-metanol, shema 6: (CC)

U otopinu 6-kloro-2-trifluorometil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-etil estera karboksilne kiseline (978,3 mg, 1,904 mmol) u tetrahidrofuranu (100 mL) na 0°C dodaje se 1,0M otopina litij aluminij hidrida u tetrahidrofuranu (5,71 mL, 5,71 mmol). Dobivena otopina se miješa na 0°C 10 min. Dodaje se aceton (5 mL) i otopina se dodaje putem kanule u snažno miješanu ledeno hladnu otopinu Rochelle-ove soli (100 mL). Produkt se ekstrahira s etil acetatom (5x50 mL) i pomiješani organski ekstrakti se osuše preko bezvodnog Na₂SO₄. Otapalo se ukloni *in vacuo* i sirova smjesa se podvrgne kromatografiji na kratkom silika gel stupcu (heksani - etil acetat 4:1), čime se dobiva traženi produkt (614,8 mg, 90%), koji je bio čist po LC-MS-u. LC/MS: t_R = 1,25 min., MS: [M+H] = 358.

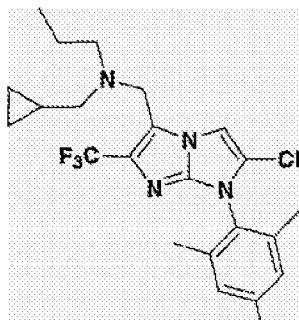
Međuspoj 117



2-Kloro-5-klorometil-6-trifluorometil-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-1H-imidazo[1,2-a]imidazol

Otopina [6-kloro-2-trifluorometil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-il]-metanola (614,8 mg, 1,718 mmol) i tionil klorida (1,25 mL) u diklormetanu se miješa na 0 °C 15 min. Tionil klorid i otapalo se uklone *in vacuo*, a ostatak se osuši pod visokim vakuumom, čime se dobiva traženi produkt u vidu žute krutine (646,3 mg, 100%). LC/MS: t_R = 1,46 min., MS: [MH-Cl+OMe] = 373.

Primjer 303

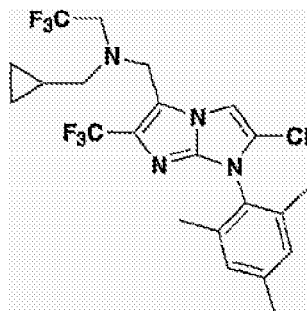


[6-Kloro-2-trifluorometil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ilmetil]-ciklopropilmetil-propil-amin, shema 6: (DD)

U otopinu amina (6,1 mg, 0,054 mmol) i Hunig-ove baze (0,05 mL) u acetonitrilu (0,5 mL) na sobnoj temperaturi polagano se dodaje otopina 2-kloro-5-klorometil-6-trifluorometil-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-1H-imidazo[1,2-a]imidazola (10,0 mg, 0,027 mmol) u aceto-nitrilu (0,5 mL). Reakcijska smjesa se miješa preko noći. Konačno pročišćavanje se

izvodi preparativnom HPLC povratne faze, čime se dobiva traženi produkt u vidu bezbojnog ulja. Prinos - 9,9 mg (65%). LC/MS: $t_R = 1,77$ min., MS: $[M+H] = 453$.

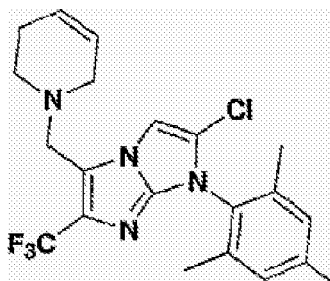
Primjer 304



[6-Kloro-2-trifluorometil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ilmetil]-ciklopropilmetil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amin, shema 6: (DD)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,31$ min., MS: $[M+H] = 494$.

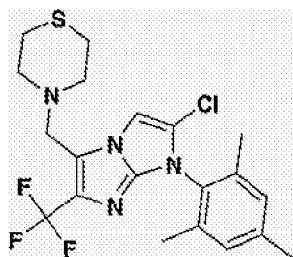
Primjer 305



2-Kloro-5-(3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilmetil)-6-trifluorometil-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-1H-imidazo[1,2-a]imidazol, shema 6: (DD)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,59$ min., MS: $[M+H] = 423$.

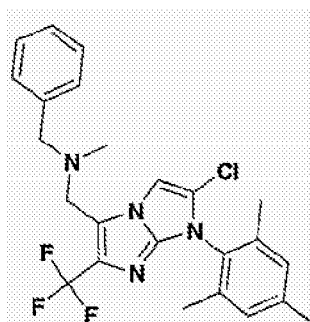
Primjer 306



2-Kloro-5-tiomorfolin-4-ilmetil-6-trifluorometil-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-1H-imidazo[1,2-a]imidazol, shema 6: (DD)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,63$ min., MS: $[M+H] = 443$.

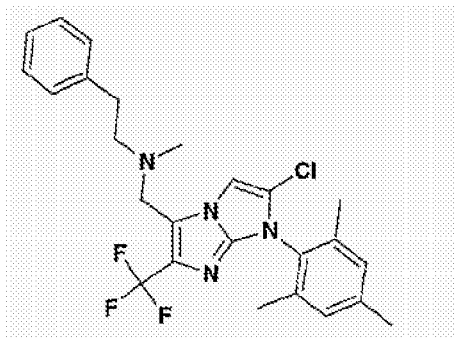
Primjer 307



Benzil-[6-kloro-2-trifluorometil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ilmetil]-metil-amin, shema 6: (DD)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,73$ min., MS: $[M+H] = 461$.

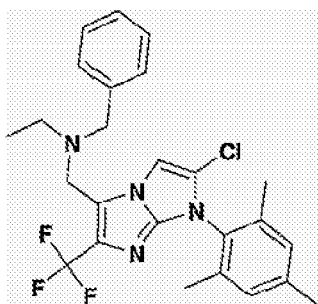
Primjer 308



[6-Kloro-2-trifluorometil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ilmetil]-metil-fenetil-amin, shema 6: (DD)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,76$ min., MS: $[M+H] = 475$.

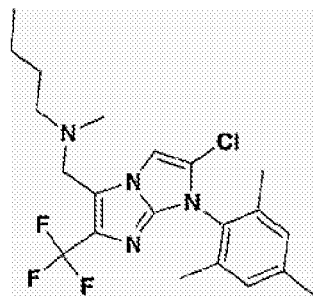
Primjer 309



Benzil-[6-kloro-2-trifluorometil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ilmetil]-etil-amin, shema 6: (DD)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,77$ min., MS: $[M+H] = 475$.

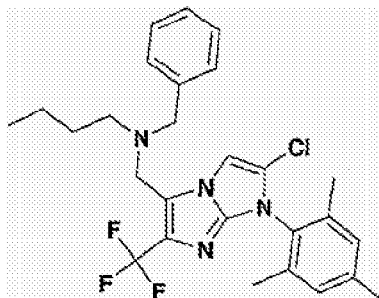
Primjer 310



Butil-[6-kloro-2-trifluorometil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ilmetil]-metil-amin, shema 6: (DD)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,62$ min., MS: $[M+H] = 427$.

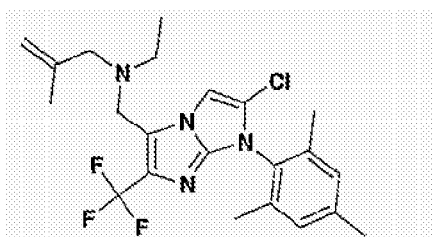
Primjer 311



Benzil-butyl-[6-kloro-2-trifluorometil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ilmetil]-amin, shema 6: (DD)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,92$ min., MS: $[M+H] = 503$.

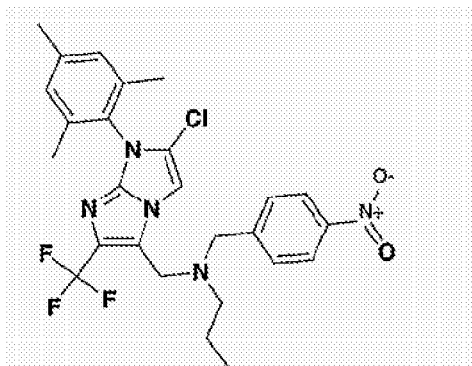
Primjer 312



[6-Kloro-2-trifluorometil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ilmetil]-etil-(2-metil-alil)-amin, shema 6: (DD)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,70$ min., MS: $[M+H] = 439$.

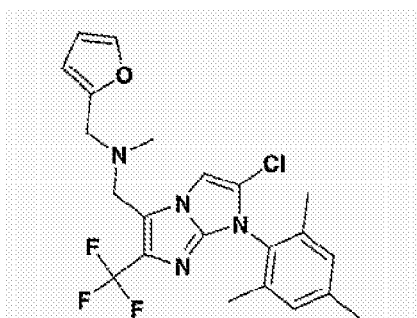
Primjer 313



[6-Kloro-2-trifluorometil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ilmetil]-(4-nitro-benzil)-propil-amin, shema 6: (DD)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,16$ min., MS: $[M+H] = 534$.

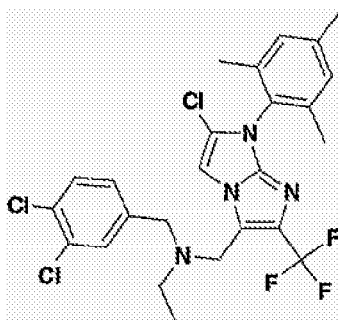
Primjer 314



[6-Kloro-2-trifluorometil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ilmetil]-furan-2-ilmetil-metil-amin, shema 6: (DD)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,67$ min., MS: $[M+H] = 451$.

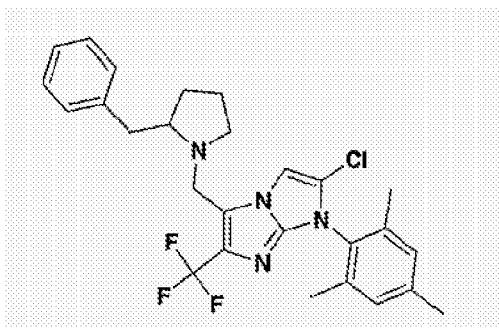
Primjer 315



- 5 **[6-Kloro-2-trifluorometil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ilmetil]-(3,4-dikloro-benzil)-etil-amin, shema 6: (DD)**

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,14$ min., MS: $[M+H]$ 543.

Primjer 316



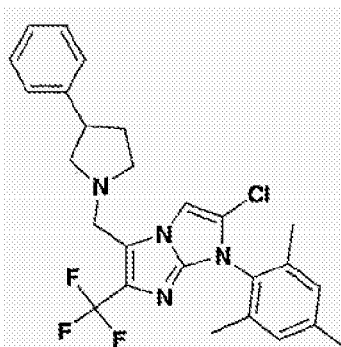
10

- 15 **5-(2-Benzil-pirolidin-1-ilmetil)-2-kloro-6-trifluorometil-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-1H-imidazo[1,2-a]imidazol, shema 6: (DD)**

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,80$ min., MS: $[M+H] = 501$.

15

Primjer 317

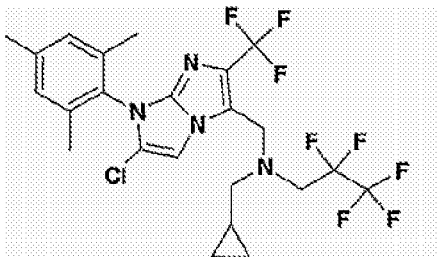


20

- 2-Kloro-5-(3-fenil-pirolidin-1-ilmetil)-6-trifluorometil-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-1H-imidazo[1,2-a]imidazol, shema 6: (DD)**

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,78$ min., MS: $[M+H] = 487$.

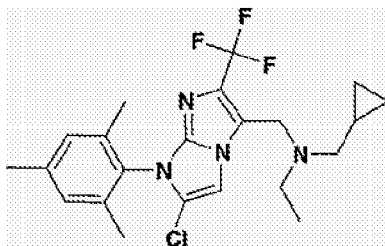
Primjer 318



6-Kloro-2-trifluorometil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ilmetil]-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-amin, shema 6: (DD)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,38$ min., MS: $[M+H] = 543$.

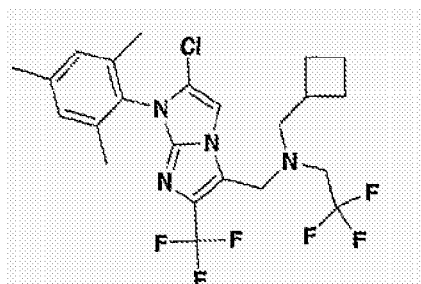
Primjer 319



[6-Kloro-2-trifluorometil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ilmetil]-ciklopropilmetil-etil-amin, shema 6: (DD)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,64$ min., MS: $[M+H] = 439$.

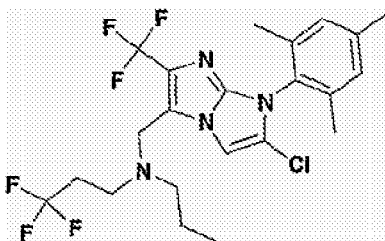
Primjer 320



[6-Kloro-2-trifluorometil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ilmetil]-ciklobutilmetil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amin, shema 6: (DD)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,40$ min., MS: $[M+H] = 507$.

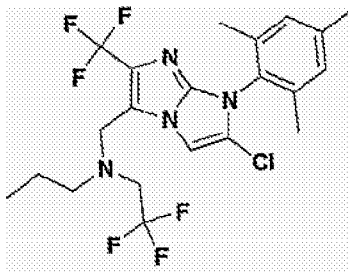
Primjer 321



[6-Kloro-2-trifluorometil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ilmetil]-propil-(3,3,3-trifluoro-propil)-amin, shema 6: (DD)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,02$ min., MS: $[M+H] = 495$.

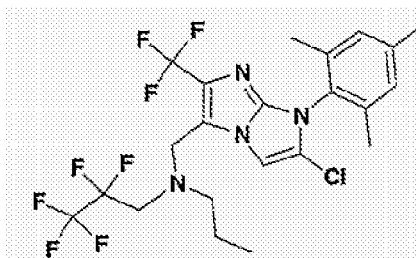
Primjer 322



[6-Kloro-2-trifluorometil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ilmetil]-propil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amin, shema 6: (DD)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,29$ min., MS: $[M+H] = 481$.

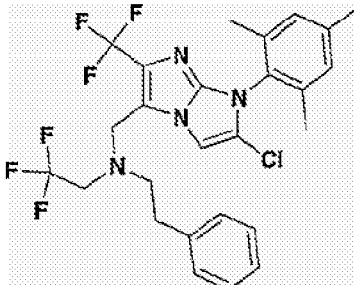
Primjer 323



[6-Kloro-2-trifluorometil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ilmetil]-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-propil-amin, shema 6: (DD)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,38$ min., MS: $[M+H] = 531$.

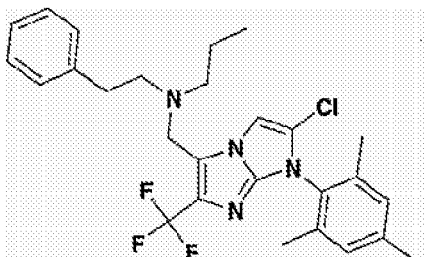
Primjer 324



[6-Kloro-2-trifluorometil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ilmetil]-fenetil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amin, shema 6: (DD)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,32$ min., MS: $[M+H] = 543$.

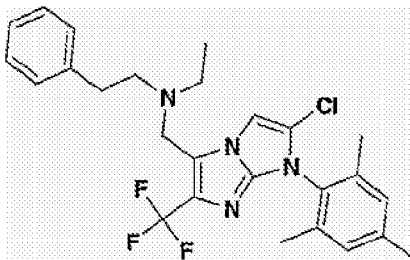
Primjer 325



[6-Kloro-2-trifluorometil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ilmetil]-fenetil-propil-amin, shema 6: (DD)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,85$ min., MS: $[M+H] = 503$.

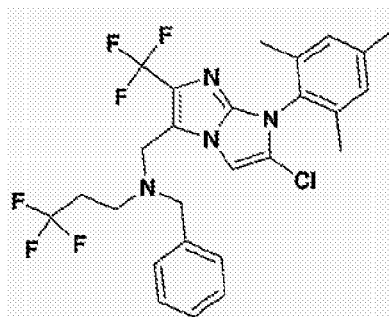
Primjer 326



[6-Kloro-2-trifluorometil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ilmetil]-etil-fenetil-amin, shema 6: (DD)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,79$ min., MS: $[M+H] = 489$.

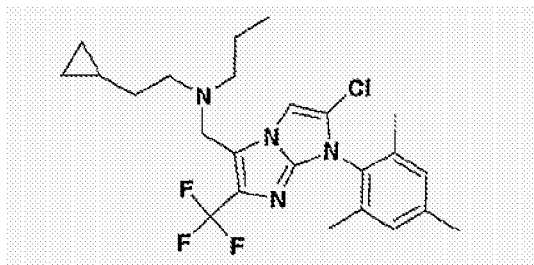
Primjer 327



Benzil-[6-kloro-2-trifluorometil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ilmetil]-(3,3,3-trifluoro-propil)-amin, shema 6: (DD)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,34$ min., MS: $[M+H] = 543$.

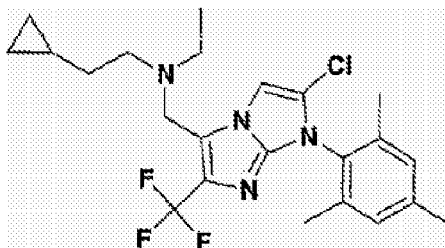
Primjer 328



[6-Kloro-2-trifluorometil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ilmetil]-(2-ciklopropil-etil)-propil-amin, shema 6: (DD)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,76$ min., MS: $[M+H] = 467$.

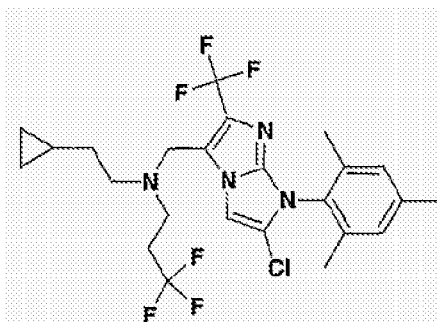
Primjer 329



[6-Kloro-2-trifluorometil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ilmetil]-(2-ciklopropil-etil)-etil-amin, shema 6: (DD)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,71$ min., MS: $[M+H] = 453$.

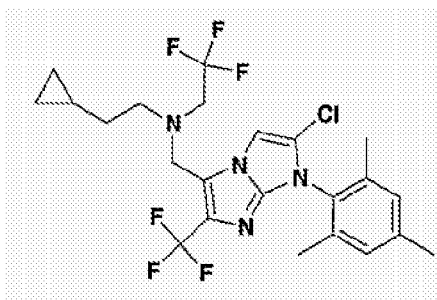
Primjer 330



[6-Kloro-2-trifluorometil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ilmetil]-(2-ciklopropil-etil)-(3,3,3-trifluoro-propil)-amin, shema 6: (DD)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,15$ min., MS: $[M+H] = 521$.

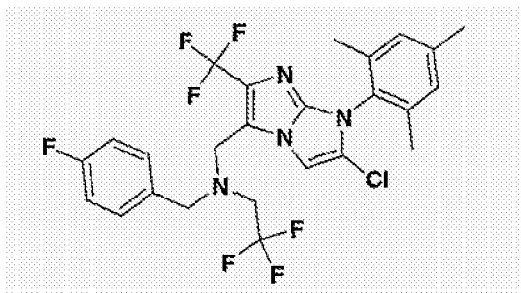
Primjer 331



[6-Kloro-2-trifluorometil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ilmetil]-(2-ciklopropil-etil)-(2,2,2-trifluoro-etil)-amin, shema 6: (DD)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,01$ min., MS: $[M+H] = 507$.

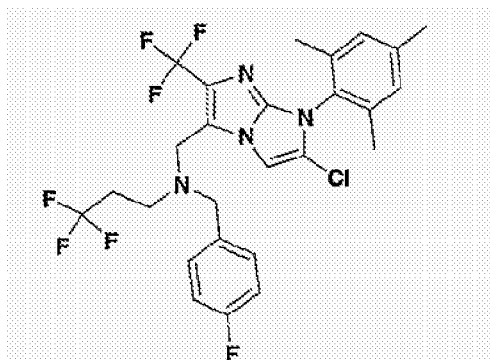
Primjer 332



[6-Kloro-2-trifluorometil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ilmetil]-(4-fluoro-benzil)-(2,2,2-trifluoro-etil)-amin, shema 6: (DD)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,33$ min., MS: $[M+H] = 547$.

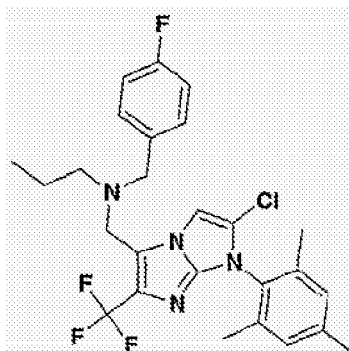
Primjer 333



[6-Kloro-2-trifluorometil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ilmetil]-(4-fluoro-benzil)-(3,3,3-trifluoro-propil)-amin, shema 6: (DD)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,33$ min., MS: $[M+H] = 561$.

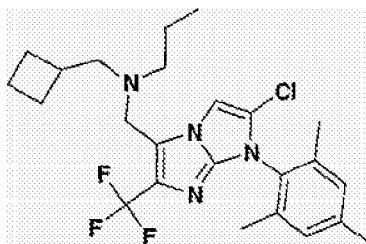
Primjer 334



[6-Kloro-2-trifluorometil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ilmetil]-(4-fluoro-benzil)-propil-amin, shema 6: (DD)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,91$ min., MS: $[M+H] = 507$.

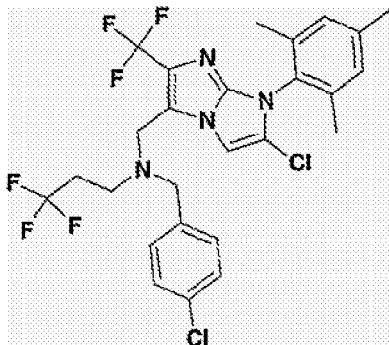
Primjer 335



[6-Kloro-2-trifluorometil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ilmetil]-ciklobutilmetil-propil-amin, shema 6: (DD)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,75$ min., MS: $[M+H] = 467$.

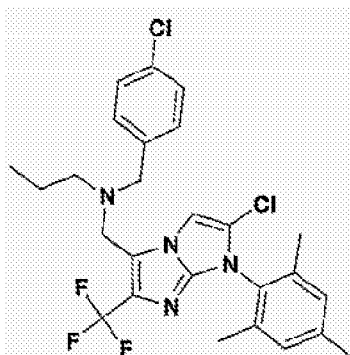
Primjer 336



(4-Kloro-benzil)-[6-kloro-2-trifluorometil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ilmetil]-(3,3,3-trifluoro-propil)-amin, shema 6: (DD)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,42$ min., MS: $[M+H] = 577$.

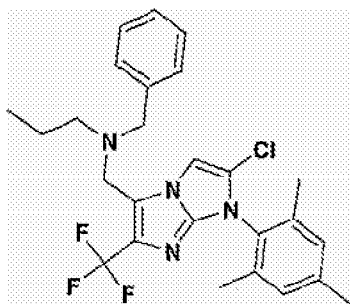
Primjer 337



(4-Kloro-benzil)-[6-kloro-2-trifluorometil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ilmetil]-propil-amin, shema 6: (DD)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,05$ min., MS: $[M+H] = 523$.

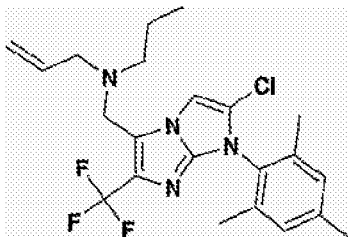
Primjer 338



Benzil-[6-kloro-2-trifluorometil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ilmetil]-propil-amin, shema 6: (DD)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,86$ min., MS: $[M+H] = 489$.

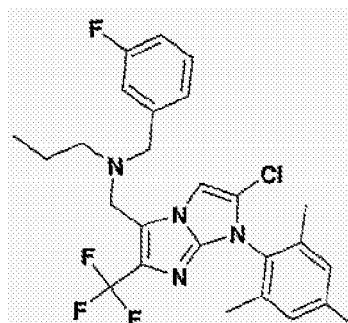
Primjer 339



Alil-[6-kloro-2-trifluorometil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ilmetil]-propil-amin, shema 6: (DD)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,67$ min., MS: $[M+H] = 539$.

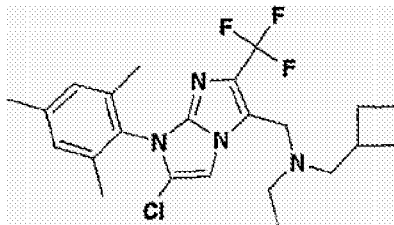
Primjer 340



[6-Kloro-2-trifluorometil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ilmetil]-(3-fluoro-benzil)-propil-amin, shema 6: (DD)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,99$ min., MS: $[M+H] = 507$.

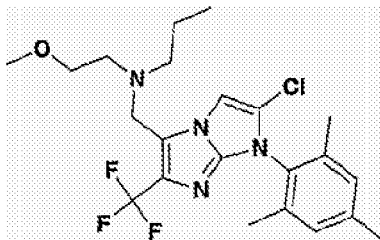
Primjer 341



[6-Kloro-2-trifluorometil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ilmetil]-ciklobutilmetil-etil-amin, shema 6: (DD)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,72$ min., MS: $[M+H] = 453$.

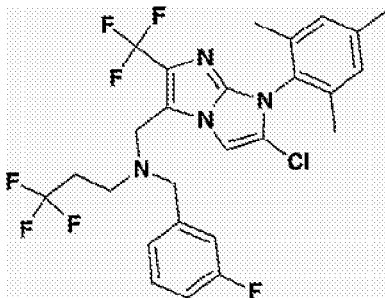
Primjer 342



[6-Kloro-2-trifluorometil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ilmetil]-(2-metoksi-etil)-propil-amin, shema 6: (DD)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,68$ min., MS: $[M+H] = 457$.

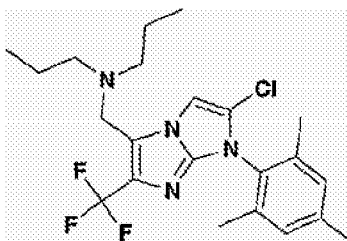
Primjer 343



[6-Kloro-2-trifluorometil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ilmetil]-(3-fluoro-benzil)-(3,3,3-trifluoro-propil)-amin, shema 6: (DD)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 2,32$ min., MS: $[M+H] = 561$.

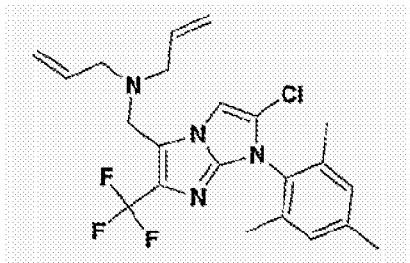
Primjer 344



[6-Kloro-2-trifluorometil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ilmetil]-dipropil-amin, shema 6: (DD)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,68$ min., MS: $[M+H] = 441$.

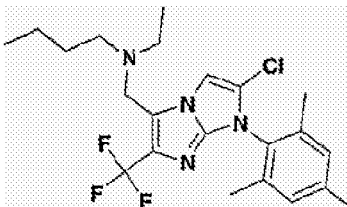
Primjer 345



Dialil-[6-kloro-2-trifluorometil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ilmetil]-amin, shema 6: (DD)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,70$ min., MS: $[M+H] = 437$.

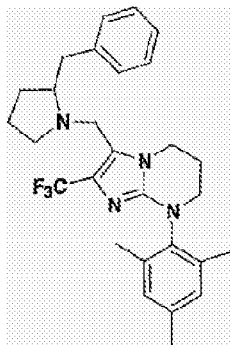
Primjer 346



Butil-[6-kloro-2-trifluorometil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-7H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ilmetil]-etil-amin, shema 6: (DD)

Pripravljeno kako je opisano za gornji primjer. LC/MS: $t_R = 1,71$ min., MS: $[M+H] = 441$.

Primjer 347



3-(2-Benzil-pirolidin-1-ilmetil)-2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin, shema 7: (KK)

LC/MS: $t_R = 1,7$ min., MS: $[M+H] = 483$.

Sljedeće soli amin hidroklorida su međuspojevi koji se koriste u mnogim od gore navedenih primjera:

Međuspoj 118

2-Ciklopropiletilamin hidroklorid

Otopina od 1M borana u tetrahidrofuranu (250 mL, 2 ekviv.) koja je bila ohadana do 0°C dodaje se u ciklopropilacetonitril (10,00 g, 123,3 mmola) na 0°C pod dušikom. Miješana smjesa se grije na refluksu 12 sati, ohladi do 0°C i zatim pažljivo puguši s metanolom (50 mL). Smjesa se grije na refluksu 2 sati i zatim, nakon ponovnog hlađenja na 0°C, tretira s otopinom t-butilpirokarbonata (37,67 g, 1,4 ekviv.) u metilen kloridu (25 mL). Dobivena smjesa se miješa na sobnoj temperaturi preko noći i zatim ispari, ostatak se razdijeli između etil acetata i vode. Organski dio se ispere vodom, slanom otopinom, osuši preko magnezijevog sulfata i ispari, čime se dobiva sirovi Boc-zaštićeni amin. Ta tvar se otopi u metilen kloridu (25 mL) i tretira s 4M klorovodika u dioksanu (77 mL, 2,5 ekviv.). Smjesa se miješa na sobnoj temperaturi preko noći i zatim ispari. Dobivena bijela krutina se triturira s eterom i produkt se prikupi filtracijom, ispere s eterom i osuši *in vacuo* (12,72 g, 85%). $^1\text{H-NMR } \delta$ (CDCl_3) 0.14 (m, 2H), 0.52 (m, 2H), 0.75 (m, 1H), 1.66 (q, 2H), 3.09 (m, 2H), 8.27 (br, 3H).

Međuspoj 119

3,3,3-N-hidroksisukcinimid aktivni ester trifluoroctene kiseline, shema 8: (MM)

Miješana otopina 3,3,3-trifluoroctene kiseline (9,7 mL, 110 mmola) i N-hidroksisukcinimida (13,92 g, 1,1 ekviv.) u metilen kloridu (100 mL) na 0°C se tretira s EDC hidrokloridom (21,08 g, 1 ekviv.). Smjesa se pusti zagrijati do sobne temperature. Nakon miješanja preko noći, otapalo se ispari, a ostatak razdijeli između etil acetata i vode. Organska faza se ispere sa slanom otopinom, osuši preko magnezijevog sulfata i ispari, čime se dobiva sirovi aktivni ester, koji se koristi bez daljnjeg pročišćavanja (22,78 g, 92%). $^1\text{H-NMR } \delta$ (CDCl_3) 2.86 (s, 4H), 3.51 (q, 2H).

Međuspoj 120

Ciklopropilmetil-3,3,3-trifluoropropil-amin hidroklorid, shema 8: (OO)

Miješana otopina 3,3,3-N-hidroksisukcinimid aktivnog estera trifluoroctene kiseline (12,98 g, 57,65 mmola) u metilen kloridu (80 mL) na 0°C se tretira s ciklopropilmetilaminom (5,0 mL, 1 ekviv.). Smjesa se miješa na sobnoj temperaturi 14 sati i zatim ispari. Ostatak se razdijeli između etil acetata i vode. Organ-ska faza se ispere vodom, slanom otopinom, osuši preko magnezijevog sulfata i ispari, čime se dobiva sirovi amid. Ta tvar se suši pod visokim vakuumom nekoliko sati, a zatim se, pod atmosferom dušika na 0°C, pažljivo tretira s 1M otopinom borana u tetrahidrofuranu (173 mL, 3 ekviv.). Smjesa se grije na refluksu 14 sati i zatim ponovno ohladi na 0°C. Metanol (50 mL) se dodaje vrlo pažljivo kako bi se izbjeglo pretjerano pjenjenje i smjesa se grije na refluksu tijekom 5 sati. Nakon ponovnog hlađenja na 0°C, dodaje se otopina t-butilpirokarbonata (17,62 g, 1,4 ekviv.) u metilen kloridu (25 mL). Dobivena smjesa se miješa na sobnoj temperaturi preko noći i zatim ispari, ostatak se razdijeli između etil acetata i vode. Organski dio se ispere vodom, slanom otopinom, osuši preko magnezijevog sulfata i ispari, čime se dobiva sirovi Boc-zaštićeni amin. Ta tvar se otopi u metilen kloridu (25 mL) i tretira s 4M klorovodika u dioksanu (36 mL, 2,5 ekviv.). Smjesa se miješa na sobnoj temperaturi preko noći i zatim ispari. Dobivena bijela krutina se triturira s eterom i produkt se prikupi filtracijom, ispere s eterom i osuši *in vacuo* (10,10 g, 86%). $^1\text{H-NMR } \delta$ (D_2O) 0.36 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 1.07 (m, 1H), 2.72 (m, 2H), 2.99 (d, 2H), 3.89 (t, 2H).

Na sličan su način pripremljeni:

Međuspoj 121**2-Ciklopropiletil-3,3,3-trifluoropropil-amin hidroklorid,****shema 8: (OO)**¹H-NMR δ (D₂O) 0.14 (m, 2H), 0.52 (m, 2H), 0.74 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 3.20 (t, 2H), 3.38 (t, 2H).**Međuspoj 122****n-Propil-3,3,3-trifluoropropil-amin hidroklorid,****shema 8: (OO)**¹H-NMR δ (D₂O) 0.98 (t, 3H), 1.71 (q, 2H), 2.72 (m, 2H), 3.06 (t, 2H), 3.36 (t, 2H).**Međuspoj 123****Benzil-3,3,3-trifluoropropil-amin hidroklorid,****shema 8: (OO)**¹H-NMR δ (D₂O) 2.73 (m, 2H), 3.40 (t, 2H), 4.31 (s, 2H), 7.51 (šir. s, 5H).**Međuspoj 124****p-Fluoro-benzil-3,3,3-trifluoropropil-amin hidroklorid,****shema 8: (OO)**¹H-NMR δ (D₂O) 2.73 (m, 2H), 3.38 (t, 2H), 4.28 (s, 2H), 7.23 (ABq, 2H), 7.51 (ABq, 2H).**Međuspoj 125****p-Kloro-benzil-3,3,3-trifluoropropil-amin hidroklorid,****shema 8: (OO)**¹H-NMR δ (D₂O) 2.72 (m, 2H), 3.39 (t, 2H), 4.29 (s, 2H), 7.49 (q, 4H).**Međuspoj 126****m-Fluoro-benzil-3,3,3-trifluoropropil-amin hidroklorid,****shema 8: (OO)**¹H-NMR δ (D₂O) 2.73 (m, 2H), 3.41 (t, 2H), 4.39 (s, 2H), 7.30 (m, 3H), 7.66 (m, 1H).**Međuspoj 127****2-Feniletil-3,3,3-trifluoropropil-amin hidroklorid,****shema 8: (OO)**¹H-NMR δ (D₂O) 2.73 (m, 2H), 3.07 (t, 2H), 3.40 (m, 4H), 7.42 (m, 5H).**Međuspoj 128****Benzil-2,2,2-trifluoroetil-amin hidroklorid,****shema 8: (OO)**

Miješana otopina benzilamina (5,0 mL, 45,77 mmola) i trietil-amina (6,4 mL, 1 ekviv.) u metilen kloridu (50 mL) na 0 °C tre-tira se s trifluorocetenim anhidridom (6,5 mL, 1 ekviv.), u kapljicama 10 minuta. Nakon 2 sata, otapala se ispare, a ostatak se razdijeli između etil acetata i 2% fosforne kiseline. Organska faza se ispere vodom i slanom otopinom, osuši preko magnezijevog sulfata i ispari. Sirovi amid se ohladi na 0°C pod dušikom i tretira s ledeno hladnim 1M boran-tetrahidrofuran kompleksom (137 mL, 3 ekviv.). Reakcijska smjesa se grije na refluksu tijekom 14 sati i zatim ohladi na 0°C. Pažljivo se do-daje metanol (50 mL), a kada uglavnom prestane nastajanje mjehura, smjesa se grije na refluksu 5 sati. Nakon hlađenja do sobne temperature, miješana smjesa se tretira s otopinom t-butilpirokarbonata (14,00 g, 1,4 ekviv.) u metilen kloridu (25 mL). Nakon neprekidnog miješanja preko noći na sobnoj temperaturi, smjesa se ispari, a ostatak razdijeli između etil acetata i vode. Organska faza se ispere s još vode i slanom otopinom, osuši preko magnezijevog sulfata i ispari. Ostatak u metilen kloridu (25 mL) se tretira s 4M hidrogen klorida u dioksanu (69 mL, 1,5 ekviv.), a reakcija se miješa na sobnoj temperaturi preko noći. Isparavanjem se dobiva polukrutina koja se trituriira s eterom. Dobiveni bijeli kruti produkt se prikupi filtracijom, ispere s eterom i osuši *in vacuo* (9,28 g, 90%). ¹H-NMR δ(D₂O) 3.97 (q, 2H), 4.07 (s, 2H), 7.52 (s, 5H).

Na sličan su način pripravljeni:

Međuspoj 129**Ciklopropilmetil-2,2,2-trifluoroetil-amin hidroklorid,****shema 8: (OO)**¹H-NMR δ (D₂O) 0.39 (m, 2H), 0.72 (q, 2H), 1.08 (m, 1H), 3.11 (d, 2H), 4.00 (q, 2H).**Međuspoj 130****Ciklobutilmetil-2,2,2-trifluoroetil-amin hidroklorid,****shema 8: (OO)**¹H-NMR δ (D₂O) 1.75 - 2.02 (m, 4H), 2.12 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 3.24 (d, 2H), 3.93 (q, 2H).

Meduspoj 131**2-Ciklopropiletil-2,2,2-trifluoroetil-amin hidroklorid,****shema 8: (OO)**¹H-NMR δ (D₂O) 0.14 (m, 2H), 0.53 (m, 2H), 0.76 (m, 1H), 1.64 (q, 2H), 3.30 (t, 2H), 3.98 (q, 2H).**Meduspoj 132****n-Propil-2,2,2-trifluoroetil-amin hidroklorid,****shema 8: (OO)**¹H-NMR δ (D₂O) 1.00 (t, 3H), 1.76 (m, 2H), 3.17 (t, 2H), 3.97 (q, 2H).**Meduspoj 133****p-Fluorobenzil-2,2,2-trifluoroetil-amin hidroklorid,****shema 8: (OO)**¹H-NMR δ (D₂O) 3.98 (q, 2H), 4.40 (s, 2H), 7.24 (t, 2H), 7.53 (m, 2H).**Meduspoj 134****m-Fluorobenzil-2,2,2-trifluoroetil-amin hidroklorid,****shema 8: (OO)**¹H-NMR δ (D₂O) 3.97 (q, 2H), 4.39 (s, 2H), 7.30 (m, 3H), 7.66 (m, 1H).**Meduspoj 135****p-Klorobenzil-2,2,2-trifluoroetil-amin hidroklorid,****shema 8: (OO)**¹H-NMR δ (D₂O) 3.98 (q, 2H), 4.39 (s, 2H), 7.50 (m, 4H).**Meduspoj 136****2-Feniletil-2,2,2-trifluoroetil-amin hidroklorid,****shema 8: (OO)**¹H-NMR δ (D₂O) 3.10 (t, 2H), 3.49 (t, 2H), 4.00 (q, 2H), 7.41 (m, 5H).**Meduspoj 137****Ciklopropilmetil-2,2,3,3,3-pentafluoropropil-amin hidroklorid,****shema 8: (OO)**¹H-NMR δ (D₂O) 0.41 (m, 2H), 0.72 (m, 2H), 1.21 (m, 1H), 3.14 (d, 2H), 4.06 (t, 2H).**Meduspoj 138****n-Propil-2,2,3,3,3-pentafluoropropil-amin hidroklorid,****shema 8: (OO)**¹H-NMR δ (D₂O) 1.00 (t, 3H), 1.78 (m, 2H), 3.20 (t, 2H), 4.05 (t, 2H).**Meduspoj 139****bis-Ciklopropilmetil-amin hidroklorid,****shema 8: (OO)**¹H-NMR δ (D₂O) 0.35 (m, 2H), 0.68 (m, 2H), 1.07 (m, 1H), 2.95 (d, 2H).**Meduspoj 140****Ciklopropilmetil-etil-amin hidroklorid,****shema 8: (OO)**¹H-NMR δ (D₂O) 0.34 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 1.04 (m, 1H), 1.27 (t, 3H), 2.90 (d, 2H), 3.08 (q, 2H).**Meduspoj 141****2-Ciklopropiletil-etil-amin hidroklorid,****shema 8: (OO)**¹H-NMR δ (D₂O) 0.12 (m, 2H), 0.51 (m, 2H), 0.73 (m, 1H), 1.28 (t, 3H), 1.60 (m, 2H), 3.12 (m, 4H).**Meduspoj 142****2-Ciklopropiletil-propil-amin hidroklorid,****shema 8: (OO)**¹H-NMR δ (D₂O) 0.13 (m, 2H), 0.51 (m, 2H), 0.72 (m, 1H), 0.97 (t, 3H), 1.58 (q, 2H), 1.66 (m, 2H), 3.00 (t, 2H), 3.13 (t, 2H).**Meduspoj 143****Ciklobutilmetil-propil-amin hidroklorid,****shema 8: (OO)**¹H-NMR δ (D₂O) 0.95 (t, 3H), 1.60-2.05 (m, 6H), 2.10 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.96 (t, 2H), 3.06 (t, 2H).

Međuspoj 144**Benzil-propil-amin hidroklorid, shema 8: (OO)**¹H-NMR δ (D₂O) 0.96 (t, 3H), 1.71 (m, 2H), 3.04 (t, 2H), 4.23 (s, 2H), 7.50 (m, 5H).5 **Međuspoj 145****3-Piridilmetil-propil-amin hidroklorid, shema 8: (OO)**¹H-NMR δ (D₂O) 0.99 (t, 3H), 1.73 (m, 2H), 3.13 (t, 2H), 4.51 (s, 2H), 8.11 (t, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.87 (d, 1H), 8.95 (s, 1H).10 **Međuspoj 146****2-Piridilmetil-propil-amin hidroklorid, shema 8: (OO)**¹H-NMR δ (D₂O) 0.97 (t, 3H), 1.71 (m, 2H), 3.14 (t, 2H), 4.50 (s, 2H), 7.81 (m, 2H), 8.30 (m, 1H), 8.56 (d, 1H).**Međuspoj 147**15 **4-Piridilmetil-propil-amin hidroklorid, shema 8: (OO)**¹H-NMR δ (D₂O) 1.00 (t, 3H), 1.77 (m, 2H), 3.21 (t, 2H), 4.61 (s, 2H), 8.18 (d, 2H), 8.91 (d, 2H).**Međuspoj 148****p-Fluorobenzil-propil-amin hidroklorid, shema 8: (OO)**20 ¹H-NMR δ (D₂O) 0.96 (t, 3H), 1.73 (m, 2H), 3.03 (t, 2H), 4.22 (s, 2H), 7.22 (t, 2H), 7.51 (m, 2H).**Međuspoj 149****m-Fluorobenzil-propil-amin hidroklorid, shema 8: (OO)**25 ¹H-NMR δ (D₂O) 0.98 (t, 3H), 1.73 (m, 2H), 3.14 (t, 2H), 4.39 (s, 2H), 7.30 (m, 3H), 7.65 (m, 1H).**Međuspoj 150****p-Klorobenzil-propil-amin hidroklorid, shema 8: (OO)**¹H-NMR δ (D₂O) 0.96 (t, 3H), 1.71 (m, 2H), 3.03 (t, 2H), 4.22 (s, 2H), 7.47 (q, 4H).30 **Međuspoj 151****2-Feniletil-propil-amin hidroklorid, shema 8: (OO)**¹H-NMR δ (D₂O) 0.95 (t, 3H), 1.69 (m, 2H), 3.05 (m, 4H), 3.32 (t, 2H), 7.37 (m, 5H).**Međuspoj 152**35 **2-Feniletil-etil-amin hidroklorid, shema 8: (OO)**¹H-NMR δ (D₂O) 1.26 (t, 3H), 3.11 (m, 4H), 3.32 (t, 2H), 7.41 (m, 5H).**Međuspoj 153****Alil-propilamin hidroklorid, shema 8: (OO)**

40 Miješana otopina alilamina (10,0 mL, 133,3 mmola) u metilen kloridu (80 mL) na 0°C se tretira s propionskim anhidridom (8,54 mL, 0,5 ekviv. v.), u kapljicama 10 minuta. Nakon 2 sata, otapala se ispare, a ostatak razdjeli između etil acetata i 2% fosforne kiseline. Organska faza se ispere sa slanom otopinom, osuši preko magnezijevog sulfata i ispari. Sirovi amid u toluenu (10 mL) se ohladi na 0°C pod dušikom i tretira s 3.33M otopinom Red-Al u toluenu (7,1 mL, 2,5 ekviv.). Nakon miješanja na sobnoj temperaturi 14 sati, smjesa se ohladi na 0 °C i pažljivo poguši s acetonom

45 (12 mL). Reakcija se pusti zagrijati do sobne temperature i zatim se tretira s metanolom (3 mL), a nakon dodatnih 1 sat na sobnoj temperaturi, i otopinom t-butilpirokarbonata (2,87 g, 1,4 ekviv.) u metilen kloridu (5 mL). Nakon 14 sati na sobnoj temperaturi, otapala se ispare, a ostatak razdjeli između etil acetata i 10% vodene limunske kiseline. Organska faza se ispere s još vode i slanom otopinom, osuši preko magnezijevog sulfata i ispari. Ostatak u metilen kloridu (5 mL) se tretira s 4M hidrogen klorida u dioksanu (6 mL, 2,5 ekviv.) i reakcija se miješa na sobnoj temperaturi preko noći.

50 Isparavanjem se dobiva plukrutina koja se tritirira s eterom. Dobiveni bijeli kruti produkt se prikupi filtracijom, ispere s eterom i osuši *in vacuo* (0,760 g, 60%). ¹H-NMR δ (D₂O) 0.97 (t, 3H), 1.70 (m, 2H), 3.01 (t, 2H), 3.66 (d, 2H), 5.50 (t, 2H), 5.91 (m, 1H).

REFERENCE

- 55 Kulagowski, J. J.; Moody, C. J.; Rees, C. W. *Journal of Chemical Society Perkin Transaction I* **1985**, 2725 - 2733.
- Zhou, J.; Oh, L. M.; Bakthavatchalay, R.; PCT WO 98/42706, p. 16.
- Scherz, M. W.; Fialeix, M.; Fischer, J. B.; Reddy, N. L.; Server, A.C.; Sonders, M.S.; Tester, B.C.; Weber, E.; Wong, S.; Keana, J.F.W., *Journal of Medicinal Chemistry* **1990**, 33, 2421 - 2429.
- 60 Anisimova, V. A.; Kuzmenko, T. A.; Spasov, A. A.; Bocharova, I.A.; Orobinskaya, T. A. *Pharmaceutical Chemistry Journal* **1999**, 33, 361 - 365.

Weijnen, J. G.; Koudijs, A.; Schellekens, G.; Engbersen, J. F.; *Journal of Chemical Society Perkin Transaction II* **1992**, 829 - 834.

Cieplik, J.; Machon, Z.; *Farmaco*, **1995**, 50, 131 - 136.

Basha, A.; Lipton, M.; Weinreb, S. M.; *Tetrahedron Letters*, **1977**, 4171.

- 5 Bazant, V.; Capka, M.; Cerny, M.; Chvalousky, V.; Kochloefl, K.; Kraus, M.; Malek, J.; *Tetrahedron Letters*, **1968**, 3303.

CRF₁ Receptor Binding Protocol

- 10 Antagonisti CRF₁ receptora, time što zauzimaju iste receptore, blokiraju dostupnost receptora za CRF, faktora hipotalamusa koji posreduje tjelesne odgovore na fiziološki i psihološki stres. Sljedećim pokusom vezivanja radioliganda ispituje se sposobnost antagonista za vezanje na CRF₁ receptore ocjenjivanjem njihove sposobnosti za natjecanje s vezanjem CRF-a na receptore u staničnoj membrani. Spojevi prema predmetnom izumu prikazani u primjerima 1 - 15 su svi pokazali K_i vrijednosti niže od 75 mikromolara. Vidi Tablicu I.

- 15 *Kultiviranje tkiva i priprava membrane.* IMR-32 stanice se uzgajaju na 37°C u 5% CO₂ kao monosloj u mediju koji se sastoji od MEM-a nadopunjenog s 10% toplinski-deaktiviranim serumom govedeg fetusa, 0,1 mM ne-esencijalnih aminokiselina, 1 mM natrijevog piruvata i 2 mM L-glutamina. Stanice se transfor-miraju izlaganjem 2,5 µM 5'-bromo-2'-deoksiuridinu tijekom 10 dana. Nakon transformacije, stanice se dvaput isperu sa fosfat-puferiranom fiziološkom otopinom i inkubiraju 10 - 15 min. na 4 °C u puferu za homogenizaciju koji se sastoji od 50 mM Tris (pH faktor 7.2), 10 mM MgCl₂ i 2 mM EGTA. Stanice se prenesu sa pločica u polipropilenske epruvete (16 x 100 mm), homogeniziraju i
- 20 centrifugiraju na 32,000 x g 15 min. Peleti se ponovno suspendiraju u puferu za homogenizaciju u puferu i centrifugiraju na 32,000 x g 15 min. Peleti se ponovno suspendiraju u puferu za homogenizaciju, a potom pohrane na -80°C sve do uporabe.

- 25 *Pokusi vezanja radioliganda.* Membrane (150 µg/jamici) se inkubiraju s [¹²⁵I]-oCRF (100 pM) uz povećavanje koncentracija testnog spoja tijekom 100 minuta na 25 °C u cjelokupnom volumenu od 200 µl. Pokusni pufer se sastoji od 50 mM Tris (pH faktor 7.2), 10 mM MgCl₂, 0,5% BSA, 0,005% Triton X-100, 10 µg/mL aprotinina i 10 µg/mL leupeptina. Pokusi se prekinu dodavanjem ledeno hladnog pufera za ispiranje (50 mM Tris, pH faktor 7.4 i 0,2% BSA). Filtriranje preko filtera od staklenih vlakana (Whatman GF/B) koji su prethodno namočeni u 50 mM Tris, pH faktor 7.2
- 30 i 1% BSA se izvodi uporabom Brandel prikupljača stanica. Filteri se isperu s 10 mL ledeno hladnog pufera za ispiranje. Ne-specifično vezanje se definira kao 10 µM oCRF. IC₅₀ vrijednosti za oCRF i testne spojeve su izračunate nelinearnom regresijom uporabom krivulje s jednim mjestom vezanja (engl. *one-site binding curve*) (GraphPad Prism).

Tablica I.

- 35 Ključ A < 10 nM, B < 100 nM, C < 1,000 nM D < 10,000 nM

Primjer broj	K _i (CRF-1R), nM
1	C
2	B
5	B
6	B
7	B
8	B
9	B
10	B
11	C
12	C
13	C
14	C
15	C
16	C
17	C
18	C
19	C
20	C
21	D
22	D
23	D
24	D

25	D
26	D
27	B
28	B
29	C
30	B
31	B
32	B
33	B
34	C
35	D
36	C
37	C
38	D
39	D
40	D
41	C
42	C
43	C
44	B
45	C
46	D
47	C
48	B
49	C
50	B
54	D
55	D
56	D
57	D
58	D
59	B
60	C
61	C
62	C
63	C
64	C
65	C
66	C
67	B
68	C
69	C
70	C
71	B
72	C
73	A
74	B
75	B
76	B
77	B
78	C
79	B
80	C
81	C
82	B
83	B
84	C
85	D

86	C
87	C
88	C
89	C
90	C
91	C
92	C
93	B
94	C
95	B
96	B
97	C
98	C
99	C
100	C
101	C
102	C
103	B
104	C
105	C
106	C
107	C
108	C
109	C
110	C
111	C
112	B
113	B
114	C
115	B
116	C
117	C
118	C
119	C
120	C
121	C
122	C
123	C
124	C
125	C
126	C
127	C
128	C
129	C
130	C
131	B
132	C
133	C
134	C
135	B
136	C
137	C
138	B
139	D
140	C
141	C
142	D
143	D

144	B
145	B
146	B
147	B
148	B
149	C
150	B
151	B
152	B
153	B
154	B
155	B
156	B
157	B
158	B
159	B
160	C
161	C
162	C
163	C
164	C
165	C
166	C
167	C
168	C
169	C
170	C
171	C
172	D
173	D
174	D
175	D
176	D
177	C
178	C
179	C
180	D
181	D
182	D
183	D
184	D
185	D
186	D
187	B
188	B
189	C
190	C
191	C
192	C
193	C
194	C
195	C
196	C
197	C
198	C
199	D
200	D
201	D

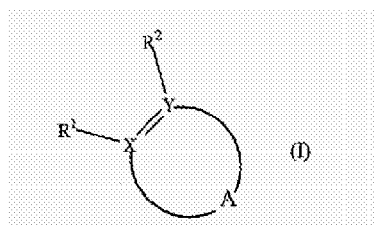
202	D
203	D
204	D
205	D
206	D
207	D
208	D
209	D
210	B
211	B
212	B
213	B
214	B
215	B
216	B
217	B
218	C
219	C
220	C
221	C
222	C
223	C
224	C
225	C
226	C
227	C
228	C
229	C
230	C
231	C
232	C
233	D
234	D
235	D
236	D
237	A
238	A
239	B
240	B
241	B
242	B
243	B
244	B
245	B
246	B
247	B
248	B
249	B
250	C
251	C
252	C
253	A
254	A
255	A
256	A
257	B
258	B
259	B

260	B
261	B
262	B
263	B
264	B
265	B
266	B
267	B
268	B
269	C
270	C
271	C
272	C
273	C
274	D
275	D
276	D
277	D
278	D
279	D
280	D
281	D
282	D
283	B
284	B
285	C
286	A
287	A
288	B
289	B
290	B
291	B
292	B
293	C
294	C
295	C
296	A
297	C
298	A
299	B
300	B
301	C
302	B
303	A
304	A
305	C
306	C
307	C
308	C
309	C
310	C
311	C
312	B
313	C
314	C
315	C
316	C
317	C

318	A
319	A
320	A
321	A
322	A
323	C
324	C
325	B
326	A
327	B
328	B
329	B
330	A
331	A
332	C
333	B
334	B
335	A
336	A
337	B
338	C
339	A
340	C
341	A
342	B
343	B
344	B
345	A
346	B
347	A

PATENTNI ZAHTEJEVI

- 5 1. Spoj prema Formuli (I),



ili farmaceutski prihvatljiva sol ili solvat istog **naznačen time da**

R^1 je H, C_{1-6} alkil, C_{1-6} haloalkil, C_{1-6} alkoksi, C_{1-6} tioalkil, cijano, halo, C_{3-7} cikloalkil, $-C_{1-6}$ alkenil- C_{3-7} cikloalkil, C_{2-6} alkenil ili C_{3-6} alkinil;

R^2 je $C(D)NR^3R^4$, D' - $D''(R^3)(R^4)$ ili $CH_2N R^3R^4$ D' je CH_2 ili veza;

D'' je C, C-OH ili CH pri čemu

rečeni C je vezan na R^3 jednostrukom ili dvostrukom vezom;

rečeni C je vezan na R^4 jednostrukom ili dvostrukom vezom;

uz uvjet da

C nije vezan i na R^3 i R^4 dvos-trukim vezama;

rečeni CH je vezan na R^3 i R^4 jedno-strukim vezama;

rečeni C iz C-OH je vezan na R^3 i R^4 jednostrukim vezama;

D je O ili S;

R^3 i R^4 su svaki neovisno odabrani iz skupine koju sačinjavaju H, C_{1-6} alkil, C_{1-6} haloalkil, $-C_{1-6}$ hidroksialkil, $-C_{1-4}$ alkenil-O- C_{1-4} alkil, $-C_{1-3}$ alkenil- C_{1-6} tioalkil, $-C_{2-6}$ alkiliden-(C_{1-4} alkoksi) $_2$, C_{3-7} cikloalkil, $-C_{1-6}$ alkenil- C_{3-7} cikloalkil, C_{2-6} alkenil, C_{3-6} alkinil, $-C_{1-6}$ alkenil-CN, $-C_{1-6}$ alkenil-heterociklo i $-C_{1-6}$ alkenil-aril;

pri čemu je rečeni aril rečenog $-C_{1-6}$ alkilen-arila po izboru supstituiran s jednim do tri istih ili različitih supstituenata koji su odabrani iz skupine koju sačinjavaju fluoro, kloro, bromo, cijano, nitro, C_{1-4} alkil i C_{1-3} alkoksi; ili

R^3 i R^4 zajedno s dušikom na koji su vezani tvore pet- ili šesteročlani heterocikl, rečeni heterocikl po izboru sadrži jedan dodatni heteroatom koji je odabran iz skupine koju sačinjavaju N, S i O; i

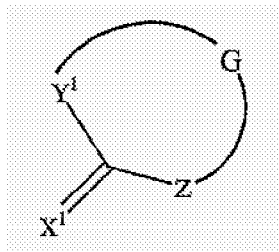
rečeni heterocikl po izboru supstituiran s jednom ili više skupina koje su odabrane iz skupine koju sačinjavaju C_{1-6} alkil, C_{1-6} alkoksi, aril, $-C_{1-4}$ alkilen-aril, piridil i halogen;

pri čemu je rečeni aril rečenog $-C_{1-4}$ alkilen-arila po izboru supstituiran s jednim do tri istih ili različitih supstituenata koji su odabrani iz skupine koju sačinjavaju fluoro, kloro, bromo, cijano, nitro i C_{1-3} alkoksi;

X je C;

Y je C;

A je

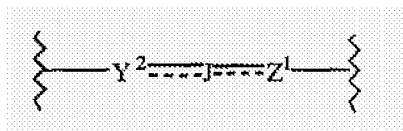


pri čemu

X^1 je N i vezan je na X;

Y^1 je N i vezan je na Y;

G je



pri čemu

Y^2 je N, CH , CH_2 , $C(O)$, $C(S)$, CR^5 , CHR^5 ili CE^1 i vezan je na Y^1 ;

J je CH , CH_2 , $C(O)$, $C(S)$, CR^6 , CHR^6 , veza ili CE^2 ;

Z^1 je CH , CH_2 , $C(O)$, $C(S)$, CR^7 , CHR^7 ili CE^3 i vezan je na Z;

pri čemu

R^5 , R^6 i R^7 su svaki neovisno odabrani iz skupine koju sačinjavaju $-CN$, $-C_{1-4}$ -alk(en)ilen- CN , halo, C_{1-6} alkil, C_{2-6} alkenil, C_{3-6} alkinil, C_{1-6} haloalkil, aril, $-C_{1-4}$ alk(en)ilen-aril, $-C_{1-4}$ -alk(en)ilen-heterociklo, heterociklo, $-C_{1-4}$ alk(en)ilen-amino, $-C_{1-4}$ alkilen-amino- C_{1-4} alkil, aril-amino, -amino- $(C_{1-6}alk(en)il)_{1-2}$, -amino-aril, -amino-heterociklo, C_{1-6} alkoksi, -O-aril i -O-heterociklo;

E^1 i E^2 zajedno tvore dijelove koji su odabrani iz skupine koju sačinjavaju C_4 alk(en)ilen, $N(CH)_3$, $CHN(CH)_2$, $N(CH)_2N$, $N=NCH=N$ i $NCHNCH$;

pri čemu su rečeni dijelovi po izboru supstituirani s halogenom, $-CN$, C_1-C_4 alkilom, C_3-C_6 cikloalkilom, supstituiranim ili nesupstituiranim fenilom, hid-roksi, C_1-C_4 alkoksi, SH , C_1-C_4 tioalkilom, NH_2 , $NH(C_1-C_4$ alkil) ili $N(C_1-C_4$ alkil) $_2$;

E^2 i E^3 zajedno tvore dijelove koji su odabrani iz skupine koju sačinjavaju C_4 -alk(en)ilen, $N(CH)_3$, $CHN(CH)_2$, $N(CH)_2N$, $N=NCH=N$ i $NCHNCH$;

pri čemu su rečeni dijelovi po izboru supstituirani s halogenom, $-CN$, C_1-C_4 alkilom, C_3-C_6 cikloalkilom, supstituiranim ili nesupstituiranim fenilom, hidroksi, C_1-C_4 alkoksi, SH , C_1-C_4 tioalkilom, NH_2 , $NH(C_1-C_4$ alkil) ili $N(C_1-C_4$ alkil) $_2$;

E^1 i E^3 zajedno tvore dijelove koji su odabrani iz skupine koju sačinjavaju C_4 -alk(en)ilen, $N(CH)_3$, $CHN(CH)_2$, $N(CH)_2N$, $N=NCH=N$ i $NCHNCH$;

pri čemu su rečeni dijelovi po izboru supstituirani s halogenom, $-CN$, C_1-C_4 alkilom, C_3-C_6 cikloalkilom, supstituiranim ili nesupstituiranim fenilom, hidroksi, C_1-C_4 alkoksi, SH , C_1-C_4 tioalkilom, NH_2 , $NH(C_1-C_4$ alkil) ili $N(C_1-C_4$ alkil) $_2$;

Z je N-V, pri čemu V je fenil, 2-piridil ili 3-piridil supstituirani s dva do tri ista ili različita supstituenta koji su odabrani iz skupine koju sačinjavaju C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoksi, C_{1-6} tioalkil, C_{1-4} haloalkil, halogen, $N(C_1-C_4$ alkil) $_2$ i CN ; i

uz uvjet da

ako Y^2 je N, tada J je veza i Z^1 nije CE^3 ;

ako Y^2 je CE^1 i Z^1 je CE^3 , tada J je veza;

ako Y^2 nije CE^1 i Z^1 nije CE^3 , tada J nije CE^2 ;

ako J je CE^2 ,

tada

Y^2 je CE^1 i Z^1 nije CE^3 , CR^7 ili CHR^7 ; ili
 Z^1 je CE^2 i Y^2 nije CE^1 , CR^5 ili CHR^5 .

2. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time** da V je fenil ili 3-piridil i supstituiran je sa dva do tri jednaka ili različita supstituenta koji su odabrani iz skupine koju sačinjavaju C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoksi, C_{1-6} tioalkil, C_{1-4} haloalkil, halogen, $N(C_{1-4} \text{ alkil})_2$ i CN; a rečeni supstituenti su vezani na pozicijama 2, 4 ili 6- rečenog fenila ili rečenog 3-piridila.
3. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time** da V je 2-piridil i supstituiran je s dva jednaka ili različita supstituenta koji su odabrani iz skupine koju sačinjavaju C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoksi, C_{1-6} tioalkil, C_{1-4} haloalkil, halogen, $N(C_{1-4} \text{ alkil})_2$ i CN; a rečeni supstituenti su vezani na pozicijama 3 i 5- rečenog 2-piridila.
4. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time** da R^1 je C_{1-6} alkil ili C_{1-6} haloalkil.
5. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time** da R^1 je metil ili trifluorometil.
6. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time** da R^2 je $C(D)NR^3R^4$ i D je O.
7. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time** da R^2 je $CH_2NR^3R^4$.
8. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time** da R^2 je $D'-D''(R^3)(R^4)$, D je veza, a D'' je C-OH.
9. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time** da R^2 je $D'-D''(R^3)(R^4)$, D je veza i D'' je C ili CH.
10. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time** da su R^3 i R^4 svaki neovisno odabrani iz skupine koju sačinjavaju H, C_{1-6} alkil, C_{1-6} haloalkil, $-C_{1-6}$ hidroksialkil, $-C_{1-4}$ alkilen-O- C_{1-4} alkil, $-C_{1-3}$ alkilen- C_{1-6} tioalkil, $-C_{2-6}$ alkiliden-(C_{1-4} alkoksi) $_2$, C_{3-7} cikloalkil, $-C_{1-6}$ alkilen- C_{3-7} cikloalkil, C_{2-6} alkenil, C_{3-6} alkinil i $-C_{1-6}$ alkilen-CN.
11. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time** da R^3 i R^4 zajedno s dušikom na koji su vezani tvore pet- ili šest-eročlani heterocikl.
12. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time** da V je 2,4,6-trimetilfenil.
13. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time** da V je 2,4-diklorofenil.
14. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time** da su R^5 , R^6 i R^7 svaki neovisno odabrani iz skupine koju sačinjavaju halogen, C_{1-6} alkil, C_{1-6} haloalkil, benzil, fenil, C_{1-3} alkil-imidazolil, C_{1-3} alkil-indolil i C_{1-3} alkil-piridil.
15. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time** da Y^2 je CH_2 , J je veza i Z^1 je CH_2 .
16. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time** da Y^2 je CH, J je veza i Z^1 je CH.
17. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time** da Y^2 je CR^5 , J je veza i Z^1 je CH, pri čemu rečeni R^5 je halo.
18. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time** da Y^2 je CH, J je veza i Z^1 je CR^7 pri čemu rečeni R^7 je halo.
19. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time** da Y^2 je CH, J je veza i Z^1 je CR^7 pri čemu rečeni R^7 je halo, cijano ili C_{1-6} alkil.
20. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time** da Y^2 je C(O), J je veza i Z^1 je CH_2 .
21. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time** da Y^2 je CH_2 , J je veza i Z^1 je C(O).
22. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time** da Y^2 je CH_2 , J je CH_2 i Z^1 je CH_2 .
23. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time** da R^1 je CN ili CF_3 i Y^2 je CH_2 , J je CH_2 , a Z^1 je CH_2 .
24. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time** da Y^2 je C(O), J je CH i Z^1 je CH.
25. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time** da Y^2 je CH, J je CH i Z^1 je C(O).
26. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time** da Y^2 je CE^1 , J je veza, Z^1 je CE^3 pri čemu E^1 i E^3 zajedno tvore C_4 -alk(en)ilen po izboru supstituiran s halogenom.
27. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time** da Y^2 je CE^1 , J je veza, Z^1 je CE^3 pri čemu E^1 i E^3 zajedno tvore $N(CH)_3$ po izboru supstituiran s halogenom, metoksi, metilom ili nitrilom.
28. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time** da R^2 je $CH_2NR^3R^4$, R^3 je etil ili propil, R^4 je $-(CH_2)_2$ -fenil, Y^2 je CE^1 , J je veza, Z^1 je CE^3 pri čemu E^1 i E^3 zajedno tvore $N(CH)_3$ po izboru supstituiran s halogenom, metoksi, metilom ili nitrilom.
29. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time** da Y^2 je CE^1 , J je veza, Z^1 je CE^3 pri čemu E^1 i E^3 zajedno tvore $N(CH)_3$, $CHN(CH)_2$, $N(CH)_2N$, $N=NCH=N$ ili $NCHNCH$ po izboru supstituiran s halogenom.
30. Spoj ili farmaceutski prihvatljiva sol ili solvat istog, **naznačen time** da je odabran iz skupine koju sačinjavaju ciklopropilmetil-(2,2,2-trifluoro-etil)-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilmetil]-amin;
 Ciklopropilmetil-(2,2,2-trifluoro-etil)-[2-trifluorometil-8-(2,4,6-trimetilfenil-8*H*-1,3a,8-triaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-amin;
 Etil-[2-metil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8*H*-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-fenetil-amin;
 Ciklobutilmetil-[2-metil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-8*H*-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-propil-amin;
 [8-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-metil-8*H*-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-fenetil-propil-amin;
 [8-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-metil-8*H*-a,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-ciklobutilmetil-propil-amin;
 [8-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-metil-8*H*-1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden-3-ilmetil]-etil-fenetil-amin;
 8-(2-Kloro-4,6-dimetil-fenil)-2-metil-3-(3-fenil-pirolidin-1-ilmetil)-8*H*,1,3a,7,8-tetraaza-ciklopenta[α]inden;
 6-Kloro-2-etil-7-(2,4-diklorofenil)-7*H*-imidazo[1,2-a]imidazol-3-karboksilna kiselina
 N,N-dipropilamid; 3-[(N,N-Dipropilamino)metil]-6-kloro-2-etil-7-(2,4-diklorofenil)-7*H*-imidazo[1,2-a]imidazol;
 6-Kloro-2-etil-7-(2,4,6-trimetilfenil)-7*H*-imidazo[1,2-a]imidazol-3-karboksilna kiselina N-ciklopropilmetil-N-
 -etilamid;
 3-[(N-Ciklopropilmetil-N-etilamino)metil]-6-kloro-2-etil-7-(2,4,6-trimetilfenil)-7*H*-imidazo[1,2-a]imidazol;

6-Kloro-2-trifluorometil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-7*H*-imidazo[1,2-*a*]imidazol-3-ilmetil]-ciklopropilmetil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amin;

6-Kloro-2-trifluorometil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-7*H*-imidazo[1,2-*a*]imidazol-3-ilmetil]-ciklopropilmetil-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-amin;

[6-Kloro-2-trifluorometil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-7*H*-imidazo[1,2-*a*]imidazol-3-ilmetil]-ciklopropilmetil-etil-amin;

[6-Kloro-2-trifluorometil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-7*H*-imidazo[1,2-*a*]imidazol-3-ilmetil]-ciklobutilmetil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amin;

[6-Kloro-2-trifluorometil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-7*H*-imidazo[1,2-*a*]imidazol-3-ilmetil]-propil-(3,3,3-trifluoro-propil)-amin;

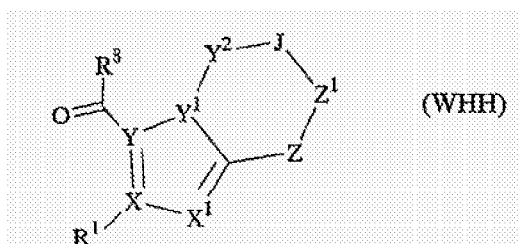
[6-Kloro-2-trifluorometil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-7*H*-imidazo[1,2-*a*]imidazol-3-ilmetil]-etil-fenetil-amin;

[6-Kloro-2-trifluorometil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-7*H*-imidazo[1,2-*a*]imidazol-3-ilmetil]-(2-ciklopropil-etil)-(3,3,3-trifluoro-propil)-amin; te

[6-Kloro-2-trifluorometil-7-(2,4,6-trimetil-fenil)-7*H*-imidazo[1,2-*a*]imidazol-3-ilmetil]-(2-ciklopropil-etil)-(2,2,2-trifluoro-etil)-amin.

31. Postupak za liječenje depresije, anksioznosti, afektivnih poremećaja, poremećaja uzrokovanih post-traumatskim stresom, post-operativnog stresa, glavobolje, ovisnosti o drogama, poremećaja u prehrani i pretilosti, iznenadne smrti uzrokovane srčanim poremećajima, sindroma iritabilnog crijeva, hipertenzije, sindroma X, upalnih poremećaja, slabljenja imuniteta uzrokovanog stresom, neplodnosti, nesanice uzrokovane stresom i drugih poremećaja spavanja, napadaja, epilepsije, kapi i cerebralne ishemije, traumatske ozljede mozga, drugih poremećaja koji zahtijevaju neuroprotekciju, simptoma kod apstinencije od droga ili alkohola, drugih poremećaja koji uključuju tahikardiju, kongestivnog zatajenja srca, osteoporoze, prijevremenog porođaja, patuljastog rasta kao posljedice psihosocijalnih uzroka (engl. *psychosocial dwarfism*), čireva, proljeva i post-operativnog ileusa, **naznačen time** da uključuje primjenu farmaceutskog pripravka koji sadrži spoj prema Zahtjevu 1.

32. Spoj prema Formuli (WHH)



naznačen time da

R¹ je H, C₁₋₆ alkil, C₁₋₆ haloalkil, C₁₋₆ alkoksi, C₁₋₆ tioalkil, cijano, halo, C₃₋₇ cikloalkil, -C₁₋₆ alkilen-C₃₋₇ cikloalkil, C₂₋₆ alkenil ili C₃₋₆ alkinil;

R⁸ je O-C₁₋₄ alkil, -N(CH₃)(OCH₃) ili druga prikladna odlazeća skupina;

X je C;

Y je C;

X¹ je N;

Y¹ je N;

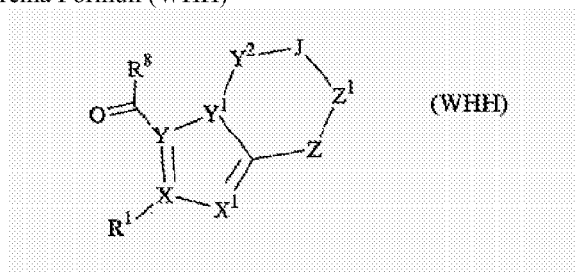
Y² je CH₂;

J je CH₂ ili veza;

Z₁ je CH₂ ili C(O); a

Z je N-V, pri čemu V je fenil, 2-piridil ili 3-piridil supstituiran s dva do tri jednaka ili različita supstituenta koji su odabrani iz skupine koju sačinjavaju C₁₋₄ alkil, C₁₋₄ alkoksi, C₁₋₆ tioalkil, C₁₋₄ haloalkil, halogen, N(C₁₋₄ alkil)₂ i CN.

33. Postupak za pripremu Spoja prema Formuli (WHH)



naznačen time da

R¹ je H, C₁₋₆ alkil, C₁₋₆ haloalkil, C₁₋₆ alkoksi, C₁₋₆ tioalkil, cijano, halo, C₃₋₇ cikloalkil, -C₁₋₆ alkilen-C₃₋₇ cikloalkil, C₂₋₆ alkenil ili C₃₋₆ alkinil;

R⁸ je O-C₁₋₄ alkil, -N(CH₃)(OCH₃) ili druga prikladna odlazeća skupina;

X je C;

Y je C;

X¹ je N;

Y¹ je N;

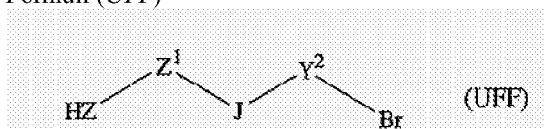
Y² je CH₂;

J je CH₂ ili veza;

Z¹ je CH₂ ili C(O); a

Z je N-V, pri čemu V je fenil, 2-piridil ili 3-piridil supstituiran s dva do tri jednaka ili različita supstituenta koji su odabrani iz skupine koju sačinjavaju C₁₋₄ alkil, C₁₋₄ alkoksi, C₁₋₆ tioalkil, C₁₋₄ haloalkil, halogen, N(C₁₋₄ alkil)₂ i CN;

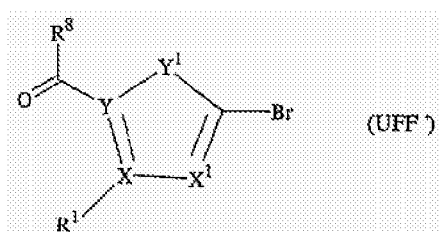
uključuje reakciju Spoja prema Formuli (UFF)



pri čemu su

Z, Z¹, J i Y² definirani kao za Formulu (WHH)

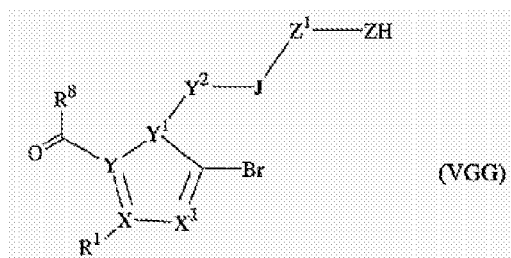
sa spojem prema Formuli (UFF')



pri čemu su

R¹, R⁸, X, Y, X¹ i Y¹ definirani kao za Formulu (WHH);

u nazočnosti prikladne baze i polarnog aprotinskog (engl. *aprotic*) otapala čime se dobiva spoj prema Formuli (VGG)

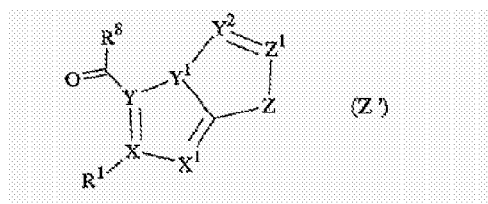


pri čemu su

R¹, R⁸, X, Y, X¹, Y¹, Y², J, Z¹ i Z definirani kao za Formulu (WHH);

i reakciju rečenog spoja u skladu s Formulom (VGG) s polarnim aprotinskim (engl. *aprotic*) otapalom visoke točke ključanja i prikladnom srebrnom soli na odgovarajućoj visokoj temperaturi.

34. Spoj prema Formuli (Z')



naznačen time da

R¹ je H, C₁₋₆ alkil, C₁₋₆ haloalkil, C₁₋₆ alkoksi, C₁₋₆ tioalkil, cijano, halo, C₃₋₇ cikloalkil, -C₁₋₆ alkilen-C₃₋₇ cikloalkil, C₂₋₆ alkenil ili C₃₋₆ alkinil;

R⁸ je O-C₁₋₄ alkil, -N(CH₃)(OCH₃) ili druga prikladna odlazeća skupina;

X je C;

Y je C;

X¹ je N;

Y¹ je N;

Y² je CH ili CR⁵;

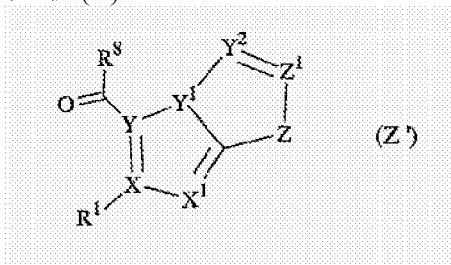
R^5 je odabran iz skupine koju sačinjavaju -CN, -C₁₋₄ alk(en)ilen-CN, halo, C₁₋₆ alkil, C₂₋₆ alkenil, C₃₋₆ alkinil, C₁₋₆ haloalkil, aril, -C₁₋₄alk(en)ilen-aril, -C₁₋₄alk(en)ilen-heterociklo, heterociklo, -C₁₋₄ alk(en)ilen-amino, -C₁₋₄ alkilen-amino-C₁₋₄ alkil, aril-amino, -amino-(C₁₋₆ alk(en)il)₁₋₂, -amino-aril, -amino-heterociklo, C₁₋₆ alkoksi, -O-aril i -O-heterociklo;

Z^1 je C(O); i

Z je N-V, pri čemu V je fenil, 2-piridil ili 3-piridil

supstituirani s dva do tri jednaka ili različita supstituenta koji su odabrani iz skupine koju sačinjavaju C₁₋₄ alkil, C₁₋₄ alkoksi, C₁₋₆ tioalkil, C₁₋₄ haloalkil, halogen, N(C₁₋₄ alkil)₂ i CN.

35. Postupak za pripravu Spoja prema Formuli (Z')



naznačen time da

R^1 je H, C₁₋₆ alkil, C₁₋₆ haloalkil, C₁₋₆ alkoksi, C₁₋₆ tioalkil, cijano, halo, C₃₋₇ cikloalkil, -C₁₋₆ alkilen-C₃₋₇ cikloalkil, C₂₋₆ alkenil ili C₃₋₆ alkinil;

R^8 je O-C₁₋₄ alkil, -N(CH₃)(OCH₃) ili druga prikladna odlazeća skupina;

X je C;

Y je C;

X^1 je N;

Y^1 je N;

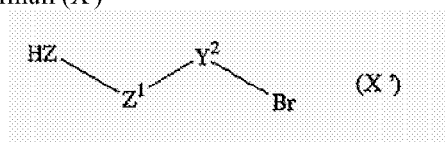
Y^2 je CH ili CR⁵;

R^5 je odabran iz skupine koju sačinjavaju -CN, -C₁₋₄-alk(en)ilen-CN, halo, C₁₋₆ alkil, C₂₋₆ alkenil, C₃₋₆ alkinil, C₁₋₆ haloalkil, aril, -C₁₋₄alk(en)ilen-aril, -C₁₋₄ alk(en)ilen-heterociklo, heterociklo, C₁₋₄ alk(en)ilen-amino, -C₁₋₄ alkilen-amino-C₁₋₄ alkil, aril-amino, -amino-(C₁₋₆alk(en)il)₁₋₂-amino-aril, -amino-heterociklo, C₁₋₆ alkoksi, -O-aril i -O-heterociklo;

Z^1 je C(O); i

Z je N-V, pri čemu V je fenil, 2-piridil ili 3-piridil supstituirani s dva do tri jednaka ili različita supstituenta koji su odabrani iz skupine koju sačinjavaju C₁₋₄ alkil, C₁₋₄ alkoksi, C₁₋₆ tioalkil, C₁₋₄ haloalkil, halogen, N(C₁₋₄ alkil)₂ i CN;

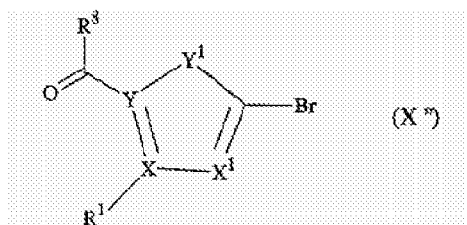
i uključuje reakciju Spoja prema Formuli (X')



pri čemu su

Z, Z^1 i Y^2 definirani kao za Formulu (Z');

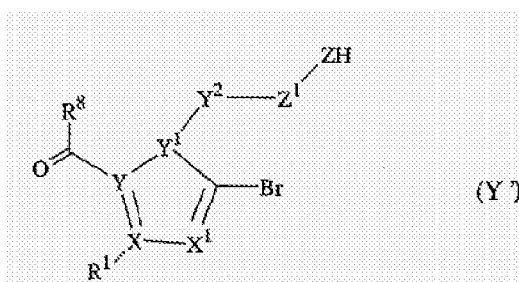
sa spojem prema Formuli (UFF')



pri čemu su

R^1 , R^8 , X, Y, X^1 i Y^1 definirani kao za Formulu (Z');

u nazočnosti prikladne baze i polarnog aprotinskog (engl. *aprotic*) otapala čime se dobiva Spoj prema Formuli (Y')

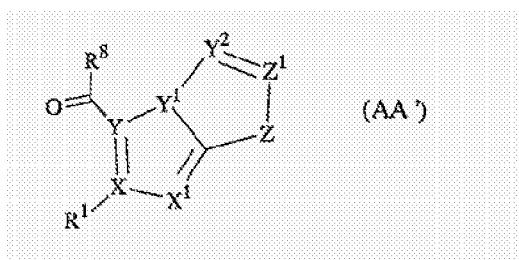


pri čemu su

R^1 , R^8 , X, Y, X^1 , Y^1 , Y^2 , Z^1 i Z definirani kao Formulu (Z');

i reakcije rečenog spoja u skladu s Formulom (Y') s polarnim aprotoskim (engl. *aprotic*) otapalom visoke točke ključanja i prikladnom srebrnom soli na odgovarajućoj visokoj temperaturi.

36. Spoj prema Formuli (AA')



naznačen time da

R^1 je H, C_{1-6} alkil, C_{1-6} haloalkil, C_{1-6} alkoksi, C_{1-6} tioalkil, cijano, halo, C_{3-7} cikloalkil, $-C_{1-6}$ alkilen- C_{3-7} cikloalkil, C_{2-6} alkenil ili C_{3-6} alkinil;

R^8 je O- C_{1-4} alkil, $-N(CH_3)(OCH_3)$ ili druga prikladna odlazeća skupina;

X je C;

Y je C;

X^1 je N;

Y^1 je N;

Y^2 je CH ili CR^5 ;

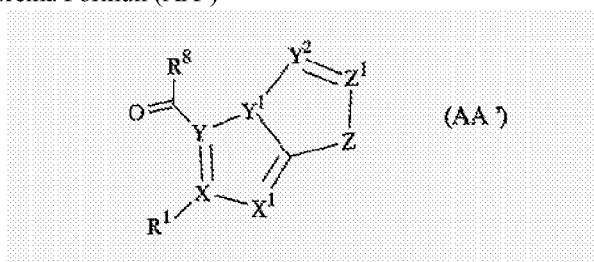
R^5 je odabran iz skupine koju sačinjavaju -CN, $-C_{1-4}$ alk(en)ilen-CN, halo, C_{1-6} alkil, C_{2-6} alkenil, C_{3-6} alkinil, C_{1-6} haloalkil, aril, $-C_{1-4}$ alk(en)ilen-aril, $-C_{1-4}$ alk(en)ilen-heterociklo, heterociklo, $-C_{1-4}$ alk(en)ilen- amino, $-C_{1-4}$ alkilen- amino- C_{1-4} alkil, aril-amino, -amino- $(C_{1-6}$ alk(en)il) $_{1-2}$, -amino-aril, -amino-heterociklo, C_{1-6} alkoksi, -O-aril i -O-heterociklo;

Z^1 je CR^7 ;

pri čemu R^7 je kloro ili bromo; i

Z je N-V, pri čemu V je fenil, 2-piridil ili 3-piridil supstituiran s dva do tri jednaka ili različita supstituenta koji su odabrani iz skupine koju sačinjavaju C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoksi, C_{1-6} tioalkil, C_{1-4} haloalkil, halogen, $N(C_{1-4}$ alkil) $_2$ i CN.

37. Postupak za pripravu Spoja prema Formuli (AA')



naznačen time da

R^1 je H, C_{1-6} alkil, C_{1-6} haloalkil, C_{1-6} alkoksi, C_{1-6} tioalkil, cijano, halo, C_{3-7} cikloalkil, $-C_{1-6}$ alkilen- C_{3-7} cikloalkil, C_{2-6} alkenil ili C_{3-6} alkinil;

R^8 je O- C_{1-4} alkil, $-N(CH_3)(OCH_3)$ ili druga prikladna odlazeća skupina;

X je C;

Y je C;

X^1 je N;

Y^1 je N;

Y^2 je CH ili CR^5 ;

R^5 je odabran iz skupine koju sačinjavaju -CN, $-C_{1-4}$ alk(en)ilen-CN, halo, C_{1-6} alkil, C_{2-6} alkenil, C_{3-6} alkinil, C_{1-6} haloalkil, aril, $-C_{1-4}$ alk(en)ilen-aril, $-C_{1-4}$ alk(en)ilen-heterociklo, heterociklo, $-C_{1-4}$ alk(en)ilen- amino, $-C_{1-4}$ alkilen-

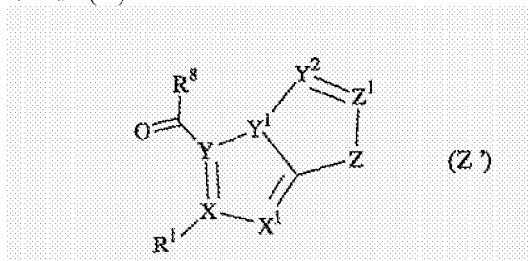
amino- C_{1-4} alkil, aril-amino, -amino- $(C_{1-6}alk(en)il)_{1-2}$, -amino-aril, -amino-heterociklo, C_{1-6} alkoksi, -O-aril i -O-heterociklo;

Z^1 je CR^7 ;

pri čemu R^7 je kloro ili bromo; i

- 5 Z je N-V, pri čemu V je fenil, 2-piridil ili 3-piridil supstituiran s dva do tri jednaka ili različita supstituenta koji su odabrani iz skupine koju sačinjavaju C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoksi, C_{1-6} tioalkil, C_{1-4} haloalkil, halogen, $N(C_{1-4} alkil)_2$ i CN;

uključuje reakciju Spoja prema Formuli (Z')



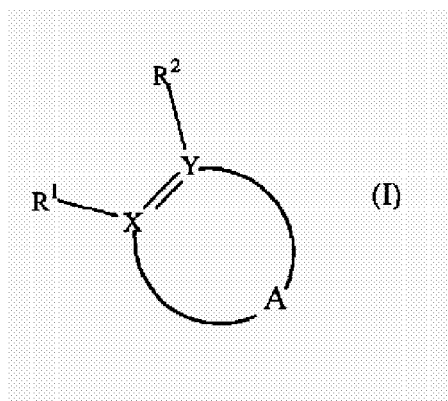
pri čemu su

R^1 , R^8 , X, Y, X^1 , Y^1 , Y^2 i Z definirani kao za Formulu (AA'); a

Z^1 je C(O);

- 15 s fosforil trikloridom ili fosforil tribromidom, čistim ili s prikladnim otapalom, bez baze ili s prikladnom bazom.

SAŽETAK



- 20 Predmetni izum se odnosi na inovativne heterocikličke antagoniste Formule I i farmaceutske pripravke koji sadrže rečene antagoniste receptora čimbenika za oslobađanje kortikotropina ("CRF receptor"), koji su korisni u liječenju depresije, anksioznosti, afektivnih poremećaja, poremećaja u prehrani, poremećaja uzrokovanih post-traumatskim stresom, glavoboljom, ovisnosti o drogama, upalnih oboljenja, simptoma kod apstinencije od droga ili alkohola, te drugih stanja koja se mogu liječiti antagonizmom CRF-1 receptora.