

UNIVERZITET U BEOGRADU  
HEMIJSKI FAKULTET

Nataša Terzić-Jovanović

**Derivati diaminoalkiladamantana sa  
supstituisanim hinolinima kao inhibitori  
parazita *Plasmodium falciparum*  
i botulinum neurotoksina**

doktorska disertacija

Beograd, 2017

UNIVERSITY OF BELGRADE  
FACULTY OF CHEMISTRY

Nataša Terzić-Jovanović

**Diaminoalkyladamantane derivatives with  
substituted quinolines as inhibitors  
of parasite *Plasmodium falciparum*  
and botulinum neurotoxin**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2017

Članovi komisije:

**Dr Bogdan Šolaja**, redovni član  
Srpske akademije nauka i umetnosti (mentor)

**Dr Dragana Milić**, redovni profesor  
Hemijskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

**Dr Igor Opsenica**, docent  
Hemijskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

**Dr Olgica Đurković-Đaković**, naučni savetnik  
Instituta za medicinska istraživanja  
Univerziteta u Beogradu

*Ova doktorska disertacija je urađena na Katedri za organsku hemiju Hemijskog fakulteta Univerziteta u Beogradu i Centru za hemiju Instituta za hemiju, tehnologiju i metalurgiju Univerziteta u Beogradu, pod rukovodstvom akademika Bogdana Šolaje.*

*Profesoru dr Bogdanu Šolaji dugujem posebnu zahvalnost na pomoći, konstruktivnim savetima, ukazanom poverenju i razumevanju tokom izrade i pisanja disertacije.*

*Dr Dragani Milić, redovnom profesoru i dr Igoru Opsenici, docentu Hemijskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, kao i dr Olgici Đurković-Đaković, naučnom savetniku Instituta za medicinska istraživanja Univerziteta u Beograda, dugujem zahvalnost na korisnim sugestijama tokom pisanja rada.*

*Jovani Periša želim da se zahvalim kako na pomoći u realizaciji eksperimenata, tako i na iskrenoj prijateljskoj podršci.*

*Dr Dejanu Opsenici se zahvaljujem na korisnim savetima i sugestijama tokom izrade ovog rada.*

*Zahvaljujem se i svim saradnicima Centra za instrumentalnu analizu na snimljenim spektrima i urađenim mikroanalizama.*

*Takođe se zahvaljujem svojim kolegama iz grupe na ugodnoj atmosferi, prijatnoj saradnji i pomoći.*

**Naslov:****Derivati diaminoalkiladamantana sa supstituisanim hinolinima kao inhibitori parazita *Plasmodium falciparum* i botulinum neurotoksina**

**Rezime:** Malarija je jedna od najrasprostranjenijih bolesti, koja pretil približno polovini svetske populacije i koja je u zemljama u razvoju glavni uzrok smrtnosti dece uzrasta do 5 godina. Nagli razvoj rezistentnih formi parazita na postojeće antimalarike stvara potrebu za razvojem novih lekova. Jedna od strategija za razvoj novih lekova, kojom se smanjuju troškovi i skraćuje vreme potrebno za pronalazak novih aktivnih supstanci je hemijska modifikacija postojećih hinolinskih antimalarika poznatog mehanizma dejstva.

U okviru ove doktorske teze izvršena je sinteza serije aminohinolinskih derivata kod koje su adamantanski fragmenti preko amido-aminskih i diaminskih premostnih nizova povezani sa različito supstituisanim hinolinskim jezgrima. Određena je antimalarijska aktivnost svih sintetisanih jedinjenja. Rezultati bioloških testova potvrdili su antimalarijsku aktivnost, a dodatno je utvrđena i inhibitorna aktivnost pojedinih derivata prema botulinum neurotoksinu tipa A (BoNT/A LC).

Botulinum neurotoksini (BoNTs) sa letalnom dozom ( $LC_{50}$ ) od 1-5 ng/kg telesne težine su najsmrtonosniji otrovi poznati čoveku. Zbog svoje velike toksičnosti, lakoće proizvodnje i transporta svrstavaju se od Centra za kontrolu i prevenciju bolesti SAD u A kategoriju agenasa sa najvećim rizikom za korišćenje u bioterorizmu. Nepostojanje odobrenog farmakološkog pristupa za tretman intoksikacije, stvara veliku potrebu za razvojem inhibitora BoNT.

U toku rada dobijeni su sledeći rezultati:

(i) Sintetisano je osam amido-adamantanskih aminohinolina (**99a-d** i **100a-d**). Svi sintetisani amidni derivati poseduju nedovoljno dobru *in vitro* antimalarijsku aktivnost ( $IC_{50} = 6 - 1400$  nM). Na osnovu indeksa rezistencije (IR) uočena je viša aktivnost amido-adamantanskih aminohinolina prema CQS soju (D6) u poređenju sa CQR (W2) i multirezistentnim (TM91C235) sojem. Najaktivnije jedinjenje iz ove serije

pokazuje *in vitro* aktivnost prema CQS soju D6, **100a**:  $IC_{90}(D6) = 157$  nM osam puta nižu od aktivnosti **CQ** ( $IC_{90}(D6) = 20$  nM).

(ii) Sintetisana je serija aminohinolinskih derivata kod kojih su adamantanski fragmenti preko diaminskih premostnih nizova normalnog niza povezani za hinolinsko jezgro (**106a-d**, **106i**, **107a-d** i **107i**). Od 10 sintetisanih jedinjenja čak 8 poseduje bolju aktivnost ( $IC_{90}$ ) prema CQS soju D6 u odnosu na **CQ** (**1**), dok je 7 derivata aktivnije prema multirezistentnom C235 i jedan prema CQS soju W2 u odnosu na **MFQ** (**14**). Diadamantanski derivati (**108i**, **109a-c** i **109i**), koji nastaju kao sporedni proizvodi prilikom reduktivnog aminovanja iskazuju nekoliko puta lošiju aktivnost prema svim sojevima parazita verovatno kao posledicu prisustva dve voluminozne adamantanske jedinice.

♦ Najaktivnije jedinjenje u *in vitro* testu je amin **106a** koji prema CQR i **MFQ** umereno osetljivom soju W2 ispoljava aktivnost ( $IC_{90} = 15,22$  nM) što je približno aktivnosti **MFQ** ( $IC_{90} = 19,14$  nM) i oko 50 puta bolje od aktivnosti **CQ** ( $IC_{90} = 736$  nM).

♦ Efikasnost jedinjenja **106a** *in vivo* određivana je modifikovanim Thompsonovim testom u eksperimentima vršenim na miševima inficiranim *P. berghei*. Primenom **106a** u dozi od 40 mg/kg/dan preživela su dva od pet testiranih miševa. Smrt inficiranih miševa nastupila je između 16. i 24. dana (kod preživelih miševa uočeno je prisustvo parazita 31. dana, a nekropsijom su utvrđena oštećenja mozga i jetre prouzrokovana malarijom).

(iii) Sintetisana je serija aminohinolinskih derivata sa račvastim diaminskim nizom (*N*-C( $\alpha$ )-C( $\alpha'$ )-*N*-C( $\alpha''$ )-Ad): sintetisano je 8 derivata kod kojih je mesto račvanja u susedstvu hinolinskog jezgra (Me/Et-C( $\alpha$ ), **106e-h** i **107e-h**), 3 derivata sa mestom granjanja na adamantanskom fragmentu (Me-C( $\alpha'$ ), **114a-c**), 6 derivata kod kojih je mesto grananja bliže adamantanskom fragmentu (Me/Et-C( $\alpha'$ ), **114e-h** i **115e-h**) i 11 *N*-metilovanih adamantanskih derivata (H-C( $\alpha$ ) i *N*-Me (**116a-c** i **117a-c**) i Me-C( $\alpha$ ) i *N*-Me (**116e-f** i **117e-g**)).

♦ Ustanovljeno je da mesto račvanja ima značajan uticaj na antimalarijsku aktivnost i metaboličku stabilnost sintetisanih derivata, kao i da najveću aktivnost i

najvišu stabilnost pokazuju derivati sa metil-grupom u poziciji do hinolinskog jezgra (Me-C( $\alpha$ )). Uvođenje etil-grupe na  $\alpha$ -ugljenikov atom, kao i pomeranje mesta račvanja iz položaja u kojem je bliža hinolinskom jezgru u položaj u susedstvu adamantanskog, ili na adamantanski fragment, dovodi do smanjenja inhibitorne aktivnosti i metaboličke stabilnosti. Od 8 sintetisanih derivata čak 7 poseduje bolju inhibitornu aktivnost (IC<sub>50</sub>) prema CQS soju D6 u odnosu na CQ (**1**), dok je svih osam derivata aktivnije prema multirezistentnom C235, a pet prema MFQS soju W2 u poređenju sa MFQ (**14**). Treba istaći i da tri aminohinolinska jedinjenja (**106e**, **107e** i **107g**) pokazuju preko deset puta bolju aktivnost prema C235 u odnosu na MFQ (**14**). Takođe, dva derivata (**106e** i **107e**) pokazuju deset puta višu aktivnost prema D6 soju u odnosu na CQ (**1**).

♦ Metabolička stabilnost u kombinaciji sa dobrom antimalarijskom aktivnošću i niskom toksičnošću izdvojila je jedinjenja **106f**, **107e**, **107g** i **115e** za sledeću fazu, ispitivanje *in vivo* antimalarijske aktivnosti. Najbolju *in vivo* aktivnost pokazao je derivat **106f**. Pri dozama od 160 i 80 mg/kg/dan izlečeno je svih pet inficiranih miševa.

♦ Kako sinteza jedinjenja koja deluju na obe faze ciklusa parazita (eritrocitnu i egzo-eritrocitnu fazu) danas predstavlja veliki izazov, u nastavku istraživanja ispitivane su *in vitro* inhibitorne aktivnosti aminohinolina **106f** i njegovog etiladamantanskog analoga (**107f**) u fazi jetre. Za određivanje aktivnosti upotrebljena je metoda bioluminiscentne kvantifikacije. Inhibitorna aktivnost u fazi jetre određivana je pri sedam različitih koncentracija (10-0,1  $\mu$ M). Pri koncentraciji od 5  $\mu$ M jedinjenja **106f** i **107f** pokazuju značajnu inhibitornu aktivnost, smanjujući nivo parazitemije u fazi jetre na 0,1% odnosno 8%.

Pri nižim koncentracijama aktivnost jedinjenja se smanjuje, pri čemu metiladamantanski derivat pokazuje bolju zavisnost procenta inhibicije od primenjene koncentracije (poseduje bolji "dose-response") i pri koncentraciji od 2,5  $\mu$ M znatno je aktivniji od svog etiladamantanskog homologa (**106f** smanjuje parazitemiju na 2%, a **107f** na 63%).

(iv) Sintetisani su F-C(3) analozi najaktivnije adamantanske grupe jedinjenja, aminohinolinski derivati sa račvastim diaminoalkil-nizom (N-C( $\alpha$ )-C( $\alpha'$ )-N-C( $\alpha''$ )) kod kojih je mesto grananja u neposrednom susedstvu hinolinskog jezgra (Me-C( $\alpha$ )). Radi poređenja nakon sinteze derivata 4-amino- (**168e-g** i **169f-g**) sintetisani su i

odgovarajući derivati 2-amino-3-fluoradamantanske serije jedinjenja (**170e-g** i **171f-g**). U cilju ispitivanja uticaja položaja metil-grupe na diaminoalkil-nizu na antimalarijsku aktivnost kod adamantanskih 4-amino-3-fluorhinolina sintetisan je derivat **172** sa metil-grupom u poziciji bližoj adamantanskom fragmentu (Me-C( $\alpha'$ )). Sintetisani su F-C(3) analozi **CQ** i **AQ-13** (F-CQ(**158**) i F-AQ13 (**159**) kao i njima odgovarajući 2-amino-izomeri (**160** i **161**).

♦ *In vitro* antimalarijska aktivnost svih sintetisanih F-C(3) adamantanskih derivata prema svim sojevima *P. falciparum* je značajno niža u poređenju sa aktivnostima H-C(3) izostera. Nedovoljno dobra *in vitro* aktivnost fluorovanih derivata je potvrđena kod F-CQ (**158**) koji prema CQS soju D6 pokazuje trideset puta nižu aktivnost u odnosu na **CQ**.

♦ U cilju dobijanja informacija o mogućem mehanizmu dejstva fluorovanih derivata, određen je stepen inhibicije građenja  $\beta$ -hematina jedinjenja **158-160** i **168f** i upoređen sa stepenom inhibicije nefluorovanih analognih jedinjenja (**CQ** (**1**), **AQ13** (**2**) i **106f**). Vrednosti inhibicije građenja  $\beta$ -hematina ispitivanih derivata pokazuju da fluorni derivati imaju značajno niže  $IC_{50}$  vrednosti u odnosu na H-C(3) izostere. Na osnovu tih rezultata i činjenice da postoji zavisnost stepena inhibicije građenja  $\beta$ -hematina i molarnog odnosa hemina i ispitivanog jedinjenja, proističe da se ispitivani fluorovani derivati značajno bolje vezuju za slobodni hematin u poređenju sa H-C(3) izosterama i da najverovatnije imaju isti mehanizam dejstva kao i **CQ**. Takođe, značajno viša inhibitorna aktivnost F-CQ (**158**,  $IC_{50} = 1,07$ ) u odnosu na aktivnost njemu analognog 2-amino-derivata (**160**,  $IC_{50} = 2,43$ ) ukazuje da položaj sporednog alkilamino-niza značajno utiče na interakcije aminohinolina i hematina.

♦ Uvođenje fluora u C(3)-položaj aminohinolinskog jezgra smanjenje  $pK_a$  vrednosti jedinjenja. Fluorni derivati su na fiziološkom pH isključivo, a na pH FV parazita prevashodno u monoprotovanom obliku, za razliku od H-C(3) izosternih derivata koji su u fiziološkim uslovima prisutni u monoprotovanom, a u FV u diprotovanom obliku. Shodno tome za razliku od jedinjenja **CQ** (**1**), **AQ13** (**2**) i **106f** koji sa hematinom dolaze u interakciju isključivo u diprotovanom obliku, F-C(3) izostere **158**, **160** i **168f** u interakciju stupaju pretežno u monoprotovanom obliku.

♦ Jedinjenje **168f**, kao F-C(3) analog do sad najaktivnijeg sintetisanog adamantanskog derivata (**106f**) izabran je za dalje *in vivo* testiranje zbog visokog



stepena inhibicije građenja  $\beta$ -hematina i pored loše *in vitro* antimalarijske aktivnosti i nedovoljne metaboličke stabilnosti (u mikrozomalnoj suspenziji miša ( $t_{1/2} = 21$  min) i u suspenziji humanih mikrozoma ( $t_{1/2} = 13$  min)). Kada se primeni oralno u dozi od 160 ili 80 mg/kg/dan jedinjenje **168f**, poput svoje izostere (**106f**, H-C(3)) dovodi do izlječenja svih pet miševa (MCD za oba jedinjenja iznosi 80 mg/kg/dan). Razlika u aktivnosti izostera postaje primetna tek pri nižim dozama. Primenom **106f** u dozama od 40 i 20 mg/kg/dan postiže se privremeno suzbijanje infekcije ispod nivoa detekcije pri čemu jedinjenje pokazuje aktivnost i pri nižim dozama (MAD jedinjenja **106f** je 10 mg/kg/dan), dok je jedinjenje **168f** neaktivno prilikom primene u dozi od 20 i 10 mg/kg/dan.

♦ Ispitivan je efekat uvođenja fluora na C(3) hinolinskog jezgra na inhibiciju nastajanja sporozoita u fazi jetre. Poređenjem aktivnosti fluorovanih derivata sa aktivnostima odgovarajućih izostera (poređenjem odgovarajućih H-C(3)/F-C(3) parova **106f** i **168f** odnosno **107f** i **169f**) može se uočiti da uvođenje fluora u položaj C(3) hinolinskog jezgra dovodi do značajnog povećanja *in vitro* inhibitorne aktivnosti. Fluorovani derivati poseduju značajno niže  $IC_{50}$  vrednosti u odnosu na odgovarajuće izosterne H-C(3) derivate (**168f**:  $IC_{50} = 0,3 \mu M$  u odnosu na **106f**:  $IC_{50} = 1-2,5 \mu M$  i **169f**:  $IC_{50} = 1-2,5 \mu M$  u odnosu na **107f**:  $IC_{50} = 2,5-5 \mu M$ ). Pri koncentraciji  $5 \mu M$ , svi fluorovani derivati pokazuju dobru inhibitornu aktivnost, smanjujući nivo parazitemije na 1-3%. Sa smanjenjem koncentracija aktivnost jedinjenja opada pri čemu jedinjenja **168f** značajnu aktivnost (od 38%) ispoljava čak i pri koncentraciji  $0,125 \mu M$ , što ga čini prvim hinolinskim derivatom sa izraženom *in vitro* aktivnošću na forme plazmodijuma prisutne u jetri.

♦ U nameri da se dobije bolji uvid u aktivnost jedinjenja u fazi jetre vršeno je ispitivanje *in vivo* antimalarijske aktivnosti jedinjenja **168f**. Eksperimenti su vršeni na C57BL miševima inficiranim PbA-LuciGFP sporozoitima *P. berghei*. U dva paralelna ogleda jedinjenje **168f** je primenjeno oralno u dozama od 50 odnosno 80 mg/kg tokom tri dana u kontinuitetu (dan pre (D-1), na dan (D0) i dan nakon infekcije (D+1)). Procena *in vivo* inhibitorne aktivnosti jedinjenja u fazi jetre određuje se 48h posle inokulacije merenjem relativnog intenziteta luminiscencije jetre živih miševa. Primenom aminohinolina **168f** u dozi od 50 mg/kg smanjuje se nivo parazitemije u fazi

jetre za 84% (relativni nivo parazitemije koji se određuje u odnosu na slepu probu). Kada se primeni u većoj dozi od 80 mg/kg **168f** snižava nivo parazitemije za 92%.

♦ Kako jedinjenje **168f** i pored loše *in vitro* aktivnosti iskazuje značajnu *in vivo* aktivnost u eritrocitnoj fazi, kao i u fazi jetre, u nastavku istraživanja vršene su detaljnije metaboličke studije kojima je ispitana metabolička stabilnost jedinjenja u hepatocitima miša i čoveka i određen njegov metabolički profil. Utvrđeno je da unutrašnji klirens, odnosno brzina kojom se jedinjenje **168f** eliminiše iz hepatocita miša i čoveka iznosi 8,7  $\mu\text{L}/\text{min}/10^6$  odnosno 8,9  $\mu\text{L}/\text{min}/10^6$ . Vreme poluživota u hepatocitima miša ( $t_{1/2} = 79$  min) i čoveka ( $t_{1/2} = 78$  min) ukazuje na značajnu metaboličku stabilnost jedinjenja **168f** i u nesaglasnosti je sa njegovim kratkim vremenom poluživota u mikrozomalnoj suspenziji iz jetre miša ( $t_{1/2} = 21$  min), odnosno čoveka ( $t_{1/2} = 13$  min).

U okviru metaboličkih studija vršena je identifikacija metabolita koji nastaju inkubacijom jedinjenja **168f** sa hepatocitima. Posle dvočasovne inkubacije pored polaznog jedinjenja (37% u ogledu u hepatocitima miša, 32% u humanim hepatocitima) MS/MS spektroskopijom detektovani su isključivo proizvodi hidrosilacije  $[\text{M}+16]^+$  i dihidrosilacije  $[\text{M}+32]^+$  ( $\text{M}^+ : [\text{M}+16]^+ : [\text{M}+32]^+ = 33 : 26 : 1$  u ogledu sa hepatocitima miša, odnosno 35 : 26 : 1 u ogledu sa humanim hepatocitima). Proizvodi druge faze metabolizma nisu detektovani.

U cilju ispitivanja potencijalne kardiotoksičnosti najaktivniji fluorni derivat **168f** i njegov izosterni H-C(3) analog **106f** podvrgnuti su testu blokade hERG kanala. Testom je pokazano da jedinjenja nisu kardiotoksična. Određene  $\text{IC}_{50}$  vrednosti derivata veće su od 5  $\mu\text{M}$  (u istom ogledu kinidinu kao pozitivnoj kontrolnoj probi određena je  $\text{IC}_{50}$  vrednost 2,67  $\mu\text{M}$ ). Takođe oba jedinjenja, pri najvišoj koncentraciji na kojoj je vršen hERG test 5  $\mu\text{M}$ , pokazuju nisku inhibiciju kalijumovih kanala (**106f**: 11,7% i **168f**: 8,54%).

Ispitivan je i mutageni potencijal jedinjenja **106f** Ames testom. Eksperimenti su vršeni pri koncentraciji jedinjenja **106f** od 500  $\mu\text{M}$ , na sojevima *Salmonella typhimurium* sa defektom u genu za biosintezu histidina (TA98 i TA100), sa i bez prisustva S9 (+S9, -S9). Negativni rezultati testa ukazuju da ispitivano jedinjenje kao ni njegovi metaboliti nisu genotoksični i da ne ispoljavaju štetni efekat na nivou DNK molekula.

(v) Sintetisani su H-C(7) analozi najaktivnije adamantanske grupe jedinjenja, aminohinolini sa račvastim diaminoalkil-nizom kod kojih je mesto grananja u neposrednom susedstvu hinolinskog jezgra ( $\text{CH}_3\text{-C}(\alpha)$ ), **177e-f** i **178e-g**). Dodatno, sintetisani su i odgovarajući analogni F-C(3) derivati sa diaminopropanskim nizom (**190f** i **191f**).

♦ Derivati H-C(7) serije pokazuju nižu aktivnost u odnosu na derivate inicijalne Cl-C(7) serije. Uvođenje fluora u položaj C(3) hinolinskog jezgra kod derivata des-hloraminohinolinske serije jedinjenja (poređenjem odgovarajućih (H-C(3), H-C(7)) i (F-C(3), H-C(7)) parova: **177f** i **190f**, **178f** i **191f**) dovodi do dodatnog smanjenja inhibitorne aktivnosti

♦ Određen je stepen inhibicije građenja  $\beta$ -hematina derivata **177f** i **190f**. Rezultati BHIA testova (**177f** ( $\text{IC}_{50} = 1,22$ ) i **190f** ( $\text{IC}_{50} = 0,61$ )) potvrđuju ranije uočen trend po kome uvođenje atoma fluora u položaj C(3) 4-aminohinolinskog jezgra dovodi do povećanja inhibitorne aktivnosti i boljeg vezivanja fluornih derivata za hematin.

♦ Jedinjenja **177f** i **190f** kao H-C(7) analozi adamantanskih derivata **106f** i **168f** odabrana su za dalje *in vivo* testiranje i pored nedovoljno izražene *in vitro* antimalarijske aktivnosti, a usled visokog stepena inhibicije građenja  $\beta$ -hematina. Prilikom oralne primene u dozi 80 mg/kg/dan jedinjenja ne dovode do izlečenja parazitemije. Neznatno bolju aktivnost pokazuje H-C(3) derivat **177f** privremeno suzbijajući infekciju ispod nivoa detekcije za razliku od F-C(3) izostere (**190f**).

(vi) Određen je procenat inhibicije metaloproteaze botulinum neurotoksina tipa A (BoNT/A LC) svih sintetisanih jedinjenja. Rezultati inhibitorne aktivnosti sintetisanih adamantanskih aminohinolina ukazuju da pojedini derivati pri koncentraciji od 20  $\mu\text{M}$  vrše umerenu inhibiciju metaloproteaze: **116b** (71%), **116f** (67%), **114f** (65%), **107f** (64%), **116c** (63%) i **116b** (61%).

♦ Deset aminohinolina: **114f**, **116b**, **116f**, **168f**, **169f**, **190f**, **191f**, **180f**, **181b** i **183f** je odabrano za *ex vivo* eksperimente, u kojima je određivana sposobnost jedinjenja da u motornom neuronu štite SNAP-25 protein od hidrolize kao posledice intoksikacije botulinum neurotoksinom. Najvišu *ex vivo* inhibitornu aktivnost imaju derivati **116f** i **116b**. Kada se primene u koncentraciji od 10  $\mu\text{M}$  ili 20  $\mu\text{M}$  30 min pre intoksikacije motornog neurona derivati **116f** i **116b** štite SNAP-25 protein od dejstva holotoksina

## *REZIME*

BoNT/A 63% (**116f**); 56% (**116b**) odnosno 72% (**116f**); 51% (**116b**). Dodatno, kada se primeni 30 odnosno 60 min nakon intoksikacije jedinjenje **116b** štite SNAP-25 od dejstva holotoksina BoNT/A 46,4% odnosno 39,5%. Pri istim eksperimentalnim uslovima **116f** ne pokazuje inhibitornu aktivnost.

**Title:****Diaminoalkyladamantane derivatives with substituted quinoline as inhibitors of parasite *Plasmodium falciparum* and botulinum neurotoxin**

**Abstract:** Malaria is one of the most devastating diseases which threatens half the world's population and remains a major cause of mortality among children aged < 5 years in developing countries. The wide-spread resistance of various strains to current antimalarials potentiates the need for development of new drugs. One of the strategies for the development of new therapeutics, that reduces costs and shortens the time needed for the discovery of new active substances, is chemical modification of quinoline-based drugs with known mechanism of action.

Antimalarial and BoNT/ LC inhibitory activities of variously substituted 4-aminoquinolines coupled to adamantane carrier were described within this PhD thesis.

Botulinum neurotoxins (BoNTs) are the most potent of known toxins ( $LC_{50} = 1-5$  ng/kg). Due to ease of production, spreading and lethality BoNTs are listed as category A biothreat agents by the U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). The absence of an approved pharmacological approach for the treatment of intoxication, creates an urgent need to develop inhibitors BoNT.

The results are summarized as follows:

(i) Eight derivatives with an amide functionality linking the 4,7-ACQ moiety to adamantane (**99a-d** and **100a-d**) were synthesized. All synthesized compounds are poorly active ( $IC_{50} = 6 - 1400$  nM). Analysis of the resistance index (RI) showed that compounds are more active against D6 strain than against the CQ-resistant W2 and multidrug resistant TM91C235 strain. The most active amide within the series is eight times less active (**100a**:  $IC_{90}$  (D6) = 157 nM) against the CQ- sensitive D6 strain than CQ ( $IC_{90}$  (D6) = 20 nM).

(ii) The series of ten aminoquinoline derivatives in which the adamantane fragment is connected to quinoline core through unbranched diamine linker was synthesized (**106a-d**, **106i**, **107a-107i** and **107i**). Eight out of ten synthetic derivatives

## SUMMARY

exhibited better IC<sub>90</sub> activity against CQ-sensitive D6 strain compared to CQ (**1**), seven are more potent against multi-resistant C235 strain and one against MFQ-sensitive W2 strain than MFQ (**14**). The side products of the reductive amination, *di*-adamantane derivatives (**108i**, **109a-c** and **109i**), were several times less active against all strains, presumably due to their two voluminous adamantyl components (due to their increased steric bulk).

◆ Compound **106a** was the most *in vitro* active compound within the series. It exhibited activity (IC<sub>90</sub> = 15.22 nM) comparable to MFQ (**14**) activity (IC<sub>90</sub> = 19.14 nM) and 50 times better than CQ (**1**) (IC<sub>90</sub> = 736 nM) toward CQ-resistant and MFQ-moderately sensitive W2 strain.

◆ Derivative **106a** was examined for its *in vivo* efficacy in a mouse model. Using a modified Thompson test, **106a** was orally administered to mice infected with *P. berghei*. Two out of five mice survived when **106a** was administered in a dose of 40 mg/kg/day. Death of infected mice occurred between the 16. and 24. day (the survivor mice showed the presence of parasites thirty first day and necropsy revealed brain and liver damage caused by malaria).

(iii) Analogous series of aminoquinoline derivatives with a branched diamine linkers (*N*-C( $\alpha$ )-C( $\alpha'$ )-*N*-C( $\alpha''$ )-Ad) was synthesized: eight derivatives with branch in a position next to quinoline core (Me/Et-C( $\alpha$ ), **106e-h** and **107e-h**), three derivatives with branch on adamantane fragment (Me-C( $\alpha''$ ), **114a-c**), six derivatives in which the place of branching is closer to the adamantane fragments (Me/Et-C( $\alpha'$ ), **114e-h** and **115e-h**) and eleven *N*-methylated derivatives of adamantane (H-C( $\alpha$ ) and *N*-Me (**116a-c** and **117a-c**); Me-C( $\alpha$ ) and *N*-Me (**116e-f** and **117e-g**)).

◆ The position of branch in diamine linker had a favourable effect on antimalarial activity and metabolic stability. Adamantane aminoquinolines with branch next to quinoline core, derivatives with methyl group in the  $\alpha$ -position to nitrogen (Me-C( $\alpha$ )) recorded highest *in vitro* antimalarial activity and metabolic stability. The introduction of ethyl group in the  $\alpha$ -position, shifting the branch from a position close to quinoline nucleus to adamantane fragment as well as the introduction of branched adamantane fragment leads to decrease of the inhibitory activity and metabolic stability.

## SUMMARY

All of eight synthesized derivatives were more potent comparing MFQ (**14**) against multi-resistant C235 strain, five of them against MFQ-sensitive W2 strain and seven compounds were more active against CQ-sensitive D6 strain comparing to CQ (**1**). Also three aminoquinolines (**106e**, **107e** and **107g**) were over 10-fold more active than MFQ (**14**) against multi-resistant C235 strain and two of them (**106e** and **107e**) 10 times more potent than CQ (**1**) against D6 strain.

♦ Four aminoquinolines (**106f**, **107e**, **107g** and **115e**) were selected for *in vivo* antimalarial screening due to their favourable microsomal metabolic stability and excellent selectivity indices (SI). When administered orally compound **106f** showed the highest activity. This compound cured 5/5 mice at doses of 160 and 80 mg/kg/day.

♦ In an attempt to develop multistage antimalarials, the possible liver stage activity of a monoquinoline **106f** and its homologue **107f** was investigated. Liver stage inhibitory activity was assessed at seven concentrations (10-0.1  $\mu\text{M}$ ). At 5  $\mu\text{M}$  concentration, homologues **106f** and **107f** appear to be potent inhibitors of LC infection (0.1 and 8%, respectively).

Activity of compounds **106f** and **107f** diminished at lower concentrations, whereby derivative **106f** had a better a dose-dependent behavior and at a concentration of 2,5  $\mu\text{M}$  **106f** (m=1) was significantly more active (2%) than its homolog **107f** (m=2, 63%).

(iv) Analogous F-C(3) series of aminoquinoline derivatives with a branched diamine ( $N\text{-C}(\alpha)\text{-C}(\alpha')\text{-N-C}(\alpha'')$ ) linkers, with methyl group next to quinoline core, (Me-C( $\alpha$ )) were synthesized. Corresponding derivatives of 2-amino-3-fluoroadamantane (**170e-g** and **171f-g**) were synthesized after 4-amino-series of compounds (**168e-g** and **169f-g**), for comparison. In order to investigate the influence of the methyl group at diaminoalkyl linker on the antimalarial activity, derivative **172** was synthesized. F-C(3) analogues of CQ and AQ13 ( F-CQ (**158**) and F-AQ13 (**159**)), as well as their 2-amino isomers (**170** and **161**) were also synthesized.

♦ All F-C(3) adamantane derivatives showed significantly lower activity against all *P. falciparum* strains than their H-C(3) isosteres. The lack of *in vitro* activity of C(3) fluorine derivatives was extended to F-CQ derivative (**158**), which is thirty times less active than CQ (**1**) against CQ-sensitive D6 strain.

## SUMMARY

◆ In order to obtain basic information on the mechanism of action, fluoro aminoquinolines derivatives, **158-160** and **168f**, were screened for the inhibition of  $\beta$ -hematin formation and compared to the degree of inhibition of non fluorinated analogue compounds (CQ (**1**), AQ13 (**2**) and **106f**). The results indicate that fluoro derivatives display dose dependent inhibition of  $\beta$ -hematin formation, with  $IC_{50}$  values considerably lower as compared to C(3)-H isostere values. This demonstrates their significantly better ability to interact with hematin comparing to C(3)-H isosteres and might suggest a similar mechanism of action as CQ (**1**). Higher activity of F-CQ (**158**,  $IC_{50} = 1.07$ ) compared to 2-amino-analog derivative (**160**,  $IC_{50} = 2.43$ ) indicates that the interference of alkylaminoquinolines with hematin formation probably depends on the position of the alkylamino side chain as well.

◆ The introduction of the fluorine atom at C(3) aminoquinoline core reduces acidity constant values ( $pK_a$ ) of the compounds, thus raising their acidity. Experimentally determined  $pK_a$  values of homologous isosteric H-C(3)/F-C(3) pairs ( $pK_{a1}(\mathbf{106f}) = 6.96$  vs.  $pK_{a1}(\mathbf{168f}) = 4.92$ ;  $pK_{a1}(\mathbf{CQ}) = 7.22$  vs.  $pK_{a1}(\mathbf{158}, \text{F-C(3)-CQ}) = 5.17$  and  $pK_{a1}(\mathbf{AQ13}) = 7.48$  vs.  $pK_{a1}(\mathbf{159}, \text{F-C(3)-AQ13}) = 5.16$ ) clearly indicate that all examined fluoro derivatives are monoprotinated at physiological pH and to a great extent in food vacuole. Therefore, it appears that while CQ (**1**), AQ13 (**2**) and **106f** interact with hematin as diprotinated species, their F-C(3) isosteres **158**, **160** and **168f** are mostly present in monoprotinated form in food vacuole. Accordingly, compounds CQ (**1**), AQ13 (**2**) and **106f** interact with hematin only as diprotinated species, while F-C(3) isosteres **158**, **160** and **168f** interact predominantly as monoprotinated species.

◆ Compound **168f**, as F-C(3) isostere of the most active synthesized adamantane derivative (**106f**) was selected for further *in vivo* testing since it is potent  $\beta$ -hematin formation inhibitor, despite poor *in vitro* antimalarial activity and insufficient metabolic stability (microsomal suspension of mouse ( $t_{1/2} = 21$  min) and human ( $t_{1/2} = 13$  min)). When administered orally, like isostere **106f**, compound **168f**, cured 5/5 mice at 160 mg/kg/day or 80 mg/kg/day, (Thompson test) minimal curative dose (MCD) of 80 mg/kg/day for both compounds was estimated), respectively. The difference between the isosteres **106f** (H-C(3)) and **168f** (F-C(3)) becomes evident at lower doses. Aminoquinoline **106f** exhibiting MAD even at 10mg/kg/day and clearance with



## SUMMARY

recrudescence at 20 mg/kg/day, while **168f** was ineffective at 20 mg/kg/day and 10 mg/kg/day.

◆ The effect of F-C(3) in aminoquinoline substituent on the liver stage inhibitory activity was investigated by assaying homologue pairs of fluoro isosteres, namely 168f and 169f. It was found that the fluorine at C(3) leads to an enhanced activity of 168f compared to 106f (IC<sub>50</sub> = 0.31 μM vs IC<sub>50</sub> = 1-2.5 μM, respectively) as well as of 169f compared to 107f (IC<sub>50</sub> = 1-2.5 μM vs IC<sub>50</sub> = 2.5-5 μM, respectively). At 5 μM concentration, all fluoro derivatives show good inhibitory activity and reduce the level of parasitemia to 1-3%. At lower concentrations their activity was found to decrease. However, in case of 168f a significant *in vitro* inhibitory activity (38%) was observed even at 0.125 μM demonstrating, to the best of our knowledge, the first 4-aminoquinoline which shows evident *in vitro* activity against *Plazmodium* liver stage.

◆ To obtain a better insight into liver stage activity of the most active aminoquinoline **168f**, we examined its *in vivo* activity against *P. berghei* liver stage. Two groups of five C57BL/6J mice were treated orally with **168f** at 50 mg/kg and 80 mg/kg doses during three consecutive days D-1, D0 and D+1. Mice were infected with luciferase expressing *P. berghei* sporozoites on D0 followed by assessment of liver parasite load 48 h after infection by luminescence. When administered at the dose 50 and 80 mg/kg, compound **168f** showed 84% and 92% decrease of the *P. berghei* liver load relative to controls, respectively.

◆ Because the fluoro derivative **168f** showed remarkable *in vivo* activity both against LS and in asexual blood stages, we checked this compound for hepatocyte metabolic stability followed by metabolite profiling. The intrinsic clearance of 8.9 and 8.7 μL/min/106 cells (human, mouse, respectively) was estimated, therefore, significant stability in hepatocytes resulted:  $t_{1/2} = 78$  min, 79 min (human, mouse, respectively), in contrary to the reported poor metabolic stability when incubated with hepatic microsomes ( $t_{1/2} = 13$  min, 21 min (human, mouse, respectively)). The amount of remaining parent compound **168f** at 120 min is 32% (human) and 37% (mouse). Metabolite identification exposed the monohydroxylation product as the main one, and the product of dihydroxylation as minor, after 60 min:  $M^+ : [M+16]^+ : [M+32]^+ = 35:26:1$  (human);  $M^+ : [M+16]^+ : [M+32]^+ = 33:26:1$  (mouse). No phase II products were detected.

Both **106f** and **168f** were submitted to hERG test, and  $IC_{50} > 5 \mu M$  was estimated for both. At highest concentration tested (5  $\mu M$ ), low inhibition was found: **106f**, 11.7%; **168f**, 8.54% (positive control quinidine  $IC_{50} = 2.67 \mu M$ ).

The Ames test used to assess the mutagenic potential of **106f** afforded positive results: antiplasmodial **106f** was negative at 500  $\mu g/mL$  against *Salmonella typhimurium* strains TA98 and TA100 (+S9, -S9).

(v) H-C(7) Analogous series of aminoquinoline derivatives with a branched diamine ( $N-C(\alpha)-C(\alpha')-N-C(\alpha'')$ ) linkers, with methyl group next to quinoline core, (Me-C( $\alpha$ ), **177e-f** and **178e-g**) were synthesized. F-C(3) Analogues series of derivatives with diaminopropionic linker (**190f** and **191f**) have also been synthesized.

◆ Derivatives of new H-C(7) series showed significantly lower activity compared to the initial Cl-C(7) series. The introduction of the fluorine atom at C(3) aminoquinolin core at the derivatives of des-chloraminequinoline series of compounds additionally reduces the inhibitory activity (corresponding (H-C(3), H-C(7)) and (F-C(3), H-C(7)) homologues: **177f** and **190f**; **178f** and **191f** were compared).

◆ Aminoquinolines **177f** and **190f** were screened for suppression of  $\beta$ -hematin formation. The result obtained (**177f** ( $IC_{50} = 1.22$ ) and **190f** ( $IC_{50} = 0.61$ )) confirmed the previously observed trend, that the introduction of fluorine at the C(3) position of 4-aminoquinolines increases the inhibition of  $\beta$ -hematin formation and increases the ability of fluoro derivatives to interact with hematin.

◆ Compounds **177f** and **190f**, a H-C(7) analogs of adamantane derivatives **106f** and **168f** were selected for further antimalarial screening *in vivo* because of its high level of inhibition of the  $\beta$ -hematin formation despite poor *in vitro* antimalarial activity. At dose 80 mg/kg/day none of the compounds cured infection, thereby isostere **177f** (H-C(3)) was more active than **190f** (F-C(3)), providing clearance with recrudescence at the administered concentration.

(vi) For all synthesized compounds percent inhibition of the botulinum neurotoxin serotype A metalloprotease (BoNT/A LC) was examined. Results from the analyses of synthesized adamantine aminoquinolines derivatives indicate that some of

## SUMMARY

these compounds at 20  $\mu\text{M}$  are moderate inhibitors (**116b** (71%), **116f** (67%), **114f** (65%), **107f** (64%), **116c** (63%) and **116b** (61%)).

◆ Ten aminoquinolines: **114f**, **116b**, **116f**, **168f**, **169f**, **190f**, **191f**, **180f**, **181b** and **183f** were chosen for *ex vivo* screening, in which the ability of derivatives to protect SNAP-25 during BoNT/A challenge in primary neurons was examined. Compounds **116f** and **116b** showed the highest inhibitory activity in the *ex vivo* assay. When administered 30 min before intoxication of motor neurons at 10  $\mu\text{M}$  or 20  $\mu\text{M}$  concentrations, compounds **116f** and **116b** protect the SNAP-25 protein hydrolysis in 63% (**116f**); 56% (**116b**) and 72% (**116f**); 51% (**116b**) respectively. In addition, when applied 30/60 min after intoxication the derivative **116b** at 20  $\mu\text{M}$  protects the SNAP-25 protein hydrolysis in motor neurons in 46.4% and 39.5% respectively. In the same experiment the compound **116f** does not show inhibitory activity.

## *Lista skraćénica i termina*

<b>ART</b>	artemizinin
<b>AQ</b>	aminohinolin
<b>Boc</b>	<i>terc</i> -butiloksokarbonil
<b>BoNT</b>	botulinum neurotoksin
<b>CNS</b>	centralni nervni sistem
<b>CQ</b>	hlorokin
<b>4-CQ</b>	4-hlorhinolin
<b>CQR</b>	CQ-rezistentni soj
<b>CQS</b>	CQ-osetljivi soj
<b>D6</b>	soj parazita <i>P. falciparum</i> smanjene oseljivosti prema meflokinu (MFQ) i halofantrin, a oseljiv prema hlorokinu(CQ) i pirimetaminu
<b>DCM</b>	dihlormetan
<b>4,7-DCQ</b>	4,7-dihlorhinolin
<b>DDT</b>	dihlorodifeniltrihloretan
<b>DHA</b>	dihidroartmizinin
<b>DHFR</b>	dihidrofolat-reduktaza
<b>DHPS</b>	dihidropteroat-sintetaza
<b>DMF</b>	<i>N,N</i> -dimetilformamid
<b>DMSO</b>	dimetil-sulfoksid
<b>DOXP</b>	1-dezoksi-D-ksiluloza-5-fosfat
<b>DPEPhos</b>	Bis-[2-(difenilfosfino)fenil]etar
<b>ED<sub>90</sub></b>	doza jedinjenja koja je farmakološki efikasna na 90% ispitivanog uzorka
<b>EDC</b>	etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimid
<b>FP-IX</b>	feroproporfirin IX
<b>FV</b>	hranjiva vakuola ( <i>food vacuole</i> )
<b>G6PD</b>	glukoza-6-fosfat dehidrogenaza
<b>GSH</b>	redukovani oblik glutaciona
<b>Hb</b>	hemoglobin
<b>Hemin</b>	feriproporfirin-hlorid
<b>HOBt</b>	1-hidroksibenzotriazol

<b>IC<sub>50</sub></b>	<i>malaria</i> : vrednost IC <sub>50</sub> je definisana kao koncentracija supstance koja izaziva 50% inhibicije ugradnje hipoksantina. Ugradnja hipoksantina predstavlja meru sinteze DNA parazita, a ugradnja hipoksantina je direktna mera rasta parazita <i>citotoksičnost</i> : IC <sub>50</sub> vrednosti su definisane kao koncentracije pri kojima je inhibirano preživljavanje 50% ispitivanih ćelija u odnosu na kontrolni uzorak
<b>K1</b>	soj parazita <i>P. falciparum</i> rezistentan prema hlorokinu (CQ)
<b>LFT</b>	lumefantrin
<b>MB</b>	metilensko plavo
<b>MetHb</b>	methemoglobin
<b>MFQ</b>	meflokin
<b>MFQR</b>	MFQ-rezistentni soj
<b>MFQS</b>	MFQ-osetljivi soj
<b>MIC</b>	minimalna koncentracija pri kojoj ispitivana supstanca iskazuje inhibitorno dejstvo
<b>MTD</b>	maksimalna tolerantna doza predstavlja najvišu dozu leka koja ne dovodi do nepoželjnih sporednih efekata
<b>NBS</b>	<i>N</i> -bromsukcinimid
<b>NF54</b>	soj parazita <i>P. falciparum</i> osetljiv prema hlorokinu (CQ)
<b>NFSI</b>	<i>N</i> -fluorbenzensulfoimid
<b>NMP</b>	<i>N</i> -metilpirolidin
<b>PCC</b>	piridinijum-hlorhromat
<b>PP-IX</b>	protoporfirin IX
<b>PQ</b>	primakin
<b>QN</b>	kinin
<b>RI</b>	indeks rezistencije
<b>SI</b>	indeks selektivnosti
<b>SNAP-25</b>	<i>Synaptosomal-Associated Protein</i> (od 25 kDa)
<b>SPhos</b>	dicikloheksilfosfino-2',6'-dimetoksibifenil
<b>TCTP</b>	skraćenica od Translationally Controlled Tumor Protein (translaciono kontrolisani tumorski protein)
<b>TFA</b>	trifluorsirćetna kiselina
<b>TM91C235</b>	soj parazita <i>P. falciparum</i> visoko rezistentan prema meflokinu (MFQ), hlorokinu (CQ) i kininu (QN)
<b>TMEDA</b>	tetrametiletildiamid
<b>W2</b>	soj parazita <i>P. falciparum</i> rezistentan prema hlorokinu (CQ), pirimetaminu, sulfadoksinu i kininu (QN), a osetljiv prema meflokinu (MFQ).



<b>3. NAŠI RADOVI</b> .....	<b>51</b>
3.1. Sinteza.....	52
3.1.1. Amido-adamantanski aminohinolini.....	52
3.1.2. Amino-adamantanski aminohinolini normalnog i račvastog niza.....	53
3.1.3. Uvođenje fluora u C(3) položaj 1,2-dihlorhinolinskog jezgra.....	58
♦ <i>Conrad-Limpach-ova ciklizacija</i> .....	58
♦ <i>Balz-Schiemann-ova reakcija</i> .....	61
♦ <i>Elektrofilno uvođenje fluora</i> .....	65
♦ <i>Balz-Schiemann-ova reakcija na 3-amino-7-hlorhinolinu</i> .....	70
3.1.3.1. F-C(3) analozi hlorokina i AQ13.....	73
3.1.3.2. F-C(3) aminohinolinski derivati.....	74
3.1.3.3. 7-Des-hloraminohinolinski derivati normalnog i račvastog niza....	78
3.1.3.4. Fluorni 7-des-hloraminohinolinski derivati.....	81
3.2. Antimalarijska aktivnost.....	83
3.2.1. Amido-adamantanski aminohinolini.....	83
♦ <i>In vitro</i> aktivnost.....	83
3.2.2. Amino-adamantanski aminohinolini .....	85
♦ <i>In vitro</i> eritrocitna aktivnost.....	86
<i>Amino-adamantanski aminohinolini normalnog niza</i> .....	86
<i>Adamantanski aminohinolini sa račvastim diaminskim nizom kod kojih je mesto grananja u susedstvu hinolinskog jezgra</i> .....	90
<i>Adamantanski aminohinolini sa račvastim diaminskim nizom kod kojih je mesto grananja bliže adamantanskom fragmentu ili se nalazi na adamantanskom fragmentu</i> .....	95
<i>N-metilovani adamantanski aminohinolini</i> .....	99
♦ <i>In vivo</i> eritrocitna aktivnost.....	105
♦ <i>In vitro</i> egzoeritrocitna aktivnost (aktivnost u fazi jetre).....	108
3.2.3. Amino-adamantanski derivati sa različito supstituisanim hinolinskim jezgrom.....	111
♦ <i>In vivo</i> eritrocitna aktivnost.....	113
<i>F-C(3) analozi hlorokina i AQ13</i> .....	113
<i>F-C(3) analozi adamantanskih aminohinolina račvastog niza</i> .....	116
<i>F, H-izostere 7-des-hlor-4-aminohinolina račvastog niza</i> .....	122
♦ <i>In vitro</i> egzoeritrocitna aktivnost (aktivnost u fazi jetre).....	128

---

♦ <i>In vivo</i> eritrocitna aktivnost .....	134
♦ <i>In vivo</i> egzoeritrocitna aktivnost (aktivnost u fazi jetre).....	136
3.3. Inhibicija metaloproteaze botulinum neurotoksina tipa A (BoNT/A LC) .....	141
♦ <i>In vitro</i> inhibitorna aktivnost (BoNT/A LC) .....	141
<u>Adamantanski des-hloraminohinolini normalnog i račvastog niza i odgovarajući N-</u> <u>metilovani derivati</u> .....	143
♦ <i>Ex vivo</i> inhibitorna aktivnost (BoNT/A LC).....	144
<b>4. EKSPERIMENTALNI DEO</b> .....	<b>149</b>
<b>5. ZAKLJUČAK</b> .....	<b>292</b>
<b>6. CONCLUSION</b> .....	<b>295</b>
<b>7. PRILOZI</b> .....	<b>297</b>
<b>8. LITERATURA</b> .....	<b>300</b>
<b>9. BIOGRAFIJA AUTORA</b> .....	<b>322</b>



## 1. UVOD

Borba protiv malarije danas je jedan od glavnih prioriteta Svetske zdravstvene organizacije (SZO). U siromašnim delovima Afrike i Azije malarija i danas predstavlja glavni uzrok smrtnosti dece uzrasta do 5 godina. Kako je za očekivati da u narednom periodu klimatske promene i razvoj rezistencije parazita prema postojećim lekovima dovedu do porasta broja obolelih, u svetu se danas čine veliki napori u iznalaženju novih antimalarika.

Botulinum neurotoksin (BoNT) je od strane Centra za kontrolu i prevenciju bolesti SAD svrstan u A kategoriju agenasa sa potencijalno najvećim rizikom za korišćenje u bioterorizmu. Strah od upotrebe BoNT kao biohemijskog otrova, mogućnost slučajne kontaminacije hrane i tečnosti kao i neadekvatne primene BoNT na klinikama (gde poslednjih godina nalazi sve veću primenu), uz nepostojanje odobrenog farmakološkog pristupa za tretman intoksikacije, stvaraju veliku potrebu za razvojem inhibitora botulinum neurotoksina.

Jedna od strategija za razvoj novih antimalarika je hemijska modifikacija postojećih lekova poznatog mehanizma dejstva, poput aminohinolinskih derivata. Primenom ovog postupka smanjuju se troškovi i skraćuje vreme potrebno za pronalazak novih aktivnih supstanci.

Kao cilj ove doktorske disertacije postavljena je sinteza i ispitivanje antimalarijske aktivnosti aminohinolinskih derivata sa lipofilnom adamantanskom strukturnom jedinicom kao i njihovih analognih derivata sa različito, u položaju C(3) i C(7), supstituisanim aminohinolinskim jezgrom. Dodatno, u nameri da se utvrdi da li svoju aktivnost iskazuju na više, međusobno nepovezanih patogenih meta predviđeno je ispitivanje inhibitorne aktivnosti svih sintetisanih adamantanskih derivata prema botulinum neurotoksinu tipa A (BoNT/A).

Ova doktorska disertacija se sastoji iz tri dela:

- ◆ U Opštem delu izloženi su osnovni podaci o malariji i botulinum neurotoksinu, kao i pregled literature koji se odnosi na jedinjenja sa

izraženom antimalarijskom aktivnošću i izraženom inhibicijom botulinum neurotoksina.

◆ U Našim radovima detaljno su prikazani rezultati naših istraživanja: sinteza adamantanskih derivata, analiza strukture sintetisanih jedinjenja, ispitivanje njihove biološke aktivnosti (antimalarijske aktivnosti i inhibicije botulinum neurotoksina), metaboličke stabilnosti i inhibicije građenja  $\beta$ -hematina.

◆ U Eksperimentalnom delu detaljno su opisani postupci za sintezu svih dobijenih jedinjenja i osnovni detalji bioloških analiza.

Slede izvod na srpskom i engleskom jeziku, zaključak i spisak korišćene literature. Kao prilog dat je CD sa spektrima jedinjenja sintetisanih u toku izrade doktorske teze.

## 2. OPŠTI DEO

### 2.1. Malaria

Malarija je jedno od najrasprostranjenijih parazitskih oboljenja. Karakterišu je naizmeničan porast temperature, mučnina, grčevi, bolovi u zglobovima i anemija. U slučaju cerebralne malarije dolazi i do neuroloških komplikacija poput oštećenja mozga i kome. Preko 90% slučajeva malarije zabeleži se u Africi, gde najugroženiju kategoriju čine trudnice i deca starosti do pet godina.<sup>1,2</sup> Prema procenama Svetske zdravstvene organizacije (WHO) svake godine od malarije oboli preko 200 miliona ljudi od kojih umire oko 400.000.<sup>3</sup>

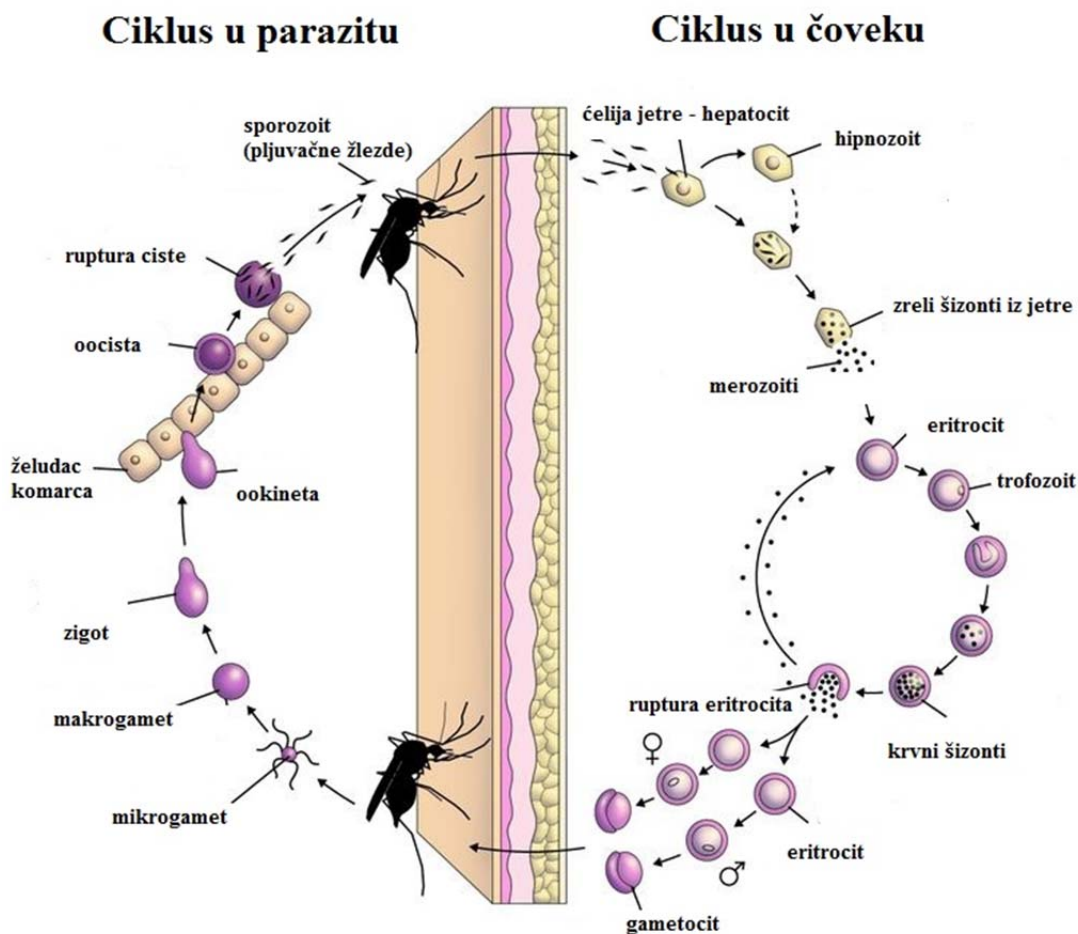
Uzročnici malarije su protozoe, roda *Plasmodium*, koje prenose ženke komaraca roda *Anopheles*. Do danas je opisano preko 150 vrsta plazmodijuma. Kod ljudi malariju izaziva pet vrsta: *Plasmodium vivax* (*P. vivax*), *Plasmodium malarie* (*P. malarie*), *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*), *Plasmodium ovale* (*P. ovale*) i *Plasmodium knowlesi*<sup>i</sup> (*P. knowlesi*)<sup>4</sup>, dok ostale vrste ovog roda napadaju sisare, ptice i gmizavce. *P. vivax* je najrasprostranjenija vrsta, a *P. falciparum* je najsmrtonosnija (nelečena infekcija ovom vrstom u oko 80% slučajeva dovodi do smrtnog ishoda). Nagli porast rezistencije parazita na većinu postojećih lekova, pogotovo sojeva *P. falciparum*, čini situaciju alarmantnom.

#### 2.1.1. Životni ciklus malarijskog parazita

U toku svog razvoja paraziti prolaze kroz dva ciklusa: aseksualni, ciklus koji se odvija samo u obolelom i naziva **šizogonija** i seksualni ciklus koji se odvija delom u bolesniku, a delom u komarcu i naziva se **sporogonija** (slika 1).

---

<sup>i</sup> Prvi slučaj inokulacije ljudi plazmodijumom *P. knowlesi* (malarijskim parazitom koji napada majmune roda *Macaca fascicularis*) zabeležen je 2004. godine. Od tada pa do danas gotovo u svim zemljama jugoistočne Azije zabeleženi su slučajevi u kojima su ljudi zaraženi ovom vrstom parazitom.



**Slika 1.** Životni ciklus malarijskog parazita (izvor: JHSPH OpenCourseWare).<sup>5</sup>

**Šizogonija.** Komarac u čoveka ubodom unosi parazite u formi sporozita. Sporozoiti krvotokom odlaze u jetru gde se razmnožavaju i formiraju šizonte. Prskanjem zrelih šizonta oslobađaju se merozoiti. Merozoiti napuštaju hepatocite i vraćaju se u krvotok gde inficiraju eritrocite. Paraziti *P. vivax* i *P. ovale* mogu se mesecima, pa čak i godinama, učauriti u jetri u obliku hipnozoita (uspavana forma) pre nego sto uđu u krvotok i pojave se prvi znaci infekcije. Merozoit u eritrocitima započinje ciklus razmnožavanja prolazeći kroz faze prstenova, trofozoita i krvnih šizonta do merozoita. Tokom ovog ciklusa, koji može da traje 24-96 h zavisno od vrste, naglo se povećava broj parazita što dovodi do pucanja eritrocita. Tokom jednog ciklusa u svakom inficiranom eritrocitu dolazi do formiranja 8-32 novih merozoita. Oslobođeni merozoiti mogu izvršiti infekciju novih eritrocita i tako otpočeti novi ciklus

razmnožavanja. Malariju karakterišu periodični nagli porasti temperature koji se podudaraju sa prskanjem eritrocita i oslobađanjem novih merozoita. U odsustvu terapije ciklusi razmnožavanja merozoita mogu se ponavljati do eventualnog smrtnog ishoda pacijenta.

**Sporogonija.** Jedan broj merozoita u eritrocitima ne učestvuje u procesu razmnožavanja već se u procesu diferencijacije, koji nije dovoljno razjašnjen, preobražava u muške i ženske gametocite.<sup>6</sup> Gametociti se smatraju najodgovornijim za širenje malarije jer u ovoj formi parazit može nedeljama opstati u krvotoku. Ubodom obolelog komarac usisava krv zaraženu parazitima. U digestivnom traktu komarca dolazi do transformacije ženskih gameta u makrogametocite i deljenja muških gameta na mikrogametocite. Njihovim stapanjem vrši se oplodnja i nastaje zigot. Zigot se transformiše u ookinetu koja se probija kroz zidove želuca do supseroze gde se transformiše u cistu. Prskanjem ciste oslobađaju se sporozoiti koji se koncentrišu u pljuvačnim žlezdama. Novim ubodom zaraženog komarca otpočinje novi malarijski ciklus.

### 2.1.2. Antimalarijski lekovi

Prema načinu delovanja lekovi koji se trenutno koriste u lečenju malarije mogu se podeliti u nekoliko grupa.<sup>7</sup>

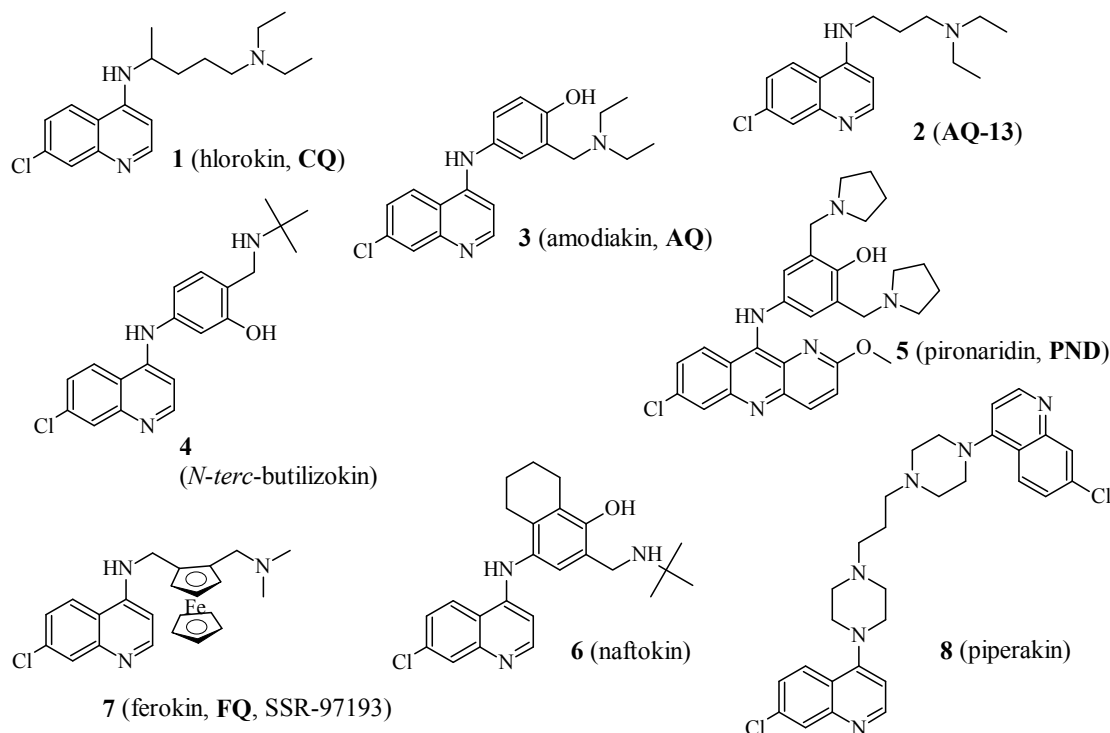
#### 2.1.2.1. Hinolinski antimalarici

##### 2.1.2.1.1. 4-Amino hinolini

Najvažniji predstavnik 4-amino hinolinske grupe antimalarika je hlorokin (CQ (1), slika 2). Sintetisan 1934. godine, decenijama je uz DDT imao glavnu ulogu u kontroli i iskorenjivanju malarije (posebno u periodu nakon Drugog svetskog rata).

Predloženi su različiti mehanizmi dejstva CQ poput inhibiranja enzima uključenih u katabolizam hemoglobina,<sup>8</sup> inhibiranja tirozin kinaze,<sup>9</sup> DNK i RNK polimeraze,<sup>10</sup> sprečavanja sinteze hem-zavisnih proteina<sup>11</sup> kao i inhibiranje fosfolipaze hranljive vakuole.<sup>12</sup> Kako je CQ aktivan isključivo prema parazitima u eritrocitnoj fazi i ne pokazuje aktivnost prema gametocitima i parazitima u fazi jetre (hipnozoitima)

pretpostavlja se da je glavni mehanizam kojim CQ ispoljava antimalarijsko dejstvo povezan sa procesom katabolizma hemoglobina.



**Slika 2.** 4-Aminohinolinski antimalarici koji su u kliničkoj primeni ili se nalaze u prekliničkoj i kliničkoj fazi ispitivanja.

Parazit u eritrocitima domaćina intenzivno vrši razgradnju hemoglobina i na taj način sebi obezbeđuje slobodne aminokiseline neophodne za rast i razmnožavanje. Tokom procesa razgradnje hemoglobina (koji se odvija unutar hranljive vakuole parazita (FV)) kao sporedni proizvod oslobađa se hem koji je toksičan po parazit. Da bi se sprečilo štetno dejstvo hema, parazit vrši njegovu oksidativnu polimerizaciju do hemozoina uz nastajanje malarijskog crnog (parazit vrši oksidaciju hema (FP-Fe(II)) do hematina (FP-Fe(III)), koji gradi stabilne  $\mu$ -okso dimere i čijom daljom polimerizacijom nastaje hemozoin). Hlorokin, preko hinolinskog jezga gradi stabilne  $\pi$ - $\pi$  komplekse sa  $\mu$ -okso dimerima hematina i na taj način sprečava građenje hemozoina i detoksifikaciju parazita.<sup>13</sup>

Dobra aktivnost CQ (1) i njemu analognih hinolinskih derivata posledica je ne samo delovanja hinolinskog jezgra, već i strukture prisutne terminalne amino-grupe

koja omogućava akumuliranje jedinjenja unutar hranljive vakuole parazita. Hlorokin je slaba diprotična baza ( $pK_{a1} = 8,1$ ;  $pK_{a2} = 10,2$ ) koja u neprotonovanom obliku lako prolazi kroz membrane i dospeva u hranljivu vakuolu parazita. U kiseloj sredini vakuole ( $pH = 5,0-5,4$ ) vrši se njeno protonovanje. Membrana je slabo propustljiva za protonovanu formu jedinjenja što za posledicu ima akumuliranje CQ (**1**) unutar hranljive vakuole.<sup>14</sup>

Prvi slučajevi rezistencije pojedinih sojeva *P. falciparum* prema CQ (**1**) zabeleženi su još 1957. godine prevashodno kao posledica njegove neadekvatne i prekomerne upotrebe. Novija istraživanja su pokazala da do rezistencije dolazi usled mutacije na membranskom proteinskom PfCRT transporteru,<sup>15</sup> čime je sprečeno akumuliranje CQ (**1**) u FV parazita.<sup>16</sup> Mutacija aminokiseline u položaju 76 (K76T) PfCRT smatra se osnovnim razlogom za razvoj rezistencije. Pretpostavlja se da mutirani PfCRT transporter pasivnom difuzijom (ponašajući se kao jonski kanal)<sup>17</sup> ili aktivnim transportom (služeći kao nosač)<sup>18</sup> omogućava protonovanoj formi CQ (**1**) da lakše napusti hranljivu vakuolu. U prisustvu verapamila (blokatora  $K^+$  kanala, koji može blokirati i PfCRT transporter) osetljivost CQ-rezistentnih sojeva (CQR) parazita prema CQ (**1**) se vraća.<sup>19</sup>

Od početka razvoja rezistencije pojedinih sojeva parazita prema CQ (**1**), pa do danas, sintetisan je veliki broj njegovih analoga u potrazi za aktivnijim antimalarikom. Na slici 2 prikazani su samo najaktivniji hinolinski derivati, jedinjenja koja su našla kliničku primenu ili se nalaze u prekliničkoj i kliničkoj fazi ispitivanja.

Proučavanje odnosa strukture i aktivnosti u seriji sintetisanih derivata, analoga CQ (**1**), pokazalo je da veću aktivnost prema CQR sojevima parazita ispoljavaju jedinjenja sa bočnim nizom kraćim od 4 i dužim od 7 ugljenikovih atoma.<sup>20</sup> Od sintetisanih jedinjenja, AQ-13 (**2**, slika 2) je pokazao najbolju aktivnost i trenutno se nalazi u I fazi kliničkog ispitivanja.<sup>21</sup> Sporedni bočni lanci hinolinskih derivata, u *in vivo* uslovima, podležu metaboličkom dezalkilovanju.<sup>22</sup> Kako se dezetilovanjem kratkog lanca AQ-13 (**2**) dobija manje lipidno rastvoran, samim tim i manje bioraspoloživ metabolit, šira upotreba AQ-13 (**2**), mogla bi u perspektivi, povećati rezistenciju parazita prema CQ (**1**) i dovesti do unakrsne rezistencije.<sup>23</sup>

Amodiakini (**3**, AQ, slika 2) je fenil-supstituisani analog hlorokina, koji se usled dobre aktivnosti prema CQ-rezistentnim sojevima parazita (uprkos toksičnog efekta

metabolita na ćelije jetre i unakrsne rezistencije sa CQ) od 1990. godine, na preporuku Svetske Zdravstvene Organizacije (WHO) koristi kao lek.<sup>24</sup> Kao i kod CQ (1), *N,N*-dietilamino-grupa u AQ (3) podleže metaboličkom dezetilovanju.<sup>25</sup> Dezetilovani metaboliti zadržavaju dobru aktivnost prema CQ-osetljivom soju (CQS), ali poseduju i smanjenu aktivost prema CQR sojevima.<sup>26</sup> Dodatno, kod AQ (3) dolazi i do oksidacije 4-aminofenolne grupe bočnog niza dejstvom citohroma P-450 pri čemu nastaje toksični proizvod hinonimin.

*N-terc*-Butilizokin<sup>27</sup> (4), pironaridin<sup>28</sup> (5, PND) i naftokin (6) (slika 2) su metabolički stabilniji analozi AQ. Kod *N-terc*-butilizokina (4), nastajanje toksičnog metabolita, odgovarajućeg iminhinona sprečeno je premeštanjem hidroksilne grupe iz pozicije C(4') u poziciju C(3') aromatičnog jezgra. Kod naftokina i PND (5) supstituenti u poziciji C(3') sternim efektom sprečavaju nukleofilni napad na aromatično jezgro i građenje potencijalno hepatotoksičnih tiolnih adukata.<sup>29</sup> Dodatno kod *N-terc*-butilizokina i naftokina zamenom dezetilovanju podložne *N,N*-dietilamino-grupe metabolički stabilnijom *N-terc*-butilgrupom postignuta je bolja aktivnost prema CQ-rezistentnim sojevima (6:  $t_{1/2} = 472$  h; 4:  $ED_{50} = 2,8$  mg/kg (testovi vršeni na miševima zaraženim *P. berghei*)<sup>26</sup>).

Ferokin (7, FQ, slika 2) je prvi organometalni antimalarik koji je došao do kliničke faze ispitivanja. Biot i saradnici su pokušali da iskoriste veliki afinitet parazita prema gvožđu i sintetišu aktivnije derivate CQ (1) uvođenjem hidrofobne ferocetil-grupe u diaminoalkil-bočni niz.<sup>30</sup> FQ (7) poseduje dobru *in vitro* aktivnost prema CQR sojevima *P. falciparum*<sup>31</sup> (prema šizontima pokazuje 22 puta višu aktivnost u odnosu na CQ) i višestruko-rezistentnim sojevima *P. vivax*,<sup>32</sup> kao i dobru *in vivo* aktivnost prema *P. berghei*. Pretpostavlja se da ferokin antimalarijsko dejstvo iskazuje višestrukim mehanizmom i da osim što inhibira sintezu hemozoina generiše i reaktivne vrste koje mogu dovesti do oksidativnog oštećenja lipidne membrane FV.<sup>33</sup>

Bishinolinski dimer, piperakin (8, slika 2) sintetisan je 1960. godine i narednih 20 god. sve do pojave prvih znakova rezistencije kod parazita (kao i pojave artemizininina) koristio se u Kini kao glavni lek u prevenciji malarije. Piperakin poseduje dobru *in vitro* aktivnost prema CQR sojevima, što može biti posledica otežanog uklapanja sterno-zahtevnog piperakina (8), za vezivno mesto PfCRT transportera kao i boljeg akumuliranja unutar FV parazita. U odnosu na hlorokin 8 poseduje 2 dodatna

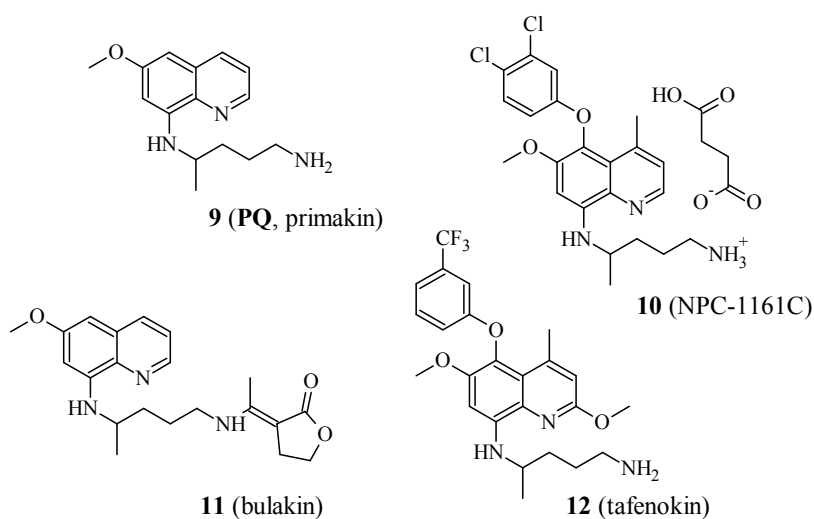


azotova atoma koja se unutar FV protonuju i dodatno otežavaju izlazak protonovane forme kroz membranu. Usled dobre aktivnosti i zadovoljavajućih farmakoloških osobina (poput dobre lipidne rastvorljivosti i dugog vremena potrebnog za njegovu eliminaciju)<sup>34</sup> u novije vreme sve se više razmatra primena piperakina u kombinaciji sa kratko živećim antimalaricima (poput trioksana **OZ439**<sup>35</sup> o čemu će biti više reči u nastavku teksta) prema kojima paraziti još nisu razvili rezistenciju.<sup>36</sup>

### 2.1.2.1.2. 8-Aminohinolini

8-Amino-hinolininski derivati čine važnu grupu antimalarika s obzirom na to da jedini svoje dejstvo, iskazuju i u egzo-eritrocitnim fazama razvoja parazita (aktivni su prema gametocitima i hipnozoitima) (slika 3).

Najreprezentativniji član ove klase jedinjenja je primakin (**9** (PQ), slika 3). Iako je sintetisan još 1946. godine<sup>37</sup> do danas je ostao jedino klinički dostupno jedinjenje aktivno prema gametocitima svih sojeva parazita. S obzirom na to da gametociti mogu opstati u krvi i do 6-7 nedelja i da su odgovorni za transmisiju - prenos parazitemije sa čoveka na komarca, **9** danas ima važnu ulogu u sprečavanju širenja malarije. Primakin deluje i na parazite u fazi jetre i tako sprečava da se infekcija proširi na eritrocite i da se pojave simptomi parazitemije. Od posebne važnosti je njegova aktivnost prema hipnozoitima (forma parazita karakteristična za sojeve *P. ovale* i *P. vivax*) kao uzročnicima recidiva. Hipnozoiti mogu mesecima i godinama ostati učaureni u jetri, pre nego što diferenciraju u merozoite, dovedu do pucanja hepatocita i oslobode se u krvotok. Ispitivanja su pokazala da se primenom PQ (**9**) koja započne dan nakon završene standardne trodnevne kure lečenja CQ (**1**) (tokom koje se odraslim pacijentima daje **CQ** u ukupnoj dozi od 1,5 g) u pojedinačnoj dozi od 30 mg tokom 14 dana, odnosno 60 mg tokom 7 dana (primenom PQ (**9**) u ukupnoj dozi od 420 mg) eliminišu hipnozoiti i sprečava povratak parazitemije.<sup>38</sup>



**Slika 3.** 8-Aminiohinolinski antimalarici.

Iako se ne vodi kao profilaktički agens, ispitivanja su pokazala da se primenom PQ (**9**) u pojedinačnoj dozi od 30 mg jedan dan nakon inokulacije sprečava eritrocitna faza. Niže doze PQ (**9**) kao i doze date pre ili na sam dan inokulacije ne pružaju adekvatnu zaštitu.<sup>39</sup>

Aktivnost primakina kao i ostalih 8-aminohinolinskih derivata često se povezuje sa neželjenim sporednim efektima, poput hemolitičke<sup>ii</sup> i methemoglobinske<sup>iii</sup> anemije, kao posledica toksičnosti njihovih metabolita (slika 4). Toksičnost je naročito izražena kod pacijenata kojima nedostaje glukoza-6-fosfat dehidrogenaza (G6PD)<sup>iv</sup>. U oblastima koje su najviše pogođene parazitacijom nedostatak ovog enzima se javlja kod gotovo 20% populacije.

<sup>ii</sup> Metabolizmom **PQ** nastaju reaktivne kiseonične reaktivne vrste poput peroksid-, superoksid- i hidroksiradikala koji denaturišu hemoglobin i izazivaju hemolitičku anemiju.

<sup>iii</sup> Methemoglobin (MetHb) je oksidativni oblik hemoglobina koji nije u stanju da veže i prenosi kiseonik do okolnog tkiva. Normalni nivo MetHb u eritrocitima je 1-3% u odnosu na hemoglobin (Hb). Kod osoba kojima nedostaje G6PD ili methemoglobin reduktaza (NADH-zavisni enzim koji MetHb prevodi u Hb) nivo MetHb je nešto viši. Oksidativni stres kao posledica dejstva slobodnih radikala nastalih metabolizmom primakina dodatno povećava nivo MetHb i dovodi do methemoglobinanemije.

<sup>iv</sup> Kod osoba sa nedostatkom G6PD nivo glutationa (GSH štiti ćeliju od oksidativnog stresa) u eritrocitima inficiranim malarijskim parazitom je nedovoljan da pruži adekvatnu zaštitu od toksičnog dejstva slobodnih radikala nastalih iz hidroksilovanih metabolita primakina.



*P. falciparum*) i da se od artemizina i avatohinona razlikuje po aktivnosti i specifičnosti koju iskazuje prema različitim formama parazita.

U potrazi za terapijski efikasnijim i manje toksičnim derivatima, sintetisan je niz analoga PQ (**9**), supstituisanjem hinolinskog jezgra i modifikovanjem terminalne amino-grupe. Strukture najaktivnijih derivata prikazane su na slici 3. Jedinjenje NPC-1161C (**10**, slika 3)<sup>49</sup> pokazuje dobru oralnu aktivnost i u odnosu na primakin (**9**) ima produženo vreme dejstva. Jedinjenje efikasno deluje na forme parazita krvi i jetre, pa se može koristiti u profilaktičke i u terapijske svrhe.<sup>50</sup> *In vivo* eksperimentom je utvrđeno da **10** pokazuje profilaktičku aktivnost kada se primeni u pojedinačnoj dozi od 2 mg počevši od 2 dana pre zaključno sa drugim danom nakon inokulacije miševa.<sup>51</sup>

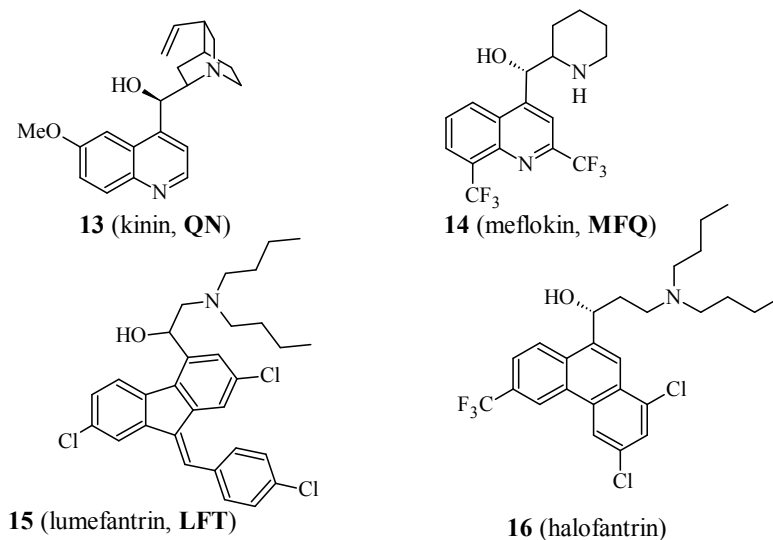
Bulakin (**11**, slika 3) je analog PQ (**9**) koji je razvijen u Indiji (CDRI-Central Drug Research Institute of India).<sup>52</sup> U odnosu na primakin brže i pri manjoj koncentraciji eliminiše gametocite iz krvi. Pojedinačna doza od 3,75 mg/kg (na majmunu inficiranom *P. Cynomolgi*) dovoljna je da u roku od 5 sati u potpunosti blokira nastajanje oocita u komarcu (u komarcima roda *A. stephensi* koji su se hranili krvlju inficiranog majmuna nisu identifikovane oocite).<sup>53</sup> Za razliku od primakina čijom sedmodnevnom primenom nivo methemoglobina (MetHb) u eritrocitima može dostići 16% (u poređenju sa normalnih 1-3%), primena bulakina ne dovodi do značajnog porasta nivoa MetHb čak i kod pacijenata sa nedostatkom G6DP.<sup>54</sup>

Tafenokin (**12**, slika 3) je 8-aminohinolinski derivat koji pored toga što deluje na forme parazita u jetri (*P. vivax*) i tako sprečava povratak prazitemije (rekrudescenciju), aktivnost iskazuje i na parazite u eritrocitnoj fazi. Ovo jedinjenje je aktivno na krvne šizonte višestruko-rezistentnih sojeva *P. falciparum*. Dobra aktivnost (4-100 aktivniji od PQ) i neuporedivo duži period poluživota (14 dana)<sup>55</sup> u odnosu na primakin (6 h) čini tafenokin najobimnijim kandidatom za terapijsku primenu (trenutno se nalazi u II fazi kliničkog ispitivanja).

### 2.1.2.2. Amino-alkoholi

Kinin (**13**, QN, slika 5), prirodni alkaloid kore južnoameričkog kinoa drveta (*Cinchona succirubra*) spada među najstarije poznate antimalarike. Pored antimalarijskog **13** ispoljava i analgetičko, antiinflamatorno i antipiretičko dejstvo.

Izolovali su ga francuski hemičari 1820. godine,<sup>56</sup> nakon čega je do pojave CQ (**1**) korišćen kao jedini efikasan lek u tretmanu malarije izazvane parazitskim sojem *P. falciparum*.



**Slika 5.** 4-Metanol hinolini.

Mada je vremenom zamenjen hinolinskim derivatima (čija upotreba ne dovodi do neprijatnih sporednih pojava) i artemizininom, QN (**13**) se i dan danas usled niske cene koristi za lečenje težih oblika malarije u siromašnim regionima.

QN (**13**) i meflokin (**14**, MFQ) kao i njima srodni arilamino-alkoholi lumefantril (**15**, LFT) i halofantrin (**16**) (slika 5), aktivni su isključivo prema eritrocitnoj fazi parazita. Poput većine hinolinskih i ovi derivati aktivnost prevashodno iskazuju inhibiranjem građenja hemozoina i formiranjem stabilnih kompleksa sa feriprotoporfirinom IX. Istraživanja su pokazala da MFQ (**14**) utiče na transport supstanci iz eritrocita domaćina u FV malarijskog parazita.<sup>57</sup> Nizak nivo hemoglobina u parazitu ukazuje da bi inhibiranje endocitoze hemoglobina mogao biti dodatni mehanizam kojim meflokin iskazuje antimalarijsku aktivnost.<sup>58</sup>

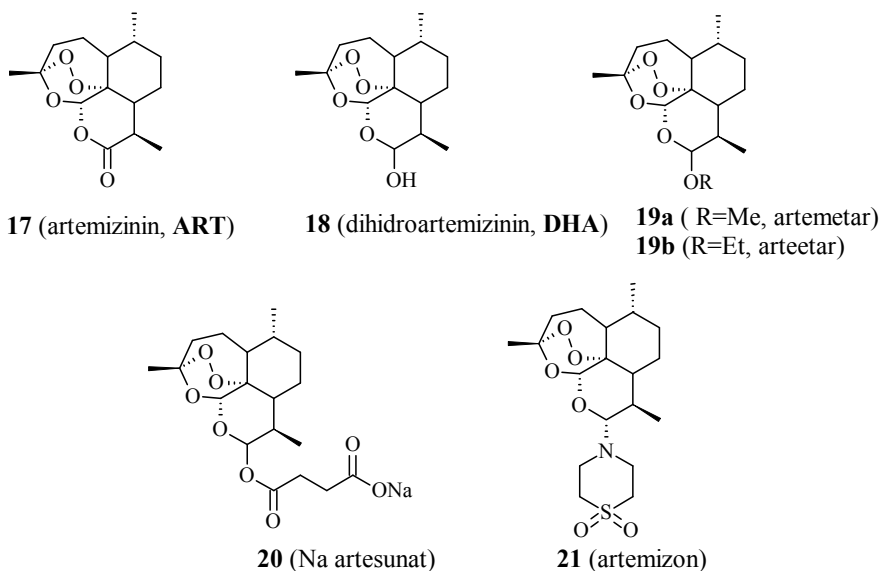
Razvoj rezistencije prema LFT (**15**) i halofantrinu (**16**) posledica je mutacija na PfMDR1 transporteru koje olakšavaju protonovanim formama jedinjenja da napuste FV.<sup>59</sup> Interesantno je da je otpornost *P. falciparuma* na **15** (mutacije na PfMDR1) povezana sa prestankom rezistencije parazita prema CQ (nestajanjem mutacija na PfCRT).<sup>60</sup> Nedavne studije su pokazale da lumefantrin blokira I<sub>Kr</sub> kanale (kanali za brzu faznu repolarizaciju K<sup>+</sup> struje) i dovodi do produžavanja QT intervala u

elektrokardiogramu (EKG), pa je i pored dobre aktivnosti usled kardiotosičnosti u mnogim zemljama povučen iz upotrebe.<sup>61</sup>

### 2.1.2.3. Peroksidni antimalarici

#### 2.1.2.3.1. Artemizinini

Biljka *Artemisia annua* se vekovima koristi u kineskoj tradicionalnoj medicini. Autor Ben Cao Gang Mu, prvi put, 1596. godine pominje upotrebu ekstrakta ove biljke u lečenju malarije.<sup>62</sup> Aktivna supstanca je izolovana tek sedamdesetih godina prošlog veka i nazvana je artemizinin (**17**, ART, slika 6).<sup>63</sup> Stefanović i saradnici prvi su izolovali artemizinin, ali na žalost, pripisali su mu pogrešnu strukturu.<sup>64</sup>



**Slika 6.** Artemizinini.

ART (**17**) veoma brzo deluje i efikasno snižava nivo parazitemije. Najbolje rezultate pokazuje prilikom lečenja cerebralne malarije, gde dovodi do izlečenja kod gotovo 90% pacijenata. Aktivnost iskazuje prema eritrocitnim formama parazita: mladim trofozoitima i gametocitima pri čemu je podjednako aktivan i prema hlorokin-resistentnim i prema hlorokin-osetljivim sojevima parazita. Od posebne važnosti je njegova uloga u inhibiciji rasta gametocita s obzirom na to da je ova forma parazita odgovorna za inficiranje komaraca i širenje zaraze.

Uprkos visokoj efikasnosti (u kliničkim uslovima, kod gotovo svih pacijenata postignuto je vraćanje normalne telesne temperature u toku 72 časa i eliminacija aseksualnih formi parazita iz krvi 120 sati posle početka lečenja)<sup>62</sup> ART (**17**) pokazuje nekoliko ozbiljnih farmakoloških nedostataka: visok stepen povraćaja bolesti kao posledica kratkog poluživota u plazmi, mala rastvorljivost u vodi i uljima, i slaba oralna aktivnost, izuzev prilikom primene u visokim dozama.

Otkriće da je aktivnost dihidroartemizinina (**18**, DHA, slika 6) veća od aktivnosti samog ART (**17**) dovela je do sinteze velikog broja derivata u potrazi za jedinjenjima koja pored veće aktivnosti poseduju i bolje farmakološke osobine. Prvu generaciju derivata ART (**17**) predstavljaju etri i estri karboksilnih kiselina (slika 6).<sup>65</sup> Od velikog broja sintetisanih etara, artemetar (**19a**) i arteetar (**19b**) pokazuju najbolje karakteristike. Artemetar (**19a**) je odabran za klinička ispitivanja i danas je već našao primenu kao jedan od najefikasnijih lekova u lečenju obolelih od cerebralne malarije. Kada se primenjuje u kombinovanoj terapiji sa lumefantrinom (**15**) (Coartem<sup>®</sup>) smanjuje broj gametocita 6-8 puta efikasnije u odnosu na CQ (**1**). Značaj veoma dobre aktivnosti etara, kao i bolje rastvorljivosti u ulju u odnosu na ART (**17**), umanjen je njihovim lošim farmakološkim osobinama: kratkim poluživotom u plazmi i toksičnošću prema ćelijama CNS-a kada se primenjuju u većim dozama.

Većina estara pokazuje bolju aktivnost od DHA (**18**). Od velikog broja sintetisanih estara najbolje karakteristike pokazuje Na-artesunat (**20**, slika 6), natrijumova so monoestra ćilibarne kiseline. Pri intravenoznoj administraciji Na-artesunat pokazuje aktivnost 5,2 puta veću od aktivnosti ART (**17**). Uočeno je da je **20** podjednako efikasan prema CQR i CQS sojevima parazita, da najveću aktivnost iskazuje u slučajevima cerebralne malarije, kao i da njegova primena u poređenju sa ART (**1**) dovodi do bržeg nestajanja parazitemije. Kod pacijenata sa težim oblicima malarije gde se ne može čekati dejstvo injekcija za koje je potrebno i nekoliko sati (ili u oblastima gde su injekcije nedostupne) i kod kojih nije moguće primeniti oralnu terapiju, rektalnom primenom **20** (artesunat supozitorijuma) značajno se smanjuje rizik od smrti i moždanog oštećenja.<sup>66</sup>

Nažalost, dobre karakteristike Na-artesunata, zahvaljujući kojima je dobio preporuku za kliničku upotrebu, u senci su njegove niske stabilnosti. U fiziološkim uslovima **20** se brzo hidrolizuje do DHA (**18**).<sup>67</sup> Iz tog razloga najčešće se primenjuje u

obliku tableta u kombinaciji sa hinolinskim antimalaricima koji imaju duži poluživot u plazmi.

Da bi se sprečilo metaboličko razlaganje artemizinskih derivata do DHA (**18**) kao posledice prisustva supstituenata vezanih preko kiseonikovog atoma za C-10, sintetisana je serija 10-(alkilamino)artemizininina.<sup>68</sup> Među sintetisanim derivatima artemizon (**21**, slika 6) se izdvaja aktivnošću i dobrim farmakološkim osobinama (poseduje duži poluživot, dobru bioraspoloživost, efikasan je u manjim dozama) i za razliku od drugih peroksidnih antimalarika ispoljava *in vitro* aktivnost i prema soju parazita *P. yoelii* u fazi jetre (<100 nM).<sup>69</sup> Artemizon (**21**) je pored arteetra (**19b**) jedini derivat artemizininina koji se trenutno nalazi u kliničkoj fazi ispitivanja.

#### 2.1.2.3.2. Drugi endoperoksidni antimalarici

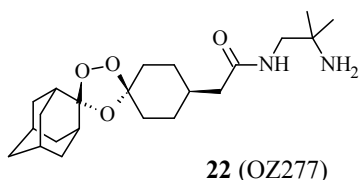
Vennerstrom i saradnici su ustanovili da i ozonidi, supstituisani derivati 1,2,4-trioksaciklopentana, mogu posedovati dobre antimalarijske aktivnosti. U svojim istraživanjima opisali su više serija dispiro-trioksolana i utvrdili da najbolju aktivnost pokazuju mešoviti ozonidi koji sadrže cikloheksanonski i adamantanski prsten.<sup>70</sup> Trioksolani sa dva cikloheksanonska prstena, kao i trioksolani sa dva adamantanska prstena pokazuju nedostatak antimalarijske aktivnosti što je objašnjeno u prvom slučaju velikom izloženošću, odnosno u drugom prevelikom sternom zaklonjenošću peroksidne veze.

Jedinjenje OZ277 (**22**, arterolan, slika 7) je ozonoid prve generacije, koji je nakon iskazanih dobrih *in vitro* i *in vivo* aktivnosti (tri doze od 10 mg/kg dovoljne su da u potpunosti izleče miševu inficiranu plazmodijumom *P. berghei*) dospeo do kliničke faze ispitivanja.<sup>71</sup> Ispitivanja su zaustavljena u drugoj fazi pošto je utvrđeno da nakon sedmodnevne primene jedinjenje iskazuje samo 70% efikasnosti.<sup>72</sup> Uprkos rezultatima kliničkih ispitivanja upotreba OZ277 (**22**) u kombinaciji sa piperakinom je u Indiji dozvoljena od 2012.

Kod ozonida nove generacije, OZ439 (**23**, slika 7) zahvaljujući sternom efektu fenil-supstituenta u položaju 8' postignuta je veća biološka stabilnost. Jedinjenje **23** pored dobrih farmakoloških osobina (dužeg vremena poluživota i bolje biodostupnosti) poseduje višu aktivnost i brže dejstvo u odnosu na OZ277 (**22**) i artemizininine koji su



danas u kliničkoj upotrebi. Jednokratna doza od 30 mg/kg OZ439 (**23**) dovoljna je da u potpunosti izleči miševne inficirane plazmodijum *P. berghei*. Treba istaći da je jedinjenje aktivno i na forme parazita u jetri, tako da sprečava eritrocitnu fazu kao i da deluje i na gametocite čime se onemogućava širenje parazitemije (transmisija).<sup>73</sup>

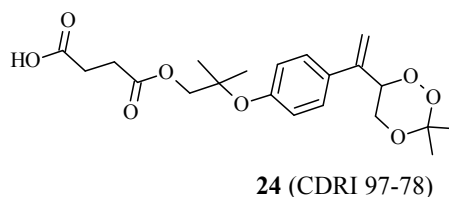


In vitro antimalarijska aktivnost

IC<sub>50</sub>(K1) 0,71 nM  
IC<sub>50</sub>(NF54) 0,63 nM

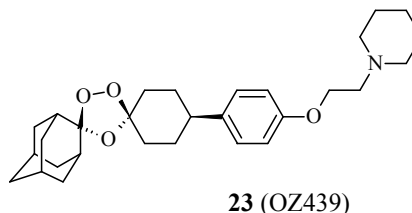
In vivo antimalarijska aktivnost

1x30 mg/kg/dan: 0% izlečenih miševa



In vivo antimalarijska aktivnost

4x48 mg/kg: 83% izlečenih miševa  
1x20 mg/kg + 4x10 mg/kg:  
100% izlečenih majmuna

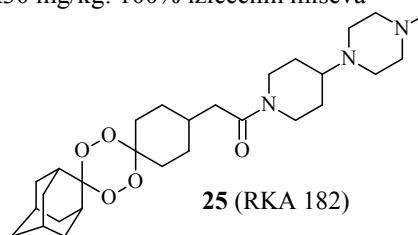


In vitro antimalarijska aktivnost

IC<sub>50</sub>(K1) 1,6 nM  
IC<sub>50</sub>(NF54) 1,9 nM

In vivo antimalarijska aktivnost

1x30 mg/kg: 100% izlečenih miševa



In vitro antimalarijska aktivnost

IC<sub>50</sub>(K1) 1,9 nM  
IC<sub>50</sub>(3D7) 4,9 nM

In vivo antimalarijska aktivnost

ED<sub>50</sub> 1,8 mg/kg  
ED<sub>90</sub> 8,4 mg/kg

**Slika 7.** Endoperoxidni antimalarici koji su našli upotrebu ili se nalaze u kliničkoj i prekliničkoj fazi ispitivanja.

U Indiji u okviru CDRI-a (*Central Drug Research Institute*) razvijen je CDRI-97-78 (**24**, slika 7), trioksan koji se trenutno nalazi u prvoj fazi kliničkog ispitivanja. Aktivnost **24** je takođe rezultat dualnog mehanizma. Pored interakcije sa hemozoinom kao posledice prisustva trioksanske farmakofore, **24** vrši i inhibiciju metabolizma fosfolipida parazita (oponaša holinsku strukturu i sprečava biosintezu fosfatidilholina).<sup>74</sup> Posедуje izuzetnu *in vivo* aktivnost prema višestruko rezistentnim sojevima *P. yoelii* (na miševima) i *P. cynomolgi* (rezus majmunima) (slika 7).<sup>75</sup>

Otkriće da 3,6-dicikloheksilidenski tetraoksani<sup>v</sup> (supstituisani derivati 1,2,4,5-tetraoksacikloheksana) imaju antimalarijsku aktivnost otvorilo je nove mogućnosti u borbi protiv ove bolesti i dovelo do sinteze novih derivata sa poboljšanom aktivnošću.<sup>76</sup> Od do sada sintetisanih tetraoksana najbolju aktivnost iskazuje jedinjenje RKA182 (**25**, slika 7).<sup>77</sup> Uočeno je da se 24 sata nakon završetka terapije ovim jedinjenjem, kod inficiranih miševa parazitemija smanji na nivo koji je nemoguće detektovati. U poređenju sa prethodno pomenutim ozonidima, RKA182 (**25**) poseduje veću stabilnost u odnosu na OZ277 (**22**), ali i lošiju aktivnost u odnosu na OZ349 (**23**). RKA182 (**25**) se trenutno nalazi u prekliničkoj fazi ispitivanja.

### 2.1.2.3.3. Mehanizam dejstva peroksidnih antimalarika

Mnoge istraživačke grupe su se poslednje dve decenije bavile ispitivanjem mehanizma dejstva peroksidnih antimalarika.<sup>80,81,82,83,84,85</sup> Analizom velikog broja radova objavljenih na ovu temu, uočava se nepostojanje jedinstvenog stava među naučnicima oko načina i mesta delovanja, tako da su rezultati do kojih se istraživanjima došlo i na osnovu kojih su predlagani mehanizmi u velikoj meri kontraverzni.

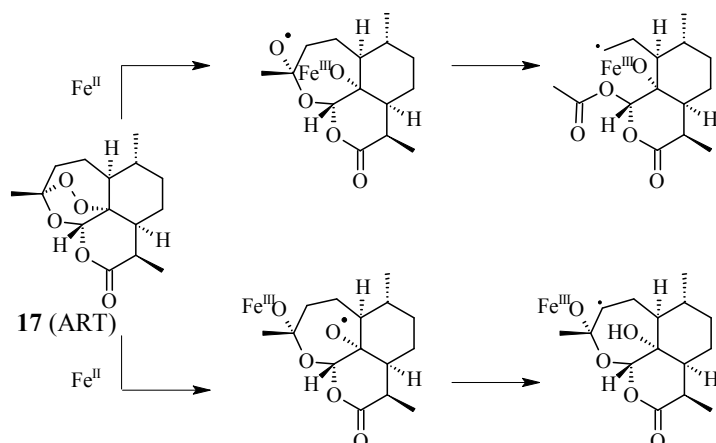
Posner i saradnici su među prvima započeli istraživanja kojima su pokušali da objasne mehanizam delovanja **ART**. U svojim istraživanjima polazili su od činjenica da je prisustvo peroksidne grupe neophodno za iskazivanje antimalarijske aktivnosti, da izolovani metaboliti ne sadrže peroksidnu grupu, da **ART** deluje na forme parazita koje se nalaze u eritrocitima i da se u inficiranim eritrocitima nalazi povećana koncentracija jona Fe(II) i Fe(III) (slobodnih ili vezanih za PPIX - protoporfirin). Na osnovu toga pretpostavljeno je da artemizinin antimalarijsku aktivnost ispoljava zahvaljujući peroksidnoj grupi, da u tom procesu učestvuju reakcione vrste gvožđa i da tom prilikom nastaju proizvodi toksični prema parazitu.

Mnoga istraživanja mehanizma dejstva zasnivaju su se na razmatranju reakcija **ART**, njegovih derivata i jednostavnijih trioksana sa različitim Fe(II)-solima (Shema 1).

---

<sup>v</sup> Šolaja i saradnici su prvi opisali sintezu mešovitih tetraoksana (ref. 78). U okviru ove istraživačke grupe, u nastavku istraživanja sintetisane su serije mešovitih tetraoksana izvedene iz derivata holne i dezoksiholne kiseline kao i mešoviti cikloheksilidenski tetraoksani i tetraoksakini (jedinjenja koja sadrže tetraoksansku i 4-aminohinolinsku farmakoforu). Pojedini derivati pokazali su izuzetno dobre *in vitro* i *in vivo* antimalarijske aktivnosti (ref. 79).

Na osnovu ovih istraživanja razvijena je teorija po kojoj se homolitičkim raskidanjem peroksidne veze jonima Fe(II), generišu O<sup>-86</sup> i C-radikali kao visoko reaktivne vrste koje reaguju sa vitalnim biomolekulima parazita, inhibiraju njihovu aktivnost i tako dovode do smrti parazita.<sup>87</sup> Redukcijom peroksidne veze kao sporedni proizvod nastaje i visoko valentna feril-okso reakciona vrsta (Fe(IV)=O) koja može vršiti epoksidaciju i hidroksilovanje nezasićenih lipida ćelijskih membrana i samim tim može biti smrtonosna po parazit.<sup>88</sup>



**Shema 1.** Mehanizam homolitičkog raskidanja peroksidne veze ART (17).

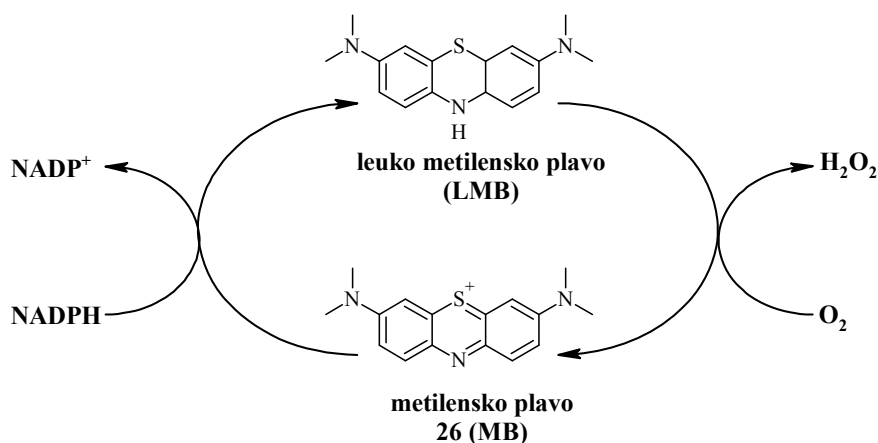
Meshnick je utvrdio da **ART** vrši alkilovanje hema<sup>89</sup> kao i specifičnih proteina karakterističnih za parazit (poput translatorno kontrolisanog homolognog tumor proteina (TCTP), koji vezuje hem i nalazi se u izvesnoj količini u membrani FV).<sup>90,91,92</sup> Dodatno, Krishna i saradnici su utvrdili da **ART** vrši i inhibiciju SERCA enzima (Ca<sup>2+</sup>-zavisne ATP-aze sarko(endo)plazmatičnog retikuluma) (PfATP6).<sup>vi,93</sup>

Paul Erlich je još davne 1891. godine upotrebio metilensko plavo (MB (**26**), Shema 2) (prvi sintetisani lek primenjen kod ljudi) za lečenja pacijenata obolelih od malarije.<sup>95</sup> Uprkos iskazanoj antimalarijskoj aktivnosti jedinjenje nije našlo širu primenu usled neprijatnih propratnih efekata do kojih dolazi njegovom primenom

<sup>vi</sup> Tapsigargin, lek koji specifično vrši inhibiciju SERCA enzima, ima antagonističko dejstvo na **ART**. Ispitivanjem *in vitro* antimalarijske aktivnost **ART** i njegovih derivata prema sojevima *P. falciparum* izolovanih u Kambodži, Francuskoj Gvajani i Senegal, utvrđeno je da je rezistencija pojedinih sojeva isključivo posledica mutacija na PfATP6. Mutacija S769N na PfATP6, koja je zabeležena u Francuskoj Gvajani, a koja je posledica nekontrolisane i prekomerne upotrebe artemizinskih derivata odgovorna je za razvoj rezistencije parazita prema artemetru (**19a**) (ref. 93).

(pojava zelenog urina i plavih beonjača) i pojave efikasnijeg leka, CQ (1).<sup>96</sup> Aktivnost MB (26) prema parazitima rezistentnim na postojeće lekove danas ga čini ponovo aktuelnim.<sup>97</sup> Kliničkim ispitvanjem utvrđeno je da MB (26) inhibira *in vitro* gametocitogenezu i blokira transmisiju.<sup>98</sup> Kada se primenjuje kao monoterapija MB (26) dovodi do visokog stepena povraćaja parazitacije pa je primena MB (26) u kombinaciji sa drugim lekovima obavezna.<sup>99</sup>

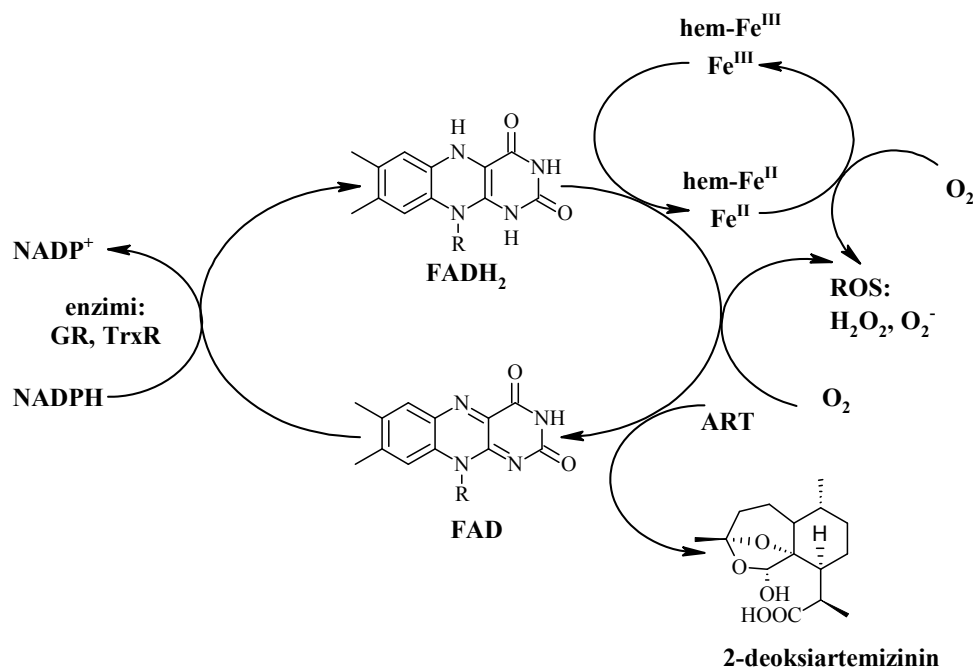
Kao redoks-ciklični agens MB (26) je u stanju da troši NADPH (NADPH redukuje metilensko plavo do leuko-metilenskog plavog (LMB)). LMB podleže spontanoj oksidaciji u prisustvu O<sub>2</sub> pri čemu se oslobađa H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Shema 2).<sup>100</sup> Narušavajući redoks ravnotežu (menjajući odnos NADPH/NADP<sup>+</sup>) MB inhibira glutation reduktazu (GR) *P. falciparum*<sup>101</sup> i dovodi kod parazita do oksidativnog stresa.



Shema 2. Oksido-redukciona konverzija MB i LMB.

Nakon nedavnog otkrića da ART (17) i artemetar (19a) iskazuju sinergistički efekat sa MB (26),<sup>102</sup> Haynes je predložio novi mehanizam dejstva peroksidnih antimalarika. On predlaže da artemizinini i njima analogni sintetisani peroksidi vrše oksidaciju dihidroflavinskih kofaktora (FADH<sub>2</sub>) redoks-aktivnih flavoenzima (glutation reduktaze (GR) i tioredoksin reduktaze (TkrX)), enzima čija je glavna uloga da održavaju nivo glutaciona (GSH) i štite ćeliju od oksidativnog stresa (shema 3).<sup>103</sup> Antagonističko dejstvo CQ (1) na antimalarijsku aktivnost metilenskog plavog (MB) i ART (17) Haynes pripisuje sposobnosti 4-aminohinolina da grade stabilne  $\pi$ -komplekse sa LMB i FADH<sub>2</sub> i tako ometaju transfer hidrida.<sup>104</sup> U prilog iznetoj teoriji ide i činjenica da arilmetanoli (poput MFQ (14) i QN (13)) koji imaju manju tendenciju da grade  $\pi$ -

komplekse iskazuju zanemarljivi antagonistički efekat, a da se inhibitorski efekat CQ (1) poništava dodatkom verapamila, jedinjenja koje kompetitivno inhibira formiranje  $\pi$ -kompleksa.



**Shema 3.** Oksido-redukciona konverzija FADH<sub>2</sub> i FADH u prisustvu peroksida.

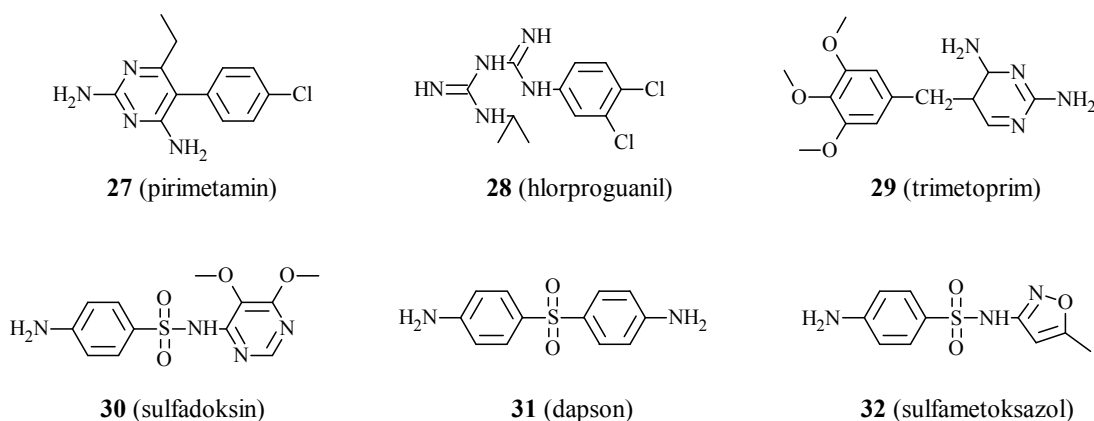
Smanjenje aktivnosti ART (17) u prisustvu helatora gvožđa (desferioksamin (DFO)) Haynes objašnjava nezavisnim mehanizmom kojim gvožđe doprinosi oksidativnom stresu. Autor smatra da se katabolizmom hemoglobina u FV povećava koncentracija Fe<sup>3+</sup> jona u citosolu (hem-Fe<sup>3+</sup> je u stanju da prolazi kroz membranu FV i dospeva do citosola gde na višim pH vrednostima dolazi do oslobađanja Fe<sup>3+</sup> jona) i da Fe<sup>3+</sup> nezavisno od peroksidnih antimalarika vrši oksidaciju flavinskih kofaktora, pri čemu nastali Fe<sup>2+</sup> joni podležu spontanoj oksidaciji pri kojoj se kao sporedni proizvodi generišu reaktivne oksidativne vrste (ROS) (shema 3).

Na osnovu iznetih rezultata može se zaključiti da ART (17) i njemu analogni peroksidni antimalarici svoju antimalarijsku aktivnost ne iskazuje interakcijom samo sa jednim receptorom (metom) već da on pre vrši simultani napad na više meta, sa velikom preciznošću i efikasnošću.<sup>105</sup> U prilog ovoj tezi može se pridodati i činjenica da malarijski parazit nije uspeo brzo da razvije rezistencije prema ART (17) i njegovim

derivatima.<sup>106</sup> (Prvi slučajevi rezistencije malarijskog parazita prema ART (17) zabeleženi su tek skoro, nakon njegove višedecenijske primene.)<sup>107</sup>

#### 2.1.2.4. Antifolati

Selektivno dejstvo antifolata (slika 8) prema parazitu zasniva se na činjenici da za razliku od sisara, paraziti vrše sintezu folne kiseline iz *p*-aminobenzoeve kiseline, glutaminske kiseline i pteridina. Ova grupa jedinjenja dovodi do deficita tetrahidrofolata i tako se vrši inhibicija enzima koji učestvuju u procesu deobe ćelija parazita.



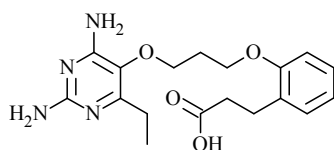
Slika 8. Antifolati.

Najbolji rezultati se dobijaju kombinacijom lekova koji izazivaju inhibiciju dihidrofolat-reduktaze (DHFR) sa lekovima koji izazivaju inhibiciju dihidropteroat-sintetaze (DHPS), jer se na taj način blokira sinteza folne kiseline na dva mesta biosintetičkog puta. Pirimetamin (**27**, slika 8) se upotrebljava u kombinaciji sa sulfadoksinom (**30**, slika 8) (pod komercijalnim nazivom Fansidar<sup>®</sup>), hlorproguanil (**28**, slika 8) se kombinuje sa dapsonom (**31**, slika 8) (Lapdap<sup>®</sup>) dok se trimetoprim (**33**, slika 8) kombinuje sa sulfametoksazolom (**32**, slika 8) (Bactrim<sup>®</sup>). Usled dodatnog antibakterijskog dejstva Bactrim<sup>®</sup> se preporučuje kao antimalarik u regionima u kojima je veliki broj ljudi zaražen HIV-om.

Veliki nedostatak antifolata kao antimalarika je rezistencija koju parazit razvija prema ovoj klasi jedinjenja, a koja je najčešće posledica njihove neadekvatne primene. U mnogim regionima antifolati su se dugo godina primenjivali u daleko većim dozama

nego što je to terapijom bilo predviđeno. Rezistencija je posledica mutacija do kojih dolazi na enzimima DHFR i DHPS.

U novije vreme istraživanje je usmereno ka sintezi jedinjenja koja se uklapaju u aktivno mesto samog i mutiranih enzima koji pokazuju rezistenciju prema postojećim lekovima.<sup>108</sup> Da bi se sprečile nove mutacije i tako predupredio razvoj rezistencije, jedinjenje P218 (**33**, slika 9) dizajnirano je da se za aktivno mesto DHFR enzima vezuje u istom položaju kao i prirodni supstrat enzima (dihidrofolna kiselina).



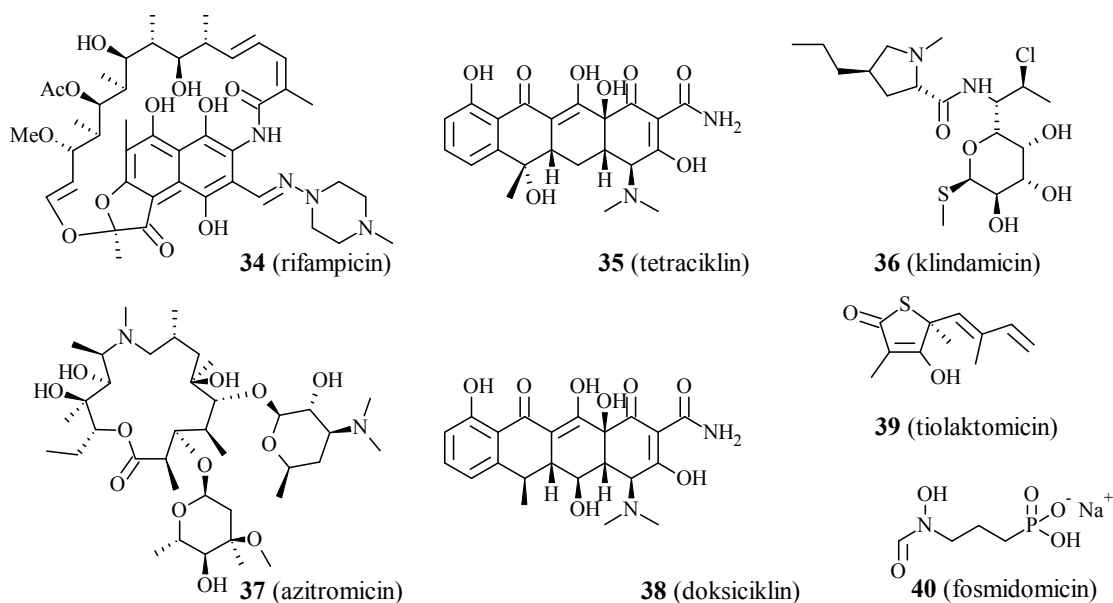
**33** (P218)

**Slika 9.** Antifolat novije generacije.

Sintetisani diaminopiridin pokazuje aktivnost u nanomolarnoj koncentraciji prema *P. falciparum* i trenutno se nalazi u prekliničkoj fazi ispitivanja.<sup>109</sup>

#### 2.1.2.5. Antibiotici

Delovanje antibiotika (slika 10) je usmereno na blokiranje biosintetičkih procesa koji se odvijaju u apikoplastu parazita. Postojanje značajnih razlika u metaboličkim putevima malarijskog parazita i njegovog domaćina čini apikoplast idealnom metom antibiotika.<sup>110</sup>



Slika 10. Antibiotici.

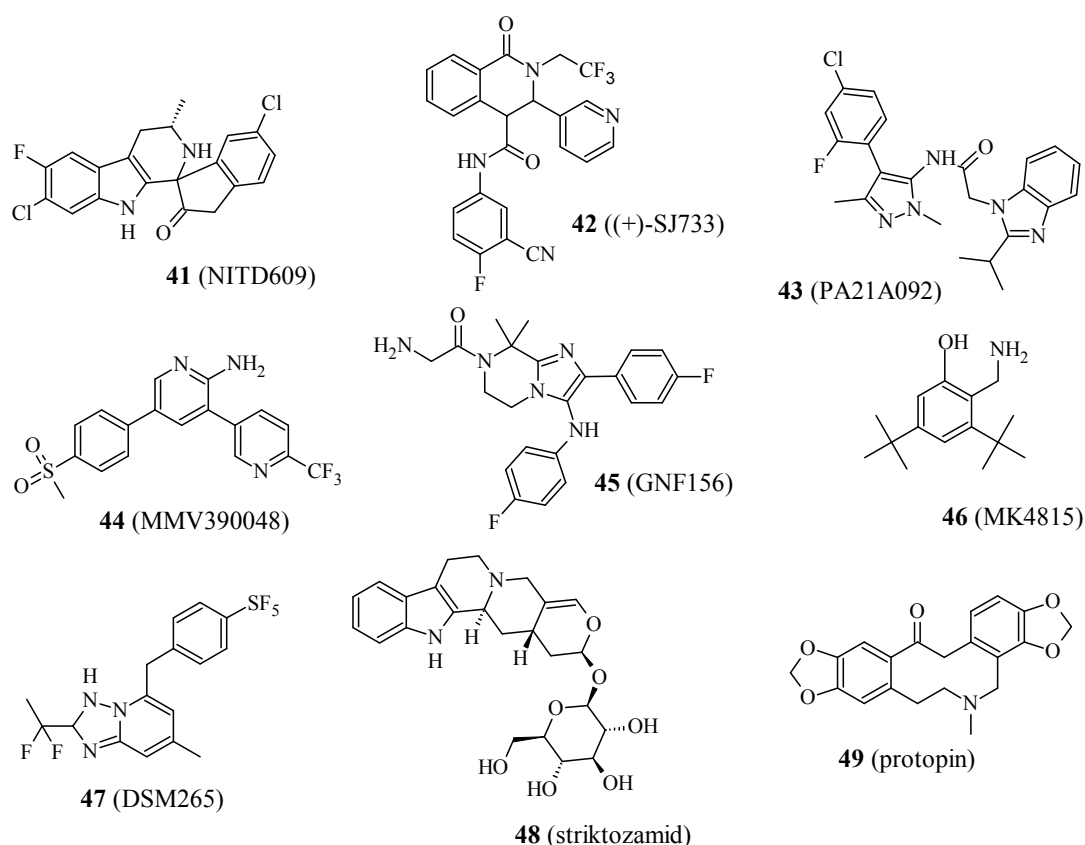
Tiolaktomicin (**39**, slika 10) inhibira FabB, FabF i FabH enzime koji učestvuju u sintezi masnih kiselina kod bakterija. Neki od antibiotika sprečavaju biosintezu proteina koja se odvija u plastidu i na taj način inhibiraju rast parazita. Rifampicin (**34**, slika 10) deluje na RNK-polimerazu plastida i vrši inhibiciju transkripcije. Klindamicin (**36**, slika 10) i azitromicin (**37**, slika 10) se vezuju za 50S, dok se tetraciklin (**35**, slika 10) i doksiciklin (**38**, slika 10) vezuju za 30S podjedinicu ribozoma i sprečavaju sintezu proteina.<sup>111</sup> Fosmidomicin (**40**, slika 10) vrši inhibiciju DOXP-reduktoizomeraze, ključnog enzima za sintezu izoprenoida kod bakterija.<sup>112</sup> Kada se koristi kao monoterapija dovodi do povraćaja parazitemije dok je visok stepen izlečenja zabeležen primenom fosmidomicina u kombinaciji sa klindamicinom (**36**).<sup>113</sup>

#### 2.1.2.6. Antimalarici drugačijeg ili nepoznatog mehanizma dejstva

Skriningom koji je obuhvatio 12.000 prirodnih proizvoda i strukturno sličnih sintetičkih jedinjenja došlo se do spiroazepinindola NITD609 (**41**, slika 11), potencijalnog antimalarika, jedinjenja aktivnog na parazite u eritrocitnoj fazi.<sup>114</sup> Pretpostavlja se da spiroindoli poseduju jedinstveni mehanizam kojim ispoljavaju aktivnost i da je meta njihovog dejstva membranski transporter ATP-aza 4 (PfAtp4).<sup>115</sup>



Usled dobre aktivnosti (pojedinačna oralna doza od 100 mg/kg dovoljna je da u potpunosti spreči transmisiju)<sup>116</sup> i dobrih farmakoloških osobina (biodostupnost od oko 100% i vreme poluživota od 10-24 h) NITD609 (**41**, Cipargamin (KAE609)) je za samo četiri godine nakon skrininga dospelo do druge faze kliničkog ispitivanja koja je sada završena i prvo je jedinjenje, nakon 20 godina sa novim mehanizmom dejstva koje je u kliničkoj fazi ispitivanja. Nakon što dospe u eritocite domaćina parazit aktivira mehanizme kojim povećava propustljivost membrane kako bi sebi omogućio priliv hranljivih materija. Sa povećanom permeabilnošću membrane istovremeno se povećava i priliv Na<sup>+</sup> jona. Nisku koncentraciju Na<sup>+</sup> jona parazit održava zahvaljujući membranskom transporteru PfAtp4 koji ih aktivno istiskuje. Spiroindoli inhibiranjem ovog enzima remete homeostazu natrijuma parazita i dovode do njegove smrti.<sup>117</sup>



**Slika 11.** Strukture novih antimalarika.

U toku prethodne godine još dva strukturno potpuno drugačija jedinjenja (**42** i **43**, slika 11) sa identičnim mehanizmom dejstva (narušavanje homeostaze Na<sup>+</sup> parazita)

dospela su u prekliničku fazu ispitivanja. Hemijskom modifikacijom “lead” jedinjenja identifikovanog nakon fenotipskog skrininga (čiji je cilj bio pronalaženje jedinjenja koja blokiraju proliferaciju *P. falciparum*)<sup>118</sup> došlo se do dihidroizohinolona (+)-SJ733 (**42**, slika 11). Na humanizovanom modelu miša (NOD-scid IL2R $\gamma$ <sup>null</sup>) tokom četvorodnevne oralne terapije u pojedinačnoj dozi jedinjenje **42** pokazuje ED<sub>90</sub> aktivnost od 1,9 mg/kg prema 3D7 soju *P. falciparum* (artesanat: ED<sub>90</sub> = 11,1 mg/kg; CQ: ED<sub>90</sub> = 4,3 mg/kg).<sup>119</sup> Jedinjenje (+)-SJ733 dodatno blokira transmisiju *P. berghei* sa inficiranog miša na komarca (ED<sub>50</sub>: 5 mg/kg). Na osnovu farmakokinetičkih eksperimenata procenjuje se da je ED<sub>50</sub> kod čoveka 3-6 mg/kg.

Pirazolamid (**43**, slika 11),<sup>120</sup> je dobijen hemijskom modifikacijom “lead” jedinjenja identifikovanog kompjuterskim skriningom.<sup>121</sup> Nakon četvorodnevne oralne terapije od 2,5 mg/kg **43** smanjuje parazitemiju za 90% (ED<sub>90</sub>). Srednja efektivna koncentracija (EC<sub>50</sub>; koncentracija pri kojoj se u 50% slučajeva postiže maksimalni efekat) za PA21A050 iznosi samo 0,7 nM.

Skriningom baze podataka komercijalno dostupnih kinaza, identifikovani su 3,5-diaril-2-aminopiridini kao nova klasa antimalarika, jedinjenja aktivna na parazite u eritrocitnoj fazi.<sup>122</sup> Predstavnik ove grupe, MMV390048 (**44**, slika 11) pojedinačnom dozom od 30 mg/kg dovodi do izlečenja miševa inficiranih parazitom *P. berghei* sa efikasnošću od oko 100%. Bez obzira na nepoznati mehanizam dejstva usled dobrih farmakoloških osobina (poput poluživota od 7-8 h i dobre biodostupnosti nakon oralne primene) ovo jedinjenje je brzo dospelo u fazu prekliničkog ispitivanja.

Optimizacijom imidazolopiperazina identifikovanih skriningom čiji je cilj bio pronalaženje novih antimalarika aktivnih u gametocitnoj fazi ciklusa parazita i fazi jetre došlo se do jedinjenja GNF156 (**45**, slika 11).<sup>123</sup> Tačan mehanizam dejstva GNF156 (**45**) je nepoznat (ono što se sa sigurnošću zna je da **45** deluje na parazit u ranoj fazi razvoja pri čemu ne utiče ni na biosintezu proteina ni na citohrom b<sub>c1</sub>).<sup>124</sup> Pretpostavlja se da deluje na lokus protein koji je rezistentan prema dejstvu cikličnih amina (*Cyclic Amine Resistance Lokus* protein PfCarl). PfCarl poseduje nekoliko transmembranskih domena, ali njegova funkcija i na koji je način ovaj protein meta GNF156 (**45**) i dalje je nepoznanica. Biodostupnost (67%),<sup>125</sup> profilaktička aktivnost (koja je potvrđena na modelu životinja), aktivnost u eritrocitnoj fazi (ED<sub>50</sub> = 0,48 mg/kg i ED<sub>99</sub> = 2,2 mg/kg, neznatno niža u odnosu na **NITD609**), kao i aktivnosti prema gametocitima (blokira

transmisiju pri koncentraciji od 500 nM) kvalifikovala je GNF156 (**45**) za drugu fazu kliničkog ispitivanja.

Jedinjenje MK4812 (**46**, slika 11) je identifikovano od strane Merk & Co. Inc., pretraživanjem velikog broja farmaceutskih jedinjenja, pomoću poluautomatizovane verzije *in vitro* testa za eritrocitnu fazu *P. falciparum*.<sup>126</sup> Pretpostavlja se da je meta MK4812 (**46**) mitohondrijalni transportni lanac u eritrocitnoj fazi parazita (**46** je najefikasnije prema trofozoitima i krvnim šizontima). U farmakološkim studijama rađenim na miševima zaraženim *P. berghei* efikasnost od oko 100% je postignuta oralnom primenom jedinjenja pri pojedinačnoj dozi od 50 mg/kg.

U prekliničkoj fazi ispitivanja trenutno se nalazi se i triazolpirimidin DSM265 (**47**, slika 11), selektivni inhibitor dehidropteroat-dehidrogenaze (DHODH - ezim koji katalizuje četvrti korak biosinteze pirimidina, oksidaciju dihidroorotata u orotičnu kiselinu) *P. falciparum*. Na humanizovanom SCID modelu miša tokom četvorodnevne oralne terapije u pojedinačnoj dozi DSM265 (**47**) pokazuje ED<sub>90</sub> aktivnost od 4,9 mg/kg prema *P. falciparum*.<sup>127</sup>

Institut u Anterpenu u saradnji sa Demokratskom Republikom Kongo je razvio PR 259 CT1, biljni lek koji je baziran na etanolnom ekstraktu kore *Nauclea pobeguinii*. PR 259 CT1 sadrži ~6% striktozamida (**48**, slika 11) kao aktivne komponente. Primenom leka postignuto je izlječenje kod 10 od ukupno 11 obolelih.<sup>128</sup>

Odeljenje za tradicionalnu medicinu u Maliju ustanovilo je da je ekstrakt biljke *Argemone Mexicana* aktivan prema CQR sojevima *P. falciparum*-a.<sup>129</sup> Klinička primena ovog ekstrakta u kombinovanoj terapiji sa ART rezultovala je oporavkom 89% ispitivanih pacijenata. Detaljnom analizom identifikovan je alkaloid protopin (**49**, slika 11) kao aktivna komponenta (IC<sub>50</sub>(W2) = 0,91 μM).<sup>130</sup>

#### 2.1.2.7. Nove kombinacije lekova u borbi protiv malarije

Otpornost koju je parazit *P. falciparum* razvio na postojeće lekove predstavlja ključni problem u lečenju i sprečavanju širenja malarije. Najveći problem su sojevi *P. falciparum* koji su rezistentni prema CQ poput IndochinaW2 i Brazil K1, IEC-306 i FCR3. Situaciju dodatno otežava višestruka rezistencija parazita prema jedinjenjima

istog hemotipa. Nastanak otpornosti posledica je neadekvatne i nekontrolisane upotrebe lekova koja je dovela do genskih mutacija kao rezultat adaptacije parazita.

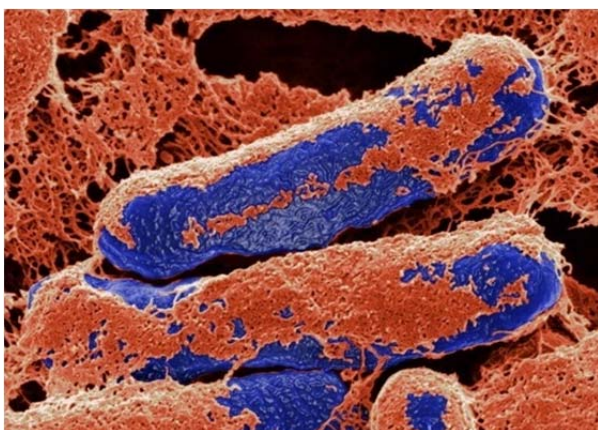
Na preporuku Svetske Zdravstvene Organizacije (WHO) u borbi protiv malarije već neko vreme primenjuju se specifične kombinacije lekova. Kombinaciju obično čine lekovi različitog mehanizma dejstva, čime se postiže blokiranje parazita u različitim fazama ciklusa. Lekovi koji su aktivni pri malim dozama i imaju kratko vreme dejstva kombinuju se sa lekovima koji imaju duži period dejstva i poluživot u plazmi zaraženog pacijenta. Uobičajeno je da bar jedan od lekova bude artemizinin ili neki njegov derivat s obzirom na to da oni brzo deluju i pokazuju aktivnost u ranoj fazi ciklusa čime sprečavaju širenje parazitarije. Parazit do danas nije u velikoj meri razvio rezistenciju prema njima. Imajući u vidu da se ova jedinjenja danas koriste kao prva linija odbrane može se očekivati ubrzano širenje rezistencije i prema njima.<sup>131</sup>

Trenutno je u upotrebi šest kombinacija lekova: artemetar - lumefantrin (Coartem<sup>®</sup>, Novartis-MMV - *Medicines for Malaria Venture*), artesunat - amodiakin (Coarsucam<sup>®</sup>, Sanofi-Aventis), dihidroartemisinin - piperakin (Eurartesim<sup>®</sup>, MMV), pironardin - artesunat (Pyramax<sup>®</sup>, MMV), artesunat - meflokin (ASMQ; Artequin, MMV), artemisinin - naftokinin (ARCO<sup>®</sup>, CAMMS - *Chinese Academy of Military Medical Sciences*), amodijakin - pirimetamin - sulfadoksin (SPAQ-CO<sup>®</sup>, Guilin Pharmaceutical (Šangaj)) i amodiakin-artesunat (ASAQ Winthrop<sup>®</sup>, Sanofi-Aventis).

Neke kombinacije poput: artesunat - ferokin (Sanofi),<sup>132</sup> hlorokin - azitromicin (Pfizer-MMV),<sup>133</sup> OZ277 - piperakin (MMV-Ranbaxy) i hlorokin - metilensko plavo (MB)<sup>134</sup> (Ruprecht-Karls-Universität, Heidelberg) su u završnoj fazi ispitivanja i njihova upotreba se može očekivati u najskorije vreme.

## 2.2. Botulinum neurotoksin

Bakterija *Clostridium botulinum* (slika 12) i bolest do koje dovodi, botulizam, poznati su vekovima. Prvi slučajevi botulizma zabeleženi su 1815. godine. Emile van Ermengem je 1897. iz kontaminiranog mesa izolovao izazivača bolesti, štapićastu, anaerobnu gram-pozitivnu bakteriju koja luči toksine, dok je potpuna slika o strukturi, mehanizmu i mestu dejstva neurotoksina dobijena krajem 20. veka.



**Slika 12.** *Clostridium botulinum*  
(izvor: ref. 136).

Botulinum neurotoksini (BoNT) letalne doze od 1-5 ng/kg telesne težine smatraju se najjačim poznatim prirodnim otrovima.<sup>135</sup> U holinergičnim perifernim nervnim završecima BoNT sprečavaju oslobađanje acetilholina (Ach) i dovode do neuromuskularne blokade i prateće paralize (botulizam).

Usled visoke toksičnosti, dostupnosti i lakoće transporta, BoNT je od strane Centra za kontrolu i prevenciju bolesti SAD (Centers for Disease Control and Prevention - CDC) svrstan u A kategoriju kao jedan od 6 agenasa sa najvećim rizikom za korišćenje u bioterorizmu (1 g kristalnog toksina ravnomerno raspršenog i inhaliranog mogao bi usmrtiti više od milion ljudi).<sup>137</sup> Uprkos toksičnosti, botulinum neurotoksini u novije vreme sve više nalaze primenu u terapijske i kozmetičke svrhe.

Bakterije roda *Clostridium* (*C. botulinum*, *C. butyricum*, *C. baratii* i *C. argentinense*) proizvode neaktivne spore koje se mogu naći svuda oko nas. Pri povoljnim anaerobnim uslovima (u sredini pH vrednosti 4,8-7,0) spore klijaju, a dobijene vegetativne ćelije luče neurotoksine. Postoji sedam imunološki različitih serotipova neurotoksina (A-G). *C. botulinum* proizvodi svih sedam serotipova dok preostale bakterijske podvrste *C. baratii*, *C. butyricum* i *C. argentinense* proizvode po jedan serotip (BoNT/F, BoNT/E odnosno BoNT/G). Serotipovi A, B, E i F izazivaju botulizam kod ljudi, dok se serotipovi C i D vezuju za botulizam životinja.

Usled dugog vremena zadržavanja u citosolu neurona, koje iznosi između nekoliko nedelja i nekoliko meseci, i visoke toksičnosti, BoNT/A je najopasniji serotip. Letalna doza BoNT/A za odraslog čoveka je 0,09 µg ako se unese intravenski, 0,9 µg ako se unese udisanjem (preko pluća) i 70 µg ako se unese preko digestivnog trakta.<sup>137</sup>

Do botulizma najčešće dolazi usled trovanja hranom. Klijanje spora i lučenje neurotoksina najčešće je povezano sa nepravilno prerađenom ili nepropisno skladištenom hranom. Savremeni način skladištenja hrane koji uključuje sterilizaciju (botulinum neurotoksin se već nakon nekoliko minuta zagrevanja na 85 °C denaturiše), prisustvo soli i kisela sredina sprečavaju formiranje toksina. Ređe do intoksikacije dolazi inhalacijom, usled infekcije otvorene rane ili ukoliko se intestinalni trakt novorođenčadi (imunološki nedovoljno razvijen-dečiji botulizam)<sup>138</sup> i starijih osoba kod kojih je prirodna flora narušena upotrebom antibiotika,<sup>139</sup> kontaminira *Clostridium* sporama.

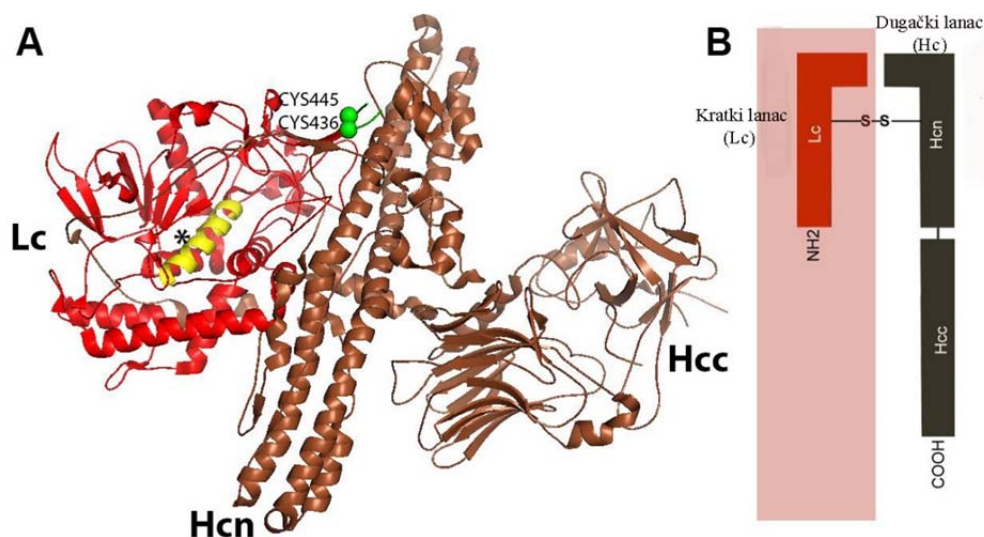
Simptomi trovanja hranom najčešće se javljaju nakon 12 do 36 sati. Botulizam karakteriše opšta mišićna slabost, koja se širi od lica i vrata, preko trupa, do gornjih i donjih ekstremiteta. Kod težih formi botulizma dolazi do paralize mišića dijafragme i prekida respiratornih funkcija, što može imati smrtan ishod ako se zaraženom licu na vreme ne pruži odgovarajuća pomoć i nega. Pacijente sa najtežim simptomima je neophodno priključiti na uređaje za disanje (mehanička ventilacija), nekada u periodu od nekoliko meseci.

### 2.2.1. Mehanizam dejstva BoNT

Bakterije luče neaktivnu formu neurotoksina, holotoksin (jednolančani polipeptid, molekulske mase približno 150 kDa) u obliku kompleksa sa netoksičnim proteinom (NAP: *Neurotoxin Associated Protein*) koji imaju zaštitnu ulogu. Pri oralnoj intoksikaciji NAP štiti neurotoksin od degradacije usled niskog pH i prisustva protolitičkih enzima želuca. Pretpostavlja se da je dodatna uloga NAP-a da potpomogne prolazak neurotoksina kroz membrane epitelnih ćelija (gastrointestinalnog trakta pri oralnoj intoksikaciji odnosno respiratornog trakta pri intoksikaciji putem inhalacije).

Pod uticajem intra- i ekstracelularnih proteaza raskida se peptidna veza između aminokiselina 448 i 449 i dolazi do aktiviranja neurotoksina. Aktivna forma BoNT se

sastoji od dugog (HC, *Heavy-Chain*; mase 100 kDa) i kratkog lanca (LC, *Light-Chain*; mase 50 kDa) koji su međusobno povezani disulfidnim mostom (Cys430-Cy454) (slika 13B).



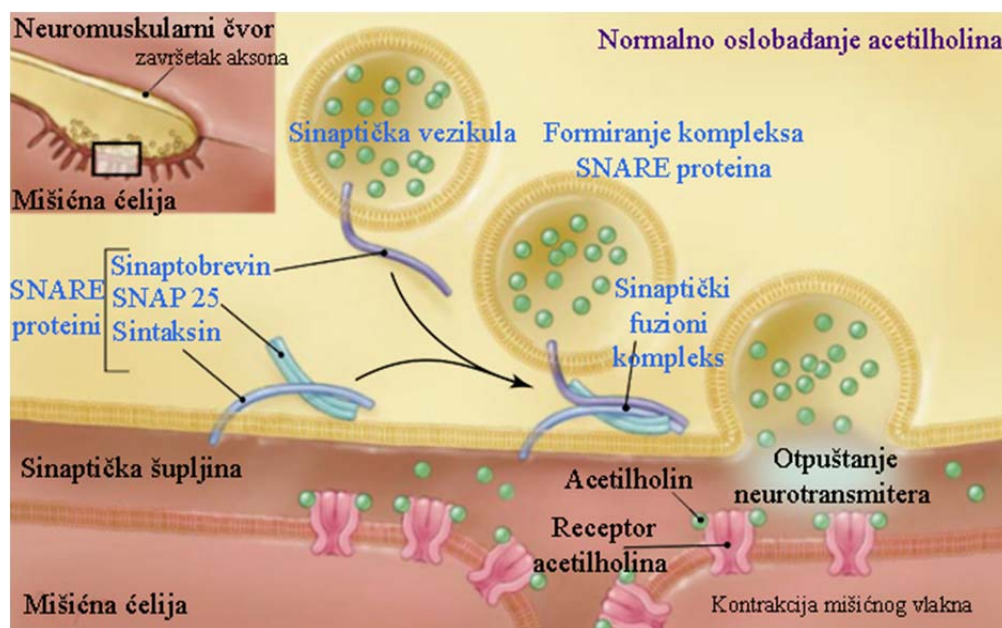
**Slika 13. A:** Kristalografska struktura BoNT/A;  
**B:** Pojednostavljeni prikaz strukture BoNT/A (izvor ref. 146).

BoNT poseduje tri funkcionalna domena. Na C-terminalnom kraju dugačkog niza nalazi se domen odgovoran za vezivanje toksina za ćelijsku membranu (Hcc). Domen odgovoran za translokaciju toksina kroz neuronsku membranu (Hcn) nalazi se na N-terminalnom kraju dugačkog lanca. Kratki niz (LC) poseduje katalitički domen sa His-Glu-X-X-His<sup>vii</sup> peptidnim fragmentom karakterističnim za cink-zavisne peptidaze (slika 13A).<sup>140</sup> LC deluje kao endopeptidaza koja je specifična prema SNARE (*Soluble N-ethylmaleimide sensitive factor Attachment protein Receptor*) proteinima koji učestvuju u mehanizmu kojim se osobađa neurotransmitter u perifernom nervnom sistemu.

Prenošenje nervnog impulsa duž neurona utiče na permeabilnost membrane koja postaje propustljivija za jone  $\text{Ca}^{2+}$ . Veća koncentracija  $\text{Ca}^{2+}$ -jona u neuronu dovodi do prijanjanja (fuzije) vezikula sa neurotransmitterom za presinaptičku membranu. SNARE proteini: SNAP-25 (*Synaptosomal-Associated Protein 25* kDa), sintaksin i

<sup>vii</sup> Kod serotipova A i E X-X sekvenca predstavlja Leu-Ile, dok je kod serotipa D Leu-Thr.

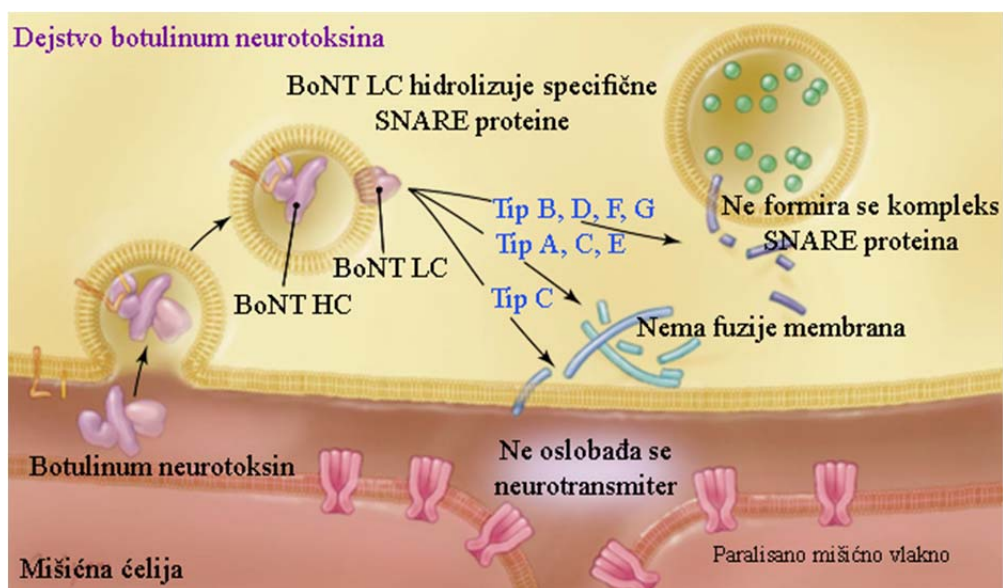
sinaptobrevin/VAMP (*Vesicle-Associated Membrane Protein*) formiraju kompleks koji se vezuje za vezikule i omogućava oslobađanje neurotransmitera u sinaptičku šupljinu procesom egzocitoze. Oslobođeni acetilholin se vezuje za post-sinaptičke (holinergične) receptore mišićnih ćelija, što dovodi do otvaranja jonskih kanala, influksa jona  $\text{Na}^+$  i kontrakcije mišića (slika 14).



**Slika 14.** Mehanizam koji dovodi do oslobađanja Ach (izvor: ref.139).

Neurotoksin se preko C-kraja dugog niza vezuje za holinergični nervni završetak. Nakon vezivanja toksin endocitozom ulazi u nervnu ćeliju. U endozomalnoj vezikuli, na niskim pH vrednostima raskidaju se disulfidne veze i odvaja LC od HC. Prema jednoj hipotezi, HC preko N-terminalnog kraja formira kanal u membrani endozomalne vezikule i omogućava translokaciju LC u citosol. U citosolu LC deluje kao Zn-zavisna metaloproteaza i vrši hidrolizu SNARE proteina. Serotipovi BoNT/A i BoNT/E specifično hidrolizuju SNAP-25,<sup>141</sup> BoNT/B, BoNT/D, BoNT/F i BoNT/G hidrolizuju VAMP-2/sinaptobrevin,<sup>142</sup> dok BoNT/C hidrolizuje SNAP-25 i sintaksin<sup>143</sup> (slika 15). Hidrolizom bilo kog SNARE proteina prekida se oslobađanje acetoholina i onemogućava neurotransmisija što vodi do paralize mišića.





**Slika 15.** Mehanizam kojim BoNT sprečava oslobađenje Ach (izvor: ref.139).

Uprkos izuzetnoj toksičnosti, usled visoko specifičnog mehanizma dejstva BoNT su našli primenu u terapijske svrhe. Početkom osamdesetih godina prošlog veka oftamolog Alan Scott je prvi upotrebio male količine BoNT/A za lečenje strabizma (razrokost i blefarospazma (nekontrolisano grčenje mišića očnih kapaka). Danas su BoNT/A i BoNT/B dostupani pod komercijalnim nazivima: OnabotulinumtoksinA (Botox<sup>®</sup>), AbobotulinumtoksinA (Dysport<sup>®</sup>), InkobotulinumtoksinA (Xeomin<sup>®</sup>) i RimabotulinumtoksinB (MYOBLOC<sup>®</sup> /NEUROBLOC<sup>®</sup>) i koriste se za smanjenje bolnih grčeva, kontrolu preteranog znojenja, lečenja hronične migrene i multiple skleroze kao i u kozmetičke svrhe za uklanjanje sitnih bora i zatezanje lica.<sup>144</sup>

### 2.2.2. Inhibitori botulinum neurotoksina

Danas ne postoji nijedan odobren farmakološki pristup za lečenje botulizma. Vakcine za imunopofilaksu mogu da pruže zaštitu, ali za formiranje dovoljne količine antitela neophodna je periodična revakcinacija. Primenom antitoksina mogu se neutralisati slobodni neurotoksini, ali se ne mogu suzbiti već postojeći simptomi. Antitela su efikasna samo ako se primene pre pojave ili neposredno po pojavljivanju prvih simptoma koji ukazuju da se neurotoksin već nepovratno vezao za receptor,

dospeo u citosol neurona i sprečava oslobađanje neurotransmitera.<sup>145</sup> Mada terapija antitelima može biti uspešna ako se sprovede blagovremeno (u toku 24h od intoksikacije) zalihe ljudskih antitela su ograničene, a ne-humana antitela (antitela konja) mogu dovesti do neželjenih sporednih efekata, poput anafilaktičkog šoka i serumske bolesti.<sup>146</sup>

Danas je mehanička ventilacija, za pacijente sa težim simptomima intoksikacije jedina moguća terapija. Kako cena dvonedeljnog medicinskog tretmana po pacijentu iznosi 350.000\$<sup>147</sup> postoji velika potreba za razvojem inhibitora BoNT koji bi se mogli koristiti u terapeutske svrhe. Poseban izazov u istraživanju predstavlja pronalaženje inhibitora LC endopeptidaze serotipa A (LC/A) koji je najodgovorniji za visoku stopu smrtnosti kod ljudi.

Jedinjenje pokazuje terapeutsko dejstvo ukoliko je u stanju da inhibira neku od ključnih faza mehanizma neurotoksina ili reaktivira procese koji su intoksikacijom usporeni ili blokirani. Zavisno od faze u kojoj ispoljavaju svoje dejstvo inhibitori BoNT mogu se podeliti u nekoliko grupa.

### 2.2.2.1. Antagonisti vezivanja za receptor

Jedinjenja koja sprečavaju specifično vezivanje BoNT za receptore na površini motornih neurona, inhibitori su prve faze mehanizma dejstva neurotoksina. To mogu biti mali molekuli koji se vezuju za toksin i time sprečavaju njegovo vezivanje za receptor<sup>148</sup> (poput polisializovanih gangliozida ( $G_{T1b}$ )) ili molekuli koji se vezuju za receptore i kompetitivnom inhibicijom onemogućavaju vezivanje toksina (lektin biljnog i životinjskog porekla, *Triticum vulgare* i *Limax flavus*, redom).

Novije studije su pokazale da se  $G_{T1b}$  može vezati za duži lanac BoNT/A i time sprečiti hidrolizu SNAP-25, jednog od SNARE proteina,<sup>149</sup> dok lektini (primenjeni na miševima) mogu odložiti paralizu mišićnog tkiva određen vremenski period (približno 40 minuta).<sup>150</sup>

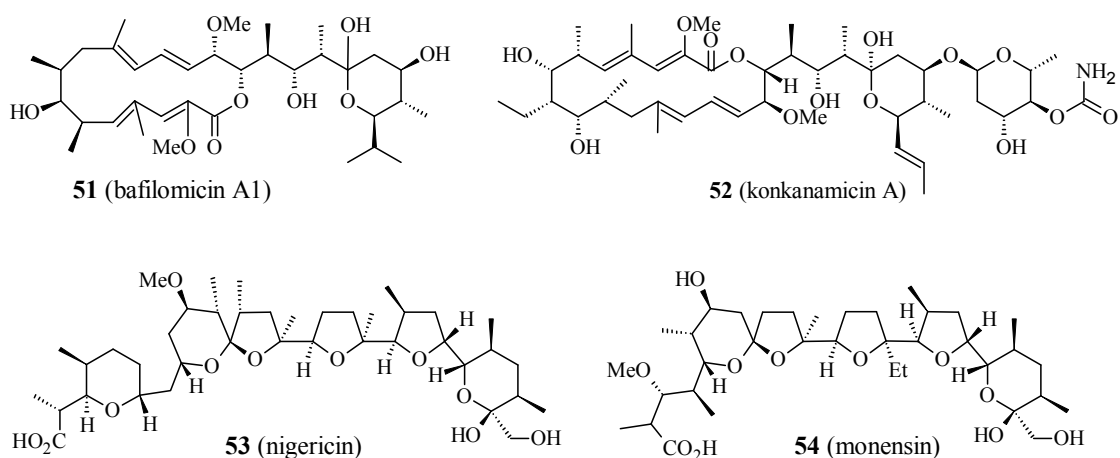
### 2.2.2.2 Inhibitori translokacije

#### 2.2.2.2.1 Antagonisti pH-zavisne BoNT translokacije

Inhibitori mogu biti i jedinjenja koja poput amonijum-hlorida i metanamina sprečavajući snižavanje pH-vrednosti sredine unutar endozomalne vezikule, sprečavaju translokaciju kraćeg lanca (BoNT/LC) u citosol neurona i nervno-mišićnu blokadu. Ova jedinjenja se ponašaju isključivo kao antagonisti endocitoze i ne dovode do inaktivacije toksina, pa samim tim inhibitorno dejstvo pokazuju isključivo ukoliko se primene pre ili 10-20 min nakon ulaska toksina u organizam.

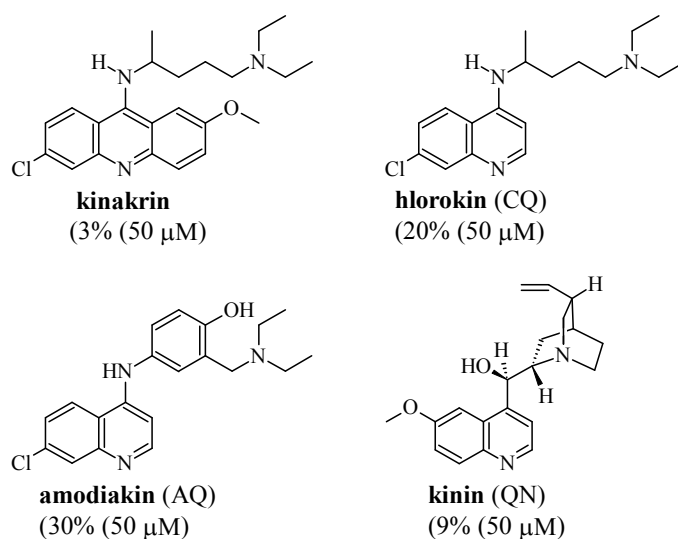
Kiselost unutar endozomalne vezikule zavisi i od  $H^+$ -ATP-aze, koja ima ulogu protonske pumpe (transportuje protone iz citosola u vezikulu), te stoga supstance koje inhibiraju  $H^+$ -ATP-azu ujedno mogu delovati i kao inhibitori toksina. Takvo dejstvo pokazuju bafilomicin A1 (**51**)<sup>151</sup> i konkanamicin A (**52**, Con A)<sup>152</sup> (slika 16). Uočeno je da i konkanamicin A može sprečiti hidrolizu SNAP-25 proteina ukoliko se primeni pre ili do 15 min posle izlaganja toksinu. Efekat nije uočen u eksperimentima u kojima je jedinjenje davano 40 min nakon intoksikacije.

Kiselost sredine može se regulisati i protonskim jonoforama. Polietarski antibiotici nigericin (**53**) i monensin (**54**) (slika 16) povećavaju permeabilnost membrane prema  $H^+$ ,  $K^+$  i  $Na^+$  i tako povećavaju pH sredine u endozomu.<sup>153</sup> Antibiotici deluju kao inhibitori BoNT isključivo kada se primene u nanomolarnoj koncentraciji, dok pri većim koncentracijama blokiraju sinapse.<sup>154</sup>



Slika 16. Antagonisti pH-zavisne BoNT translokacije.

Deshpande i Sheridan su pokazali da pojedini antimalarici sa 4-aminohinolinskim segmentom (slika 17) mogu delovati i kao inhibitori botulinum neurotoksina.<sup>155</sup> Ova jedinjenja pored toga što sprečavaju endozomalnu acidifikaciju povećavanjem pH sredine mogu blokirati kanale koje toksin formira u endozomskoj membrani i tako sprečiti translokaciju LC u citosol. Najbolje *in vitro* dejstvo hinolinski derivati ispoljavaju kada se primene pre ulaska ili neposredno po ulasku toksina u organizam (<20 min).



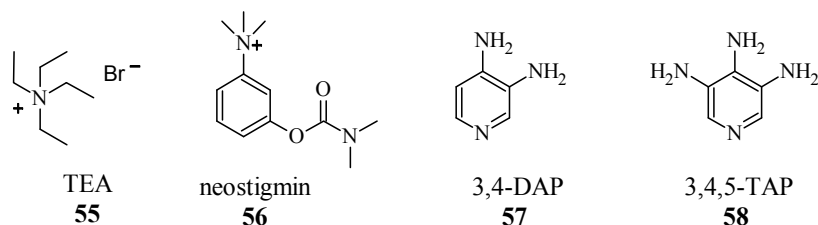
**Slika 17.** Animalarici, inhibitori BoNT u fazi translokacije.

Akutna toksičnost nije uočena iako je inhibitorna aktivnost aminohinolinskih derivata prema toksinu određivana pri koncentracijama (50  $\mu$ M) znatno većim od onih pri kojima jedinjenja klinički ispoljavaju antimalarijsko dejstvo. Dnevnom oralnom dozom od 300 mg kod ljudi postiže se koncentracija CQ (**1**) u plazmi od samo 125  $\mu$ g/L (~2,2  $\mu$ M),<sup>156</sup> koja je 20 puta niža od koncentracije na kojoj je određivana inhibitorna aktivnost CQ (**1**) prema toksinu.

#### 2.2.2.2.2. Blokatori K<sup>+</sup> kanala

Botulinum neurotoksin, hidrolizom proteina SNARE kompleksa, remeti ravnotežu između ulaska Ca<sup>+2</sup>-jona u citosol i oslobađanja neurotransmitera u sinaptičku šupljinu (sprečava fuziju vezikule koja sadrži neurotransmiter sa membranom).

Blokatori  $K^+$  kanala povećavaju protok  $Ca^{+2}$  jona u citosolu; veća koncentracija  $Ca^{2+}$ -jona u neuronu pokreće sinaptičke vezikule (koje sadrže Ach) ka membrani, gde dolazi do njihovog prskanja i oslobađanja neurotransmitera.



**Slika 18.** Blokatori  $K^+$  kanala.

Najpoznatiji blokator  $K^+$  kanala je 3,4-diaminopiridin (3,4-DAP (**57**), slika 18).<sup>157</sup> Toksičnost kao posledica lakog prolaska kroz krvno-moždanu barijeru onemogućava upotrebu 3,4-DAP (**57**) u terapijske svrhe. Toksičnost se ne smanjuje ni kada se **57** primenjuje u manjoj količini u kombinaciji sa drugim blokatorom jonskih kanala (tetraetilamonijum-bromidom (TEA (**55**), slika 18) ili inhibitorom acetilholinesteraze (neostigminom (**56**), slika 18)). 3,4,5-Triaminopiridin (3,4,5-TAP (**58**), slika 18) je triaminski analog slične aktivnosti koji za razliku od 3,4-DAP (**57**) ima ograničen prolaz kroz krvno-moždanu barijeru, usled čega se pretpostavlja da je manje neurotoksičan u *in vivo* uslovima.<sup>158</sup>

Kako se blokatorima  $K^+$  kanala oslobađaju neurotransmiteri koji samo privremeno otklanjaju paralizu (nervno-mišićnu blokadu) nastalu trovanjem BoNT postavlja se pitanje održivosti ovog pristupa u lečenju botulizma. Da bi terapija bila efikasna, ova jedinjenja se moraju primenjivati kontinuirano duži vremenski period.

### 2.2.2.3 Inhibitori metaloproteaze

#### 2.2.2.3.1. Peptidni inhibitori metaloproteaze

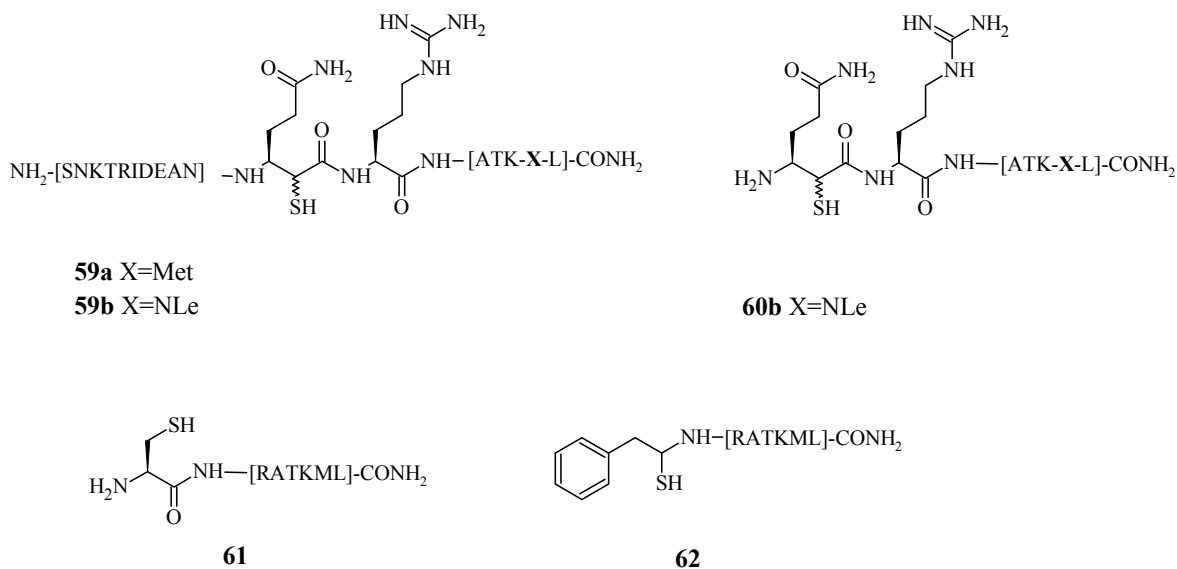
BoNT/A LC vrši hidrolizu SNAP-25 proteina tako što selektivno raskida vezu između glutamina (Gln<sup>197</sup>) i arginina (Arg<sup>198</sup>). Rossetto i saradnici prvi su ustanovili da peptidi koji sadrže karakteristične sekvence SNARE proteina mogu alosternim efektom inhibirati botulinum neurotoksin.<sup>159</sup> Schmidt je pokazao da je sekvenca od 17

aminokiselina [187-203] proteina SNAP-25 podjednako dobar supstrat za BoNT/A metaloproteazu kao i sam SNAP-25 koji se sastoji od 206 amino kiselina.

Sunkonpan je sintetisao protein pseudo [187-203] SNAP-25, tako što su Gln<sup>197</sup> u 17-članom peptidnom segmentu zamenili njegovim  $\alpha$ -tioamidnim analogom (pseudo-protein u odnosu na prirodni, duži za –CHSH–sekvencu).<sup>160</sup> Sintetisani pseudo-protein **59a** (slika 19) pokazao je dobru inhibitornu aktivnost prema BoNT/A ( $K_i = 1,0 \mu\text{M}$ ). Dobra aktivnost  $\alpha$ -tioamidnog derivata rezultat je prisustva tiolne grupe koja se u aktivnom mestu enzima vezuje za  $\text{Zn}^{2+}$  i na taj način olakšava hidrolizu Gln-Arg peptidne veze.

Zamenom oksidaciji podložnog metionina ( $\text{Met}^{202}$ ) izosternom aminokiselinom norleucinom ( $\text{Nle}^{202}$ ) sintetisan je stabilniji  $\text{Nle}^{202}$  SNAP-25[187-203] analog **59b** (slika 19) koji pokazuje nanomolarnu inhibitornu aktivnost ( $K_i = 0,2 - 0,4 \mu\text{M}$ ).

Sintezom kraćeg  $\alpha$ -tioamidnog peptida **60b** (slika 19) [ $\text{Nle}^{202}$  SNAP-25[197-203]; ( $K_i = 0,3 \mu\text{M}$ )] Rich i sadnici su po prvi put pokazali da i manji, 7-člani peptidi, mogu biti dobri supstrati botulinum proteaze.



**Slika 19.** Mali peptidi inhibitori BoNT/A metaloproteaze.

Schmidt i saradnici su sintetisali pseudo-peptid (CRATKML) (**61**, slika 19) tako što su Gln<sup>197</sup> iz [197-203] peptidne sekvence proteina SNAP-25 zamenili Cys.<sup>161</sup>

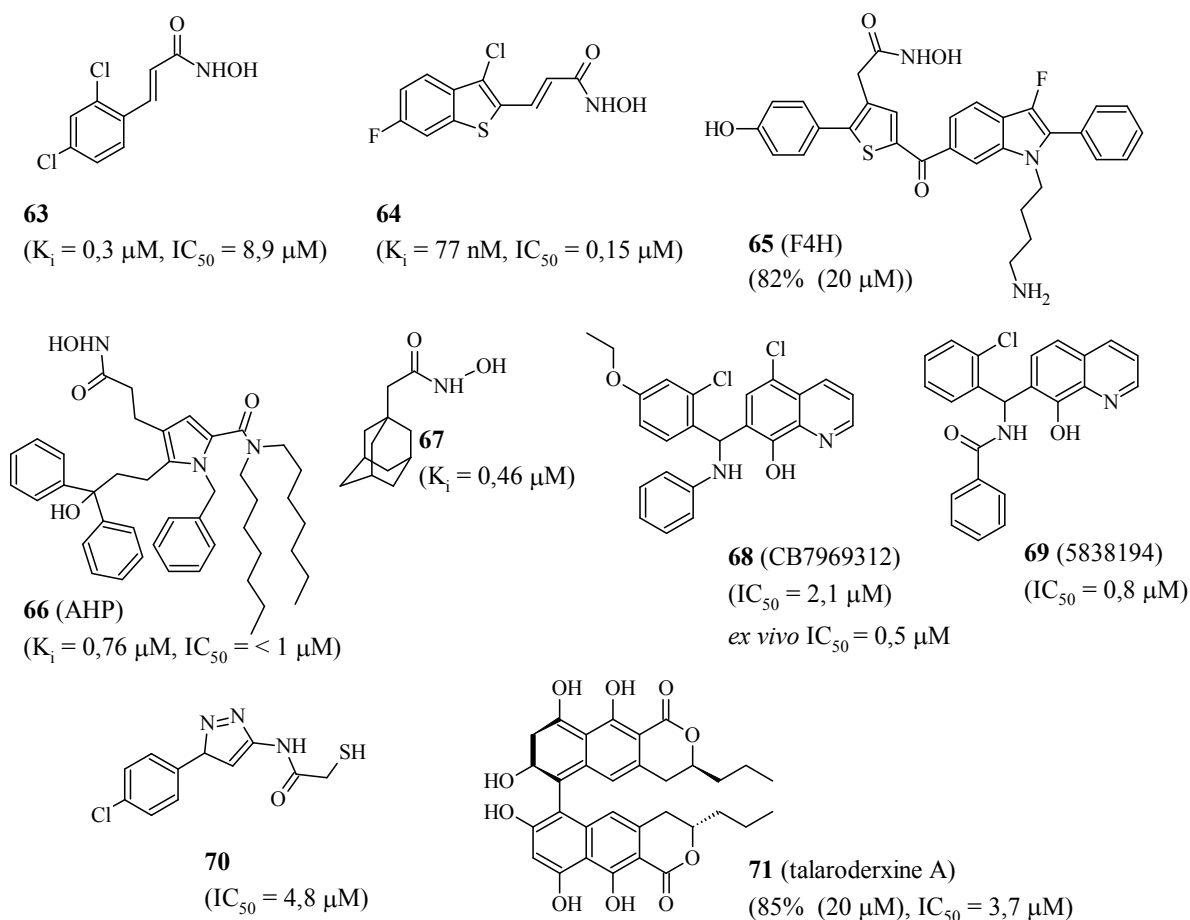
Uvođenjem sulfhidrilne grupe, na *N*-terminalnom kraju, koja je u stanju da kompleksira cink postignuta je dobra inhibitorna aktivnost ( $K_i = 2 \mu\text{M}$ ). U daljem istraživanju sintetisan je niz Cys analoga, od kojih je najbolju inhibitornu aktivnost pokazao peptid **62** (slika 19), kome je na *N*-terminalnom kraju uvedena 2-merkaptio-3-fenilpropionil (mpp) grupa ( $K_i = 330 \text{ nM}$ ).<sup>162</sup>

Uprkos dobrim *in vitro* inhibitornim aktivnostima, upotreba peptida u terapijske svrhe nije moguća, jer različite proteaze iz krvi dovode do njihove prerane hidrolize. Međutim, proučavanjem interakcija između toksina i pseudo-peptida dobijaju se korisne informacije koje se mogu iskoristiti pri dizajniranju nepeptidnih inhibitora.

#### 2.2.2.3.2. Helatni inhibitori metaloproteaze

Kako je BoNT/LC Zn-zavisna metaloproteaza, metal-helatni agensi predstavljaju potencijalne inhibitore neurotoksina. Ograničavajući faktor u kliničkoj primeni ovih jedinjenja je neselektivnost prema BoNT u odnosu na druge metaloproteaze prisutne u organizmu. Janda i saradnici su prvi ispitivali inhibitorno dejstvo derivata sa Zn-koordinujućom hidroksamatomnom grupom. Od sintetisanih derivata, dobrom *in vitro* aktivnošću izdvojio se hidroksamat izveden iz 2,5-dihlorcimetne kiseline (**63**, slika 20). Nažalost, iako **63** u *in vitro* uslovima pokazuje dobre rezultate ( $K_i = < 1 \mu\text{M}$ ), *in vivo* test pruža drugačiji uvid (jedinjenje poseduje zanemarljivo malu aktivnost).

U novije vreme sintetisan je niz jedinjenja koja pored helatirajuće grupe sadrže i strukturne fragmente koji doprinose specifičnom vezivanju jedinjenja za aktivno mesto enzima. Na slici 20 prikazani su neki od najaktivnijih hidroksamatomnih derivata: benzotiofenski (**64**),<sup>163</sup> pirolni (**66**)<sup>164</sup> i tiofenski (**65**)<sup>165</sup> kao i hidroksamat adamantilsirćetne kiseline (**67**).<sup>166</sup> Loša *ex vivo* aktivnost jedinjenje **67** se prevazilazi ukoliko se kao prolek koristi bezilkarbamoil-hidroksamatomni analog.<sup>167</sup>



Slika 20. Helatni inhibitori BoNT/LC.

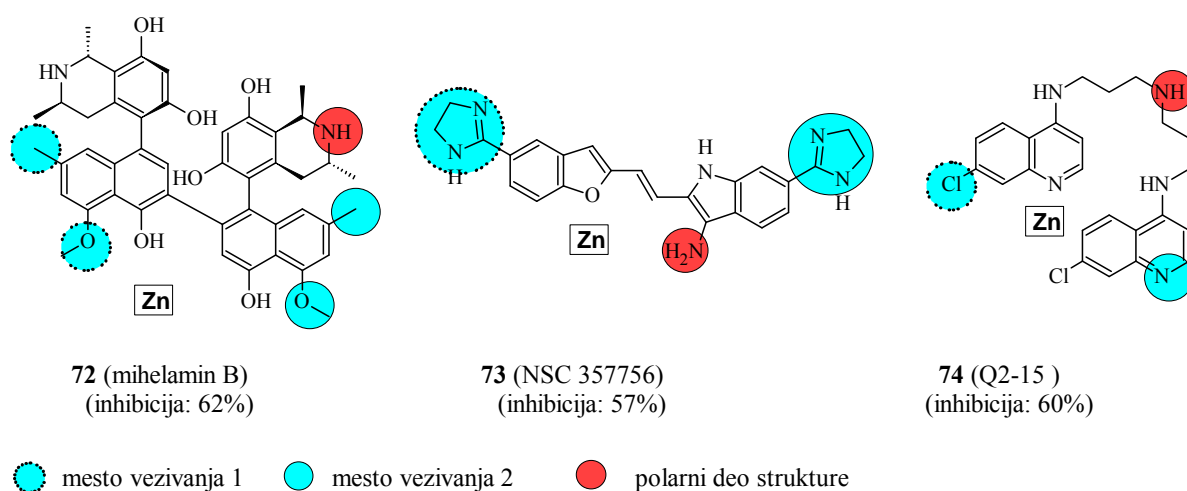
Kombinacijom *in silico* skrininga i fazne biohemijske analize došlo se do hinolinola kao potencijalnih inhibitora BoNT/LC novog hemotipa (**68**<sup>168</sup> i **69**,<sup>169</sup> slika 20). Molekulski proračuni su pokazali da se hinolinoli smestaju u hidrofobni džep aktivnog mesta enzima vezujući se hidroksilnim grupama za Zn.<sup>170</sup> Ponovljenim *in silico* skriningom koji je obuhvatio 350.000 jedinjenja NIC otvorene baze podataka malih molekula (MLSMR; *Molecular Library Small Molecule Repository*) po prvi put su identifikovani prirodni metaboliti kao potencijalni inhibitori BoNT-a (**71**, slika 20).<sup>171</sup> Moe i saradnici su pokazali da i merkptoacetamidi u milimolarnoj koncentraciji mogu pokazati dobru *in vitro* inhibitory aktivnost (**70**, slika 20).<sup>172</sup>



## 2.2.2.3.3. Mali nepolipeptidni i nehelatni molekuli inhibitori metaloproteaze

Burnett i saradnici su prvi pokazali da i mali ne-oligopeptidni molekuli mogu efikasno vršiti inhibiciju BoNT/A metaloproteaze LC.<sup>173</sup> Ispitivanjem 1990 strukturno različitih jedinjenja u okviru NCI (*National Cancer Institute*) baze podataka došli su do nekoliko jedinjenja koja ispoljavaju inhibitornu aktivnost veću od 50% (pri koncentraciji od 20  $\mu\text{M}$  u prisustvu 0,1 mM supstrata). Na slici 21 prikazana su dva najaktivnija: mihelamin B (**72**) i NSC 357756 (**73**) (slika 21), ako se izuzme srebro-sulfadiazin čija aktivnost potiče od jona srebra. Dodatnim ispitivanjem ustanovljeno je da jon srebra blokira pristup enzimu, vezujući se za polarne ostatke aminokiselina u aktivnom mestu ili njegovoj blizini.

Pretragom koja je usledila i obuhvatila seriju *bis*-4-amino-7-hlorhinolinskih derivata<sup>174</sup> ustanovljeno je da i pojedini aminohinolinski poput jedinjenje Q2-15 (**74**, slika 21) takođe mogu biti dobri inhibitori neurotoksina.

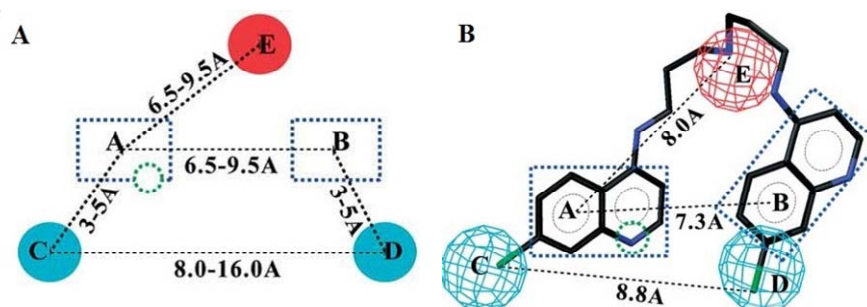


**Slika 21.** Jedinjenja koja imaju inhibiciju veću od 50% na BoNT/A LC.

S obzirom na to da dodatak jona cinka ne utiče na inhibitornu aktivnost i da **74** ne inhibira BoNT/B proteazu ustanovljeno je da aminohinolinski derivati mogu na dva načina inhibirati BoNT/A: sprečavanjem translokacije kraćeg lanca (LC) u citosol i specifičnim vezivanjem za aktivno mesto LC/A proteaze.

Strukturna sličnost koja postoji između prikazanih jedinjenja (slika 21) ukazuje na ista mesta vezivanja. Na osnovu ovih istraživanja predložen je model farmakofore za

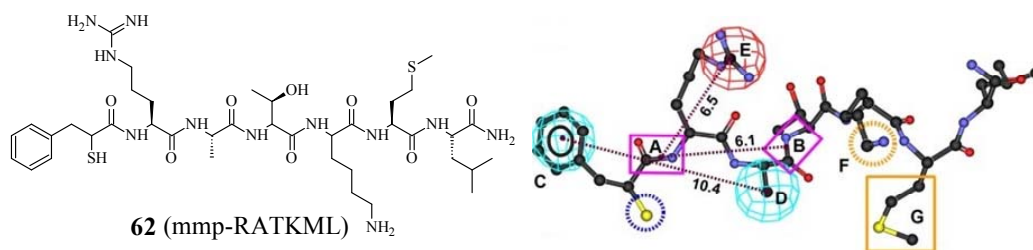
BoNT/A LC inhibitore koji se sastoji od nekoliko karakterističnih oblasti (slika 22A).<sup>173,175</sup>



**Slika 22.** A: Predložen model farmakofore inhibitora BoNT/A LC; B: Jedinjenje 74 (Q2-15) uklopljen u model farmakofore.

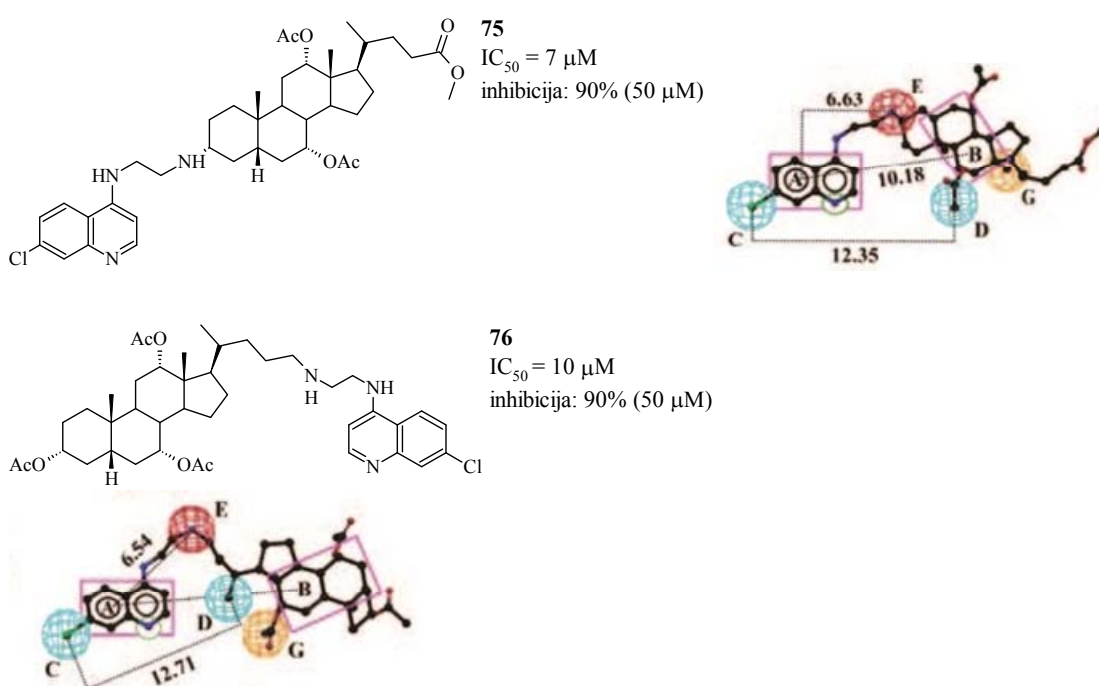
Komponente A i B predstavljaju aromatične planarne površine, pri čemu komponenta A sadrži elektron-donorski heteroatom koji se vezuje za cink ili izmenjuje molekul vode vezan za cink koji je neophodan pri hidrolizi peptida (slika 22). Mihelamin B (72) poseduje naftalenski prsten čije hidroksi- i metoksi-grupe mogu učestvovati u elektron-donorskim interakcijama kao i atomi kiseonika (73) i azota (74) heterocikličnog sistema. C i D su hidrofobne komponente neophodne za specifično vezivanje za aktivno mesto enzima, a E je pozitivna jonizabilna grupa.

Pseudo-peptidni kompetitivni inhibitor BoNT/A, mpp-RATKML (62, slika 19) u velikoj meri zadovoljava strukturne uslove predloženog modela farmakofore (uočene su dobre korelacije u položaju i međusobnom rastojanju funkcionalnih grupa). Postojeći model je unapređen uvođenjem dve dodatne komponente: jonizabilna F (odgovara bočnom ostatku Lys) i hidrofobna G (odgovara bočnom ostatku Met) (slika 23).<sup>176</sup>



**Slika 23.** mpp-RATKML uklopljen u prošireni model farmakofore inhibitora BoNT/A.

Nakon što je utvrđeno da aminohinolini zahvaljujući slabo baznoj grupi ( $pK_a \approx 8$ ) i izdvojenom jonizabilnom aminu spadaju u grupu najmoćnijih inhibitora BoNT/LC, u okviru istraživačke grupe profesora Šolaje sintetisana je serija steroidnih aminohinolinskih derivata. Od sintetisanih derivata najbolju inhibitornu aktivnost pokazuju 4-amino-7-hlorohinolin-holanoat acetati **75** i **76** (slika 24). Molekulskim modelovanjem je uočeno da se steroidni aminohinolinski derivati dobro uklapaju u dodatnu **G** regiju proširenog modela farmakofore (slika 24).<sup>177</sup>

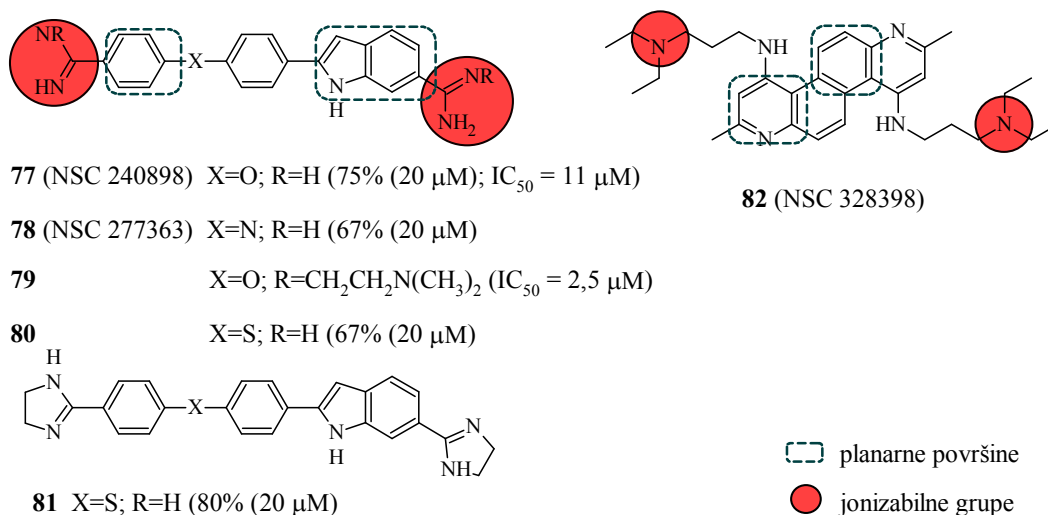


**Slika 24.** Uklapanje ACQ **75-76** u prošireni model farmakofore.

Dopunjeni model farmakofore je iskorišćen za identifikovanje novih malih ne-peptidnih inhibitora

BoNT (SMNPI-va; *Small Molecule Non-Peptide Inhibitors*). Pretragom NCI otvorene baze podataka malih molekula (*National Cancer Institute Open Repository*) prema unapređenom modelu farmakofore, identifikovan je bisamidin NSC 240898 (**77**, slika 25) kao potencijalni inhibitor BoNT/A ( $IC_{50} = 11 \mu M$ ; 75% inhibitorna aktivnost pri koncentraciji od 20  $\mu M$ ) (slika 25).<sup>176</sup> Pokušaji hemijske optimizacije strukture bisamidina doveli su do sinteze niza analoga (**78-81**).<sup>178,179</sup> Od sintetisanih derivata

najveću aktivnost poseduje **79** (ovaj analog je 4,4 puta aktivniji od bisamidina **77**) (slika 25).

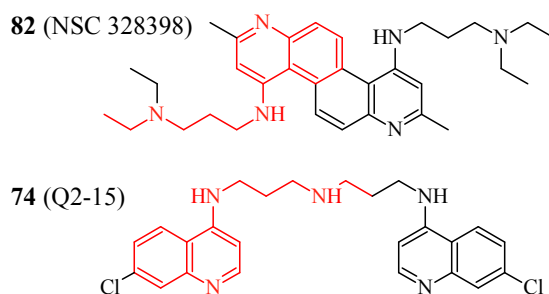


Slika 25.

Bisamidin ne poseduje hidrofobne strukturne jedinice i u model farmakofore (slika 25) se uklapa isključivo zahvaljujući planarnim površinama i jonizabilnim grupama.

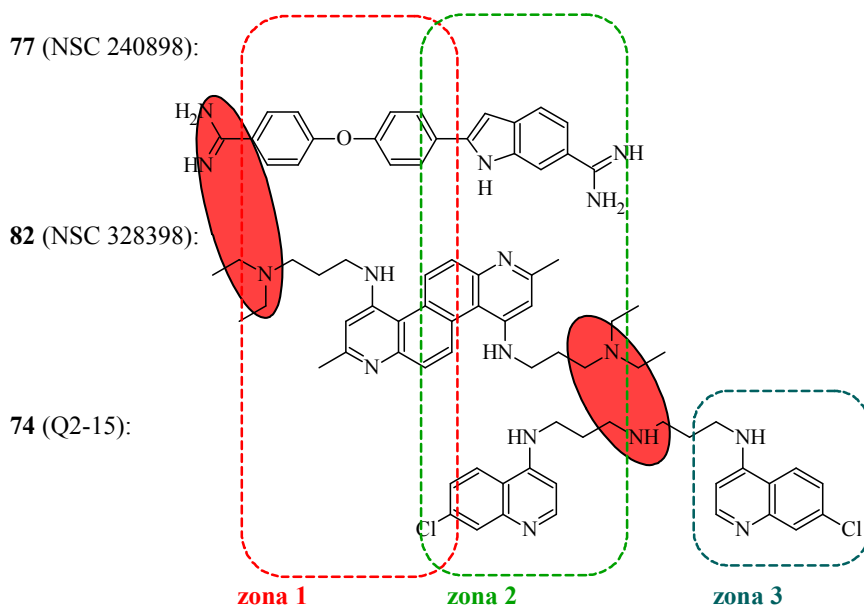
U narednoj pretrazi korišćen je pojednostavljeni model farmakofore koji obuhvata samo komponente koje se odnose na planarne površine (**A** i **B**; slika 22) i jonizabilne grupe (**E** i **F**; slika 22 i slika 24).<sup>180</sup> Petragom NCI otvorene baze podataka, koja je obuhvatila oko 270.000 jedinjenja došlo se do diazahrizena **82** (NSC 328398, slika 25), kao potencijalnog inhibitora BoNT.

Diazahrizen za razliku od bisamidina **82** (NSC 328398), pokazuje strukturnu sličnost sa ranije opisanim hinolinskin inhibitorom **74** (Q2-15). Molekul diazohrizona (4,10-diazohrizen-1,7 diamin) u sebi sadrži dva 4-aminohinolinska prstena, a uočljiva je i strukturna sličnost između aminoalkil-bočnih lanaca hrizena i aminoalkil-linkera hinolinskog derivata (slika 26).



Slika 26.

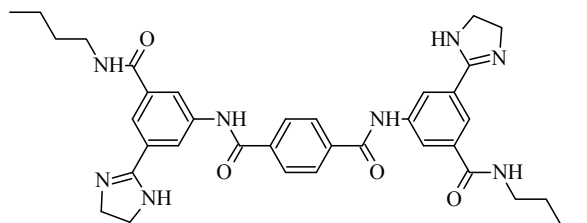
Molekulskim modelovanjem utvrđeno je da se trodimenzionalna struktura diazahrizena **82** (NSC 328398) jako dobro preklapa sa trodimenzionalnim strukturama bisamidina **77** (NSC 240898) i hinolina **74** (Q2-15) ali i da jedinjenja **77** i **74** ne zauzimaju isti prostor u aktivnom mestu enzima (slika 27). Utvrđeno je da svaki od navedenih inhibitora zauzima dva od tri moguća vezivna mesta (zone). Jedinjenja **77** i **82** zauzimaju prvu i drugu dok jedinjenje **74** drugu i treću zonu (slika 27).



Slika 27. Uklapanje jedinjenja **74**, **77** i **82** u tri zone formakofore BoNT/A LC inhibitora.

Identifikovanjem treće zone, postojeća farmakofora je unapređena za još jednu hidrofobnu jedinicu (kojoj odgovara aminohinolinski prsten jedinjenja **74** (Q2-15)).

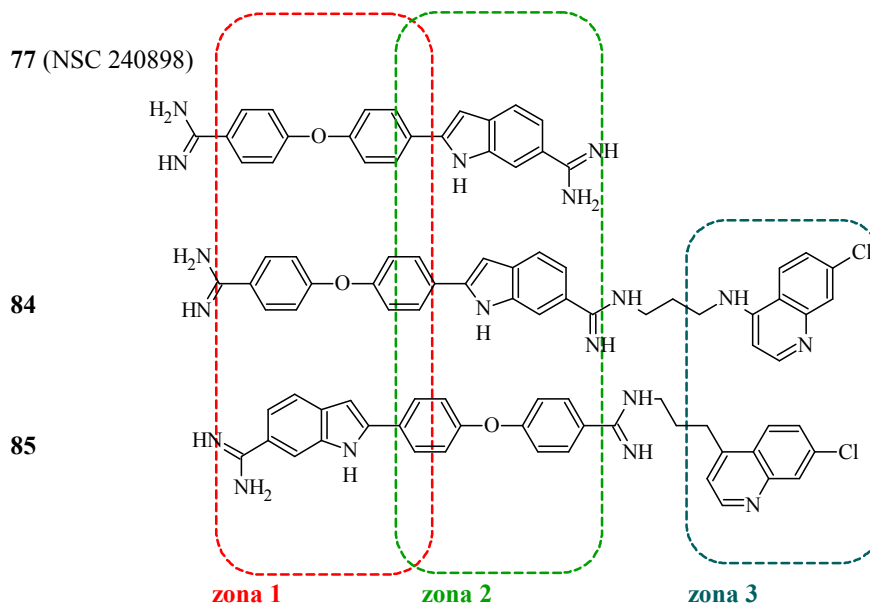
Pretragom NCI baze podataka prema poboljšanoj farmakofori koja poseduje tri zone, dobijen je novi inhibitor BoNT, jedinjenje **83** (NSC104999, slika 28).



NSC 104999

Slika 28. Struktura jedinjenja **83**.

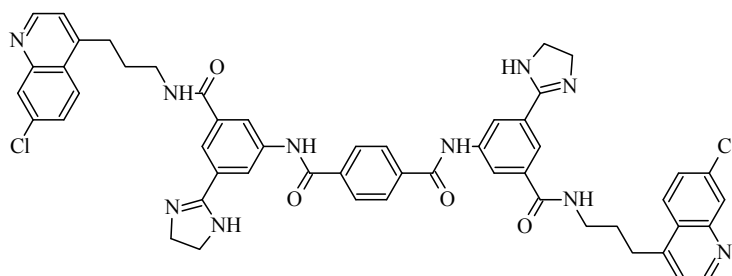
Wipf i saradnici su sintetisali jedinjenja **84** i **85** (slika 29) koja predstavljaju hinolinske analoge bisamidina **77** (NSC 240898).<sup>181</sup> Utvrđeno je da novosintetisani derivati (regioizomerna smeša) koji pored prve dve zauzimaju i treću zonu poseduju bolji afinitet vezivanja ( $K_i = 0,600 \mu\text{M}$ ).



Slika 29. Uklapanje jedinjenja **77**, **84** i **85** u tri zone formakofore BoNT/A LC inhibitora.

Preklapanjem struktura jedinjenja **84**, **85** i **83** (NSC104999) model je postao bogatiji za još jednu zonu (četvrto vezujuće mesto).<sup>182</sup> Pretragom prema dopunjenoj,

kompleksnijoj farmakofori identifikovano je jedinjenje **86** kao najaktivniji do tad otkriveni Zn-nehelatirajući inhibitor botulinum neurotoksina ( $K_i = 0,572 \mu\text{M}$ , slika 30).



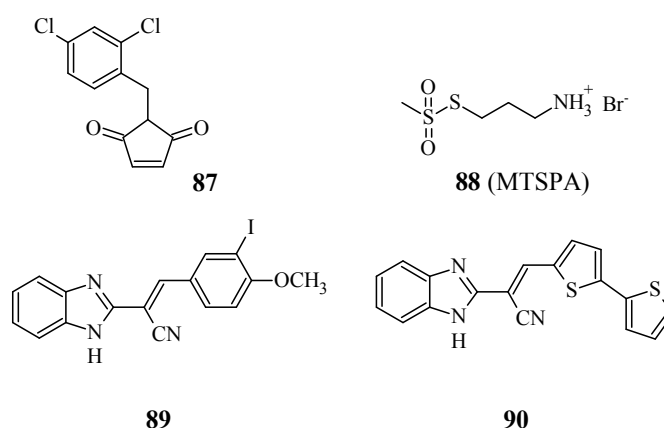
**Slika 30.** Struktura jedinjenja **86**.

Preklapanje struktura različitih SMNPI hemotipova dovodi do identifikovanja novih zona i pruža mogućnosti za kreiranje novih inhibitora BoNT/A sa većim afinitetom vezivanja. Novi, poboljšani modeli farmakofora omogućavaju pronalaženje novih SMNPI hemotipova, ali i optimizaciju postojećih inhibitora BoNT-a.

#### 2.2.2.4. Kovalentni inhibitori

Čapkova i saradnici su sintetisali benziliden-ciklopentendionske derivate koji ireverzibilno inhibiraju BoNT/LC metaloproteazu vezujući se kovalentnim vezama za enzim.<sup>183</sup> Ustanovljeno je da **87** (slika 31) pri koncentraciji od  $900 \mu\text{M}$  sprečava hidrolizu SNAP-25 proteina.

Pretragom koja je obuhvatila 70.000 jedinjenja, korišćenjem protokola zasnovanom na transferu fluorescentne rezonantne energije (FRET, *Fluorescence Resonance Energy Transfer*) identifikovan je benzimidazol akrilonitril **89** (slika 31) kao  $\mu\text{M}$  kovalentni inhibitor BoNT/A LC ( $\text{IC}_{50} = 7,2 \mu\text{M}$ ). Na žalost, aktivnost jedinjenja nije potvrđena *ex vivo* eksperimentima.<sup>184</sup> Hemijskom modifikacijom sintetisan je derivat **90** ( $\text{IC}_{50} = 26 \mu\text{M}$ ) koji pri  $30 \mu\text{M}$  koncentraciji u neuronu štiti SNAP-25 protein od hidrolize (58%).

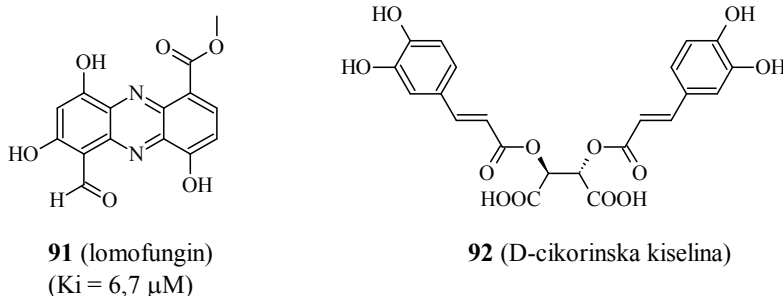


Slika 31. Kovalentni inhibitori BoNT/A LC.

Nedavno je otkriveno da je cisteinski ostatak (Cys165) u aktivnom mestu (BoNT/A LC) neophodan za katalitičku aktivnost enzima. Ustanovljeno je da mutacija kojom se Cys 165 zamenjuje serinom smanjuje aktivnost enzima 50 puta, kao i da se inkubacijom BoNT/A LC sa reaktivnim jedinjenjem poput (3-aminopropil)metantiosulfonat hidrobromida (**88**, MTSPA, slika 31) ireverzibilno inaktivira enzima ( $K_i = 7,7 \mu\text{M}$ ).<sup>185</sup>

#### 2.2.2.5. Nekompetitivni inhibitori

Janda i saradnici utvrdili su da se prirodni proizvodi poput lomofungina (**91**)<sup>186</sup> i D-čikorinske kiseline (**92**)<sup>187</sup> (slika 32) ponašaju kao nekompetitivni inhibitori BoNT/A LC. Ova jedinjenja pokazuju sinergičko dejstvo sa jedinjenjima koja se vezuju za aktivno mesto enzima (poput hidroksamata 2,5-dihlor-cimetne kiseline **63**, slika 20).



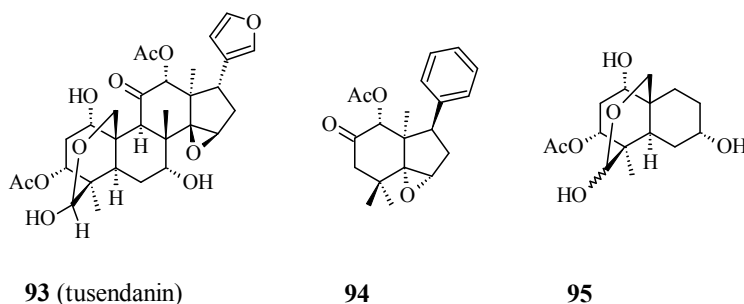
Slika 32. Nekompetitivni inhibitori BoNT/A LC.



Pored aktivnog LC/A poseduje još dva sekundarna mesta vezivanja:  $\beta$ -sekundarno mesto vezivanja koje se nalazi u blizini aktivnog mesta i  $\alpha$ -sekundarno mesto vezivanja koje se nalazi na suprotnoj strani enzima.<sup>188</sup> Prirodni supstrat BoNT/A LC, protein SNAP-25 se preko *N*-terminalnog kraja (146-167 sekvence koja formira  $\alpha$ -heliks) vezuje za  $\alpha$ -, a preko C-terminalnog kraja (202-204 sekvence koja formira  $\beta$ -lanac) za  $\beta$ -sekundarno mesto enzima.

### 2.2.2.6. Inhibitori sa nedefinisanim mehanizmom dejstva

Tusendain (**93**) je triterpenoid (ekstrakt *Melia toosendan*) širokog spektra dejstva (antiinflamatornog, antiparazitskog i antikancerogenog) koji se od davnina koristi u tradicionalnoj kineskoj medicini (slika 33).<sup>189</sup> Početkom osamdesetih godina prošlog veka uočeno da primena **93** na majmunima sprečava ispoljavanje toksičnog efekta BoNT/A, BoNT/B i BoNT/E.<sup>190</sup>



**Slika 33.** Tusendain i analogni derivati pojednostavljene structure.

Tačan mehanizam dejstva triterpenoida je nepoznat. Pretpostavlja se da dualnim mehanizmom inhibira translokaciju u ranoj fazi: stabilizuje konformaciju HC/kanal-LC kompleksa i tako sprečava otpuštanje kratkog niza, a sa druge strane u trenutku kada je HC kanal slobodan, postaje aktivator, stabilizujući otvorenu konformaciju.<sup>191</sup> S obzirom na to da tusedain (**93**) poseduje kompleksnu strukturu i da je ishod totalne sinteze neizvestan, pribeglo se sintezi analoga pojednostavljene strukture u cilju definisanja strukturnih fragmenata koji su neophodni za inhibiranje BoNT. Ispostavilo se da

sintetisani derivati koji sadrži samo C i D (**94**, slika 33)<sup>192</sup> odnosno A i B prstnove (**95**, slika 33)<sup>193</sup> pokazuju daleko nižu inhibitornu aktivnost.

### 3. NAŠI RADOVI

Suzbijanje malarije i danas predstavlja jedan od glavnih prioriteta Svetske zdravstvene organizacije. S obzirom na to da bi klimatske promene i razvoj rezistencije parazita prema postojećim lekovima u narednom periodu mogle dovesti do naglog porasta broja obolelih posebno u siromašnim delovima Afrike i Azije, u svetu se danas čine veliki naponi u iznalaženju novih efikasnijih lekova.

Botulinum neurotoksini (BoNT) su od strane Centra za kontrolu i prevenciju bolesti SAD svrstani u A kategoriju agenasa sa najvećim rizikom od moguće upotrebe u bioterorizmu. Uprkos toksičnosti, BoNT/A vremenom sve više primenu nalazi u kozmetičke svrhe.<sup>194</sup> Samo je tokom 2013. godine u SAD zabeleženo 6,3 miliona kozmetičkih tretmana koji su uključivali BoNT/A i BoNT/B, pri čemu je njihov broj u stalnom porastu (u proteklih 13 godina broj intervencija je porastao za 703%).<sup>195</sup>

Postoji nekoliko razloga koji stvaraju konstantnu potrebu za razvojem inhibitora botulinum neurotoksina:

- strah od zloupotrebe BoNT kao biohemijskog otrova
- neadekvatna primena neurotoksina na klinikama (prevelika doza)
- kontaminacija hrane (posledica sveopšte prisutnosti BoNT)
- nepostojanje odobrenog farmakološkog pristupa za tretman intoksikacije

Kao cilj ove doktorske disertacije postavljena je sinteza i ispitivanje antimalarijske aktivnosti aminohinolinskih derivata kod kojih su adamantanski fragmenti preko različitih amido-aminskih i diaminskih premostnih nizova povezani sa hinolinskim jezgrom. Lipofilna adamantanska podjedinica trebalo bi da olakšava prolazak supstance kroz biološke membrane, dok bi diaminski linker, kao izvor jonizabilnih azotovih atoma trebalo da doprinese akumuliranju supstance u FV parazita.

U nastavku istraživanja ispitivan je uticaj promene elektronske gustine aminohinolinskog jezgra na  $\pi$ - $\pi$  interakcije sa  $\mu$ -okso dimerima hema i samim tim na antimalarijsku aktivnost (prema prihvaćenom mehanizmu aminohinolini na taj način sprečavaju građenje hemozoina i detoksifikaciju parazita). Ispitivan je efekat promene supstituenata u položaju C(3) i C(7) aminohinolinskog jezgra na inhibitornu aktivnost

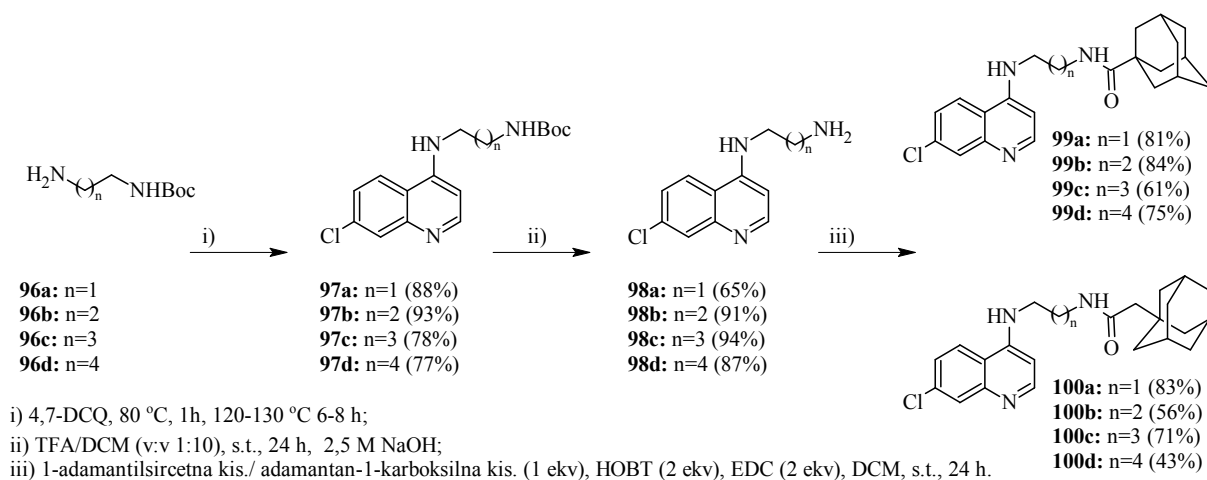
adamantanskih derivata. S tim ciljem sintetisane su serije F-C(3) i H-C(7) analoga najaktivnijih Cl-C(7) adamantanskih derivata (serija jedinjenja račvastog niza u kojoj do grananja dolazi na ugljenikovom atomu bližem hinolinskom jezgru).

Mnogobrojna istraživanja i literaturni podaci ukazuju da pojedina jedinjenja pokazuju aktivnost na više međusobno nepovezanih patogenih meta. Imajući to u vidu, želeli smo da ustanovimo da li adamantanski derivati koji su pokazali izraženu antimalarijsku aktivnost istovremeno deluju i kao inhibitori botulinum neurotoksina.

### 3.1. Sinteza

#### 3.1.1. Amido-adamantanski aminohinolini

Prvi korak u sintezi amido-adamantanskih derivata je reakcija mono-Boc zaštićenih diamina<sup>viii</sup> sa komercijalnim 4,7-dihlorhinolinom (4,7-DCQ) i dobijanje *N*-Boc zaštićenih aminohinolina (**97a-d**, shema 4).



Shema 4

Deprotekcija amino-grupe izvršena je pomoću trifluorsirćetne kiseline (TFA) u dihlormetanu (DCM) na sobnoj temperaturi. Reakcijom dobijenih amina **98a-d** i 1-

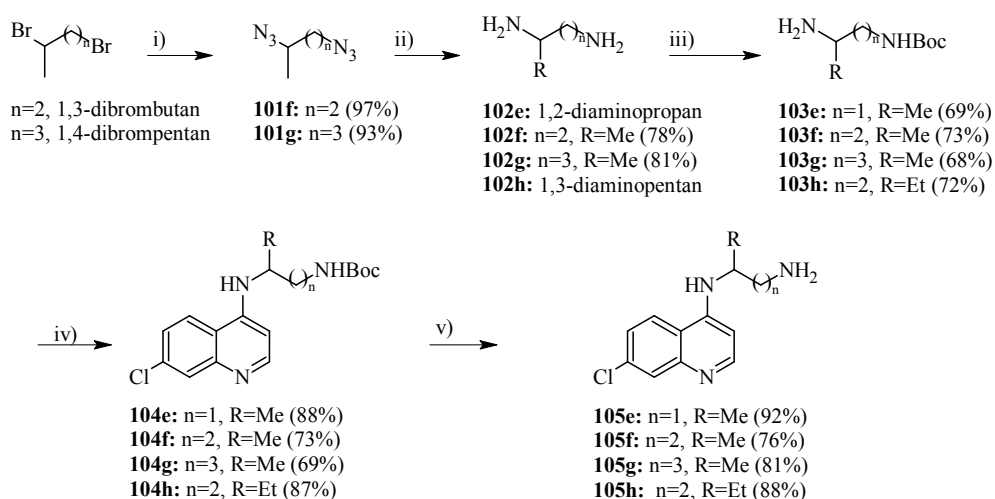
<sup>viii</sup> Postupak za sintezu i karakterizacija mono-Boc prekursora: *tert*-butil (2-aminoetil)karbamata **96a**, *tert*-butil-(3-aminopropil)karbamata **96b**, *tert*-butil-(4-aminobutil)karbamata **96c** i *tert*-butil-(5-aminopentil)karbamata **96d** opisan je ranije u literaturi (ref. 197).

adamantansirćetne odnosno adamantan-1-karboksilne kiseline, koja je prethodno aktivirana etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimidom (EDC) i 1-hidroksibenzotriazolom (HOBt)), u DCM na sobnoj temperaturi dobijeni su amidi **99a-d** i **100a-d** (shema 4).

### 3.1.2. Amino-adamantanski aminohinolini normalnog i račvastog niza

Diamini 1,3-butandiamin (**102f**) i 1,4-pentandiamin (**102g**) dobijeni su u dva koraka iz odgovarajućih, komercijalno dostupnih dibromida (shema 5).

U prvom delu reakcionog puta dibromidi su prevedeni u azide **101f** i **101g** (natrijum-azidom u *N,N*-dimetilformamidu (DMF); shema 5). Željeni račvasti amini **102f** i **102g** su dobijeni redukcijom azida, Staudinger-ovom reakcijom, pomoću  $\text{Ph}_3\text{P}$  u toluenu u prisustvu vode. U cilju dodatnog prečišćavanja, amini su iz sirove smeše prevedeni u odgovarajuće soli metanolnim rastvorom hlorovodonika, a zatim su izvolovani destilacijom preko NaOH na atmosferskom pritisku (t.k. (**102f**) = 138,6 °C; t.k. (**102g**) = 162,4 °C).



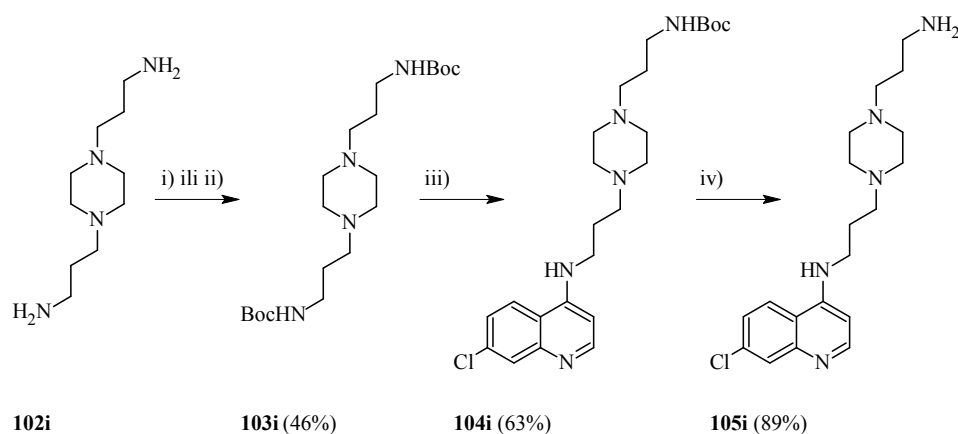
i)  $\text{NaN}_3$  (5 ekv), DMF, 50 °C, 24 h; ii)  $\text{Ph}_3\text{P}$  (2 ekv), PhMe,  $\text{H}_2\text{O}$ , 120 °C; MeOH (zas. HCl),  $\Delta$ ;  
 iii) *tert*-butil-fenil-karbonat (2 ekv), suvi EtOH, 90 °C, 24 h; iv) 4,7-DCQ, 80 °C, 1 h; 120-130 °C, 6-8 h;  
 v) TFA/DCM (v:v 1:10), s.t., 24 h; 2,5 M NaOH.

Shema 5

Sterno pristupačnije amino-grupe sintetisanih račvastih diamina (**102f-g**), kao i komercijalno dostupnih amina 1,2-propandiamina (**102e**) i 1,3-pentandiamina (**102h**),

zaštićene su pomoću *tert*-butil-fenil-karbonata u apsolutnom EtOH.<sup>196</sup> Zagrevanjem dobijenih mono-Boc diamina **103e-h** sa 4,7-DCQ dobijeni su *N*-Boc zaštićeni aminohinolini **104e-h** (shema 5).

U slučaju piperazinskog diamina (1,4-*bis*(3-aminopropil)piperazina) **102i** u reakciji sa *tert*-butil-fenil-karbonatom, kao i primenom standardnog postupka za zaštitu diamina pomoću Boc<sub>2</sub>O<sup>197</sup>, jedini proizvod koji smo izolovali je *di*-Boc zaštićeni diamin **103i** (shema 6).



i) *tert*-butil-fenil-karbonat (2 ekv), suvi EtOH, 90 °C, 24 h; ii) Boc<sub>2</sub>O, DCM, s.t.;  
 iii) 4,7-dihlorhinolin, 80 °C, 1 h; 185 °C, 6-8 h; iv) TFA/DCM (v:v 1:10), s.t., 24 h; 2,5 M NaOH.

### Shema 6

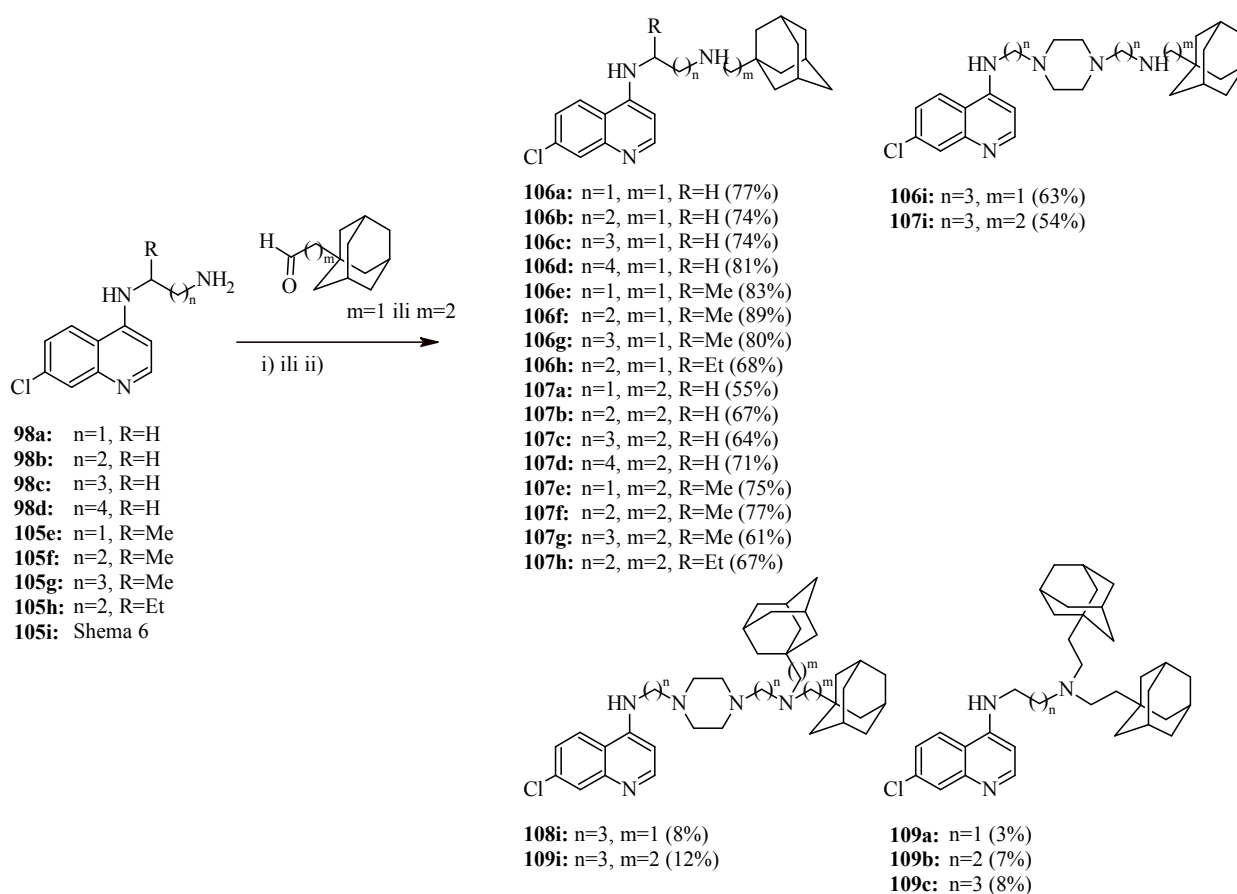
Zagrevanjem **103i** sa 4,7-DCQ na nešto višoj temperaturi (185 °C) dobijen je *N*-Boc zaštićeni aminohinolin **104i**. Deprotekcijom *N*-Boc zaštićenih amino-grupa intermedijera **104e-i** pomoću TFA/DCM na sobnoj temperaturi, dobijeni su aminohinolini **105e-i** u visokom prinosu (shema 5 i shema 6).

Na shemi 7 prikazan je postupak za dobijanje adamantanskih amino-derivata (Ar-*N*-C(α)-C(α')-*N*-C(α'')-Ad) normalnog (C(α)-H i C(α')-H) i račvastog niza (derivata kod kojih je mesto grananja bliže hinolinskom jezgru (C(α)-Me/Et) i C(α')-H) **106a-i** i **107a-i**.

Oksidacijom 1-adamantimetanola i 1-adamantiletanola pomoću PCC u DCM dobijeni su odgovarajući aldehidi koji su nakon izolovanja, bez dodatnog prečišćavanja, reakcijom reduktivnog aminovanja prevedeni u odgovarajuće aminohinoline (shema 7). Prilikom sinteze derivata sa normalnim diaminoalkil-nizom (**106a-d** i **107a-d**) i

piperazinskih derivata (**106i** i **107i**), primenjen je postupak sa  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  kao redukcionim sredstvom u DCM.

Prilikom sinteze piperazinskih derivata (**106i** i **107i**) i aminohinolina etiladamantanske grupe jedinjenja (**107a-c**), pri navedenim reakcionim uslovima kao posledica dvostrukog reduktivnog aminovanja, izolovani su i di-adamantanski derivati (**108i**, **109a-c**, **109i**) kao sporedni proizvodi (shema 7).



i) za **106a-e**, **106h-i**, **107a-e** i **107h-i**: aldehid (1 ekv),  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (2 ekv), DCM, s.t., 24 h;

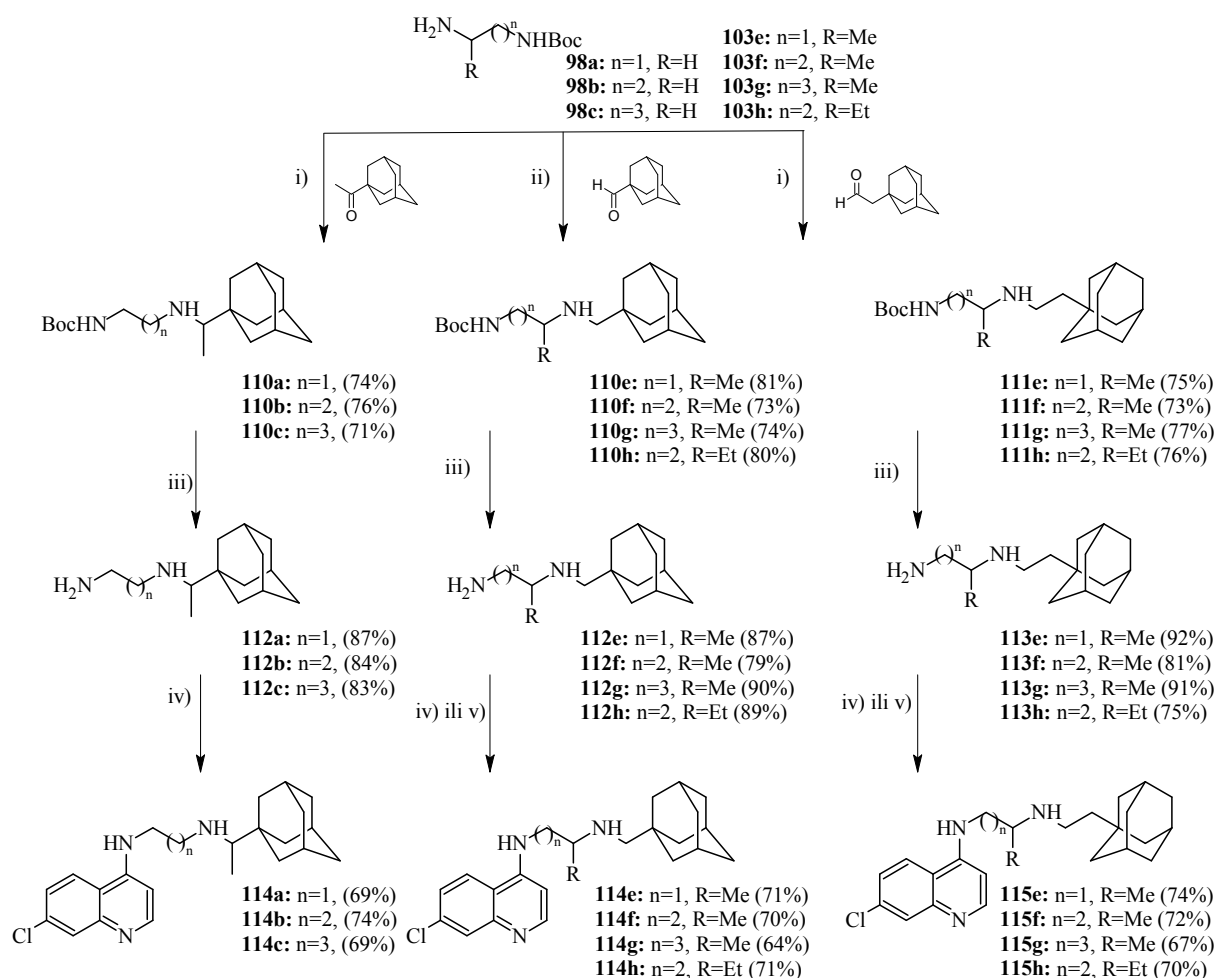
ii) za **106f-g** i **107f-g**: aldehid (1 ekv),  $\text{MeOH}/\text{DCM}$  (2:1),  $\text{AcOH}$ ,  $\text{NaBH}_4$  (6 ekv), s.t., 24 h.

### Shema 7

Za sinteze aminohinolina sa račvastim diaminoalkil-nizom metiladamantanske serije jedinjenja ( $m=1$ , **106e-h**) korišćeni su isti eksperimentalni uslovi (shema 7), dok su za dobijanje analognih derivata etiladamantanske serije ( $m=2$ , **107e-h**) ispitivani različiti postupci za reduktivno aminovanje, kako bi se izbeglo nastajanje di-adamantanskih derivata i ujedno povećao prinos reakcije. Najbolje prinose dao je

postupak reduktivnog aminovanja adamantil-1-acetaldehida aminohinolinima **105e-h** pomoću  $\text{NaBH}_4$  u smeši rastvarača (MeOH/DCM (2:1)) u prisustvu AcOH (shema 7).

Na reakcionoj shemi 8 predstavljen je postupak za dobijanje aminohinolinskih derivata **114a-c** sa normalnim diaminoalkil-nizom i grananjem na adamantanskom fragmentu (C( $\alpha$ )-H, C( $\alpha'$ )-H i C( $\alpha''$ )-Me), kao i postupak za dobijanje aminohinolinskih derivata **114e-h** i **115e-h** sa račvastim nizom kod kojih je mesto grananja bliže adamantanskom fragmentu (C( $\alpha$ )-H, C( $\alpha'$ )-Me/Et ili C( $\alpha'$ )-Me/Et).



i) keton/aldehid (1ekv),  $\text{Ti}(\text{OPr})_4$  (1,2 ekv), suvi EtOH,  $\text{NaBH}_4$  (1,2 equiv), 18 h s.t.; ii) aldehid (1 ekv), MeOH/DCM (v:v: 2:1), AcOH,  $\text{NaBH}_4$  (6 ekv), s.t., 24 h; iii) TFA/DCM (v:v 1:10), s.t., 24 h; 2,5 M NaOH; iv) za **114e-f** i **115e-f**: 4,7-dihlorhinolin, MW, 130 °C, 2 h; v) za **114g-h** i **115g-h**: 4,7-dihlorhinolin, PhOH (5 ekv), 110 °C, 8 h.

Shema 8



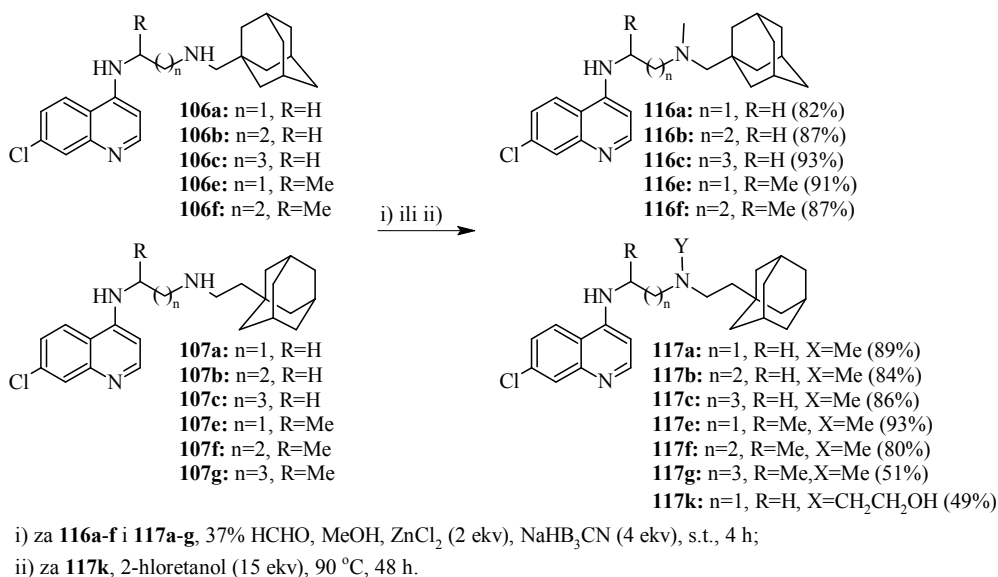
U cilju dobijanja odgovarajućih *N*-Boc zaštićenih amino-adamantanskih prekursora **110a-c**, ispitani su različiti postupci za reduktivno aminovanje 1-adamantilmetilketona mono-Boc zaštićenim diaminima normalnog niza **98a-d**. Jedino postupkom sa  $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$  i  $\text{NaBH}_4$  kao redukcionim sredstvom nastaju željeni proizvodi.<sup>198</sup> Deprotekcijom amino-grupa pomoću TFA/DCM dobijeni su amino-prekursori **112a-c** koji zagrevanjem sa 4,7-DCQ u fenolu daju odgovarajuće aminohinoline **114a-c** (shema 8).

Reakcijom reduktivnog aminovanja aldehida (adamantan-1-karbaldehida i adamantil-1-acetaldehida) mono-*N*-Boc zaštićenim račvastim diaminima **103e-i** dobijeni su odgovarajući *N*-Boc zaštićeni amino-adamantanski prekursori **110e-h** i **111e-h** (shema 8). U slučaju adamantil-1-karbaldehida najbolje prinose dao je postupak sa  $\text{NaBH}_4$ , u smeši rastvarača (MeOH/DCM (2:1)) u prisustvu AcOH, dok je kod adamantil-1-acetaldehida najbolji rezultat postignut primenom postupaka sa  $\text{NaBH}_4$  u apsolutnom EtOH u prisustvu  $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ .

Nakon deprotekcije amino-grupa (TFA/DCM) dobijeni su odgovarajući amini **112e-f** i **113e-f** koji u reakciji sa 4,7-DCQ, zagrevanjem u mikrotalasnom reaktoru na 180 °C u inertnoj atmosferi argona, dali aminohinoline **114e-f** i **115e-f**. Pod istim reakcionim uslovima, reakcijom **112g-h** i **113g-h** i 4,7-DCQ, nastala je komplikovana reakciona smeša, pa je za sintezu željenih derivata odabran drugačiji pristup. Proizvodi **114g-h** i **115g-h** dobijeni su zagrevanjem amino-prekursora **112g-h** i **113g-h** sa 4,7-DCQ u fenolu (shema 8).

Selektivnim metilovanjem alifatične amino-grupe adamantanskih derivata **106a-c**, **106e-f**, **97a-c** i **107e-g** pomoću 37% HCHO, u prisustvu  $\text{ZnCl}_2$  i  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  u MeOH, dobijeni su *N*-metilovani derivati **116a-c**, **116e-f**, **117a-c** i **117e-g** (shema 9).

*N*-etilhidroksi derivat **117k** dobijen je zagrevanjem **107a** u 2-hlorethanola tokom 48 h (shema 9).



Shema 9

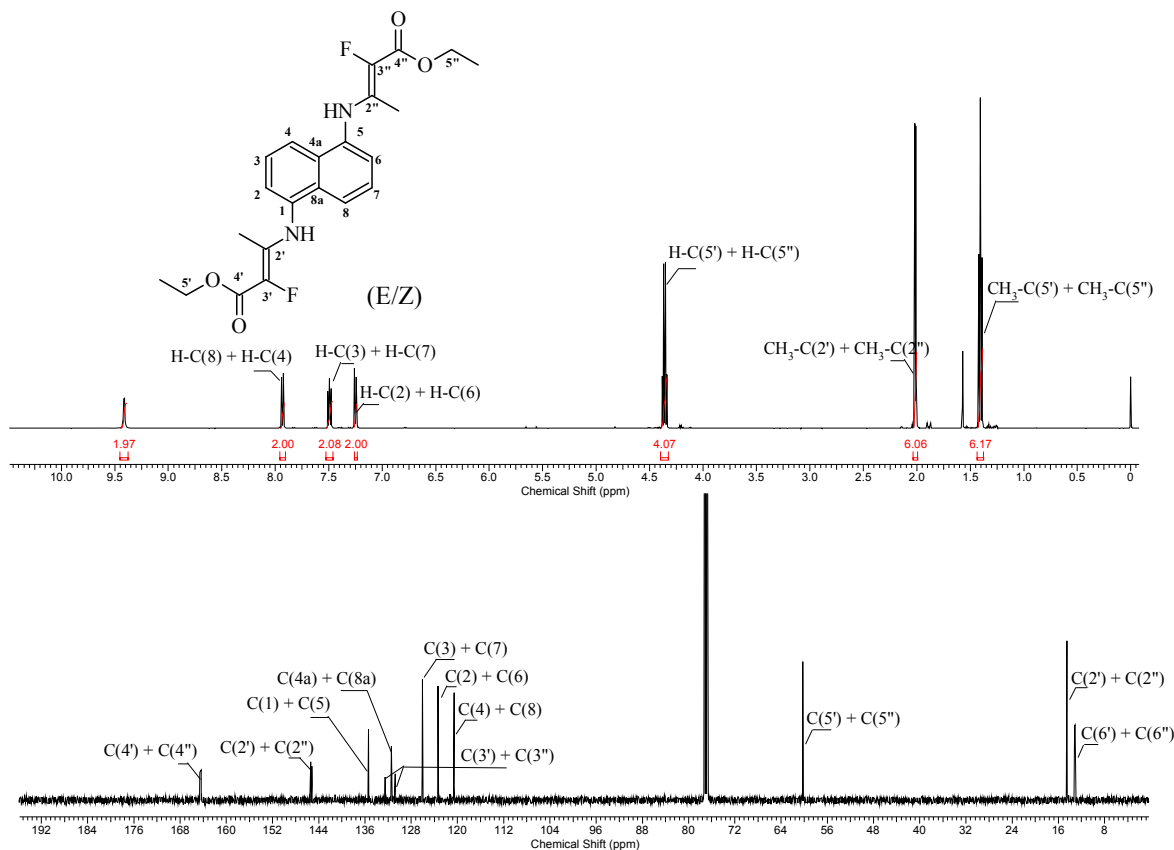
### 3.1.3. Uvođenje fluora u C(3) položaj 1,2-dihlorhinolinskog jezgra

#### Conrad-Limpach-ova ciklizacija

Prvi pokušaj uvođenja fluora na hinolinsko jezgro zasnovan je na klasičnoj reakciji dobijanja 4-hinolona, Conrad-Limpach-ovoj ciklizaciji. Ispitivanje reakcije vršeno je na 1,5-diaminonaftalenu kao model-jedinjenju (shema 10).

Zagrevanjem 1,5-diaminonaftalena i etil-2-fluoracetoacetata, u prisustvu katalitičke količine *p*-TsOH u suvom toluenu korišćenjem Dean-Stark-ovog nastavka, dobijen je intermedijer **118** čije je struktura potvrđena NMR-spektroskopijom (slika 34; tačnu geometrijsku konformaciju intermedijera nije bilo moguće utvrditi bez 2D <sup>1</sup>H-<sup>19</sup>F HOESY<sup>ix</sup> korelacionih spektara). Jedinjenje **118** je poslužilo kao model molekul, s obzirom na to da je 6- $\pi$  elektron ciklizacija njegovog *des*-F analoga standardna procedura za sintezu 1,7-bis(alkilamino)diazahrizena.

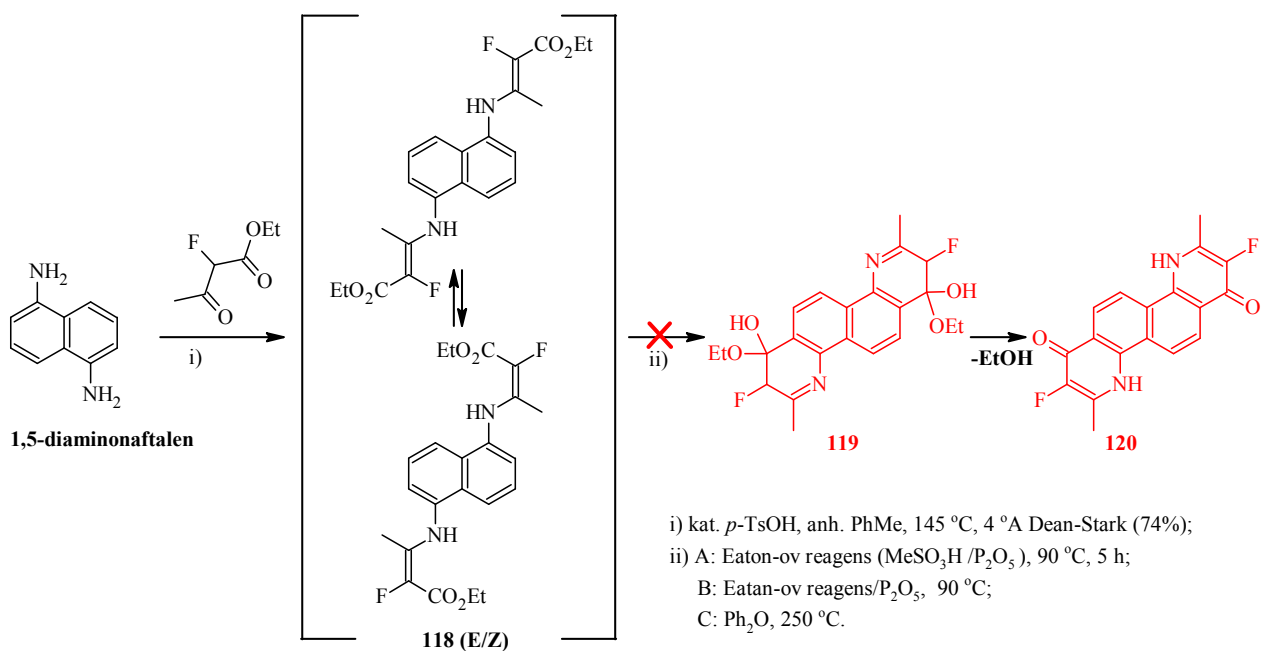
<sup>ix</sup> Heteronuclear Overhauser Effect Spectroscopy



Slika 34.  $^1\text{H}$ - i  $^{13}\text{C}$  NMR spektar **118**.

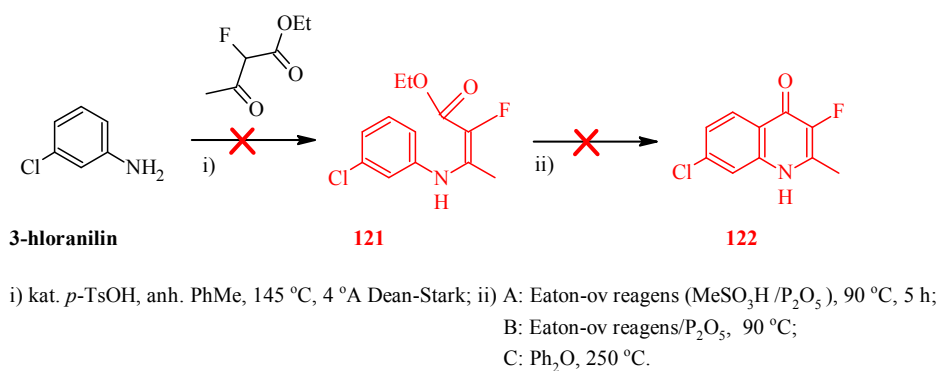
Ispitivani su različiti postupci za ciklizaciju nastalog intermedijera **118**. Pokušavana je ciklizacije sa Eaton-ovim reagensom ( $\text{MeSO}_3\text{H}/\text{P}_2\text{O}_5$ ), Eaton-ovim reagensom obogaćenim fosforpentoksidom, kao i ciklizacija u difeniletiru zagrevanjem reakcione smese na  $250^\circ\text{C}$ .

S obzirom na to da ni pod jednim od navedenih uslova nije došlo do ciklizacije (primenom uslova A i B reakcija se nije odvijala, već je iz reakcione smeše izolovano isključivo polazno jedinjenje, dok je primena reakcionih uslova C dovela do termičke razgradnje intermedijera **118**), može se pretpostaviti da formirani izomer **118** poseduju geometrijsku konformaciju koja ne dozvoljava formiranje cikličnog proizvoda, fluorovanog diazahrizena (**120**).



Shema 10

Iako primena Conrad-Limpach-ove ciklizacije na model molekulu nije dovela do nastajanja fluorovanog diazahrizena, u nastavku istraživanja pokušali smo sa sintezom fluorovanog hinolinskog jezgra primenom opisanih uslova (shema 11).



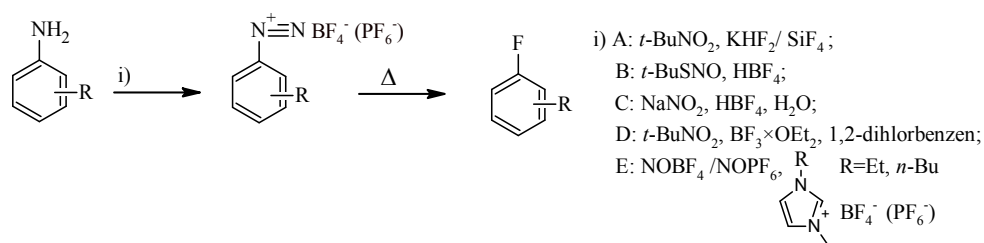
Shema 11

Nakon zagrevanja 3-hloranilina i etil-2-fluoracetoacetata, uz katalitičke količine *p*-TsOH u suvom toluenu, u visokom prinosu je dobijeno jedinjenje koje takođe ne podleže ciklizaciji ni pod jednim od uslova koji su korišćeni pri pokušaju ciklizacije intermedijera **118**. Detaljnijom analizom dobijenog proizvoda ustanovljeno je da u

reakciji ne nastaje očekivani intermedijer **121** (shema 11), već je utvrđeno nastajanje proizvoda (smeše izomera) čije strukture nismo uspjeli da rešimo spektralnim metoda ( $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, 2D NMR korelacioni spektari (NOESY, HSQC, HMBC) i GC-MS analizom).

### Balz-Schiemann-ova reakcija

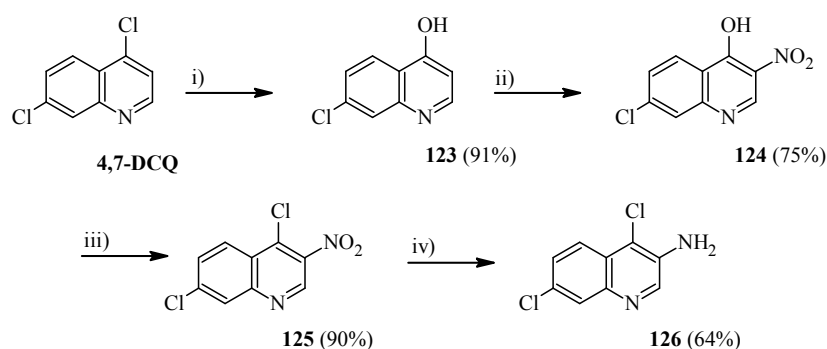
Sledeći pokušaj za uvođenje fluora na aromatično jezgro zasnovan je na klasičnoj Balz-Schiemann-ovoj reakciji u kojoj se vrši piroliza diazonijum-tetrafluorboratnih, odnosno diazonijum-heksafluorfosfatnih soli (shema 12).



Shema 12

Novi pristup je zahtevao prisustvo amino-grupe u položaju u kom želimo da uvedemo atom fluora (u ovom slučaju C(3) na hinolinskom jezgu). 4,7-DCQ je zagrevanjem u glacijalnoj sirćetnoj kiselini preveden u 4-hidroksi-derivat **123**. Jedinjenje **123** je takođe komercijalni proizvod, ali smo se opredelili za opisani reakcioni put jer je 4,7-DCQ prisupačniji prekursor (shema 13).

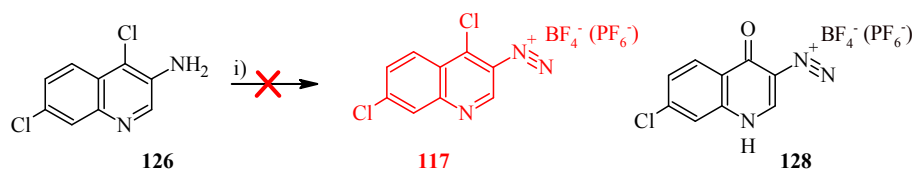
Selektivno uvođenje nitro-grupe u položaj C(3) hinolinskog jezgra postignuto je laganim dodavanjem HNO<sub>3</sub> u rastvor **123** u propanskoj kiselini. Reakcijom nukleofilne aromatične supstitucije 3-nitro-4-hidroksi-7-hlor hinolina **124** sa POCl<sub>3</sub> dobijen je 4,7-dihloro-3-nitro-hinolin **125**. Katalitičkom hidrogenizacijom **125** pomoću Raney-Ni, na 30 psi, dobijen je amin **126** (shema 13).



i) glac.  $\text{CH}_3\text{COOH}$ , 125 °C; ii)  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$ ,  $\text{HNO}_3$  (2,2 ekv), 85 °C; iii)  $\text{POCl}_3$ , 90 °C; iv) Raney-Ni,  $\text{H}_2$ , 30 psi, s.t..

### Shema 13

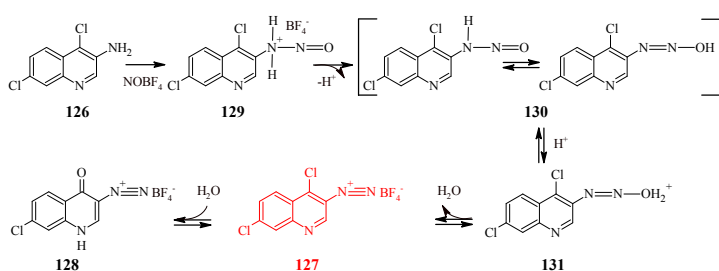
Različiti reakcioni uslovi su primenjeni za prevođenje amina **126** u odgovarajuće diazonijum-soli: 48%  $\text{HBF}_4$  i  $\text{NaNO}_2$ ,<sup>199</sup>  $\text{NOBF}_4/\text{NOPF}_6$  u  $\text{DCM}$ <sup>200</sup> kao i postupak sa  $\text{BF}_3 \times \text{OEt}_2$  i  $t\text{-BuONO}$  u  $\text{DCM}$ <sup>201</sup> (shema 14; metode A-C).



- i) A: 48%  $\text{HBF}_4$ ,  $\text{NaNO}_2$ , 0 °C (83%);  
 B:  $\text{NOBF}_4/\text{NOPF}_6$ ,  $\text{DCM}$ , 0°C (91%);  
 C:  $\text{BF}_3 \times \text{OEt}_2$ ,  $t\text{-BuONO}$ ,  $\text{DCM}$ , -5°C (87%);  
 D:  $\text{BF}_3 \times \text{OEt}_2$ ,  $t\text{-BuONO}$ , 1,2-dihlorbenzen; 110°C (81%);  
 E:  $\text{NOBF}_4/\text{NOPF}_6$ , 0°C [ $\text{emin}][\text{PF}_6]$ ; 110°C (79%).

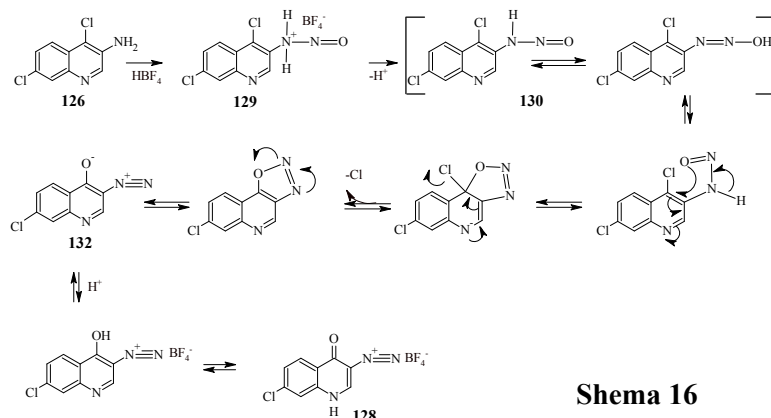
### Shema 14

Međutim, ni pod jednim od prethodno navedenih uslova nije došlo do formiranja diazonijum-soli **127**, već je kao jedini proizvod reakcija nastao hinolon **128** (čija je struktura potvrđena NMR i masenom spektroskopijom). Na shemi 15 prikazan je pretpostavljeni mehanizam reakcije.



Shema 15

U cilju sprečavanja unošenja dodatne vlage u reakciju i suzbijanja nastajanja hinolona **128**, pokušali smo uvođenje fluora na hinolinsko jezgro i direktnom Balz-Schiemann-ovom reakcijom i da *in situ* (u anhidrovanim uslovima) dobijeni prekursor **127**, bez prethodnog izolovanja, podvrgnemo pirolizi (shema 14; metode D-E). Za reakciju su odabrani rastvarači sa visokim tačkama ključanja u kojima je moguće istovremeno vršiti i sintezu i termičko razlaganje formirane diazonijum-soli (poput 1,2-dihlorbenzena<sup>202</sup> i jonskih tečnosti<sup>203</sup> NOBF<sub>4</sub>, odnosno NOPF<sub>6</sub>). Takođe, reakcije su paralelno izvođene u prisustvu molekulskih sita u nameri da se uklanjanjem vode koja se oslobađa tokom reakcije (shema 15) dodatno spreči nastajanje neželjenog proizvoda **128**.



Shema 16

nukleofilnom supstitucijom, koja bi mogla da se odvija preko petočlanog prelaznog stanja (shema 16).

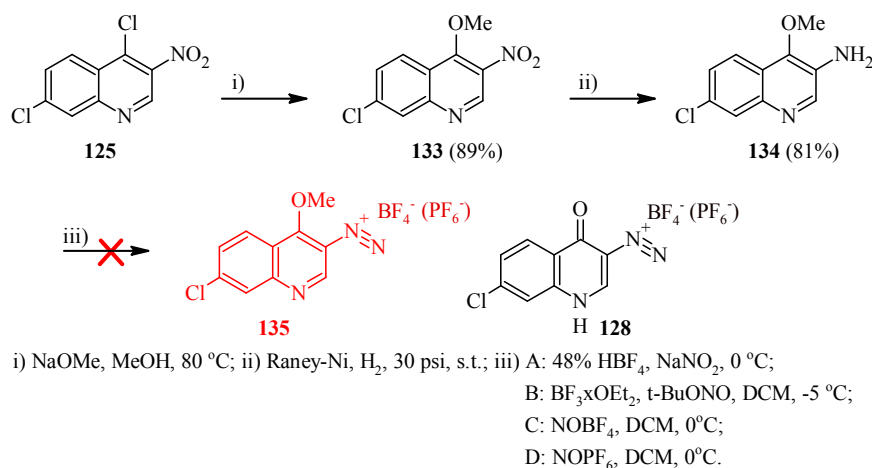
U nastavku istraživanja, u želji da se izbegne moguća intramolekulska nukleofilna supstitucija, sintetisani su novi supstrati za Balz-Schiemann-ovu reakciju, 3-amino-7-hlor-derivati, koji u poziciji C(4) imaju lošije odlazeće grupe (metoksi- ili benziloksi-) koje bi se u narednoj fazi mogle lako supstituisati pogodnim aminom.

Nastajanje **128** moglo bi se objasniti nukleofilnom supstitucijom atoma Cl u poziciji C(4) molekulom vode koji nastaje kao sporedni proizvod u reakciji građenja diazonijum-soli (shema 15).

Primenom novih reakcionih uslova nije došlo do uvođenja fluora na aromatično jezgro, već je kao jedini proizvod reakcije opet izolovan hinolon (**128**) što bi se moglo objasniti intramolekulskom

Zagrevanjem 3-nitro-4,7-dihlorhinolina i natrijum-metoksida u MeOH uvedena je metoksi-grupa u položaj C(4). Nitro-grupa je redukovana katalitičkom hidrogenizacijom pomoću Raney-Ni, na 30 atm, čemu je dobijen amin **134** u visokom prinosu (81%, shema 17).

Primenom različitih reakcionih uslova za dobijanje diazonijum-soli iz amina **134** (48% HBF<sub>4</sub> i NaNO<sub>2</sub>, NOBF<sub>4</sub>/NOPF<sub>6</sub> u DCM, BF<sub>3</sub>×OEt<sub>2</sub> i *t*-BuNO<sub>2</sub> u DCM), kao i primenom uslova za direktnu Balz-Schiemann-ovu reakciju (postupak kojim se nagrađena diazonijum-so bez prethodnog izolovanja direktno podvrgava pirolizi: BF<sub>3</sub>×OEt<sub>2</sub> i *t*-BuNO<sub>2</sub> u 1,2-dihlorbenzenu), ponovo je dobijen isključivo hinolon **128** (shema 17).

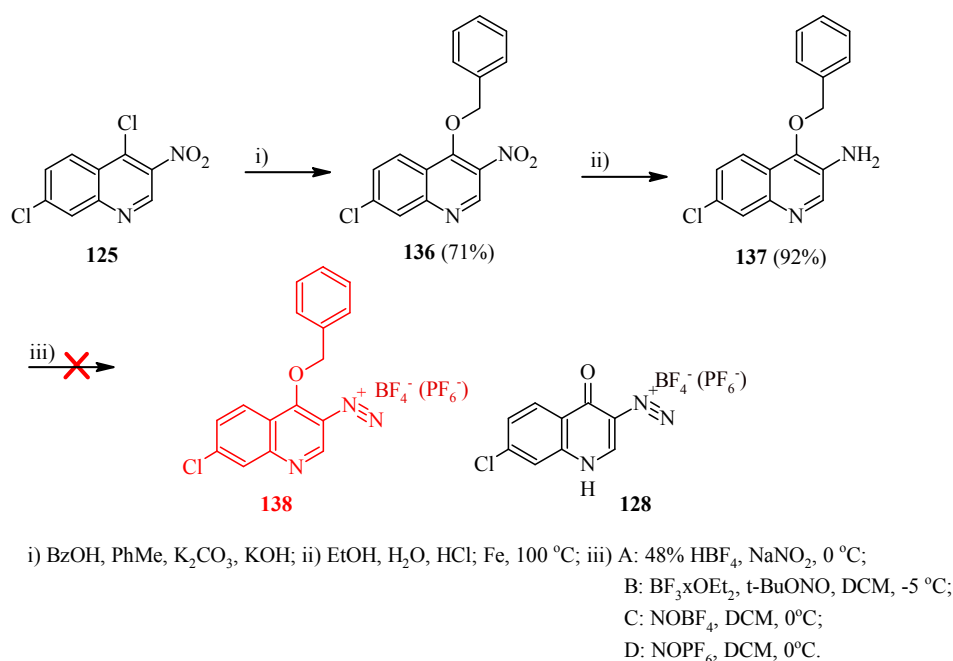


Shema 17

Benziloksi-grupa uvedena je u položaj C(4) laganim dodavanjem 4,7-dihlor-3-nitrohinolina u suspenziju benzil-alkohola, KOH i K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> u toluenu. Nitro-grupa je redukovana pomoću Fe u smeši vodenog rastvora EtOH i konc. HCl, čime je dobijen odgovarajući amin **137** (shema 18).

Primenom prethodno opisanih uslova za dobijanje diazonijum-soli iz amina **137**, kao i direktne Balz-Schiemann-ove reakcije, dobijen je hinolon **128** kao jedini proizvod (shema 18). Imajući u vidu da su pri datim reakcionim uslovima benziloksi- i metoksi-grupe podjednako dobro odlazeće grupe kao i hloridni anjon (shema 14 i shema 15), i da naš cilj da sprečimo nukleofinu supstituciju nije ostvaren, u daljem istraživanju je bilo neophodno promeniti pristup u sintezi.





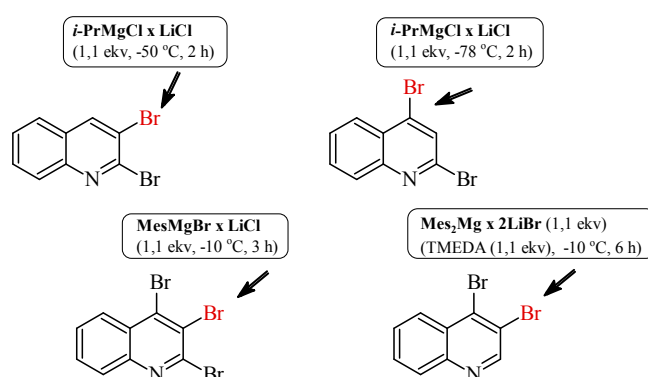
Shema 18

**Elektrofilno uvođenje fluora**

Rad u kom Paul Knochel predstavlja organomagnezijumove reagense MesMgBr×LiCl i Mes<sub>2</sub>Mg×2LiBr koji omogućavaju visoko regioselektivne halogen-metal izmene na višestruko bromovanim hinolinima (slika 35), pružio je prostor za novi pristup uvođenju fluora, ovog puta elektrofilnom aromatičnom supstitucijom.<sup>204</sup>

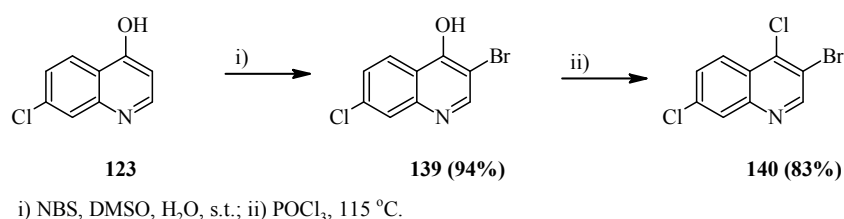
Knochel i saradnici su uspjeli da novom generacijom organomagnezijovih reagensa na 2,3,4-tribrom- i 3,4-dibromhinolinu selektivno u položaju C(3) sintetišu Grignard-ov reagens i ostvare regioselektivnost koja se nije mogla postići primenom *i*PrMgCl×LiCl (reagens koji inače pokazuje visoku selektivnost kod 2,3- i 2,4-dibromhinolina, slika 35).

Posebno nam je pažnju privukao primer u kome Knochel i saradnici vrše selektivnu Br/Mg izmenu kod 3,4-dibromhinolina upotrebom sterno zahtevnog Mes<sub>2</sub>Mg×2LiBr u prisustvu TMEDA.



**Slika 35.** Regioselektivna Br/Mg izmena organomagnezijumovim reagensima na višestruko bromovanim hinolinima.

Prekursor **140** (3-brom-4,7-dihlorhinolin), potreban za gore opisanu izmenu, sintetisan je bromovanjem 4-hidroksi-7-hlorhinolina (**123**) *N*-bromsukcinimidom (NBS) u vodenom rastvoru DMSO, što je praćeno reakcijom nukleofilne aromatične supstitucije 3-brom-4-hidroksi-7-hlorhinolina **139** pomoću POCl<sub>3</sub> (shema 19).<sup>205</sup>

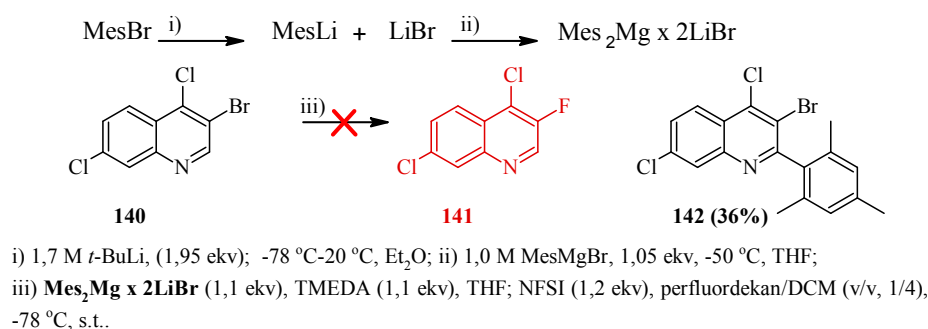


**Shema 19**

Pretragom literature vezane za komercijalno dostupne reagenase odabran je *N*-fluorbenzensulfoimid (NFSI) kao najpogodniji reagens za fluorovanje organomagnezijumovih jedinjenja.<sup>206</sup>

Uvođenje fluora u položaj C(3) sintetisanog prekursora **140** zasnovali smo na kombinaciji ranije objavljene procedure za halogen/metal izmenu<sup>204</sup> i postupka za elektrofilno fluorovanje.<sup>206</sup> Reagens za halogen/metal izmenu, Mes<sub>2</sub>Mg×2LiBr, dobijen je *in situ* u dva koraka (shema 20); u prvom koraku u reakciji MesBr i *t*-BuLi nagrađena je litijumova-so u čiji je etarski rastvor u drugom koraku dodat MesMgBr. Koncentracija dobijenog rastvora Mes<sub>2</sub>Mg×2LiBr određena je kolorimetrijskom

titracijom joda<sup>x</sup> po Krasovskiy-Knochel proceduri.<sup>207</sup> Sintetisani magnezijumov reagens, tačno određene koncentracije, ukapan je u ohlađen rastvor 3-brom-4,7-dihlorhinolina u suvom THF. Nakon što je tankoslojnom hromatografijom utvrđeno da je polazno jedinjenje u potpunosti izreagovalo, rastvarač uklonjen vakuum destilacijom, suvi ostatak je rastvoren u anhidrovanom DCM, ohlađen, a zatim je u njega ukapan elektrofilni reagens (NFSI) u smeši rastvarača perfluorodekalin/anhidrovani DCM (v/v = 1/3).

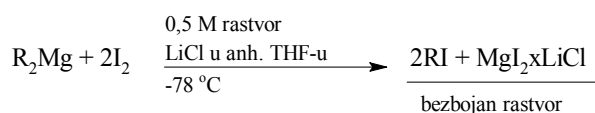


### Shema 20

Primenjena kombinacija reakcionih uslova nije dovela do očekivane halogen/metal izmene u položaju C(3) supstrata **140** i nastajanja fluorovanog proizvoda **141**, već je došlo do nukleofilne supstitucije na C(2) magnezijumovim reagensom i nastajanja mezitil-derivata **142** (jedini izolovani proizvod reakcije čija je struktura potvrđena NMR spektroskopijom).

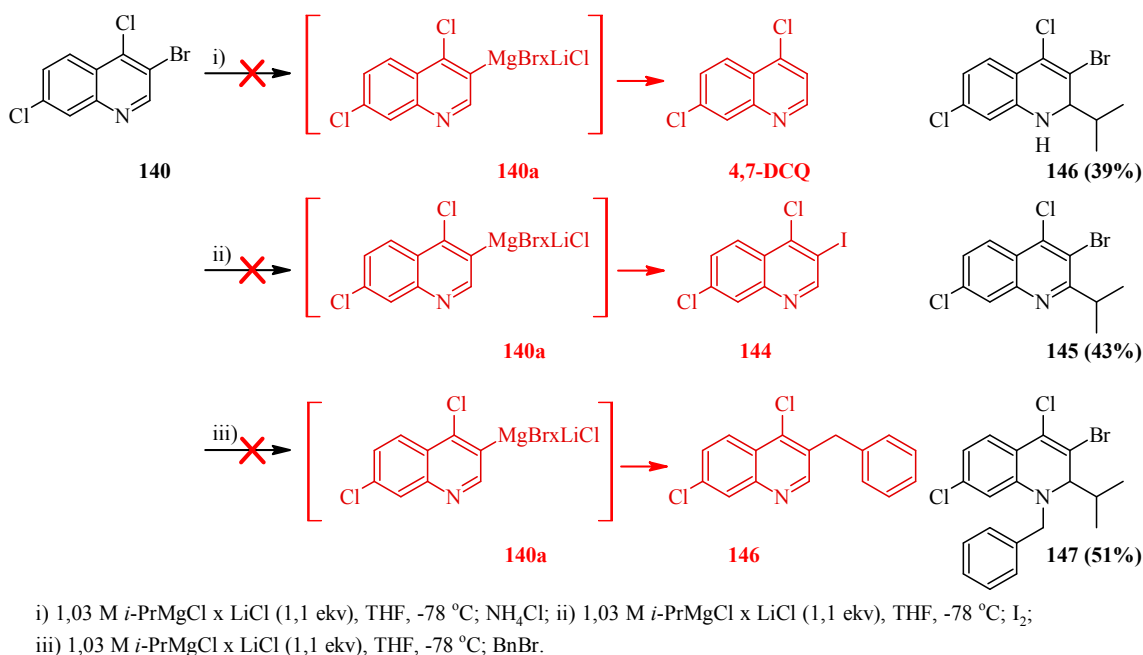
Praćenjem toka reakcije tankoslojnom hromatografijom pored **142** uočeno je nastajanje i veoma polarnog proizvoda koji nismo uspeli da izolujemo hromatografskim prečišćavanjem reakcione smeše na stubu SiO<sub>2</sub> (polarni proizvod nije spušten sa kolone pomoću čistog MeOH). Očigledno je da prisustvo atoma hlora u poziciji C(7) hinolinskog jezgra menja reaktivnost piridinskog prstena i da se Mes<sub>2</sub>Mg×2LiBr u slučaju jedinjenja **140** ne može koristiti za generisanje odgovarajućeg organomagnezijumovog intermedijera. Jedinjenje **140** ima dovoljno nižu energiju

x



LUMO orbitala (-2,861 eV)<sup>xi</sup> u odnosu na 3,4-dibromhinolin (-2,777 eV) (slika 35) da svoj piridinski prsten učini elektrofilnijim i pogodnijim za nukleofilni napad nego za halogen/metal izmenu.

U reakcijama jedinjenja **140** sa komercijalno dostupnim magnezijumovim reagensom *i*-PrMgCl×LiCl takođe nije došlo do halogen/metal izmene. U tri paralelno postavljena ogleda sa različitim elektrofilima (NH<sub>4</sub>Cl, I<sub>2</sub> i benzil-bromid, shema 21) nisu nastali proizvodi (**4,7-DCQ**, **144** i **146**) koji bi ukazali na formiranje Grignard-ovog reagensa **143a** u položaju C(3) i halogen/Mg izmenu, već su iz reakcione smeše nakon hromatografskog prečišćavanja isključivo izolovana jedinjenja **143**, **145** i **147** koja su rezultat nukleofilnog napada reagensa na C(2) (strukture izolovanih proizvoda su potvrđene NMR spektroskopijom).

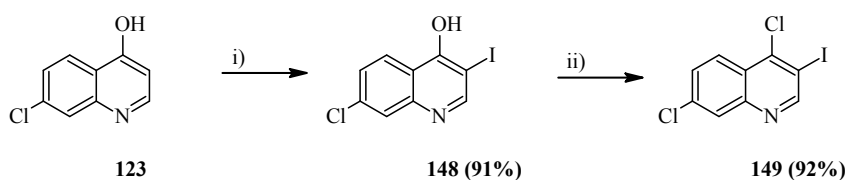


Shema 21

Imajući u vidu da halogeni supstituent na aromatičnom jezgru eksponencijalno utiče na brzinu kojom se odvija halogen/metal izmena (ArI > ArBr > ArCl = 10<sup>11</sup>: 10<sup>6</sup>: 1)<sup>208</sup> u nastavku istraživanja sintetisan je 3-I derivat **149** u očekivanju da se preusmeri reakcija sa nukleofilnog napada na položaj C(2) na halogen/metal izmenu u položaju

<sup>xi</sup> Energije LUMO orbitala određene DFT proračunom (*Density Functional Theory*) uz korišćenje ADF (*Amsterdam Density Functional*) paket programa.

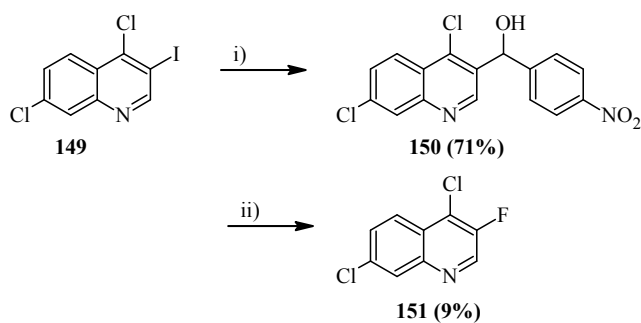
C(3). Dodavanjem rastvora I<sub>2</sub> u vodenom rastvoru KI u rastvor 4-hidroksi-7-hlorhinolina **123** u NaOH dobijen je proizvod **148** (shema 22).<sup>209</sup> Reakcijom nukleofilne aromatične supstitucije 3-jod-4-hidroksi-7-hlorhinolina **148** pomoću POCl<sub>3</sub> dobijen je prekursor **149**.



i) 15% I<sub>2</sub>, 20% KI, 2N NaOH, s.t.; ii) POCl<sub>3</sub>, 120 °C.

**Shema 22**

U reakciji jedinjenja **149** sa *i*-PrMgCl×LiCl u prisustvu 4-nitrobenzaldehida kao dobrog elektrofila nastao je proizvod **150** u visokom prinosu. Izolovanje proizvoda **150** pokazatelj je uspešno izvršene halogen/metal izmene čime je ustanovljeno da je 3-I derivat pogodan supstrat za uvođenje fluora na aromatično jezgro elektrofilnim reagensom (NFSI) (shema 23).

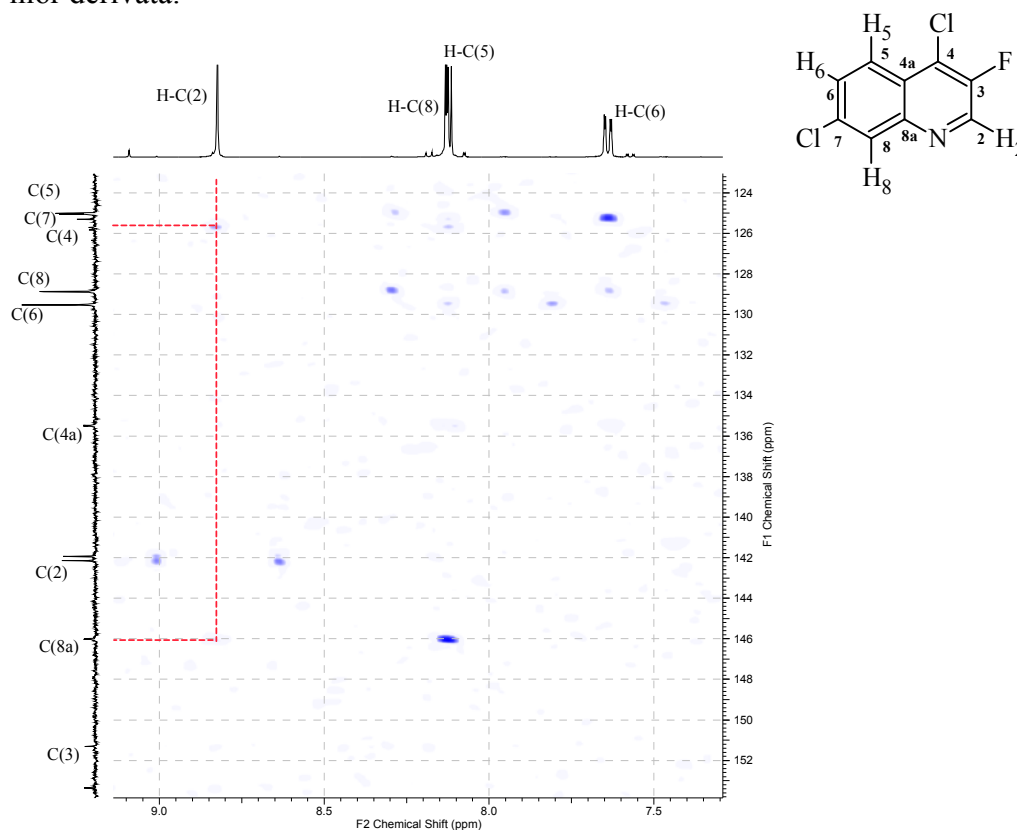


i) 0,79 M *i*-PrMgCl x LiCl (1,1 ekv), THF, -50 °C; 3-nitrobenzaldehyd (1,25 ekv), 1 h na -50°C i 2 h s.t.;  
 ii) 0,79 M *i*-PrMgCl x LiCl (1,1 ekv), THF, -50 °C; NFSI (1,25 ekv), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/perfluordekalin (v:v, 3:1), 10 min, -78 °C, 30 min, 0 °C i 12 h, s.t.

**Shema 23**

U ohlađeni rastvor **149** u suvom THF u atmosferi Ar dodat je *i*-PrMgCl×LiCl. Nakon što je tankoslojnom hromatografijom utvrđeno da je polazno jedinjenje u potpunosti izreagovalo, rastvarač je uklonjen vakuum destilacijom. Suvi ostatak je rastvoren u DCM, ohlađen, a potom je lagano u njega ukapan NFSI u smeši rastvarača perfluordekalin/DCM (v/v = 1/3). Nakon 12 sati mešanja iz reakcione smeše izolovan je željeni proizvod u niskom prinosu (9%).

Struktura jedinjenja **151** potvrđena je NMR spektroskopijom. Analizom  $^1\text{H}$  NMR i  $^{13}\text{C}$  NMR spektara u kombinaciji sa COSY i HSQC korelacionim spektrima izvršena je asignacija protonovih i ugljenikovih atoma B prstena hinolinskog jezgra. Asignaciju atoma piridinskog jezgra (A prsten) bilo je moguće izvršiti isključivo uz pomoć HMBC korelacionog spektra koji detektuju heteronuklearne daljinske korelacije (C-H udaljenih 2 do 4 veze) (slika 36). Korelacije između protona H-C(2) (koji se nalazi u  $\alpha$ -položaju prema azotu i javlja kao singlet na najvišem hemijskom pomeraju ( $\delta$  8,82 ppm) i ugljenika C(4) i C(8a) u HMBC spektru **151** (slika 36) ukazuju na spektar 3-fluor-4-hlor derivata.



Slika 36. HMBC spektar jedinjenja **151**.

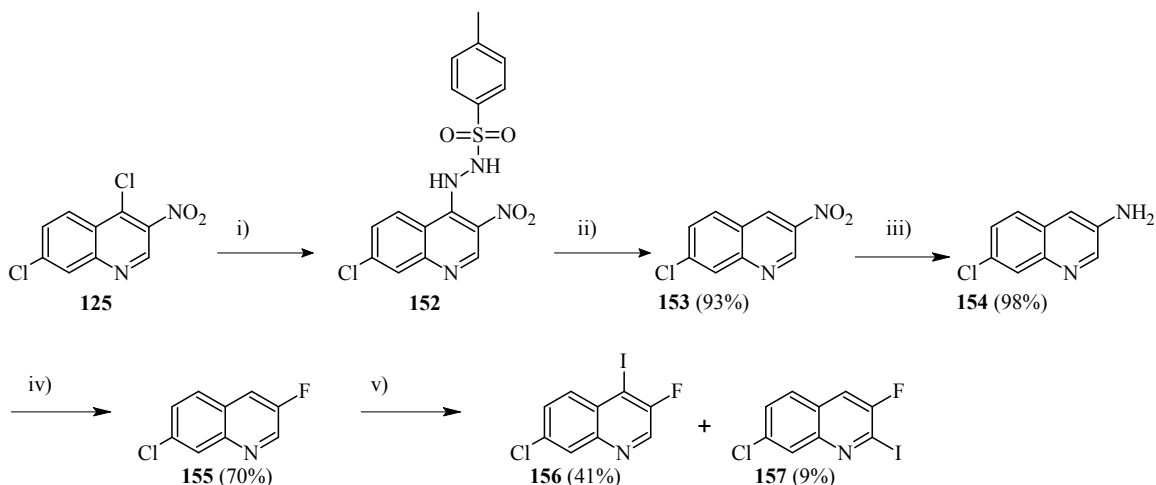
### Balz-Schiemann-ova reakcija na 3-amino-7-hlorhinolinu

Elektrofilna aromatična supstitucija omogućila je uvođenje F na aromatično jezgro, ali usled niskog prinosa reakcije i visoke cene elektrofilnog reagensa usledila je

potraga za alternativnim pristupom: optimizacija Balz-Schiemann-ove reakcije koristeći 3-amino-7-hlorhinolin kao supstrat.

Novi pristup obuhvatio je privremeno uklanjanje supstituenta u položaju C(4) (kako bi se sprečila sporedna reakcija: intramolekulska *ipso*-nukleofilna supstitucija), a da se po uvođenju fluora u položaj C(3) uvede halogen u položaj C(4) i tako dobije pogodan prekursor za predstojeću reakciju nukleofilne supstitucije. Zamisao je ostvarena sledećom kombinacijom reakcija: reakcije kojom se Cl iz položaja C(4) hinolinskog jezgra zamenjuje vodonikom<sup>210</sup> i reakcije kojom se u položaj C(4) hinolinskog jezgra uvodi jod.<sup>211</sup>

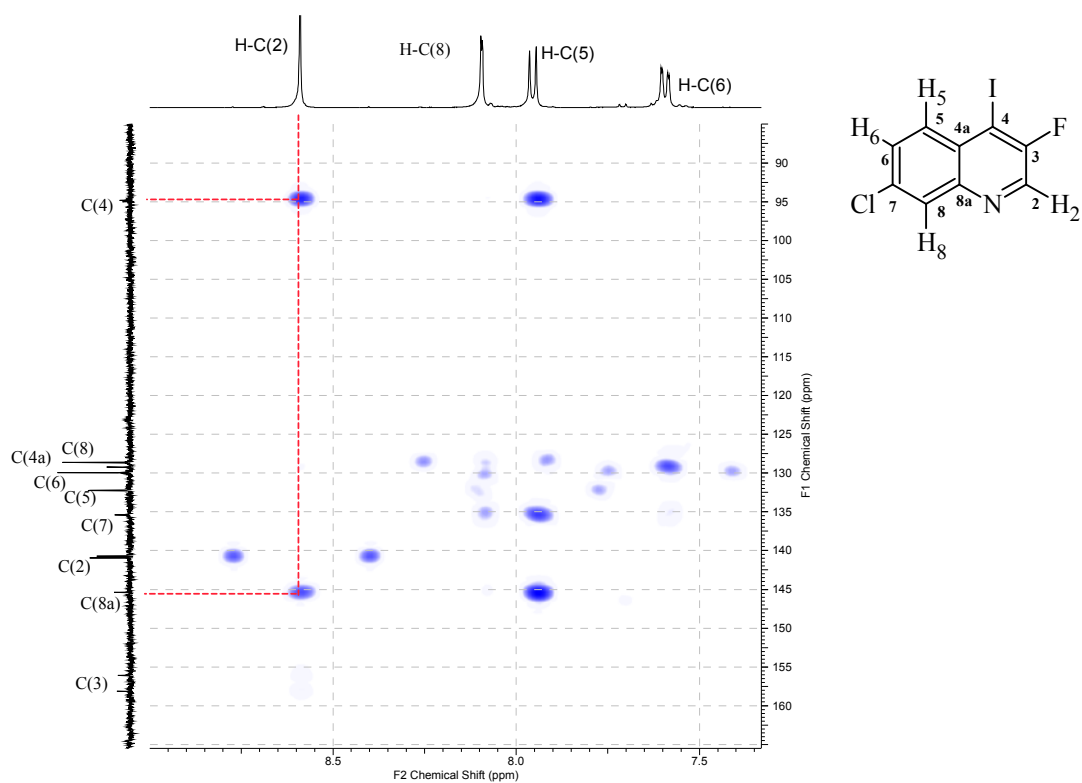
U reakciji 3-nitro-4,7-dihlorhinolina (**125**) i *p*-toluensulfonilhidrazina u hladnom  $\text{CHCl}_3$  nagrađen je hidrazinski inermedijer **152** koji je zagrevanjem u 0,5 M NaOH na 80 °C preveden u 3-nitro-7-hlorhinolin (**153**) u visokom prinosu (shema 24).<sup>210</sup> Nitrogrupa je redukovana pomoću  $\text{SnCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$ , refluktovanjem u MeOH gotovo u kvantitativnom prinosu. Diazonijum-so koja je dobijena iz amina (**154**) pomoću  $\text{HBF}_4$  i  $\text{NaNO}_2$  je Balz-Schiemann-ovom reakcijom u dihlorbenzenu prevedena u odgovarajući fluorni derivat **155**. Uvođenje joda u položaj C(4) izvedeno je pomoću LDA i  $\text{I}_2$  na -85 °C u THF-u.<sup>211</sup> U reakciji pored željenog 4-jod proizvoda (**156**) uočeno je nastajanje sporednog 2-jod proizvoda (**157**).



i) *p*-toluensulfonilhidrazin (1,1 ekv),  $\text{CHCl}_3$ , 24 h, s.t.; ii) 0,5M NaOH, 80 °C, 1 h, (63%); iii)  $\text{SnCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$  (5 ekv), MeOH, 80 °C, (98%); iv) 48% aq  $\text{HBF}_4$  (2 ekv),  $\text{NaNO}_2$  (1 ekv); 1,2-dihlorbenzen, 2 h, 110 °C (70%); v) LDA (1 ekv), THF, 4 h, -85 °C;  $\text{I}_2$  (1 ekv), THF, 2 h, -78 °C.

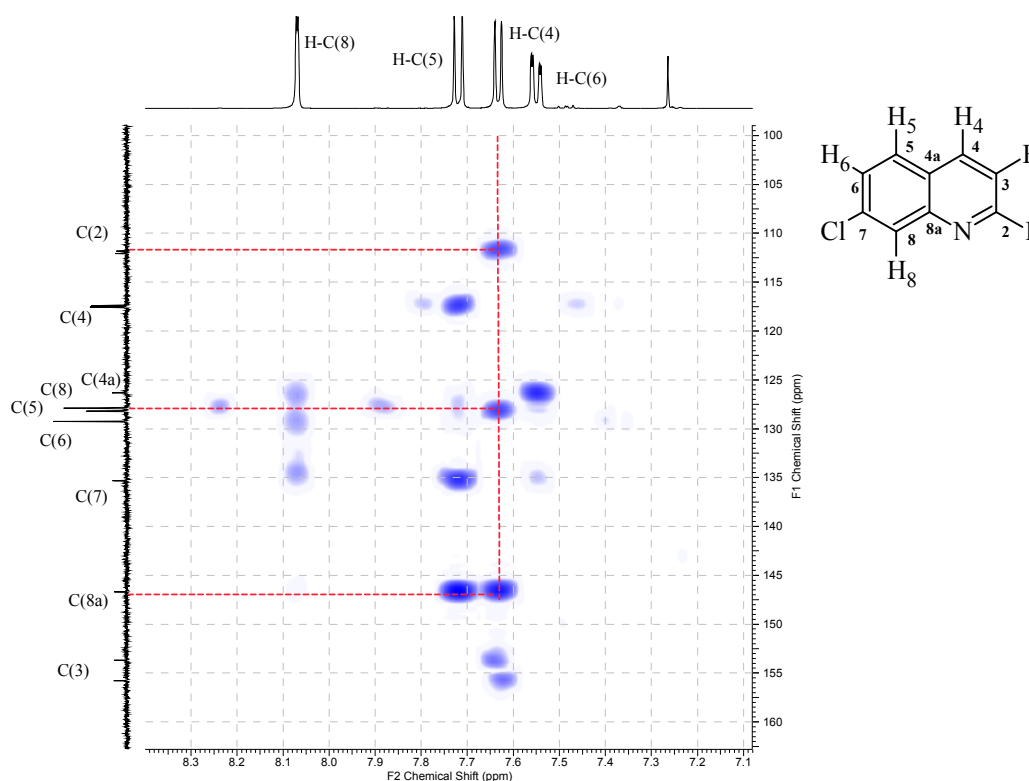
Shema 24

Nakon asignacije atoma B prstena hinolinskog jezgra (uz pomoć  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR i COSY i HSQC korelacionih spektara), asignacija atoma piridinskog jezgra, kojom je omogućeno razlikovanje sktrukture 4-jod- (**156**) i 2-jod-derivata (**157**) izvršena je uz pomoć HMBC korelacionog spektra. U HMBC spektru **156** korelacije između protona H-C(2) (koji se na najvišem hemijskom pomeraju ( $\delta$  8,6 ppm)) i ugljenika C(4) i C(8a) potvrda su da je jod uveden u položaj C(4) (slika 37), dok korelacije između protona H-C(4) (koji se javlja kao dublet usled vicinalnog sprezanja ( $^3J_{\text{H,F}} = 7,1$  Hz) i nalazi se na nižem hemijskom pomeranju ( $\delta$  7,1 ppm)) i C(2), C(5) i C(8a) u HMBC spektru jedinjenja **157** (slika 38) ukazuju na spektar 2-jod derivata.



Slika 37. HMBC spektar jedinjenja **156**.



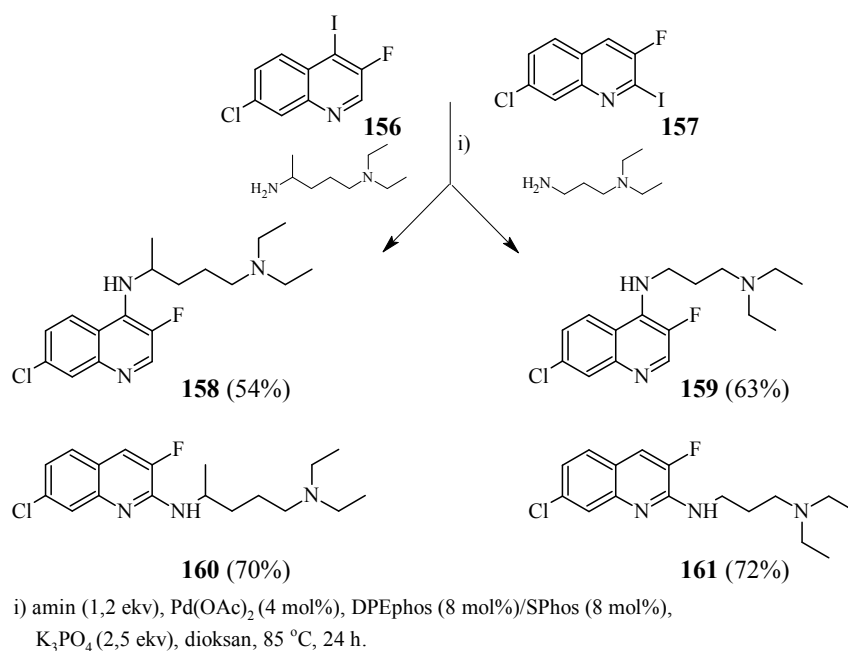


Slika 38. HMBC spektar jedinjenja 157.

### 3.1.3.1. F-C(3) analogni derivati hlorokina i AQ13

Nakon što je uspešno sintetisano fluorovano hinolinsko jezgro **156** pristupilo se sintezi F-C(3) analoga poznatih antimalarika F-CQ (**158**) i F-AQ13 (**159**). Nastajanje sporednog fluorovanog proizvoda **157** iskorišćeno je za sintezu i odgovarajućih 2-amino-izomera (**160** i **161**; shema 25).

Derivati **158-161** sintetisani su u uslovima aminovanja pod uslovima Buchwald-Hartwig-ove reakcije iz 4-jod- odnosno 2-jodhinolina i 2-amino-5-dietilaminopentana, odnosno 3-dietilamino-1-propilamina, u prisustvu Pd(OAc)<sub>2</sub> i upotrebom liganada DPEPhos i SPhos (shema 25).<sup>212</sup>



Shema 25

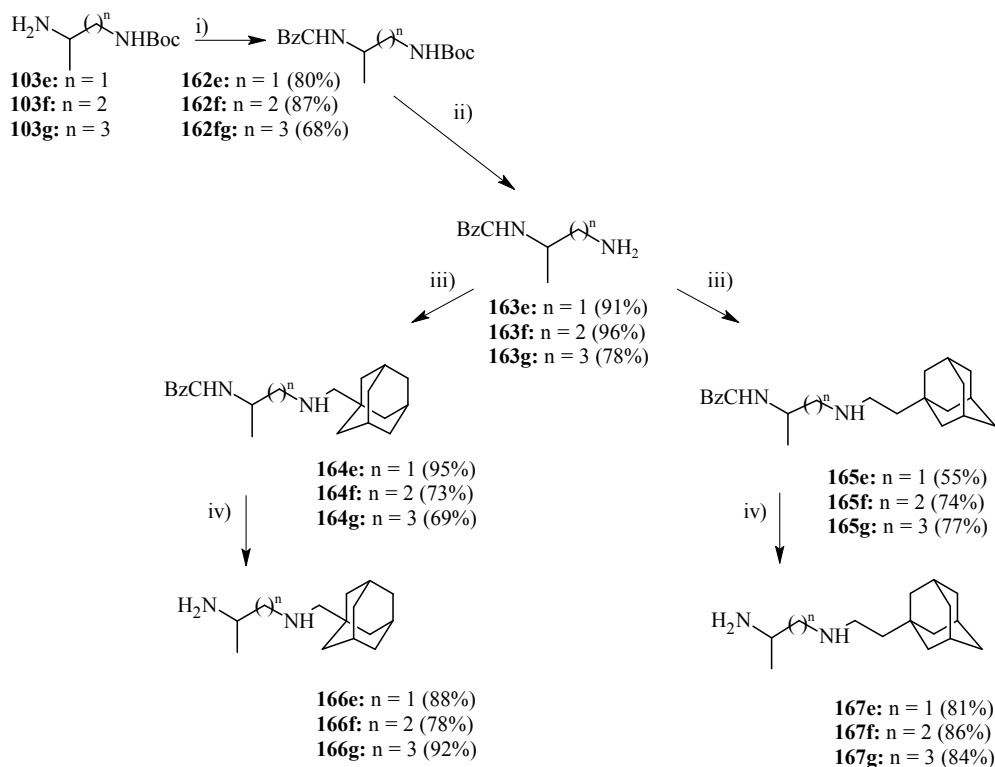
### 3.1.3.2. F-C(3) aminohinolinski derivati

Za sintezu fluorovanih adamantanskih derivata sa račvastim diaminoalkil-nizom ( $N-C(\alpha)-C(\alpha')-N-C(\alpha'')$ ) kod kojih je mesto grananja u neposrednom susedstvu hinolinskog jezgra ( $Me-C(\alpha)$ ) odabran je pristup kojim se prethodno sintetisani odgovarajući amino-adamantanski prekursori u poslednjem koraku vezuju za fluorovano aromatično jezgro (odlučili smo se za konvergentni pristup zbog većeg broja reakcionih koraka koji smanjuju ukupni prinos fluorovanog hinolinskog jezgra (**156**, shema 26).

Sinteza neophodnih adamantanskih diaminoalkil-prekursora (**166e-g** i **167e-g**) izvršena je postupcima koji su prikazani na shemi 26. Zaštita slobodne amino-grupe mono-Boc diamina **103e-g** izvršen je pomoću benzil-hlorformijata u prisustvu Et<sub>3</sub>N u DCM. Deprotekcijom sterno pristupačnije amino-grupa **162e-g** dobijeni su mono-Cbz zaštićeni diamini **163e-g** koji su u reakciji reduktivnog aminovanja sa adamantanskim aldehidima dali odgovarajuće *N*-Cbz zaštićene prekursora **164e-g** i **165e-g**.

Ispitivani su različiti postupci za reduktivno aminovanje pri čemu je najbolje rezultate dao postupak pomoću NaBH<sub>4</sub> u apsolutnom EtOH u prisustvu Ti(O-*i*Pr)<sub>4</sub>.

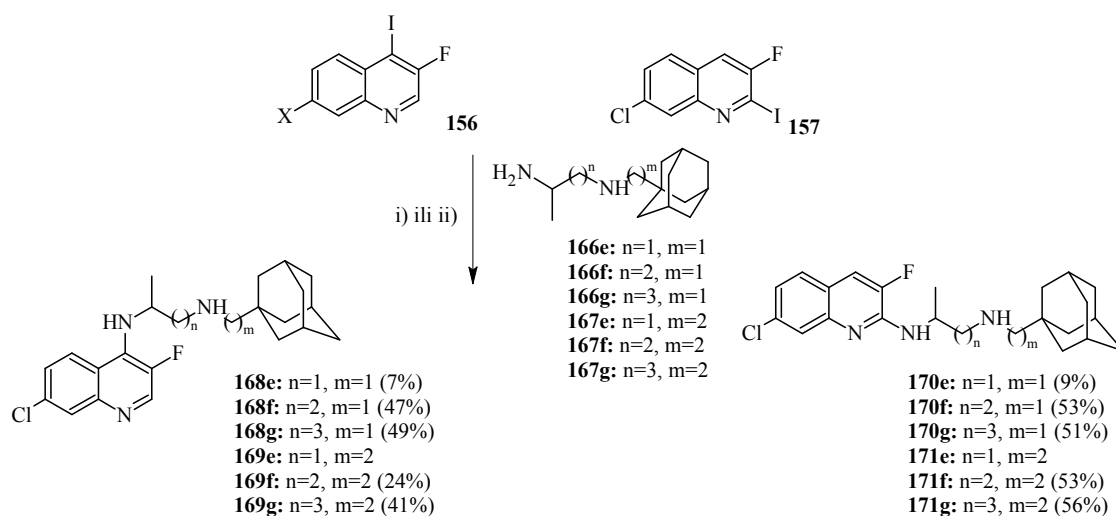
Željeni amini **166e-g** i **167e-g** dobijeni su deprotekcijom sterno zaštićenijih amino-grupa hidrogenizacijom pomoću Pd(C) u MeOH.



i) benzil-chlorformijat (1,2 ekv), Et<sub>3</sub>N (3,0 ekv), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 3 h, s.t.; ii) TFA/DCM (v:v 1:10), 2 h, s.t., 2,5 NaOH;  
 iii) aldehyd (1 ekv), Ti(OPr)<sub>4</sub> (1,2 ekv), NaBH<sub>4</sub>, aps. EtOH, 24 h; iv) H<sub>2</sub>, Pd(C) (10 %), MeOH, 20 psi, s.t., 12 h.

### Shema 26

Sinteza krajnjih aminohinolinskih derivata ostvarena je kuplovanjem adamantanskih prekursora **166e-g** i **167e-g** i 2-jod- i 4-jodfluorovanih hinolinskih jezgara (**156** i **157**). Kako se vidi iz sheme 27, upotrebljeni su različiti reakcioni uslovi jer se pokazalo da ne postoje univerzalni uslovi za željeno kuplovanje reaktanata.



i) za **168e** i **170e**: amin (1,1 ekv), *n*-PrOH, MW, 160 °C, 4 h;

ii) za **168f-g**, **169f-g**, **170f-g** i **171f-g**: amin (1,1 ekv), Pd(OAc)<sub>2</sub> (4 mol%), SPhos (8 mol%)/DPEphos (8 mol%), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2,5 ekv), dioksan, 85 °C, 24 h.

### Shema 27

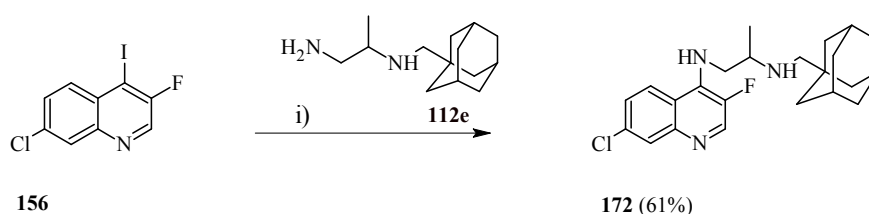
Kuplovanje C2-alkil-amina **166e** i hinolinskih jezgara pri blažim reakcionim uslovima poput zagrevanja reaktanata u EtOH (na 90 °C) ili *i*-PrOH (na 130 °C) u mikrotalasnom reaktoru nije dovelo do reakcije. Željeni metiladamantanski proizvodi ( $m=1$ , **168e** i **170e**) sintetisani su isključivo sporom i nepotpunom reakcijom u *n*-PrOH kao rastvaraču, tokom četiri sata na 160 °C u mikrotalasnom reaktoru, u inertnoj atmosferi Ar (u prinosu od 7%, odnosno 9%) (shema 27). Izvođenjem reakcije pod rigoroznijim uslovima (zagrevanjem reaktanata u NMP u mikrotalasnom reaktoru, tokom četiri sata na 180 °C) dobijena je složena reakciona smeša, pri čemu su željeni proizvodi nastali u tragovima.

Analogne etiladamantanske aminohinolinske derivate ( $m=2$ , **169e** i **171e**) nismo uspjeli da sintetisemo. Do kuplovanje etiladamantanskog prekursora **167e** sa hinolinskim jezgrima nije došlo ozračivanjem reakcije u mikrotalasnom reaktoru, ni pod jednim od prethodno navedenih uslova. Zagrevanje amina **167e** i hinolinskih jezgara u fenolu na 125 °C tokom 18 sati takođe nije dovelo do nastanka željenih proizvoda već su dobijene složene reakcione smeše. Kuplovanje **167e** C2-amina (**166e**) i fluorovanih jezgara u uslovima aminovanja po Buchwald-Hartwig-u upotrebom Pd(OAc)<sub>2</sub>/Sphos (ili DPEPhos) takođe nije dovelo do reakcije. U ovom slučaju izostanak reakcije može se pripisati sternim smetnjama: voluminozni adamantanski fragment na kratkom

etilendiaminskom-nizu ometa koordinovanje azota preko slobodnog elektronskog para za Pd(II) kompleks (LnPd(II)ArX kompleks koji nastaje kao proizvod oksidativne adicije Ar-I na i Pd(0)).<sup>xii</sup>

Do kuplovanja amino-adamantanskih C3 i C4-prekursora (**166f-g** i **167f-g**) i fluorovanih hinolina nije došlo pri prethodno opisanim uslovima, ozračivanjem reakcije u mikrotalasnom reaktoru i zagrevanjem reaktanata u fenolu na 125 °C, već su željeni proizvodi dobijeni primenom Buchwald–Hartwig-ove reakcije (Pd(OAc)<sub>2</sub>, Sphos/DPEPhos ligandi) (shema 27).

Jedinjenje **172** je dobijeno kuplovanjem C2 adamantanskog prekursora **112e** i fluorovanog hinolinskog jezgra **156** u *n*-PrOH, tokom 4 sata na 160 °C u mikrotalasnom reaktoru (shema 28).

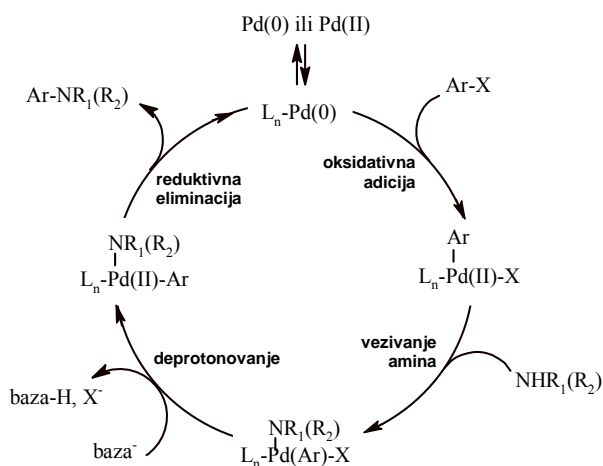


i) 1,1 ekv **112e**, MW, *n*-PrOH, 160 °C, 4 h.

### Shema 28

Primenom Buchwald–Hartwig-ove reakcije kuplovanje adamantanskog prekursora **112e** i fluorovanog jezgra **156** upotrebom Pd(OAc)<sub>2</sub> i Sphos (ili DPEPhos) kao liganda ne dolazi do reakcije (nakon obrade iz reakcione smeše izolovano je

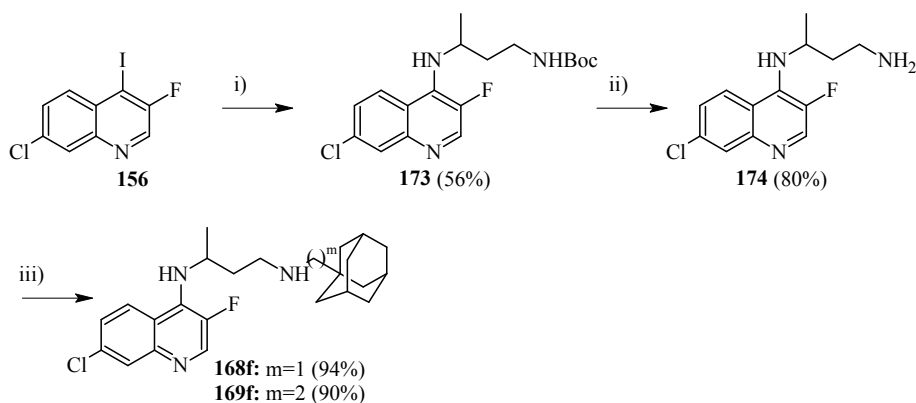
<sup>xii</sup>



isključivo polazno jedinjenje). Izostanak reakcije može se pripisati sternim smetnjama koje ometaju koordinovanje, a koje su kao i pri sintezi derivata **168e** i **170e** posledica kratkog i račvastog diaminoalkil-niza adamantanskog prekursora.

Prema ranije prikazanoj proceduri jedinjenja **168f** i **169f** sintetisana su iz mono-Boc diamina (**103f**) u pet koraka u ukupnom prinosu od 22% odnosno 13% (shema 26 i shema 27). Da bi se poboljšao ukupni prinos reakcije i tako obezbedila veća količina jedinjenja, neophodna za *in vivo* eksperimente bilo je potrebno promeniti reakcioni put kojim se jedinjenja sintetišu.

*N*-Boc zaštićen aminohinolinin **173** dobijen je kuplovanjem hinolina **156** i mono-Boc diamina **103f** primenom Buchwald–Hartwig-ovom reakcije ( $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{DPEPhos}$ , shema 29). Posle deprotekcije, reakcijom reduktivnog aminovanja aminohinolina **174** i odgovarajućih aldehida pomoću  $\text{NaBH}_4$  dobijeni su željeni aminohinolini. Novi reakcioni put omogućio je dobijanje jedinjenja **168f** i **169f** u manjem broju reakcionih koraka i višem ukupnom prinosu (42% odnosno 40%).



i) **103f** (1,1 ekv),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (4 mol%), DPEphos (8 mol%),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (2,5 ekv), dioksan, 85 °C, 24 h;

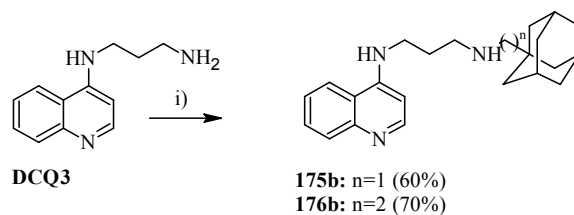
ii) TFA/DCM, 2 h, s.t., 2,5 NaOH; iii) aldehyd (1 ekv), MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (v:v, 2:1), AcOH,  $\text{NaBH}_4$  (6 ekv), s.t., 24 h.

Shema 29

### 3.1.3.3. 7-Des-hloraminohinolinski derivati normalnog i račvastog niza

Des-hloraminohinolinski derivati normalnog niza **175b** i **176b** dobijeni su reduktivnim aminovanjem odgovarajućih adamantanskih aldehida aminom DCQ3 (*N*-hinolin-4-il-propan-1,3-diamin). Za dobijanje željenih derivata najbolje rezultate je dao

postupak sa  $\text{NaBH}_4$  u smeši rastvarača MeOH/DCM (2:1) u prisustvu AcOH (shema 30).

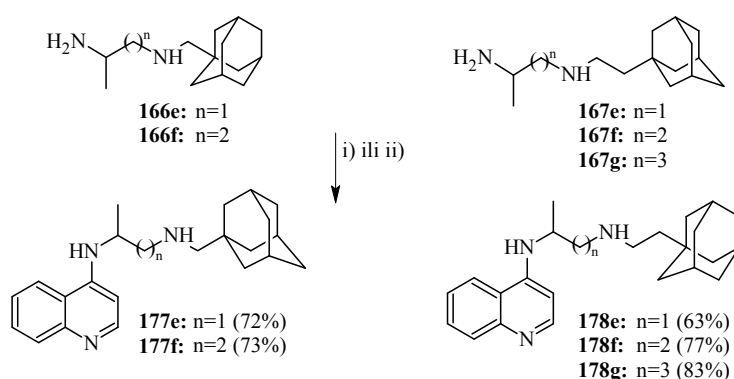


i) aldehid (1 ekv), MeOH/DCM (2:1), AcOH,  $\text{NaBH}_4$  (6 ekv), s.t., 24 h.

**Shema 30**

Sinteza adamantanskih aminohinolina račvastog diaminoalkil ( $-N-C(\alpha)-C(\alpha')-N-C(\alpha'')$ -) niza, sa grananjem u položaju do hinolinskog jezgra ( $C(\alpha)-\text{Me}$  i  $C(\alpha')-\text{H}$ ), **177e-f** i **178e-g** ostvarena je kuplovanjem adamantanskih prekursora **166e-f** i **167e-g** i des-hlorhinolinskog jezgra (shema 31).

Do kuplovanja C2 adamantanskih amina (**166e** i **167e**) i 4-CQ dolazi isključivo zagrevanjem reaktanata u NMP, u mikrotalasnom reaktoru, tokom jednog sata na 180 °C u inertnoj atmosferi Ar (shema 31). Blaži reakcioni uslovi poput zagrevanja jedinjenja u EtOH (na 90 °C), *i*-PrOH (na 130 °C) ili *n*-PrOH (na 160 °C) u mikrotalasnom reaktoru kao i aminovanje po Buchwald–Hartwig-u (upotrebom  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  i Sphos ili DPEPhos kao liganda) nisu doveli do reakcije.



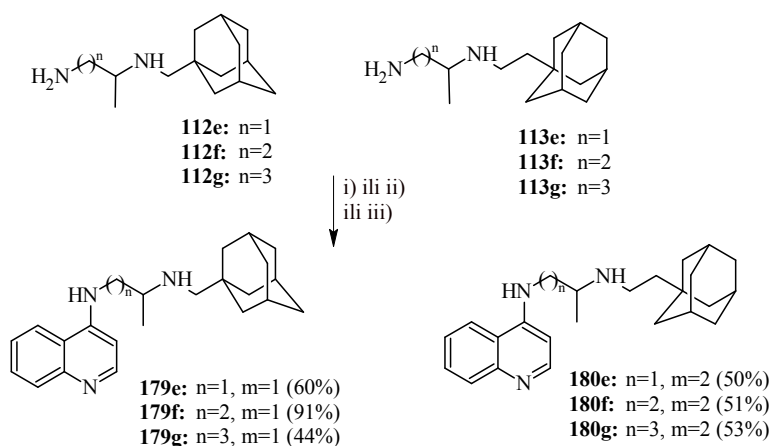
i) za **177e** i **178e**: 4-CQ (1 ekv), NMP, MW, 180 °C, 1 h;

ii) za **177f** i **178f-g**: 4-CQ (1 ekv),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (4 mol%), SPhos (8 mol%),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (2,5 ekv), dioksan, 85 °C, 24 h.

**Shema 31**

Do kuplovanja amina **166f** i **167f-g** i 4-CQ u mikrotalasnom reaktoru ne dolazi primenom prethodnih reakcionih uslova (zagrevanjem reaktanata u EtOH (na 90 °C), *i*-PrOH (na 130 °C), *n*-PrOH (na 160 °C) ili NMP (na 180 °C)), već je za sintezu aminohinolinskih derivata sa C3 i C4 diaminoalkil-nizom (**177f** i **178f-g**) primenjeno aminovanje po Buchwald–Hartwig-u upotrebom Pd(OAc)<sub>2</sub> i Sphos kao liganda (shema 31).

Sinteza adamantanskih aminohinolina račvastog niza, kod kojih do grananja dolazi u položaju do adamantanskog fragmenta (C(α)-H i C(α')-Me, **179e-g** i **180e-g**) ostvarena je kuplovanjem adamantanskih prekursora **112e-g** i **113e-g** i 4-CQ. Kao što se vidi iz sheme 32 ne postoje univerzalni uslovi za kuplovanje reaktanata, već se za sintezu aminohinolinskih derivata moraju se primenjivati različiti reakcioni uslovi. Aminohinolin **179e**, sa kraćim C2-alkil-nizom sintetisan je zagrevanjem **112e** i 4-CQ u fenolu (shema 32). Kuplovanje etiladamantanskog prekursora **113e** i jezgra odvija se isključivo u NMP tokom dva sata na 180 °C u inertnoj atmosferi argona u mikrotalasnom reaktoru. Proizvodi sa dužim diaminoalkil-nizom **179f-g** i **180f-g** dobijeni su Buchwald–Hartwig-ovom reakcijom, upotrebom Pd(OAc)<sub>2</sub> i SPhos kao liganda (reakcija aminovanja u slučaju C3 i C4-linkera pokazala se kao reakcija sa najvećim prinosom i reakcija sa najmanjim brojem sporednih proizvoda).

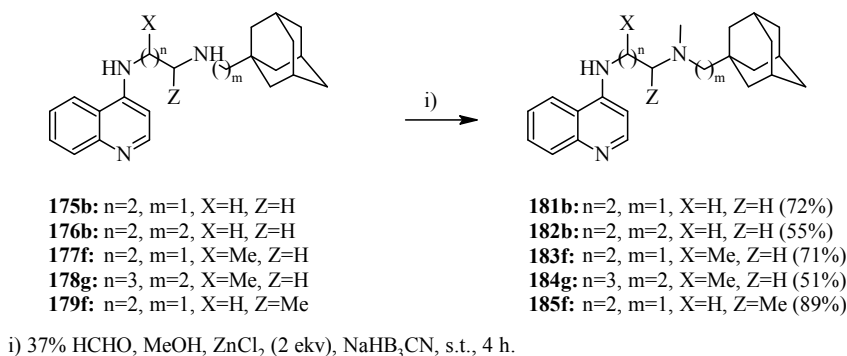


i) za **179e**: 4-CQ, PhOH (5 ekv), 110 °C, 8 h; ii) za **180e**: 4-CQ, MW, 130 °C, 2 h;  
 iii) za **179f-g** i **180f-g**: 4-CQ, 4 mol% Pd(OAc)<sub>2</sub>, 8 mol% SPhos, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2,5 ekv), dioksan, 85 °C, 24 h.

Shema 32



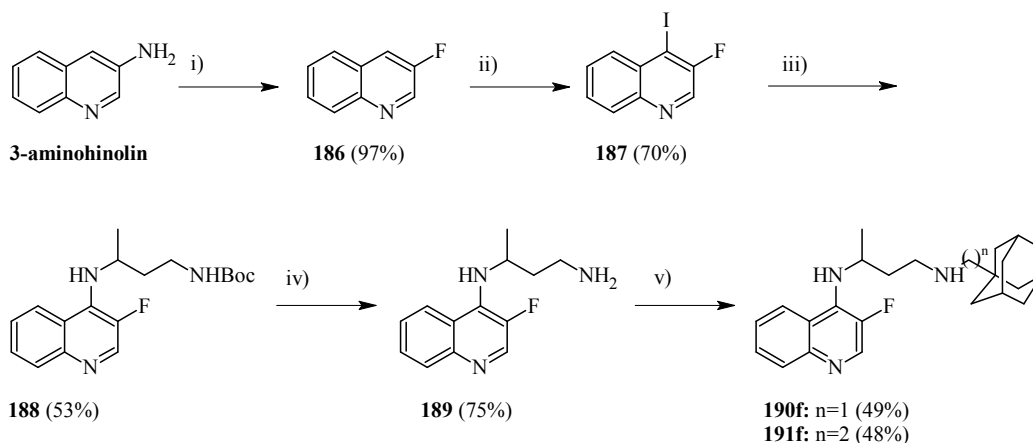
Krajnji proizvodi **181b-185f** dobijeni su *N*-metilovanjem adamantanskih aminohinolinskih derivata **175b-179f**, pomoću 37% HCHO, u prisustvu ZnCl<sub>2</sub> i NaBH<sub>3</sub>CN u MeOH (shema 33).



Shema 33

### 3.1.3.4. Fluorovani 7-des-hloraminohinolinski derivati

Sinteza fluorovanih des-hloraminohinolinskih derivata započeta je prevođenjem komercijalno dostupnog 3-aminohinolina u odgovarajuću diazonijum-so pomoću HBF<sub>4</sub> i NaNO<sub>2</sub>, shema 34). So je zagrevanjem u dihlorbenzenu prevedena u 3-fluorhinolin (**186**) u visokom prinosu. Uvođenje joda u položaj C(4) izvedeno je pomoću LDA i I<sub>2</sub> na -80 °C u suvom THF.

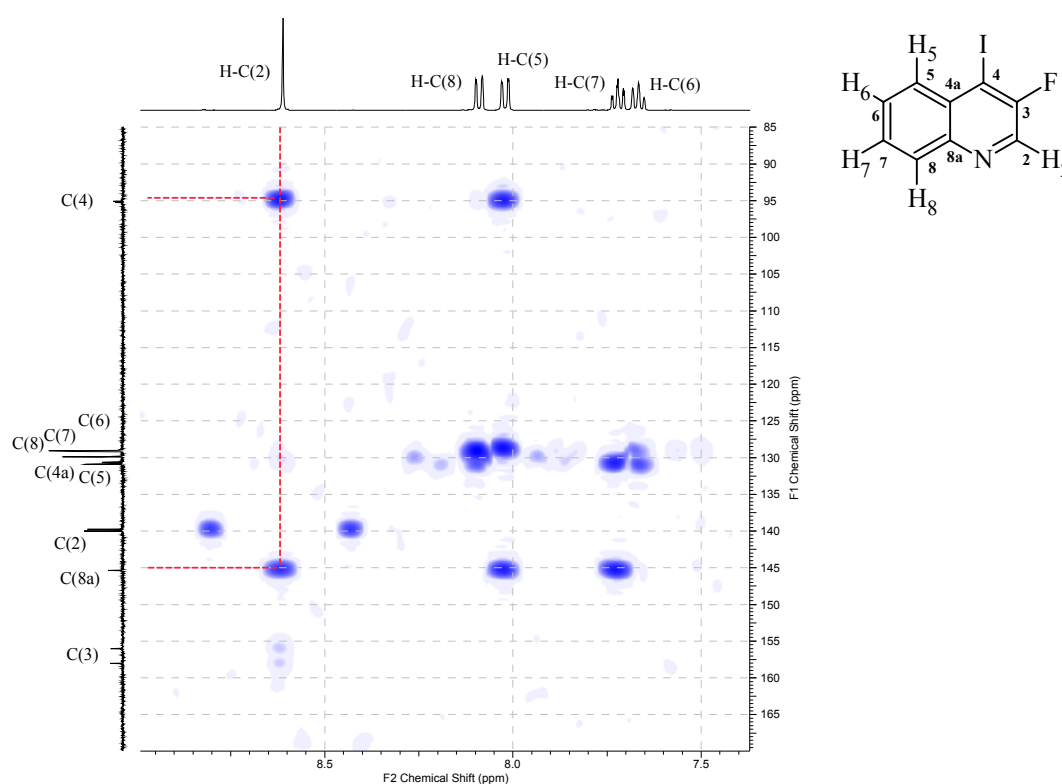


i) 48% aq HBF<sub>4</sub> (2 ekv), NaNO<sub>2</sub> (1 ekv); 1,2-dihlorbenzen, 2 h, 110 °C (70%); ii) LDA (1 ekv), anh. THF, 4 h, -85 °C; I<sub>2</sub> (1 ekv), anh. THF, 2 h, -78 °C; iii) **103f** (1,1 ekv), Pd(OAc)<sub>2</sub> (4 mol%), DPEphos (8 mol%), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2,5 ekv), dioksan, 85 °C, 24 h; vi) TFA/DCM, 2 h, s.t.; 2,5 NaOH; v) aldehid (1 ekv), MeOH/DCM (v:v; 2:1), AcOH, NaBH<sub>4</sub> (6 ekv), s.t., 24 h.

Shema 34

Uočena je drugačija raspodela proizvoda u odnosu na reakciju koja se izvodi na 3-fluor-7-hlorhinolinskom jezgru (**155**, shema 24). U reakciju na 3-fluorhinolinskom jezgru ne dolazi do nastajanja 2-jod-proizvoda.

Struktura jedinjenja **187** potvrđena je  $^1\text{H}$  NMR spektroskopijom i 2D NMR korelacionim spektrima (COSY, HSQC i HMBC). Daljinske, heteronuklearne korelacije H-C(2)/C(4) i H-C(2)/C(8a) u HMBC spektru **187** potvrda su uvođenja joda u položaj C(4) hinolinskog jezgra (slika 39).



Slika 39. HMBC spektar jedinjenja **187**.

Kuplovanje fluorovanog hinolinskog jezgra **187** i mono-Boc diamina **103f** izvršeno je Buchwald–Hartwig-ovom reakcijom koristeći  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  i DPEPhos, a nakon izvršene deprotekcija, krajnji proizvodi **190f** i **191f** dobijeni su reakcijom reduktivnog aminovanja fluorovanog aminohinolina **189** i odgovarajućih aldehida (adamantan-1-karbaldehida / adamantil-1-acetaldehida), pomoću  $\text{NaBH}_4$  u smeši MeOH/DCM (2:1) u prisustvu AcOH.

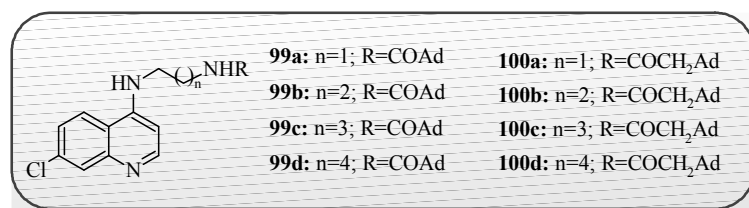
Strukture svih sintetisanih derivata potvrđene su spektroskopskim metodama, a čistoća jedinjenja kojima je ispitivana biološka aktivnost dodatno je određena i HPLC metodom (HPLC čistoća jedinjenja  $\geq 95\%$ ).

## 3.2. Antimalarijska aktivnost

### 3.2.1. Amido-adamantanski aminohinolini

#### In vitro aktivnost

*In vitro* antimalarijska aktivnost sintetisanih amidnih derivata (slika 40) određena je, standardnim protokolom,<sup>213</sup> prema tri soja parazita *P. falciparum*: D6 (Sierra I/UNC klon, CQ-osetljiv (CQS) i MFQ-osetljiv (MFQS) soj), W2 (Indochina I klon, CQ-rezistentni (CQR) ali MFQ-osetljiv (MFQS) soj) i TM91C235 (South-East Asian klon, CQR i MFQR soj).<sup>xiii</sup>



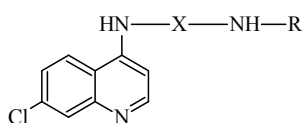
Slika 40

Ispitivanje aktivnosti zasniva se na određivanju potrošnje <sup>3</sup>H-hipoksantina od strane parazita, a inhibicija ugradnje izotopa se pripisuje aktivnosti kontrolne ili ispitivane supstance. Ugradnja hipoksantina je mera sinteze DNK parazita tako da inhibicija njegove ugradnje predstavlja meru inhibicije rasta parazita. Kao kontrolne supstance uzimaju se klinički odobreni antimalarici. Za kvantitativno *in vitro* određivanje efikasnosti lekova korišćeni su dobro okarakterisani sojevi *P. falciparum*. Merenje je vršeno scintilacionim brojačem, a rezultati su automatizovano prikupljeni softverom razvijenim u WRAIR-u. Određen je koncentracioni profil odgovora svake supstance i njihove antimalarijske aktivnosti su prikazane kao 50% i 90% inhibitorne koncentracije (IC<sub>50</sub> i IC<sub>90</sub>).

<sup>xiii</sup> Određivanje *in vitro* antimalarijske aktivnosti vršeno je u Walter Reed Army Institute of Research (WRAIR), Silver Spring, SAD.

Dobijene vrednosti *in vitro* inhibitorne aktivnosti amidnih derivata **99a-d** i **100a-d** prikazane su u tabeli 1.<sup>xiv</sup>

Uopšteno govoreći, amidni derivati poseduju nedovoljno dobru *in vitro* antimalarijsku aktivnost. Poređenjem dobijenih rezultata može se uočiti da adamantan-acetamidi (R = COCH<sub>2</sub>Ad; **100a-d**) poseduju bolju antimalarijsku aktivnost u odnosu na derivate analogne adamantan-karboksamidne (R = COAd; **99a-d**) serije jedinjenja kao i da produžavanje diaminoalkil-linkera u obe navedene serije dovodi do smanjenja aktivnost (etilendiamin > propandiamin > butandiamin > pentandiamin).



**Tabela 1.** Vrednosti *in vitro* antimalarijske aktivnosti aminohinolina **99a-d** i **100a-d** prema D6,<sup>a</sup> W2<sup>b</sup> i C235<sup>c</sup> sojevima *P. falciparum*.

Jed.	X	IC <sub>50</sub> (nM)			IC <sub>90</sub> (nM)		
		D6	W2	C235	D6	W2	C235
<b>R = COAd</b>							
<b>99a</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	202	484	439	465	727	685
<b>99b</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	214	878	525	370	1359	787
<b>99c</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	291	752	437	485	1263	631
<b>99d</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	511	884	765	631	1409	984
<b>R = COCH<sub>2</sub>Ad</b>							
<b>100a</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	78	254	238	157	397	382
<b>100b</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	106	337	201	294	853	464
<b>100c</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	230	516	329	282	634	630
<b>100d</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	267	518	602	347	661	777
<b>MFQ</b> <sup>d</sup>		20	6,30	54	44	19,14	158
<b>CQ</b> <sup>d</sup>		14,57	558	201	19,92	736	471

<sup>a</sup>CQS i MFQ umereno osetljivi afrički D6 *P. f.* soj. <sup>b</sup>CQR i MFQS *P. f.* W2 klon (Indochina).

<sup>c</sup>Multirezistentni tajlandski *P. f.* C235 soj. <sup>d</sup>Kontrolna jedinjenja.

<sup>xiv</sup> U celokupnom tekstu *in vitro* antimalarijske aktivnosti čije su vrednosti iznad 20 nM zaokružene su na celobrojne vrednosti.

Svi sintetisani derivati pokazuju višu aktivnost prema CQS soju (D6) u poređenju sa CQR i multirezistentnim sojevima (W2 i C235) parazita *P. falciparum* ( $RI^{xy} = 1,73-4,12$ ). Najaktivnije jedinjenje ove serije pri *in vitro* uslovima je amid **100a** koji prema CQS soju D6 pokazuje aktivnost koja je petostruko niža od aktivnosti CQ (**1**). U isto vreme prema CQ-rezistentnom W2 i multirezistentnom C235 soju jedinjenje **100a** ispoljava aktivnost koja je dvostruko viša, odnosno približna aktivnosti CQ (**1**).

Nedovoljna antimalarijska aktivnost sintetisanih derivata može sugerisati na malu koncentraciju jedinjenja u parazitu usled nedovoljno izraženog baznog karaktera amidne veze. Prema opšte prihvaćenoj teoriji, aktivnost CQ (**1**) posledica je zadržavanja protonovane forme jedinjenja unutar hranljive vakuole (FV) parazita, pa se shodno tome može i pretpostaviti da bi zamena amidne grupe baznom alifatičnom amino-grupom mogla doprineti povećanju koncentracije jedinjenja i poboljšanju njegove antimalarijske aktivnosti.

### 3.2.2. Amino-adamantanski aminohinolini

S obzirom na to da amidi nisu pokazali željenu antimalarijsku aktivnost sintetisana je serija analognih amino-adamantanskih derivata u nameri da se ispita kakav uticaj na aktivnost jedinjenja ima zamena amidne veze premostnog nizaaminskom vezom i samim tim proveriti prethodno izneta pretpostavka o neophodnosti prisustva bazne alifatične amino-grupe.

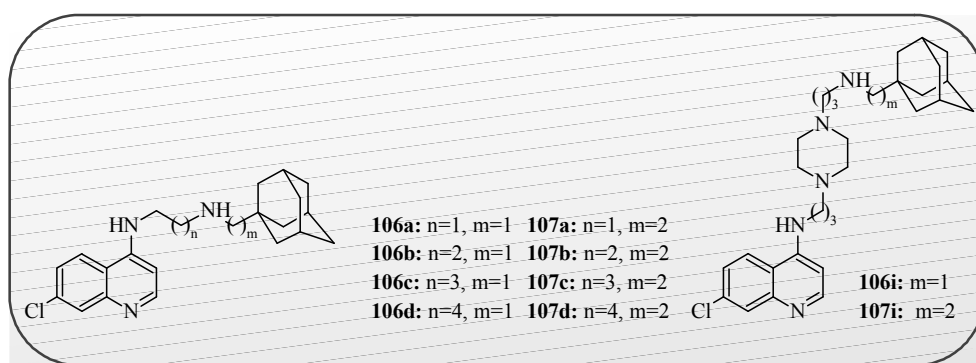
Sintetisani su derivati kod kojih su adamantanski fragmenti preko diaminskih (-N-C( $\alpha$ )-C( $\alpha'$ )-N-C( $\alpha''$ )-) linkera različite dužine, normalnog i račvastog niza povezani sa hinolinskim jezgrom, pri čemu se mesto račvanja u jednom slučaju uvodi u položaj bliži hinolinskom (C( $\alpha$ )-Me/Et i C( $\alpha'$ )-H), a u drugom slučaju bliži adamantanskom fragmentu (C( $\alpha$ )-H i C( $\alpha'$ )-Me/Et)) (shema 5-8).

---

<sup>xy</sup> Indeks rezistencije se definiše kao odnos IC<sub>50</sub> vrednosti rezistentnih i osetljivih sojeva, W2/D6 i C235/D6.

**In vitro eritrocitna aktivnost****Amino-adamantanski aminohinolini normalnog niza**

Ispitivanje aktivnosti amino-adamantanskih derivata započeto je serijom jedinjenja kod koje su adamantanski fragmenti preko diaminskih mostova normalnog niza različite dužine povezani sa hinolinskim jezgrom (slika 41).



Slika 41

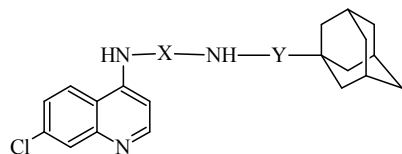
*In vitro* antimalarijska aktivnost sintetisanih derivata određena je na D6, W2 i C235 sojeve parazita *P. falciparum* (tabela 2).

Kako od 10 sintetisanih derivata čak 8 poseduje bolju aktivnost ( $IC_{90}$ ) prema CQS soju D6 u odnosu na CQ (**1**), dok je 7 derivata aktivnije prema multirezistentnom C235 i jedan prema MFQS soju W2 u odnosu na MFQ (**14**) može se zaključiti da prisustvo adamantanskog fragmenta ima povoljan uticaj na *in vitro* antimalarijsku aktivnost aminohinolina (tabela 2).

Poređenjem dobijenih podataka za amino-adamantanske aminohinoline normalnog niza (slika 41) sa ranije opisanim podacima za amido-adamantanske aminohinoline (slika 40) uočava se da su amino-derivati (**106a-d** i **107a-d**, tabela 2) višestruko aktivniji u odnosu na odgovarajuće analogne derivate amidne serije jedinjenja (**99a-d** i **100a-d**, tabela 1).

Najaktivnije jedinjenje u *in vitro* testu je amin **106a** ( $n=1, m=1$ ) koji prema CQR i MFQ-umereno osetljivom soju W2 ispoljava aktivnost koja je približna aktivnosti MFQ (**14**) i 50 puta bolja od aktivnosti CQ (**1**).

Uočeno je i da svi novosintetisani adamantanski aminohinolini normalnog niza imaju nižu aktivnost prema CQR soju W2 u poređenju sa aktivnošću prema CQS soju D6 parazita *P. falciparum* ( $RI^{xvi} = 1,83-8,62$ ).



**Tabela 2.** Vrednosti *in vitro* antimalarijske aktivnosti aminohinolina **106a-d**, **106i**, **107a-d** i **107i** prema D6,<sup>a</sup> W2<sup>b</sup> i C235<sup>c</sup> sojevima *P. falciparum*.

Jed.	X	IC <sub>50</sub> (nM)			IC <sub>90</sub> (nM)		
		D6	W2	C235	D6	W2	C235
<b>Y= CH<sub>2</sub></b>							
<b>106a</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	4,26	8,40	8,73	8,23	15,22	14,93
<b>106b</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	3,83	12,10	7,39	6,41	20	20
<b>106c</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	4,52	25	6,78	5,78	50	18,09
<b>106d</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	15,19	131	75	18,94	168	161
<b>106i</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	6,76	30	25	7,67	60	43
<b>Y= CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub></b>							
<b>107a</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	8,59	15,66	17,76	13,65	31	24
<b>107b</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	11,43	34	42	23	56	171
<b>107c</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	6,31	53	21	10,68	92	24
<b>107d</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	22	160	67	25	311	168
<b>107i</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	9,85	24	33	13,05	48	48
<b>MFQ<sup>d</sup></b>		21	6,30	54	44	19,14	158
<b>CQ<sup>d</sup></b>		14,57	558	201	19,92	736	471

<sup>a</sup>CQS i MFQ umereno osetljivi afrički D6 *P. f.* soj. <sup>b</sup>CQR i MFQS *P. f.* W2 klon (Indochina). <sup>c</sup>Multirezistentni tajlandski *P. f.* C235 soj. <sup>d</sup>Kontrolna jedinjenja.

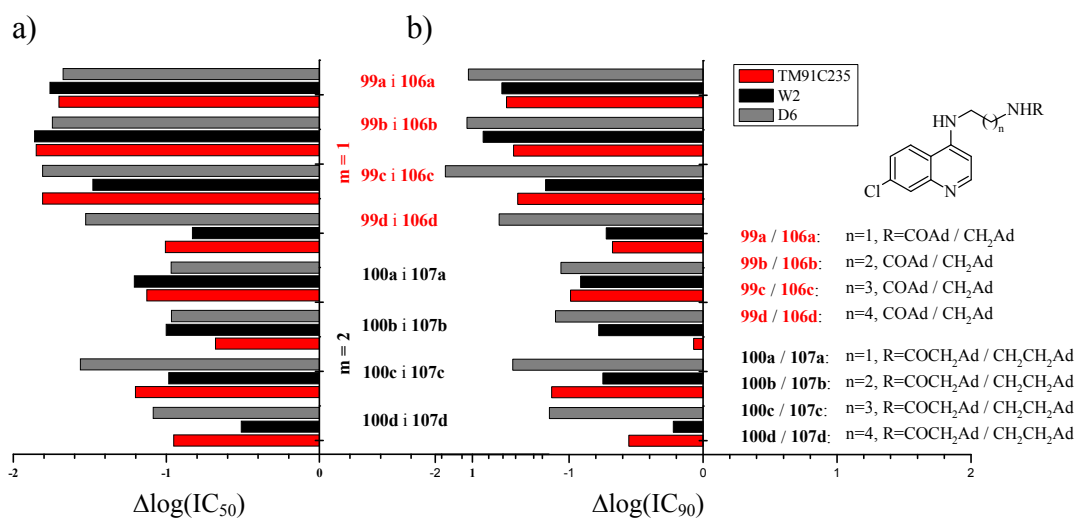
Kod aminohinolina, kao i kod prethodno sintetisanih amidnih derivata hinolina, produžavanje diaminoalkil-niza dovodi do smanjenja antimalarijske aktivnosti sa izuzetkom derivata **106b** (n=2, m=1) i **107c** (n=3, m=2) koji prema CQS soju D6 pokazuju veću aktivnost u poređenju sa svojim nižim homolozima **106a** (n=1, m=1) i **107b** (n=2, m=2). Produžavanjem dužine premostnog niza pored smanjenja aktivnosti

<sup>xvi</sup> Indeks rezistencije (RI) se definiše kao odnos IC<sub>50</sub> vrednosti rezistentnog i osetljivog soja (W2/D6).

dolazi i do porasta indeksa rezistencije (RI). U metiladamantanskoj seriji jedinjenja primećen je porast RI sa 1,97 (**106a**; n=1, m=1) na 8,62 (**106d**; n=4, m=1), a u etiladamantanskoj seriji jedinjenja sa 1,83 (**107a**; n=1, m=2) na 8,65 (**107d**; n=4, m=2).

Upoređivanjem aktivnosti analognih derivata metiladamantanske (m=1, **106a**, **106b**, **106c** i **106d**) i derivata etiladamantanske (m=2, **107a**, **107b**, **107c** i **107d**) serije jedinjenja može se uočiti da produžavanje dužine linkera kojim se adamantanski fragment vezuje za terminalni azot dovodi do smanjenja antimalarijske aktivnosti.

Na slici 42a dat je histogram kojim je prikazan uticaj zamene amidne veze aminskom na antimalarijsku aktivnost derivata. Aktivnost je kvantitativno izražena kao  $\Delta\log(\text{IC}_{50})$  i predstavlja razliku dekadnih logaritama  $\text{IC}_{50}$  vrednosti analoga i kontrolnog molekula [ $\log(\text{IC}_{50})_{\text{an}} - \log(\text{IC}_{50})_{\text{ko}}$ ], u ovom slučaju  $\log\text{IC}_{50}$  vrednosti aminohinolina i odgovarajućih amidnih derivata (**99a** i **106a**, **99b** i **106b**, **99c** i **106c**, **99d** i **106d**, **100a** i **107a**, **100b** i **107b**, **100c** i **107c**, **100d** i **107d**). Histogram koji pokazuje uticaj izvršene strukturne promene na 90% inhibitornu aktivnost (aktivnost se kvantitativno izražava kao  $\Delta\log(\text{IC}_{90})$ ) predstavljen je na slici 42b.



**Slika 42.** Korelacija strukture i antimalarijske aktivnosti ( a)  $\text{IC}_{50}$ , b)  $\text{IC}_{90}$ ).  
Uticaj zamene amidne funkcije aminskom kod hinolinskih derivata.

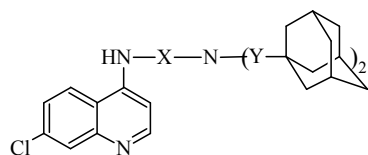
Dobijene negativne vrednosti  $\Delta\log(\text{IC}_{50})$  i  $\Delta\log(\text{IC}_{90})$  ukazuju da aminohinolini pokazuju bolje inhibitorne aktivnosti prema sva tri soja plazmodijuma (D6, W2 i C235) u poređenju sa odgovarajućim hinolinskim derivatima sa amidnom funkcijom. Povećanje aktivnosti aminskih derivata moglo bi se pripisati prisustvu bazne amino-



grupe bočnog niza koja doprinosi akumuliranju aminohinolinskih derivata kao slabih diprotičnih baza u FV parazita.

Zamena premostnog niza koji sadrži amidnu grupu diaminoalkil-nizom dovodi do većeg porasta aktivnosti kod derivata metiladamantanske ( $m=1$ ) u poređenju sa derivatima etiladamantanske serije jedinjenja ( $m=2$ ) (odgovarajući parovi metiladamantanske serije jedinjenja: **99a** i **106a**, **99b** i **106b**, **99c** i **106c**, **99d** i **106d** poseduju niže  $\Delta\log(\text{IC}_{50})$  odnosno  $\Delta\log(\text{IC}_{90})$  vrednosti u odnosu na odgovarajuće parove etiladamantanske serije jedinjenja: **100a** i **107a**, **100b** i **107b**, **100c** i **107c**, **100d** i **107d**; slika 42a i slika 42b. Takođe uočava se i da je do najvećeg porasta aktivnosti ( $\text{IC}_{90}$ ) došlo prema CQS soju D6 (sivi bar, slika 42b).

Vrednosti *in vitro* antimalarijske aktivnosti *di*-adamantanskih derivata (**108i**, **109a-c** i **109i**) koji nastaju kao sporedni proizvodi prilikom sinteze piperazinskih derivata i amina etiladamantanske grupe jedinjenja (shema 6) prema D6, W2 i C235 sojevima *P. falciparum* prikazane su u tabeli 3.



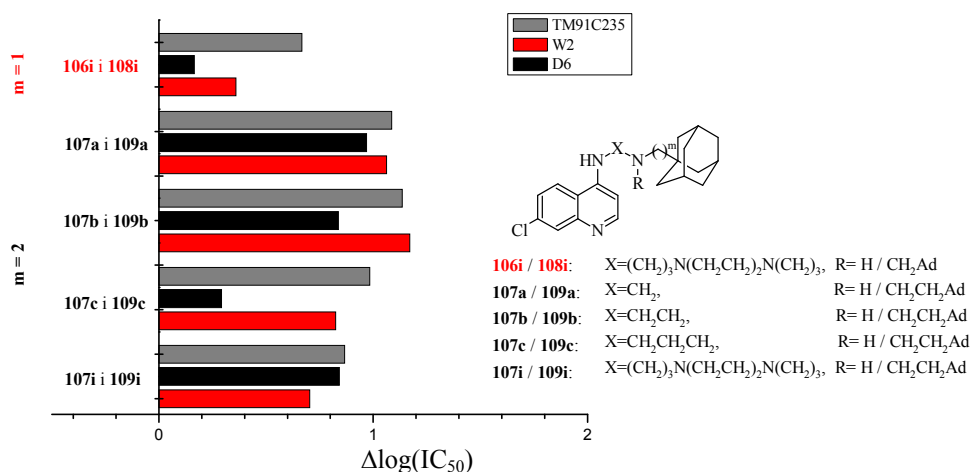
**Tabela 3.** Vrednosti *in vitro* antimalarijske aktivnosti aminohinolina **108i**, **109a-c** i **109i** prema D6,<sup>a</sup> W2<sup>b</sup> i C235<sup>c</sup> sojevima *P. falciparum*.

Jed.	X	IC <sub>50</sub> (nM)			IC <sub>90</sub> (nM)		
		D6	W2	C235	D6	W2	C235
Y= CH <sub>2</sub>							
<b>108i</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	31	44	58	49	76	74
Y= CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>							
<b>109a</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	52	78	101	70	114	225
<b>109b</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	52	83	109	78	132	171
<b>109c</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	44	49	45	64	82	94
<b>109i</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	72	69	167	137	328	303
<b>MFQ</b> <sup>d</sup>		21	6,30	54	44	19,14	158
<b>CQ</b> <sup>d</sup>		14,57	558	201	19,92	736	471

<sup>a</sup>CQS i MFQ umereno osetljivi afrički D6 *P. f.* soj. <sup>b</sup>CQR i MFQS *P. f.* W2 klon (Indochina). <sup>c</sup>Multirezistentni tajlandski *P. f.* C235 soj. <sup>d</sup>Kontrolna jedinjenja.

Upoređivanjem aktivnosti *di*-adamantanskih sa aktivnostima odgovarajućih adamantanskih derivata (poređenjem odgovarajućih parova: **106i** i **108i**, **107a** i **109a**, **107b** i **109b**, **107c** i **109c**, **107i** i **109i**) može se zapaziti da prisustva dodatne *N*-metiladamantil- odnosno *N*-etiladamantil-grupe dovodi do smanjenja antimalarijske aktivnosti (tabela 2 i tabela 3). Nešto lošija aktivnost *di*-adamantanskih derivata mogla bi se pripisati prisustvu dodatne voluminozne i lipofilne *N*-alkiladamantil-grupe na bočnom nizu.

Na histogramu prikazanom na slici 43 lako se zapaža da *di*-adamantani pokazuju sniženu aktivnost prema sva tri soja plazmodijuma (pozitivne vrednosti  $\Delta\log(\text{IC}_{50})$ ), pri čemu je najveći pad aktivnosti usled uvođenja dodatne etiladamantil grupe na terminalnom azotu uočen kod najaktivnijeg derivata etil-adamantanske serije, aminohinolina **107a**, (izvršena transformacija smanjuje antimalarijsku aktivnost prema D6 pet, prema W2 četiri i prema C235 soju devet puta (slika 43, tabela 2 i 3)).



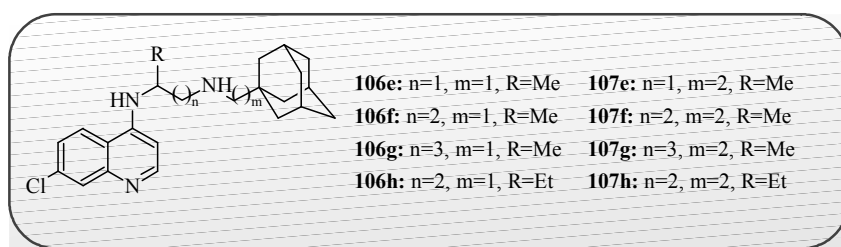
**Slika 43.** Korelacija strukture i antimalarijske aktivnosti. Uticaj uvođenja dodatne *N*-metiladamantil- / *N*-etiladamantil-grupe.

Adamantanski aminohinolini sa račvastim diaminskim nizom kod kojih je mesto grananja u susedstvu hinolinskog jezgra

Nakon izmerene antimalarijske aktivnosti amino-adamantanskih derivata (*Ar-N-C(α)-C(α')-N-C(α')-Ad*) sa normalnim diaminoalkilidenskim nizom (*C(α)-H* i *C(α')-H*) sintetisana je i ispitivana je aktivnost serije aminohinolinskih derivata gde su

adamantanski fragmenti povezani sa hinolinskim jezgrom preko račvastih diaminskih nizova različite dužine.

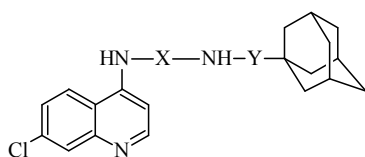
Prvo se pristupilo ispitivanju antimalarijske aktivnosti serije derivata kod kojih se mesto grananja nalazi do hinolinskog jezgra (C( $\alpha$ )-Me/Et i C( $\alpha'$ )-H) i koji su sintetisani u nameri da se imitiranjem strukturnog motiva prisutnog u CQ (**1**) oteža moguća metabolička  $\alpha$ -hidroksilacija i poboljša metabolička stabilnost derivata (slika 44).



**Slika 44**

*In vitro* antimalarijska aktivnost sintetisanih aaminskih derivata račvastog niza određena je prema D6, W2 i C235 sojevima *P. falciparum* (tabela 4).

Od osam sintetisanih derivata čak 7 poseduje bolju inhibitornu aktivnost ( $IC_{50}$ ) prema CQS soju D6 u odnosu na CQ (**1**), dok je svih 8 derivata aktivnije prema multirezistentnom C235, a 5 prema MFQS soju W2 u poređenju sa MFQ (**14**). Treba istaći i da tri aminohinolina (**106e**, **107e** i **107g**) pokazuju preko deset puta bolju aktivnost prema C235 u odnosu na MFQ (**14**), a dva derivata (**106e** i **107e**) deset puta veću aktivnost prema D6 soju u odnosu na CQ (**1**).

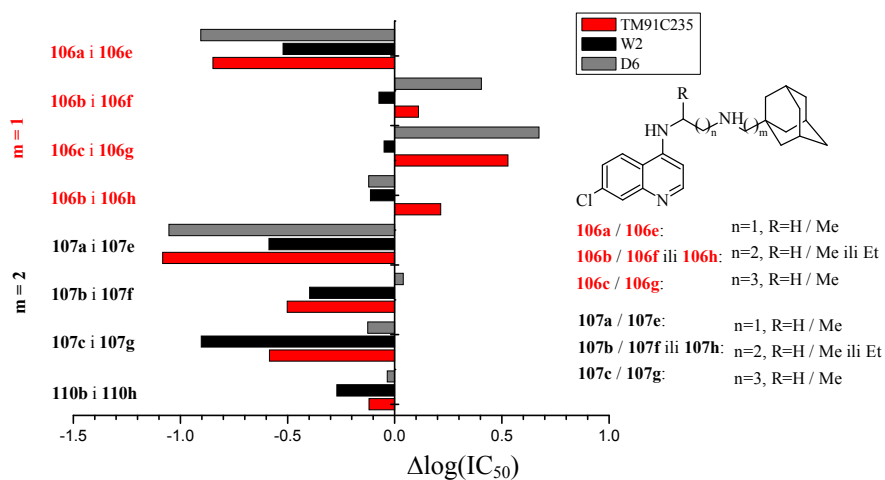


**Tabela 4.** Vrednosti *in vitro* antimalarijske aktivnosti aminohinolina **106e-h** i **107e-h** prema D6,<sup>a</sup> W2<sup>b</sup> i C235<sup>c</sup> sojevima *P. falciparum*.

Jed.	X	IC <sub>50</sub> (nM)			IC <sub>90</sub> (nM)		
		D6	W2	C235	D6	W2	C235
<b>Y= CH<sub>2</sub></b>							
<b>106e</b>	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub>	0,53	2,53	1,24	0,72	4,16	2,71
<b>106f</b>	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	9,70	10,21	9,54	16,63	16,35	12,38
<b>106g</b>	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	21	22	23	30	29	35
<b>106h</b>	CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	2,89	9,31	12,12	4,77	21	57
<b>Y= CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub></b>							
<b>107e</b>	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub>	0,76	4,06	1,47	1,42	5,61	5,56
<b>107f</b>	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	12,50	13,47	13,25	20	21	23
<b>107g</b>	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	4,72	6,67	5,37	5,29	10,62	8,01
<b>107h</b>	CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	10,56	18,07	32	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>
<b>MFQ<sup>d</sup></b>		21	6,30	54	44	19,14	158
<b>CQ<sup>d</sup></b>		14,57	558	201	19,92	736	471

<sup>a</sup>CQS i MFQ umereno osetljivi afrički D6 *P. f.* soj. <sup>b</sup>CQR i MFQS *P. f.* W2 klon (Indochina). <sup>c</sup>Multirezistentni tajlandski *P. f.* C235 soj. <sup>d</sup>Kontrolna jedinjenja. <sup>e</sup>Nije određivano.

Poređenjem *in vitro* aktivnosti adamantanskih derivata sa normalnim i račvastim nizom uočava se da uvođenje metil-grupe (C(α)-Me) najviše utiče na aktivnost derivata koji poseduju kratki etilendiaminski premostni niz (n=1) (najniže Δlog(IC<sub>50</sub>) vrednosti poseduju odgovarajući parovi: **106a** i **106e**, **107a** i **107e**; slika 45). Ujedno jedinjenja **106e** i **107e** predstavljaju i najaktivnije aminohinoline ove serije pri *in vitro* uslovima. Aktivnost derivata **106e** i **107e** prema svim sojevima parazita je višestruko veća od odgovarajućih derivata normalnog niza **106a** i **107a**. Tako je aktivnost jedinjenja **107e** (n=1, m=2) prema D6 petnaest puta, prema W2 četiri puta, a prema C235 soju dvanaest puta veća od aktivnosti analoga koji poseduje normalni niz **107a** (R=H) dok je aktivnost jedinjenja **106e** (n=1, m=1) prema D6 osam, prema W2 tri i prema C235 soju sedam puta veća od aktivnosti odgovarajućeg analognog derivata **106a** (tabela 4)



**Slika 45.** Korelacija strukture i antimalarijske aktivnosti. Uticaj zamene normalnog linkera račvastim, pri čemu se mesto račvanja nalazi bliže hinolinskom jezgru.

Usled izražene *in vitro* antimalarijske aktivnosti u nastavku istraživanja određen je *in vitro* citotoksični efekat sintetisanih derivata na ćelijske linije makrofaga pacova (rezultati navedeni u tabeli 5).

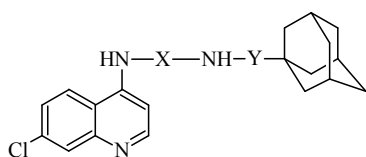
Uočeno je da najaktivnija jedinjenja (etilendiaminski derivati **106e** i **107e**) pored visoke aktivnosti imaju i visok indeks selektivnosti ( $SI > 1000$ ) kao posledicu niske citotoksičnosti ( $IC_{50} = \sim 3000$  nM). Zadovoljavajući indeks selektivnosti, uočen je i kod aktivnih derivata propandiaminske (**106f** ( $SI \sim 300$ ), **106h** ( $SI \sim 500-1800$ ) i **107f** ( $SI > 1000$ )) i butandiaminske (**107g** ( $SI > 1000$ )) serije jedinjenja (tabela 5).

Kako metaboličke studije pružaju delimičan uvid u mogući način ponašanja jedinjenja u organizmu nakon oralne primene, a većinu derivata ove serije karakteriše izražena antimalarijska aktivnost i visok indeks selektivnosti u cilju pronalaženja pogodnih kandidata za *in vivo* eksperimente u nastavku istraživanja određena je metabolička stabilnost najaktivnijih derivata (tabela 5).

Metabolička stabilnost ( $t_{1/2}$ )<sup>xvii</sup> određena je praćenjem promene koncentracije jedinjenja sa vremenom u suspenziji mikrozoma jetre miša i čoveka (MLM i HLM). Ispitivana jedinjenja (0,1 M) su inkubirana sa mikrozomima (0,5 mg/ mL ukupnog

<sup>xvii</sup>  $T_{1/2}$  je vreme potrebno da koncentracija polaznog jedinjenja opadne za 50% i jednako je  $\ln 2/k$  ( $0,693/k$ ), pri čemu se  $k$  (konstanta brzine eliminacije) izračunava kao negativna vrednost nagiba funkcije  $\ln C(t)$ .

proteina) u 0,1 M fosfatnom puferu (pH 7,4) u prisustvu NADPH-regenerišućeg sistema (NADP (natrijumova so),  $MgCl_2 \times 6H_2O$  i glukoza-6-fosfat) tokom jednog sata na 37 °C. Reakcija je inicirana dodavanjem glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (G6PD), a prekidana dodatkom hladnog acetonitrila (nakon 0, 10, 30 i 60 min). Supernatant dobijen centrifugiranjem uzoraka analiziran je pomoću LC-MS/MS. Dobijeni hromatogrami koji prikazuju smanjenje intenziteta signala polazne supstance tokom vremena analizirani su maseno spektrofotometrijskim Xcalibur QuantBrowser softverom.



**Tabela 5.** Vrednosti *in vitro* antimalarijske aktivnosti aminohinolina **106e-h** i **107e-h** prema D6,<sup>a</sup> W2<sup>b</sup> i C235<sup>c</sup> sojevima *P. falciparum* i *in vitro* citotoksičnost.

Jed.	X	IC <sub>50</sub> (nM)			<i>In vitro</i> citotoksičnost IC <sub>50</sub> (nM) <sup>f</sup>	SI (IC <sub>50</sub> ) <sup>g</sup>			t <sub>1/2</sub> (min) MLM <sup>h</sup> /HLM <sup>i</sup>
		D6	W2	C235		D6	W2	C235	
<b>Y= CH<sub>2</sub></b>									
<b>106e</b>	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub>	0,53	2,53	1,24	2901	5474	1147	2340	11/10
<b>106f</b>	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	9,70	10,21	9,54	3045	314	298	319	60/60
<b>106g</b>	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	21	22	23	24271	1139	1094	1061	57/49
<b>106h</b>	CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	2,89	9,31	12,12	5257	1819	565	434	13/34
<b>Y= CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub></b>									
<b>107e</b>	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub>	0,76	4,06	1,47	2910	3829	717	1980	60/57
<b>107f</b>	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	12,50	13,47	13,25	24271	1942	1802	1832	60/60
<b>107g</b>	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	4,72	6,67	5,37	13273	2812	1990	2472	60/60
<b>107h</b>	CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	10,56	18,07	32	1767	167	98	55	22/16
<b>MFQ<sup>d</sup></b>		21	6,30	54	- <sup>e</sup>	-	-	-	
<b>CQ<sup>d</sup></b>		14,6	558	201	- <sup>e</sup>	-	-	-	

<sup>a</sup>CQS i MFQ umereno osetljivi afrički D6 *P. f.* soj. <sup>b</sup>CQR i MFQS *P. f.* W2 klon (Indochina). <sup>c</sup>Multirezistentni tajlandski *P. f.* C235 soj. <sup>d</sup>Kontrolna jedinjenja. <sup>e</sup>Nije određivano. <sup>f</sup>*In vitro* citotoksičnost određivana je na RAW 264.7 ćelijsku liniju. <sup>g</sup>SI (indeks selektivnosti) = *in vitro* citotoksičnost (nM) / *in vitro P. falciparum* (nM). <sup>h</sup>Mikrozomi iz jetre miša. <sup>i</sup>Mikrozomi iz jetre čoveka.

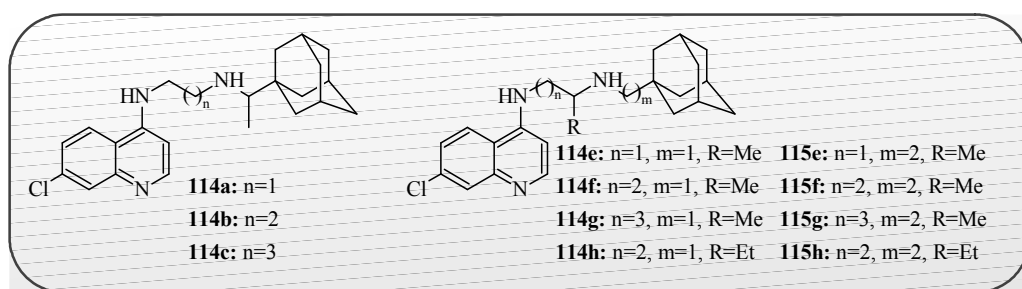
Studije su pokazale da najaktivniji derivat ove serije jedinjenje **106e**, brzo podleže metaboličkim transformacija i da nije adekvatan kandidat za naredne *in vivo* eksperimente (tabela 5). Njegov analogni etiladamantanski derivat pokazao je veću stabilnost. Jedinjenje **107e** je metabolički stabilno u suspenziji mikrozoama miša ( $t_{1/2} > 60$  min) i u suspenziji mikrozoama čoveka ( $t_{1/2} = 57$  min), što ga u kombinaciji sa dobrom antimalarijskom aktivnošću (tabela 4) čini potencijalnim kandidatom za *in vivo* eksperiment.

U ispitivanoj seriji jedinjenja najveću metaboličku stabilnost sa vremenima poluživota dužim od 60 min u mikrozomalnoj suspenziji čoveka i miša, imaju derivati **106f**, **107f** i **107g**.

Zamena metil-grupe na C( $\alpha$ ) diaminoalkil niza etil-grupom dovodi do smanjenja metaboličke stabilnosti. Za razliku od metabolički stabilnih Me-C( $\alpha'$ ) derivata propandiaminske serije jedinjenja (**106f** (n=2, m=1) i **107f** (n=2, m=2)), njihovi Et-C( $\alpha'$ ) analogni derivati **106h** i **107h** brzo podležu metaboličkim transformacijama posle izlaganja dejstvu mikrozoama čoveka ( $t_{1/2} = 13$  min (**106h**) / 22 min (**107h**)) i posle izlaganja dejstvu mikrozoama miša ( $t_{1/2} = 34$  min (**106h**) / 16 min (**107h**)) (tabela 5).

*Adamantanski aminohinolini sa račvastim diaminskim nizom kod kojih je mesto grananja bliže adamantanskom fragmentu ili se nalazi na adamantanskom fragmentu*

U želji da se ispita uticaj promene mesta grananja na diaminoalkil N-C( $\alpha$ )-C( $\alpha'$ )-N-C( $\alpha''$ ) nizu na aktivnost i metaboliku stabilnost sintetisani su račvasti aminohinolinski derivati kod kojih se supstituenti (metil- odnosno etil-grupa) nalaze u položaju bližem adamantanskom fragmentu (Me-/Et-C( $\alpha'$ ) fragmentu; **114e-h** i **115e-h**), kao i derivati normalnog diaminoalkil-niza sa račvanjem na adamantanskom fragmentu (derivati normalnog niza (C( $\alpha$ )-H i C( $\alpha'$ )-H) sa 1-etiladamantanskim fragmentom, Me-C( $\alpha''$ ); **114a-c**) (shema 8, slika 46).



Slika 46

*In vitro* antimalarijska aktivnost sintetisanih aaminskih derivata određena je prema D6, W2 i C235 sojevima *P. falciparum* sa izuzetkom jedinjenja **114f** i **115f**, čije aktivnosti nije bilo moguće odrediti usled nedovoljne rastvorljivosti u DMSO pri uslovima datog eksperimenata (tabela 6).

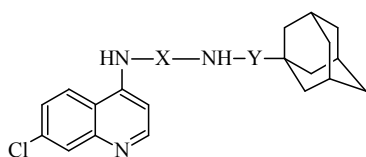
Od jedanaest sintetisanih derivata sedam poseduje bolju aktivnost ( $IC_{50}$ ) prema CQS soju D6 u odnosu na **CQ** i prema multirezistentnom C235 u odnosu na MFQ (**14**).

Poređenjem aktivnosti aminohinolina **114a-c** (tabela 6) sa aktivnostima ranije sintetisanih analognih derivata koji sadrže nesupstituisan metiladamantanski fragment (**106a-c**, tabela 2) (poređenjem odgovarajućih Me-C( $\alpha''$ ) i H-C( $\alpha''$ ) parova: **114a** i **106a**, **114b** i **106b**, **114c** i **106c**, slika 47) može se uočiti da uvođenje metil-supstituenta u susedstvu adamantil-grupe dovodi do smanjenja antimalarijske aktivnosti sa izuzetkom jedinjenja **114a** i **114b** koja prema CQS soju D6 pokazuju neznatno bolju aktivnost.

Poređenjem aktivnosti odgovarajućih Me-C( $\alpha''$ ) i H-C( $\alpha''$ ) parova (tabela 2 i tabela 6) evidentna je i manja biološka efikasnost jedinjenja **114a** i **114b** (Me-C( $\alpha''$ )) (**114a**:  $IC_{90}/IC_{50} = 5,99$ ; **114b**:  $IC_{90}/IC_{50} = 5,89$ ) prema multirezistentnom C235 soju parazita u odnosu na analogne derivate (H-C( $\alpha''$ )) (**106a**:  $IC_{90}/IC_{50} = 1,71$ ; **106b**:  $IC_{90}/IC_{50} = 2,73$ ). Povećanje vrednosti količnika  $IC_{90}/IC_{50}$  znači da je za postizanje efikasnije antimalarijske aktivnosti ( $IC_{50} \rightarrow IC_{90}$ ) potrebno i značajnije povećanje količine supstance. Derivati sa većim  $IC_{90}/IC_{50}$  količnikom smatraju se biološki manje efikasnim jedinjenjima.

Metaboličke studije vršene na ovoj grupi jedinjenja pokazuju da su derivati metabolički nestabilni i da brzo podležu metaboličkim transformacijama (tabela 6).

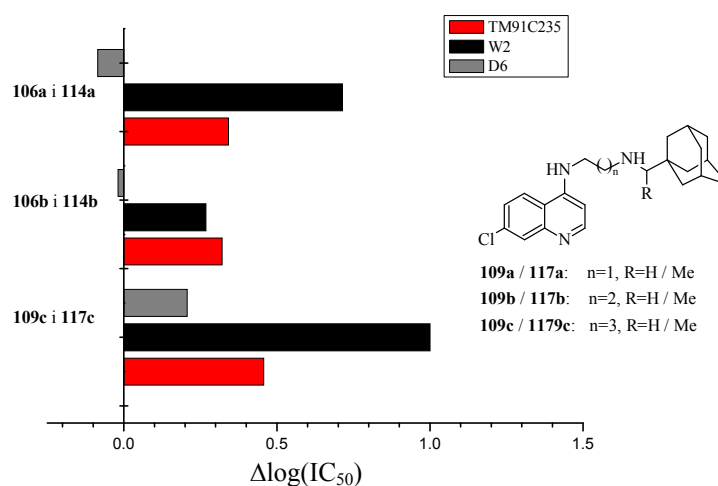




**Tabela 6.** Vrednosti *in vitro* antimalarijske aktivnosti aminohinolina **114a-c**, **114e-h** i **115e-h** prema D6,<sup>a</sup> W2<sup>b</sup> i C235<sup>c</sup> sojevima *P. falciparum* i *in vitro* citotoksičnost.

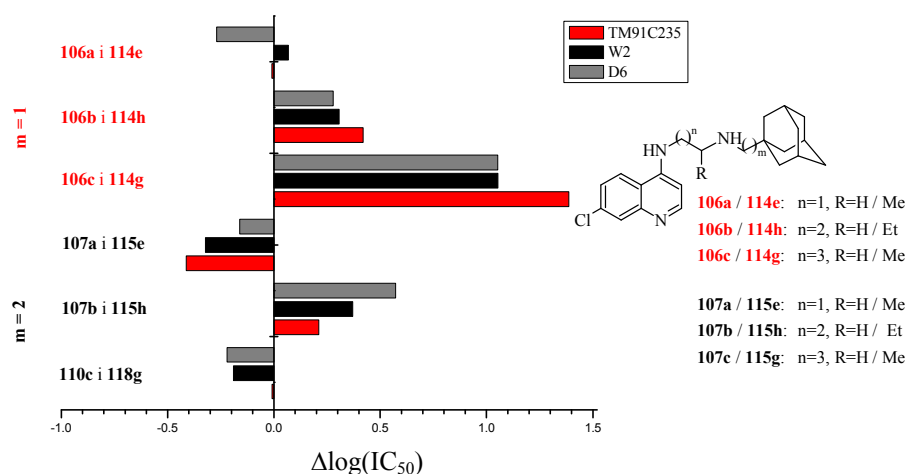
Jed.	X	IC <sub>50</sub> (nM)			<i>In vitro</i> citotoksičnost IC <sub>50</sub> (nM)	SI (IC <sub>50</sub> ) <sup>h</sup>			t <sub>1/2</sub> (min) MLM <sup>i</sup> /HLM <sup>j</sup>
		D6	W2	C235		D6	W2	C235	
<b>Y = CH(CH<sub>3</sub>)</b>									
<b>114a</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	3,50	43	19,18	1809 <sup>f</sup>	517	42	94	11/10
<b>114b</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	3,67	22	15,46	3160 <sup>f</sup>	861	141	204	<10/<10
<b>114c</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	7,28	24	19,42	3090 <sup>g</sup>	424	126	159	- <sup>e</sup>
<b>Y = CH<sub>2</sub></b>									
<b>114e</b>	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )	2,29	9,83	8,53	3771 <sup>f</sup>	1647	384	442	10/13
<b>114f</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>	2053 <sup>g</sup>	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>
<b>114g</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )	51	282	165	1612 <sup>g</sup>	32	6	10	- <sup>e</sup>
<b>114h</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )	7,28	24	19,42	2010 <sup>g</sup>	276	82	19	15/14
<b>Y = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub></b>									
<b>115e</b>	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )	5,94	7,46	6,87	25127 <sup>g</sup>	4230	3368	3657	60/27
<b>115f</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>	2699 <sup>g</sup>	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>
<b>115g</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )	8,92	81	47	2598 <sup>g</sup>	291	32	55	- <sup>e</sup>
<b>115h</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )	43	79	68	23472 <sup>g</sup>	550	297	342	22/16
<b>MFQ</b> <sup>d</sup>		21	6,30	54	- <sup>e</sup>	-	-	-	-
<b>CQ</b> <sup>d</sup>		14,6	558	201	- <sup>e</sup>	-	-	-	-

<sup>a</sup>CQS i MFQ umereno osetljivi afrički D6 *P. f.* soj. <sup>b</sup>CQR i MFQS *P. f.* W2 klon (Indochina). <sup>c</sup>Multirezistentni tajlandski *P. f.* C235 soj. <sup>d</sup>Kontrolna jedinjenja. <sup>e</sup>Nije određivano. <sup>f</sup>Jedinjenja testirana na RAW 264.7 ćelijsku liniju. <sup>g</sup>Jedinjenja testirana na HepG2 ćelijsku liniju. <sup>h</sup>SI (indeks selektivnosti) = *in vitro* citotoksičnost (nM) / *in vitro* *P. falciparum* (nM). <sup>i</sup>Mikrozomi iz jetre miša. <sup>j</sup>Mikrozomi iz jetre čoveka.



**Slika 47.** Korelacija strukture i antimalarijske aktivnosti. Uticaj zamene metil-adamantanskog fragmenta 1-etiladamantanskim kod aminohinolinskih derivata normalnog niza.

Nadalje, histogram na slici 48 prikazuje efekat koji na antimalarijsku aktivnost aminohinolina ima zamena normalnog diaminoalkil-niza račvastim (poređenjem odgovarajućih  $\text{C}(\alpha')$ -H i  $\text{C}(\alpha')$ -Me/Et) parova: **106e i 114a**, **106h i 114b**, **106g i 114c**, **107e i 115a**, **107h i 115b**, **107g i 115c**).



**Slika 48.** Korelacija strukture i antimalarijske aktivnosti. Uticaj zamene normalnog linkera račvastim, pri čemu se mesto grananja nalazi na ugljeniku do baznog azota.

Uvođenje metil-grupe kod derivata diaminoetil-serije jedinjenja ( $n=1$ ) dovelo je do povećanja antimalarijske aktivnosti sa izuzetkom jedinjenja **114e** prema W2 soju ispoljava nešto nižu aktivnost u odnosu na analog normalnog niza **106a**, dok je kod

derivata diaminobutil-serije (n=3) imalo podeljen efekat: kod metiladamantanskog derivata (**114g**, m=1) došlo je do porasta, a kod etiladamantanskog derivata (**115g**, m=2) do pada antimalarijske aktivnosti prema sva tri soja parazita. Prisustvo voluminoznije etil-grupe kod derivata sa diaminopropilidenskim premostnim nizom (n=2) dovelo je u oba slučaja do pada antimalarijske aktivnosti (poređenje odgovarajućih parova: **114h** i **106b**, **115h** i **107b**; slika 48).

Najaktivniji derivati ove grupe jedinjenja, pri *in vitro* uslovima su edilendiaminski aminohinolini **114e** i **115e**. Prema CQS soju D6 ova jedinjenja pokazuju aktivnosti koje su sedam odnosno dva puta veće od aktivnosti CQ (**1**). Rezultati testa *in vitro* citotoksičnosti (tabela 6) pokazuju da jedinjenja **114e** i **115e** pored visoke aktivnosti ujedno poseduju i najviši indeks selektivnosti kao posledicu niske citotoksičnosti (**114e**:  $IC_{50} = \sim 3800$  nM i **115e**:  $IC_{50} = \sim 25200$  nM).

Na žalost, metaboličke studije ukazale su na metaboličku nestabilnost metiladamantanskog derivata **114e** ( $t_{1/2} = 10$  min, u mikrozomalnoj suspenziji miša, a u mikrozomalnoj suspenziji čoveka  $t_{1/2} = 13$  min), pa i pored dobre antimalarijske aktivnosti i visokog indeksa selektivnosti jedinjenje nije pogodan kandidat za dalje *in vivo* testove.

Etiladamantanski analog, jedinjenje **115e** se pokazalo kao znatno stabilnije, pa je pored umerene metaboličke stabilnosti u mikrozomalnoj suspenziji miša ( $t_{1/2} = 27$  min), a usled dobre metaboličke stabilnosti u mikrozomalnoj suspenziji čoveka ( $t_{1/2} = 60$  min) u kombinaciji sa dobrom inhibitornom aktivnošću i niskom *in vitro* toksičnošću ( $IC_{50} = 25127$  nM;<sup>xviii</sup>  $SI^{xix} > 4000$ ) odabrano za *in vivo* test.

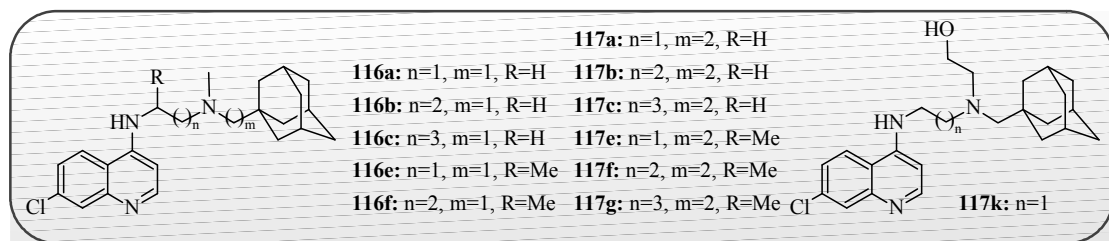
#### N-metilovani adamantanski aminohinolini

N-metilovani derivati **116-f** i **117a-g** (shema 8, slika 49) sintetisani su kako bi se ispitaio uticaj povećanja lipofilnosti (usled metilovanja baznog azota bočnog niza) na antimalarijsku aktivnost. S druge strane, kako je iz literaturnih podataka poznato da metabolit CQ (**1**), N-2-etilhidroksihlorokin (**HCO**) poseduje istu inhibitornu aktivnost, a manju toksičnost u odnosu na CQ (**1**),<sup>214</sup> jedinjenje **117k** je sintetisano u želji da se

<sup>xviii</sup> *In vitro* citotoksičnost na HepG2 (humane ćelije jetre).

<sup>xix</sup> SI (indeks selektivnosti) = *in vitro* citotoksičnost (nM) / *in vitro* *P. falciparum* (nM).

ispita kako će se uvođenje hidroksietil-grupe na terminalani azot odraziti na antimalarijsku aktivnost adamantanskih derivata.

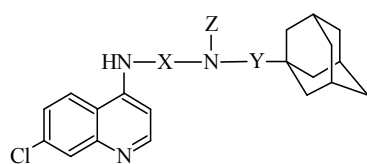


Slika 49

*In vitro* antimalarijska aktivnost svih sintetisanih derivata određena je prema D6, W2 i C235 sojevima *P. falciparum*. Dobijene vrednosti prikazane su u tabeli 7. Od 12 sintetisanih derivata čak 9 poseduje bolju inhibitornu aktivnost ( $IC_{50}$ ) prema CQS soju D6 u odnosu na CQ (**1**), a jedanaest derivata je aktivnije prema multirezistentnom C235 u poređenju sa MFQ (**14**) i CQ (**1**). U isto vreme jedno jedinjenje **116f** prema MFQS klonu W2 pokazuje bolju aktivnost ( $IC_{90}$ ) u odnosu na MFQ (**14**).

Poređenjem *in vitro* antimalarijske aktivnosti *N*-metilovanih adamantanskih derivata normalnog niza sa aktivnostima njima odgovarajućih nemetilovanih analoga uočava se da uvođenjem metil-grupe dolazi do značajnog smanjenja aktivnosti prema sva tri soja plazmodijuma (pozitivne vrednosti  $\Delta\log(IC_{50})$ ), pri čemu je veći pad aktivnosti zabeležen kod derivata metiladamantanske serije jedinjenja ( $m=2$ ) (poređenjem odgovarajućih parova: **106a** i **116a**, **106b** i **116b**, **106c** i **116c**, slika 50).

Metilovanje baznog azota adamantanskih derivata račvastog niza, takođe dovodi do pada antimalarijske aktivnosti (pozitivne vrednosti  $\Delta\log(IC_{50})$ ; slika 51). Izuzetak čini jedinjenje **116f** koje prema sva tri soja pokazuje aktivnosti koje su nešto veće od aktivnosti odgovarajućeg analognog derivata **106f**. Jedinjenje **116f** je ujedno i najaktivniji derivat *N*-metilovane serije. Na žalost, metaboličke studije vršene u okviru ove grupe jedinjenja ukazuju da je derivat metabolički nestabilan i da brzo podleže metaboličkim transformacijama, pa i pored dobre antimalarijske aktivnosti nije pogodan kandidat za *in vivo* test (tabela 7).

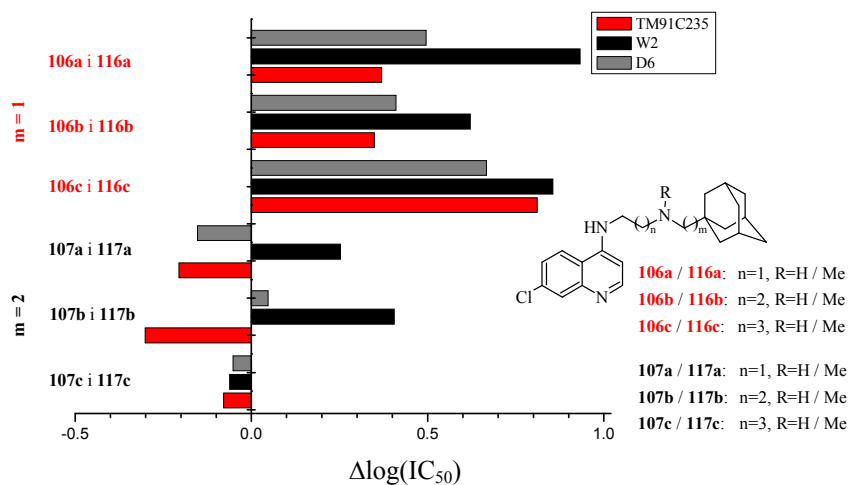


**Tabela 7.** Vrednosti *in vitro* antimalarijske aktivnosti aminohinolina **116a-c**, **116e-f**, **117a-c**, **117e-g** i **117k** prema D6,<sup>a</sup> W2<sup>b</sup> i C235<sup>c</sup> sojevima *P. falciparum*.

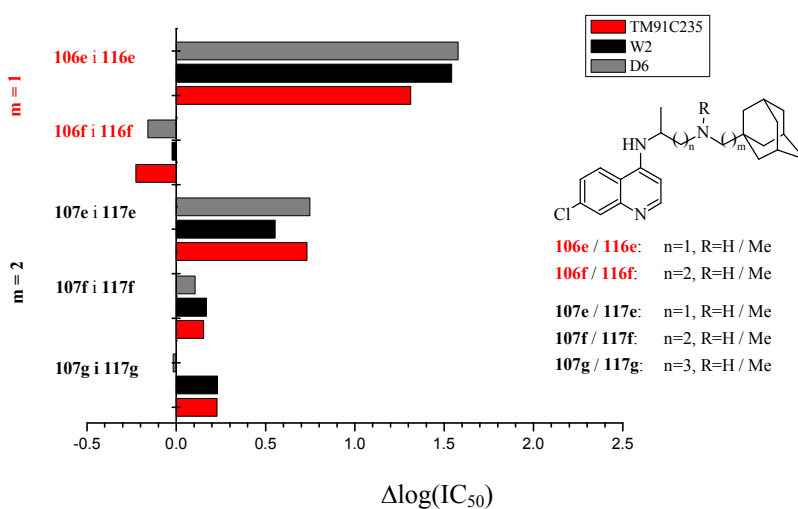
Jed.	X	Y	IC <sub>50</sub> (nM)			IC <sub>90</sub> (nM)			t <sub>1/2</sub> (min) MLM/HLM <sup>f</sup>
			D6	W2	C235	D6	W2	C235	
<b>Z = CH<sub>3</sub></b>									
<b>116a</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	13,34	72	20	19,17	154	45	10/<10
<b>116b</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	9,85	51	16,50	14,20	63	41	<10/10
<b>116c</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	21	178	44	28	211	77	11/8
<b>116e</b>	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )	CH <sub>2</sub>	20	88	25	32	138	59	- <sup>e</sup>
<b>116f</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )	CH <sub>2</sub>	6,72	9,66	5,66	7,18	13,67	7,39	16/19
<b>117a</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	6,04	28	11,06	10,06	52	40	10/10
<b>117b</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	12,75	86	21	24	122	68	- <sup>e</sup>
<b>117c</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	5,60	46	17,21	10,22	65	32	- <sup>e</sup>
<b>117e</b>	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	4,26	14,53	7,93	8,72	25	28	- <sup>e</sup>
<b>117f</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	15,94	19,87	18,84	26	32	35	23/60
<b>117g</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	4,54	11,36	9,09	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>
<b>Z = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH</b>									
<b>117k</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	10,14	67	62	16,07	192	220	-
<b>MFQ<sup>d</sup></b>			21	6,30	54	44	19,14	158	-
<b>CQ<sup>d</sup></b>			14,6	558	201	19,92	736	471	-

<sup>a</sup>CQS i MFQ umereno osetljivi afrički D6 *P. f.* soj. <sup>b</sup>CQR i MFQS *P. f.* W2 klon (Indochina). <sup>c</sup>Multirezistentni tajlandski *P. f.* C235 soj. <sup>d</sup>Kontrolna jedinjenja. <sup>e</sup>Nije određivano. <sup>f</sup>Mikrozomi iz jetre miša. <sup>g</sup>Mikrozomi iz jetre čoveka.

Poređenjem antimalarijske aktivnosti aminohinolina **117k** sa aktivnošću njegovog prekursora **106a** može se uočiti da uvođenje etilhidroksi-grupe na terminalni azot takođe dovodi do značajnog pada aktivnosti. Nedovoljna aktivnost **117k** mogla bi se pripisati i sternom nagomilavanju i znatno povećanoj polarnosti jedinjenja.



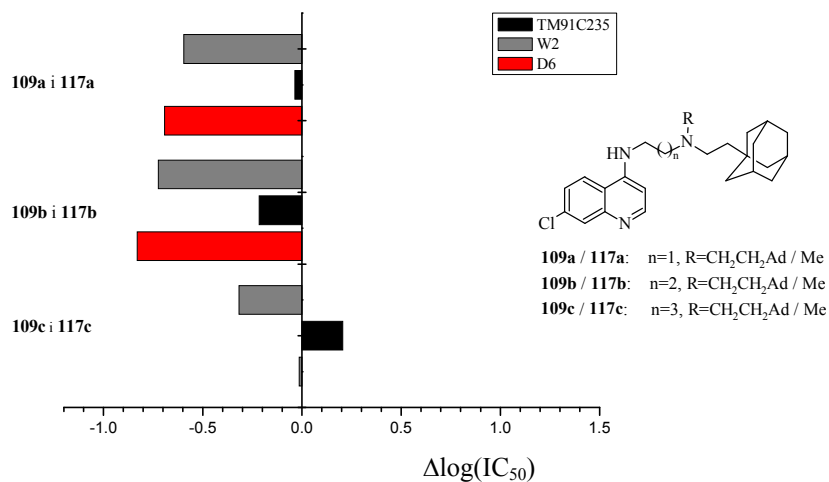
**Slika 50.** Korelacija strukture i antimalarijske aktivnosti. Uticaj *N*-metilovanja adamantanskih aminohinolinskih derivata koji poseduju normalni niz.



**Slika 51.** Korelacija strukture i antimalarijske aktivnosti. Uticaj *N*-metilovanja adamantanskih aminohinolinskih derivata sa račvastim nizom.

Takođe, poređenjem *in vitro* antimalarijske aktivnosti *N*-metilovanih adamantanskih derivata normalnog niza etiladamantanske serije jedinjenja i ranije sintetisanih *N*-di-etiladamantanskih analoga (poređenjem odgovarajućih parova: *N*-( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ad}$ )<sub>2</sub> i *N*-Me( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ad}$ ) parova: 109a i 117a, 109b i 117b, 109c i 117c, slika 52) uočava se da prisustvo *N*-metil-grupe dovodi do manjeg pada antimalarijske

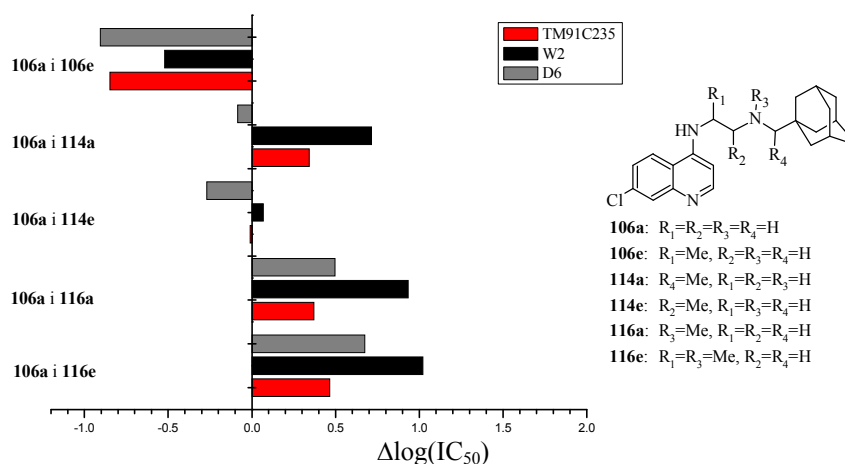
aktivnosti u odnosu na prisustvo dodatne voluminoznije i lipofilnije etiladamantil-grupe (*N*-metil-derivati imaju višu aktivnost; negativne vrednosti  $\Delta\log(\text{IC}_{50})$ ).



**Slika 52.** Korelacija strukture i antimalarijske aktivnosti. Uticaj zamene *N*-etiladamantil *N*-metil-grupom kod aminohinolinskih derivata normalnog niza etiladamantanske serije jedinjenja.

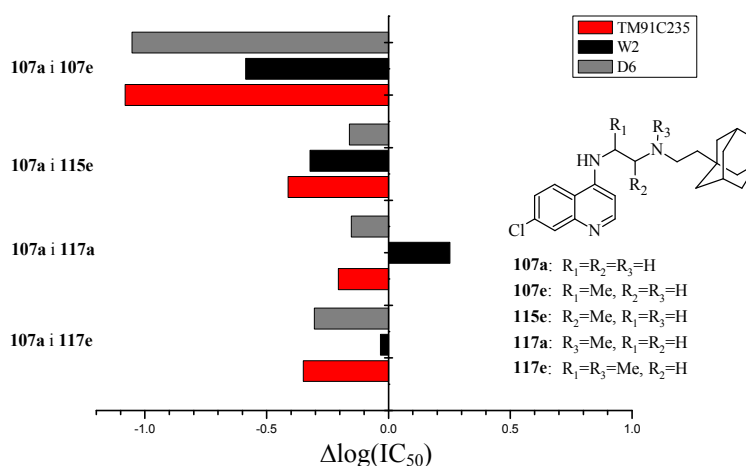
Histogrami na slici 53 i slici 54 pokazuju kako se različite transformacije izvršene na premostnom nizu odražavaju na *in vitro* antimalarijsku aktivnost. Na slici 53 prikazane su korelacije između etilendiaminskog aminohinolina **106a** ( $m=1$ ;  $R_1=R_2=R_3=R_4=H$ ) i njemu odgovarajućih analoga, kod kojih se supstituentna metil-grupa nalazi na različitim položajima *N*-C( $\alpha$ )-C( $\alpha'$ )-*N*-C( $\alpha''$ ) fragmenta. Vršeno je poređenje odgovarajućih parova **106a** i **106e** (Me-C( $\alpha$ )), **106a** i **114a** (Me-C( $\alpha'$ )), **106a** i **114e** (Me-C( $\alpha''$ )), **106a** i **116a** (*N*-Me), **106a** i **116e** (Me-C( $\alpha$ ), (*N*-Me)).

Kao što se sa slike 53 jasno vidi jedina modifikacija na aminohinolinu **106a** koja je dovela do povećanja antimalarijske aktivnosti prema sva tri soja parazita (negativna vrednost  $\Delta\log(\text{IC}_{50})$ ) je uvođenje metil-grupe u susedstvo hinolinskog jezgra (Me-C( $\alpha$ ); **106e**). Sve ostale modifikacije dovele su do smanjenja antimalarijske aktivnosti. Izuzetak čine derivati **114a** i **114e** koji prema CQS soju D6 pokazuju nešto bolju aktivnost u odnosu na polazno jedinjenje **106a**.



**Slika 53.** Korelacija strukture i antimalarijske aktivnosti aminohinolina normalnog etilendiaminskog niza metiladamantanske serije jedinjenja **106a** i njegovih analoga sa različito supstituisanim  $N-C(\alpha)-C(\alpha')-N-C(\alpha'')$  fragmentom.

S druge strane, sve modifikacije izvršene na  $N-C(\alpha)-C(\alpha')-N-C(\alpha'')$  fragmentu analognog derivata **107a**, 2-etiladamantanske serije jedinjenja dovele su do povećanja aktivnosti (sa izuzetkom  $N$ -metilovanog derivata normalnog niza **117a** koji prema CQR soju W2 pokazuje nešto nižu aktivnost; slika 54), pri čemu je najveći porast aktivnosti kao i kod etiladamantanske serije jedinjenja postignut uvođenjem metil-grupe u susedstvo hinolinskog jezgra ( $Me-C(\alpha)$ ).



**Slika 54.** Korelacija strukture i antimalarijske aktivnosti aminohinolina normalnog etilendiaminskog niza 2-etiladamantanske serije jedinjenja **107a** i njegovih analoga sa različito supstituisanim  $N-C(\alpha)-C(\alpha')-N-C(\alpha'')$  fragmentom.



### In vivo eritrocitna aktivnost

Metabolička stabilnost u kombinaciji sa dobrom antimalarijskom aktivnošću i niskom *in vitro* toksičnošću izdvojila je jedinjenja **106a**, **106f**, **107e**, **107f**, **110g** i **115e** za sledeću fazu, ispitivanje *in vivo* antimalarijske aktivnosti.

Odabrani derivati su podvrgnuti preliminarnom *in vivo* testu toksičnosti. Jedinjenja su primenjivana oralno na zdravim miševima, tokom tri dana uzastopno u dozama od 160 mg/kg/dan (ukupna doza 480 mg/kg). Nakon iskazane toksičnosti jedinjenje **107f** je isključeno iz daljih oglada (primena **107f** dovela je do smrti 3 od 5 zdravih miševa). Interesantno je primetiti da se na osnovu rezultata *in vitro* testova ne može predvideti toksičnost jedinjenja u *in vivo* eksperimentima. Naime, propilendiaminski aminohinolin **107f** je pokazao nisku *in vitro* toksičnosti, ali se u eksperimentima na miševima pokazao kao toksičan. Pod istim uslovima *in vivo* testa preostali derivati nisu iskazali toksičan efekat (maksimalna tolerantna doza (MTD) aminohinolina **106f**, **107e**, **107g** i **115e** veća je od 480 mg/kg) i samim tim su ušli u narednu fazu ispitivanja: određivanje *in vivo* antimalarijske aktivnosti prema ranije opisanoj metodi, modifikovanim Thompson-ovim testom.<sup>215</sup>

U eksperimentima su korišćene grupe od pet miševa. Miševi su inficirani inokulacijom KBG 173 klonom *P. berghei*. Testirana jedinjenja su primenjena oralno 3., 4. i 5. dana posle inokulacije (p.i.) (3. dana nakon inokulacije, kod svih miševa je utvrđen nivo parazitemije u opsegu 0,002-1,8%). Stanje miševa kontrolisano je tokom 30 dana. Kod miševa kontrolne grupe koji nisu tretirani jedinjenjima, 6. dana posle inokulacije zabeležen je prosečni nivo parazitemije od 46%. Smrt je kod ovih miševa nastupila između 6. i 7. dana. Živi miševi kod kojih parazitemija nije detektovana 31. dana smatraju se izlečenim. Dobijeni rezultati su prikazani u tabeli 8.

Najbolju *in vivo* aktivnost pokazuje derivat **106f**. Analize krvi vršene tokom 31 dana nakon oralne primene jedinjenja u dozama od 160 i 80 mg/kg/dan, kod svih tretiranih miševa pokazale su odsustvo parazita, a s obzirom na to da su miševi živi 31. dana, bez prisustva parazitemije, smatraju se izlečenim.

Primenom u nižim dozama od 40-10 mg/kg/dan jedinjenje ne dovodi do izlečenja, ali dvostruko produžava život inficiranim miševima (prosečno vreme preživljavanja je između 13 i 17 dana). Takođe, analize krvi miševa, vršene 7. dana

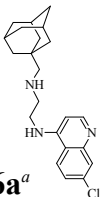
posle inokulacije, nakon primene **106f** u dozama od 40 i 20 mg/kg/dan i 10. dana nakon primene jedinjenja u dozi od 40 mg/kg/dan dale su negativan rezultat na prisustvo parazita, što znači da je nivo parazitemije bio ispod nivoa detekcije, ali ipak dovoljan da dođe do povraćaja oboljenja.

Jedinjenje **107e** je pokazalo nešto lošiju *in vivo* aktivnost. Oralnom primenom **107e** u dozi od 160 mg/kg/dan dva miša su izlečena, a preostalim miševima je trostruko produžen život (tri preostala miša su uginula u periodu između 24. i 28. dana.), pri čemu su analize krvi vršene 6. dana nakon inokulacije pokazale smanjenje parazitemije ispod nivoa detekcije.

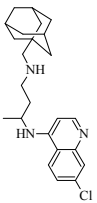
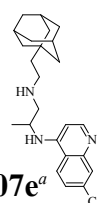
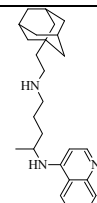
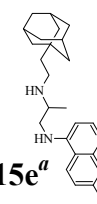
Lošiju *in vivo* aktivnost pokazao je i aminohinolin **107g**, čijom oralnom primenom u dozi od 160 mg/kg/dan nije postignuto izlečenje, ali je značajno produžen život inficiranim miševima (inficirani miševi su podlegli infekciji između 17. i 26. dana). Dodatno, analize uzorka krvi vršene 6. dana nakon inokulacije, kod svih testiranih miševa dale su negativan rezultat na prisustvo parazita. Smanjenjem doze sa 160 na 40 mg/kg/dan dovelo je do pada prosečnog vremena preživljavanja sa 21,4 na 13,6 dana.

Prilikom oralne administracije u manjim dozama jedinjenje **106a** pokazuje veću aktivnost u odnosu na jedinjenje **106f**. U eksperimentu u kom je primenjeno jedinjenje **106a** u dozi od 40 mg/kg/dan preživela su dva od pet testiranih miševa. Kod preživelih miševa uočeno je prisustvo parazita 31. dana, a nekropsijom su utvrđena oštećenja mozga i jetre prouzrokovana malarijom. Smrt kod preostalih inficiranih miševa nastupila je između 16. i 24. dana.

**Tabela 8.** Vrednosti *in vivo* antimalarijske aktivnosti aminohinolina **106a**, **106f**, **107e**, **107g** i **115e**.<sup>xx</sup>

Jed.	mg/kg/dan	Parazitemija	Broj uginulih miševa /dan uginuća	Broj živih miševa na dan 31 / ukupan broj miševa	Vreme preživljavanja (dani)
 <b>106a<sup>a</sup></b>	40	D6: 5 miševa bez parazitemije;	3/15-24	2/5	>21,4

<sup>xx</sup> Određivanje *in vivo* antimalarijske aktivnosti vršeno je na Odeljenju za parazitologiju Instituta za medicinska istraživanja u Beogradu i u Walter Reed Army Institute of Research (WRAIR), Silver Spring, SAD.

 <b>106<sup>f</sup></b>	160	D3: 5 miševa 0,7-1,2%; D7→D31 5 miševa bez paraziternije		5/5	>31
	80	D3: 5 miševa 0,4-0,5%; D7→D31 5 miševa bez paraziternije		5/5	>31
	40	D3: 5 miševa 0,3-2,4%; D7: 5 miševa bez paraziternije; D10: 5 miševa bez paraziternije; D14: 5 miševa 0,2-1,2%; D17: 2 miša 2,1-4,6%	1/16, 2/17, 2/18	0/5	17,2
	20	D3: 4 miša 0,5-3,5%; D7: 4 miša bez paraziternije; D10: 4 miša 0,2-0,4%; D14: 2 miša 1-3,9%; D17: 1 miš 3,5%	2/14, 1/15, 1/18	0/4	15,2
	10	D3: 5 miševa 0,4-1,6%; D7: 5 miševa 0,18-0,5%; D10: 5 miševa 1,6-8,9%	1/11, 3/13, 1/15	0/5	13
 <b>107<sup>e</sup></b>	160	D6: 5 miševa bez paraziternije; D24: 3 miša 2,7-9,6%; D28: 1 miš 67,4 %; D31: 2 miša bez paraziternije	2/24, 1/28	2/5	>27,6
	40	D7→D31: 0,4-52,3%	1/12, 4/14	0/5	13,6
 <b>107<sup>g</sup></b>	160	D6: 5 miševa bez paraziternije; D14: 4 mišev bez paraziternije; D17: 1 miš bez paraziternije;	1/17, 1/19, 1/21, 1/24, 1/26	0/5	21,4
	40	D7→D31: 0,4-52,3%	1/12, 4/14	0/5	13,6
 <b>115<sup>e</sup></b>	80	D3: 3 miša 0,4-0,5%; D6: 3 miša bez paraziternije; D10: 2 miša bez paraziternije, 1 miš 0,2% D14: 3 miša 1,6-3,6%;	1/14, 1/15, 1/17	2 <sup>b</sup> /5	15,3
	160	D3: 3 miša 0,4-0,9%; D6→D31: pet miševa bez paraziternije		5/5	>31
<b>CQ</b>	80	D3: 3 miša 0,5-0,9%; D5→D10: pet miševa bez paraziternije; D14: 3 miša bez paraziternije, 2 miša 0,2% D21: 3 miša bez paraziternije,	1/17, 1/18	3/5	25,6
	0	kontrolna grupa miševi su uginuli između 6. i 7. dana			

<sup>a</sup>Jedinjenja se primenjuju oralno kao suspenzija koja sadrži 0,5% hidroksietil-celuloze i 0,1% Tween 80 jednom. <sup>b</sup>Dva miša su preživela bez pozitivnog nalaza na paraziterniju ali, usled nedostatka potvrde da je razmaz kod datih miševa bio pozitivan pre terapije miševi su isključeni iz razmatranja eksperimenta.

Primenom jedinjenja **115e** u dozi od 80 mg/kg/dan postiže se prosečno vreme preživljavanja od 15,3 dana, pri čemu su analize uzoraka krvi miševa vršene 7. dana nakon inokulacije dale negativan rezultat na prisustvo parazita. Povraćaj parazitemije kod jednog miša zabeležen je 10., a kod preostala dva miša 14. dana.

Toksičan efekat ispitivanih jedinjenja nije zabeležen ni pri jednoj primenjenoj dozi. Svi neizlečeni miševi su uginuli od malarije.

### **In vitro egzoeritrocitna aktivnost (aktivnost u fazi jetre)**

Neprekidan razvoj otpornosti *P. falciparum* prema postojećim lekovima stvara potrebu za pronalaženjem novih jedinjenja koja su aktivna na različite forme plazmodijuma i koja inhibiranjem različitih razvojnih faza parazita doprinose odlaganju pojave rezistencije. U proteklih nekoliko godina poseban akcenat je stavljen na razvoj novih hemotipova (poput (+)-SJ733,<sup>216</sup> imidazopirazina,<sup>217</sup> hinolon-3-diariletara,<sup>218</sup> flavona,<sup>219</sup> 3,5-bis(benziliden)-4-piperidona,<sup>220</sup> imidazopirazina,<sup>221</sup> hinolin-4(1*H*)-imina,<sup>222</sup> primakin-hlorokin hibrida,<sup>223</sup> tienopirimidinona,<sup>224</sup> ketotifena i norketotifena<sup>225</sup>) koji aktivnost istovremeno iskazuju i u eritrocitnoj i egzo-eritrocitnoj fazi. S obzirom na to da infekcija može započeti sa 10 parazita, koji se u jetri umnože i do hiljadu puta, a čiji broj dostiže  $10^{12}$  u eritrocitnoj fazi,<sup>226</sup> prednost lekova koji deluju u fazi jetre je višestruka: sprečava se razvoj infekcije i bolest se zaustavlja u asimptomatskoj fazi. S druge strane, delovanjem u fazi koju karakteriše prisustvo manjeg broja parazita smanjuje se mogućnost razvoja rezistencije tokom vremena (ova jedinjenja predstavljaju bolju opciju za iskorenjivanje malarije).

Kako danas veliki izazov predstavlja sinteza jedinjenja koja deluju na obe faze ciklusa parazita (eritrocitnu i egzo-eritrocitnu fazu) u nastavku istraživanja ispitivana je *in vitro* inhibitorna aktivnost najaktivnijeg derivata račvaste serije (**106f**) i njegovog etiladamantanskog analoga (**107f**) u fazi jetre. Za određivanje aktivnosti korišćena je metoda bioluminiscentne kvantifikacije.<sup>227</sup>

Tokom jednog sata Huh7<sup>xxi</sup> ćelije se inkubiraju sa testiranim jedinjenjem, nakon čega se inokulacije luciferazaekspimirajućim *P. berghei*<sup>xxii</sup> ANKA sporozoitima<sup>xxiii</sup> koji su izolovani iz pljuvačnih žlezda komaraca roda *Anopheles*, 21-28 dana od infekcije. Posle 24 h, medijum u kome se nalaze Huh7 ćelije zameni se svežim koji sadrži testirano jedinjenje u željenoj koncentraciji. Toksičnost jedinjenja se određuje AlamarBlue testom<sup>xxiv</sup> 48 h od infekcije, nakon čega se ćelije liziraju, ćelijskom lizatu dodaje luciferaza, a inhibitorna aktivnost jedinjenja dobija se merenjem intenziteta luminiscencije.

Na slici 55 prikazana je *in vitro* inhibitorna aktivnost (nivo infekcija dat je u relativnim jedinicama luminiscencije (RLU), barovi) i toksičnost jedinjenja **106f** i **107f** prema Huh7 ćelijama (nivo rasta zasejanih ćelija (populacija) dat je u relativnim fluorescentnim jedinicama (RFU), krugovi) koje su određene pri različitim koncentracijama (0,1-10  $\mu$ M). U ogledu je jedini odobreni lek za lečenje plazmodijuma u fazi jetre, primakin (PQ, **9**), korišćen kao pozitivna kontrola,<sup>228</sup> dok je DMSO uzet kao slepa proba.

Analizom rezultata prikazanih na slici 55 zapaža se da jedinjenja **106f** i **107f** pri koncentraciji od 5  $\mu$ M pokazuju značajnu inhibitornu aktivnost, smanjujući nivo parazitemije u fazi jetre na 0,1% odnosno 9%. Pri nižim koncentracijama aktivnost jedinjenja se smanjuje pri čemu metiladamantanski derivat (**106f**) pokazuje bolji “dose-response” (kod jedinjenja **106f** uočeno je ravnomernija zavisnost određene inhibitorne aktivnosti od primenjene koncentracije jedinjenja) i pri koncentraciji od 2,5  $\mu$ M znatno je aktivniji od svog etiladamantanskog homologa (**106f** smanjuje parazitemiju na 2%, a **107f** na 63%).

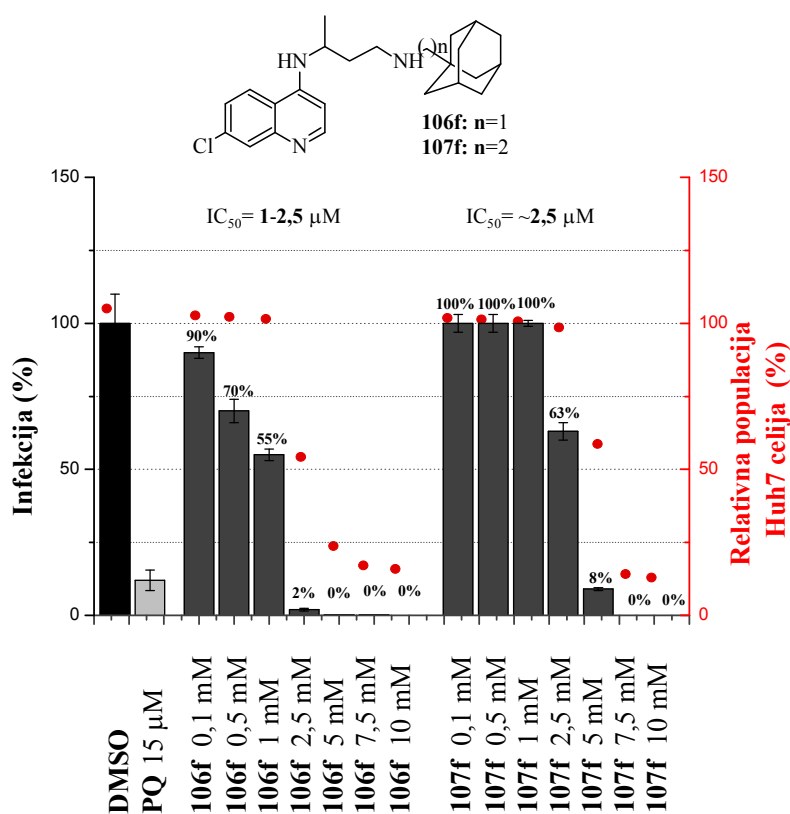
---

<sup>xxi</sup> Huh7-ćelijska linija humanog hepatoma.

<sup>xxii</sup> Vrsta malarijskog parazita koji napada glodare.

<sup>xxiii</sup> Ćelijske linije: 676m1c11 i 259cL2.

<sup>xxiv</sup> Oksido-redukcioni indikator koji fluorescira i menja boje kao odgovor na hemijsku reakciju medijuma koja je posledica rasta ćelija.



**Slika 55.** *In vitro* inhibitorna aktivnost jedinjenja **106f** i **107f** prema *P. berghei* u fazi jetre.

Treba istaći i da sintetisani derivati poseduju značajno niže  $IC_{50}$  vrednosti (**106f**:  $IC_{50} = 1-2,5 \mu M$ ; **107f**:  $IC_{50} = 2,5-5 \mu M$ ) u odnosu na **CQ** ( $IC_{50} = 9 \mu M$ ),<sup>229</sup> kao i da pri višim koncentracijama (10  $\mu M$ ) jedinjenja pokazuju veću aktivnost od **PQ** (**9**), ali nažalost, u isto vreme iskazuju i veću toksičnost.

U prethodnom delu doktorske teze prikazana je sinteza aminohinolinskih derivata kod kojih su adamantanski fragmenti preko različitih diaminskih premostnih nizova povezani sa hinolinskim jezgrom.

Na osnovu dobijenih vrednosti *in vitro* antimalarijske inhibitorne aktivnosti derivata sa normalnim kao i derivata sa račvastim diaminoalkil-nizom može se zaključiti da uvođenje adamantanskog fragmenta povoljno utiče na aktivnost sintetisanih derivata. Znatno izraženija *in vitro* antimalarijska aktivnost adamantanskih aminohinolina prema CQR soju *P. falciparum* W2 u poređenju sa **CQ** (**1**) ukazuje na neprepoznavanje 4-amino-7-hlorhinolinskog fragmenta od strane mutirajućeg transportera (PfCRT) što može dovesti do povećanja koncentracije jedinjenja u parazitu.

Najviša *in vitro* antimalarijska aktivnost i najveća metabolička stabilnost zabeležena je u seriji adamantanskih aminohinolina sa račvastim diaminoalkil-nizom, kod derivata sa metil-grupom na  $\alpha$ -ugljenikovom atomu premostnog  $N-C(\alpha)-C(\alpha')-N-C(\alpha'')$  niza. Uvođenje etil-grupe na  $\alpha$ -ugljenikov atom ( $C(\alpha)$ -Et), pomeranje mesta račvanja iz položaja u kojem je bliža hinolinskom jezgru ( $C(\alpha)$ -Me) u položaj do adamantanskog fragmenta ( $C(\alpha')$ -Me) kao i uvođenje račvastog adamantanskog fragmenta ( $C(\alpha'')$ -Me) dovodi do smanjenja inhibitorne aktivnosti i pada metaboličke stabilnosti.

Usled izražene *in vitro* antimalarijske aktivnosti, niske citotoksičnosti na ćelijske linije makrofaga pacova (SI = 300-25.000) i metaboličke stabilnosti, pet derivata (**106a**, **106f**, **107e**, **107g** i **115e**) je odabrano za *in vivo* testiranje. Oralnom primenom najbolje rezultate pokazalo je jedinjenje **106f**. Minimalna kurativna doza (MCD) jedinjenja **106f** je 80 mg/kg/dan, pri čemu je minimalna aktivna doza (MAD) 10 mg/kg/dan. Važno je napomenuti i da tokom testiranja nisu uočeni toksični efekti jedinjenja ni pri jednoj od primenjenih doza kao i da je ukupna doza jedinjenja od 480 mg/kg (primenjena kontinuirano tokom tri dana) netoksična za ispitivane miševe.

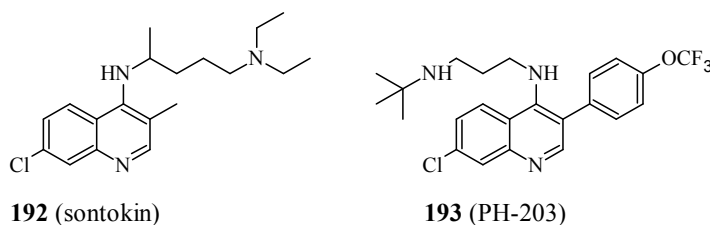
Istovremeno, jedinjenje **106f** pored eritrocitne, ispoljava aktivnost i u egzoeritrocitnoj razvojnoj fazi parazita i po našem saznanju predstavlja prvi aminohinolinski derivat kod koga je uočena antimalarijska aktivnost u fazi jetre. U uslovima *in vitro* eksperimenta pri koncentraciji od 5  $\mu$ M, odnosno 2,5  $\mu$ M, jedinjenje **109f** smanjuje nivo parazitemije na 0,1% odnosno 2%.

### 3.2.3. Amino-adamantanski derivati sa različito supstituisanim hinolinskim jezgrom

U nastavku istraživanja u okviru ove doktorske teze ispitan je uticaj promene elektronske gustine aminohinolinskog jezgra na antimalarijsku aktivnost. Dok je efekat različitih supstituenata u položaju C(5), C(6) i C(7) aminohinolinskog jezgra (B prsten) dobro ispitan,<sup>230</sup> u literaturi je opisan mali broj derivata kod kojih je vršena modifikacija na hinolinskom prstenu A uz ispitivanje njihove antimalarijske aktivnosti.<sup>231, 232</sup>

Od malobrojnih sintetisanih jedinjenja izdvaja se sontokin (**192**, slika 56), analog CQ (**1**) koji u položaju C(3) poseduje metil-grupu. Ovaj derivat je razvijan

paralelno sa CQ (**1**), ali je zbog visoke toksičnosti svojevremeno odbačen.<sup>233</sup> Pretpostavlja se da je toksičnost **192** posledica promene elektronske gustine na hinolinskom jezgru usled uvođenja elektron-donorske grupe na piridinski prsten. Nakon što je Poe ustanovio da sontokin (**192**) poseduje umerenu aktivnost prema CQR soju *P. falciparum*, u cilju optimizacije strukture i dobijanja jedinjenja bolje aktivnosti i niže toksičnosti sintetisana je serija farmakina (derivati sa različitim alkil- i aril-supstuentima u C(3) i *N*-alkilamino bočnim nizovima).<sup>234</sup> Od sintetisanih derivata najbolju aktivnost iskazuje farmakin 203 (PH-203 (**193**), slika 56) derivat koji prema multirezistentnim sojevima pokazuje nanomolarnu *in vitro* aktivnost ( $IC_{50}$  (D6) = 0,9 nM).



Slika 56

U literaturi su opisani samo hinolinski derivati koji za supstituente u položaju C(3) imaju induktivno elektron-privlačne voluminozne grupe poput: Cl, Br, I.<sup>235, 236</sup> (I-C(3) analog CQ (**1**), jedinjenje 3-I-CQ, prema CQS (3D7 i D10) i CQR (Dd2 i K1) sojevima *P. falciparum* iskazuje desetostruko nižu inhibitornu aktivnost ( $IC_{50}$  = 100-300 nM) u odnosu na CQ (**1**), pri čemu, iskazuje sinergistički efekat sa CQ (**1**) prema CQR sojevima parazita i u *in vitro* eksperimentima pri koncentraciji od 100 nM efikasniji je od verapamila pri najvišoj ispitivanoj koncentraciji od 1000 nM (Dd2 soj:  $IC_{50}$ (CQ) = 199 nM,  $IC_{50}$ (CQ + 100 nM 3-I-CQ) = 64 nM i  $IC_{50}$ (CQ + 1000 nM Vp) = 70 nM)).

Naša želja bila je da ustanovimo kakav će uticaj na antimalarijsku aktivnost imati promena elektronske gustine kao posledica uvođenja atoma F na piridinski prsten hinolinskog jezgra.

Fluor se nametnuo kao logičan izbor zbog svoje sličnosti sa H (ne prouzrokuje sterne smetnje ni promenu lipofilnosti jedinjenja), a usled izražene elektronegativnosti



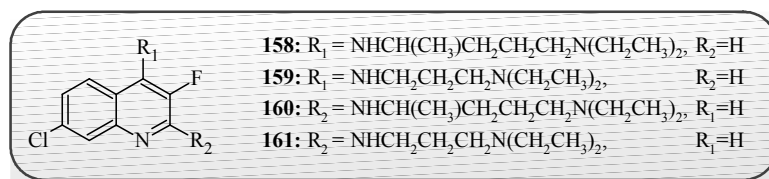
smatrali smo da će njegovo prisustvo značajno uticati na raspored elektronske gustine piridinskog prstena hinolinskog jezgra.

Prvi deo istraživanja imao je za cilj sintezu F-C(3) analoga hlorokina i **AQ-13** (jedinjenja koje je u fazi kliničkog ispitivanja) kao i sintezu F-C(3) analoga najaktivnijih aminohinolina sa adamantanskim nosačem ("carrier"), derivata sa račvastim diaminoalkil-nizom. U tu svrhu sintetisani su hinolinski derivati koji u položaju C(3) sadrže atom fluora.

### In vivo eritrocitna aktivnost

#### F-C(3) analozi hlorokina i AQ13

Ispitivanje efekta uvođenja fluora na hinolinsko jezgro započeto je sintezom F-C(3) analoga poznatih antimalarika F-CQ (**158**) i F-AQ13 (**159**) kao i njima odgovarajućih 2-amino-izomera (**160** i **161**) (shema 25, slika 57).



**Slika 57**

Ispitivana je *in vitro* antimalarijska aktivnost svih sintetisanih derivata prema D6, W2 i C235 sojevima *P. falciparum*. Dobijene vrednosti prikazane su u tabeli 9.

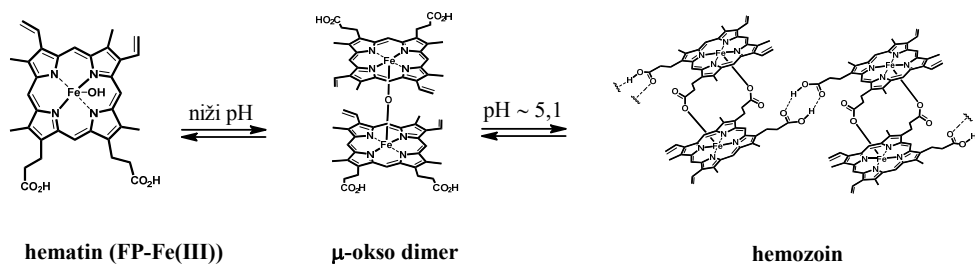
Fluorovani analozi **CQ** i **AQ13** (**158** i **159**) kao i njihovi odgovarajući 2-amino izomeri (**160** i **161**) pokazali su se vrlo slabo aktivnim u *in vitro* uslovima. Najaktivnije jedinjenje ove grupe je F-CQ (**158**), jedinjenje koje prema CQS soju D6 pokazuje aktivnost koja je gotovo 28 puta slabija u odnosu na aktivnost samog CQ (**1**). U isto vreme aktivnost ovog jedinjenje prema CQR soju W2 je približna aktivnosti CQ (**1**), a prema multirezistentnom C235 soju je dvostruko slabija u odnosu na aktivnost CQ (**1**).

**Tabela 9.** Vrednosti *in vitro* antimalarijske aktivnosti aminohinolina **158-161** prema D6,<sup>a</sup> W2<sup>b</sup> i C235<sup>c</sup> *P. falciparum* sojevima i *in vitro* citotoksičnost.

Jed.	IC <sub>50</sub> (nM)			<i>In vitro</i> citotoksičnost IC <sub>50</sub> (nM)	SI (IC <sub>50</sub> ) <sup>f</sup>		
	D6	W2	C235		D6	W2	C235
<b>158</b>	405	565	412	18815	46	33	46
<b>159</b>	1601	1798	1352	34982	22	19,46	26
<b>160</b>	6772	571	3362	18711	2,76	33	5,56
<b>161</b>	800	423	626	30948	39	73	49
<b>MFQ</b> <sup>d</sup>	20,56	6,30	54	- <sup>e</sup>	-	-	-
<b>CQ</b> <sup>d</sup>	14,57	558	201	- <sup>e</sup>	-	-	-

<sup>a</sup>CQS i MFQ umereno osetljivi afrički D6 *P. f.* soj. <sup>b</sup>CQR i MFQS *P. f.* W2 klon (Indochina). <sup>c</sup>Multirezistentni tajlandski *P. f.* C235 soj. <sup>d</sup>Kontrolna jedinjenja. <sup>e</sup>Nije određivano. <sup>f</sup>SI (indeks selektivnosti) = *in vitro* citotoksičnost na HepG2 ćelijsku liniju (nM) / *in vitro* *P. falciparum* (nM).

U eritrocitima domaćina, unutar FV, parazit intenzivno vrši razgradnju hemoglobina i na taj način sebi obezbeđuje slobodne aminokiseline neophodne za rast i razmnožavanje. Tokom procesa razgradnje kao sporedni proizvod oslobađa se hem koji je toksičan za parazit. Da bi sprečio štetno dejstvo hema (feroprotoporfirin IX (FP-Fe(II))), parazit jednim delom vrši njegovu oksidativnu polimerizaciju u hemozoin (malarijski pigment) (slika 58), a jednim delom vrši ne-enzimsku degradaciju hema. Smatra se da CQ (**1**), preko hinolinskog jezgra gradi stabilne  $\pi$ - $\pi$  komplekse sa hematinom ili  $\mu$ -okso dimerima hematina i na taj način sprečava građenje hemozoina i detoksifikaciju parazita.



**Slika 58**

U cilju dobijanja informacija o mogućem mehanizmu dejstva sintetisanih fluorovanih derivata, određivan je stepen inhibicije građenja  $\beta$ -hematina derivata **158-160** i vršeno je poređenje sa stepenom inhibicije nefluorovanih analognih jedinjenja (CQ (**1**) i AQ13 (**2**)).  $\beta$ -Hematin<sup>xxv</sup> je sintetički analog hemozoina<sup>237,238 i 239</sup> koji nastaje zagrevanjem hematina (FP-Fe(III)) u kiseljoj sredini.<sup>240</sup> Za određivanje stepena inhibicije korišćena je procedura koju je opisala Taramelli sa saradnicima.<sup>241</sup> Ranije metode određivanja<sup>242</sup> inhibitorne aktivnosti su pokazale da pH vrednost i koncentracija soli utiču na formiranje sintetičkog  $\beta$ -hematina. Da bi prevazišli ove probleme autori su u metodi određivanja hematin zamenili heminom, a vodeni rastvor NaOH dimetilsulfoksidom.<sup>xxvi</sup>

Na slici 59 prikazan je grafik zavisnosti stepena inhibicije građenja  $\beta$ -hematina i molarnog odnosa hemina i ispitivanih aminohinolina **158-160**, CQ (**1**) i AQ13 (**2**).

Razmatranjem rezultata dobijenih BHIA (*Beta-Hematin Inhibitory Activity*) testovima (tabela 10) može se zapaziti da se fluorovani derivati bolje vezuju za hematin u odnosu na svoje H-izostere. Vezivanje F-CQ (**158**) za hematin u odnosu na CQ (**1**) je neznatno bolje, dok je vezivanje F-AQ13 (**159**) u odnosu na AQ13 (**2**) značajno bolje (**159** poseduje značajno niže IC<sub>50</sub>vrednosti).

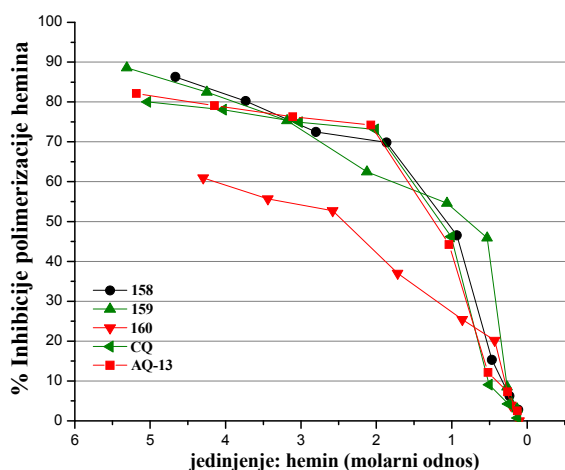
Na osnovu određenih vrednosti stepena inhibicije nastajanja  $\beta$ -hematina i činjenice da postoji zavisnost stepena inhibicije i molarnog odnosa hemina i ispitivanih jedinjenja, može se pretpostaviti da fluorovani derivati imaju sličan mehanizam dejstva kao i CQ (**1**).

---

<sup>xxv</sup>  $\beta$ -Hematin je sintetički hemozoin koji se sastoji od Fe(III) porfirinskih jedinica (Fe(III)-protoporfirin-IX)<sub>2</sub> povezanih u polimer formiranjem veza između atoma gvožđa i kiseonika propanske kiseline.  $\beta$ -Hematin i hemozoin su hemijski (ref. 239, 237) spektroskopski (ref. 240) i kristalografski (ref. 241) identični (hemozoin predstavlja kompleks hematina (FP-Fe(III)) i specifičnih polipeptida koje sintetiše parazit).

<sup>xxvi</sup> U 50  $\mu$ L 16 mM rastvor hemina u DMSO dodat je 80 mM rastvor supstance u DMSO (u dozama od 0,125 do 5 mol ekv u odnosu na hemin) i 100  $\mu$ L ultračiste vode, a zatim je formiranje  $\beta$ -hematina inicirano dodavanjem 200  $\mu$ L 8 M acetatnog pufera (pH 5,2) (ukupna koncentracija jedinjenja u DMSO je 25%). Uzorak je inkubiran 18 h na 37,0  $\pm$  0,1  $^{\circ}$ C, formirani beli talog  $\beta$ -hematina izdvojen centrifugiranjem rastvoren je u 1 mL 0,1 M NaOH. Alikvot od 10  $\mu$ L je prebačen na mikroploču sa 96 ogleđnih mesta i razblažen sa 190  $\mu$ L 0,1 M NaOH (200  $\mu$ L 0,1 M NaOH je korišćeno kao slepa proba). Apsorpcija je merena na 405 nm sa korekcijom na 670 nm. Za izradu kalibracione krive korišćeni su rastvori hemina u 0,1 M NaOH u opsegu C<sub>HE</sub> = (0,4-4,0)  $\times$  10<sup>-5</sup> M.

Takođe, značajno viša inhibitorna aktivnost F-CQ (**158**,  $IC_{50} = 1,07$ ) u odnosu na aktivnost njemu analognog 2-amino-derivata (**160**,  $IC_{50} = 2,43$ ) ukazuje na to da položaj sporednog alkilamino niza značajno utiče na interakcije aminohinolina i hemina.



**Slika 59.** Grafici zavisnosti stepena inhibicije  $\beta$ -hematina i molarne koncentracije hemina i ispitivanih aminohinolina (**158-160**, CQ i AQ13).

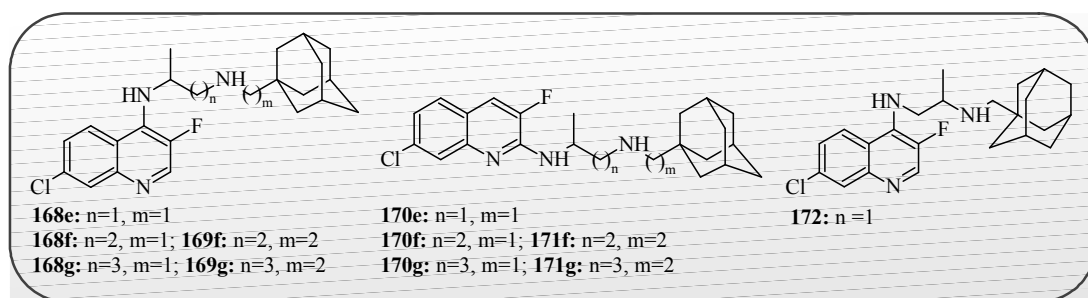
**Tabela 10.** Vrednosti inhibicije građenja  $\beta$ -hematina aminohinolina **158-160**, CQ i AQ13.<sup>a</sup>

Jedinjenje	$IC_{50}$
<b>158</b>	1,07
<b>159</b>	0,78
<b>160</b>	2,42
CQ	1,23
AQ13	1,24

<sup>a</sup> $IC_{50}$  vrednosti predstavljaju molarne ekvivalente jedinjenja u odnosu na hemin, koje vrše inhibiciju građenja  $\beta$ -hematina za 50%.

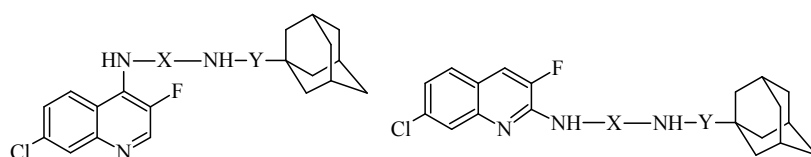
### F-C(3) analozi adamantanskih aminohinolina račvastog niza

U nastavku istraživanja sintetisani su i F-C(3) analozi najaktivnije adamantanske grupe jedinjenja, fluorovani derivati sa račvastim diaminoalkil-nizom ( $N-C(\alpha)-C(\alpha')-N-C(\alpha'')$ ) kod kojih je mesto grananja u neposrednom susedstvu hinolinskog jezgra ( $Me-C(\alpha)$ ). Radi poređenja nakon sinteze 4-amino-derivata sintetisani su i odgovarajući derivati 2-amino-3-fluoradamantanske serije (shema 26 i shema 27, slika 60).



**Slika 60**

U cilju ispitivanja uticaja položaja metil-grupe diaminoalkil-niza na antimalarijsku aktivnost kod adamantanskih 4-amino-3-fluorhinolina sintetisan je derivat **172** sa metil-grupom u poziciji bližoj adamantanskom fragmentu (derivat sa  $N-C(\alpha)-C(\alpha')-N-C(\alpha'')$  diaminoetanskim-nizom kod koga je Me-C( $\alpha'$ )) (shema 28, slika 60). *In vitro* antimalarijska aktivnost svih sintetisanih fluorovanih adamantanskih derivata račvastog niza određena je prema D6, W2 i C235 sojevima *P. falciparum* (tabela 11).



**Tabela 11.** Vrednosti *in vitro* antimalarijske aktivnosti aminohinolina **168e-g**, **169f-g**, **170e-g**, **171-g** i **172** prema sojevima D6,<sup>a</sup> W2<sup>b</sup> i C235<sup>c</sup> sojevima *P. falciparum* i *in vitro* citotoksičnost.

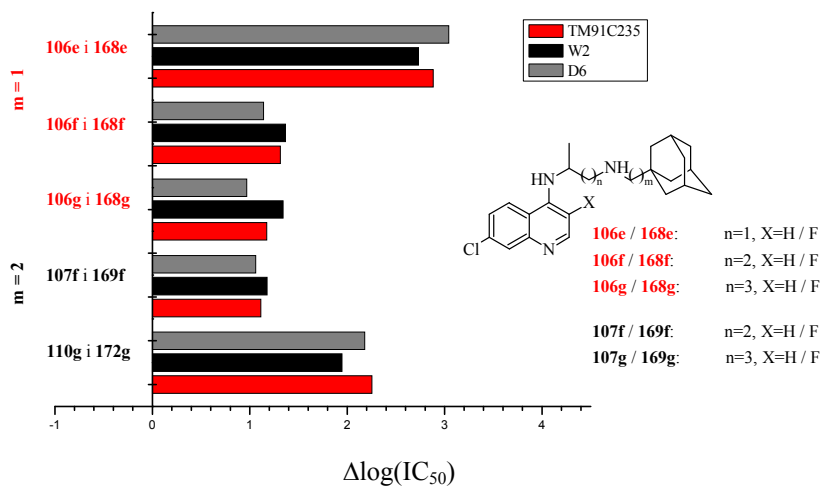
Jed.	X	Y	IC <sub>50</sub> (nM)			<i>In vitro</i> citotoksičnost IC <sub>50</sub> (nM) <sup>e</sup>
			D6	W2	C235	
<b>C(4)-NH</b>						
<b>168e</b>	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	585	1367	948	4252
<b>168f</b>	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	135	238	197	3967
<b>168g</b>	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	198	488	342	3549
<b>172</b>	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )	CH <sub>2</sub>	1261	2269	3082	6436
<b>169f</b>	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	144	202	172	3211
<b>169g</b>	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	751	588	963	2608
<b>C(2)-NH</b>						
<b>170e</b>	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	3192	1577	2919	4048
<b>170f</b>	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	731	950	990	5481
<b>170g</b>	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	288	547	590	3640
<b>171f</b>	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	2821	1884	2763	8930
<b>171g</b>	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	2241	1212	3432	22992
<b>MFQ</b> <sup>d</sup>			21	6,30	54	
<b>CQ</b> <sup>d</sup>			14,57	557	201	

<sup>a</sup>CQS i MFQ umereno osetljivi afrički D6 *P. f.* soj. <sup>b</sup>CQR i MFQS *P. f.* W2 klon (Indochina). <sup>c</sup>Multirezistentni tajlandski *P. f.* C235 soj. <sup>d</sup>Kontrolna jedinjenja. <sup>e</sup>*In vitro* citotoksičnost određena na HepG2 ćelijsku liniju.

Dobijeni rezultati ukazuju na slabo izraženu inhibitornu aktivnost novosintetisanih fluorovanih derivata u eritrocitnoj fazi razvoja *P. falciparuma*.

Poređenjem aktivnosti 4-amino-3-fluorhinolina sa aktivnostima odgovarajućih H-izostera (poređenjem parova: **106e** i **168e**, **106f** i **168f**, **106g** i **168g**, **107f** i **169f**, **107g** i **168g**, slika 61) može se uočiti da uvođenje fluora na piridinsko jezgro dovodi do

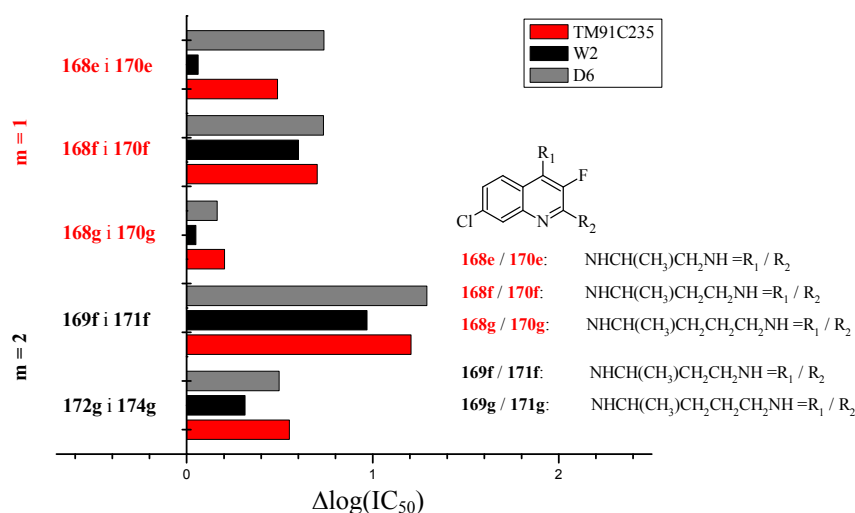
naglog smanjenja *in vitro* antimalarijske aktivnosti (pozitivne vrednosti  $\Delta\log(\text{IC}_{50})$ , slika 61).



**Slika 61.** Korelacija strukture i antimalarijske aktivnosti. Uticaj uvođenja fluora u položaj C(3) hinolinskog jezgra.

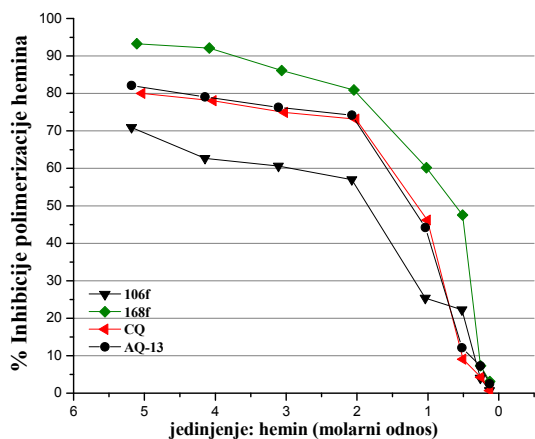
Poređenjem aktivnosti jedinjenja **168e** i **172** može se zaključiti da položaj mesta račvanja na diaminoalkil-nizu ima uticaj na antimalarijsku aktivnost. Pomeranje metil-grupe duž diaminoetanskog  $N\text{-C}(\alpha)\text{-C}(\alpha')\text{-N-C}(\alpha'')$  niza iz pozicije u kojoj je bliža hinolinskom ( $\text{Me-C}(\alpha)$ ) u položaj u kom je bliža adamantanskom fragmentu ( $\text{Me-C}(\alpha')$ ) vodi do značajnog smanjenja inhibitorne aktivnosti. U poređenju sa jedinjenjem **168e** aktivnost jedinjenja **172** je dvostruko manja prema CQS D6 i CQR i MFQS W2 i čak trostruko manja prema multirezistentnom C235 soju.

Pomeranje amino-mosta iz položaja C(4) u C(2) (poređenje aktivnosti odgovarajućih parova: **168e** i **170e**, **168f** i **170f**, **168g** i **170g**, **169f** i **171f**, **169g** i **171g**) dodatno dovodi do smanjenja antimalarijske aktivnosti (pozitivne vrednosti  $\Delta\log(\text{IC}_{50})$ , slika 62).



**Slika 62.** Korelacija strukture i antimalarijske aktivnosti. Uticaj pomeranja amino linkera iz C(4) u C(2) položaj.

Stepen inhibicije građenja  $\beta$ -hematina jedinjenja **168f** (kao fluorovanog analoga, u *in vivo* testovima najaktivnijeg do sada sintetisanog adamantanskog aminohinolina (**106f**, tabela 8)) određen je prema ranije opisanoj proceduri i poređen je sa stepenom inhibicije **106f** kao i sa stepenom inhibicije CQ (**1**) i AQ13 (**2**) (slika 63, tabela 12).



**Slika 63.** Grafici zavisnosti stepena inhibicij  $\beta$ -hematina i molarnog odnosa heminai ispitivanih aminohinolina (**106f**, **168f**, CQ i AQ13).

**Tabela 12.** Vrednosti inhibicije građenja  $\beta$ -hematina aminohinolina **106f**, **168f**, CQ i AQ13.<sup>a</sup>

Jedinjenje	IC <sub>50</sub>
<b>106f</b>	1,84
<b>168f</b>	0,61
<b>CQ</b>	1,23
<b>AQ13</b>	1,24

<sup>a</sup>IC<sub>50</sub> vrednosti predstavljaju molarne ekvivalente jedinjenja u odnosu na hemin, koje vrše inhibiciju građenja  $\beta$ -hematina za 50%.

Na osnovu određenih IC<sub>50</sub> vrednosti (tabela 12) i činjenice da postoji zavisnost stepena inhibicije građenja  $\beta$ -hematina i molarnog odnosa hemina i ispitivanog jedinjenja (slika 63) proističe da sintetisani derivati imaju sličan mehanizam dejstva kao



CQ (1) i AQ13 (2) pri čemu se očekuje da fluorovani derivat **168f** značajno bolje vezuje slobodni hematin u poređenju sa **106f**, CQ (1) i AQ13 (2).

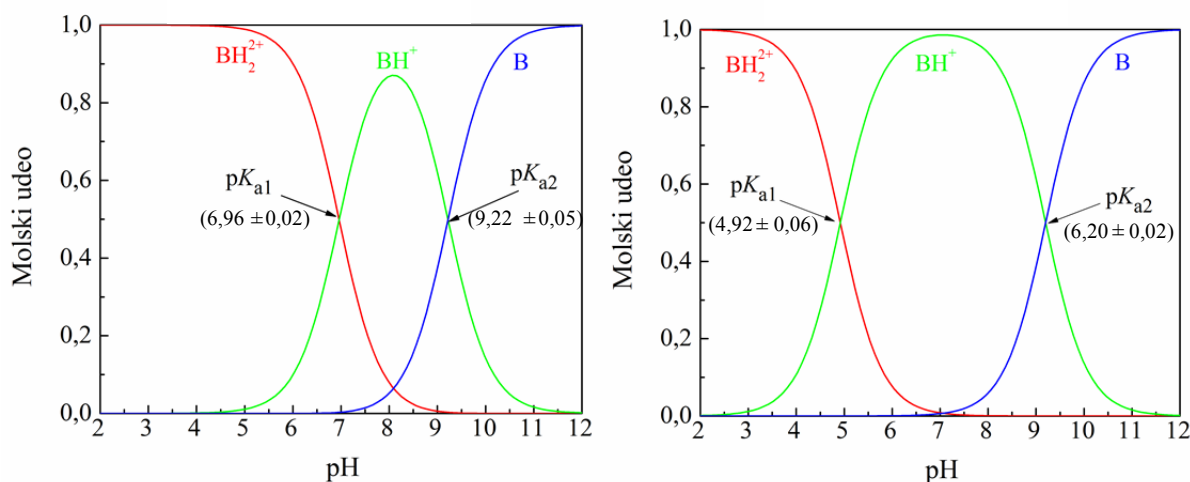
Uvođenje fluora na C(3) aminohinolinsko jezgro utiče na smanjenje pKa vrednosti jedinjenja (trend se može uočiti poređenjem eksperimentalno određenih pKa<sub>1</sub> vrednosti odgovarajućih izosternih H-C(3)/F-C(3) parova: **106f** i **168f**, CQ (1) i F-CQ (158), AQ13 i F-AQ13 (159), tabela 13).

**Tabela 13.** Kiselinske konstante (pKa) sintetisanih aminohinolinskih derivata.<sup>xxvii</sup>

Jed.	pKa1	pKa2
<b>106f</b>	6,96 ± 0,06	9,22 ± 0,05
<b>158</b>	5,17 ± 0,03	9,46 ± 0,04
<b>159</b>	5,16 ± 0,04	9,25 ± 0,05
<b>168f</b>	4,92 ± 0,06	9,2 ± 0,1
CQ (1)	7,22 ± 0,01	9,14 ± 0,01
AQ13 (2)	7,48 ± 0,01	9,58 ± 0,01

Iz dijagrama raspodele prikazanom na slici 64 uočava se da za razliku od aminohinolina **106f** koji je u fiziološkim uslovima (pH = 7,3) prisutan u monoprotovanom, a u FV parazita (pH = 5,2) u diprotovanom obliku, fluorovani analog **168f** je na fiziološkom pH isključivo, a na pH hranljive vakuole prevashodno, u monoprotovanom obliku.

<sup>xxvii</sup> Kiselinska konstanta (pKa) jedinjenja određivana je potenciometrijskom metodom u smeši rastvarača MeOH:H<sub>2</sub>O (1:1, v:v) na t = 25 ± 1 °C pri konstantnoj jonskoj sili (I = 0,1 (NaCl)). 0,1 M NaOH i 0,1 M HCl rastvori su pripremljeni u MeOH:H<sub>2</sub>O (1:1, v:v) i potenciometrijski standardizovani. Supstanca je rastvorena u MeOH, dobijen rastvor je razblažen ekvivalentnom zapreminom 0,2 M vodenog rastvora NaCl (c = (0,5-1,1) × 10<sup>-3</sup> M). Neposredno pred titraciju u 4,00 mL odmerene probe dodato je 100,0 µL 0,1M standardnog rastvora HCl. Sve probe su titrovane 0,1M standardnim rastvorom NaOH inkrementima od 2,0 µL u pH opsegu od 1,8-12,2. Kiselinske konstante (pKa<sub>1</sub> i pKa<sub>2</sub>) su određene iz četiri ponovljene titracije koristeći HyperQuad 2008 softver.



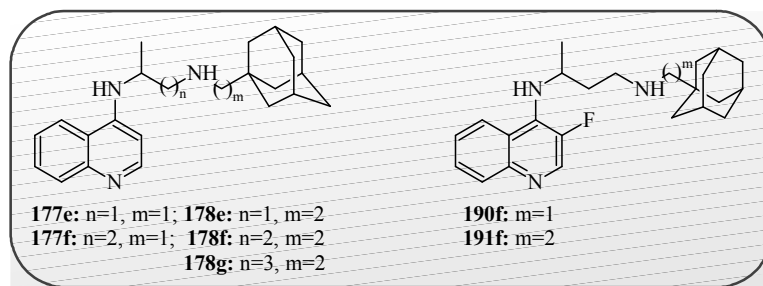
**Slika 64.** Dijagram raspodele komponenta  $BH_2^{2+}/BH^+/B$  u zavisnosti od pH-vrednosti rastvora (a) **106f**, b) **168f**)

Shodno tome za razliku od jedinjenja CQ (1), AQ13 (2) i **106f** koji sa hematinom dolaze u interakciju isključivo u diprotonovanom obliku, F-C(3) izostere **158**, **160** i **168f** u interakciju stupaju pretežno u monoprotovanom obliku. Veći afinitet vezivanja nefluorovanih derivata (**158**, **160** i **168f**) mogao bi se objasniti monoprotovanom formom i izostankom repulzije između protonovanog piridinskog azota ( $N(1)H^+$ ) i Fe(III) (IX(FP-Fe(III))) koja bi mogla biti razlog manje stabilnosti FPIX-CQ, FPIX-AQ13 i FPIX-**106f** kompleksa i niže inhibitorne aktivnosti H-C(3) izosternih derivata.

#### F, H-izostere 7-deslor-4-aminohinolina račvastog niza

U cilju proučavanja uticaja hlora u poziciji C(7) na antimalarijsku aktivnost sintetisana je grupa des-hloraminohinolinskih derivata sa adamantanskim nosačem. Za sintezu su odabrana jedinjenja kod kojih do grananja dolazi u položaju bližem hinolinskom jezgru (Me-C( $\alpha'$ ), **177e-f** i **178e-g**, shema 31). Dodatno, poređenja radi sintetisana su i odgovarajući fluorni derivati sa diaminopropil-nizom (**183f** i **184f**, F-C(3); shema 34).

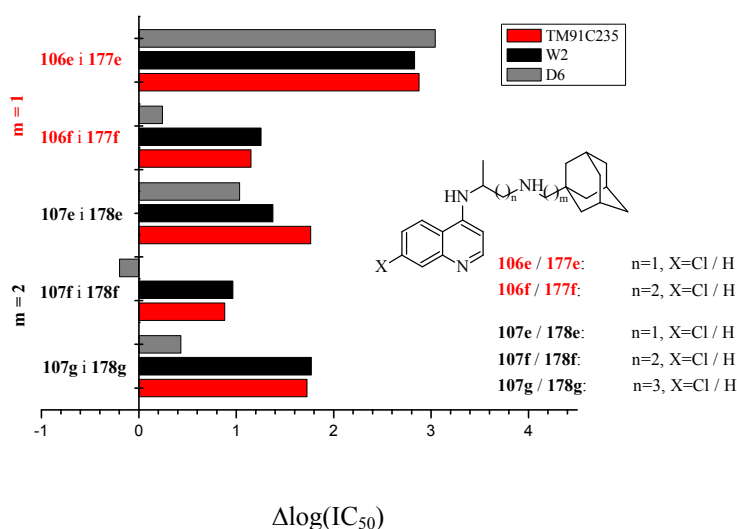
*In vitro* antimalarijska aktivnost sintetisanih des-hloraminohinolinskih derivata određena je prema D6, W2 i C235 sojevima *P. falciparum* (slika 65, tabela 14).



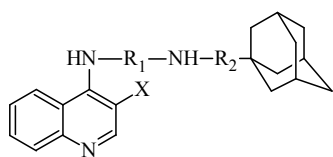
Slika 65

Dobijeni rezultati ukazuju na nedovoljno izraženu inhibitornu aktivnost novosintetisanih derivata.

Poređenjem aktivnosti des-hloraminohinolina sa aktivnostima analognih derivata koji na hinolinskom jezgru u poziciji C(7) poseduju hlor (poređenjem odgovarajućih parova: **106e** i **177e**, **106f** i **177f**, **107e** i **178e**, **107f** i **178f**, **107g** i **178g**) može se uočiti da izostanak hlora dovodi do naglog smanjenja antimalarijske aktivnosti (pozitivne vrednosti  $\Delta\log(\text{IC}_{50})$ , slika 66), sa izuzetkom derivata **178f**.



**Slika 66.** Korelacija strukture i antimalarijske aktivnosti. Uticaj izostanka Cl u poziciji C(7) hinolinskog jezgra.



**Tabela 14.** Vrednosti *in vitro* antimalarijske aktivnosti aminohinolina **177e-g**, **178e-f**, **190f** i **191f** prema sojevima D6,<sup>a</sup> W2<sup>b</sup> i C235<sup>c</sup> sojevima *P. falciparum* i *in vitro* citotoksičnost.

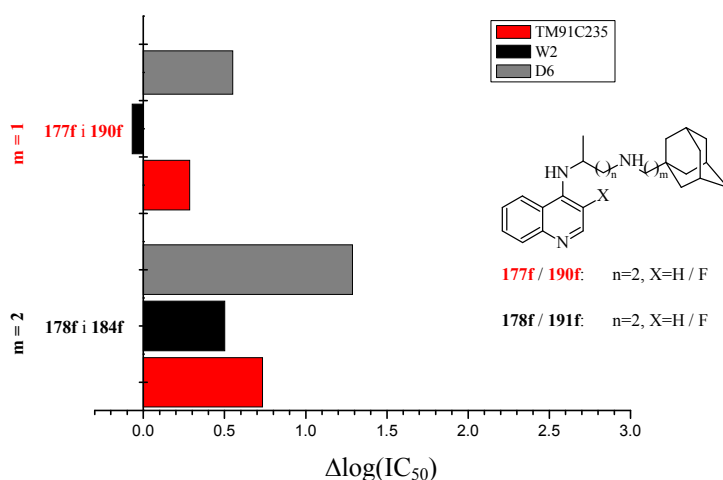
Jed.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	IC <sub>50</sub> (nM)			<i>In vitro</i> citotoksičnost IC <sub>50</sub> (nM) <sup>e</sup>
			D6	W2	C235	
<b>X = H</b>						
<b>177e</b>	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	584	1714	933	4111
<b>177f</b>	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	16,94	184	135	2317
<b>178e</b>	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	8,25	96	85	2345
<b>178f</b>	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	8,95	124	101	1590
<b>178g</b>	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	12,77	393	286	15963
<b>X = F</b>						
<b>190f</b>	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	60	157	259	9187
<b>191f</b>	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	154	394	546	4300
<b>MFQ</b> <sup>d</sup>			21	6,30	54	
<b>CQ</b> <sup>d</sup>			14,6	557	201	

<sup>a</sup>CQS i MFQ umereno osetljivi afrički D6 *P. f.* soj. <sup>b</sup>CQR i MFQS *P. f.* W2 klon (Indochina).  
<sup>c</sup>Multirezistentni tajlandski *P. f.* C235 soj. <sup>d</sup>Kontrolna jedinjenja. <sup>e</sup>HepG2 ćelijska linija.

Produžavanje diaminoalkil-niza kod des-hloraminohinolinskih derivata metiladamantanske grupe jedinjenja (m=1) dovodi do povećanja antimalarijske aktivnosti (1,2-diaminopropan (n=1, **177e**) < 1,3-diaminobutan (n=2, **177f**), pri čemu je primećen obrnut trend kod derivata 2-etiladamantanske serije (m=2), gde produžavanje premostnog niza između hinolinskog i adamantanskog jezgra dovodi do smanjenja antimalarijske aktivnosti (1,2-diaminopropan (n=1, **178e**) > 1,3-diaminobutan (n=2, **178f**) > 1,4-diaminopentan (n=3, **178g**) (tabela 14).

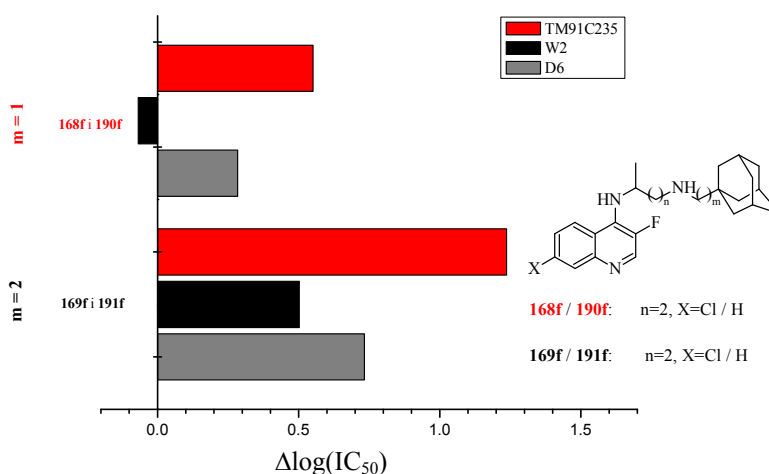
Uvođenje fluora u položaj C(3) hinolinskog jezgra kod derivata des-hloraminohinolinske serije jedinjenja (poređenjem odgovarajućih (H-C(3), H-C(7)) i (F-

C(3), H-C(7)) parova: **177f** i **190f**, **178f** i **191f**) dovodi do dodatnog smanjenja inhibitorne aktivnosti (pozitivne vrednosti  $\Delta\log(\text{IC}_{50})$ ); slika 67).



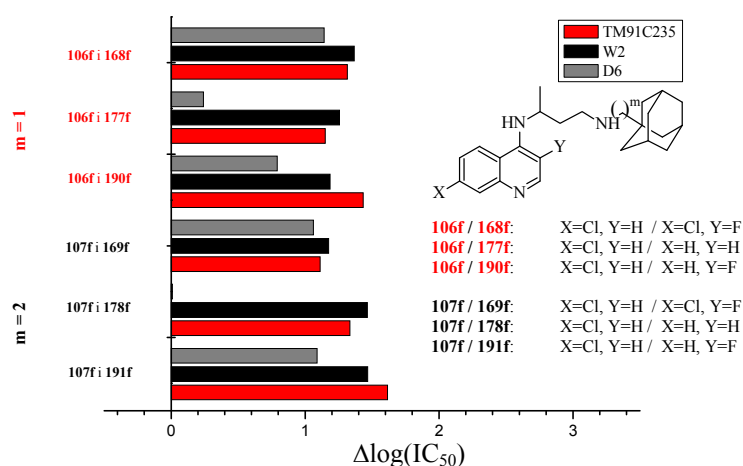
**Slika 67.** Korelacija strukture i antimalarijske aktivnosti. Uticaj uvođenja fluora u položaj C(3) des-hlorhinolinskog jezgra.

Sa druge strane, poređenjem aktivnosti analognih derivata F-C(3) aminohinolinske serije jedinjenja koji u poziciji C(7) poseduju atom Cl odnosno H (poređenjem odgovarajućih izosternih (F-C(3), Cl-C(7)) i (F-C(3), H-C(7)) parova: **168f** i **190f**, **169f** i **191f**) može se uočiti da izostanak Cl na hinolinskom jezgru dovodi do smanjenja inhibitorne aktivnosti metiladamantanskog (m=1) **190f** kao i 2-etiladamantanskog derivata (m=2) **191f** (slika 68).



**Slika 68.** Korelacija strukture i antimalarijske aktivnosti. Uticaj izostanka Cl u poziciji C(7) fluorovanog hinolinskog jezgra.

Histogram na slici 69 pokazuje kako se različite transformacije izvršene na hinolinskom jezgru odražavaju na *in vitro* antimalarijsku aktivnost. Na slici 69 prikazane su korelacije između propilendiaminskog 7-Cl-4-aminohinolina računastog niza metiladamantanske ( $n=2$ ,  $m=1$ ; **106f**), odnosno 2-etiladamantanske serije jedinjenja ( $n=2$ ,  $m=2$ ; **107f**) i njima odgovarajućih analoga, sa različito C(3) i C(7) supstituisanim hinolinskim jezgrom. Vršena su poređenja aktivnosti jedinjenja **106f** i **107f** ( $X = \text{Cl}$ ,  $Y = \text{H}$ ) sa fluornim izosterama (**168f** i **169f**;  $X = \text{Cl}$ ,  $Y = \text{F}$ ), des-hlor jedinjenjima (**177f** i **178f**;  $X = \text{H}$ ,  $Y = \text{H}$ ) kao i sa odgovarajućim des-hlor fluornim izosterama (**190f** i **191f**;  $X = \text{Cl}$ ,  $Y = \text{F}$ ).



**Slika 69.** Korelacija strukture i antimalarijske aktivnosti. Uticaj promene elektronske gustine hinolinskog jezgra.

Na histogramu se jasno uočava da su sve izvršene modifikacije na hinolinskom jezgru dovele do značajnog smanjenja *in vitro* inhibitorne antimalarijske aktivnosti (pozitivne vrednosti  $\Delta\log(\text{IC}_{50})$ ).

Takođe, može se zapaziti i da izostanak hlora u poziciji C(7) hinolinskog jezgra minimalno utiče na aktivnost jedinjenja prema CQS D6 soju kod derivata H-C(3) (poređenje parova: **106f** i **177f**, **107f** i **178f**; slika 69) kao i kod derivata F-C(3) serije jedinjenja (**168f** i **190f**, **169f** i **191f**; slika 68)), a da se sa druge strane aktivnost prema CQR sojevima W2 i C235 naglo smanjuje. H-C(7) izostere iskazuju prema C235 soju 10-20 puta nižu aktivnost, a prema W2 soju 8-15 puta nižu aktivnost u odnosu na analogne 7-Cl-4-aminohinolinske derivate.

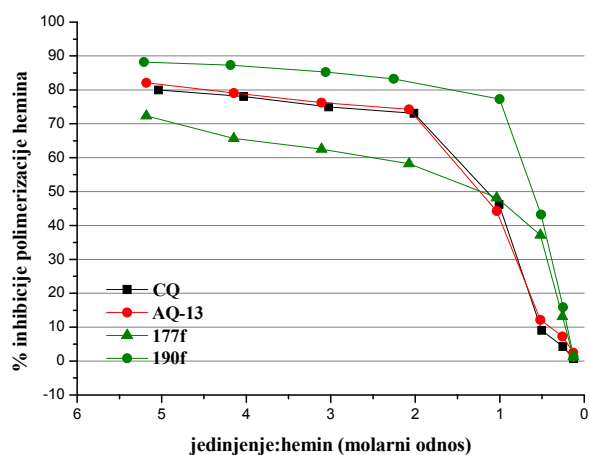
Izostanak hlora na C(7) aminohinolinskog jezgra dovodi do povećanja  $pK_{a1}$  vrednosti jedinjenja (trend se može uočiti poređenjem izračunatih<sup>xxviii</sup>  $pK_{a1}$  vrednosti odgovarajućih izosternih parova Cl-C(7)/H-C(7):  $pK_{a1}(\mathbf{106f}) = 8,07$  vs.  $pK_{a1}(\mathbf{177f}) = 9,10$  i  $pK_{a1}(\mathbf{168f}) = 6,34$  vs.  $pK_{a1}(\mathbf{190f}) = 7,36$ ). Prema tome za razliku od 7-Cl-4-aminohinolinskih derivata koji su u fiziološkim uslovima pretežno prisutni u monoprotovanom obliku (dijagram raspodele jedinjenja **106f**, slika 64a), za des-Cl analogne derivate može se očekivati da se na fiziološkom  $pK_a$  ( $7,3 \pm 0,1$ ) prevashodno nalaze u diprotonovanoj formi. Lošija aktivnost des-Cl derivata mogla bi se pripisati nedovoljnoj koncentraciji jedinjenja u FV parazita (maloj biodostupnosti jedinjenja) kao posledici slabe propustljivosti membrane prema diprotonovanoj formi jedinjenja.

U nastavku istraživanja ispitivan je stepen inhibicije građenja  $\beta$ -hematina jedinjenja **177f** i **190f**. Jedinjenja **177f** i **190f** su odabrana kao H-C(7) izostere najaktivnijeg sintetisanog derivata **106f** i H-C(7) izostere njemu odgovarajućeg fluorovanog derivata **168f**. Dobijene inhibitorne aktivnosti upoređene su sa stepenom inhibicije CQ (**1**) i AQ13 (**2**) (slika 70, tabela 15).

Rezultati navedeni u tabeli 15 ukazuju da jedinjenje **190f** (F-C(3)) ima višu inhibitornu aktivnost nastajanja  $\beta$ -hematina od izostere **177f** (H-C(3)) kao i od standardnih antimalarika CQ (**1**) i AQ13 (**2**).

Poređenjem BHIA vrednosti izosternog H-/F-C(3) para **190f** ( $IC_{50} = 0,61$ ) i **177f** ( $IC_{50} = 1,22$ ) (tabela 15) potvrđen je ranije uočen trend po kome uvođenje atoma fluora u položaj C(3) 4-aminohinolinskog jezgra dovodi do povećanja inhibitorne aktivnosti i boljeg vezivanja fluorovanih derivata za hematin u odnosu na analogne aminohinolinske H-C(3) izostere (**CQ** ( $IC_{50} = 1,23$ ) i **F-CQ** ( $IC_{50} = 1,07$ ), **AQ13** ( $IC_{50} = 1,24$ ) i **F-AQ13** ( $IC_{50} = 0,78$ ), tabela 10; **106f** ( $IC_{50} = 1,84$ ) i **168f** ( $IC_{50} = 0,61$ ), tabela 12).

<sup>xxviii</sup> Predikcija  $pK_a$  vrednosti aminohinolinskih derivata izračunata je korišćenjem Epik programa (verzija 6.0, Schrödinger, 2014)



**Slika 70.** Grafici zavisnosti stepena inhibicije  $\beta$ -hematina i molarnog odnosa hemina i ispitivanih aminohinolina (**177f**, **190f**, **CQ** i **AQ13**).

**Tabela 15.** Vrednosti inhibicije građenja  $\beta$ -hematina aminohinolima **177f**, **190f**, **CQ** i **AQ13**.<sup>a</sup>

Jedinjenje	IC <sub>50</sub>
<b>177f</b>	1,22
<b>190f</b>	0,61
<b>CQ</b>	1,23
<b>AQ13</b>	1,24

<sup>a</sup>IC<sub>50</sub> vrednosti predstavljaju molarne ekvivalente jedinjenja u odnosu na hemin, koje vrše inhibiciju građenja  $\beta$ -hematina za 50%.

### In vivo eritrocitna aktivnost

Jedinjenja **168f** (F-C(3); Cl-C(7)), **177f** (H-C(3); H-C(7)) i **190f** (F-C(3); H-C(7)), kao analozi do sad najaktivnijeg sintetisanog adamantanskog derivata **106f** (H-C(3); Cl-C(7)) su odabrani za dalje *in vivo* testiranje zbog visokog stepena inhibicije građenja  $\beta$ -hematina (tabela 12 i tabela 15) i pored nedovoljno dobrih *in vitro* antimalarijskih aktivnosti (tabela 11 i tabela 14) i iskazane metaboličke nestabilnosti (**168f**: u mikrozomalnoj suspenziji miša ( $t_{1/2} = 21$  min) i čoveka ( $t_{1/2} = 13$  min)). Radi poređenja, za testiranje su odabrani i njihovi 4-etiladamantanski analozi, jedinjenja **169f**, **178f** i **191f** (slika 60 i slika 65).

Uprkos nedovoljno dobroj *in vitro* inhibitornoj aktivnosti (tabela 9), na osnovu visokog stepena inhibicije nastajanja  $\beta$ -hematina (tabela 10) *in vivo* testiranju podvrgli smo i F-C(3) analoge hlorokina (F-CQ, **158**) i **AQ13** (F-AQ13, **159**) kao i njima odgovarajućih 2-amino-izomera (**160**, **161**), slika 57.

Etiladamantanski derivati **169f** (F-C(3); Cl-C(7)), **178f** (H-C(3); H-C(7)) i **191f** (F-C(3); H-C(7)), poput H-C(3)/Cl-C(7) analognog derivata **107f** (i pored eksperimentalno određene niske *in vitro* toksičnosti prema humanim ćelijama jetre



(HepG2) ( $IC_{50} = 2500-25000$  nM; tabela 5, tabela 11 i tabela 14) u *in vivo* eksperimentima na miševima pokazali su se kao toksični, na osnovu čega su isključeni iz daljeg testiranja. Naime, primena jedinjenja **178f** i **191f** tokom tri dana u dozi od 160 mg/kg/dan dovela je do smrti 5 od 5, dok je primena **169f** dovela do smrti 3 od 5 zdravih miševa. Usled iskazane toksičnosti iz daljih testiranja je isključeno i jedinjenje **160** (primenom **160** došlo je do smrti 1 od 3 zdrava miša). Pod istim uslovima *in vivo* testa metiladamantanski derivati **168f**, **177f** i **190f** kao i jedinjenja **158**, **159** i **161** ne pokazuju toksičnost (maksimalna tolerantna doza (MTD) ovih jedinjenja veća je od 480 mg/kg) i samim tim predstavljaju pogodne kandidate za *in vivo* eksperiment.

*In vivo* antimalarijska aktivnost jedinjenja određivana je na C57B16 miševima inficiranim *P. berghei* prema ranije opisanoj metodi (modifikovan Thompson-ov test). Jedinjenja su primenjena oralno 3., 4. i 5. dana posle inokulacije i dobijeni rezultati su prikazani u tabeli 16.

Rezultati *in vitro* eksperimenata nisu uvek pouzdan indikator aktivnosti koju jedinjenje pokazuje u *in vivo* testovima.<sup>xxix</sup> *In vitro* eksperimenti se vrše u kontrolisanom okruženju, različitom od onog koje postoji u živom organizmu i vrlo često se dogodi da takav preliminaran rezultat nije u skladu sa rezultatima koji su dobijeni *in vivo* testom. To je primećeno u slučaju fluornog adamantanskog derivata **168f** koje pokazuje dobru *in vivo* antimalarijsku aktivnost i pored utvrđene loše *in vitro* aktivnosti (Tabela 11).

Oralnom primenom jedinjenja **168f** u dozi od 160 mg/kg/dan izlečena su 4 od 5 testiranih miševa. Kako je smrt petog miša nastupila 7. dana, u periodu kad je nastupila smrt kod miševa kontrolne grupe, a analize uzoraka krvi sva četiri izlečena miša tokom 31 dana pokazale su odsustvo parazita, može se pretpostaviti da uginuli miš nije pravilno tretiran jedinjenjem (postoji mogućnost da lek nije resorbovan oralnim putem, odnosno da nije ni unet u organizam-možda je miš povratio lek) i isključiti iz analize rezultata eksperimenta. Primena jedinjenja u upola nižoj dozi od 80 mg/kg/dan takođe je dovela do izlečenja svih pet testiranih miševa.

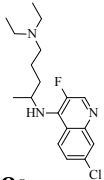
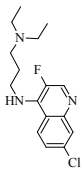
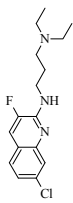
---

<sup>xxix</sup> *In vivo* aktivnost rezultat je udruženih faktora parazita i domaćina, dok je sa druge strane *in vitro* test pokazatelj isključivo efekta koje jedinjenja ima na sam parazit i zanemaruje farmakokinetiku i farmakodinamiku jedinjenja.

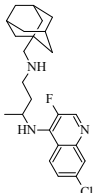
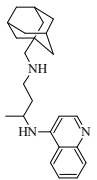
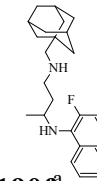
Primenom u manjim dozama jedinjenje **168f** ne dovodi do izlečenja. Smanjenjem primenjene doze 10-40 mg/kg/dan smanjuje se prosečno vreme preživljavanja i raste nivo parazitemije u eritrocitima 7. dana.

Lošija *in vitro* antimalarijska aktivnost jedinjenja **158**, **159** i **161** (tabela 9) potvrđena je *in vivo* eksperimentima (tabela 16), pri čemu primenom u dozi od 160 mg/kg/dan jedinjenja dvostruko produžavaju život inficiranim miševima (prosečno vreme preživljavanja je između 14 i 19 dana), dok su analize uzoraka krvi miševa, vršene 7. dana posle inokulacije, nakon primene jedinjenja **158** i **159** dale negativan rezultat na prisustvo parazita (parazitimija se spušta ispod nivoa detekcije i vraća 10. dana u opsegu od 0,1-0,4%)

**Tabela 16.** Vrednosti *in vivo* antimalarijske aktivnosti aminohinolina **158**, **159**, **161**, **168f**, **177g** i **190f**.<sup>xxx</sup>

Jed.	mg/kg/dan	Parazitemija	Broj uginulih miševa / dan uginuća	Broj živih miševa na dan 31 / ukupan broj miševa	Vreme preživljavanja (dani)
 <b>158<sup>a</sup></b>	160	D3: 5 miševa 0,5-1,5%; D7: 5 miševa bez parazitemije; D10: 2 miša bez parazitemije, 3 miša 0,1-0,4%; D14: 5 miševa 0,16-3,4%; D17: 5 miševa 6,9-10%	1/15, 1/16, 1/17, 2/18	0/5	16,8
 <b>159<sup>a</sup></b>	160	D3: 5 miševa 0,3-1,3%; D7: 5 miševa bez parazitemije; D10: 5 miševa 0,2-0,4%; D14: 5 miševa 3-7%	3/14, 1/15, 1/16	0/5	14,6
 <b>161<sup>a</sup></b>	160	D3: 6 miševa 0,1-1,5%; D7: 6 miševa 0,2-2,6%; D10: 5 miševa 1,7-4,9%; D14: 4 miša 9,6-23,5%; D17: 4 miša 30,5-50,5%; D21: 4 miša 52-58%; D24: 2 miša 55-67%	1/9, 1/12, 2/22, 1/27, 1/29	0/6	20,2

<sup>xxx</sup> Određivanje *in vivo* antimalarijske aktivnosti vršeno je na Odeljenju za parazitologiju Instituta za medicinska istraživanja u Beogradu.

	160	D3: 5 miševa 0,3-0,5%; D6: 4 miša bez paraziternije; D17: 4 miša bez paraziternije; D31: 4 miša bez paraziternije	1/7	4/5	26,2
	80	D3: 6 miševa 0,3-1%; D6: 6 miševa bez paraziternije; D17: 6 miševa bez paraziternije; D31: 6 miševa bez paraziternije		6/6	>31
	40	D3: 5 miševa 0,5-3%; D6: 5 miševa 1-4,7%; D10: 5 miševa 3,1-16,3%; D14: 3 miša 5,6-23%; D21: 2 miša 37,5-62,4%	2/12, 1/21, 1/23, 1/24	0/5	18,4
	20	D7: 2 miša 3,8%; D10: 1 miš 10%	2/7, 1/8, 1/14	0/4	9
	10	D7: 3 miševa 2,3-5%; D10: 2 miša 3,2-13,9%	2/7, 1/8, 1/11, 1/12	0/5	9
<b>168f<sup>a</sup></b>	80	D3: 5 miševa 0,2%-1%; D6: 5 miševa bez paraziternije; D10: 3 miša bez paraziternije, 2 miša 0,2%-0,9%; D14: 5 miševa 1,4%-2,5%	2/14, 3/16	0/5	15,2
	80	D3: 5 miševa 0,4%-1,4%; D6: 5 miševa 1,3%-26,8%; D10: 3 miša 3,2%-25%; D14 → D21: 1 miš 7,7%-35%	2/8, 1/12, 1/13, 1/23	0/5	12,8
<b>177f<sup>a</sup></b>	160	D3: 3 miša 0,4-0,9%; D6→D31: pet miševa bez paraziternije		5/5	>31
	80	D3: 3 miša 0,5-0,9%; D5→D10: pet miševa bez paraziternije D14: 3 miša bez paraziternije, 2 miša 0,2% D21: 3 miša bez paraziternije,	1/17, 1/18	3/5	25,6
<b>190f<sup>a</sup></b>	0				
<b>kontrolna grupa</b>	0		miševi su uginuli između 6. i 7. dana		

<sup>a</sup>Jedinjenja se primenjuju oralno kao suspenzija koja sadrži 0,5% hidroksietil-celuloze i 0,1% Tween 80 jedanput dnevno tokom tri dana.

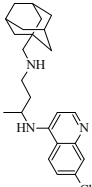
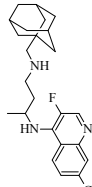
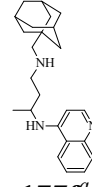
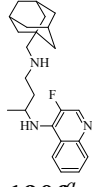
Primenom jedinjenja **177f** u upola nižoj dozi 80 mg/kg/dan postiže se prosečno vreme preživljavanja od 15,2 dana. Analize uzoraka krvi miševa vršene 7. dana posle inokulacije dale su negativan rezultat na prisustvo parazita. Povraćaj paraziternije kod dva miša zabeležen je 10., a kod preostala tri 14. dana (0,2-0,9%). Prosečni nivo

parazitemije u eritrocitima 14. dana iznosio je između 1,4% i 2,5%. Smrt kod inficiranih miševa je nastupila između 14. i 16. dana.

Fluorovani des-hlor derivat **190f** je u *in vivo* testu pokazao lošiju aktivnost. Primena jedinjenja **190f** u dozi od 80 mg/kg/dan dovodi do smrti inficiranih miševa između 8. i 23. dana. Prosečni nivo parazitemije u eritrocitima određen 7. dana nakon inokulacije iznosio je između 1,3% i 25%.

U tabeli 17 poređenja radi prikazane su *in vivo* antimalarijske eritrocitne aktivnosti odgovarajućih izosternih H-/F-C(3) parova (**106f** (H-C(3), Cl-C(7)) i **168f** (F-C(3), Cl-C(7)) odnosno **177f** (H-C(3), H-C(7)) i **190f** (F-C(3), H-C(7))).

**Tabela 17.** Vrednosti *in vivo* antimalarijske aktivnosti aminohinolina **106f**, **168f**, **177f** i **190f**.

Jed.	mg/kg/dan	Parazitemija	Jed.	mg/kg/dan	Parazitemija
 <b>106f<sup>a</sup></b>	160	D3: 5 miševa 0,7%-1,2%; D7→D31 5 miševa bez parazitemije	 <b>168f<sup>a</sup></b>	160	D3: 5 miševa 0,3%-0,5%; D6→31 4 miša bez parazitemije;
	80	D3: 5 miševa 0,4%-0,5%; D7→D31 5 miševa bez parazitemije		80	D3: 5 miševa 0,3%-1%; D6→D31 5 miševa bez parazitemije
	40	D3: 5 miševa 0,3%-2,4%; D7: <b>5 miševa bez parazitemije</b> ; D10: <b>5 miševa bez parazitemije</b> ; D14: 5 miševa 0,2%-1,2%; D17: 2 miša 2,1%-4,6%		40	D3: 5 miševa 0,5%-3%; D6: 5 miševa 1%-4,7%; D10: 5 miševa 3,1%-16,3%; D14: 3 miša 5,6%-23%; D21: 2 miša 37,5%-62,4%
	20	D3: 4 miša 0,5%-3,5%; D7: <b>4 miša bez parazitemije</b> ; D10: 4 miša 0,2%-0,4%; D14: 2 miša 1%-3,9%; D17: 1 miš 3,5%		20	D7: 2 miševa 3,8%; D10: 1 miš 10%
 <b>177f<sup>a</sup></b>	80	D3: 5 miševa 0,2%-1%; D6: <b>5 miševa bez parazitemije</b> ; D10: 3 miša bez parazitemije, 2 miša 0,2%-0,9%; D14: 5 miševa 1,4%-2,5%	 <b>190f<sup>a</sup></b>	80	D3: 5 miševa 0,4%-1,4%; D6: 5 miševa 1,3%-26,8%; D10: 3 miša 3,2%-25%; D14 → D21: 1 miš 7,7%-35%
		10			D3: 5 miševa 0,4%-1,6%; D7: 5 miševa 0,18%-0,5%; D10: 5 miševa 1,6%-8,9%

<sup>a</sup>Jedinjenja se primenjuju oralno kao suspenzija koja sadrži 0,5% hidroksietil-celuloze i 0,1% Tween 80 jedanput dnevno tokom tri dana.

Na osnovu rezultata *in vitro* i *in vivo* antimalarijske aktivnosti može se zaključiti da se uvođenjem atoma fluora na hinolinsko jezgro smanjuje aktivnost sintetisanih derivata (tabela 5, tabela 14, tabela 9 i tabela 17).

Propilendiaminski aminohinolin **106f** i njegov izosterni F-C(3) analog **168f** prilikom oralne primene u većim dozama ne pokazuju razliku u aktivnosti. (MCD za oba jedinjenja iznosi 80 mg/kg/dan). Pri nižim dozama primetna je nešto veća aktivnost jedinjenja **106f** u odnosu na fluorovani analog. Tako se primenom jedinjenja **106f** u dozama od 40 i 20 mg/kg/dan postiže suzbijanje infekcije ispod nivoa detekcije (povratak parazitemije je zabeležen 14. odnosno 10. dana) pri čemu jedinjenje pokazuje aktivnost i pri nižim dozama. Minimalna aktivna doza (MAD) jedinjenja **106f** je 10 mg/kg/dan.

Kod derivata des-Cl analogne serije jedinjenja uočen je isti trend, po kom H-C(3) aminohinolin **177f** pokazuje nešto bolju *in vivo* aktivnost u odnosu na izosteru **190f**. Analize krvi izvršene 6. dana kod miševa tretiranih jedinjenjem **177f** u dozi od 80 mg/kg/dan dale su negativan rezultat na prisustvo parazita (povratak parazitemije zabeležen između 10. i 14. dana; tabela 17). Sa druge strane, primena jedinjenja **190f** u istoj dozi ne dovodi ni do privremenog suzbijanja parazitemije ispod nivoa detekcije.

Na osnovu rezultata stepena inhibicije građenja  $\beta$ -hematina i uočene zavisnosti stepena inhibicije građenja  $\beta$ -hematina i molarnog odnosa ispitivanog jedinjenja proističe da des-Cl derivati i njihove F-C(3) izostere imaju sličan mehanizam dejstva kao CQ (**1**) pri čemu se fluorovani derivati **168f** i **190f** jače vezuju za hematin.

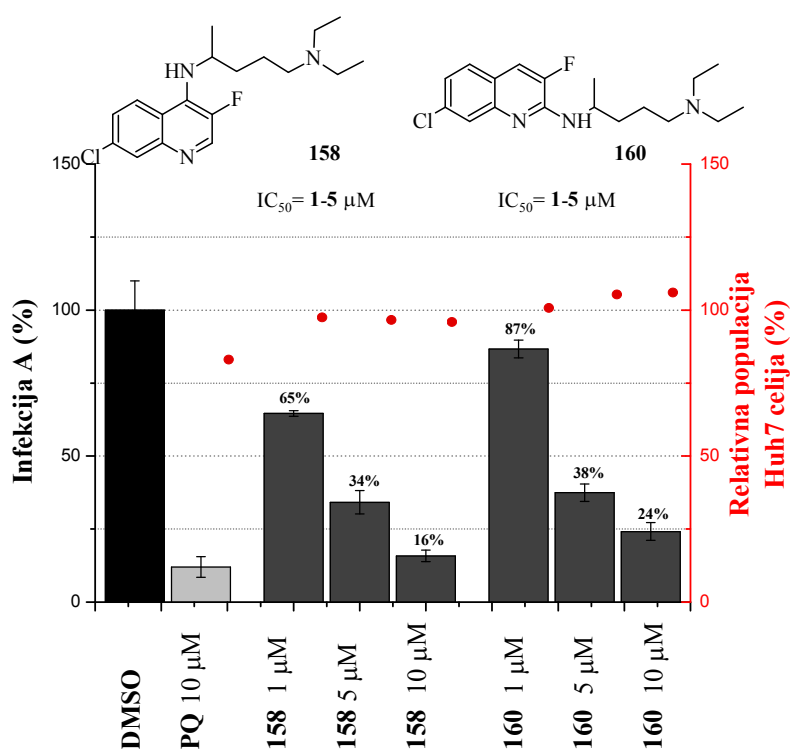
Bolja *in vivo* aktivnost H-C(3) izostera (**106f** i **177f**, tabela 17) upućuje na to da je efikasnost vezivanja jedinjenja za  $\beta$ -hematin (kao mera efikasnosti jedinjenja u procesu detoksifikacije parazita u FV) važan ali ne presudan faktor za aktivnost. Razmatranjem dobijenih rezultata može se pretpostaviti da druge osobine jedinjenja poput pKa, biodostupnosti, lipofilnosti ili njihova kombinacija mogu imati primat.

S obzirom na to da po teoriji raspodele stepen akumuliranja monoprotičnih baza linearno zavisi od pH gradijenta (razlika pH spoljašnje i unutrašnje strane membrane), a da je akumuliranje diprotičnih baza srazmerno kvadratu  $\Delta$ pH može se očekivati da se u FV diprotonovane forme aminohinolinskih derivata akumuliraju za tri reda veličine intezivnije u odnosu na monoprotonovane forme.<sup>243</sup> Niža pKa<sub>1</sub> vrednost fluorovanih derivata dovodi do manjeg procenta diprotonovanog oblika u vakuoli i time se smanjuje

koncentracija jedinjenja na mestu dejstva. Shodno tome lošija *in vivo* aktivnost F-C(3) izostera mogla bi biti posledica njihove manje biodostupnosti.

### **In vitro** egzoeritrocitna aktivnost (aktivnost u fazi jetre)

Ispitivan je efekat uvođenja fluora na C(3) hinolinskog jezgra na inhibitornu aktivnost jedinjenja u fazi jetre. Ispitivanje *in vitro* egzoeritrocitne aktivnosti fluorovanih derivata otpočelo je određivanjem *in vitro* inhibitorne aktivnosti jedinjenja F-CQ (**158**), kao i njegovog 2-amino analognog derivata (**160**) (slika 71). Inhibitorna aktivnost određivana je merenjem intenziteta luminiscencije Huh7 ćelija inficiranih luciferaza eksprimujućim *P. berghei* ANKA sporozoitima prema ranije opisanoj proceduri.



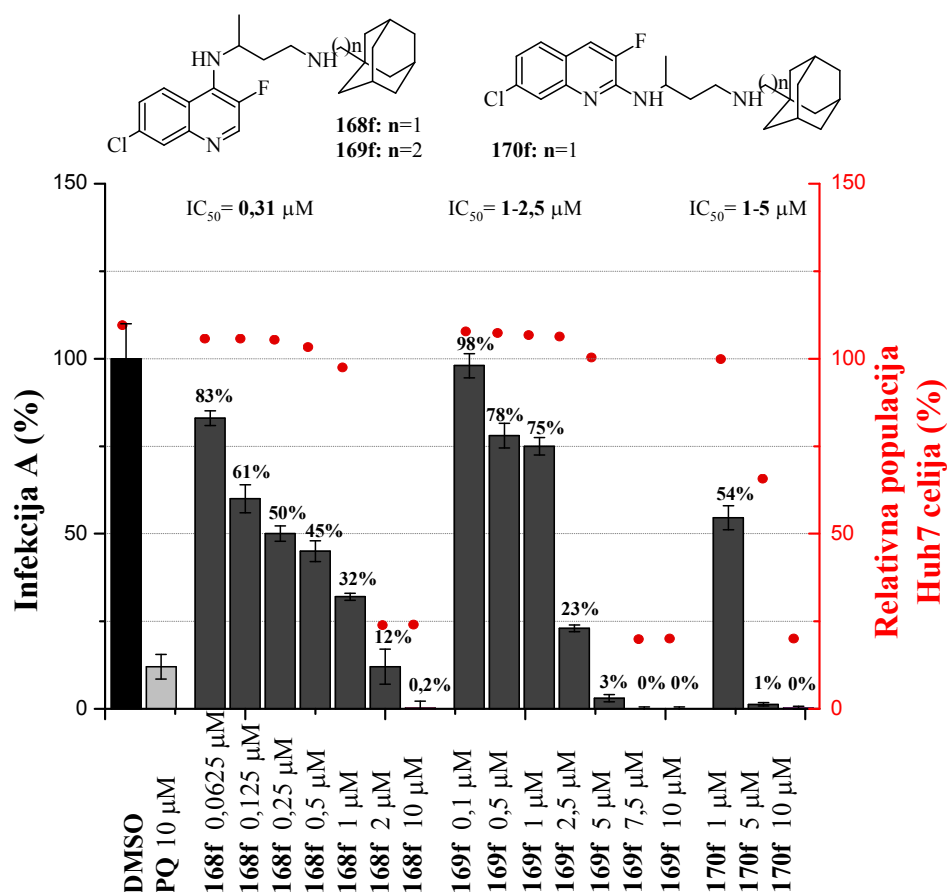
Slika 71. Aktivnost jedinjenja **158** i **160** prema *P. berghei* u fazi jetre.<sup>xxxi</sup>

U *in vitro* testu, pri koncentraciji od 10  $\mu$ M ispitivana jedinjenja pokazala su nešto lošiju inhibitornu aktivnost u odnosu na PQ (jedinjenja **158** i **160** smanjuju nivo

<sup>xxxi</sup> Inhibitorna aktivnost jedinjenja predstavljena je stubićima kao nivo infekcija u relativnim jedinicama luminiscencije (RLU); toksičnost jedinjenja predstavljena krugovima kao nivo rasta zasejanih Huh7 ćelija izražen u relativnim fluorescentnim jedinicama (RFU)).

parazitemije na 16% (**158**) odnosno 24% (**160**), dok pri istoj koncentraciji PQ (**9**) smanjuje nivo parazitemije na 12%). Snižanjem koncentracija aktivnost jedinjenja opada pri čemu fluorovani derivati poseduju niže  $IC_{50}$  vrednosti (**158** i **160**:  $IC_{50}$  = 1-5  $\mu$ M) u odnosu na **CQ** ( $IC_{50}$  = 9  $\mu$ M). Toksičan efekat ispitivanih jedinjenja nije zabeležen ni pri jednoj koncentraciji.

U nastavku istraživanja najaktivniji sintetisani adamantanski F-C(3) aminohinolin **168f** (pri *in vivo* uslovima modifikovanog Thompson-ovog testa) i njemu odgovarajući 2-etiladamantanski (**169f**) i 2-amino analogni derivat (**170f**), podvrgnuti su *in vitro* ispitivanju inhibitorne aktivnosti u fazi jetre. Aktivnost jedinjenja je određivana pri različitim koncentracijama u opsegu 0,1-10  $\mu$ M (aktivnost jedinjenja **169f** određivano je pri tri, a jedinjenja **168f** i **170f** pri sedam koncentracija), a dobijeni rezultati prikazani su na slici 72.



Slika 72. Aktivnost jedinjenja **168f**, **169f** i **170f** prema *P. berghei* u fazi jetre.<sup>xxxii</sup>

<sup>xxxii</sup> Inhibitorna aktivnost jedinjenja predstavljena je stubićima kao nivo infekcija u relativnim jedinicama luminiscencije (RLU); toksičnost jedinjenja predstavljena krugovima kao nivo rasta zasejanih Huh7 ćelija izražen u relativnim fluorescentnim jedinicama (RFU)).

Pri koncentraciji od 5  $\mu\text{M}$ , jedinjenja pokazuju dobru inhibitornu aktivnost, smanjujući nivo parazitemije na 1-3%. Sa smanjenjem koncentracija aktivnost jedinjenja opada pri čemu jedinjenje **168f** značajnu aktivnost (od 39%) ispoljava čak i pri koncentraciji od 0,125  $\mu\text{M}$  što ga čini prvim hinolinskim derivatom sa izraženom *in vitro* aktivnošću na forme plazmodijuma prisutne u jetri.

Poređenjem aktivnosti fluorovanih derivata sa aktivnostima odgovarajućih izostera (poređenjem odgovarajućih H-C(3)/F-C(3) parova **106f** i **168f** (n=2, m=1) odnosno **107f** i **169f** (n=2, m=2); slika 55 i slika 72) može se uočiti da uvođenje fluora u položaj C(3) hinolinskog jezgra dovodi do značajnog povećanja *in vitro* inhibitorne aktivnosti. Fluorovani derivati poseduju značajno niže  $\text{IC}_{50}$  vrednosti u odnosu na odgovarajuće izosterne H-C(3) derivate (**168f**:  $\text{IC}_{50} = 0,3 \mu\text{M}$  u odnosu na **106f**:  $\text{IC}_{50} = 1-2,5 \mu\text{M}$  i **169f**:  $\text{IC}_{50} = 1-2,5 \mu\text{M}$  u odnosu na **107f**:  $\text{IC}_{50} = 2,5-5 \mu\text{M}$ ).

### **In vivo aktivnost u fazi jetre**

U preliminarnim *in vitro* eksperimentima svojom aktivnošću izdvojio se fluorovani derivat **168f** koji predstavlja prvi zabeleženi aminohinolin koji značajnu inhibitornu aktivnost ispoljava i u eritrocitnoj i u egzoeritrocitnoj fazi razvoja parazita. U nameri da se dobije bolji uvid u aktivnost jedinjenja u fazi jetre u nastavku istraživanja usledilo je određivanje *in vivo* antimalarijske aktivnosti jedinjenja **168f**.

U eksperimentima je pored kontrolne grupe korišćena grupa od šest C57BL miševa. Eksperimenti su vršeni na miševima inficiranim PbA-Luci GFP sporozoitima *P. berghei*. U dva paralelno postavljena ogleda jedinjenje **168f** je primenjeno oralno u dozama od 50 odnosno 80 mg/kg (kao rastvor u DMSO i suncokretovom ulju) tokom tri dana u kontinuitetu (dan pre, na dan i dan nakon inokulacije).

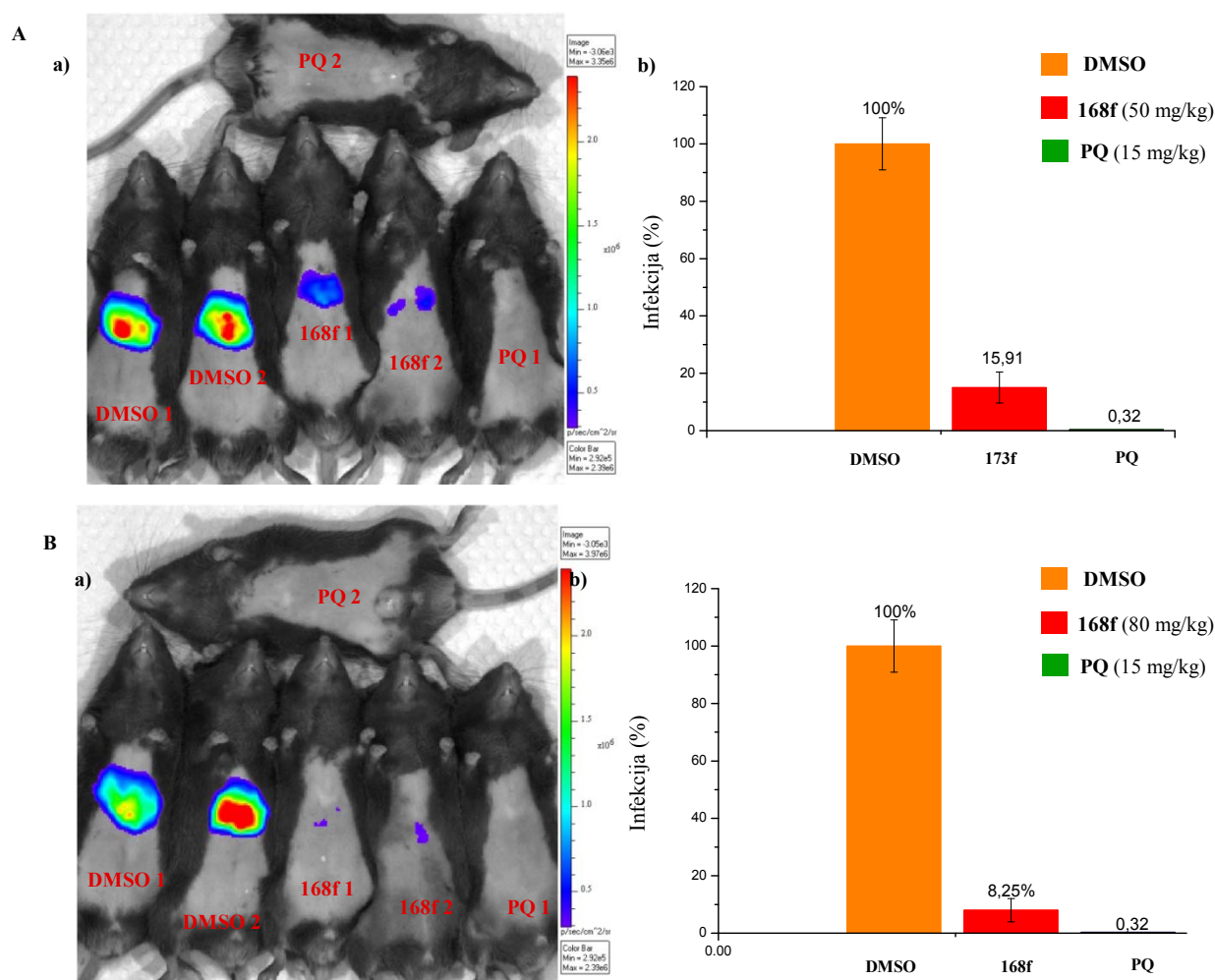
Procena *in vivo* inhibitorne aktivnosti jedinjenja u fazi jetre određuje se 48 h posle inokulacije merenjem relativnog intenziteta luminiscencije jetre živih miševa (A a) i B a); slika 73) IVIS Lumina Imaging sistemom, dok se nivo infekcije u krvi utvrđuje qRT-PCR-om (*quantitative real-time polymerase chain reaction*) iz kompletne RNK<sup>xxxiii</sup> izolovane iz jetre inficiranih miševa (A b) i B b); slika 73). Inficirani miševi

<sup>xxxiii</sup> RNK se za merenje infekcije prevodi u cDNK.



koji su tretirani PQ (9) predstavljaju pozitivnu kontrolu, a miševi tretirani DMSO slepu probu.

*In vivo* eksperimenti su pokazali da se primenom fluorovanog aminohinolina **168f** u dozi od 50 mg/kg smanjuje nivo parazitemije u fazi jetre za 84% (relativni nivo parazitemije koji se određuje u odnosu na slepu probu). Kada se jedinjenje primeni u većoj dozi od 80 mg/kg dolazi do snižavanja nivoa parazitemije od 92%.



**Slika 73.** Određivanje *in vivo* inhibitorne aktivnost jedinjenja **168f**, merenjem relativnog intenziteta luminiscencije parazita u jetre nakon oralne primene jedinjenja, 48 h posle inokulacije C57BL miševa.

Kako jedinjenje **168f** i pored loše *in vitro* pokazuje značajnu *in vivo* aktivnost u eritrocitnoj fazi, kao i aktivnost u fazi jetre, u nastavku istraživanja vršene su detaljnije

metaboličke studije kojima je ispitana metabolička stabilnost jedinjenja u hepatocitima miša i čoveka i određen njegov metabolički profil.

Utvrđeno je da unutrašnji klirens ( $CL_{int}$  – *Intrinsic Clearance*),<sup>xxxiv</sup> odnosno brzina kojom se jedinjenja **168f** metaboliše u hepatocitima miša i čoveka iznosi 8,7  $\mu\text{L}/\text{min}/10^6$  ćelija odnosno 8,9  $\mu\text{L}/\text{min}/10^6$  ćelija redom. Vreme poluživota izračunato prema formuli  $CL_{int} = (V \times 0,693)/t_{1/2}$ <sup>xxxv</sup> ukazuje na značajnu metaboličku stabilnost jedinjenja **168f** u hepatocitima miša ( $t_{1/2} = 79$  min) i čoveka ( $t_{1/2} = 78$  min) i u nesaglasnosti je sa njegovim kratkim vremenom poluživota u mikrozomalnoj suspenziji miša ( $t_{1/2} = 21$  min) odnosno mikrozomalnoj suspenziji čoveka ( $t_{1/2} = 13$  min).

U okviru metaboličkih studija vršena je identifikacija metabolita koji nastaju inkubacijom jedinjenja **168f** sa hepatocitima. Posle dvočasovne inkubacije pored polaznog jedinjenja (37% u ogledu u prisustvu hepatocita miša, 32% u prisustvu humanih hepatocita) MS/MS spektroskopijom detektovani su isključivo proizvodi hidrosilacije  $[M+16]^+$  i dihidrosilacije  $[M+32]^+$  ( $M^+ : [M+16]^+ : [M+32]^+ = 33 : 26 : 1$  u ogledu sa hepatocitima miša, odnosno 35 : 26 : 1 u ogledu sa humanim hepatocitima). Proizvodi druge faze metabolizma nisu detektovani.

S obzirom na to da jedinjenje **168f** poseduje dobru *in vivo* metaboličku stabilnost, može se pretpostaviti da se njegovi monohidroksilovani i dihidroksilovani adukti (kao jedini proizvodi metabolizma) u jetri zadržavaju dovoljno dugo da iskažu aktivnost na sporozoite (forme parazita prisutne u jetri), pa samim tim njihovo izolovanje, karakterizacija i određivanje njihove antimalarijske aktivnosti predstavlja prioritet u budućem radu.

Pošto antimalarijski agensi poput lumefantrina (LFT, **15**)<sup>244</sup> i kinidina (QD)<sup>245</sup> mogu blokirati hERG kanale i dovesti do aritmije, u cilju ispitivanja potencijalne kardiotoksičnosti najaktivniji fluorovani derivat **168f** i njegov izosterni H-C(3) analog **106f** podvrgnuti su hERG testu (hERG test predstavlja indikator neželjenih kardiovaskularnih pojava). Testom je pokazano da jedinjenja nisu kardiotoksična. Određene  $IC_{50}$  vrednosti derivata veće su od 5  $\mu\text{M}$  (u istom ogledu QD kao pozitivnoj

<sup>xxxiv</sup>  $CL_{int}$  predstavlja zapreminu plazme koja sadrži određenu količinu leka što se metaboliše u jedinici vremena i izračunava se prema formuli:  $CL_{int} = k \times V$  ( $V$  = (mikrozomalni sadržaj proteina po gramu jetre) / (koncentracija mikrozomalnog proteina u inkubacionom puferu), a  $k$  je konstanta brzine eliminacije i izračunava kao negativna vrednost nagiba funkcije  $\ln C(t)$ ).

<sup>xxxv</sup>  $T_{1/2}$  je vremenski interval tokom koga se koncentracija polaznog jedinjenja smanji na polovinu svoje početne vrednosti. Tokom eliminacionog procesa prvog reda  $t_{1/2} = \ln 2/k$  odnosno  $(0,693/k)$ .

kontrolnoj probi određena je IC<sub>50</sub> vrednost od 2,67 μM). Takođe oba jedinjenja, pri najvišoj koncentraciji na kojoj je vršen hERG test od 5 μM, pokazuju nisku inhibiciju kalijumovih kanala (**106f**: 11,7% i **168f**: 8,54%) (poređenja radi QD, u istom testu pri koncentraciji od 1 μM pokazuje inhibitornu aktivnost od 76%)<sup>246</sup>.

Dodatno, ispitan je i mutageni potencijal jedinjenja **106f** Ames testom. Svrha testa je ispitivanje genotoksičnosti jedinjenja, utvrđivanje mogućnosti da se njegovom primenom indukuju genetske promene koje se dovode u vezu sa pojavom kancerogeneze i teratogeneze. Eksperimenti su vršeni pri koncentraciji jedinjenja **106f** od 500 μM, na sojevima *Salmonella typhimurium* sa defektom u genu za biosintezu histidina (TA98 i TA100),<sup>xxxvi</sup> sa i bez prisustva S9 (+S9, -S9).<sup>xxxvii</sup> Negativni rezultat testa pokazatelj je da ispitivano jedinjenje kao ni njegovi metaboliti nisu genotoksični i da ne ispoljavaju štetni efekat na nivou DNK molekula.

Dodatnim farmakološkim ispitivanjima je utvrđeno da fluorovani derivat **168f** koji *in vivo* aktivnost iskazuje na više razvojnih faza parazita (eritrocitnoj fazi i u fazi jetre) ujedno nije toksičan i nije mutagen i da poseduje dobar hERG profil.

U prethodnom tekstu dat je prikaz sinteza i antimalarijske aktivnosti različito supstituisanih 4-aminohinolina sa adamantanskim fragmentom čije uvođenje evidentno ima pozitivan efekat. Kod većine sintetisanih derivata primećena je zadovoljavajuća *in vitro* antimalarijska aktivnost, pri čemu su najvišu *in vivo* inhibitornu aktivnost prema *P. berghei* (u aseksualnoj eritrocitnoj fazi u uslovima modifikovanog Thompson-ovog testa) ispoljile izostere **106f** i **168f**. Oba jedinjenja su netoksična, nemutagena i pokazuju relativnu metaboličku stabilnost u mikrozomalnoj suspenziji (**106f**) i u hepatocitima (**168f**).

Rezultati BHIA testova daju indikacije o mehanizmu dejstva i upućuju na aktivnost jedinjenja u aseksualnoj, eritrocitnoj razvojnoj fazi životnog ciklusa parazita u kojoj utiču na proces detoksifikacije u FV parazita.

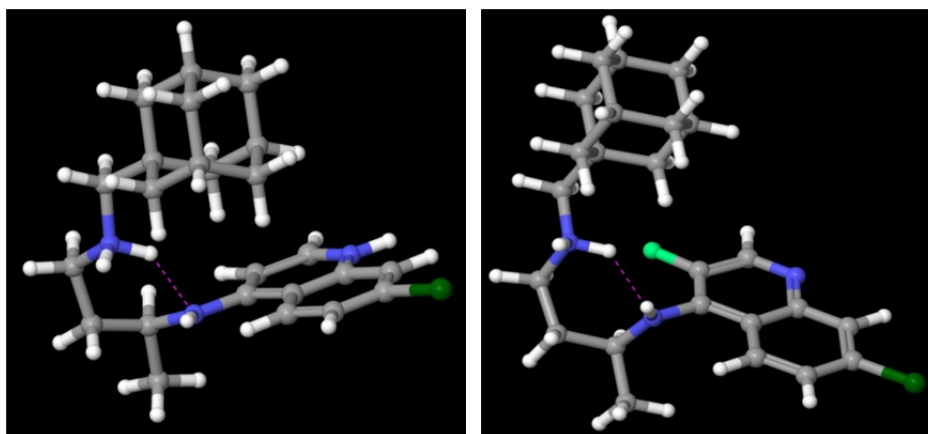
Na slici 74 prikazane su najstabilnije molekulske konformacije jedinjenja **106f** i **168f** na fiziološkom pH (na fiziološkom pH jedinjenja se nalaze isključivo u

<sup>xxxvi</sup> Sojevi *Salmonelle typhimurium* koji imaju tačkaste mutacije na kôdu (triplet nukleotida na DNK) odgovoran za sintezu histidina i usled toga ne vrše njegovu sintezu. U prisustvu genotoksične (mutagene) supstance na mutiranom kodu dolazi do reversne mutacije i stvaranja funkcionalnog koda koji vrši sintezu His.

<sup>xxxvii</sup> Subćelijska frakcija hepatocita bogata enzimima koji vrše metabolizam ksenobiotika.

monoprotonanom obliku). Diaminopropil-niz ( $n=2$ ) prisutan u strukturi izosternih derivata pogoduje nastanku vodonične veze između baznog azota ( $-NH-Ad$ ) i slobodnog elektronskog para azota direktno vezanog za aromatično jezgro ( $Ar-NH-$ ). Intramolekulska vodonična veza (koja se formira preko šestočlanog prstena) navodi na pretpostavku da jedinjenja na fiziološkom pH zauzimaju konformaciju hidrofobne globule. Dobra aktivnost propilendiaminskih derivata **106f** i **168f** mogla bi se objasniti sklupčanom konformacijom koja uz prisutan adamantanski fragment olakšava prolazak supstanci kroz lipofilne biološke membrane čime se povećava njihova biodostupnost.

U kiseljoj sredini FV parazita (pH 5,2) dolazi do protonovanja piridinskog azota (**106f** u potpunosti, a **168f** samo delimično prelazi u diprotonovanu formu), raskidanja vodonične veze i odmotavanja strukture čime se olakšava formiranje  $\pi$ - $\pi$  kompleksa hinolinskog jezgra sa  $\mu$ -okso dimerima hema.



Slika 74. Najstabilnije konformacije jedinjenja **106f** i **168f** na fiziološkom pH.

Fluorni derivat **168f** pokazuje dodatnu antimalarijsku aktivnost u fazi jetre i predstavlja po našem znanju prvi aminohinolinski derivat koji značajnu inhibitornu aktivnost pored eritrocitne ispoljava i u egzoeritrocitnoj razvojnoj fazi parazita<sup>xxxviii</sup> ( $IC_{50}(\mathbf{168f}) = 0,3 \mu\text{M}$ ).<sup>247</sup> U *in vivo* eksperimentima vršenim na miševima inficiranim sporozoitima *P. berghei* jedinjenje u dozi od 80 mg/kg snižava nivo parazitemije za

<sup>xxxviii</sup> 7-Cl-4-aminohinolini (7-ACQ) aktivnost iskazuju isključivo u aseksualnoj, eritrocitnoj razvojnoj fazi parazita i nisu aktivni prema formama parazita prisutnim u jetri.<sup>52</sup> Jedini do danas sintetisani derivat koji aktivnost iskazuje u fazi jetre, a u svojoj strukturi sadrži 4-aminohinolinsku jedinicu je PQ-CQ hibrid sintetisan od strane Lödige i saradnika (PQ-CQ hibrid iskazuje *in vitro* aktivnost prema CQS, CQR sojevima parazita *P. falciparum*, kao i prema sojevima parazita jetre *P. berghei*). Pored toga PQ-CQ hibrid u *in vivo* eksperimentima značajno smanjuje nivo parazitemije kad se dozira  $3 \times 90 \text{ mg/kg}$ .<sup>16</sup>

92%. Mehanizam kojim jedinjenje **168f** iskazuje dejstvo u fazi jetre je nepoznat. Imajući u vidu da jedinjenje nije pokazalo toksični efekat u *in vivo* eksperimentima vršenim na miševima u periodu dužem od 31 dana (MTD je veće od 480 mg/kg) može se zaključiti da mu je i glavni monohidroksilovani metaboliti (identifikovan u okviru metaboličkih studija nakon inkubacije **168f** sa hepatocitima) takođe netoksičan i predstojeće analize trebalo bi da obuhvate njegovo izolovanje, karakterizaciju i određivanje njegove antimalarijske aktivnosti.

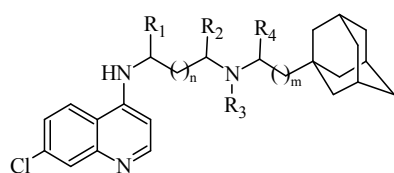
Svojevremeno je neadekvatna i prekomerna upotreba hlorokina (**CQ**), kao najvažnijeg predstavnika 7-Cl-4-aminohinolinskih derivata (7-ACQ) u lečenju i kontroli malarije, dovela do pojave rezistentnih sojeva *P. falciparum* (dugo godina se CQ (**1**) koristio kao prva linija odbrane). Tek nedavno je primećena pojava ponovne osetljivosti CQR sojeva parazita prema CQ (**1**), kao rezultat njegove u poslednje vreme smanjene i kontrolisane upotrebe.<sup>247</sup> Imajući u vidu mogućnost pojave rezistencije upotreba aminohinolinskih derivata u monoterapiji u budućnosti malo je verovatna ali je izvesna njihova primena u kombinacionoj terapiji (primena aminohinolina u kombinaciji sa lekovima drugačijeg mehanizma dejstva).

Jedinjenja koja poput aminohinolina **168f** pokazuju aktivnost na više razvojnih faza parazita, a pri tome su (kao i njegovi hepatocitni metaboliti) netoksična i nemutagena i sa dobrim hERG profilom imaju dobar potencijal da se razviju u inhibitore koji bi mogli da uđu u klinička ispitivanja kao antimalarijski lekovi.

### 3.3. Inhibicija metaloproteaze botulinum neurotoksina (BoNT/A LC)

#### In vitro inhibitorna aktivnost

Inhibitorna aktivnost svih sintetisanih aminohinolinskih adamantanskih derivata određena je prema botulinum neurotoksinu tipa A (BoNT/A LC). Prilikom određivanja aktivnosti korišćen je sintetički polipeptid od 17 aminokiselina, koji odgovara 187-203 segmentu proteina SNAP-25.<sup>248,195</sup> Hidroliza supstrata određivana je hromatografski odvajanjem proizvoda hidrolize (HPLC) i određivanjem površine signala. U tabeli 18 prikazani su samo najaktivniji derivati, jedinjenja čija je inhibicija pri koncentraciji od 20 µM veća od 45%.

Tabela 18. Inhibitorne *in vitro* aktivnosti prema BoNT/A LC.

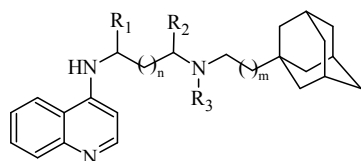
Jed.	n	m	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	BoNT/A LC % inhibicije (20 μM)	IC <sub>50</sub> (μM)
<b>116b</b>	1	0	H	H	CH <sub>3</sub>	H	71	8,8
<b>116f</b>	1	0	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	67	11,7
<b>114f</b>	0	0	H	CH <sub>3</sub>	H	H	65	2,7
<b>107f</b>	1	1	CH <sub>3</sub>	H	H	H	64	9,1
<b>116c</b>	2	1	H	H	CH <sub>3</sub>	H	63	43,3
<b>116b</b>	1	1	H	H	CH <sub>3</sub>	H	61	21,1
<b>107g</b>	2	1	CH <sub>3</sub>	H	H	H	56	
<b>115e</b>	0	1	H	CH <sub>3</sub>	H	H	56	
<b>106f</b>	1	0	CH <sub>3</sub>	H	H	H	55	15,7
<b>107e</b>	0	1	CH <sub>3</sub>	H	H	H	55	16,6
<b>116f</b>	1	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	48	
<b>114c</b>	2	0	H	H	H	CH <sub>3</sub>	46	
<b>NSC240898<sup>a</sup></b>							73	2,6

<sup>a</sup>NSC240898 je kontrolno jedinjenje za poređenje koje u neuronima inhibira hidrolizu SNAP-25 proteina prouzrokovanu BoNT/A (pokazuje „dose-depedent“ inhibitornu aktivnost) i ne ispoljava toksičan efekat pri većim koncentracijama od 40 μM (ref.176).

Kako od šest najaktivnijih aminohinolinskih derivata čak četiri poseduju *N*-metilovani azot (R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>, tabela 18) pri čemu najveći procenat inhibicije BoNT/ALC od 71% upravo i pokazuje *N*-metilovani derivat **116b**, a sa druge strane najnižu IC<sub>50</sub> vrednost poseduje adamantanski račvasti aminohinolin kod koga do grananja na diaminskom nizu dolazi u položaju bližem adamantanskom jezgru (R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>) (**114f**: IC<sub>50</sub> = 2,7 μM) u nastavku istraživanja pristupilo se sintezi odgovarajućih des-hlorhinolinskih derivata (shema 32: **179e-g** i **180e-g** i shema 33: **181b-185f**) kako bi se utvrdilo da li se isti trend javlja i kod te grupe jedinjenja.

Adamantanski des-hloraminohinolini normalnog i račvastog niza i odgovarajući N-metilovani derivati

Inhibitorna aktivnost svih sintetisanih des-hloraminohinolinskih adamantanskih derivata određena je prema botulinum neurotoksinu tipa A (BoNT/ALC) pri koncentraciji od 20  $\mu\text{M}$  (tabela 19).



**Tabela 19.** Inhibitorne *in vitro* aktivnosti prema BoNT/A LC.

Jed.	n	m	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	BoNT/A LC % inhibicije (20 $\mu\text{M}$ )	IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{M}$ )
179e	0	0	H	CH <sub>3</sub>	H	20	
179f	1	0	H	CH <sub>3</sub>	H	46	
179g	2	0	H	CH <sub>3</sub>	H	24	
180e	0	1	H	CH <sub>3</sub>	H	24	3,2
180f	1	1	H	CH <sub>3</sub>	H	59	
180g	2	1	H	CH <sub>3</sub>	H	41	
181b	1	0	H	H	Me	30	
182b	1	1	H	H	CH <sub>3</sub>	31	
183f	1	0	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	51	5,2
184f	2	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	25	
185f	1	0	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	3	
NSC240898 <sup>a</sup>						73	2,6

<sup>a</sup>NSC240898 je kontrolno jedinjenje za poređenje koje u neuronima inhibira hidrolizu SNAP-25 proteina prouzrokovanu BoNT/A (pokazuje „dose-depedent“ inhibitornu aktivnost) i ne ispoljava toksičan efekat pri većim koncentracijama od 40  $\mu\text{M}$  (ref.176).

Od novosintetisanih aminohinolinske serije tri derivata (**179f**, **180f** i **183f**) poseduju inhibitornu aktivnost veću od 45%. Poređenjem aktivnosti tri najaktivnija derivata 7-hloraminohinolinske serije jedinjenja sa aktivnostima odgovarajućih des-hlor analoga (direktnim poređenjem odgovarajućih parova **116b** (71%) i **181b** (30%), **116f** (67%) i

**183f** (51%), **114f** (65%) i **179e** (20%); tabela 18 i tabela 19) može se uočiti da odsustvo hlora u poziciji C(7) dovodi do značajnog smanjenja inhibitorne aktivnosti.

#### **Ex vivo inhibitorna aktivnost (BoNT/A LC)**

Tri najaktivnija derivata 7-hloraminohinolinske serije jedinjenja (**116b**, **116f** i **114f**, tabela 18), dva najaktivnija jedinjenja des-hlorhinolinske serije jedinjenja (**180f** i **183f**, tabela 19), jedinjenje **181b** kao des-Cl analog najaktivnijeg sintetisanog derivata **110b** kao i četiri F-C(3) aminohinolinska derivata (**168f**, **169f**, **190f** i **191f**) odabrana su za *ex vivo* test (slika 75).

Određivanje *ex vivo* inhibitorne aktivnosti vrši se na motornim neuronima dobijenih iz embrionalnih matičnih ćelija miša. U standardnoj proceduri se neuroni tretiraju ispitivanim jedinjenjem 30 min nakon čega se ćelije tokom 4 sata intoksikuju pomoću 500 pM BoNT/A. Stepen hidrolize SNAP-25 proteina kao mera inhibitorne aktivnosti jedinjenja prema BoNT/A određivan je Western blot metodom pri čemu je intenzitet traka meren denzitometrijski. U ogledu je gliceraldehid-3-fosfat dehidrogenaza GAPDH korišćen kao *loading control*,<sup>xxxix</sup> DMSO kao slepa, a DMSO sa holotoksinom kao pozitivna kontrolna proba.

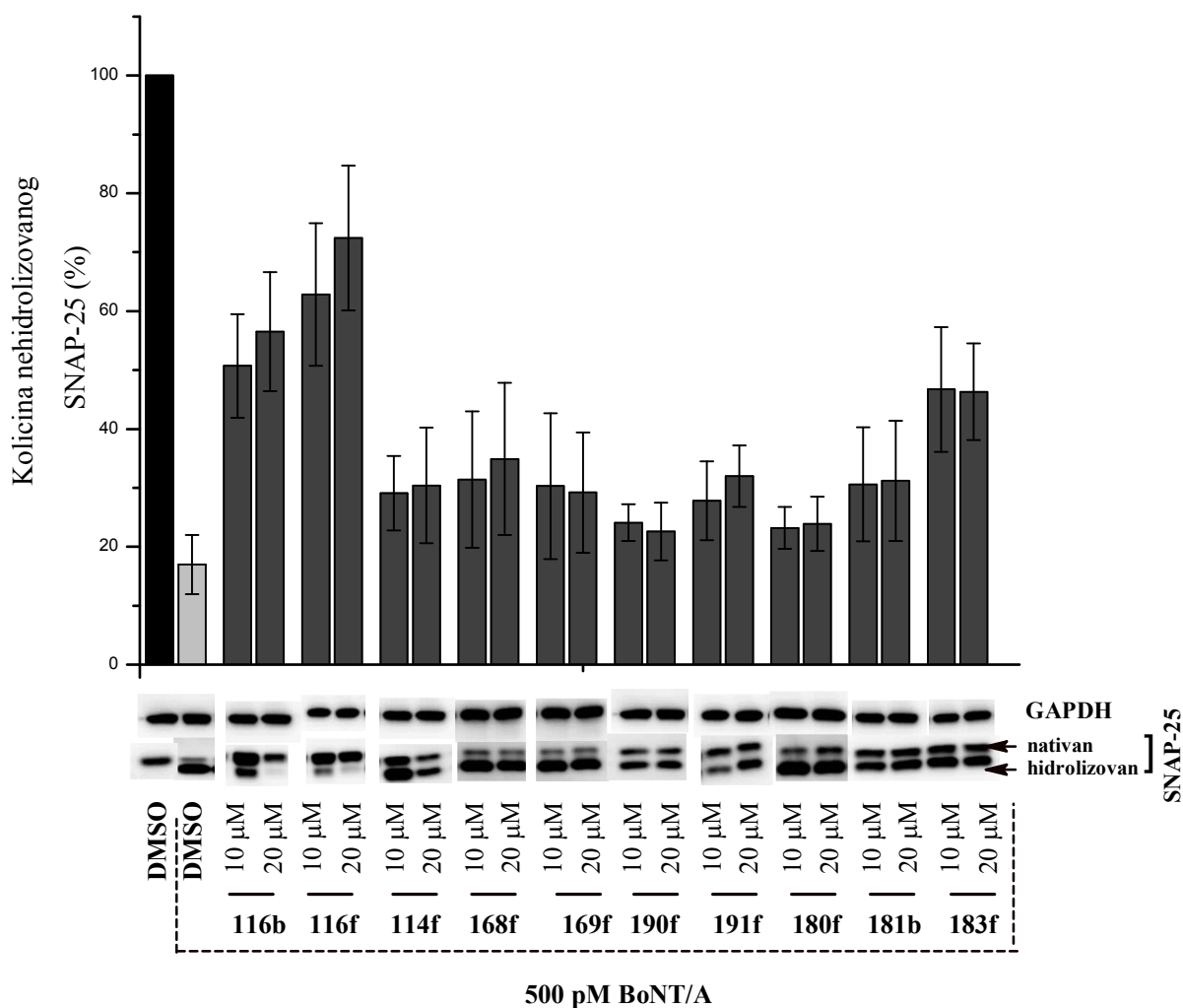
Inhibitorna aktivnost odabranih jedinjenja određena je u neuronskim ćelijama pri koncentraciji od 10  $\mu$ M i 20  $\mu$ M. Na slici 75 prikazane su inhibitorne aktivnosti jedinjenja dobijene kao srednja vrednost aktivnosti određenih u tri nezavisna ogleda.

Najveću inhibitornu aktivnost u *ex vivo* testu pokazalo je jedinjenje **116f** koje u primarnim neuronima pri koncentraciji od 10  $\mu$ M odnosno 20  $\mu$ M štiti SNAP-25 protein od hidrolize 63% odnosno 72%.

---

<sup>xxxix</sup> Kontrolni protein na osnovu čije se koncentracije određuju koncentracija nativnog i hidrolizovanog SNAP-25 proteina.

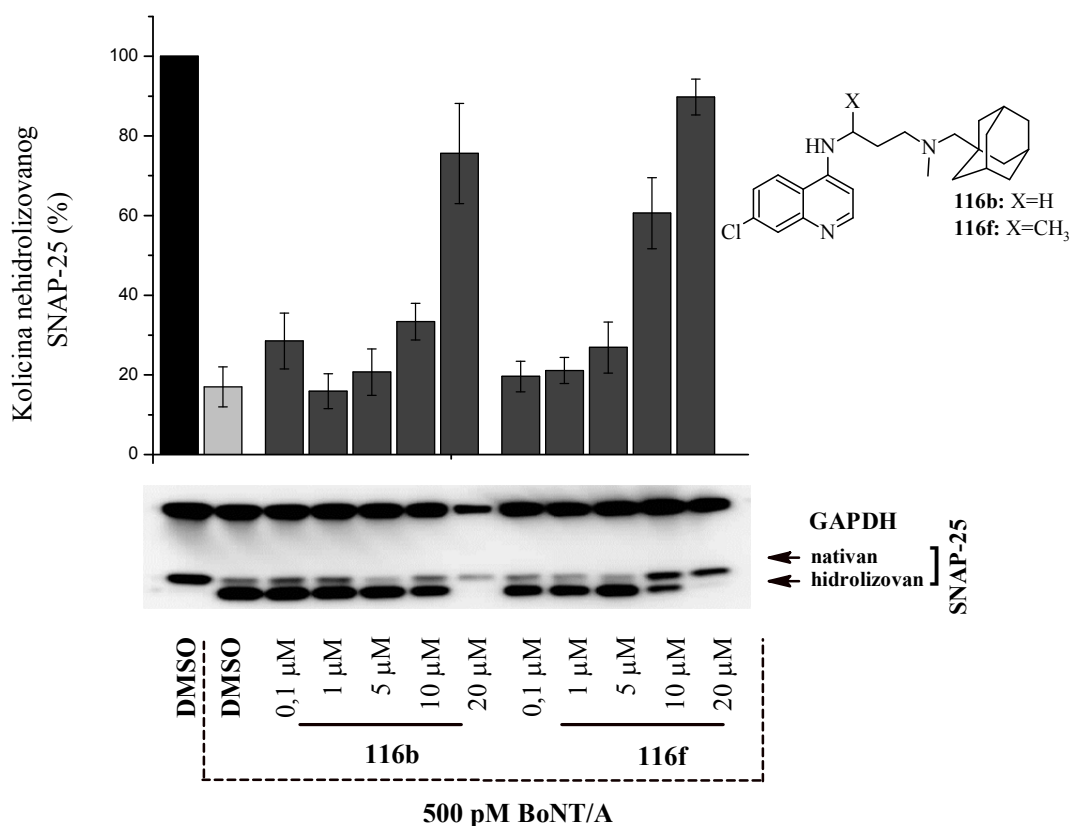




**Slika 75.** Inhibitorne aktivnosti aminohinolina prema BoNT/A određene na motornim neuronima dobijenim iz ES<sup>xl</sup> ćelija miša.

Inhibitorna aktivnost najaktivnijih derivata u *ex vivo* eksperimentima (**116b** i **116f**) dodatno je određivana pri pet koncentracija u opsegu 0,1-20 μM. Na prikazanom histogramu (slika 76) uočava se postojanje zavisnosti procenta inhibicije hidrolize SNAP-25 proteina od primenjene koncentracije ispitivanih jedinjenja. Kod jedinjenja **116b** zabeležen je najveći pad u aktivnosti pri smanjenju koncentracije sa 20 μM na 10 μM, dok je kod aktivnijeg derivata **116f** najveći pad u aktivnosti uočen pri smanjenju koncentracije sa 10 μM na 5 μM.

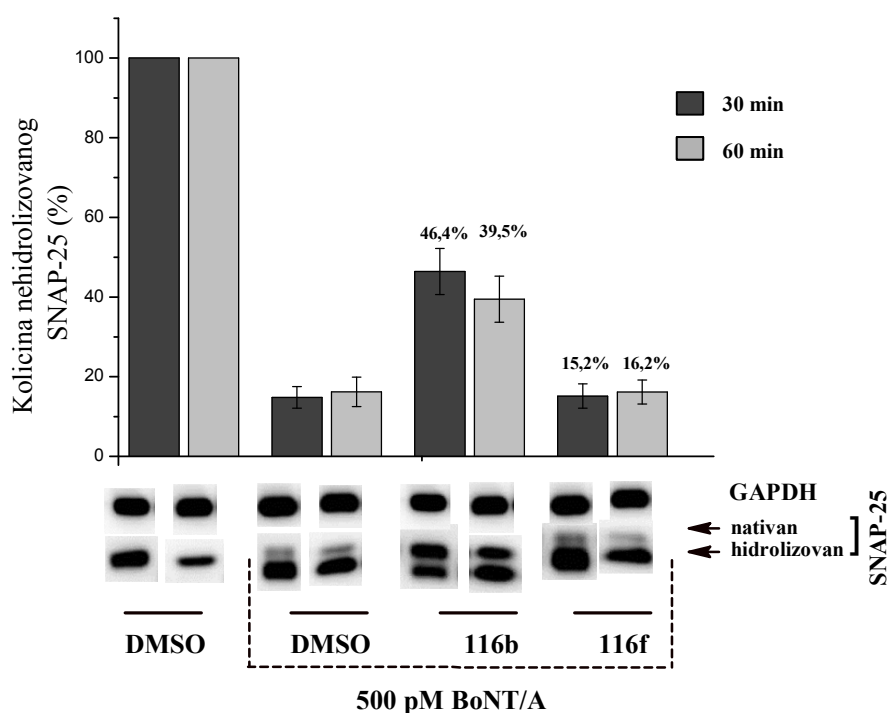
<sup>xl</sup> ES –embryonic stem.



**Slika 76.** Zavisnost % nativnog SNAP-25 proteina od koncentracije jedinjenja **116b** i **116f** primenjene pre intoksikacije.

Nakon što je određena inhibitorna dejstvo jedinjenja **116b** i **116f** pre intoksikacije neurotoksinom, u nastavku istraživanja ispitivano je i inhibitorna aktivnost koju jedinjenja ispoljavaju primenom nakon intoksikacije. Aktivnost jedinjenja, pri koncentraciji od 20 μM, određivana je 30 min odnosno 60 min nakon intoksikacije motornih neurona dobijenih iz ES ćelija miša, pomoću 500 pM BoNT/A (slika 77).

Jedinjenje **116f** koje u visokom stepenu inhibira protolitičku aktivnosti enzima kada se primeni 30 minuta pre intoksikacije (slika 76) pokazalo se gotovo u potpunosti neaktivno kada se primeni 30 minuta nakon intoksikacije (15,1%, slika 77). Nešto bolju inhibitornu aktivnost prilikom postintoksikacione primene pokazalo je jedinje **116b**. Ovaj derivat kada se primeni 30/60 min nakon intoksikacije BoNT/A u koncentraciji od 20 μM u motornom neuronu štiti SNAP-25 protein od hidrolize 46,4% odnosno 39,5%.



**Slika 77.** Postintoksikaciona inhibitorne aktivnosti jedinjenja **116b** i **116f** prema BoNT/A.

Rezultati bioloških testova (inhibicije metaloproteaze BoNT/A LC i antimalarijske aktivnosti) pokazuju da su adamantanski aminohinolini biološki aktivna jedinjenja pri čemu pojedini derivati iskazuju višestruko dejstvo. Veoma visok indeks selektivnosti ( $SI > 1000$ ) *N*-metilovanih derivata **116b** i **116f** posledica je niske citotoksičnosti ( $IC_{90} = \sim 17000 \text{ nM}$ )<sup>xli</sup> i izražene *in vitro* antimalarijske aktivnosti (jedinjenja prema CQS soju D6 pokazuju bolju u odnosu na CQ ( $IC_{90}$ ), tabela 7) pri čemu jedinjenje **116f** dodatno i prema CQR i MFQS klonu W2 pokazuje bolju aktivnost u odnosu na MFQ (**14**)).

U isto vreme *N*-metilovani derivati u *ex vivo* eksperimentima pokazuju visok procenat inhibicije BoNT/A LC (određivanjem zavisnosti procenta inhibicije u funkciji povećanja koncentracije jedinjenja uočeno je da **116b** i **116f** spadaju u kompetitivne inhibitore metaloproteaze). Dodatno, jedinjenje **116b** i prilikom postintoksikacione primene u *ex vivo* eksperimentima pokazuje umerenu inhibitornu aktivnost.

Nepostojanje zavisnosti između strukture i rezultata bioloških testova pokazatelj je različitih mehanizama kojima adamantanski aminohinolini deluju na istu ili različite

<sup>xli</sup> *In vitro* citotoksičnost na ćelijsku liniju RAW264.7 (makrofagi pacova).

patogene mete. Od sintetisanih derivati najvišu *in vitro* antimalarijsku aktivnost iskazuju 7-Cl-4-aminohinolini račvastog niza kod kojih je mesto grananja u susjedstvu hinolinskog jezgra (najbolju *in vivo* aktivnost u eritrocitnoj fazi razvoja parazita pokazuje derivat **106f**, koji nakon oralne primene u dozama od 160 i 80 mg/kg/dan dovodi do izlečenja svih zaraženih miševa, dok najbolju *in vivo* aktivnost u fazi jetre pokazuje njegov F-C(3) analog koji primenom u dozi od 80 mg/kg/dan snižava nivo parazitemije za 92%). Sa druge strane najveći procenat inhibicije BoNT/C poseduju *N*-metilovani aminohinolinski derivati **116b** i **116f** (*N*-metilovani analog jedinjenja **106f** i njegov analog normalnog diaminopropilidenskog-niza).

## 4. EKSPERIMENTALNI DEO

Tok reakcija praćen je tankoslojnom hromatografijom (TLC), na SiO<sub>2</sub> i RP-18 Merck (60-F-254) 0,25 mm pločicama koristeći UV-svetlo, cerijum-amonijum-molibdatni reagens (CAM) ili kobaltni reagens za vizuelizaciju mrlja.

Za hromatografska prečišćavanja primenjivana je jedna od sledećih tehnika: gravitaciona hromatografija (SiO<sub>2</sub>, 0,062-0,2 mm), "dry-flash" hromatografija (SiO<sub>2</sub>, 40-63 µm) i "flash" hromatografija (Biotage SP1 sistem sa UV detektorom).

Reakcije izvedene pod uslovima ozračivanja MW vršene su u reaktoru Biotage Initiator 2.5.

Tačke topljenja određivane su na aparatu Boetius PMHK i nisu korigovane.

IR spektri su snimani na Nicolet 6700 F spektrofotometru. Položaji apsorpcionih traka izraženi su u cm<sup>-1</sup>. Oznake intenziteta apsorpcionih traka u IR spektrima: sl-slabo, sr-srednja, j-jaka.

<sup>1</sup>H NMR i <sup>13</sup>C NMR spektri snimani su na Varian Gemini-200 spektrometru (na 200 i 50 MHz) i Bruker Ultrashield Advanced III spektrometru (na 500 i 125 MHz) u navedenom rastvaraču, TMS kao intern standard. Hemijska pomeranja izražena su u ppm, konstante kuplovanja (*J*) u Hz, a multiplicitet signala je označen kao s (singlet), ps (proširen singlet), d (dublet), pd (prošireni dublet), t (triplet), dd (dublet dubleta) i m (multiplet).

ESI-MS spektri snimani su na Agilent Technologies 1200 Series, instrumentu koji je opremljen degaserom, autosemplerom, kolonom Zorbax Eclipse Plus C18 (100 × 2,1 mm i. d.; 1,8 µm) i DAD detektorom u kombinaciji sa 6210 Time-of-Flight LC/MS sistemom (Agilent Technologies) u pozitivnom jon-modu. Uzorci su rastvarani u čistom CH<sub>3</sub>CN ili MeOH (HPLC čistoće). Kao mobilna faza korišćena je smesa rastvarača A (0,2% rastvor HCOOH u vodi) i B (CH<sub>3</sub>CN) sa programiranim izokratnim i gradijentnim eluiranjem: 0-1,5 min 95 % A, 1,5-12 min 95-5% A, 12-15 min 5 % A, 15-16 min 5-95% A, pri protoku od 0,40 mL/min. Za detekciju signala u opsegu talasnih dužina 190-450 nm korišćen je DAD detektor. Injekciona zapremina bila je 1 µL, a temperatura kolone 40 °C. Pozitivno naelektrisani molekulske joni dobijeni su elektrosprej jonizacijom (ESI) na atmosferskom pritisku: eluirana jedinjenja su mešana

sa azotom u zagrejanom interfejsu, a polarnost je podešena na pozitivnu, sa sledećim vrednostima ES parametara: potencijal kapilare, 4000 V; temperatura gasa, 350 °C; protok gasa za sušenje, 12 L/min; pritisak nebulajzera, 45 psi (310,26 Pa); napon fragmentora, 70 V (140 V), a mase su merene u opsegu 50-2500 m/z. Za dobijanje i obradu podataka korišćen je softver MassHunter Workstation.

GC /MS analiza vršena je na sistemu koji čine: Agilent Technologies 7890A gasni hromatogram, 5975 MSD i FID detektor, DB-5 MS kolona (30 m × 0,25 nm × 0,25 μm). Kao noseći gas korišćen je He (1,0 mL/min), a temperatura je linearno programirana u oblasti 40-310° C (6° C/min). Injekciona zapremina bila je 1 μL, a temperatura 220° C. Temperatura FID detektora: 300° C. EI maseni spektri (70 eV) su snimani u opsegu 30-550 m/z.

UV spektri snimani su na spektrofotometru BECKMAN DU-50. Uzorci su rastvarani u dihlormetanu.

Čistoća (HPLC) jedinjenja je određivana pomoću Agilent 1200 HPLC sistema opremljenog sa Quat Pump (G1311B), Injector (G1329B), 1260 ALS, TCC 1260 (G1316A) i Detector 1260 DAD VL+ (G1315C). HPLC analize su vršene u dva različita sistema:

Metoda A: Zorbax Eclipse Plus C18 4.6 × 150mm, 1.8 μL, S.N. USWKY01594 je korišćen kao stacionarna faza. Eluent se sastojao iz sledećih rastvarača: 0,2% HCOOH u vodi (A) i CH<sub>3</sub>CN (B). Analize su vršene na UV maksimumu jedinjenja (330 nm za jedinjenja 106a, 106b, 106c, 106d, 106e, 106f, 106g, 106h, 106i, 107a, 107b, 107c, 107d, 107e, 107f, 107g, 107h, 107i, 108i, 109a, 109c, 114a, 114b, 114c, 114e, 114f, 114g, 114h, 115e, 115f, 115g, 115h, 116a, 116b, 116c, 116e, 116f, 117a, 117b, 117c, 117e, 117f, 117g, 117k, 158, 159, 160, 161, 168e, 168f, 168g, 169f, 170g, 170f, 177e, 177f, 178e, 178f, 178g, 175b, 176b, 179e, 179f, 179g, 180e, 180f, 180g, 181b, 182b, 183f, 184g, 185f, 190f i 191f i 254 nm za jedinjenja 171g, 172e, 172f, 173f, 173g i 174 da bi se postigla najviša selektivnost. Jedinjenja su rastvorena u MeOH, konačne koncentracije su bile ~1 mg/mL, a injekciona zapremina bila je 3 μL. Brzina protoka iznosila je 0,5 mL/min.

Jedinjenja: 106a, 106b, 106c, 106d, 106e, 106f, 106g, 106h, 106i, 107a, 107b, 107c, 107d, 107e, 107f, 107g, 107h, 107i, 108i, 109a, 109c, 114a, 114b, 114c, 114e, 114f, 115e, 115f, 115g, 115h, 116a, 116b, 116c, 116e, 116f, 116g, 116h, 117a, 117b, 117c, 117e, 117f, 117k, 158, 159, 160, 161, 168e, 168f, 168g, 170e, 170f, 170g, 171f, 171g, 172, 175b, 176b, 179e, 179f, 179g,

**180e, 180f, 180g, 181b, 182b, 183f, 184g, 185f, 190f i 191f**, su eluirana korišćenjem gradijent: 0-1,5 min 95% A, 1-5 min 95% A → 5% A, 5-16 min 5% A, 16-18 min 5% A → 95% A, 18-20 min 95% A.

Jedinjenja **117g i 169f** su eluirana korišćenjem gradijenta: 0-1 min 95% A, 1-6 min 95% A → 5% A, 6-11 min 5% A, 11-14 min 5% A → 95% A, 14-15 min 95% A

Jedinjenje **169g** je eluirano korišćenjem gradijenta: 0-3 min 50% A → 30% A, 3-6 min 30% A → 0% A, 6-9 min 0% A → 50% A, 9-12 min 50% A.

Jedinjenja **177f, 178e i 178g** su eluirana korišćenjem gradijenta: 0 - 3 min 25% A → 40 % A, 3 - 4 min 40% A → 50% A, 4 - 5 min 50% A, 5 - 7 min 50% A → 25% A, 7 - 8 min 25% A.

Jedinjenja **177e i 178f** su eluirana korišćenjem gradijenta: 0 - 3 min 30% A, 3 - 6 min 30% A → 70 % A, 6 - 9 min 70% A, → 50% A, 9 - 10 min 70% A → 30% A, 10 - 11 min 30% A.

Metoda B: Zorbax Eclipse Plus C18 4.6 × 150mm, 1.8μ, S.N. USWKY01594 je korišćen kao stacionarna faza. Eluent se sastojao iz sledećih rastvarača: 0,2% HCOOH u vodi (A) i MeOH (B). Analize su rađene na UV maksimumu jedinjenja (330 nm za jedinjenja: **106a, 106b, 106c, 106d, 106e, 106f, 106g, 106h, 106i, 107a, 107b, 107c, 107d, 107e, 107f, 107g, 107h, 107i, 108i, 109a, 109c, 114a, 114b, 114c, 114e, 114f, 114g, 114h, 115e, 115f, 115g, 115h, 116a, 116b, 116c, 116e, 116f, 117a, 117b, 117c, 117e, 117f, 117k, 158, 159, 160, 161, 168e, 168f, 168g, 169f, 170f, 170g, 175b, 176b, 177e, 177f, 178e, 178f, 178g, 179e, 179f, 179g, 180e, 180f, 180g, 181b, 182b, 183f, 184g, 185f, 190f i 191f** i 254 nm za jedinjenja: **169g, 170e, 170f, 171f, 171g i 172**) da bi se postigla najviša selektivnost. Jedinjenja su rastvorena u MeOH, konačne koncentracije su bile ~1 mg/mL, a injekciona zapremina bila je 3 μL. Brzina protoka iznosila je 0,5 mL/min.

Jedinjenja: **106a, 106b, 106c, 106d, 106e, 106f, 106g, 106h, 106i, 107a, 107b, 107c, 107d, 107e, 107f, 107g, 107h, 107i, 108i, 109a, 109c, 114a, 114b, 114c, 114e, 114f, 114g, 114h, 115e, 115f, 115g, 115h, 116a, 116b, 116c, 116e, 116f, 117a, 117b, 117c, 117e, 117f, 117k, 158, 159, 160, 161, 168e, 168g, 170e, 170f, 170g, 171f, 171g, 172, 175b, 176b, 179e, 179f, 179g, 180e, 180f, 180g, 181b, 182b, 183f, 184g i 185f** su eluirana korišćenjem gradijent: 0-1,5 min 95% A, 1-5 min 95% A → 5% A, 5-16 min 5% A, 16-18 min 5% A → 95% A, 18-20 min 95% A.

Jedinjenja **168f**, **169f**, **169g** i **170f**, su eluirana korišćenjem gradijenta: 0-1 min 95% A, 1-6 min 95% A → 5% A, 6-11 min 5% A, 11-14 min 5% A → 95% A, 14-15 min 95% A.

Jedinjenje **116g** je eluirano korišćenjem gradijenta: 0-1 min 95% A, 1-5 min 95% A → 5% A, 5-14 min 5% A, 14-15 min 5% A → 95% A, 15-16 min 95% A.

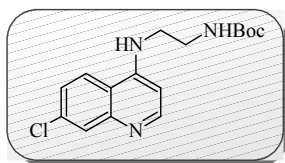
Jedinjenja: **177f**, **178e** i **178g** su eluirana korišćenjem gradijenta: 0 - 3 min 30% A, 3 - 6 min 30% A → 70 % A, 6 - 9 min 70% A, 9 - 10 min 70% A → 30% A, 10 - 11 min 30% A.

Jedinjenja: **177e** i **178f** su eluirana korišćenjem gradijenta: 0 - 3 min 20% A, 3 - 6 min 20% A → 80 % A, 6 - 9 min 80% A, 9 - 10 min 80% A → 20% A, 10 - 11 min 20% A.

*tert*-Butil (2-aminoetil)karbamat **96a**, *tert*-butil (3-aminopropil)karbamat **96b**, *tert*-butil (4-aminobutil)karbamat **96c** i *tert*-butil (5-aminopentil)karbamat **96d** dobijeni su prema postupku koji je opisan u literaturi.

Opšta metoda za sintezu *N*-Boc zaštićenih aminohinolina:

***tert*-Butil {2-[(7-hlorhinolin-4-il)amino]etil}karbamat (97a)**



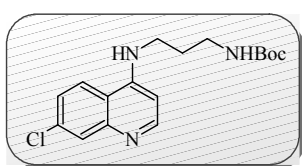
Smesa 4,7-DCQ (3,37 g, 17,01 mmol, 1 ekv) i mono-*N*-Boc-zaštićenog diaminoalkana **96a** (5,45 g, 34,02 mmol, 2 ekv) zagrevana je na 80 °C tokom jednog sata, a potom 8 sati na 125 °C. Reakcija je ohlađena do sobne temperature i rastvorena u DCM. Organski sloj se ispira vodenim rastvorom NaHCO<sub>3</sub>, zasićenim vodenim rastvorom NaCl i suši iznad anh. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Nakon ceđenja rastvarač se ukloni uparavanjem pod sniženim pritiskom i sirovi proizvod prečisti “dry-flash” hromatografijom (SiO<sub>2</sub>, eluent: EtOAc/MeOH/NH<sub>4</sub>OH = 95/2,5/2,5). Bela amorfna supstanca (4,83 g, 88%); **TT** = 83 - 85 °C.

**IR:** 3377sr, 3362sr, 3068sl, 3012sl, 2981sl, 2936sl, 2911sl, 2860sl, 2358sl, 1662j, 1613sl, 1586j, 1570sr, 1529j, 1487sl, 1461sl, 1443sr, 1389sl, 1365sr, 1335sl, 1303sr, 1281sr, 1248sr, 1199sl, 1164sr, 1141sr, 1094sl, 1079sl, 1041sl, 991sr, 938sl, 910sr, 870sr, 855sl, 844sl, 822sl, 806sr, 787sl, 760sr, 718sl, 641sr, 601sr, 558sl, 526sl, 515sl, 498sl, 463sl cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 8,49 (d, 1H, *J* = 5,2 Hz, H-C(2)), 7,93 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz, H-C(8)), 7,79 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz, H-C(5)), 7,34 (dd, 1H, *J* = 2,0 Hz, *J* = 9,0 Hz, H-C(6)), 6,59 (šs, 1H, -NH), 6,28 (d, 1H, *J* = 5,0 Hz, H-C(3)), 5,18 (šs,



1H, -NH), 3,65-3,45 (m, 2H, ArNHCH<sub>2</sub>-), 3,40-3,10 (m, 2H, ArNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 1,47 (s, 9H, -NHCOO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 158,36; 151,95; 150,16; 149,05; 134,82; 128,45; 125,24; 121,85; 117,27; 98,18; 80,58; 46,11; 39,42; 28,34. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 322,14116 ([M+H]<sup>+</sup>, 100); izračunato 322,13168 (greška: +2,44 ppm). Mikroanaliza za (C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> × 2/3H<sub>2</sub>O): izračunato C 57,57; H 6,44; N 12,59; nađeno C 57,70; H 6,56; N 12,46.

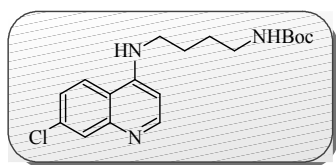
#### **tert-Butil {3-[(7-hlorhinolin-4-il)amino]propil}karbamat (97b)**



Prema opštem postupku za dobijanje mono-Boc zaštićenih hinolina **97a**, jedinjenje **97b** se dobija iz 4,7-DCQ (2,84 g, 14,35 mmol) i mono-*N*-Boc-zaštićenog diaminoalkana **96b** (5,00 g, 28,69 mmo). Bela amorfna supstanca (4,48 g, 93%); **TT** = 181-184 °C.

**IR**: 3383sl, 3357sr, 3184sl, 3008sl, 2980sr, 2956sr, 2927sr, 1691sl, 1674j, 1614sr, 1581j, 1557sr, 1531j, 1487sl, 1453sr, 1430sr, 1388sl, 1367sr, 1330sr, 1284j, 1250sr, 1220sr, 1160j, 1132sr, 1116sl, 1075sr, 1046sl, 1029sr, 975sr, 947sr, 906sl, 890sr, 855j, 819sl, 792sr, 767sr, 745sl, 647sl, 622sl, 600sr, 521sr, 506sl, 489sr, 426sl cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD, δ): 8,36 (d, 1H, *J* = 5,9 Hz, H-C(2)), 8,14 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz, H-C(5)), 7,91 (d, 1H, *J* = 2,2 Hz, H-C(8)), 7,43 (dd, 1H, *J* = 2,2 Hz, *J* = 9,0 Hz, H-C(6)), 6,46 (d, 1H, *J* = 6,2 Hz, H-C(3)), 3,30-3,10 (m, 2H, ArNHCH<sub>2</sub>-), 3,10-2,90 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>NHBoc), 2,00-1,80 (m, ArNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 1,44 (s, -NHCOO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD, δ): 157,15; 152,12; 148,21; 145,17; 136,57; 125,96; 124,68; 122,97; 116,69; 98,05; 79,77; 39,75; 36,91; 36,51; 28,08. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 336,14797 ([M+H]<sup>+</sup>, 100); izračunato 336,14733 (greška: +1,91 ppm).

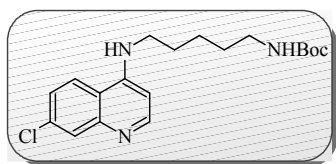
#### **tert-Butil {4-[(7-hlorhinolin-4-il)amino]butil}karbamat (97c)**



Prema opštem postupku za dobijanje mono-Boc zaštićenih hinolina **97a**, jedinjenje **97c** se dobija iz 4,7-DCQ (2,50 g, 12,64 mmol) i mono-*N*-Boc-zaštićenog diaminoalkana **96c** (4,76 g, 25,28 mmol). Proizvod je izolovan nakon “dry-flash” hromatografije (SiO<sub>2</sub>, eluent: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub> zas.) = 95/5) kao bela amorfna supstanca (3,44 g, 78%); **TT** = 205-207 °C.

**IR** (ATR): 3371j, 3328j, 3202sr, 2978j, 2930sr, 2871sl, 1686j, 1612sr, 1579j, 1536j, 1489sl, 1454sl, 1432sl, 1383sl, 1368sl, 1336sl, 1288sr, 1253sl, 1226sl, 1170sr, 1091sl, 1041sl, 1018sl, 953sl, 898sl, 876sl, 858sl, 811sl, 766sl, 650sl, 571sl, 520sl, 495sl  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-NMR}$**  (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 8,24 (d, 1H,  $J = 5,8$  Hz, H-C(2)), 8,01 (d, 1H,  $J = 9,0$  Hz, H-C(5)), 7,67 (d, 1H,  $J = 2,2$  Hz, H-C(8)), 7,29 (dd, 1H,  $J = 2,4$  Hz,  $J = 9,0$  Hz, H-C(6)), 6,42 (d, 1H,  $J = 5,8$  Hz, H-C(3)), 3,34-3,22 (m, 2H,  $\text{ArNHCH}_2-$ ), 3,18-2,94 (m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{NHBoc}$ ), 1,76-1,42 (m, 4H,  $\text{ArNHCH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHBoc}$ ), 1,32 (s, 9H,  $-\text{NHCOO-C}(\text{CH}_3)_3$ ).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (50 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 143,50; 143,12; 140,39; 127,04; 118,27; 116,67; 115,08; 109,51; 90,37; 34,35; 31,66; 19,46; 19,31; 17,22. **(+)ESI-HRMS** ( $m/z$  (%)): 350,16178 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100), izračunato 350,16298 (greška: -3,44 ppm).

**tert-Butil {5-[(7-hlorhinolin-4-il)amino]pentil}karbamat (97d)**



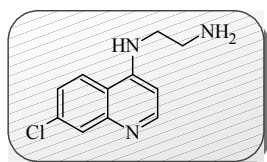
Prema opštem postupku za dobijanje mono-Boc zaštićenih hinolina **97a**, jedinjenje **97d** se dobija iz 4,7-DCQ (3,37 g, 17,01 mmol) i mono-*N*-Boc-zaštićenog diaminoalkana **96d** (6,88 g, 34,01 mmol). Proizvod je izolovan nakon “dry-flash” hromatografije ( $\text{SiO}_2$ , eluent:  $\text{DCM}/\text{MeOH}(\text{NH}_3 \text{ zas.}) = 95/5$ ) kao bela amorfná supstanca (4,77 g, 77%); **TT** = 127-129 °C.

**IR**: 3376sr, 3211sr, 3033sl, 2980sl, 2930sr, 2865sl, 1673j, 1611sl, 1578j, 1530sr, 1483sl, 1473sl, 1450sl, 1434sl, 1389sl, 1365sr, 1332sl, 1304sl, 1282j, 1248j, 1201sl, 1162j, 1128sr, 1114sr, 1083sl, 1068sl, 1041sl, 1010sl, 981sl, 944sl, 886sr, 854sr, 814sr, 798sr, 769sl, 755sl, 701sl, 655sl, 647sl, 622sl, 599sl, 518sl, 499sl, 485sr, 404sl  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-NMR}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 8,51 (d, 1H,  $J = 5,3$  Hz, H-C(2)), 7,94 (d, 1H,  $J = 2,2$  Hz, H-C(8)), 7,74 (d, 1H,  $J = 9,0$  Hz, H-C(5)), 7,32 (dd, 1H,  $J = 2,2$  Hz,  $J = 9,0$  Hz, H-C(6)), 6,38 (d, 1H,  $J = 5,6$  Hz, H-C(3)), 5,25 (šs, 1H,  $-\text{NH}$ ), 4,72 (šs, 1H,  $-\text{NH}$ ), 3,40-3,00 (m, 4H,  $-\text{CH}_2\text{NHBoc}$ ,  $\text{ArNHCH}_2-$ ), 1,95-1,70 (m, 2H,  $\text{ArNHCH}_2\text{CH}_2-$ ), 1,60-1,45 (m, 13H,  $\text{ArNHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHBoc}$ ,  $-\text{NHCOO-C}(\text{CH}_3)_3$ ).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 152,01; 150,01; 128,45; 125,16; 121,21; 117,35; 99,12; 61,45 47,74; 41,22; 40,79; 37,07; 33,38; 28,28. **(+)ESI-HRMS** ( $m/z$  (%)): 364,18093 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100);

izračunato 364,17863 (greška: +6,32 ppm). **Mikroanaliza** za ( $C_{19}H_{26}ClN_3O_2 \times 1/3H_2O$ ): izračunato C 61,70; H 7,27; N 11,36; nađeno C 61,82; H 7,20; N 11,21.

Opšti postupak za deprotekciju Boc zaštitne grupe:

**N-(7-Hlorhinolin-4-il)etan-1,2-diamin (98a)**

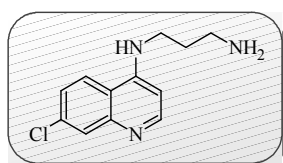


Rastvor **97a** (4 g, 12,43 mmol) u smesi TFA/DCM (1 mL+ 10 mL) meša se na sobnoj temperaturi 3 sata. Reakciona smesa se upari do suva i tragovi TFA se uklone ko-destilacijom toluenom.

Dobijena so se rastvori u vodi i prebaci u levak za odvajanje. Dodatkom vodenog rastvora NaOH pH se podesi na pH 10, a supstanca se ekstrahuje DCM ( $3 \times 50$  mL). Spojeni organski slojevi se ispiraju zas. vodenim rastvorom NaCl i suši iznad anh.  $Na_2SO_4$ . Nakon ceđenja rastvarač se ukloni uparavanjem pod sniženim pritiskom, a u balonu zaostaje proizvod u obliku žute amorfne supstance (1,8 g, 65%); **TT** = 145-147 °C.

**IR:** 3354sl, 3249sl, 3058sl, 2964sl, 2930sl, 2893sl, 2850sl, 1600sr, 1580s, 1542sr, 1485sl, 1448sl, 1427sr, 1380sl, 1367sl, 1357sl, 1328sr, 1282sl, 1240sl, 1199sl, 1141sr, 1118sr, 1074sr, 1016sl, 950sr, 935sl, 900sr, 870sr, 860sr, 829sl, 800s, 757s, 668sl, 651sl, 632sr, 618sr, 590sl, 543sl, 499sr, 476s, 436sr, 423sr, 408sl  $cm^{-1}$ .  **$^1H$ -NMR** (200 MHz,  $CD_3OD$ ,  $\delta$ ): 8,33 (d, 1H,  $J = 5,6$  Hz, H-C(2)), 8,08 (d, 1H,  $J = 8,8$  Hz, H-C(5)), 7,75 (d, 1H,  $J = 4,4$  Hz, H-C(8)), 7,36 (dd, 1H,  $J = 2,2$  Hz,  $J = 9,0$  Hz, H-C(6)), 6,53 (d, 1H,  $J = 6,2$  Hz, H-C(3)), 3,50-3,35 (m, 2H,  $ArNHCH_2-$ ), 3,10-3,00 (m, 2H,  $-CH_2NH_2$ ).  **$^{13}C$ -NMR** (50 MHz,  $CD_3OD$ ,  $\delta$ ): 152,87; 152,51; 149,73; 136,38; 127,66; 126,07; 124,38; 118,85; 99,73; 46,40; 40,88. **(+)ESI-HRMS** (m/z (%)): 222,07943 ( $[M+H]^+$ , 100); izračunato 222,07925 (greška: +0,79 ppm). **Mikroanaliza** za ( $C_{11}H_{12}ClN_3 \times 1/4H_2O$ ): izračunato C 58,41; H 5,57; N 18,58; nađeno C 58,80; H 5,38; N 18,64.

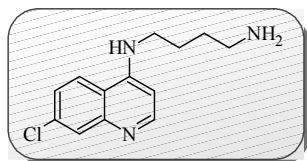
**N-(7-Hlorhinolin-4-il)propan-1,3-diamin (98b)**



Prema opštem postupku za deprotekciju Boc zaštitne grupe **98a**, jedinjenje **98b** se dobija iz **97b** (2,5 g, 7,44 mmol) kao blede žuta amorfna supstanca (1,6 g, 91%); **TT** = 74-76 °C.

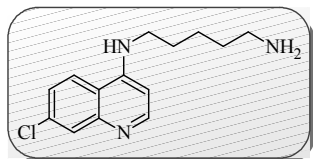
**IR:** 3350sl, 3234sr, 3062sl, 2934sl, 2867sl, 1610sl, 1578j, 1543sr, 1491sl, 1473sl, 1453sr, 1432sr, 1367sr, 1331sr, 1284sr, 1252sl, 1221sl, 1201sl, 1137j, 1078sr, 1060sl, 1045sl, 1012sl, 916sl, 898sr, 865sl, 851sr, 817sl, 800sr, 763sr, 670sl, 642sl, 619sl, 597sl, 566sl, 531sl, 517sl, 500sl, 472sl, 462sl, 424sl  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-NMR}$**  (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 8,23 (d, 1H,  $J = 5,6$  Hz, H-C(2)), 7,96 (d, 1H,  $J = 9,0$  Hz, H-C(5)), 7,66 (d, 1H,  $J = 1,6$  Hz, H-C(8)), 7,27 (dd, 1H,  $J = 2,2$  Hz,  $J = 9,0$  Hz, H-C(6)), 6,41 (d, 1H,  $J = 5,6$  Hz, H-C(3)), 3,36-3,24 (m, 2H,  $\text{ArNHCH}_2-$ ), 2,74-2,64 (m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ), 1,88-1,70 (m, 2H,  $\text{ArNHCH}_2\text{CH}_2-$ ).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (50 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 152,71; 152,48; 149,71; 136,31; 127,62; 125,97; 124,29; 118,79; 99,66; 41,72; 40,28; 32,11. **(+)ESI-HRMS** ( $m/z$  (%)): 236,09489 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100); izračunato 236,09490 (greška: -0,04 ppm). **Mikroanaliza** za ( $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClN}_3 \times 2/3\text{H}_2\text{O}$ ): izračunato C 58,18; H 6,24; N 16,96; nađeno C 58,08; H 6,42; N 16,86.

#### ***N*-(7-Hlorhinolin-4-il)butan-1,4-diamin (98c)**



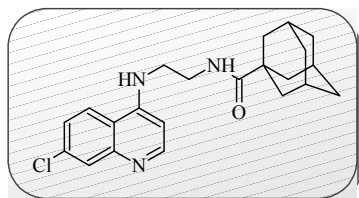
Prema opštem postupku za deprotekciju Boc zaštitne grupe **98a**, jedinjenje **98c** se dobija iz **97c** (1,2 g, 3,43 mmol) kao bela amorfná supstanca (804 mg, 94%); **TT** = 128-129 °C.

**IR** (ATR): 3207sr, 3062sr, 2927sr, 2855sr, 1609sl, 1578j, 1543sr, 1488sl, 1451sr, 1427sr, 1366sr, 1328sr, 1280sl, 1245sl, 1206sl, 1154sl, 1136sr, 1076sr, 1031sl, 948sl, 895sr, 864sr, 846sr, 828sr, 797sr, 765sl, 748sl, 640sl, 621sl, 596sl, 547sl, 487sl, 479sl, 452sl, 422sl  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-NMR}$**  (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 8,24 (d, 1H,  $J = 5,8$  Hz, H-C(2)), 8,00 (d, 1H,  $J = 8,8$  Hz, H-C(5)), 7,67 (d, 1H,  $J = 2,2$  Hz, H-C(8)), 7,32-7,24 (m, 1H, H-C(6)), 6,41 (d, 1H,  $J = 5,6$  Hz, H-C(3)), 3,34-3,22 (m, 2H,  $\text{ArNHCH}_2-$ ), 2,68-2,54 (m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ), 1,78-1,42 (m, 4H,  $\text{ArNHCH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (50 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 152,78; 152,49; 149,76; 127,62; 125,95; 124,36; 118,81; 99,64; 43,82; 42,25; 31,22; 26,81. **(+)ESI-HRMS** ( $m/z$  (%)): 250,11100 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100); izračunato 250,11055 (greška: +1,80 ppm). **Mikroanaliza** za ( $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClN}_3 \times 1/3\text{H}_2\text{O}$ ): izračunato C 61,05; H 6,57; N 16,43; nađeno C 61,28; H 6,47; N 16,32.

**N-(7-Hlorhinolin-4-il)pentan-1,5-diamin (98d)**

Prema opštem postupku za deprotekciju Boc zaštitne grupe **98a**, jedinjenje **98d** se dobija iz **97d** (1 g, 2,75 mmol) kao bledo žuta amorfnu supstancu (0,63 g, 87%); **TT** = 75-77 °C.

**IR**: 3342j, 2924sr, 2853sl, 1611sr, 1583j, 1541sr, 1453sr, 1368sr, 1332sr, 1282sl, 1248sl, 1203sl, 1136sr, 1081sl, 902sl, 877sl, 853sl, 807sr, 766sl, 737sl, 622sl  $\text{cm}^{-1}$ . **<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 8,41 (d, 1H,  $J = 5,6$  Hz, H-C(2)), 7,89 (d, 1H,  $J = 2,4$  Hz, H-C(8)), 7,83 (d, 1H,  $J = 9,0$  Hz, H-C(5)), 7,67 (d, 1H,  $J = 2,2$  Hz, H-C(8)), 7,40-7,25 (dd, 1H,  $J = 2,2$  Hz,  $J = 9,0$  Hz, H-C(6)), 6,37 (d, 1H,  $J = 5,6$  Hz, H-C(3)), 3,40-3,24 (m, 2H,  $\text{ArNHCH}_2-$ ), 2,80-2,66 (m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ), 1,88-1,36 (m, 6H,  $\text{ArNHCH}_2\text{CH}_2-$ ,  $\text{ArNHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ). **<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 151,36; 150,30; 148,46; 134,94; 127,58; 125,05; 121,63; 117,08; 98,56; 42,74; 41,15; 32,23; 28,01; 24,09. **(+)ESI-HRMS** ( $m/z$  (%)): 264,12582 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100), izračunato 264,12620 (greška: -1,44 ppm).

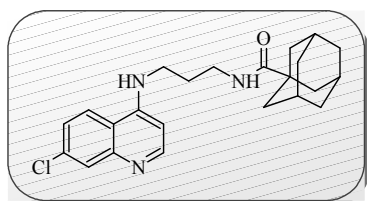
Opšta metoda za dobijanje amida:**N-{2-[(7-Hlorhinolin-4-il)amino]etil}adamantan-1-karboksamid (99a)**

Rastvoru 1-adamantankarboksilne kiseline (84 mg, 0,47 mmol) u DCM doda se 2 ekv 1-hidroksi-1-benzotriazol-hidrata (125,9 mg, 0,93 mmol) i 2 ekv *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*'-etil karbodiimida (178,7 mg, 0,93 mmol). Nakon 2 sata mešanja na sobnoj temperaturi u reakcionu smesu se doda rastvor amina **98a** (103 mg, 0,47 mmol, 1ekv) u DCM (10 mL) i reakciona smesa se meša 24 sata. Smesa se ispira zasićenim rastvorom  $\text{NaHCO}_3$  i  $\text{NaCl}$  i suši iznad anh.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Jedinjenje **99a** se izoluje nakon "dry-flash" hromatografije ( $\text{SiO}_2$ , eluent:  $\text{EtOAc}/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH} = 80/10/10$ ) kao bela amorfnu supstancu (144 mg, 81%); **TT** = 286-288 °C.

**IR**: 3307sr, 3204sl, 2903j, 2849sr, 1621sr, 1576j, 1538j, 1451sr, 1429j, 1384sl, 1369j, 1339sl, 1306j, 1285sl, 1224j, 1168sl, 1141sr, 1124sl, 1096sl, 1079sl, 1011sl, 980sl, 897sr, 875sr, 821j, 808sr, 769sr, 719sl, 675sl, 645sl, 615sr, 566sl, 504sl, 484sl, 476sl, 451sl, 428sl  $\text{cm}^{-1}$ . **<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 8,58-8,40 (m, 1H, H-C(2)), 7,98-7,88 (m, 1H, H-C(8)), 7,81 (d, 1H,  $J = 8,8$  Hz, H-C(5)), 7,39 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz, H-

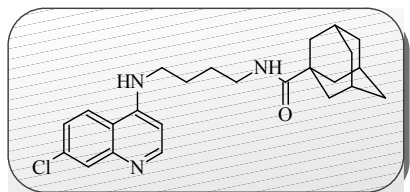
C(6)), 6,95 (šs, 1H, -NH), 6,32-6,20 (m, 1H, H-C(3)), 3,80-3,65 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>NHCOAd), 3,45-3,30 (m, 2H, ArNHCH<sub>2</sub>-), 2,20-1,60 (m, 15H, Ad). <sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 181,49; 151,43; 150,52; 135,14; 125,61; 122,23; 46,32; 40,73; 39,13; 38,53; 36,33; 27,93. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 384,18358 ([M+H]<sup>+</sup>, 100); izračunato 384,18372 (greška: -0,35 ppm). Mikroanaliza za (C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> × 1/3H<sub>2</sub>O): izračunato C 67,77; H 6,89; N 10,78; nađeno C 67,91; H 6,86; N 10,59.

#### N-{3-[(7-Hlorhinolin-4-il)amino]propil}adamantan-1-karboksamid (99b)



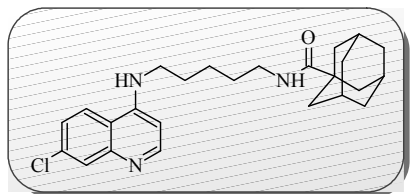
Prema opštem postupku za dobijanje amida **99a**, jedinjenje **99b** se dobija iz amina **98b** (65 mg, 0,27 mmol) i 1-adamantankarboksilne kiseline (49 mg, 0,27 mmol) u prisustvu HOBT (74 mg, 0,55 mmol) i EDC (105 mg, 0,55 mmol). Proizvod se izoluje nakon "dry-flash" hromatografije (SiO<sub>2</sub>, eluent: EtOAc/MeOH/NH<sub>4</sub>OH = 80/10/10) kao bela amorfna supstanca (92 mg, 84%) koja omekšava na 99-101 °C.

**IR:** 3330sr, 2904j, 2849sr, 1629sr, 1611sr, 1580j, 1522j, 1490sl, 1449sr, 1428sr, 1366sr, 1354sl, 1330sr, 1282sr, 1253sr, 1218sl, 1203sr, 1138sr, 1103sl, 1080sr, 978sl, 965sl, 910sr, 872sr, 854j, 816sr, 804sr, 796sr, 766sr, 675sl, 650sl, 624sl, 601sl, 536sl, 497sl, 429sl cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 8,45 (d, 1H, *J* = 5,4 Hz, H-C(2)), 8,00 (d, 1H, *J* = 9,2 Hz, H-C(5)), 7,90 (d, 1H, *J* = 2,2 Hz, H-C(8)), 7,36 (dd, 1H, *J* = 1,8 Hz, *J* = 9,0 Hz, H-C(6)), 6,74 (šs, 1H, -NH), 6,35 (d, 1H, *J* = 5,4 Hz, H-C(3)), 6,10 (šs, 1H, -NH), 3,50-3,20 (m, 4H, ArNHCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>NHCOAd), 2,10-1,60 (m, 17H, ArNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, Ad). <sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 179,56; 151,67; 150,12; 149,14; 134,84; 128,04; 125,20; 122,28; 117,62; 98,32; 40,70; 39,29; 38,87; 36,34; 35,89; 28,37; 27,99. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 398,20283 ([M+H]<sup>+</sup>, 100); izračunato 398,19937 (greška: 0,70 ppm). Mikroanaliza za (C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> × 4/3H<sub>2</sub>O): izračunato C 65,47; H 7,33; N 9,96; nađeno C 65,96; H 7,16; N 9,76.

***N*-{3-[(7-Hlorhinolin-4-il)amino]propil}adamantan-1-karboksamid (99c)**

Prema opštem postupku za dobijanje amida **99a**, jedinjenje **99c** se dobija iz amina **98c** (150 mg, 0,60 mmol) i 1-adamantankarboksilne kiseline (108 mg, 0,60 mmol) u prisustvu HOBT (162 mg, 1,20 mmol) i EDC (230 mg, 1,20 mmol). Proizvod se izoluje nakon "dry-flash" hromatografije (SiO<sub>2</sub>, eluent: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub> zas.) = 100/3) kao bela amorfná supstanca (153 mg, 61%); **TT** = 217-219 °C.

**IR**: 3306sr, 3066sl, 2905sr, 2849sl, 1630sr, 1582j, 1538j, 1492sl, 1469sl, 1450sr, 1434sr, 1366sr, 1345sr, 1331sr, 1288sr, 1257sl, 1238sl, 1201sl, 1184sl, 1169sl, 1140sr, 1084sl, 1042j, 975sl, 960sl, 918sl, 871sr, 854j, 820sr, 797j, 766sl, 742sl, 697sl, 675sl, 655sl, 602sl, 568sr, 549sr, 514sr, 501sl, 483sl, 462sl, 426sl, 409sl cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CD<sub>3</sub>OD, δ): 8,36 (m, 1H, *J* = 5,6 Hz, H-C(2)), 7,97 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz, H-C(5)), 7,85 (d, 1H, *J* = 2,2 Hz, H-C(8)), 7,35 (dd, 1H, *J* = 2,2 Hz, *J* = 9,0 Hz, H-C(6)), 6,37 (d, 1H, *J* = 5,8 Hz, H-C(3)), 3,40-3,22 (m, 4H, -ArNHCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>NHCOAd), 2,03 (s, 3H, -Ad), 1,90-1,54 (m, 14H, ArNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCOAd, Ad). **<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CD<sub>3</sub>OD, δ): 179,25; 150,96; 150,63; 148,19; 135,01; 126,96; 124,99; 122,19; 117,16; 98,32; 42,33; 40,37; 38,91; 38,56; 38,44; 36,18; 27,82; 27,24; 24,87. **(+)ESI-HRMS** (m/z (%)): 412,21518 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), izračunato 412,21502 (greška: +0,41 ppm). **Mikroanaliza** za (C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>3</sub>O × H<sub>2</sub>O): izračunato C 67,04; H 7,50; N 9,77; nađeno C 66,72; H 7,37; N 9,44.

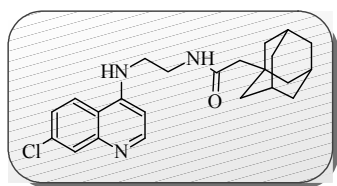
***N*-{5-[(7-Hlorhinolin-4-il)amino]pentil}adamantan-1-karboksamid (99d)**

Prema opštem postupku za dobijanje amida **99a**, jedinjenje **99d** se dobija iz amina **99d** (78 mg, 0,27 mmol) i 1-adamantankarboksilne kiseline (50 mg, 0,27 mmol) u prisustvu HOBT (74 mg, 0,55 mmol) i EDC (106 mg, 0,55 mmol). Proizvod se izoluje nakon "dry-flash" hromatografije (SiO<sub>2</sub>, eluent: EtOAc/MeOH/NH<sub>4</sub>OH = 92/4/4) kao bela amorfná supstanca (94 mg, 75%); **TT** = 76-78 °C.

**IR**: 3304j, 2905j, 2849sr, 1625sr, 1612sr, 1577j, 1528j, 1489sl, 1473sl, 1449sr, 1428sr, 1374sr, 1344sl, 1331sr, 1298sr, 1278sr, 1244sl, 1231sl, 1197sl, 1176sl, 1135sr, 1106sl,

1077sr, 983sl, 902sr, 878sr, 852sr, 822sr, 804j, 768sr, 724sl, 675sl, 648sl, 597sl, 540sr, 519sr, 481sr, 460sl, 430sr  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 8,43 (d, 1H,  $J = 5,6$  Hz, H-C(2)), 8,14 (d, 1H,  $J = 9,0$  Hz, H-C(5)), 7,92 (d, 1H,  $J = 2,0$  Hz, H-C(8)), 7,33 (dd, 1H,  $J = 2,2$  Hz,  $J = 9,0$  Hz, H-C(6)), 6,35 (d, 1H,  $J = 5,6$  Hz, H-C(3)), 6,19 (šs, 1H, -NH), 5,83 (šs, 1H, -NH), 3,38-3,18 (m, 4H,  $\text{ArNHCH}_2$ -,  $-\text{CH}_2\text{NHCOAd}$ ), 2,10-1,40 (m, 21H,  $\text{ArNHCH}_2\text{CH}_2$ -,  $\text{ArNHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ , Ad).  $^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 178,81; 151,18; 150,14; 147,24; 135,57; 126,83; 125,41; 122,61; 116,93; 98,56; 43,25; 40,64; 39,28; 38,09; 36,40; 29,86; 28,01; 27,50; 23,86. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 426,23699 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100); izračunato 426,23067 (greška: +1,84 ppm). Mikroanaliza za ( $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{ClN}_3\text{O}_2 \times 2/3\text{H}_2\text{O}$ ): izračunato C 68,55; H 7,67; N 9,59; nađeno C 68,64; H 7,54; N 9,35.

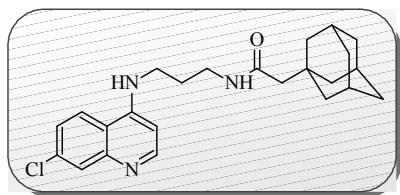
#### 2-(1-Adamantil)-N-{2-[(7-hlorhinolin-4-il)amino]etil}acetamid (100a)



Prema opštem postupku za dobijanje amida **99a**, jedinjenje **100a** se dobija iz amina **98a** (104 mg, 0,31 mmol) i 1-adamantansirćetne kiseline (60 mg, 0,31 mmol) u prisustvu HOBt (84 mg, 0,62 mmol) i EDC (119 mg, 0,62 mmol). Proizvod se izoluje nakon "dry-flash" hromatografije ( $\text{SiO}_2$ , eluent:  $\text{EtOAc/MeOH}(\text{NH}_3 \text{ zas.}) = 95/5$ ) kao bela amorfna supstanca (102 mg, 83%);  $\text{TT} = 98-100$  °C.

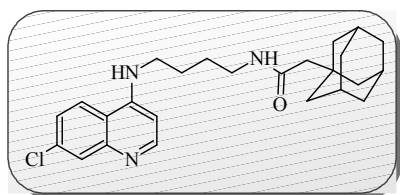
**IR:** 3263sr, 2899j, 2845sr, 1650sr, 1609sl, 1580sr, 1562sr, 1538j, 1451sr, 1429j, 1382sl, 1368sr, 1338sr, 1294sr, 1284j, 1244sl, 1223j, 1162sr, 1142sr, 1103sl, 1082sr, 1046sl, 900sr, 875sr, 852j, 823sr, 810j, 804sr, 768sr, 752sl, 655sl, 632sr, 622sr, 597sr, 569sr, 539sr, 474j, 425sr, 407sl  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 8,36 (d, 1H,  $J = 5,6$  Hz, H-C(2)), 7,92-7,82 (m, 2H, H-C(8), H-C(5)), 7,40-7,32 (m, 1H, H-C(6)), 6,40 (d, 1H,  $J = 5,6$  Hz, H-C(3)), 3,70-3,58 (m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{NHCOC}_2\text{H}_5$ ), 3,40-3,30 (m, 2H,  $\text{ArNHCH}_2$ ), 1,98 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{Ad}$ ), 1,83 (s, 3H, -Ad) 1,70-1,44 (m, 12H, Ad).  $^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 174,32, 151,10; 150,56; 148,14; 135,17; 127,07; 125,27; 122,32; 116,93; 97,79; 45,29; 42,41; 37,98, 36,35; 32,65; 28,32. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 398,20063 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100); izračunato 398,19937 (greška: +3,18 ppm). Mikroanaliza za ( $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O} \times 1/3\text{H}_2\text{O}$ ): izračunato C 68,39; H 7,15; N 10,40; nađeno C 68,27; H 7,16; N 10,11.



**2-(1-Adamantil)-N-{3-[(7-hlorhinolin-4-il)amino]propil}acetamid (100b)**

Prema opštem postupku za dobijanje amida **99a**, jedinjenje **100b** se dobija iz amina **98b** (67 mg, 0,28 mmol) i 1-adamantansirćetne kiseline (55 mg, 0,28 mmol) u prisustvu HOBT (76 mg, 0,56 mmol) i EDC (107 mg, 0,62 mmol). Proizvod se izoluje nakon "dry-flash" hromatografije (SiO<sub>2</sub>, eluent: EtOAc/MeOH/NH<sub>4</sub>OH) = 96/2/2) kao bela amorfna supstanca (66 mg, 56%); **TT** = 124-126 °C.

**IR**: 3255sr, 3066sl, 2899j, 2845sr, 1632sr, 1610j, 1579j, 1540j, 1450j, 1367sr, 1330sr, 1262sr, 1233sr, 1212sr, 1168sl, 1138sr, 1093sr, 1030sr, 991sl, 904sl, 876sl, 853sl, 802sr, 767sl, 732j, 700sl, 650sl, 602sl, 532sl, 418sl, 403sl cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 8,47 (d, 1H, *J* = 5,3 Hz, H-C(2)), 7,99 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz, H-C(5)), 7,92 (d, 1H, *J* = 2,2 Hz, H-C(8)), 7,38 (dd, 1H, *J* = 2,2 Hz, *J* = 9,0 Hz, H-C(6)), 6,66 (šs, 1H, -NH), 6,38 (d, 1H, *J* = 5,3 Hz, H-C(3)), 5,84 (šs, 1H, -NH), 3,46-3,35 (m, 4H, ArNHCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>2</sub>Ad), 2,26-1,54 (m, 21H, ArNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>Ad, Ad). **<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 172,52; 151,67; 150,18; 149,18; 135,03; 128,23; 125,40; 122,21; 117,66; 98,41; 51,93; 42,75; 39,09; 36,69; 36,18; 32,83; 28,57; 28,43. **(+)ESI-HRMS** (m/z (%)): 412,21650 ([M+H]<sup>+</sup>, 100); izračunato 412,21502 (greška: +3,61 ppm).

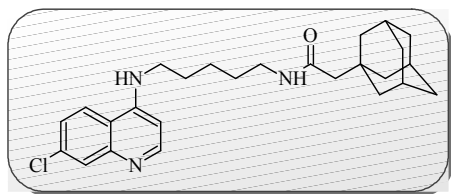
**2-(1-Adamantil)-N-{4-[(7-hlorhinolin-4-il)amino]butil}acetamid (100c)**

Prema opštem postupku za dobijanje amida **99a**, jedinjenje **100c** se dobija iz amina **98c** (150 mg, 0,60 mmol) i 1-adamantansirćetne kiseline (117 mg, 0,60 mmol) u prisustvu HOBT (162 mg, 1,20 mmol) i EDC (230 mg, 1,20 mmol). Proizvod se izoluje nakon "dry-flash" hromatografije (SiO<sub>2</sub>, eluent: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub> zas.) = 100/3) kao bela amorfna supstanca (181 mg, 71%); **TT** = 180-182 °C.

**IR**: 3291sr, 3062sl, 2899j, 2845sr, 1645sr, 1611sl, 1578j, 1538sr, 1489sl, 1470sl, 1449sr, 1434sr, 1367sr, 1349sl, 1330sr, 1314sl, 1277sr, 1254sl, 1204sr, 1138sr, 1101sl, 1080sr, 995sl, 964sl, 897sl, 873sl, 852sr, 821sl, 800sr, 768sl, 745sl, 713sl, 646sl, 622sl, 599sl, 533sl, 498sl, 454sl, 428sr, 414sl cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CD<sub>3</sub>OD, δ):

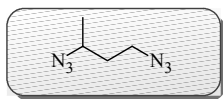
8,36 (d, 1H,  $J = 5,6$  Hz, H-C(2)), 7,94 (d, 1H,  $J = 9,0$  Hz, H-C(5)), 7,84 (d, 1H,  $J = 2,2$  Hz, H-C(8)), 7,35 (dd, 1H,  $J = 2,2$  Hz,  $J = 9,0$  Hz, H-C(6)), 6,60 (šs, 1H, -NH), 6,32 (d, 1H,  $J = 5,6$  Hz, H-C(3)), 3,50-3,20 (m, 3H, ArNHCH<sub>2</sub>-, -NH), 3,70-3,50 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>2</sub>Ad), 2,10-1,40 (m, 21H, ArNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, ArNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>Ad, Ad). <sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CD<sub>3</sub>OD, δ): 172,11; 151,09; 150,54; 148,30; 134,95; 127,13; 125,00; 122,19; 117,17; 98,38; 51,28; 42,43; 38,73; 38,60; 36,51; 32,56; 28,41; 27,46; 25,13. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 426,23085 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), izračunato 426,23067 (greška: +0,43 ppm). Mikroanaliza za (C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>3</sub>O × 1/5H<sub>2</sub>O): izračunato C 69,90; H 7,60; N 9,78; nađeno C 69,96; H 7,59; N 9,82.

### 2-(1-Adamantil)-N-{5-[(7-hlorhinolin-4-il)amino]pentil}acetamid (100d)



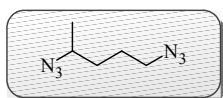
Prema opštem postupku za dobijanje amida **99a**, jedinjenje **100d** se dobija iz amina **98d** (73 mg, 0,28 mmol) i 1-adamantansirćetne kiseline (54 mg, 0,28 mmol) u prisustvu HOBT (74 mg, 0,55 mmol) i EDC (106 mg, 0,55 mmol). Proizvod se izoluje nakon "dry-flash" hromatografije (SiO<sub>2</sub>, eluent: EtOAc/MeOH/NH<sub>4</sub>OH) = 80/10/10) kao bela amorfná supstanca (52 mg, 43%); TT = 185-187 °C.

IR: 3341sr, 3226sl, 3181sl, 3042sl, 2897j, 2840sr, 1651j, 1610sl, 1582j, 1543j, 1487sl, 1449sr, 1433sr, 1379sr, 1366sr, 1349sl, 1330sr, 1283sr, 1259sl, 1330sr, 1283sr, 1259sl, 1212sr, 1201sl, 1182sl, 1150sl, 1136sr, 1094sl, 1031sr, 1021sl, 996sl, 978sl, 959sl, 907sr, 868sr, 852j, 821sr, 801j, 782sr, 766sl, 729sr, 704sl, 649sr, 629sl, 597sl, 535sr, 519sl, 499sl, 421sl cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 8,51 (d, 1H,  $J = 5,4$  Hz, H-C(2)), 7,95-8,85 (m, 2H, H-C(5), H-C(8)), 7,34 (dd, 1H,  $J = 2,1$  Hz,  $J = 8,8$  Hz, H-C(6)), 6,37 (d, 1H,  $J = 5,4$  Hz, H-C(3)), 5,57 (šs, 1H, -NH), 5,42 (šs, 1H, -NH), 3,40-3,20 (m, 4H, ArNHCH<sub>2</sub>-, CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>2</sub>Ad), 2,10-1,40 (m, 23H, ArNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>2</sub>Ad, Ad). <sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 171,50; 151,96; 150,07; 149,14; 134,77; 128,58; 125,12; 121,68; 117,26; 98,87; 51,98; 43,13; 42,70; 38,42; 36,69; 32,74; 29,84; 28,57; 27,79; 24,05. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 440,25264 ([M+H]<sup>+</sup>, 100); izračunato 440,24632 (greška: +14,35 ppm).

**1,3-Diazidobutan (101f)**

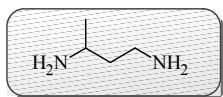
Smesa 1,3-dibrombutana (10 g, 46,31 mmol) i natrijum azida (15,06 g, 23158 mmol, 5 ekv) u DMF (40 mL) meša se na uljanom kupatilu (50 °C) preko noći. Reakcija se prekida dodatkom vode i EtOAc. Slojevi se razdvoje, a vodeni sloj se ekstrahuje EtOAc (3 × 50 mL). Spojeni organski slojevi suše se iznad anh. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Nakon ceđenja rastvarač se ukloni isparavanjem pod sniženim pritiskom, a proizvod **101f** prečisti “dry-flash” hromatografijom: (SiO<sub>2</sub>, eluent: heksan). Bezbojno ulje (6,3 g, 97%).

**IR** (ATR): 3336sl, 2975sr, 2934sr, 2877sl, 2498sl, 2099j, 1456sr, 1380sl, 1355sl, 1323sl, 1267sr, 1134sl, 1088sl, 1020sl, 904sl, 869sl, 780sl, 634sl cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 3,70-3,50 (m, 1H, N<sub>3</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-), 3,50-3,35 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 1,80-1,60 (m, 2H, N<sub>3</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-), 1,32 (d, 3H, *J* = 6,2 Hz, -CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 54,86; 48,05; 35,16; 19,23.

**1,4-Diazidopentan (101g)**

Prema opisanom postupku za dobijanje diazida **101f**, proizvod **101g** se dobija iz 1,4-dibrompentana (10 g, 43,68 mmol) i natrijum azida (14,14 g, 217,44 mmol). Proizvod se prečisti “dry-flash” hromatografijom: (SiO<sub>2</sub>, eluent: heksan). Bezbojno ulje (6,2 g, 93%).

**IR** (ATR): 3336sl, 2973sr, 2936sr, 2874sr, 2500sl, 2097j, 1456sr, 1381sl, 1353sl, 1258sr, 1133sl, 971sl, 854sl, 629sl cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 3,60-3,40 (m, 1H, N<sub>3</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-), 3,40-3,20 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 1,80-1,40 (m, 4H, N<sub>3</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 1,29 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz, -CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 57,32; 50,96; 33,16; 25,38; 19,27.

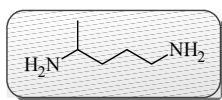
**Butan-1,3-diamin (102f)**

Smesa diazida **101f** (13,5 g, 96,6 mmol) i 2 ekv Ph<sub>3</sub>P (50,7 g, 193,2 mmol) u toluenu (150 mL) se refluktuje 15 min., zatim ohladi na sobnu temperaturu, doda se voda (18 mL) i refluktovanje nastavi preko noći. Reakcija se ohladi na sobnu temperaturu i prebaci u levak za ekstrakciju da se slojevi razdvoje. Donji sloj se prikupi i prevede u so pomoću metanolnog rastvora hlorovodonika. Uparavnjem MeOH pod sniženim pritiskom u balonu zaostaje 1,3-butandiamin

dihidrohlorida. Diamin **102f** se dobija destilacijom soli (11,1 g, 68,9 mmol) preko natrijum hidroksida (18 g, 450 mmol) kao bezbojno ulje (4,8 g, 78%, t.k. 138 °C).

**IR** (ATR): 3354j, 3281j, 3194sr, 2956j, 2922j, 2869sr, 2757sl, 2664sl, 1600j, 1456sr, 1376sr, 1348sl, 1141sl, 1091sl, 1064sl, 881sr, 835sr cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 3,05-2,95 (m, 1H, NH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-), 2,85-2,75 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 1,60-1,40 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 1,08 (d, 3H, *J* = 6,3 Hz, -CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (125MHz, D<sub>2</sub>O, δ): 44,92; 43,48; 39,44; 24,35. **Mikroanaliza** za (C<sub>4</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>): izračunato C 29,83; H 8,76; N 17,39; nađeno C 29,86; H 8,91; N 17,48.

#### Pentan-1,4-diamin (**102g**)

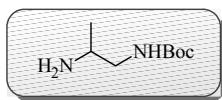


Prema opisanom postupku za dobijanje diamina **102f**, 1,4-pentandiamin dihidrohlorid se dobija iz diazida **101g** (16,4 g, 106,3 mmol) i Ph<sub>3</sub>P (55,7 g, 212,6 mmol) u prisustvu metanolnog rastvora hlorovodonika. Diamin **102g** se izoluje destilacijom soli (15,6 g, 89,3 mmol) preko natrijum-hidroksida (22 g, 550 mmol). Bezbojno ulje (7,3 g, 81%, t.k. 162 °C).

**IR** (ATR): 3427j, 3035j, 2440sr, 1994sl, 1604sr, 1482j, 1469j, 1454j, 1392sr, 1334sl, 1290sl, 1266sr, 1201sr, 1167sr, 1103sr, 1044sr, 991sl, 948sr, 946sr, 846sr, 759sl, 508sr, 437sl, 421sl cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 2,95-2,70 (m, 1H, NH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-), 2,70-2,95 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 1,60-1,40 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 1,40-1,25 (m, 2H, NH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-), 1,07 (d, 3H, *J* = 6,2 Hz, -CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, D<sub>2</sub>O, δ): 47,85; 42,85; 37,96; 30,86; 23,35.

#### Opšta metoda za selektivnu zaštitu sterno slobodnije amino-grupe diamina Boc-om:

##### **terc-Butil (2-aminopropil)karbamat (103e)**

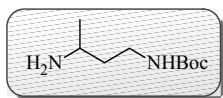


Smesa 1,2-propandiamina (2 mL, 23,48 mmol) i *terc*-butil-fenilkarbonata (8,7 mL, 46,95 mmol) u apsolutnom etanolu (50 mL) zagreva se na 80 °C preko noći. Etanol se ukloni destilacijom pod sniženim pritiskom, u smesu se doda voda i pH podesi na 3 pomoću 3M HCl. Smesa se prebaci u levak za odvajanje, a vodeni sloj ekstrahuje DCM (2 × 50 mL). Dodatkom vodenog rastvora natrijum-hidroksida pH vodenog sloja podesi se na pH 10, a supstanca se ekstrahuje DCM (2 × 50 mL). Spojeni organski slojevi isperu se zasićenim rastvorom NaCl i suše iznad anh. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Rastvarač se ukloni uparavanjem pod sniženim pritiskom. Proizvod

se dobija nakon prečišćavanja “dry-flash” hromatografijom: (SiO<sub>2</sub>, eluent: DCM/(MeOH/NH<sub>3</sub> zas.) = 95/5) kao bela amorfnna supstanca (2,59 g, 69%); **TT** = 74-76 °C.

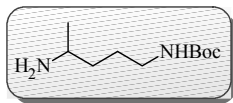
**IR** (ATR): 3371sr, 2979sr, 2933sr, 1686j, 1528j, 1458sl, 1391sl, 1367sr, 1325sl, 1274sr, 1250sr, 1172j, 1057sl, 991sl, 909sl, 861sl, 815sl, 783sl, 723sl, 627sr cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 5,04 (šs, 1H, -NH), 3,20-3,10 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>NHBoc), 3,05-2,95 (m, 1H, NH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>-), 2,95-2,85 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>NHBoc), 1,44 (s, 9H, -NHCOO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1,34 (šs, 2H, -NH<sub>2</sub>), 1,07 (d, 3H, *J* = 6,2 Hz, -CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR**(125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 156,19; 79,06; 48,46; 46,81; 28,33; 21,44. **(+)ESI-HRMS** (m/z (%)): 175,14451 ([M+H]<sup>+</sup>, 100); izračunato 175,14410 (greška: +2,30 ppm). **Mikroanaliza** za (C<sub>8</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> × 1/3 DCM): izračunato C 49,41; H 9,29; N 13,83; nađeno C 49,27; H 9,09; N 13,80.

#### **terc-Butil (3-aminobutil)karbamat (103f)**



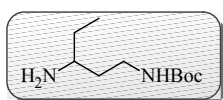
Prema opštem postupku za dobijanje mono-Boc zaštićenog diamina **103e**, selektivnom zaštitom sterno slobodnije amino-grupe diamina, jedinjenje **103f** se dobija iz 1,3-butandiamina (**102f**) (1,9 g, 21,55 mmol, 1 ekv) i *terc*-butil-fenilkarbonata (8,0 mL, 43,11 mmol, 2 ekv). Proizvod se nakon prečišćavanja “dry-flash” hromatografijom: (SiO<sub>2</sub>, eluent: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub> zas.) = 95/5) izoluje kao bezbojno viskozno ulje (2,96 g, 73%).

**IR** (ATR): 3344sl, 2973sr, 2929sl, 1686j, 1519sr, 1452sl, 1390sl, 1364sr, 1275sr, 1249sr, 1168j, 1041sl, 1015sl, 946sl, 898sl, 868sl, 846sl, 779sl, 758sl, 717sl, 704sl, 681sl, 659sl, 644sl, 596sl, 578sl, 566sl, 539sl, 530sl cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 5,04 (šs, 1H, -NH), 3,35-3,20 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>NHBoc), 3,20-3,05 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>NHBoc), 3,05-2,90 (m, 1H, NH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>-), 1,60-1,50 (m, 1H, NH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-), 1,50-1,35 (m, 10H, NH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, -NHCOO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1,31 (šs, 2H, -NH<sub>2</sub>), 1,10 (d, 3H, *J* = 6,4 Hz, -CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 156,08; 78,98; 45,21; 39,54; 38,26; 28,42; 24,61. **(+)ESI-HRMS** (m/z (%)): 189,15990 ([M+H]<sup>+</sup>, 100); izračunato 189,15975 (greška: +0,79 ppm).

***tert*-Butil (4-aminopentil)karbamat (103g)**

Prema opštem postupku za dobijanje mono-Boc zaštićenog diamina **103e**, selektivnom zaštitom sterno slobodnije amino-grupe diamina, jedinjenje **103g** se dobija iz 1,4-pentandiamina (3 g, 29,33 mmol, 1 ekv) i *tert*-butilfenilkarbonata (10,88 mL, 58,63 mmol, 2 ekv). Proizvod se nakon prečišćavanja “dry-flash” hromatografijom: (SiO<sub>2</sub>, eluent: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub> zas.) = 95/5) izoluje kao bezbojno viskozno ulje (4,03 g, 68%).

**IR** (ATR): 3256sl, 2897j, 2844sr, 1610sl, 1571j, 1535j, 1449sr, 1376sr, 1331sr, 1277sl, 1263sl, 1201sl, 1050sl, 1119sl, 1079sl, 904sl, 876sl, 851sl, 806sl, 767sl, 735sr, 703sl, 645sl, 623sl, 597sl, 559sl, 532sl, 510sl cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 5,00 (šs, 1H, -NH), 3,20-3,00 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>NHBoc), 3,00-2,85 (m, 1H, NH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-), 2,04 (šs, 1H, -NH), 1,60-1,50 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHBoc), 1,50-1,40 (m, 9H, -NHCOO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1,40-1,30 (m, 2H, NH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-), 1,08 (d, 3H, *J* = 6,4 Hz, -CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 155,88; 78,68; 46,45; 40,38; 36,68; 28,23; 26,71; 23,59. **(+)ESI-HRMS** (m/z (%)): 203,17601 ([M+H]<sup>+</sup>,100); izračunato 203,17540 (greška: +2,97 ppm).

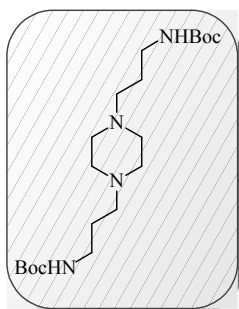
***tert*-Butil (3-aminopentil)karbamat (103h)**

Prema opštem postupku za dobijanje mono-Boc zaštićenog diamina **103e**, selektivnom zaštitom sterno slobodnije amino-grupe diamina, jedinjenje **103h** se dobija iz 1,3-diaminopentana (4 mL, 33,47 mmol, 1 ekv) i *tert*-butilfenilkarbonata (12,5 mL, 66,94 mmol, 2 ekv). Proizvod se nakon prečišćavanja “dry-flash” hromatografijom: (SiO<sub>2</sub>, eluent: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub> zas.) = 95/5) izoluje kao bela amorfnna supstanca (4,87 g, 72%); **TT** = 77-79 °C.

**IR** (ATR): 3363sr, 2966sr, 2931sr, 2876sl, 1683j, 1524sr, 1457sl, 1389sl, 1364sr, 1328sl, 1272sr, 1248sr, 1169j, 1042sl, 1022sl, 953sl, 921sl, 870sl, 816sl, 780sl, 741sl, 509sl cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 5,34 (šs, 1H, -NH), 3,40-3,25 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>NHBoc), 3,25-3,15 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>NHBoc), 2,75-2,65 (m, 1H, N<sub>2</sub>HCH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-), 5,34 (šs, 1H, -NH<sub>2</sub>), 1,70-1,60 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHBoc), 1,50-1,40 (m, 10H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHCOO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1,40-1,30 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHBoc), 0,92 (t, 3H, *J* = 7,4 Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 156,04; 78,76; 51,07; 38,16; 36,70;

31,01; 28,33; 10,16. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 203,17624 ( $[M+H]^+$ , 100); izračunato 203,17540 (greška: +4,11 ppm). Mikroanaliza za ( $C_{10}H_{22}N_2O_2 \times 2/3H_2O$ ): izračunato C 56,05; H 10,97; N 13,07; nađeno C 56,12; H 10,47; N 12,67.

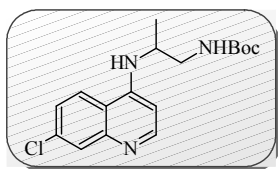
#### Di-*tert*-butil [piperazin-1,4-diilbis(propan-3,1-diil)]biskarbamat (103i)



Rastvor  $Boc_2O$  u DCM (0,5 M: 4,24 g  $Boc_2O$  (19,43 mmol) u 39 mL DCM ukapava se tokom 2 sata na ledenom kupatilu u 0,25 M rastvor 1,4-*bis*(3-aminopropil)piperazina (4 mL, 19,43 mmol, 2 ekv u 155 mL DCM). Po završetku ukapavanja reakciona smesa se meša 1 h na ledenom kupatilu i ostavi da se postepeno zagreje do sobne temperature. Formirani talog se procedi na Büchner-ovom levku i filtrat koncentruje. Ulje koje zaostaje u balonu se rastvori u EtOAc i prebaci u levak za odvajanje. Rastvor se ispira zasićenim rastvorom  $NaHCO_3$  i  $NaCl$ , suši iznad anh.  $Na_2SO_4$  i koncentrovani destilacijom pod sniženim pritiskom. Proizvod **103i** se izoluje nakon “dry-flash” hromatografije: ( $SiO_2$ , eluent: DCM/MeOH( $NH_3$  zas.) = 95/5) kao bezbojna amorfna supstanca (1,79 g, 46%); **TT** = 73-75 °C.

**IR** (ATR): 3200sr, 3008sl, 2960sr, 2869sl, 2811sr, 2744sl, 2020sl, 1712j, 1553sr, 1457sl, 1387sl, 1362sl, 1272sr, 1169sr, 1114sl, 1084sl, 1032sl, 1005sl, 972sr, 888sl, 856sl, 819sl, 764sl, 733sl, 693sl  $cm^{-1}$ .  **$^1H$ -NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 3,30-3,05 (m, 2H,  $-CH_2NHBoc$ ), 2,75-2,25 (m, 12H,  $-CH_2N(CH_2CH_2)_2NCH_2-$ ,  $-N(CH_2CH_2)_2N-$ ), 1,85-1,55 (m, 2H,  $-CH_2CH_2NHBoc$ ), 1,44 (s, 18H,  $-NHCOO-C(CH_3)_3$ ).  **$^{13}C$ -NMR** (125 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 156,04; 78,74; 56,84; 53,20; 39,97; 28,42; 26,31. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 401,31137 ( $[M+H]^+$ , 100); izračunato 401,31223 (greška: -2,15 ppm).

#### *tert*-Butil {2-[(7-hlorhinolin-4-il)amino]propil}karbamat (104e)

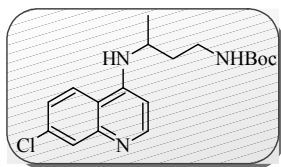


Prema opštem postupku za dobijanje mono-Boc zaštićenih hinolina (**97a**), jedinjenje **104e** se dobija iz 4,7-DCQ (3,18 g, 16,70 mmol, 1 ekv) i mono-*N*-Boc-zaštićenog 1,2-diaminopropana **103e** (5,60 g, 32,14 mmol, 2 ekv). Proizvod se izoluje nakon prečišćavanja višestrukom hromatografijom: “dry-flash” ( $SiO_2$ , eluent: DCM/MeOH( $NH_3$  zas.) = 95/5) i “flash” hromatografijom (Biotage SP1 RP kolona,

gradijent: MeOH/H<sub>2</sub>O = 6/4→7/3) kao bela amorfna supstanca (4,75 g, 88%); **TT** = 227-229 °C.

**IR** (ATR): 3372j, 3187j, 2977j, 2933sr, 1674j, 1613sr, 1578j, 1537sr, 1488sl, 1452sr, 1429sl, 1380sl, 1366sl, 1335sl, 1295sr, 1252sr, 1200sl, 1172sr, 1154sr, 1082sl, 1056sl, 988sl, 957sl, 904sl, 875sl, 855sl, 819sl, 769sl, 648sl, 625sl, 594sl, 511sl, 454sl, 439sl cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD, δ): 8,29 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz, H-C(2)), 8,01 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz, H-C(5)), 7,72 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz, H-C(8)), 7,30 (dd, 1H, *J* = 1,5 Hz, *J* = 9,0 Hz, H-C(6)), 6,54 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz, H-C(3)), 3,95-3,80 (m, 1H, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)-), 3,35-3,25 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>NHBoc), 3,25-3,10 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>NHBoc), 1,36 (s, 9H, -NHCOO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1,27 (d, 3H, *J* = 6,5 Hz, -CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD, δ): 159,34; 152,42; 152,14; 149,75; 136,34; 127,65; 125,96; 124,42; 118,76; 100,02; 80,40; 46,25; 28,86; 17,78. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 336,14719 ([M+H]<sup>+</sup>, 100); izračunato 336,14733 (greška: -0,41 ppm). **Mikroanaliza** za (C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>): izračunato C 60,80; H 6,60; N 12,51; nađeno C 60,57; H 6,70; N 12,71.

#### **terc-Butil {3-[(7-hlorhinolin-4-il)amino]butil}karbamat (104f)**



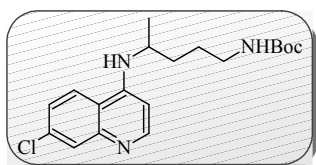
Prema opštem postupku za dobijanje mono-Boc zaštićenih hinolina (**97a**), jedinjenje **104f** se dobija iz 4,7-DCQ (3,33 g, 16,81 mmol, 1 ekv) i mono-*N*-Boc-zaštićenog butan-1,3-diamina **103f** (3,8 g, 20,18 mmol, 1,2 ekv). Proizvod se izoluje nakon “dry-flash” hromatografije: (SiO<sub>2</sub>, gradijent: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub> zas.) = 95/5→8/2) kao bela amorfna supstanca (4,29 g, 73%); **TT** = 168-171 °C.

**IR** (ATR): 3342sr, 3192sr, 2972sr, 1677j, 1611sr, 1579j, 1538sr, 1488sl, 1450sl, 1434sr, 1378sl, 1366sl, 1334sl, 1284sr, 1251sl, 1228sl, 1152sr, 1131sl, 1088sl, 1066sl, 1039sl, 1017sl, 985sl, 956sl, 930sl, 885sl, 855sl, 808sr, 764sr, 737sr, 645sl, 624sl, 600sl, 576sl, 551sl, 515sl cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 8,50 (d, 1H, *J* = 5,4 Hz, H-C(2)), 7,94 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz, H-C(8)), 7,78 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz, H-C(5)), 7,35 (dd, 1H, *J* = 2,2 Hz, *J* = 9,0 Hz, H-C(6)), 6,39 (d, 1H, *J* = 5,4 Hz, H-C(3)), 5,36 (šs, 1H, -NH), 4,82 (šs, 1H, -NH), 3,85-3,75 (m, 1H, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)-), 3,35-3,27 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>NHBoc), 3,27-3,15 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>NHBoc), 2,00-1,80 (m, 2H, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-), 1,45 (s, 9H, -NHCOO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1,34 (d, 3H, *J* = 6,4 Hz, -CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz,



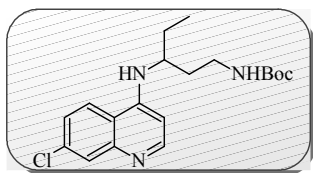
CDCl<sub>3</sub>, δ): 156,18; 151,91; 149,33; 148,93; 134,84; 128,74; 125,18; 121,29; 117,33; 99,10; 79,71; 46,46; 37,53; 36,83; 28,39; 20,20. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 350,16329M+H]<sup>+</sup>, 100); izračunato 350,16298 (greška: +0,87 ppm). **Mikroanaliza** za (C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> × 3/2H<sub>2</sub>O): izračunato C 59,74; H 7,06; N 11,61; nađeno C 59,66; H 7,00; N 11,60.

**terc-Butil {4-[(7-hlorhinolin-4-il)amino]pentil}karbamat (104g)**



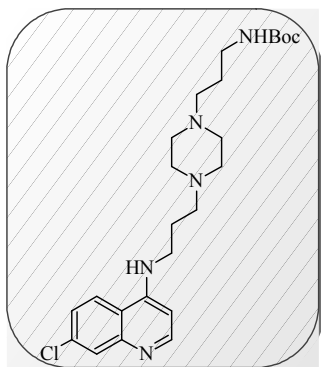
Prema opštem postupku za dobijanje mono-Boc zaštićenih hinolina (**97a**), jedinjenje **104g** se dobija iz 4,7-DCQ (881 mg, 4,45 mmol, 1 ekv) i mono-*N*-Boc-zaštićenog pentan-1,4-diamina **103g** (1,8 g, 8,90 mmol, 2 ekv). Proizvod se izoluje nakon “dry-flash” hromatografije: (SiO<sub>2</sub>, eluent: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub> zas.) = 95/5→8/2) kao bela amorfna supstanca (1,12 g, 69%); **TT** = 137-139 °C.

**IR** (ATR): 3290sl, 3183sl, 2967sl, 2925sl, 2839sl, 1677j, 1613sl, 1570j, 1541sr, 1492sl, 1450sl, 1438, 1432sl, 1383sl, 1364sl, 1331sl, 1294sr, 1283sr, 1254sl, 1212sl, 1165sl, 1149sr, 1105sl, 1082sl, 1068sl, 1056sl, 1026sl, 978sl, 912sl, 900sl, 878sl, 863sl, 852sl, 819sl, 805, 770sl, 749sl, 719sl, 683sl, 654sl, 635sl, 622sl, 599sl, 550sl cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 8,51 (d, 1H, *J* = 5,4 Hz, C(2)H), 7,94 (d, 1H, *J* = 2,2 Hz, H-C(8)), 7,75 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz, H-C(5)), 7,34 (dd, 1H, *J* = 2,2 Hz, *J* = 8,9 Hz, H-C(6)), 6,40 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz, H-C(3)), 5,16 (šs, 1H, -NH), 4,66 (šs, 1H, -NH), 3,80-3,65 (m, 1H, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)), 3,25-3,15 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>NHBoc), 3,15-3,05 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>NHBoc), 1,75-1,65 (m, 1H, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-), 1,65-1,55 (m, 3H, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHBoc), 1,45 (s, 9H, -NHCOO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1,31 (d, 3H, *J* = 6,4 Hz, -CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 156,26; 151,97; 149,36; 148,92; 134,79; 128,79; 125,12; 121,17; 117,25; 99,14; 79,41; 48,43; 40,24; 33,22; 28,38; 27,28; 20,46. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 364,17775 ([M+H]<sup>+</sup>, 100); izračunato 364,17863 (greška: -2,43 ppm). **Mikroanaliza** za (C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> × 1/2H<sub>2</sub>O): izračunato C 61,20; H 7,30; N 11,27; nađeno C 60,76; H 6,88; N 11,46.

**terc-Butil 3-[(7-hlorhinolin-4-il)amino]pentil}karbamat (104h)**

Prema opštem postupku za dobijanje mono-Boc zaštićenih hinolina (**97a**), jedinjenje **104h** se dobija iz 4,7-DCQ (4,08 g, 20,60 mmol, 1 ekv) i mono-*N*-Boc-zaštićenog 1,3-diaminopentana **103h** (5,00 g, 24,72 mmol, 2 ekv). Proizvod se izoluje nakon višestruke hromatografije: “dry-flash” (SiO<sub>2</sub>, eluent: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub> zas.) = 95/5) i “flash” hromatografije (Biotage SP1 RP kolona, MeOH/H<sub>2</sub>O = 6/4) kao bela amorfna supstanca (7,82 g, 87%); **TT** = 58-60 °C.

**IR** (ATR): 3325sr, 2971sr, 2932sr, 2877sl, 1687j, 1612sl, 1574j, 1538sr, 1453sr, 1365sr, 1332sl, 1279sr, 1248sr, 1165sr, 1147sr, 1081sl, 1042sl, 903sl, 853sr, 805sr, 766sr, 643sl, 599sl, 496sl cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CD<sub>3</sub>COOD, δ): 8,47 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz, H-C(2)), 7,94 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz, H-C(8)), 7,80 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz, H-C(5)), 7,34 (dd, 1H, *J* = 2,5 Hz, *J* = 9,0 Hz, H-C(6)), 6,36 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz, H-C(3)), 5,37 (šs, 1H, -NH), 4,95 (šs, 1H, -NH), 3,70-3,50 (m, 1H, ArNHCH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-), 3,35-3,25 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>NHBoc), 3,25-3,10 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>NHBoc), 2,00-1,85 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHBoc), 1,85-1,70 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHBoc), 1,75-1,60 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,44 (s, 9H, -NHCOO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0,98 (t, 3H, *J* = 7,5 Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CD<sub>3</sub>COOD, δ): 156,18; 151,85; 149,42; 149,30; 134,82; 128,64; 125,13; 121,29; 117,27; 98,98; 79,60; 52,17; 37,54; 34,18; 28,36; 27,12; 10,21. **(+)ESI-HRMS** (m/z (%)): 364,17865 ([M+H]<sup>+</sup>, 100); izračunato 364,17863 (greška: +0,06 ppm). **Mikroanaliza** za (C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> × 1/2H<sub>2</sub>O): izračunato C 61,20; H 7,30; N 11,27; nađeno C 61,20; H 7,22; N 11,43.

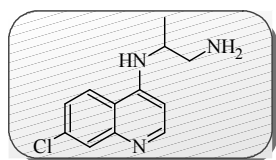
**terc-Butil [3-(4-{3-[(7-hlorhinolin-4-il)amino]propil}piperazin-1-il)propil]karbamat (104i)**

Prema opštem postupku za dobijanje mono-Boc zaštićenih hinolina (**97a**), jedinjenje **104i** se dobija iz 4,7-DCQ (1,75 g, 17,71 mmol) i mono-*N*-Boc-zaštićenog 1,2-diaminoalkana **103i** (5,32 g, 17,71 mmol). Proizvod se izoluje nakon “dry-flash” hromatografije: (SiO<sub>2</sub>, eluent: (DCM/MeOH(NH<sub>3</sub> zas.)= 100/2) kao bela amorfna supstanca (4,0 g, 63%); **TT** =

148-150 °C.

**IR** (ATR): 3215sr, 3032sl, 2943sl, 2876sl, 2807sl, 2771sl, 1709j, 1612sl, 1582j, 1537sr, 1487sl, 1466sl, 1447sl, 1361sl, 1333sl, 1308sl, 1274sr, 1252sl, 1170sr, 1149sr, 1137sr, 1102sl, 1078sl, 1063sl, 1032sl, 987sl, 974sl, 947sl, 890sl, 880sl, 856sl, 838sl, 812sl, 764sl, 710sl, 652sl, 599sl, 503sl, 425sl cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD, δ): 8,40 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz, H-C(2)), 7,95-7,80 (m, 2H, H-C(8) i H-C(5)), 7,40-7,25 (m, 1H, H-C(6)), 6,34 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz, H-C(3)), 3,50-3,30 (m, 2H, ArNHCH<sub>2</sub>-), 3,30-3,10 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>NHBoc), 3,00-2,30 (m, 12H, -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>-, -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N-), 2,10-1,80 (m, 2H, ArNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 1,80-1,60 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHBoc), 1,46 (s, 9H, -NHCOO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OD, δ): 156,26; 151,34; 150,70; 148,26; 134,84; 127,38; 124,68; 122,26; 117,11; 98,21; 78,93; 57,79; 57,56; 56,37; 53,22; 53,02; 52,89; 43,06; 39,06; 28,15; 26,22; 23,54. **(+)ESI-HRMS** (*m/z* (%)): 462,26263 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), izračunato 462,26303 (greška: -0,87 ppm). **Mikroanaliza** za (C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> × 1/3H<sub>2</sub>O): izračunato C 61,59; H 7,90; N 14,96; nađeno C 61,46; H 7,75; N 15,23.

#### **N<sup>2</sup>-(7-Hlorhinolin-4-il)propan-1,2-diamin (105e)**

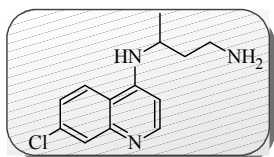


Prema opštem postupku za deprotekciju Boc zaštitne grupe (**98a**), jedinjenje **105e** se dobija iz mono-Boc zaštićenog hinolina **104e** (1 g, 2,98 mmol). Amin se izoluje nakon višestruke hronatografije: “dry-flash” (SiO<sub>2</sub>, gradijent: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub> zas.) = 9/1→7/3) i “flash” hromatografije (Biotage SP1 RP kolona, MeOH/H<sub>2</sub>O = 6/4) kao svetlo žuta amorfná supstanca (646 mg, 92%); **TT** = 158-159 °C.

**IR** (ATR): 3312j, 2966j, 2906j, 2157sl, 1611sr, 1580j, 1541sr, 1491sl, 1450sr, 1426sl, 1368sl, 1329sl, 1283sl, 1250sl, 1205sl, 1171sl, 1152sl, 1133sl, 1081sl, 1050sl, 1034sl, 1014sl, 906sl, 872sl, 861sl, 798sr, 762sl, 739sl, 669sl, 645sl, 622sl, 603sl, 567sl, 532sl, 516sl, 491sl, 428sl cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD, δ): 8,38 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz, H-C(2)), 7,91 (d, *J* = 9,0 Hz, H-C(8)) 7,87 (d, *J* = 2,2 Hz, H-C(5)), 7,34 (dd, 1H, *J* = 2,3 Hz, *J* = 8,9 Hz, H-C(6)), 6,41 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz, H-C(3)), 3,95-3,85 (m, H, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)-), 3,70-3,40 (šs, 3H, -NH, -NH<sub>2</sub>), 3,00-2,90 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 1,35-1,25 (d, 3H, *J* = 6,0 Hz, -CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CD<sub>3</sub>OD, δ): 151,16; 149,81;

148,46; 134,99; 127,31; 125,03; 121,88; 117,26; 98,83; 45,72; 21,43; 17,17. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 236,09395 ( $[M+H]^+$ , 100); izračunato 236,09490 (greška: -4,03 ppm). Mikroanaliza za ( $C_{12}H_{14}ClN_3 \times 1/3CH_2Cl_2$ ): izračunato C 56,11; H 5,60; N 15,92; nađeno C 55,75; H 5,60; N 15,58.

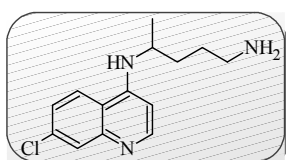
#### $N^3$ -(7-Hlorhinolin-4-il)butan-1,3-diamin (105f)



Prema opštem postupku za deprotekciju Boc zaštitne grupe (**98a**), jedinjenje **105f** se dobija iz iz mono-Boc zaštićenog hinolina **104f** (650 mg, 1,86 mmol). Amin se izoluje nakon “dry-flash” hromatografije: ( $SiO_2$ , gradijent: DCM/MeOH( $NH_3$  zas.) = 95/5→8/2) kao bela amorfna supstanca (353 mg, 76%); **TT** = 106-108 °C.

**IR** (ATR): 3243sr, 2969sr, 2927sr, 2866sl, 1609sr, 1569j, 1537sr, 1487sl, 1448sr, 1426sr, 1365sr, 1329sr, 1279sl, 1244sl, 1198sl, 1145sr, 1078sl, 873sl, 854sr, 806sr, 766sl, 731sr, 701sl, 643sl, 622sl, 596sl, 571sl  $cm^{-1}$ .  **$^1H$ -NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 8,48 (d, 1H,  $J = 5,4$  Hz, H-C(2)), 7,91 (d, 1H,  $J = 2,1$  Hz, H-C(8)), 7,72 (d, 1H,  $J = 9,0$  Hz, H-C(5)), 7,30 (dd, 1H,  $J = 2,1$  Hz,  $J = 9,0$  Hz, H-C(6)), 7,22 (šs, 1H, -NH), 6,37 (d, 1H,  $J = 5,4$  Hz, H-C(3)), 3,95-3,80 (m, 1H, ArNHCH( $CH_3$ )-), 3,15-3,05 (m, 1H, - $CH_2NH_2$ ), 3,05-2,90 (m, 1H, - $CH_2NH_2$ ), 1,95-1,80 (m, 1H, - $CH_2CH_2NH_2$ ), 1,80-1,70 (m, 1H, - $CH_2CH_2NH_2$ ), 1,63 (šs, 2H, - $NH_2$ ), 1,32 (d, 3H,  $J = 6,4$  Hz, - $CH_3$ ).  **$^{13}C$ -NMR** (125 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 151,94; 149,55; 149,34; 134,61; 128,52; 124,84; 121,94; 117,64; 98,58; 48,05; 38,64; 37,65; 19,27. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 250,11106 ( $[M+H]^+$ , 100), izračunato 250,11055 (greška: +2,04 ppm). Mikroanaliza za ( $C_{13}H_{16}ClN_3 \times 1/3CH_2Cl_2$ ): izračunato C 61,05; H 6,57; N 16,43; nađeno C 61,35; H 6,34; N 16,18.

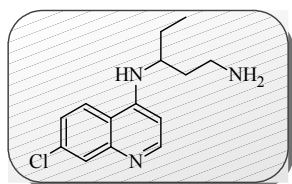
#### $N^4$ -(7-Hlorhinolin-4-il)pentan-1,4-diamin (105g)



Prema opštem postupku za deprotekciju Boc zaštitne grupe (**98a**), jedinjenje **105g** se dobija iz iz mono-Boc zaštićenog hinolina **104g** (300 mg, 0,86 mmol). Amin se izoluje nakon “dry-flash” hromatografije: ( $SiO_2$ , gradijent: DCM/MeOH( $NH_3$  zas.) = 95/5→8/2) kao bela amorfna supstanca (176 mg, 81%); **TT** = 132-136 °C.

**IR** (ATR): 3238sr, 3063sl, 2968sl, 2932sr, 2851sl, 1568sl, 1570j, 1491sl, 1452sr, 1423sr, 1384sl, 1363sl, 1329sl, 1280sl, 1251sl, 1200sl, 1156sl, 1128sl, 1084sl, 941sl, 903sl, 869sl, 842sl, 818sl, 796sr, 771sl, 700sl, 682sl, 643sl, 621sl, 598sl, 561sl, 534sl  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 8,51 (d, 1H,  $J = 5,4$  Hz, H-C(2)), 7,94 (d, 1H,  $J = 2,2$  Hz, H-C(8)), 7,70 (d, 1H,  $J = 9,0$  Hz, H-C(5)), 7,33 (dd, 1H,  $J = 2,2$  Hz,  $J = 8,9$  Hz, H-C(6)), 6,45-6,35 (m, 1H, H-C(3)), 5,42 (d, 1H,  $J = 6,7$  Hz, -NH), 3,75-3,65 (m, 1H, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)-), 2,80-2,70 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 1,85-1,65 (m, 2H, -ArNHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-), 1,65-1,50 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 1,40-1,25 (šs, 2H, -NH<sub>2</sub>), 1,32 (d, 3H,  $J = 6,2$  Hz, -CH<sub>3</sub>).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 152,02; 149,41; 149,03; 134,72; 128,85; 125,01; 121,13; 117,34; 99,14; 48,28; 41,80; 33,83; 29,57; 20,21. **(+)ESI-HRMS** (m/z (%)): 264,12589 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100); izračunato 264,12620 (greška: -1,19 ppm). **Mikroanaliza** za (C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>): izračunato C 63,75; H 6,88; N 15,93; nađeno C 63,59; H 6,80; N 15,96.

### ***N*<sup>3</sup>-(7-Hlorhinolin-4-il)pentan-1,3-diamin (105h)**

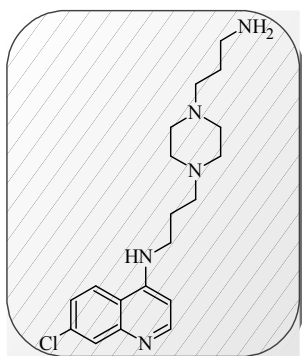


Prema opštem postupku za deprotekciju Boc zaštitne grupe (**98a**), jedinjenje **105h** se dobija iz iz mono-Boc zaštićenog hinolina **104h** (540 mg, 1,37 mmol). Amin se izoluje nakon višestruke hromatografije "dry-flash" ( $\text{SiO}_2$ , gradijent:  $\text{DCM}/\text{MeOH}(\text{NH}_3 \text{ zas.}) = 9/1 \rightarrow 7/3$ ) i "flash" hromatografije (Biotage SP1 RP kolona,  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O} = 65/35$ ) kao svetlo žuta amorfná supstanca (318 g, 88%); **TT** = 142-144 °C.

**IR** (ATR): 3265sr, 2898j, 2844j, 1610sl, 1573j, 1536sr, 1486sl, 1448sr, 1427sl, 1366sl, 1330sl, 1282sl, 1263sl, 1247sl, 1201sl, 1136sl, 1096sl, 1078sl, 903sl, 876sl, 853sr, 804sr, 763sl, 736sr, 702sl, 644sl, 622sl, 600sl, 539sl, 499sl, 456sl, 429sl, 407sl  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 8,48 (d, 1H,  $J = 5,4$  Hz, H-C(2)), 7,92 (d, 1H,  $J = 2,2$  Hz, H-C(8)), 7,72 (d, 1H,  $J = 8,9$  Hz, H-C(5)), 7,32 (dd, 1H,  $J = 2,2$  Hz,  $J = 8,9$  Hz, H-C(6)), 6,92 (d, 1H,  $J = 5,4$  Hz, -NH), 6,36 (d, 1H,  $J = 5,5$  Hz, H-C(3)), 3,75-3,65 (m, 1H, ArNHCH-), 3,10-3,00 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 3,00-2,90 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 1,95-1,85 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 1,85-1,70 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,70-1,60 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,41 (s, 2H, -NH<sub>2</sub>), 0,98 (t, 3H,  $J = 7,4$  Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 152,03; 149,74; 149,48; 134,61; 128,68; 124,85; 121,76; 117,59; 98,58;

53,75; 38,64; 34,83; 26,16; 10,30. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 264,12636 ( $[M+H]^+$ , 100); izračunato 264,12620 (greška: +0,59 ppm). Mikroanaliza za (C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>): izračunato C 63,75; H 6,88; N 15,93; nađeno C 63,46; H 6,98; N 15,74.

#### N-{3-[4-(3-Aminopropil)piperazin-1-il]propil}-7-hlorhinolin-4-amin (105i)



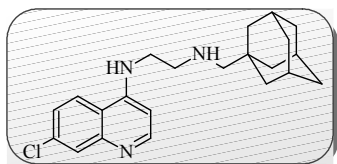
Prema opštem postupku za deprotekciju Boc zaštitne grupe (**98a**), jedinjenje **105i** se dobija iz iz mono-Boc zaštićenog hinolina **104i** (500 mg, 1,08 mmol) kao svetlo žuta amorfna supstanca (348 mg, 89%); TT = 80-82 °C.

IR (ATR): 3234sr, 3060sl, 2934sr, 2816sr, 1610sl, 1578j, 1538sr, 1489sl, 1463sl, 1447sl, 1433sl, 1403sl, 1368sr, 1331sr, 1283sl, 1255sl, 1201sl, 1136sr, 1112sl, 1080sl, 1033sl, 999sl,

904sl, 878sl, 854sl, 819sl, 806sl, 764sl, 730sl, 649sl, 621sl, 598sl, 539sl, 494sl, 430sl cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD, δ): 8,40 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz, H-C(2)), 8,00-7,80 (m, 2H, H-C(8), H-C(5)), 7,50-7,40 (šs, 1H, -NH), 7,29 (dd, 1H, *J* = 2,4 Hz, *J* = 9,0 Hz, H-C(6)), 6,30 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz, H-C(3)), 3,50-3,20 (m, 2H, ArNHCH<sub>2</sub>-), 3,10-2,90 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 2,90-2,40 (s, 12H, -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>-, -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N-), 2,10-1,80 (m, 2H, ArNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 1,80-1,60 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD, δ): 151,40; 150,65; 148,30; 134,64; 127,45; 124,54; 122,32; 117,15; 98,18; 57,58; 56,26; 52,95; 43,23; 43,08; 40,02; 29,37; 23,36. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 362,20995 ( $[M+H]^+$ , 100), izračunato 362,21060 (greška: -1,80 ppm).

#### Opšti postupak reduktivnog aminovanja pomoću NaBH(OAc)<sub>3</sub>:

#### N-(1-Adamantimetil)-N'-(7-hlorhinolin-4-il)etan-1,2-diamin (106a)



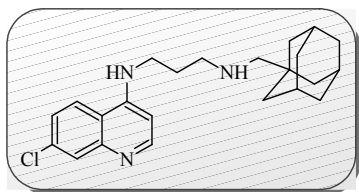
U rastvor amina **105a** (500 mg, 2,26 mmol) i adamantan-1-karbaldehida (370 mg, 2,26 mmol) u DCM doda se 2 ekv NaBH(OAc)<sub>3</sub> (958 mg, 4,52 mmol). Reakciona smesa se meša 24 sata na sobnoj temperaturi. Reakcija se prekida dodavanjem vodenog rastvora NaOH. Reakciona smesa se prebaci u levak za odvajanje i vodeni sloj se ekstrahuje DCM (3 × 30 mL). Spojeni organski slojevi isperu se zasićenim rastvorom NaCl i suše iznad anh. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Rastvarač se ukloni iparavanjem pod sniženim pritiskom. Proizvod

se dobija nakon prečišćavanja “dry-flash” hromatografijom: (SiO<sub>2</sub>, eluent: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub> zas.) = 100/4) kao bela amorfná supstanca (645 mg, 77%); **TT** = 162-164 °C.

**IR**: 3220sl, 3061sl, 2895j, 2842sr, 1609sl, 1574j, 1540sr, 1489sl, 1450sr, 1428sr, 1367sr, 1328sr, 1283sl, 1249sl, 1229sl, 1200sl, 1168sl, 1155sl, 1130sr, 1005sl, 1096sl, 1078sl, 1040sl, 904sr, 870sr, 834sr, 803sr, 772sl, 712sl, 643sr, 623sr, 599sl, 559sl, 540sl, 503sl, 471sl, 427sl cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 8,52 (d, 1H, *J* = 5,0 Hz, H-C(2)), 7,94 (d, 1H, *J* = 1,8 Hz, H-C(8)), 7,71 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz, H-C(5)), 7,40-7,30 (m, 1H, H-C(6)), 6,34 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz, H-C(3)), 6,15 (šs, 1H, -NH), 3,34-3,20 (m, 2H, ArNHCH<sub>2</sub>-), 3,06-2,94 (m, 2H, ArNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 2,28 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>Ad), 2,04-1,48 (m, 15H, Ad). **<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 152,10; 149,92; 149,14; 134,68; 128,67; 125,12; 121,22; 117,42; 99,20; 61,47; 47,78; 41,26; 40,80; 37,11; 33,41; 28,31. **(+)ESI-HRMS** (m/z (%)): 370,20422 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), izračunato 370,20445 (greška: -0,62 ppm). **Mikroanaliza** za (C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>): izračunato C 71,43; H 7,63; N 11,36; nađeno C 71,19; H 7,57; N 11,32.

**HPLC** čistoća (λ = 330 nm): metoda A: RT 2,330 min., površina 98,99%; metoda B: RT 2,188 min., površina 98,81%.

#### ***N*-(1-Adamantimetil)-*N'*-(7-hlorhinolin-4-il)propan-1,3-diamin (106b)**



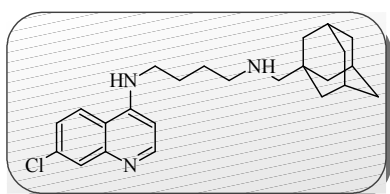
Prema opštem postupku za dobijanje amina **106a** reduktivnim aminovanjem, jedinjenje **106b** se dobija iz amina **98b** (500 mg, 2,12 mmol) i adamantan-1-karbaldehida (348 mg, 2,12 mol) pomoću NaBH(OAc)<sub>3</sub> (898 mg, 4,24 mmol). Proizvod se izoluje nakon “dry-flash” hromatografije: (SiO<sub>2</sub>, eluent: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub> zas.) = 100/4) kao bela amorfná supstanca (603 mg, 74%); **TT** = 153-155 °C.

**IR**: 3208sl, 3059sl, 2893j, 2842sr, 1579j, 1539sr, 1446sr, 1426sr, 1363sr, 1335sl, 1306sl, 1279sr, 1248sl, 1221sr, 1207sl, 1164sl, 1137sr, 1095sl, 1077sl, 1027sl, 988sl, 899sr, 872sr, 843sr, 812sr, 766sr, 737sl, 715sl, 642sr, 621sl, 590sl, 568sr, 510sl, 479sl, 460sl, 423sl cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR**(200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 8,47 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz, H-C(2)), 7,90 (d, 1H, *J* = 2,2 Hz, H-C(8)), 7,78 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz, H-C(5)), 7,36 (šs, 1H, -NH), 7,20 (dd, 1H, *J* = 2,2 Hz, *J* = 9,0 Hz, H-C(6)), 6,27 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz, H-C(3)), 3,38-

3,24 (m, 2H, ArNHCH<sub>2</sub>-), 2,86-2,74 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>Ad), 2,27 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>Ad), 2,18-1,48 (m, 18 H, Ad, ArNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -NH). <sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 151,94; 150,36; 148,96; 134,37; 128,20; 124,28; 122,37; 117,35; 98,30; 63,43; 50,56; 40,95; 36,98; 33,08; 28,24; 27,20. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 384,21893 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), izračunato 384,22010 (greška: -3,06 ppm). Mikroanaliza za (C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>3</sub> × 1/2H<sub>2</sub>O): izračunato C 70,30; H 7,95; N 10,69; nađeno C 70,32; H 7,66; N 10,69.

HPLC čistoća (λ = 330 nm): metoda A: RT 2,184 min., površina 99,29%; metoda B: RT 2,237 min., površina 99,13%.

#### *N*-(1-Adamantimetil)-*N'*-(7-hlorhinolin-4-il)butan-1,4-diamin (**106c**)



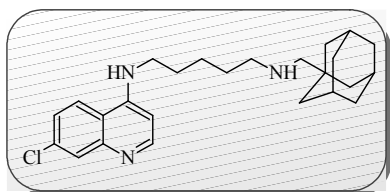
Prema opštem postupku za dobijanje amina **106a** reduktivnim aminovanjem, jedinjenje **106c** se dobija iz amina **98c** (210 mg, 0,84 mmol) i adamantan-1-karbaldehida (138 mg, 0,84 mmol) pomoću NaBH(OAc)<sub>3</sub> (356 mg, 1,68 mmol). Proizvod se izoluje nakon “dry-flash” hromatografije: (SiO<sub>2</sub>, eluent: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub> zas.) = 100/4) kao bela amorfna supstnca (244 mg, 74%); TT = 135-137°C.

IR (ATR): 3234sr, 3098sl, 3058sl, 3003sl, 2898sr, 2844sr, 2738sl, 1608sl, 1567j, 1539sr, 1489sl, 1475sl, 1453sr, 1433sr, 1369sr, 1345sl, 1327sr, 1285sl, 1253sl, 1216sl, 1196sl, 1167sl, 1152sl, 1135sr, 1123sl, 1097sl, 1079sl, 1058sl, 1015sl, 972sl, 959sl, 902sl, 874sl, 852sr, 826sr, 804sr, 763sr, 738sl, 623sl, 600sl, 543sl, 505sr, 424sl cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 8,48 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz, H-C(2)), 7,93 (d, 1H, *J* = 2,2 Hz, H-C(8)), 7,77 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz, H-C(5)), 7,27 (dd, 1H, *J* = 2,2 Hz, *J* = 9,0 Hz, H-C(6)), 6,35 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz, H-C(3)), 6,08 (šs, 1H, -NH), 3,34-3,20 (m, 2H, ArNHCH<sub>2</sub>-), 2,72-2,58 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>Ad), 2,25 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>Ad), 1,97 (s, 3H, Ad), 1,85-1,55 (m, 10H, ArNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, ArNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, Ad), 1,55-1,40 (m, 6H, Ad). <sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 151,87; 149,97; 148,99; 134,57; 128,36; 124,78; 121,61; 117,22; 98,72; 62,43; 49,60; 42,99; 40,88; 37,05; 33,23; 28,28; 27,20; 25,73. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 398,23589 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), izračunato 398,23575 (greška: +0,34 ppm). Mikroanaliza za (C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>3</sub> × 1/2H<sub>2</sub>O): izračunato C 70,83; H 8,17; N 10,32; nađeno C 70,42; H 7,82; N 10,15.



**HPLC** čistoća ( $\lambda = 330$  nm): metoda A: RT 7,814 min., površina 98,14%; metoda B: RT 9,634 min., površina 97,97%.

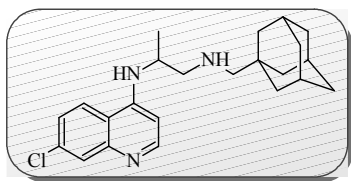
***N*-(1-Adamantilmetil)-*N'*-(7-hlorhinolin-4-il)pentan-1,5-diamin (106d)**



Prema opštem postupku za dobijanje amina **106a** reduktivnim aminovanjem, jedinjenje **106d** se dobija iz amina **98d** (81 mg, 0,30 mmol) i adamantan-1-karbaldehida (50 mg, 0,30 mmol) pomoću  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (129 mg, 0,61 mmol). Proizvod se izoluje nakon “dry-flash” hromatografije: ( $\text{SiO}_2$ , eluent:  $\text{EtOAc}/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH} = 95/2,5/2,5$ ) kao svetlo žuta amorfná supstanca (100 mg, 81%); **TT** = 145-147 °C.

**IR** (ATR): 3212sr, 3062sl, 3008sl, 2897j, 2844sr, 2803sl, 1611sl, 1577j, 1544sr, 1494sl, 1470sl, 1454sr, 1434sr, 1392sl, 1370sr, 1348sr, 1329sr, 1277sl, 1253sl, 1204sl, 1157sl, 1137sl, 1119sl, 1104sl, 1096sl, 1082sr, 1018sl, 1000sl, 986sl, 916sl, 899sl, 886sl, 873sr, 853sr, 829sr, 804j, 773sl, 733sr, 682sl, 643sr, 622sr, 604sr, 596sl, 514sl  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 8,53 (d, 1H,  $J = 5,4$  Hz, H-C(2)), 7,96 (d, 1H,  $J = 2,1$  Hz, H-C(8)), 7,65 (d, 1H,  $J = 9,0$  Hz, H-C(5)), 7,36 (dd, 1H,  $J = 2,2$  Hz,  $J = 8,9$  Hz, H-C(6)), 6,41 (d, 1H,  $J = 5,4$  Hz, H-C(3)), 4,99 (šs, 1H, -NH), 3,40-3,25 (m, 2H,  $\text{ArNHCH}_2-$ ), 2,70-2,55 (m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{Ad}$ ), 2,24 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{Ad}$ ), 2,24 (s, 3H, Ad), 1,85-1,75 (m, 2H,  $\text{ArNHCH}_2\text{CH}_2-$ ), 1,75-1,60 (m, 6H, Ad), 1,60-1,55 (m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{Ad}$ ), 1,55-1,45 (m, 8H,  $\text{ArNHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ , Ad).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 152,10; 149,63; 149,19; 134,79; 128,94; 125,23; 120,76; 117,11; 99,09; 63,05; 50,78; 43,18; 40,98; 37,22; 33,36; 29,65; 28,77; 28,47; 24,82. **(+)ESI-HRMS** (m/z (%)): 412,24970 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100), izračunato 412,25140 (greška: -4,12 ppm). **Mikroanaliza** za ( $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{ClN}_3 \times 1/2\text{H}_2\text{O}$ ): izračunato C 71,32; H 8,38; N 9,98; nađeno C 71,37; H 8,63; N 10,10.

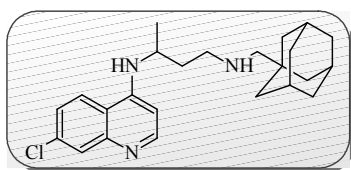
**HPLC** čistoća ( $\lambda = 330$  nm): metoda A: RT 2,172 min., površina 99,24%; metoda B: RT 2,027 min., površina 98,25%.

***N*<sup>1</sup>-(1-Adamantilmetil)-*N*<sup>2</sup>-(7-hlorhinolin-4-il)propan-1,2-diamin (106e)**

Prema opštem postupku za dobijanje amina **106a** reduktivnim aminovanjem, jedinjenje **106e** se dobija iz amina **105e** (254 mg, 1,08 mmol) i adamantan-1-karbaldehida (177 mg, 1,08 mmol) pomoću NaBH(OAc)<sub>3</sub> (458 mg, 2,16 mmol). Proizvod se izoluje nakon “dry-flash” hromatografije: (SiO<sub>2</sub>, eluent: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub> zas.) = 100/2) kao bezbojna pena koja omekšava na 153-155 °C. Prinos 343 mg (83%).

**IR** (ATR): 3230sr, 2897sr, 9842sl, 2804sr, 1612sl, 1586j, 1541sr, 1488sl, 1447sr, 1370sl, 1352sl, 1332sl, 1308sl, 1282sl, 1242sl, 1198sl, 1153sr, 1138sr, 1110sl, 1097sl, 1073sl, 1029sl, 1007sl, 986sr, 948sl, 897sl, 874sl, 860sl, 852sl, 835sr, 794sr, 759sr, 718sl, 562sl, 633sl, 610sr, 501sr, 475sl, 443sl, 425sl, 403sl cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 8,51 (d, 1H, *J* = 5,0 Hz, H-C(2)), 7,94 (d, 1H, *J* = 1,5 Hz, H-C(8)), 7,72 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz, H-C(5)), 7,34 (dd, 1H, *J* = 1,8 Hz, *J* = 8,8 Hz, H-C(6)), 6,42 (d, 1H, *J* = 5,0 Hz, H-C(3)), 6,08 (d, 1H, *J* = 5,0 Hz, NH-), 3,75-3,65 (m, 1H, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)-), 2,90-2,80 (d, 2H, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-), 2,32 (ABq, *H*<sub>A</sub>, *J* = 11,5 Hz, -CH<sub>2</sub>Ad), 2,24 (ABq, *H*<sub>B</sub>, *J* = 11,5 Hz, -CH<sub>2</sub>Ad), 1,95 (šs, 3H, Ad), 1,75-1,55 (m, 6H, Ad), 1,55-1,45 (m, 6H, Ad), 1,29 (d, 3H, *J* = 6,5 Hz, -CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 151,94; 149,41; 149,26; 134,68; 128,64; 125,02; 121,28; 117,70; 99,45; 62,60; 55,14; 47,20; 40,83; 37,14; 33,61; 28,35; 18,07. **(+)ESI-HRMS** (*m/z* (%)): 384,21930 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), izračunato 384,22010 (greška: -2,09 ppm). **Mikroanaliza** za (C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>3</sub> × 1/2H<sub>2</sub>O): izračunato C 70,30; H 7,95; N 10,69; nađeno C 70,62; H 7,90; N 10,85.

**HPLC** čistoća (λ = 330 nm): metoda A: RT 7,846 min., površina 98,53%; metoda B: RT 9,628 min., površina 98,46%.

Opšti postupak reduktivnog aminovanja pomoću NaBH<sub>4</sub>:***N*<sup>1</sup>-(1-Adamantilmetil)-*N*<sup>3</sup>-(7-hlorhinolin-4-il)butan-1,3-diamin (106f)**

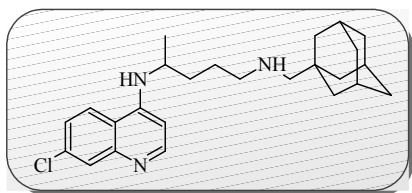
U rastvor amina **105f** (430 mg, 1,72 mmol) i adamantan-1-karbaldehida (283 mg, 1,72 mmol) u smesi MeOH/DCM (2/1, v/v; 30 mL) doda se anh. AcOH (141 μL, 2,15 mmol, 1,5 ekv). Posle 2 sata mešanja na sobnoj temperaturi u reakcionu smesu se doda NaBH<sub>4</sub> (390 mg, 10,32 mmol, 6 ekv) i reakciona snesa se

meša 18 sati u inertnoj atmosferi argona. Rastvarač se ukloni isparavanjem pod sniženim pritiskom, ostatak u balonu rastvori u DCM (50 mL) i ispere 2M vodenim rastvorom amonijaka. Slojevi se razdvoje, a vodeni ekstrahuje DCM ( $3 \times 20$  mL). Spojeni organski slojevi se isperu zasićenim vodenim rastvorom NaCl i suše iznad anh.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Rastvarač se ukloni iparavanjem pod sniženim pritiskom. Proizvod se izoluje nakon “dry-flash” hromatografije: ( $\text{SiO}_2$ , eluent: DCM/MeOH( $\text{NH}_3$  zas.) = 95/5) kao bezbojna pena koja omekšava na 135-138 °C. Prinos 610 mg (89%).

**IR** (ATR): 3250sr, 3061sl, 2962sl, 2897j, 2842sr, 1611sl, 1570j, 1542sr, 1490sl, 1450sr, 1430sr, 1365sr, 1345sl, 1330sr, 1283sl, 1253sl, 1206sl, 1184sl, 1136sl, 1079sl, 928sl, 901sl, 870sr, 850sr, 821sl, 801sr, 770sl, 756sr, 637sl, 612sl, 602sl, 502sl  $\text{cm}^{-1}$ .  $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 326$  (10000), 254 (16260) nm.  **$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 8,49 (d, 1H,  $J = 5,4$  Hz, H-C(2)), 7,92 (d, 1H,  $J = 2,0$  Hz, H-C(8)), 7,80 (d, 1H,  $J = 8,9$  Hz, H-C(5)), 7,35-7,20 (m, 1H, H-C(6)), 7,08 (d, 1H,  $J = 5,1$  Hz, -NH), 6,40 (d, 1H,  $J = 5,4$  Hz, H-C(3)), 3,90-3,80 (m, 1H,  $\text{ArNHCH}(\text{CH}_3)-$ ), 2,95-2,85 (m, 1H,  $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{Ad}$ ), 2,85-2,70 (m, 1H,  $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{Ad}$ ), 2,30 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{Ad}$ ), 2,01 (s, 3H, -Ad), 1,95-1,85 (m, 1H,  $\text{ArNHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ ), 1,85-1,65 (m, 7H,  $\text{ArNHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ , -Ad), 1,65-1,50 (m, 7H, Ad, -NH), 1,32 (d, 3H,  $J = 6,3$  Hz,  $-\text{CH}_3$ ).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 152,05; 149,61; 149,40; 134,59; 128,60; 124,54; 122,30; 117,67; 98,90; 63,68; 48,32; 47,81; 41,16; 37,17; 35,22; 33,36; 28,43; 19,36. **(+)ESI-HRMS** ( $m/z$  (%)): 398,23673 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100), izračunato 398,23575 (greška: +2,45 ppm). **Mikroanaliza** za ( $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{ClN}_3 \times 1/2\text{H}_2\text{O}$ ): izračunato C 70,83; H 8,17; N 10,32; nađeno C 70,71; H 7,91; N 10,53.

**HPLC** čistoća ( $\lambda = 330$  nm): metoda A: RT 7,989 min., površina 99,68%; metoda B: RT 9,636 min., površina 99,31%.

#### **$N^1$ -(1-Adamantimetil)- $N^4$ -(7-hlorhinolin-4-il)pentan-1,4-diamin (106g)**



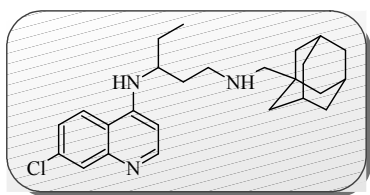
Prema opštem postupku za dobijanje amina **106f** reduktivnim aminovanjem, jedinjenje **106g** se dobija iz amina **105g** (75 mg, 0,28 mmol) i adamantan-1-karbaldehida (47 mg, 0,28 mmol) pomoću AcOH (120  $\mu\text{L}$ , 0,35 mmol) i  $\text{NaBH}_4$  (64 mg, 1,68 mmol). Proizvod se izoluje nakon višestruke hromatografije: “dry-flash” ( $\text{SiO}_2$ , eluent: DCM/MeOH( $\text{NH}_3$  zas.) = 95/5) i “flash”

hromatografije (Biotage SP1 NH kolona, eluent: heksan/EtOAc = 7/3) kao bezbojna pena koja omekšava na 131-132 °C. Prinos 94 mg (80%).

**IR** (ATR): 3256sl, 2897j, 2844sr, 1610sl, 1571j, 1535sr, 1449sr, 1377sr, 1331sr, 1277sl, 1263sl, 1201sl, 1150sr, 1119sl, 1079sl, 904sl, 876sl, 851sl, 806sr, 767sl, 735sr, 702sl, 645sl, 623sl, 597sl, 559sl, 532sl, 510sl cm<sup>-1</sup>.  $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 329$  (11176), 255 (16882) nm. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 8,51 (d, 1H,  $J = 5,4$  Hz, H-C(2)), 7,94 (d, 1H,  $J = 2,1$  Hz, H-C(8)), 7,70 (d, 1H,  $J = 9,0$  Hz, H-C(5)), 7,32 (dd, 1H,  $J = 2,2$  Hz,  $J = 8,9$  Hz, H-C(6)), 6,41 (d, 1H,  $J = 5,5$  Hz, H-C(3)), 5,29 (d, 1H,  $J = 7,0$  Hz, -NH), 3,80-3,65 (m, 1H, ArNHCH(CH<sub>3</sub>-), 2,70-2,55 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>Ad), 2,24 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>Ad), 1,97 (s, 3H, -Ad), 1,85-1,60 (m, 11H, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>Ad, -Ad, -NH), 1,55-1,45 (m, 6H, -Ad), 1,32 (d, 3H,  $J = 6,4$  Hz, -CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 152,03; 151,10; 148,96; 134,75; 128,87; 124,99; 121,14; 117,29; 99,22; 62,68; 50,13; 48,36; 41,00; 37,19; 33,77; 33,37; 28,44; 26,12; 20,25. **(+)ESI-HRMS** (m/z (%)): 412,25177 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), izračunato 412,25140 (greška: +0,89 ppm). **Mikroanaliza** za (C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>3</sub> × 1/2H<sub>2</sub>O): izračunato C 71,32; H 8,38; N 9,98; nađeno C 71,13; H 8,11; N 9,99.

**HPLC** čistoća ( $\lambda = 330$  nm): metoda A: RT 8,010 min., površina 97,89%; metoda B: RT 9,514 min., površina 95,43%.

#### ***N*<sup>1</sup>-(1-Adamantilmetil)-*N*<sup>3</sup>-(7-hlorhinolin-4-il)pentan-1,3-diamin (106h)**



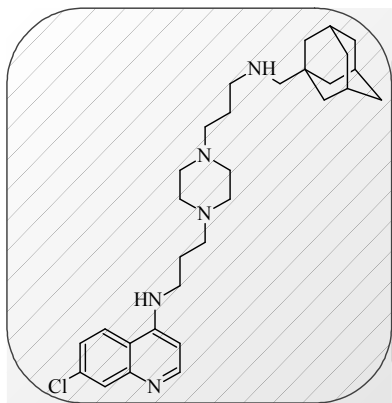
Prema opštem postupku za dobijanje amina **106a** reduktivnim aminovanjem, jedinjenje **106h** se dobija iz amina **105h** (51 mg, 0,19 mmol) i adamantan-1-karbaldehida (32 mg, 0,19 mmol) pomoću NaBH(OAc)<sub>3</sub> (80 mg, 0,38 mmol). Proizvod se izoluje nakon višestruke hromatografije: "dry-flash" (SiO<sub>2</sub>, eluent: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub> zas.) = 100/4) i "flash" hromatografije (Biotage SP1 NH kolona, eluent: heksan/EtOAc = 7/3) kao žuta pena koja omekšava na 121-123 °C. Prinos 54 mg (68%).

**IR** (ATR): 3242sr, 3063sl, 2928sr, 2869sl, 1661sl, 1610sl, 1570j, 1541sr, 1490sl, 1452sr, 1426sr, 1366sr, 1329sr, 1283sl, 1250sr, 1200sl, 1143sr, 1127sr, 1080sr, 1005sl, 978sl, 903sl, 874sl, 852sr, 804sr, 869sr, 641sl, 622sl, 599sl, 528sl, 497sr, 447sl, 426sl cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 8,48 (d, 1H,  $J = 5,4$  Hz, H-C(2)), 7,92 (d, 1H,  $J =$

2,0 Hz, H-C(8)), 7,80 (d, 1H,  $J = 9,0$  Hz, H-C(5)), 7,26 (dd, 1H,  $J = 2,1$  Hz,  $J = 8,8$  Hz, H-C(6)), 6,82 (d, 1H,  $J = 6,0$  Hz, -NH), 6,38 (d, 1H,  $J = 5,8$  Hz, H-C(3)), 3,70-3,60 (m, 1H, ArNHCH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-), 2,87-2,78 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>Ad), 2,78-2,70 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>Ad), 2,30 (ABq,  $H_A$ ,  $J = 11,6$  Hz, -CH<sub>2</sub>Ad), 2,24 (ABq,  $H_B$ ,  $J = 11,6$  Hz, -CH<sub>2</sub>Ad), 2,00 (m, 3H, -Ad), 1,95-1,85 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>Ad), 1,85-1,60 (m, 10H, Ad, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>Ad, -NH), 1,60-1,50 (m, 6H, -Ad), 0,97 (t, 3H,  $J = 7,5$  Hz, -CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 152,03; 149,79; 149,42; 134,59; 128,61; 124,56; 122,12; 117,59; 98,85; 63,62; 54,00; 47,74; 41,11; 37,15; 33,33; 32,17; 28,41; 26,15; 10,31. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 412,25127 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), izračunato 412,25140 (greška: -0,31 ppm). Mikroanaliza za (C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>3</sub> × 1/2H<sub>2</sub>O): izračunato C 71,32; H 8,38; N 9,98; nađeno C 71,52; H 7,88; N 10,15.

HPLC čistoća ( $\lambda = 330$  nm): metoda A: RT 8,009 min., površina 98,18%; metoda B: RT 9,508 min., površina 97,79%.

#### N-[3-(4-{3-[(1-Adamantilmetil)amino]propil}piperazin-1-il)propil]-7-hlorhinolin-4-amin (106i)



Prema opštem postupku za dobijanje amina **106a** reduktivnim aminovanjem, jedinjenje **106i** se dobija iz amina **105i** (120 mg, 0,33 mmol) i adamantan-1-karbaldehida (54 mg, 0,33 mmol) pomoću NaBH(OAc)<sub>3</sub> (140 mg, 0,66 mmol). Proizvod se izoluje nakon “dry-flash” hromatografije: (SiO<sub>2</sub>, eluent: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub> zas.) = 100/2) kao svetlo žuta pena koja omekšava na 152-154 °C. Prinos 106 mg (63%).

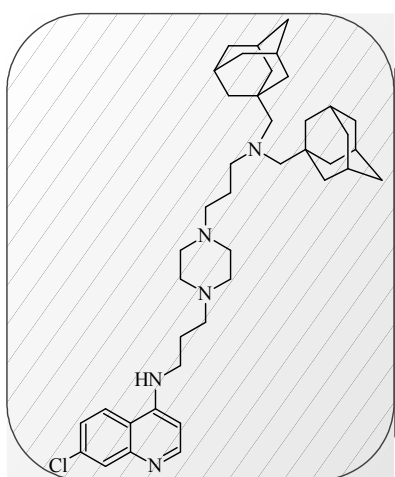
IR (ATR): 3230sr, 2897j, 2842sr, 2804sr, 1612sl, 1586j, 1541sr, 1488sl, 1447sr, 1370sl, 1352sl, 1332sl, 1308sl, 1282sl, 1242sl, 1198sl, 1153sr, 1138sr, 1110sl, 1097sl, 1073sl, 1029sl, 1007sl, 986sr, 948sl, 897sl, 874sl, 860sl, 852sl, 835sr, 807sl, 794sr, 759sr, 718sl, 653sl, 633sl, 610sr, 501sr, 475sl, 443sl, 425sl, 403sl cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 8,50 (d, 1H,  $J = 5,5$  Hz, H-C(2)), 7,93 (d, 1H,  $J = 2,5$  Hz, H-C(8)), 7,88 (d, 1H,  $J = 9,0$  Hz, H-C(5)), 7,59 (šs, 1H, -NH), 7,31 (dd, 1H,  $J = 2,2$  Hz,  $J = 8,9$  Hz, H-C(6)), 6,31 (d, 1H,  $J = 5,5$  Hz, H-C(3)), 3,40-3,34 (m, 2H, ArNHCH<sub>2</sub>-), 2,85-2,55 (m, 14H, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>Ad, -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N-, -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>-), 2,28 (s, 2H,

-CH<sub>2</sub>Ad), 1,98 (m, 3H, -Ad), 1,95-1,90 (m, 2H, ArNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 1,80-1,60 (m, 8H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>Ad, -Ad), 1,60-1,50 (m, 6H, -Ad). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 152,19; 150,53; 149,13; 134,55; 128,61; 124,57; 122,45; 117,46; 98,43; 63,03; 58,80; 57,53; 53,58; 53,39; 49,96; 44,44; 40,97; 37,21; 33,34; 28,44; 26,63; 23,34. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 510,33483 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), izračunato 510,33580 (greška: -1,91 ppm). Mikroanaliza za (C<sub>30</sub>H<sub>44</sub>ClN<sub>5</sub> × 3/2H<sub>2</sub>O): izračunato C 69,00; H 8,75; N 13,41; nađeno C 70,63; H 8,69; N 13,73.

HPLC čistoća (λ = 330 nm): metoda A: RT 7,938 min., površina 97,58%; metoda B: RT 9,965 min., površina 95,40%.

Jedinjenje **108i** je izolovano kao sporedni proizvod. Prinos 33 mg (15%).

**N-[3-(4-{3-[bis(1-Adamantilmetil)amino]propil}piperazin-1-il)propil]-7-hlorhinolin-4-amin (108i)**

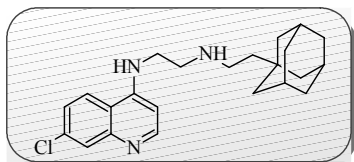


Bezbojna pena omekšava na 137-139 °C.

IR (ATR): 3265sr, 2895j, 2843sr, 2799sr, 2357sr, 2342sl, 2017sl, 1667sl, 1651sl, 1612sl, 1584j, 1538sr, 1486sl, 1446sr, 1370sl, 1352sl, 1342sl, 1330sl, 1314sl, 1270sl, 1242sl, 1198sl, 1156sr, 1139sr, 1112sl, 1095sl, 1073sl, 1059sl, 1036sl, 989sr, 965sl, 952sl, 898sl, 876sl, 858sl, 836sl, 810sl, 794sr, 777sl, 758sl, 743sl, 719sl, 688sl, 651sl, 619sl, 595sl, 535sl, 497sr, 459sl, 424sl cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 8,50 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz, H-C(2)), 7,94 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz, H-C(8)), 7,91 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz, H-C(5)), 7,70 (šs, 1H, -NH), 7,32 (dd, 1H, *J* = 2,2 Hz, *J* = 8,8 Hz, H-C(6)), 6,31 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz, H-C(3)), 3,40-3,35 (m, 2H, ArNHCH<sub>2</sub>-), 2,80-2,50 (m, 10H, -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N-, ArNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 2,50-2,40 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>Ad, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>Ad), 2,09 (s, 4H, -CH<sub>2</sub>Ad), 2,00-1,90 (m, 8H, Ad, ArNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 1,80-1,60 (m, 14H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>Ad, -Ad), 1,60-1,20 (m, 12H, -Ad). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 151,99; 150,70; 148,91; 134,73; 128,47; 124,64; 122,56; 117,44; 98,40; 71,70; 58,81; 57,44; 56,95; 53,62; 53,40; 42,08; 37,28; 35,10; 28,69; 25,24; 23,30. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 658,46079 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), izračunato 658,46100 (greška: -0,33 ppm).

**HPLC** čistoća ( $\lambda = 330$  nm): metoda A: RT 7,892 min., površina 95,21%; metoda B: RT 9,546 min., površina 98,45%.

***N*-[2-(1-Adamantil)etil]-*N'*-(7-hlorhinolin-4-il)etan-1,2-diamin (107a)**



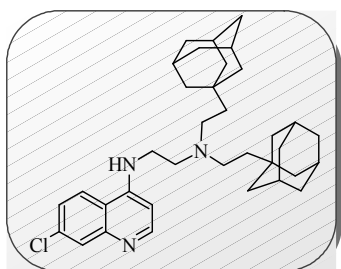
Prema opštem postupku za dobijanje amina **106a** reduktivnim aminovanjem, jedinjenje **107a** se dobija iz amina **98a** (1 g, 4,51 mmol) i adamantil-1-acetaldehida (803 mg, 4,51 mmol) pomoću  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (1,91 g, 9,02 mmol). Proizvod se izoluje nakon “dry-flash” hromatografije: ( $\text{SiO}_2$ , eluent:  $\text{DCM}/\text{MeOH}(\text{NH}_3 \text{ zas.}) = 100/2$ ) kao bela amorfna supstanca (952 mg, 55%); **TT** = 177-179 °C.

**IR**: 3310sl, 3221sr, 3106sl, 3059sl, 2897sr, 2843sr, 2824sl, 1608sl, 1576j, 1547sr, 1489sl, 1447j, 1425sr, 1380sl, 1365sr, 1330sr, 1285sl, 1273sl, 1240sl, 1223sr, 1200sl, 1175sr, 1141sr, 1128sr, 1106sl, 1079sr, 1046sl, 1025sl, 1016sl, 968sl, 927sl, 912sr, 897sl, 869sr, 836j, 806sr, 773sl, 732sr, 715sl, 640sr, 622sl, 601sl, 594sl, 539sr, 515sl, 460sl, 426sr  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-NMR}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 8,52 (d, 1H,  $J = 5,0$  Hz, H-C(2)), 7,94 (d, 1H,  $J = 1,8$  Hz, H-C(8)), 7,72 (d, 1H,  $J = 9,0$  Hz, H-C(5)), 7,35 (dd, 1H,  $J = 2,4$  Hz,  $J = 9,0$  Hz, H-C(6)), 6,38 (d, 1H,  $J = 5,6$  Hz, H-C(3)), 5,94 (šs, 1H, -NH), 3,40-3,26 (m, 2H,  $\text{ArNHCH}_2$ -), 3,06-2,96 (m, 2H,  $\text{ArNHCH}_2\text{CH}_2$ -), 2,74-2,60 (m, 2H, - $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{Ad}$ ), 2,20-1,80 (m, 3H, Ad), 1,80-1,40 (m, 13H, -NH, Ad), 1,34-1,22 (m, 2H, - $\text{CH}_2\text{Ad}$ ).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 152,11; 149,90; 149,16; 134,77; 128,71; 125,18; 121,34; 117,38; 99,18; 47,69; 44,79; 43,88; 42,70, 41,99; 37,07; 31,92; 28,61. **(+)ESI-HRMS** ( $m/z$  (%)): 384,22013 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100), izračunato 384,22010 (greška: +0,07 ppm). **Mikroanaliza** za ( $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{ClN}_3 \times 1/2\text{H}_2\text{O}$ ): izračunato C 70,30; H 7,95; N 10,69; nađeno C 70,75; H 7,75; N 10,77.

**HPLC** čistoća: metoda A: RT 1,986 min., površina 95,97%; metoda B: RT 3,308 min., površina 97,79%.

Jedinjenje **109a** je izolovano kao sporedni proizvod. Prinos 74 mg (3%).

***N,N*-bis[2-(1-Adamantil)etil]-*N'*-(7-hlorhinolin-4-il)etan-1,2-diamin (109a)**

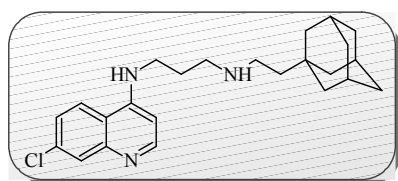


Bezbojna pena omekšava na 232-234 °C.

**IR:** 3241sl, 3065sl, 3013sl, 2894s, 2841sr, 2656sl, 1614sr, 1574j, 1548sr, 1494sl, 1471sl, 1451sr, 1432sr, 1378sr, 1344sl, 1332sr, 1313sl, 1279sl, 1254sl, 1201sl, 1184sl, 1171sl, 1136sr, 1107sl, 1082sl, 1061sl, 1011sl, 988sl, 960sl, 909sr, 881sr, 850s, 826sl, 810sr, 789sr, 772sl, 732sr, 645sr, 624sl, 600sr, 544sr, 524sl, 499sl, 484sl, 458sl, 429sl, 405sl  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-NMR}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 8,53 (d, 1H,  $J = 5,0$  Hz, H-C(2)), 7,95 (d, 1H,  $J = 2,2$  Hz, H-C(8)), 7,66 (d, 1H,  $J = 8,8$  Hz, H-C(5)), 7,36 (dd, 1H,  $J = 2,4$  Hz,  $J = 9,0$  Hz, H-C(6)), 6,34 (d, 1H,  $J = 5,6$  Hz, H-C(3)), 6,09 (šs, 1H, -NH), 3,30-3,18 (m, 2H,  $\text{ArNHCH}_2$ -), 2,84-2,74 (m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{Ad}$ ), 2,60-2,44 (m, 4H,  $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{Ad}$ ), 1,80-1,40 (m, 32H, -NH, -Ad), 1,32-1,18 (m, 4H,  $-\text{CH}_2\text{Ad}$ ).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 152,14; 149,86; 149,17; 134,73; 128,71; 125,16; 121,28; 117,47; 99,27; 51,56; 47,30; 42,55; 40,89; 39,80; 37,07; 31,83; 28,57. **(+)ESI-HRMS** ( $m/z$  (%)): 546,35930 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100), izračunato 546,36095 (greška: -3,03 ppm). **Mikroanaliza** za ( $\text{C}_{35}\text{H}_{48}\text{ClN}_3 \times \text{H}_2\text{O}$ ): izračunato C 74,50; H 8,93; N 7,45; nađeno C 74,64; H 8,64; N 7,99.

**HPLC** čistoća: metoda A: RT 2,165 min., površina 96,49%; metoda B: RT 3,065 min., površina 99,68%.

#### ***N*-[2-(1-Adamantil)etil]-*N'*-(7-hlorhinolin-4-il)propan-1,3-diamin (107b)**



Prema opštem postupku za dobijanje amina **106a** reduktivnim aminovanjem, jedinjenje **107b** se dobija iz amina **98b** (70 mg, 0,30 mmol) i adamantil-1-acetaldehida (53 mg, 0,30 mmol) pomoću  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (127 mg, 0,60 mmol). Proizvod se izoluje nakon “dry-flash” hromatografije: ( $\text{SiO}_2$ , eluent:  $\text{DCM}/\text{MeOH}(\text{NH}_3 \text{ zas.}) = 95/5$ ) kao svetlo žuta pena koja omekšava na 98-100 °C. Prinos 80 mg (67%).

**IR:** 3254sl, 3064sl, 2899j, 2846sr, 1612sl, 1582j, 1541sr, 1488sl, 1450sr, 1429sl, 1367sr, 1330sr, 1281sl, 1251sl, 1202sl, 1166sl, 1139sr, 1110sl, 1081sl, 901sl, 880sl, 850sr, 804sl, 769sl  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-NMR}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 8,46 (d, 1H,  $J = 5,6$  Hz, H-C(2)), 7,91 (d, 1H,  $J = 1,8$  Hz, H-C(8)), 7,77 (d, 1H,  $J = 9,0$  Hz, H-C(5)), 7,35-7,25 (m, 1H, H-C(6)), 6,29 (d, 1H,  $J = 5,6$  Hz, H-C(3)), 5,79 (šs, 1H, -NH), 3,44-3,32 (m, 2H,  $\text{ArNHCH}_2$ -), 2,98-2,86 (m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{Ad}$ ), 2,74-2,60 (m, 2H,  $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{Ad}$ ), 2,55 (šs, 1H, -NH), 2,00-1,80 (m, 5H,  $\text{ArNHCH}_2\text{CH}_2$ -, Ad), 1,75-1,55

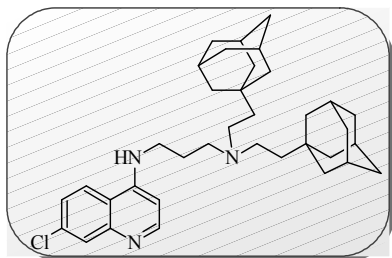


(m, 6H, -Ad), 1,55-1,45 (m, 6H, -Ad), 1,44-1,30 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>Ad). <sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 151,94; 150,68; 148,99; 134,63; 128,20; 124,68; 122,41; 117,60; 98,14; 49,43; 44,72; 44,32; 43,77; 42,61; 37,00; 31,79; 28,53; 27,00; 22,52. (-)ESI-HRMS (m/z (%)): 396,21999 ([M-H]<sup>-</sup>, 100), izračunato 396,22120 (greška: -3,06 ppm).  
**Mikroanaliza** za (C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>3</sub>): izračunato C 72,43; H 8,10; N 10,56; nađeno C 72,15; H 8,17; N 10,76.

**HPLC** čistoća: metoda A: RT 1,979 min., površina 99,84%; metoda B: RT 3,112 min., površina 98,43%.

Jedinjenje **109b** je izolovano kao sporedni proizvod. Prinos 12 mg (7%).

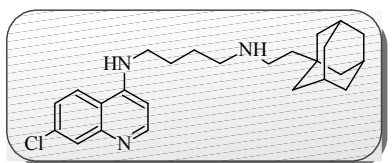
#### ***N,N*-bis[2-(1-Adamantil)etil]-*N'*-(7-hlorhinolin-4-il)propan-1,3-diamin (109b)**



Bezbojna pena omekšava na 208-210 °C.

**IR** (ATR): 3263sl, 2896j, 2843j, 1610sl, 1577j, 1539sl, 1449sr, 1367sr, 1344sl, 1330sr, 1263sl, 1202sl, 1166sl, 1136sr, 1098sl, 1078sl, 1014sl, 987sl, 970sl, 899sl, 877sr, 850sr, 805sr, 763sl, 736j, 702sl, 647sl, 623sl, 608sl, 544sl, 525sl cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 8,49 (d, 1H, *J* = 5,2 Hz, H-C(2)), 8,07 (šs, 1H, -NH), 7,93 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz, H-C(8)), 7,74 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz, H-C(5)), 7,32 (dd, 1H, *J* = 2,2 Hz, *J* = 9,0 Hz, H-C(6)), 6,29 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz, H-C(3)), 3,44-3,30 (m, 2H, ArNHCH<sub>2</sub>-), 2,76-2,64 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 2,62-2,48 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 2,00-1,40 (m, 34H, ArNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -Ad), 1,32-1,18 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>Ad). <sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 152,03; 150,72; 149,10; 134,63; 128,36; 124,59; 122,54; 117,64; 98,21; 54,26; 47,58; 44,28; 42,42; 40,20; 37,02; 31,76; 28,53; 24,16. (-)ESI-HRMS (m/z (%)): 558,36098 ([M-H]<sup>-</sup>, 100), izračunato 558,36205 (greška: -1,19 ppm).

#### ***N*-[2-(1-Adamantil)etil]-*N'*-(7-hlorhinolin-4-il)butan-1,4-diamin (107c)**



Prema opštem postupku za dobijanje amina **106a** reduktivnim aminovanjem, jedinjenje **107c** se dobija iz amina **98c** (300 mg, 1,20 mmol) i adamantil-1-

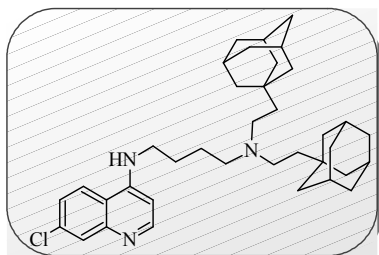
acetaldehida (214 mg, 1,20 mmol) pomoću  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (509 mg, 2,40 mmol). Proizvod se izoluje nakon “dry-flash” hromatografije: ( $\text{SiO}_2$ , eluent:  $\text{DCM}/\text{MeOH}(\text{NH}_3 \text{ zas.}) = 100/4$ ) kao bezbojna pena koja omekšava na 92-94 °C. Prinos 330 mg (64%).

**IR** (ATR): 3257sr, 2896j, 2843sr, 1610sl, 1577j, 1538sr, 1448sr, 1428sl, 1366sr, 1330sr, 1280sl, 1249sl, 1201sl, 1164sl, 1136sr, 1079sl, 967sl, 898sl, 875sl, 851sl, 803sr, 767sl, 644sl, 622sl, 599sl, 498sl, 475sl, 428sl, 411sl  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-NMR}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 8,49 (d, 1H,  $J = 5,0$  Hz, H-C(2)), 7,93 (d, 1H,  $J = 1,8$  Hz, H-C(8)), 7,74 (d, 1H,  $J = 9,0$  Hz, H-C(5)), 7,30 (dd, 1H,  $J = 2,2$  Hz,  $J = 9,0$  Hz, H-C(6)), 6,35 (d, 1H,  $J = 5,6$  Hz, H-C(3)), 6,20 (šs, 1H, -NH), 3,36-3,20 (m, 2H,  $\text{ArNHCH}_2-$ ), 2,76-2,54 (m, 4H, - $\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{Ad}$ , - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ad}$ ), 2,04-1,42 (m, 20H,  $\text{ArNHCH}_2\text{CH}_2-$ ,  $\text{ArNHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ , -Ad, -NH), 1,38-1,22 (m, 2H, - $\text{CH}_2\text{Ad}$ ).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 151,98; 150,08; 149,10; 134,63; 128,49; 124,89; 121,64; 117,33; 98,76; 49,31; 44,95; 44,30; 43,13; 42,59; 37,04; 31,77; 28,55; 27,80; 26,20. **(+)ESI-HRMS** ( $m/z$  (%)): 412,25138 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100), izračunato 412,25140 (greška: -0,06 ppm). **Mikroanaliza** za ( $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{ClN}_3 \times 3/2\text{H}_2\text{O}$ ): izračunato C 68,39; H 8,49; N 9,57; nađeno C 68,29; H 8,16; N 9,74.

**HPLC** čistoća ( $\lambda = 330$  nm): metoda A: RT 7,845 min., površina 98,64%; metoda B: RT 9,606 min., površina 98,08%.

Jedinjenje **108c** je izolovano kao sporedni proizvod. Prinos 55 mg (8%).

***N,N*-bis[2-(1-Adamanti)etil]-*N'*-(7-hlorhinolin-4-il)butan-1,4-diamin (108c)**



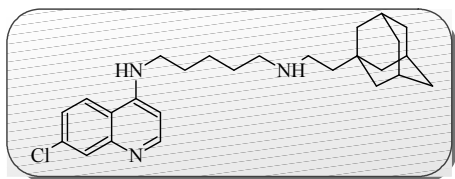
Bezbojna pena omekšava na 84-86 °C.

**IR** (ATR): 2897j, 2843sr, 1611sl, 1579j, 1538sl, 1448sr, 1367sr, 1344sl, 1331sl, 1136sr, 1098sl, 877sl, 852sl, 805sr, 645sl, 430sl, 420sl  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-NMR}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 8,49 (d, 1H,  $J = 5,6$  Hz, H-C(2)), 7,92 (d, 1H,  $J = 1,6$  Hz, H-C(8)), 7,78 (d, 1H,  $J = 9,0$  Hz, H-C(5)), 7,35-7,25 (m, H-C(6)), 6,37 (d, 1H,  $J = 5,0$  Hz, H-C(3)), 6,11 (šs, 1H, -NH), 3,38-3,24 (m, 2H,  $\text{ArNHCH}_2-$ ), 2,58-2,40 (m, 6H, - $\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{Ad}$ , - $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{Ad}$ ), 2,04-1,42 (m, 34H,  $\text{ArNHCH}_2\text{CH}_2-$ ,  $\text{ArNHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ , Ad), 1,30-1,16 (m, 4H, - $\text{CH}_2\text{Ad}$ ).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 151,83; 150,08; 149,05; 134,61; 128,34; 124,79; 121,79; 117,31; 98,81; 53,11; 47,34;

43,01; 42,35; 39,69; 36,96; 31,63; 28,48; 26,46; 24,82. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 574,39419 ( $[M+H]^+$ , 100), izračunato 574,39225 (greška: +3,38 ppm).

HPLC čistoća ( $\lambda = 330$  nm):metoda A: RT 7,973 min., površina 98,88%; metoda B: RT 10,566 min., površina 95,79%.

#### *N*-[2-(1-Adamanti)etil]-*N'*-(7-hlorhinolin-4-il)pentan-1,5-diamin (**107d**)

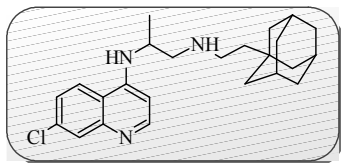


Prema opštem postupku za dobijanje amina **106a** reduktivnim aminovanjem, jedinjenje **107d** se dobija iz amina **98d** (145 mg, 0,55 mmol) i adamantil-1-acetaldehida (98 mg, 0,55 mmol)

pomoću  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (233 mg, 1,10 mmol). Proizvod se izoluje nakon “dry-flash” hromatografije: ( $\text{SiO}_2$ , eluent:  $\text{EtOAc}/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH} = 80/10/10$ ) kao svetlo žuta pena koja omekšava na 106-108 °C. Prinos 166 mg (71%).

**IR** (ATR): 3275sl, 2897j, 2842sr, 1610sr, 1574j, 1538sr, 1491sl, 1476sr, 1491sl, 1427sl, 1374sr, 1329sr, 1259sl, 1199sl, 1163sl, 1135sr, 1108sr, 1080sr, 966sl, 906sr, 881sr, 855sr, 826sr, 806sr, 775sr, 736sr, 649sl, 599sl, 536sl  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 8,52 (d, 1H,  $J = 5,0$  Hz, H-C(2)), 8,00-7,90 (m, 1H, H-C(8)), 7,68 (d, 1H,  $J = 8,9$  Hz, H-C(5)), 7,40-7,30 (m, 1H, H-C(6)), 6,39 (d, 1H,  $J = 5,3$  Hz, H-C(3)), 5,14 (šs, 1H, -NH), 3,38-3,24 (m, 2H,  $\text{ArNHCH}_2$ -), 2,70-2,62 (m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{Ad}$ ), 2,62-2,54 (m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ad}$ ), 1,93 (s, 3H, -Ad), 2,00-1,40 (m, 21H,  $\text{ArNHCH}_2\text{CH}_2$ -,  $\text{ArNHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -,  $\text{ArNHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -, -Ad, -NH), 1,32-1,20 (m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{Ad}$ ).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 152,01; 149,72; 149,11; 134,78; 128,76; 125,19; 120,94; 117,12; 99,01; 49,89; 44,68; 44,38; 43,10; 42,63; 39,37; 37,11; 31,83; 29,78; 28,64; 24,85. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 426,26537 ( $[M+H]^+$ , 100), izračunato 426,26705 (greška: -3,95 ppm). **Mikroanaliza** za ( $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{ClN}_3 \times 1/2\text{H}_2\text{O}$ ): izračunato C 71,78; H 8,57; N 9,66; nađeno C 72,07; H 8,81; N 9,71.

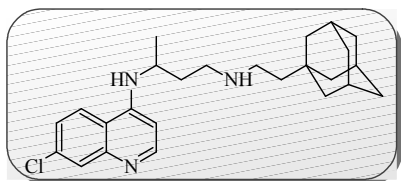
HPLC čistoća: metoda A: RT 1,929 min., površina 98,77%; metoda B: RT 3,259 min., površina 99,30%.

***N*<sup>1</sup>-[2-(1-Adamantil)etil]-*N*<sup>2</sup>-(7-hlorhinolin-4-il)propan-1,2-diamin (107e)**

Prema opštem postupku za dobijanje amina **106a** reduktivnim aminovanjem, jedinjenje **107e** se dobija iz amina **98e** (180 mg, 0,76 mmol) i adamantil-1-acetaldehida (136 mg, 0,76 mmol) pomoću NaBH(OAc)<sub>3</sub> (58 mg, 1,52 mmol). Proizvod se izoluje nakon prečišćavanja višestrukom hromatografijom: “dry-flash” (SiO<sub>2</sub>, eluent: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub> zas.) = 95/5) i “flash” hromatografijom (Biotage SP1 RP kolona, gradijent: MeOH/H<sub>2</sub>O = 7/3→9/1) kao bezbojna pena koja omekšava na 46-47 °C. Prinos 227 mg (75%).

**IR** (ATR): 3252sr, 3063sl, 2896j, 2843sr, 1610sl, 1573j, 1537sr, 1447sr, 1426sl, 1376sr, 1330sr, 1279sl, 1241sl, 1205sl, 1134sr, 1078sl, 966sl, 901sl, 870sr, 843sl, 805sr, 763sr, 645sl, 623sl, 600sl, 540sl, 513sl, 490sl, 421sl cm<sup>-1</sup>. λ<sub>max</sub>(ε) = 327 (10189), 253 (16143) nm. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 8,48 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz, H-C(2)), 7,92 (d, 1H, *J* = 1,0 Hz, H-C(8)), 7,74 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz, H-C(5)), 7,32 (dd, 1H, *J* = 1,8 Hz, *J* = 8,8 Hz, H-C(6)), 6,40 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz, H-C(3)), 5,90 (šs, 1H, ArNH-), 3,75-3,65 (m, 1H, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)-), 2,95-2,85 (m, 2H, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-), 2,70-2,60 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 1,92 (šs, 3H, -Ad), 1,75-1,55 (m, 6H, -Ad), 1,48 (šs, 6H, -Ad), 1,35-1,20 (m, 6H, -CH<sub>2</sub>Ad, -CH<sub>3</sub>, -NH). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 151,82; 149,30; 149,13; 134,75; 128,46; 125,04; 121,44; 117,55; 99,31; 54,35; 47,41; 44,59; 44,44; 42,62; 37,03; 31,85; 28,57; 18,10. **(+)ESI-HRMS** (*m/z* (%)): 398,23435 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), izračunato 398,23575 (greška: -3,51 ppm). **Mikroanaliza** za (C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>3</sub> × 1/2H<sub>2</sub>O): izračunato C 70,83; H 8,17; N 10,32; nađeno C 70,44; H 7,91; N 10,27.

**HPLC** čistoća (λ = 330 nm): metoda A: RT 7,891 min., površina 97,79%; metoda B: RT 9,904 min., površina 95,06%.

***N*<sup>1</sup>-[2-(1-Adamantil)etil]-*N*<sup>3</sup>-(7-hlorhinolin-4-il)butan-1,3-diamin (107f)**

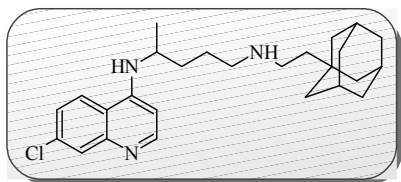
Prema opštem postupku za dobijanje amina **106f** reduktivnim aminovanjem, jedinjenje **107f** se dobija iz amina **105f** (90 mg, 0,36 mmol) i adamantil-1-acetaldehida (64 mg, 0,36 mmol) pomoću AcOH (26 μL, 0,45 mmol) i NaBH<sub>4</sub> (82 mg, 2,16 mmol). Proizvod se izoluje nakon višestruke hromatografije: “dry-flash” (SiO<sub>2</sub>, eluent: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub> zas.) = 95/5) i “flash”

hromatografijom (Biotage SP1 NH kolona, eluent: heksan/EtOAc = 6/4) kao bezbojna pena koja omekšava na 62-64 °C. Prinos 596 mg (77%).

**IR** (ATR): 3219sl, 2897j, 2843sr, 1737sr, 1610sl, 1573j, 1538sr, 1448sr, 1427sl, 1368sr, 1330sr, 1280sl, 1242sr, 1199sl, 1149sr, 1077sl, 1046sl, 976sl, 849sr, 804sr, 764sl, 716sl, 644sl, 604sl, 518sl, 505sl cm<sup>-1</sup>.  $\lambda_{\max}(\epsilon) = 328 (10358), 254 (16434) \text{ nm}$ . **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 8,47 (d, 1H,  $J = 5,4 \text{ Hz}$ , H-C(2)), 7,91 (d, 1H,  $J = 2,2 \text{ Hz}$ , H-C(8)), 7,87 (d, 1H,  $J = 4,5 \text{ Hz}$ , -NH), 7,75 (d, 1H,  $J = 9,0 \text{ Hz}$ , H-C(5)), 7,29 (dd, 1H,  $J = 2,2 \text{ Hz}, J = 9,0 \text{ Hz}$ , H-C(6)), 6,34 (d, 1H,  $J = 5,6 \text{ Hz}$ , H-C(3)), 3,90-3,80 (m, 1H, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)-), 3,05-2,95 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 2,85-2,75 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad-), 2,70-2,60 (m, 2H, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 2,00-1,90 (m, 4H, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, -Ad), 2,00-1,90 (m, 7H, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, -Ad), 1,55-1,45 (m, 7H, -Ad, -NH), 1,40-1,30 (m, 2H, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 1,32 (d, 3H,  $J = 6,4 \text{ Hz}$ , -CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 152,01; 149,81; 149,40; 134,53; 128,52; 124,54; 122,41; 117,84; 98,51; 48,45; 46,40; 44,98; 44,50; 42,70; 37,09; 34,83; 31,87; 28,62; 19,05. **(+)ESI-HRMS** (m/z (%)): 412,25068 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), izračunato 412,25140 (greška: -1,75 ppm). **Mikroanaliza** za (C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>3</sub> × 1/2H<sub>2</sub>O): izračunato C 71,32; H 8,38; N 9,98; nađeno C 71,11; H 8,07; N 10,08.

**HPLC** čistoća ( $\lambda = 330 \text{ nm}$ ): metoda A: RT 8,535 min., površina 98,59%; metoda B: RT 9,910 min., površina 95,42%.

#### ***N*<sup>1</sup>-[2-(1-Adamantil)etil]-*N*<sup>4</sup>-(7-hlorhinolin-4-il)pentan-1,4-diamin (107g)**



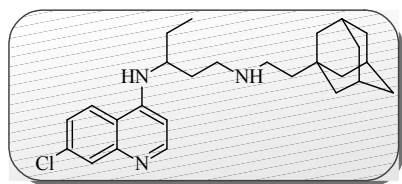
Prema opštem postupku za dobijanje amina **106f** reduktivnim aminovanjem, jedinjenje **107g** se dobija iz amina **105g** (320 mg, 1,21 mmol) i adamantil-1-acetaldehida (216 mg, 1,21 mmol) pomoću AcOH (86  $\mu\text{L}$ , 1,51 mmol) i NaBH<sub>4</sub> (92 mg, 2,42 mmol). Proizvod se izoluje nakon “dry-flash” hromatografije: (SiO<sub>2</sub>, eluent: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub> za.) = 9/1) kao bezbojna pena koja omekšava na 49-51 °C. Prinos 314 mg (61%).

**IR** (ATR): 3422sr, 2901j, 2845sr, 1611sl, 1578j, 1540sl, 1450sr, 1426sl, 1379sl, 1332sl, 1280sl, 1253sl, 1201sl, 1150sl, 1081sl, 905sl, 877sl, 854sl, 806sl, 768sl, 646sl, 601sl, 401sl cm<sup>-1</sup>.  $\lambda_{\max}(\epsilon) = 328 (11161), 255 (17040) \text{ nm}$ . **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 8,47 (d, 1H,  $J = 5,3 \text{ Hz}$ , H-C(2)), 7,95-7,88 (m, 1H, H-C(8)), 7,83 (d, 1H,  $J = 9,0 \text{ Hz}$ , H-

C(5)), 7,35-7,25 (m, 1H, H-C(6)), 6,36 (d, 1H,  $J = 5,4$  Hz, H-C(3)), 5,68 (šs, 1H, -NH), 3,75-3,60 (m, 1H, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)-), 3,08 (šs, 1H, -NH), 2,75-2,65 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 2,65-2,55 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 1,92 (šs, 3H, -Ad), 1,85-1,75 (m, 1H, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-), 1,75-1,50 (m, 10H -Ad, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad, -NH), 1,45 (m, 6H, -Ad), 1,35-1,25 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>Ad) 1,29 (d, 3H,  $J = 6,2$  Hz, -CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 151,82; 149,28; 149,11; 134,75; 128,42; 124,95; 121,74; 117,38; 99,04; 49,30; 48,33; 44,22; 42,50; 37,02; 33,90; 31,78; 28,57; 25,98; 20,17. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 426,26752 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), izračunato 426,26705 (greška: +1,10 ppm). Mikroanaliza za (C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>3</sub> × 3/2H<sub>2</sub>O): izračunato C 68,93; H 8,68; N 9,27; nađeno C 69,08; H 9,04; N 9,48.

HPLC čistoća (λ = 330 nm): metoda A: RT 8,000 min., površina 95,37%; metoda B: RT 9,821 min., površina 95,54%.

#### N<sup>1</sup>-[2-(1-Adamantil)etil]-N<sup>3</sup>-(7-hlorhinolin-4-il)pentan-1,3-diamin (107h)



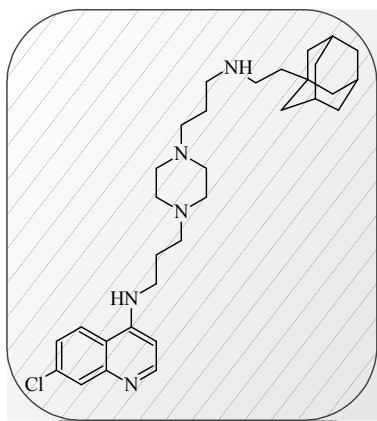
Prema opštem postupku za dobijanje amina **106a** reduktivnim aminovanjem, jedinjenje **107h** se dobija iz amina **105h** (157 mg, 0,60 mmol) i adamantil-1-acetaldehida (106 mg, 0,60 mmol) pomoću NaBH(OAc)<sub>3</sub> (254 mg, 1,20 mmol). Proizvod se izoluje nakon prečišćavanja višestrukom hromatografijom: “dry-flash” (SiO<sub>2</sub>, eluent: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub> zas.) = 95/5) i “flash” hromatografijom (Biotage SP1 NH kolona, eluent: heksan/EtOAc = 6/4) kao bezbojna pena koja omekšava na 121-123 °C. Prinos 171 mg (67%).

IR (ATR): 3236sr, 2897j, 2843sr, 1610sl, 1573j, 1538sr, 1488sl, 1448sr, 1428sr, 1366sr, 1330sr, 1281sl, 1245sl, 1198sl, 1166sl, 1141sr, 1078sl, 901sl, 876sl, 852sr, 804sr, 763sl, 735sr, 701sl, 643sl, 599sl, 539sl cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 8,45 (d, 1H,  $J = 5,4$  Hz, H-C(2)), 7,91 (d, 1H,  $J = 2,2$  Hz, H-C(8)), 7,67 (d, 1H,  $J = 8,9$  Hz, H-C(5)), 7,76 (d, 1H,  $J = 5,6$  Hz, -NH), 7,29 (dd, 1H,  $J = 2,2$  Hz,  $J = 8,9$  Hz, H-C(6)), 6,32 (d, 1H,  $J = 5,8$  Hz, H-C(3)), 3,61 (m, 1H, ArNHCH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-), 3,00-2,90 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 2,85-2,75 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 2,65-2,55 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 2,00-1,85 (m, 4H, Ad, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 1,85-1,75 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,75-1,55 (m, 7H, Ad, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,40-1,30 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>Ad), 0,97 (t, 3H,  $J = 7,5$  Hz, -CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 151,91;

149,97; 149,36; 134,56; 128,43; 124,55; 122,30; 117,74; 98,46; 54,19; 46,53; 44,87; 44,49; 42,65; 37,06; 31,83; 31,62; 28,59; 25,79; 10,33. **(+)ESI-HRMS** ( $m/z$  (%)): 426,26855 ( $[M+H]^+$ , 100), izračunato 426,26705 (greška: +3,51 ppm). **Mikroanaliza** za ( $C_{26}H_{36}ClN_3 \times H_2O$ ): izračunato C 70,32; H 8,63; N 9,46; nađeno C 70,71; H 8,48; N 9,24.

**HPLC** čistoća ( $\lambda = 330$  nm): metoda A: RT 8,003 min., površina 98,19%; metoda B: RT 9,862 min., površina 96,49%.

***N*-{3-[4-(3-{[2-(1-Adamantil)etil]amino}propil)piperazin-1-il]propil}-7-hlorhinolin-4-amin (107i)**



Prema opštem postupku za dobijanje amina **106a** reduktivnim aminovanjem, jedinjenje **107i** se dobija iz amina **105i** (137 mg, 0,38 mmol) i adamantil-1-acetaldehida (68 mg, 0,38 mmol) pomoću  $NaBH(OAc)_3$  (161 mg, 0,76 mmol). Proizvod se izoluje nakon prečišćavanja višestrukom hromatografijom: "dry-flash" ( $SiO_2$ , eluent: DCM/MeOH( $NH_3$  zas.) = 100/2) i "flash" hromatografijom (Biotage SP1 RP kolona, gradijent: MeOH/ $H_2O$  = 8/1  $\rightarrow$  95/5) kao bezbojna pena koja omekšava na 120-122 °C. Prinos 108 mg (54%).

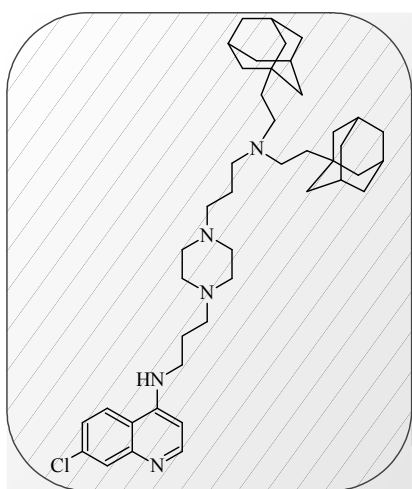
**IR** (ATR): 3235sr, 2899j, 2841sr, 2806sr, 1610sl, 1586j, 1540sr, 1486sl, 1446sr, 1368sl, 1353sl, 1332sl, 1307sl, 1283sl, 1242sl, 1198sl, 1140sr, 1074sl, 1016sl, 987sr, 958sr, 898sl, 875sl, 856sl, 836sl, 812sr, 793, 759sl, 728sr, 596sr, 501sr, 428sl  $cm^{-1}$ .  **$^1H$ -NMR** (200 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 8,50 (d, 1H,  $J = 5,0$  Hz, H-C(2)), 8,00-7,80 (m, 2H, H-C(8), H-C(5)), 7,58 (šs, 1H, -NH), 7,30 (dd, 1H,  $J = 1,9$  Hz,  $J = 9,0$  Hz, H-C(6)), 6,30 (d, 1H,  $J = 5,6$  Hz, H-C(3)), 3,45-3,25 (m, 2H, ArNHCH<sub>2</sub>-), 3,00-2,20 (m, 16H, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad, -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>-, -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N-), 2,10-1,40 (m, 19H, ArNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad, -Ad), 1,40-1,35 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>Ad).  **$^{13}C$ -NMR** (50 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 152,12; 150,54; 148,99; 134,54; 128,44; 124,54; 122,43; 117,40; 98,38; 58,74; 57,25; 53,46; 53,28; 48,72; 44,17; 42,50; 37,00; 31,76; 28,51; 26,51; 23,27. **(+)ESI-HRMS** ( $m/z$  (%)): 524,35077 ( $[M+H]^+$ , 100),

izračunato 524,35145 (greška: -1,30 ppm). **Mikroanaliza** za (C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>3</sub> × 3/2H<sub>2</sub>O): izračunato C 67,55; H 8,96; N 12,71; nađeno C 67,86; H 9,22; N 12,89.

**HPLC** čistoća (λ = 330 nm): metoda A: RT 7,803 min., površina 98,14%; metoda B: RT 9,483 min., površina 95,17%.

Jedinjenje **109i** je izolovano kao sporedni proizvod. Prinos 31 mg (12%).

**N-{3-[4-(3-{bis[2-(1-Adamantil)etil]amino}propil)piperazin-1-il]propil}-7-hlorhinolin-4-amin (109i)**

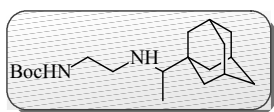


Bezbojna pena omekšava na 117-119 °C.

**IR** (ATR): 3254sr, 2897j, 2843sr, 2812sr, 1668sl, 1611sl, 1579j, 1538sr, 1448sr, 1367sl, 1345sl, 1330sl, 1312sl, 1282sl, 1241sl, 1197sl, 1139sr, 1098sl, 1076sl, 1014sl, 988sl, 899sl, 878sl, 850sl, 804sr, 764sl, 734j, 702sl, 644sl, 622sl, 598sl, 500sl, 459sl, 444sl, 429sl cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 8,50 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz, H-C(2)), 7,94 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz, H-C(8)), 7,89 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz, H-C(5)), 7,61 (šs, 1H, -NH), 7,33 (dd, 1H, *J* = 2,5 Hz, *J* = 9,0 Hz, H-C(6)), 6,31 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz, H-C(3)), 3,42-3,34 (m, 2H, ArNHCH<sub>2</sub>-), 2,90-2,35 (m, 18H, -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N-, -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 2,00-1,90 (m, 8H, -Ad, ArNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 1,75-1,55 (m, 14H, -Ad, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 1,51 (s, 12H, -Ad), 1,30-1,20 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>Ad). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 152,17; 150,57; 149,11; 134,59; 128,60; 124,60; 122,46; 117,46; 98,43; 58,78; 57,12; 53,59; 53,38; 51,95; 47,62; 44,46; 42,56; 40,53; 37,18; 31,82; 28,67; 24,53; 23,34. **(+)ESI-HRMS** (m/z (%)): 686,49155 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), izračunato 686,49230 (greška: -1,09 ppm).

Opšti postupak za reduktivno aminovanje:

**terc-Butil (2-{[1-(1-Adamantil)etil]amino}etil)karbamat (110a)**

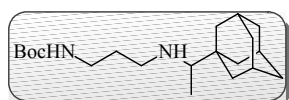


U smesu amina **98a** (330 mg, 2,06 mmol) i 1-acetiladamantana (306 mg, 1,72 mmol) doda se Ti(O<sup>*i*</sup>Pr)<sub>4</sub> (610 μL, 2,06 mmol, 1,2 ekv). Posle 18 sati mešanja na sobnoj temperaturi u reakcionu smesu se doda apsolutni EtOH (30mL) i NaBH<sub>4</sub> (130 mg, 3,44 mmol, 2 ekv) i mešanje nastavi dodatnih 12 sati.



Reakciona smesa se upari do suva destilacijom pod sniženim pritiskom, suvi ostatak u balonu rastvori u vodi i prebaci u levak za odvajanje. Dodatkom vodenog rastvora NaOH pH vodenog sloja se podese na pH 10. Supstanca se iz vodenog sloja ekstrahuje DCM (3 x 30 mL). Spojeni organski slojevi se isperu zasićenim vodenim rastvorom NaCl i suše iznad anh. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Rastvarač se ukloni isparavanjem pod sniženim pritiskom, a sirovi proizvod prečisti “dry-flash” hromatografijom: (SiO<sub>2</sub>, eluent: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub> zas.) = 95/5). Jedinjenje **110a** se dobija u obliku bezbojnog viskoznog ulja (410 mg, 74%). **IR** (ATR): 3346sr, 2973sl, 2899j, 2846j, 1689j, 1518sr, 1449sr, 1390sl, 1364sr, 1345sl, 1315sl, 1271sr, 1248sr, 1153j, 1040sl, 1015sl, 991sl, 926sl, 863sl, 812sl, 777sl, 758sl, 736sl, 700sl, 667sl, 637sl, 627sl, 618sl, 600sl, 562sl, 555sl, 541sl, 522sl, 509sl, 503sl cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 4,97 (šs, 1H, NH), 3,25-3,10 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>NHBoc), 2,90-2,80 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHBoc), 2,65-2,50 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHBoc), 2,05-2,00 (m, 1H, -CH(CH<sub>3</sub>)Ad), 1,97 (šs, 3H, Ad), 1,75-1,40 (m, 22H, Ad, -NHCOO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -NH), 0,94 (d, 3H, *J* = 6,5 Hz, -CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 156,18; 79,02; 62,01; 47,84; 40,61; 38,67; 37,34; 36,14; 28,56; 28,43; 13,55. **(+)ESI-HRMS** (m/z (%)): 323,26854 ([M+H]<sup>+</sup>, 100); izračunato 323,26930 (greška: -2,38 ppm).

#### **terc-Butil (3-{[1-(1-adamantil)etil]amino}propil)karbamat (110b)**

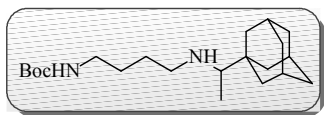


Prema opštem postupku za dobijanje amina **110a** reduktivnim aminovanjem, jedinjenje **110b** se dobija iz amina **98b** (380 mg, 2,18 mmol) i 1-acetiladamantana (325 mg, 1,85 mmol) pomoću Ti(O<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub> (645 μL, 2,18 mmol) i NaBH<sub>4</sub> (140 mg, 3,70 mmol). Proizvod se izoluje nakon “dry-flash” hromatografije: (SiO<sub>2</sub>, eluent: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub> zas.) = 95/5) kao bezbojno viskozno ulje (475 mg, 76%).

**IR** (ATR): 3313sr, 2903j, 2847j, 2676sl, 1574sr, 1450sr, 1362sl, 1344sl, 1316sl, 1248sl, 1103sl, 1012sl, 974sl, 934sl, 815sl, 735sl cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 5,88 (šs, 1H, -NHBoc), 3,35-2,40 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>NHBoc, -CH<sub>2</sub>NHCH(CH<sub>3</sub>)Ad), 2,10-2,20 (m, 1H, -CH(CH<sub>3</sub>)Ad), 1,98 (m, 3H, Ad), 1,75-1,40 (m, 23H, Ad, -NHCOO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHBoc), 0,95 (d, 3H, *J* = 6,6 Hz, -CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 156,17; 78,64; 62,61; 47,47; 40,37; 38,69; 37,30; 36,09; 29,54; 28,56; 28,40; 13,18.

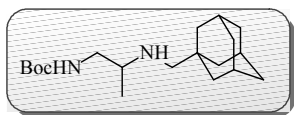
(+)ESI-HRMS (m/z (%)): 337,28334 ( $[M+H]^+$ , 100); izračunato 337,28495 (greška: -4,79 ppm).

**tert-Butil (4-[[1-(1-adamantil)etil]amino]butil)karbamat (110c)**



Prema opštem postupku za dobijanje amina **110a** reduktivnim aminovanjem, jedinjenje **110c** se dobija iz amina **98c** (231 mg, 1,23 mmol) i 1-acetiladamantana (110 mg, 0,61 mmol) pomoću  $Ti(O^iPr)_4$  (364  $\mu$ L, 2,23 mmol) i  $NaBH_4$  (45 mg, 1,22 mmol). Proizvod se izoluje nakon “dry-flash” hromatografije: ( $SiO_2$ , eluent: DCM/MeOH( $NH_3$  zas.) = 95/5) kao bezbojno viskozno ulje (152 mg, 71%). IR (ATR): 3330sr, 2971sl, 2900j, 2846sr, 1692j, 1520sr, 1449sr, 1389sl, 1364sr, 1345sl, 1315sl, 1271sl, 1248sr, 1171j, 1118sl, 1066sl, 1039sl, 993sl, 870sl, 781sl, 735sl, 702sl, 670sl, 654sl, 647sl, 640sl, 595sl, 589sl, 561sl, 548sl, 511sl, 503sl  $cm^{-1}$ .  $^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 4,99 (šs, 1H, -NHBoc), 3,20-2,05 (m, 2H,  $-CH_2NHBoc$ ), 2,80-2,65 (m, 1H,  $-CH_2NHCH(CH_3)Ad$ ), 2,50-2,40 (m, 1H,  $-CH_2NHCH(CH_3)Ad$ ), 2,10-2,00 (m, 1H,  $-NHCH(CH_3)Ad$ ), 1,97 (m, 3H, Ad), 1,75-1,40 (m, 26H, Ad,  $-CH_2CH_2NHBoc$ ,  $-CH_2CH_2CH_2NHBoc$ ,  $-NHCOO-C(CH_3)_3$ ,  $-NH$ ), 0,94 (d, 3H,  $J = 6,5$  Hz,  $-CH_3$ ).  $^{13}C$ -NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 155,98; 78,79; 62,49; 48,34; 40,48; 38,65; 37,30; 35,96; 28,52; 28,39; 27,83; 27,71; 13,40. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 351,30112 ( $[M+H]^+$ , 100); izračunato 351,30030 (greška: +1,48 ppm).

**tert-Butil {2-[(1-adamantilmetil)amino]propil}karbamat (110e)**

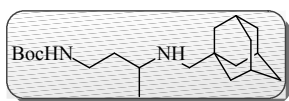


Prema opštem postupku za dobijanje amina **106f** reduktivnim aminovanjem, jedinjenje **110e** se dobija iz amina **103e** (340 mg, 1,95 mmol) i adamantan-1-karbaldehida (320 mg, 1,95 mmol) pomoću AcOH (139  $\mu$ L, 2,4 mmol) i  $NaBH_4$  (443 mg, 11,7 mol). Proizvod se izoluje nakon “dry-flash” hromatografije: ( $SiO_2$ , eluent: DCM/MeOH( $NH_3$  zas.) = 95/5) kao bezbojno viskozno ulje (509 mg, 81%).

IR (ATR): 3355sr, 2972sl, 2897j, 2845sr, 1694j, 1500sr, 1450sr, 1390sl, 1364sr, 1345sl, 1248sr, 1165j, 1103sl, 986sr, 908sl, 865sl, 777sl, 751sl, 644sl, 620sl, 576sl, 556sl, 545sl, 520sl  $cm^{-1}$ .  $^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 4,99 (šs, 1H, -NHBoc), 3,20-3,10 (m, 1H,  $-CH_2NHBoc$ ), 3,05-2,90 (m, 1H,  $-CH_2NHBoc$ ), 2,75-2,60 (m, 1H, -

$CH(CH_3)NHCH_2Ad$ , 2,31 (ABq,  $H_A$ ,  $J = 11,5$  Hz,  $-CH_2Ad$ ), 2,12 (ABq,  $H_B$ ,  $J = 11,5$  Hz,  $-CH_2Ad$ ), 1,96 (s, 3H, Ad), 1,75 -1,60 (m, 6H, Ad), 1,55-1,40 (m, 16H, Ad,  $-NHCOO-C(CH_3)_3$ ,  $-NH$ ), 1,03 (d, 3H,  $J = 6,4$  Hz,  $-CH_3$ ).  $^{13}C-NMR$  (125 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 157,06; 77,57; 61,55; 59,68; 53,35; 40,81; 37,24; 33,37; 28,47; 28,469; 18,62. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 323,26937 ( $[M+H]^+$ , 100); izračunato 323,26930 (greška: +0,19 ppm).

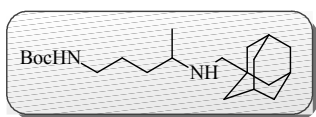
#### *tert*-Butil {3-[(1-adamantilmetil)amino]butil}karbamat (110f)



Prema opštem postupku za dobijanje amina **106f** reduktivnim aminovanjem, jedinjenje **110f** se dobija iz amina **106f** (250 mg, 1,32 mmol) i adamantan-1-karbaldehida (218 mg, 1,34 mmol) pomoću AcOH (96  $\mu$ L, 1,62 mmol) i  $NaBH_4$  (304 mg, 7,92 mol). Proizvod se izoluje nakon “dry-flash” hromatografije: ( $SiO_2$ , eluent: DCM/MeOH( $NH_3$  zas.) = 95/5) kao bezbojno viskozno ulje (329 mg, 73%).

IR (ATR): 3314sr, 2973sl, 2898j, 2845sr, 2017sl, 1694j, 1505sr, 1450sr, 1390sl, 1364sr, 1274sr, 1247sr, 1170j, 1103sl, 1075sr, 1040sl, 1013sl, 947sl, 897sl, 970sl, 777sl, 735sr, 704sl, 669sl, 633sl, 611sl, 590sl, 562sl, 551sl, 536sl  $cm^{-1}$ .  $^1H-NMR$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 6,51 (šs, 1H,  $-NHBoc$ ), 3,35-3,25 (m, 1H,  $-CH_2NHBoc$ ), 3,25-3,10 (m, 1H,  $-CH_2NHBoc$ ), 2,75-2,50 (m, 1H,  $-CH(CH_3)NHCH_2Ad$ ), 2,34 (ABq,  $H_A$ ,  $J = 11,3$  Hz,  $-CH_2Ad$ ), 2,20 (ABq,  $H_B$ ,  $J = 11,3$  Hz,  $-CH_2Ad$ ), 1,97 (šs, 3H, Ad), 1,75-1,55 (m, 7H, Ad,  $-CH_2CH_2NHBoc$ ), 1,55-1,45 (m, 6H, Ad), 1,45-1,35 (m, 10H,  $-CH_2CH_2NHBoc$ ,  $-NHCOO-C(CH_3)_3$ ), 1,07 (d, 3H,  $J = 6,4$  Hz,  $-CH_3$ ).  $^{13}C-NMR$  (125 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 156,14; 78,33; 60,16; 54,08; 40,91; 39,12; 37,22; 34,90; 33,26; 28,48; 20,61. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 337,28422 ( $[M+H]^+$ , 100); izračunato 337,28495 (greška: -2,18 ppm).

#### *tert*-Butil {4-[(1-adamantilmetil)amino]pentil}karbamat (110g)

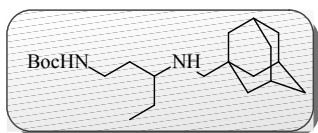


Prema opštem postupku za dobijanje amina **106f** reduktivnim aminovanjem, jedinjenje **110g** se dobija iz amina **103g** (396 mg, 1,96 mmol) i adamantan-1-karbaldehida (321 mg, 1,96

mmol) pomoću AcOH (140  $\mu$ L, 2,4 mmol) i NaBH<sub>4</sub> (445 mg, 11,8 mol). Proizvod se izoluje nakon “dry-flash” hromatografije: (SiO<sub>2</sub>, eluent: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub> zas.) = 95/5) kao bezbojno viskozno ulje (508 mg, 74%).

**IR** (ATR): 3196sr, 3004sl, 2962sl, 2897j, 2846sr, 2795sl, 1710j, 1566sr, 1465sr, 1451sr, 1383sl, 1362sr, 1343sl, 1319sl, 1302sl, 1272sr, 1245sr, 1168sr, 1138j, 1097sl, 1076sl, 1047sl, 1036sl, 1002sl, 979sr, 900sl, 884sl, 866sl, 785sl, 756sr, 715sl, 609sl, 561sl, 503sl cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 4,87 (šs, 1H, -NHBoc), 3,20-3,00 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>NHBoc), 2,55-2,45 (m, 1H, -CH(CH<sub>3</sub>)NHCH<sub>2</sub>Ad), 2,74 (ABq, *H<sub>A</sub>*, *J* = 11,3 Hz, -CH<sub>2</sub>Ad), 2,15 (ABq, *H<sub>B</sub>*, *J* = 11,3 Hz, -CH<sub>2</sub>Ad), 1,96 (šs, 3H, Ad), 1,75-1,60 (m, 6H, Ad), 1,55-1,48 (8H, Ad, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHBoc), 1,48-1,40 (m, 11H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHBoc, -NHCOO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1,40-1,25 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHBoc), 1,02 (d, 3H, *J* = 6,3 Hz, -CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 156,01; 78,89; 60,18; 53,59; 40,95; 40,82; 37,27; 34,32; 33,30; 28,50; 28,44; 26,43; 20,58. **(+)ESI-HRMS** (m/z (%)): 351,29958 ([M+H]<sup>+</sup>, 100); izračunato 351,30030 (greška: -2,91 ppm).

#### **terc-Butil {3-[(1-adamantimetil)amino]pentil}karbamat (110h)**

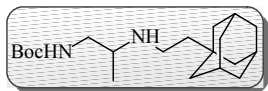


Prema opštem postupku za dobijanje amina **106f** reduktivnim aminovanjem, jedinjenje **110h** se dobija iz amina **103h** (370 mg, 1,96 mmol) i adamantan-1-karbaldehida (321 mg, 1,96 mmol) u prisustvu AcOH (139  $\mu$ L, 2,4 mmol) i NaBH<sub>4</sub> (443 mg, 11,7 mol). Proizvod se izoluje nakon “dry-flash” hromatografije: (SiO<sub>2</sub>, eluent: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub> zas.) = 95/5) kao bezbojno viskozno ulje (549 mg, 80%).

**IR** (ATR): 3331sr, 2963sl, 2898j, 2845sr, 1692j, 1504sr, 1451sr, 1389sl, 1363sr, 1273sl, 1247sr, 1170j, 1087sl, 1041sl, 1022sl, 932sl, 871sl, 808sl, 778sl, 751sl, 623sl, 648sl, 608sl, 588sl, 551sl, 530sl, 521sl, 509sl cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 6,64 (šs, 1H, -NHBoc), 3,40-3,25 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>NHBoc), 3,25-3,05 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>NHBoc), 2,55-2,40 (m, 1H, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)NHCH<sub>2</sub>Ad), 2,29 (ABq, *H<sub>A</sub>*, *J* = 11,2 Hz, -CH<sub>2</sub>Ad), 2,21 (ABq, *H<sub>B</sub>*, *J* = 11,2 Hz, -CH<sub>2</sub>Ad), 1,97 (s, 3H, Ad), 1,80-1,60 (m, 7H, Ad, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHBoc), 1,60-1,50 (m, 7H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, Ad), 1,50-1,30 (m, 11H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHBoc, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHCOO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0,86 (t, 3H, *J* = 7,5 Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 156,21; 78,30; 59,74; 59,48; 40,89; 39,27; 37,21;

33,29; 31,30; 28,48; 26,18; 9,87. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 351,30038 ( $[M+H]^+$ , 100); izračunato 351,30060 (greška: -0,63).

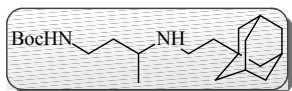
**terc-Butil (2-{{2-(1-adamantil)etil}amino}propil)karbamat (111e)**



Prema opštem postupku za dobijanje amina **110a** reduktivnim aminovanjem, jedinjenje **111e** se dobija iz amina **103e** (275 mg, 1,58 mmol) i adamantil-1-acetaldehida (280 mg, 1,58 mmol), pomoću  $Ti(O^iPr)_4$  (560  $\mu$ L, 0,90 mmol) i  $NaBH_4$  (120 mg, 3,16 mmol). Proizvod se izoluje nakon “dry-flash” hromatografije: ( $SiO_2$ , eluent: DCM/MeOH( $NH_3$  zas.) = 95/5) kao bezbojno viskozno ulje (398 mg, 75%).

**IR** (ATR): 2972sl, 2897j, 2844sr, 1698j, 1499sr, 1449sr, 1390sl, 1364sr, 1345sl, 1315sl, 1268sl, 1248sr, 1166j, 1099sl, 1050sl, 1038sl, 964sl, 928sl, 902sl, 864sl, 838sl, 812sl, 777sl, 736sr, 704sl, 687sl, 667sl, 503sl, 487sl, 430sl  $cm^{-1}$ .  **$^1H$ -NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 4,94 (šs, 1H, -NH), 3,20-3,05 (m, 1H,  $-CH_2NHBoc$ ), 3,05-3,00 (m, 1H,  $-CH_2NHBoc$ ), 2,85-2,75 (m, 1H,  $-CH(CH_3)NHCH_2CH_2Ad$ ), 2,70-2,60 (m, 1H,  $-CH_2CH_2Ad$ ), 2,55-2,45 (m, 1H,  $-CH_2CH_2Ad$ ), 1,94 (šs, 3H, Ad), 1,75-1,55 (m, 6H, Ad), 1,53-1,47 (m, 6H, Ad), 1,47-1,40 (m, 9H,  $-NHCOO-C(CH_3)_3$ ), 1,30-1,15 (m, 2H,  $-CH_2Ad$ ), 1,04 (d, 3H,  $J = 6,4$  Hz,  $-CH_3$ ).  **$^{13}C$ -NMR** (125 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 156,24, 79,02; 52,83; 45,54; 45,08; 42,68; 41,47, 37,14; 31,90, 28,67; 28,40; 18,52. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 337,28422 ( $[M+H]^+$ , 100); izračunato 337,28495 (greška: -2,17 ppm).

**terc-Butil (3-{{2-(1-adamantil)etil}amino}butil)karbamat (111f)**

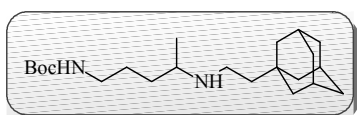


Prema opštem postupku za dobijanje amina **110a** reduktivnim aminovanjem, jedinjenje **111f** dobija se iz amina **103f** (544 mg, 2,58 mmol) i adamantil-1-acetaldehida (460 mg, 2,58 mmol) u prisustvu  $Ti(O^iPr)_4$  (917  $\mu$ L, 3,10 mmol) i  $NaBH_4$  (195 mg, 5,16 mmol). Proizvod se izoluje nakon “dry-flash” hromatografije: ( $SiO_2$ , eluent: DCM/MeOH( $NH_3$  zas.) = 95/5) kao bezbojno viskozno ulje (660 mg, 73%).

**IR** (ATR): 3340sl, 2972sl, 2898j, 2844sr, 1693j, 1505sr, 1449sr, 1390sl, 1364sr, 1272sr, 1248sr, 1170j, 1107sl, 1039sl, 1014sl, 943sl, 873sl, 776sl, 734j, 702sl, 669sl, 612sl, 576sl, 556sl, 546sl, 522sl, 512sl  $cm^{-1}$ .  **$^1H$ -NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 5,41 (šs,

<sup>1</sup>H, -NH), 3,30-3,20 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>NHBoc), 3,20-3,10 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>NHBoc), 2,75-2,65 (m, 1H, -CH(CH<sub>3</sub>)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 2,65-2,55 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 2,55-2,45 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 1,94 (šs, 3H, Ad), 1,75-1,60 (m, 6H, Ad), 1,75-1,40 (m, 23H, Ad, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHBoc, -NHCOO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1,60-1,54 (m, 8H, Ad, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHBoc), 1,44 (s, 9H, -NHCOO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1,30-1,20 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>Ad), 1,07 (d, 3H, *J* = 6,4 Hz, -CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 156,08; 78,81; 52,03; 45,05; 42,68; 41,41; 38,18, 37,17; 36,21; 31,90; 28,68; 28,45; 20,41. (+)ESI-HRMS (*m/z* (%)): 351,30175 ([M+H]<sup>+</sup>, 100); izračunato 351,30060 (greška: +3,25 ppm).

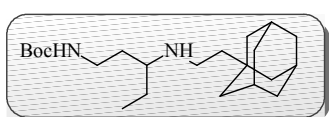
#### *tert*-Butil (4-{[2-(1-adamantil)etil]amino}pentil)karbamat (111g)



Prema opštem postupku za dobijanje amina **110a** reduktivnim aminovanjem, jedinjenje **111g** se dobija iz amina **103g** (360 mg, 1,78 mmol) i adamantil-1-acetaldehida (317 mg, 1,78 mmol) pomoću Ti(O<sup>*i*</sup>Pr)<sub>4</sub> (632 μL, 2,13 mmol) i NaBH<sub>4</sub> (135 mg, 3,56 mmol). Proizvod se izoluje nakon “dry-flash” hromatografije: (SiO<sub>2</sub>, eluent DCM/MeOH(NH<sub>3</sub> zas.) = 95/5) kao bezbojno viskozno ulje (499 mg, 77%).

IR (ATR): 3343sl, 2967sl, 2898j, 2844sr, 1690j, 1520sr, 1449sr, 1389sl, 1363sr, 1345sl, 1269sr, 1248sr, 1169j, 1041sl, 1017sl, 989sl, 967sl, 920sl, 867sl, 812sl, 779sl, 523sl, 504sl cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 4,84 (šs, 1H, -NHBoc), 3,20-3,05 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>NHBoc), 2,70-2,55 (m, 2H, -CH(CH<sub>3</sub>)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 2,65-2,50 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 1,94 (šs, 3H, Ad), 1,75-1,60 (m, 6H, Ad), 1,60-1,30 (m, 18H, Ad, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHBoc, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHBoc, -NHCOO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1,40-1,30 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHBoc), 1,30-1,20 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>Ad), 1,04 (d, 3H, *J* = 6,2 Hz, -CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 156,00; 78,95; 53,12; 44,93; 42,66; 41,52; 40,78, 37,15; 34,31; 31,90; 28,68; 28,43; 26,51; 20,32. (+)ESI-HRMS (*m/z* (%)): 365,31654 ([M+H]<sup>+</sup>, 100); izračunato 365,31625 (greška: +0,78 ppm).

#### *tert*-Butil (3-{[2-(1-adamantil)etil]amino}pentil)karbamat (111h)

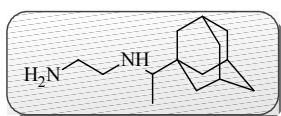


Prema opštem postupku za dobijanje amina **110a** reduktivnim aminovanjem, jedinjenje **111h** se dobija iz **103h** (350 mg, 1,73 mmol) i adamantil-1-acetaldehida (308 mg, 1,73 mmol) pomoću Ti(O<sup>*i*</sup>Pr)<sub>4</sub> (616 μL, 2,08 mmol) i NaBH<sub>4</sub> (131 mg, 3,46 mmol).

Proizvod se izoluje nakon “dry-flash” hromatografije: (SiO<sub>2</sub>, eluent: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub> zas.) = 95/5) kao bezbojno viskozno ulje (479 mg, 76%).

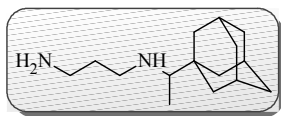
**IR** (ATR): 3330sr, 2964sr, 2899j, 2845sr, 1692j, 1504sr, 1449sr, 1389sl, 1363sr, 1315sl, 1271sr, 1248sr, 1170j, 1098sl, 1041sl, 1022sl, 993sl, 965sl, 918sl, 869sl, 812sl, 780sl, 758sl, 691sl, 681sl, 667sl, 654sl, 618sl, 600sl, 579sl, 557sl, 548sl, 540sl, 503sl, 520sl cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 5,74 (šr s, 1H, -NHBoc), 3,30-3,20 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>NHBoc), 3,20-3,10 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>NHBoc), 2,65-2,55 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 2,55-2,45 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 1,94 (s, 3H, Ad), 1,75-1,60 (m, 7H, Ad, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHBoc), 1,60-1,35 (m, 18H, Ad, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHBoc, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHCOO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1,30-1,20 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 0,88 (t, 3H, *J* = 7,5 Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 156,16; 78,69; 58,14; 45,02; 42,68; 40,97; 38,39; 37,16; 32,36; 31,90; 28,68; 28,47; 26,30; 10,00. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 365,31603 ([M+H]<sup>+</sup>, 100); izračunato 365,31625 (greška: -0,61 ppm).

#### ***N*-[1-(1-Adamantil)etil]etan-1,2-diamin (112a)**



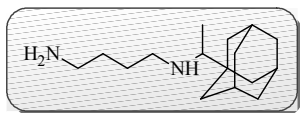
Prema opštem postupku za deprotekciju Boc zaštitne grupe **98a**, jedinjenje **112a** se dobija iz **110a** (400 mg, 1,24 mmol). Amin se izoluje nakon “dry-flash” hromatografije: (SiO<sub>2</sub>, eluent: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub> zas.) = 9/1 kao žuto ulje (239 mg, 87%).

**IR** (ATR): 3238sr, 3063sl, 2968sl, 2932sr, 2851sr, 1608sl, 1570j, 1491sl, 1452sr, 1423sr, 1384sl, 1363sr, 1329sl, 1280sl, 1251sr, 1200sl, 1156sl, 1128sl, 1084sl, 941sl, 903sl, 869sl, 842sl, 818sl, 796sr, 770sr, 700sr, 682sl, 643sr, 621sl, 598sl, 561sl, 534sl cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 2,85-2,75 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 2,75-2,65 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 2,55-2,45 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 2,05-2,00 (m, 1H, -CH(CH<sub>3</sub>)Ad), 1,97 (s, 3H, Ad), 1,75-1,45 (m, 12H, Ad), 1,31 (šs, 2H, -NH<sub>2</sub>), 0,95 (d, 3H, *J* = 6,5 Hz, -CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 62,30; 51,41; 42,07; 38,73; 37,37; 36,16; 28,59; 13,62. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 223,21613 ([M+H]<sup>+</sup>, 100); izračunato 223,21688 (greška: -3,34 ppm).

**N-[1-(1-Adamantil)etil]propan-1,3-diamin (112b)**

Prema opštem postupku za deprotekciju Boc zaštitne grupe **98a**, jedinjenje **112b** se dobija iz **110b** (450 mg, 1,34 mmol). Amin se izoluje nakon “dry-flash” hromatografije: (SiO<sub>2</sub>, eluent: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub> zas.) = 9/1) kao svetlo žuto ulje (266 mg, 84 %).

**IR** (ATR): 3322sl, 2896j, 2844j, 2675sl, 1636sl, 1564sr, 1444j, 1403sl, 1372sl, 1355sr, 1345sl, 1330sl, 1298sl, 1251sl, 1149sl, 1119sl, 1100sl, 1086sl, 1064sl, 1012sl, 916sl, 890sl, 814sl, 781sl, 728sl, 704sl, 617sl, 602sr, 572sl, 522sl, 508sl cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 2,85-2,70 (m, 3H, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NHCH(CH<sub>3</sub>)Ad), 2,55-2,40 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>NHCH(CH<sub>3</sub>)Ad), 2,10-2,00 (m, 2H, -CH(CH<sub>3</sub>)Ad), 1,97 (šs, 3H, Ad), 1,75-1,40 (m, 14H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, Ad), 1,15 (šs, 3H, -NH<sub>2</sub>, -NH), 0,94 (d, 3H, *J* = 6,5 Hz, -CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 62,64; 46,92; 40,76; 38,72; 37,37; 36,04; 34,18; 28,58; 13,50. **(+)ESI-HRMS** (m/z (%)): 237,23171 ([M+H]<sup>+</sup>, 100); izračunato 237,23253 (greška: -3,44 ppm).

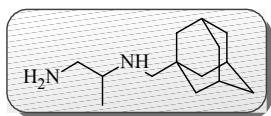
**N-[1-(1-Adamantil)etil]butan-1,4-diamin (112c)**

Prema opštem postupku za deprotekciju Boc zaštitne grupe **98a**, jedinjenje **112c** se dobija iz **110c** (280 mg, 0,80 mmol). Amin se izoluje nakon “dry-flash” hromatografije: (SiO<sub>2</sub>,

eluent: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub> zas.) = 9/1) kao žuto ulje (166 mg, 83%).

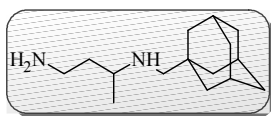
**IR** (ATR): 2897j, 2844j, 1572sr, 1447j, 1374sr, 1358sl, 1344sl, 1313sr, 1248sl, 1188sl, 1146sl, 1116sr, 1104sr, 1064sl, 1045sl, 1016sl, 813sl, 776sl, 737sl, 698sl, 628sl, 598sl, 586sl, 546sl, 533sl, 512sl, 501sl cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 2,80-2,65 (m, 3H, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NHCH(CH<sub>3</sub>)Ad), 2,50-2,35 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>NHCH(CH<sub>3</sub>)Ad), 2,10-2,00 (m, 1H, -CH(CH<sub>3</sub>)Ad), 1,97 (šs, 3H, Ad), 1,75-1,45 (m, 16H, Ad, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 1,42 (š, -NH, -NH<sub>2</sub>) 0,94 (d, 3H, *J* = 6,5 Hz, -CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 62,41; 48,71; 42,02; 38,58; 37,24; 35,88; 31,51; 28,46; 27,59; 13,41. **(+)ESI-HRMS** (m/z (%)): 251,24786 ([M+H]<sup>+</sup>, 100); izračunato 251,24818 (greška: -1,24 ppm).



**$N^2$ -(1-Adamantilmetil)propan-1,2-diamin (112e)**

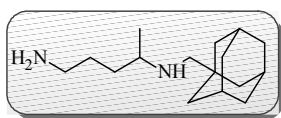
Prema opštem postupku za deprotekciju Boc zaštitne grupe **98a**, jedinjenje **112e** se dobija iz **110e** (500 mg, 1,55 mmol). Amin se izoluje nakon “dry-flash” hromatografije: (SiO<sub>2</sub>, eluent: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub> zas.) = 9/1) kao žuto ulje (299 mg, 87%).

**IR** (ATR): 2895j, 2844j, 1449sr, 1370sl, 1344sl, 1315sl, 1222sl, 1152sl, 1087sl, 1052sl, 998sl, 987sl, 951sl, 932sl, 853sl, 813sl, 778sl, 734sr, 625sl, 600sl, 586sl, 542sl, 521sl cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 2,75-2,65 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 2,55-2,45 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-), 2,34 (ABq, *H<sub>A</sub>*, *J* = 11,4 Hz, -CH<sub>2</sub>Ad), 2,12 (ABq, *H<sub>B</sub>*, *J* = 11,4 Hz, -CH<sub>2</sub>Ad), 1,96 (s, 3H, Ad), 1,75-1,60 (m, 6H, Ad), 1,55-1,45 (m, 6H, Ad), 1,00 (d, 3H, *J* = 6,2 Hz, -CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 60,16; 56,11; 47,40; 40,94; 37,30; 33,45; 28,52; 18,50. (+)ESI-HRMS (*m/z* (%)): 223,21628 ([M+H]<sup>+</sup>, 100); izračunato 223,21688 (greška: - 2,65 ppm).

 **$N^3$ -(1-Adamantilmetil)butan-1,3-diamin (112f)**

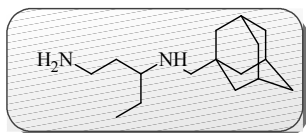
Prema opštem postupku za deprotekciju Boc zaštitne grupe **98a**, jedinjenje **112f** se dobija iz **110f** (300 mg, 0,89 mmol). Amin se izoluje nakon “dry-flash” hromatografije: (SiO<sub>2</sub>, eluent: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub> zas.) = 9/1) kao svetlo žuto ulje (166 mg, 79%).

**IR** (ATR): 2896j, 2844j, 1449sr, 1370sl, 1344sl, 1315sl, 1151sl, 1102sr, 987sl, 805sr, 733j, 507sl cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 2,85-2,75 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 2,75-2,65 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 2,65-2,55 (m, 1H, -CH(CH<sub>3</sub>)NHCH<sub>2</sub>Ad), 2,31 (ABq, *H<sub>A</sub>*, *J* = 11,4 Hz, -CH<sub>2</sub>Ad), 2,15 (ABq, *H<sub>B</sub>*, *J* = 11,4 Hz, -CH<sub>2</sub>Ad), 1,95 (šs, 3H, Ad), 1,75-1,60 (m, 6H, Ad), 1,60-1,40 (m, 8H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, Ad), 1,22 (šs, 2H, -NH<sub>2</sub>), 1,03 (d, 3H, *J* = 6,3 Hz, -CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 60,31; 52,67; 40,96; 40,78; 39,69; 37,28; 33,33; 28,51; 20,80. (+)ESI-HRMS (*m/z* (%)): 237,23261 ([M+H]<sup>+</sup>, 100); izračunato 237,23253 (greška: +0,38 ppm).

**N<sup>4</sup>-(1-Adamantilmetil)pentan-1,4-diamin (112g)**

Prema opštem postupku za deprotekciju Boc zaštitne grupe **98a**, jedinjenje **112g** se dobija iz **110g** (300 mg, 0,85 mmol). Amin se izoluje nakon “dry-flash” hromatografije: (SiO<sub>2</sub>, eluent: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub> zas.) = 9/1) kao žuto ulje (214 mg, 90%).

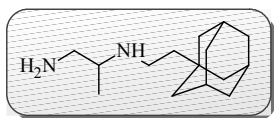
**IR** (ATR): 3280sl, 2895j, 2843j, 2675sl, 2150sl, 1577sr, 1447sr, 1369sl, 1339sl, 1311sr, 1220sl, 1150sr, 1085sr, 993sl, 950sl, 808sr, 719sr, 610sl, 549sl, 523sl cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 2,75-2,65 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 2,60-2,55 (m, 1H, -CH(CH<sub>3</sub>)NHCH<sub>2</sub>Ad), 2,28 (ABq, H<sub>A</sub>, J = 11,4 Hz, -CH<sub>2</sub>Ad), 2,17 (ABq, H<sub>B</sub>, J = 11,4 Hz, -CH<sub>2</sub>Ad), 1,96 (šs, 3H, Ad), 1,75-1,60 (m, 6H, Ad), 1,55-1,50 (m, 6H, Ad), 1,50-1,40 (m, 3H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 1,35-1,25 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 1,02 (d, 3H, J = 6,4 Hz, -CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 60,29; 54,00; 42,53; 40,96; 37,26; 34,32; 33,29; 30,44; 28,49; 20,58. **(+)ESI-HRMS** (m/z (%)): 251,24699 ([M+H]<sup>+</sup>, 100); izračunato 251,24818 (greška: -4,72 ppm).

**N<sup>3</sup>-(1-Adamantilmetil)pentan-1,3-diamin (112h)**

Prema opštem postupku za deprotekciju Boc zaštitne grupe **98a**, jedinjenje **112h** se dobija iz **110h** (350 mg, 1,00 mmol).

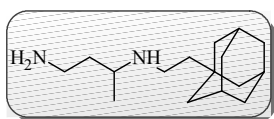
Amin se izoluje nakon “dry-flash” hromatografije: (SiO<sub>2</sub>, eluent: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub> zas.) = 9/1) kao žuto ulje (223 mg, 89%).

**IR** (ATR): 3311sr, 2903j, 2847j, 2678sl, 2235sl, 1644sr, 1559sr, 1448sr, 1402sl, 1367sr, 1306sl, 1223sl, 1169sl, 1134sl, 1099sl, 993sl, 813sl, 727sl cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 2,85-2,70 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 2,50-2,35 (m, 1H, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)NHCH<sub>2</sub>Ad), 2,25 (ABq, H<sub>A</sub>, J = 11,3 Hz, -CH<sub>2</sub>Ad), 2,15 (ABq, H<sub>B</sub>, J = 11,3 Hz, -CH<sub>2</sub>Ad), 1,95 (s, 3H, Ad), 1,75-1,60 (m, 6H, Ad), 1,60-1,45 (m, 8H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, Ad), 1,45-1,35 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0,87 (t, 3H, J = 7,5 Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 59,64; 58,25; 48,96; 40,92; 39,77; 37,29; 33,44; 28,51; 26,65; 9,92. **(+)ESI-HRMS** (m/z (%)): 251,24754 ([M+H]<sup>+</sup>, 100); izračunato 251,24818 (greška: -2,51 ppm).

**$N^2$ -[2-(1-Adamantil)etil]propan-1,2-diamin (113e)**

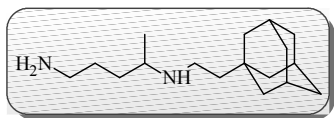
Prema opštem postupku za deprotekciju Boc zaštitne grupe **98a**, jedinjenje **103e** se dobija iz **101e** (350 mg, 1,04 mmol). Amin se izoluje nakon “dry-flash” hromatografije: (SiO<sub>2</sub>, eluent: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub> zas.) = 9/1) kao žuto ulje (226 mg, 92%).

**IR** (ATR): 2897j, 2844j, 1495sl, 1449sr, 1370sl, 1345sl, 1316sl, 1265sl, 1183sl, 1150sl, 1099sr, 812sl, 728j, 695sr, 631sl, 617sl, 600sl, 590sl, 530sl, 522sl, 506sl cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 2,75-2,67 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 2,67-2,57 (m, 1H, -CH(CH<sub>3</sub>)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 2,57-2,45 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 1,94 (šs, 3H, Ad), 1,75-1,60 (m, 6H, Ad), 1,55-1,45 (m, 6H, Ad), 1,35-1,15 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>Ad), 1,03 (d, 3H, *J* = 6,2 Hz, -CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 55,56; 47,61; 45,12; 42,70; 41,66; 37,17; 31,90; 28,70; 18,31. (+)**ESI-HRMS** (*m/z* (%)): 237,23151 ([M+H]<sup>+</sup>, 100); izračunato 237,23253 (greška: -4,29 ppm).

 **$N^3$ -[2-(1-Adamantil)etil]butan-1,3-diamin (113f)**

Prema opštem postupku za deprotekciju Boc zaštitne grupe **98a**, jedinjenje **113f** se dobija iz **111f** (500 mg, 1,43 mmol). Amin se izoluje nakon “dry-flash” hromatografije: (SiO<sub>2</sub>, eluent: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub> zas.) = 9/1) kao žuto ulje (289 mg, 81%).

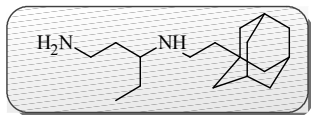
**IR** (ATR): 2896j, 2843j, 1582sl, 1449sr, 1371sl, 1345sl, 1315sl, 1265sl, 1182sl, 1135sl, 1098sl, 971sl, 812sl, 784sl, 732j, 700sr, 654sl, 613sl, 584sl, 555sl, 543sl, 529sl, 522sl cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 2,85-2,75 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 2,75-2,65 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 2,65-2,55 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 2,55-2,50 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 1,93 (šs, 3H, Ad), 1,75-1,55 (m, 7H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, Ad), 1,52-1,47 (m, 6H, Ad), 1,47-1,40 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 1,27-1,20 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>Ad), 1,05 (d, 3H, *J* = 6,3 Hz, -CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 51,75; 45,06; 42,68; 41,56; 40,99; 39,46; 37,17; 31,91; 28,69; 20,53. (+)**ESI-HRMS** (*m/z* (%)): 251,24763 ([M+H]<sup>+</sup>, 100); izračunato 251,24818 (greška: -2,17 ppm).

***N*<sup>4</sup>-[2-(1-Adamantil)etil]pentan-1,4-diamin (113g)**

Prema opštem postupku za deprotekciju Boc zaštitne grupe **98a**, jedinjenje **113g** se dobija iz **111g** (300 mg, 0,82 mmol).

Amin se izoluje nakon “dry-flash” hromatografije: (SiO<sub>2</sub>, eluent: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub> zas.) = 9/1) kao žuto ulje (198 mg, 91%).

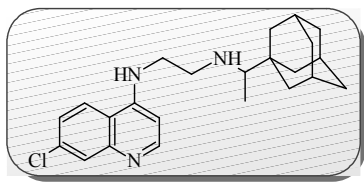
**IR** (ATR): 2896j, 2843j, 2656sl, 1572sr, 1448sr, 1372sl, 1314sr, 1141sl, 1098sl, 988sl, 967sl, 922sl, 879sl, 812sl, 703sl, 619sl, 591sl, 572sl, 533sl, 512sl cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 2,75-2,65 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 2,65-2,60 (m, 2H, -CH(CH<sub>3</sub>)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 2,60-2,50 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 1,94 (šs, 3H, Ad), 1,75-1,60 (m, 6H, Ad), 1,55-1,40 (m, 9H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, Ad), 1,35-1,25 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 1,25-1,20 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>Ad), 1,05 (d, 3H, *J* = 6,2 Hz, -CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 53,37; 45,07; 42,67; 42,50; 41,58; 37,16; 34,45; 31,89; 30,37; 28,68; 20,40. **(+)ESI-HRMS** (m/z (%)): 256,26328 ([M+H]<sup>+</sup>, 100); izračunato 265,26383 (greška: -2,05 ppm).

***N*<sup>3</sup>-[2-(1-Adamantil)etil]pentan-1,3-diamin (113h)**

Prema opštem postupku za deprotekciju Boc zaštitne grupe **98a**, jedinjenje **113h** se dobija iz **111h** (250 mg, 0,74 mmol).

Amin se izoluje nakon “dry-flash” hromatografije: (SiO<sub>2</sub>, eluent: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub> zas.) = 9/1) kao žuto ulje (147 mg, 75%).

**IR** (ATR): 2957sl, 2905j, 2844j, 1574sr, 1448j, 1379sl, 1344sl, 1314sr, 1099sr, 812sr, 775sl, 722sl, 700sl, 680sl, 620sl, 608sl, 599sl, 590sl, 582sl, 501sl cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 2,85-2,70 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 2,70-2,50 (m, 3H, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 1,94 (s, 3H, Ad), 1,75-1,60 (m, 6H, Ad), 1,60-1,50 (m, 8H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, Ad), 1,50-1,40 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,30-1,20 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>Ad), 0,87 (t, 3H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* = 7,5 Hz). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 57,63; 45,08; 42,68; 41,31; 39,52; 37,42; 37,17; 31,91; 28,69; 26,48; 9,87. **(+)ESI-HRMS** (m/z (%)): 265,26347 ([M+H]<sup>+</sup>, 100); izračunato 265,26383 (greška: -1,33 ppm).

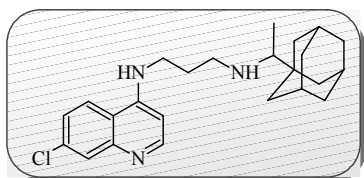
***N*-[1-(1-Adamantil)etil]-*N'*-(7-hlorhinolin-4-il)etan-1,2-diamin (114a)**

U mikrotalasnoj kiveti pomešaju se 4,7-dihlorhinolin (481 mg, 2,43 mmo) i amin **112a** (180 mg, 0,81 mmol). Sistem se deaeriše, ispuni argonom i izloži dejstvu mikrotalasa u *Biotage Initiator 2.5* uređaju tokom 2 sata na 130 °C.

Jedinjenje **114a** se izoluje nakon višestruke hromatografije: "dry-flash" (SiO<sub>2</sub>, eluent: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub> zas.) = 95/5) i "flash" (Biotage SP1 NH kolona, eluent: heksan/EtOAc = 7/3) kao bela amorfna supstanca (214 mg, 69%); **TT** = 96-98 °C.

**IR** (ATR): 3254sl, 2898j, 2844sr, 1610sl, 1577j, 1524sr, 1446sr, 1367sr, 1327sr, 1281sl, 1240sl, 1197sl, 1159sl, 1136sr, 1101sr, 1077sr, 1014sl, 968sl, 921sl, 876sr, 846sl, 804sr, 761sl, 736sr, 702sl, 643sl, 623sl, 600sl, 542sl, 527sl, 506sl cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 8,53 (d, 1H, *J* = 5,0 Hz, H-C(2)), 7,95 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz, H-C(8)), 7,72 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz, H-C(5)), 7,35 (dd, 1H, *J* = 2,0 Hz, *J* = 9,0 Hz, H-C(6)), 6,38 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz, H-C(3)), 6,17 (šs, 1H, -NH), 3,35-3,25 (m, 1H, ArNHCH<sub>2</sub>-), 3,25-3,15 (m, 2H, ArNHCH<sub>2</sub>-, ArNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 2,90-2,80 (m, 1H, ArNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 2,15-2,05 (m, 1H, -CH(CH<sub>3</sub>)Ad), 1,98 (m, 3H, Ad), 1,80-1,45 (m, 12H, Ad), 1,03 (d, 3H, *J* = 6,5 Hz, -CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 152,11; 150,00; 149,15; 134,74; 128,73; 125,13; 121,18; 117,46; 99,26; 61,64; 45,96; 42,14; 38,89; 37,30; 36,32; 28,52; 13,62. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 384,22025 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), izračunato 384,22010 (greška: +0,39 ppm). **Mikroanaliza** za (C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>3</sub>): izračunato C 71,95; H 7,88; N 10,94; nađeno C 71,76; H 8,15; N 10,88.

**HPLC** čistoća (λ = 330 nm): metoda A: RT 7,986 min., površina 99,01%; metoda B: RT 9,475 min., površina 98,26%.

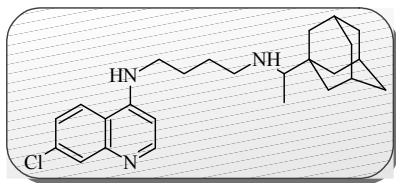
***N*-[1-(1-Adamantil)etil]-*N'*-(7-hlorhinolin-4-il)propan-1,3-diamin (114b)**

U mikrotalasnoj kiveti pomešaju se 4,7-dihlorhinolin (385 mg, 1,95 mmol) i amin **112b** (230 mg, 0,97 mmol). Sistem se deaeriše, ispuni argonom i izloži dejstvu mikrotalasa u *Biotage Initiator 2.5* uređaju tokom 2 sata

na 130 °C. Jedinjenje **114b** se izoluje nakon višestruke hromatografije: “dry-flash” (SiO<sub>2</sub>, eluent: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub> zas.) = 95/5) i ”flash“ (Biotage SP1 NH kolona, eluent: heksan/EtOAc = 75/25) kao bela amorfna supstanca (174 mg, 74%); TT = 90-92 °C.

**IR** (ATR): 3243sr, 3067sl, 2897j, 2844sr, 1610sl, 1583j, 1534sr, 1447sr, 1427sr, 1365sr, 1344sr, 1328sr, 1281sl, 1241sl, 1211sl, 1158sl, 1137sr, 1097sl, 1075sr, 1042sl, 1015sl, 995sl, 970sl, 899sr, 876sr, 852sr, 801sr, 763sr, 703sl, 673sl, 642sl, 631sl, 620sl, 598sl, 570sl, 554sl, 542sl, 532sl, 515sl cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 8,50 (d, 1H, *J* = 5,4 Hz, H-C(2)), 7,92 (d, 1H, *J* = 2,2 Hz, H-C(8)), 7,81 (d, 1H, *J* = 8,9 Hz, H-C(5)), 7,40 (šs, 1H, -NH), 7,26 (dd, 1H, *J* = 2,2 Hz, *J* = 8,8 Hz, H-C(6)), 6,32 (d, 1H, *J* = 5,4 Hz, H-C(3)), 3,50-3,40 (m, 1H, ArNHCH<sub>2</sub>-), 3,35-3,25 (m, 1H, ArNHCH<sub>2</sub>-), 2,95-2,85 (m, 1H, ArNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 2,85-2,80 (m, 1H, ArNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 2,10-2,05 (m, 1H, -CH(CH<sub>3</sub>)Ad), 2,03 (m, 3H, Ad), 2,00-1,85 (m, 2H, ArNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 1,80-1,55 (m, 13H, Ad, -NH), 0,98 (d, 3H, *J* = 6,4 Hz, -CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 152,19; 150,42; 149,20; 134,57; 128,59; 124,52; 122,38; 117,49; 98,40; 63,84; 48,97; 44,22; 38,88; 37,23; 36,00; 28,51; 28,24; 13,74. **(+)ESI-HRMS** (m/z (%)): 398,23424 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), izračunato 398,23575 (greška: -3,80 ppm). **Mikroanaliza** za (C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>3</sub>): izračunato C 72,43; H 8,10; N 10,56; nađeno C 72,14; H 8,27; N 10,42. **HPLC** čistoća (λ = 330 nm): metoda A: RT 8,586 min., površina 99,59%; metoda B: RT 9,697 min., površina 98,93%.

#### ***N*-[1-(1-Adamantilet)]-*N'*-(7-hlorhinolin-4-il)butan-1,4-diamin (**114c**)**



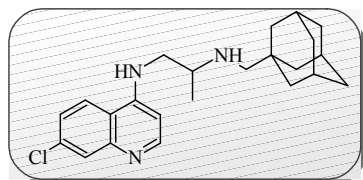
U mikrotalasnoj kiveti pomešaju se 4,7-dihlorhinolin (624 mg, 3,15 mmol) i amin **112c** (263 mg, 1,05 mmol). Sistem se deaeriše, ispuni argonom i izloži dejstvu mikrotalasa u *Biotage Initiator 2.5* uređaju tokom 2 sata na 130 °C. Jedinjenje **114c** se izoluje nakon višestruke hromatografije: “dry-flash” (SiO<sub>2</sub>, eluent: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub> zas.) = 95/5) i ”flash“ (Biotage SP1 NH kolona, heksan/EtOAc = 55/55) kao bela amorfna supstanca (298 mg, 69%); TT = 146-148 °C.

**IR** (ATR): 3254sr, 2900sr, 2844sr, 2755sl, 1609sl, 1569j, 1536sr, 1475sl, 1448sr, 1367sr, 1344sl, 1325sr, 1285sl, 1252sl, 1228sl, 1196sl, 1161sl, 1134sr, 1116sl, 1076sr,

1019sl, 978sl, 902sr, 875sr, 850sr, 825sr, 804sr, 763sr, 741sl, 645sl, 621sl, 598sr, 553sl, 516sr  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 8,53 (d, 1H,  $J = 5,0$  Hz, H-C(2)), 7,95 (d, 1H,  $J = 2,0$  Hz, H-C(8)), 7,71 (d, 1H,  $J = 9,0$  Hz, H-C(5)), 7,34 (dd, 1H,  $J = 2,0$  Hz,  $J = 9,0$  Hz, H-C(6)), 6,40 (d, 1H,  $J = 5,5$  Hz, H-C(3)), 5,41 (šs, 1H, -NH), 3,40-3,25 (m, 2H,  $\text{ArNHCH}_2$ -), 2,85-2,75 (m, 1H,  $-\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{Ad}$ ), 2,60-2,50 (m, 1H,  $-\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{Ad}$ ), 2,15-2,05 (m, 1H,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Ad}$ ), 1,98 (m, 3H, Ad), 1,90-1,80 (m, 2H,  $\text{ArNHCH}_2\text{CH}_2$ -), 1,75-1,45 (m, 15H, Ad,  $\text{ArNHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -, -NH), 0,96 (d, 3H,  $J = 6,5$  Hz,  $-\text{CH}_3$ ).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 152,10; 149,75; 149,21; 134,73; 128,86; 125,06; 121,13; 117,19; 99,01; 62,28; 47,85; 43,20; 38,81; 37,32; 36,10; 28,56; 27,82; 26,34; 13,43. (+)ESI-HRMS ( $m/z$  (%)): 412,24953 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100), izračunato 412,25140 (greška: -4,55 ppm). Mikroanaliza za ( $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{ClN}_3 \times 1/2\text{H}_2\text{O}$ ): izračunato C 71,32; H 8,38; N 9,98; nađeno C 71,16; H 7,88; N 10,16.

HPLC čistoća ( $\lambda = 330$  nm): metoda A: RT 7,952 min., površina 96,65%; metoda B: RT 9,593 min., površina 97,85%.

#### $N^2$ -(1-Adamantilmetil)- $N^1$ -(7-hlorhinolin-4-il)propan-1,2-diamin (114e)



U mikrotalasnoj kiveti pomešaju se 4,7-dihlorhinolin (400 mg, 2,02 mmol) i amin **112e** (150 mg, 0,67 mmol). Sistem se deaerise, ispuni argonom i izloži dejstvu mikrotalasa u *Biotage Initiator 2.5* uređaju tokom 2 sata na 130 °C.

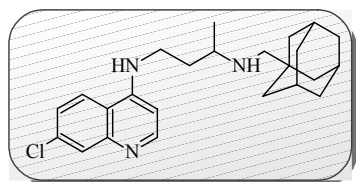
Jedinjenje **114e** se izoluje nakon višestruke hromatografije: "dry-flash" ( $\text{SiO}_2$ , eluent:  $\text{DCM}/\text{MeOH}(\text{NH}_3 \text{ zas.}) = 95/5$ ) i "flash" (Biotage SP1 NH kolona, heksan/EtOAc = 7/3) kao bela amorfna supstanca (149 mg, 71%); **TT** = 148-150 °C.

**IR** (ATR): 3362sl, 3335sl, 3032sl, 2958sl, 2905j, 2842sr, 1605sl, 1578j, 1562j, 1520sr, 1472sr, 1444sr, 1361sl, 1345sl, 1333sl, 1295sl, 1273sl, 1246sl, 1207sl, 1183sl, 1155sr, 1136sl, 1098sl, 1083sr, 1018sl, 998sl, 986sl, 964sl, 940sl, 929sl, 899sr, 848sr, 806sr, 762sr, 748sr, 672sl, 647sl, 560sr, 546sl, 523sr  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 8,52 (d, 1H,  $J = 5,0$  Hz, H-C(2)), 7,95 (d, 1H,  $J = 2,0$  Hz, H-C(8)), 7,72 (d, 1H,  $J = 9,0$  Hz, H-C(5)), 7,35 (dd, 1H,  $J = 2,0$  Hz,  $J = 9,0$  Hz, H-C(6)), 6,34 (d, 1H,  $J = 5,5$  Hz, H-C(3)), 6,25 (šs, 1H,  $\text{ArNH}$ -), 3,35-3,25 (m, 1H,  $\text{ArNHCH}_2$ -), 3,05-2,95 (m, 1H,  $\text{ArNHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$ -), 2,95-2,85 (m, 1H,  $\text{ArNHCH}_2$ -), 2,43 (ABq,  $H_A$ ,  $J = 11,5$  Hz, -

$CH_2Ad$ ), 2,14 (ABq,  $H_B$ ,  $J = 11,5$  Hz,  $-CH_2Ad$ ), 1,99 (s, 3H, Ad), 1,80-1,45 (m, 13H, -Ad,  $-NH$ ), 1,22 (d, 3H,  $J = 6,5$  Hz,  $-CH_3$ ).  $^{13}C-NMR$  (125 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 152,14; 150,03; 149,18; 134,70; 128,75; 125,06; 121,24; 117,51; 99,21; 59,07; 52,16; 46,73; 40,94; 37,20; 33,46; 28,41; 19,53. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 384,21824 ( $[M+H]^+$ , 100); izračunato 384,22010 (greška: -4,85 ppm). Mikroanaliza za ( $C_{23}H_{30}ClN_3$ ): izračunato C 71,95; H 7,88; N 10,94; nađeno C 71,76; H 8,12; N 11,12.

HPLC čistoća ( $\lambda = 330$  nm): metoda A: RT 8,000 min., površina 99,64%; metoda B: RT 9,433 min., površina 99,22%.

### $N^3$ -(1-Adamantilmetil)- $N^1$ -(7-hlorhinolin-4-il)butan-1,3-diamin (114f)



U mikrotalasnoj kivetki pomešaju se 4,7-dihlorhinolin (230 mg, 1,16 mmol) i amin **112f** (250 mg, 1,06 mmol). Sistem se deaerise, ispuni argonom i izloži dejstvu mikrotalasa u *Biotage Initiator 2.5* uređaju tokom 2 sata na 130 °C.

Jedinjenje **114f** se izoluje nakon višestruke hromatografije: "dry-flash" ( $SiO_2$ , eluent: DCM/MeOH( $NH_3$  zas.) = 95/5) i "flash" (Biotage SP1 NH kolona, eluent: heksan/EtOAc = 7/3) kao bela amorfna supstanca (295 mg, 70%); TT = 160-162 °C.

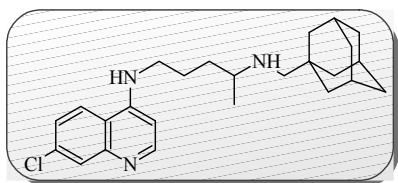
IR (ATR): 3248sr, 2896j, 2844sr, 1610sl, 1577j, 1533sr, 1447sr, 1427sr, 1365sr, 1328sr, 1281sl, 1263sl, 1245sl, 1168sl, 1138sr, 1103sl, 1075sr, 998sl, 909sl, 869sl, 844sl, 804sr, 767sl, 735j, 702sl, 644sl, 622sl, 598sl, 550sl, 522sl  $cm^{-1}$ .  $^1H-NMR$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 8,50 (d, 1H,  $J = 5,4$  Hz, H-C(2)), 7,93 (d, 1H,  $J = 2,2$  Hz, H-C(8)), 7,81 (d, 1H,  $J = 8,9$  Hz, H-C(5)), 7,39 (šs, 1H, ArNH-), 7,26 (dd, 1H,  $J = 2,2$  Hz,  $J = 8,9$  Hz, H-C(6)), 6,34 (d, 1H,  $J = 5,4$  Hz, H-C(3)), 3,45-3,40 (m, 1H, ArNHCH<sub>2</sub>-), 3,40-3,30 (m, 1H, ArNHCH<sub>2</sub>-), 2,95-2,85 (m, 1H,  $-CH(CH_3)NHCH_2Ad$ ), 2,40 (ABq,  $H_A$ ,  $J = 11,4$  Hz,  $-CH_2Ad$ ), 2,32 (ABq,  $H_B$ ,  $J = 11,4$  Hz,  $-CH_2Ad$ ), 2,05-1,90 (m, 4H, ArNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, Ad), 1,80-1,65 (m, 7H, ArNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, Ad), 1,65-1,55 (m, 7H, Ad,  $-NH$ ), 1,17 (d, 3H,  $J = 6,4$  Hz,  $-CH_3$ ).  $^{13}C-NMR$  (125 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 152,17; 150,41; 149,18; 134,56; 128,55; 124,53; 122,35; 117,53; 98,52; 60,98; 54,36; 41,60; 41,18; 37,15; 33,26; 33,07; 28,41; 19,79. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 398,23528 ( $[M+2H]^+$ , 100), izračunato 398,23575 (greška: -1,19 ppm). Mikroanaliza za ( $C_{24}H_{32}ClN_3 \times 1/2H_2O$ ): izračunato C 70,83; H 8,17; N 10,32; nađeno C 70,90; H 8,00; N 10,65.



**HPLC** čistoća ( $\lambda = 330$  nm): metoda A: RT 8,018 min., površina 99,49%; metoda B: RT 9,507 min., površina 99,24%.

Opšta metoda za sintezu aminohinolina:

***N*<sup>4</sup>-(1-Adamantilmetil)-*N*<sup>1</sup>-(7-hlorhinolin-4-il)pentan-1,4-diamin (114g)**

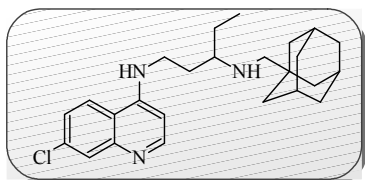


Rastvor 4,7-DCQ (378 mg, 1,91 mmol) i amina **112g** (239 mg, 0,95 mmol) u fenolu (445 mg, 4,75 mmol) meša se 8 sati na 110 °C. Reakciona smesa se ohladi na sobnu temperaturu i DCM prebaci u levak za odvajanje. Organski sloj se ispere vodenim rastvorom NaOH (3 × 50 mL), zasićenim rastvorom NaCl i suši iznad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Rastvarač se ukoloni uparavanjem pod sniženim pritiskom. Jedinjenje **114g** se dobija nakon višestruke hromatografije: “dry-flash” (SiO<sub>2</sub>, eluent: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub> zas.) = 95/5) i ”flash“ (Biotage SP1 NH kolona, eluent: heksan/EtOAc = 75/25) kao svetlo žuta pena koja omekšava na 148-150 °C. Prinos 250 mg (64%).

**IR** (ATR): 3200sl, 3061sl, 3007sl, 2896j, 2841j, 2003sl, 1609sl, 1576j, 1548sr, 1488sl, 1449sr, 1430sr, 1366sr, 1333sl, 1302sl, 1280sl, 1250sl, 1213sr, 1150sl, 1135sr, 1098sl, 1078sl, 1018sl, 979sl, 951sl, 897sl, 882sl, 868sl, 848sl, 816sl, 800sl, 764sl, 748sl, 724sl, 714sl, 667sl, 643sl, 620sl, 599sl, 573sl, 557sl, 505sl cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 8,52 (d, 1H,  $J = 5,5$  Hz, H-C(2)), 7,93 (d, 1H,  $J = 2,0$  Hz, H-C(8)), 7,72 (d, 1H,  $J = 8,5$  Hz, H-C(5)), 7,34 (dd, 1H,  $J = 2,5$  Hz,  $J = 9,0$  Hz, H-C(6)), 6,39 (d, 1H,  $J = 5,5$  Hz, H-C(3)), 5,66 (šs, 1H, ArNH-), 3,40-3,30 (m, 1H, ArNHCH<sub>2</sub>-), 3,30-3,20 (m, 1H, ArNHCH<sub>2</sub>-), 2,75-2,65 (m, 1H, -CH(CH<sub>3</sub>)NHCH<sub>2</sub>Ad), 2,29 (ABq,  $H_A$ ,  $J = 11,3$  Hz, -CH<sub>2</sub>Ad), 2,20 (ABq,  $H_B$ ,  $J = 11,3$  Hz, -CH<sub>2</sub>Ad), 1,97 (m, 3H, Ad), 1,90-1,75 (m, 2H, ArNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 1,75-1,60 (m, 7H, Ad, -NH), 1,60-1,45 (m, 8H, ArNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, Ad), 1,07 (d, 3H,  $J = 6,0$  Hz, -CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 152,13; 149,83; 149,24; 134,70; 128,86; 125,01; 121,24; 117,28; 98,97; 59,40; 52,98; 43,50; 41,04; 37,23; 34,22; 33,34; 28,46; 24,89; 20,71. **(+)ESI-HRMS** (m/z (%)): 412,24972 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), izračunato 412,25140 (greška: -4,08 ppm). **Mikroanaliza** za (C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>3</sub>): izračunato C 72,88; H 8,32; N 10,20; nađeno C 72,68; H 8,53; N 9,95.

**HPLC** čistoća ( $\lambda = 330$  nm): metoda A: RT 8,054 min., površina 97,97%; metoda B: RT 9,525 min., površina 99,50%.

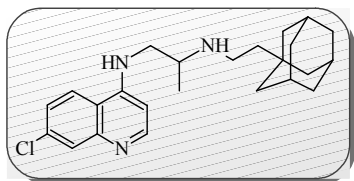
***N*<sup>3</sup>-(1-Adamantilmetil)-*N*<sup>1</sup>-(7-hlorhinolin-4-il)pentan-1,3-diamin (114h)**



Prema opštem postupku za dobijanje aminohinolina **114g**, jedinjenje **114h** dobija se kuplovanjem 4,7-DCQ (830 mg, 4,19 mmol) i amina **112g** (350 mg, 1,40 mmol) u fenolu (1,97 g, 21 mmol). Proizvod **114h** se dobija nakon višestruke hromatografije: “dry-flash” (SiO<sub>2</sub>, eluent: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub> zas.) = 95/5) i “flash” (Biotage SP1 NH kolona, eluent: heksan/EtOAc = 65/35) kao svetlo žuta pena koja omekšava na 121-123 °C. Prinos 409 mg (71%).

**IR** (ATR): 3254sr, 2897j, 2844sr, 1610sl, 1584j, 1537sr, 1449sr, 1428sl, 1366sr, 1329sr, 1281sl, 1243sl, 1168sl, 1140sr, 1103sl, 1077sr, 902sl, 876sl, 849sr, 805sr, 765sl, 737sr, 701sl, 644sl, 623sl, 606sl, 687sl, 673sl, 643sl, 514sl, 506sl cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 8,50 (d, 1H,  $J = 5,2$  Hz, H-C(2)), 7,93 (šs, 1H, H-C(8)), 7,81 (d, 1H,  $J = 8,8$  Hz, H-C(5)), 7,54 (šs, 1H, ArNH-), 7,30-7,20 (m, 1H, H-C(6)), 6,33 (d, 1H,  $J = 5,4$  Hz, H-C(3)), 3,45-3,38 (m, 1H, ArNHCH<sub>2</sub>-), 3,38-3,30 (m, 1H, ArNHCH<sub>2</sub>-), 2,70-2,60 (m, 1H, ArNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-), 2,41 (ABq,  $H_A$ ,  $J = 11,4$  Hz, -CH<sub>2</sub>Ad), 2,39 (ABq,  $H_B$ ,  $J = 11,4$  Hz, -CH<sub>2</sub>Ad), 2,05-1,95 (m, 4H, -Ad, ArNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 1,85-1,45 (m, 16H, -Ad, ArNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-, -NH), 0,94 (t, 3H,  $J = 7,4$  Hz, -CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 152,17, 150,49, 149,17, 134,57, 128,54, 124,50, 122,42, 117,53, 98,48, 60,67; 60,32; 41,80; 41,22; 37,17; 33,38; 29,65; 28,43; 25,84; 10,38. **(+)ESI-HRMS** (m/z (%)): 412,25061 ([M+H]<sup>+</sup>, 100); izračunato 412,25140 (greška: -1,92 ppm). **Mikroanaliza** za (C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>3</sub>): izračunato C 72,88; H 8,32; N 10,20; nađeno C 72,50; H 7,97; N 10,06.

**HPLC** čistoća ( $\lambda = 330$  nm): metoda A: RT 9,632 min., površina 96,33%; metoda B: RT 9,550 min., površina 95,41%;

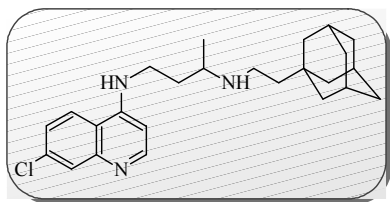
**$N^2$ -[2-(1-Adamantil)etil]- $N^1$ -(7-hlorhinolin-4-il)propan-1,2-diamin (115e)**

U mikrotalasnoj kivetki pomešaju se 4,7-dihlorhinolin (300 mg, 1,77 mmol) i amin **113e** (140 mg, 0,59 mmol). Sistem se deaeriše, ispuni argonom i izloži dejstvu mikrotalasa u *Biotage Initiator 2.5* uređaju tokom 2 sata na 130 °C.

Jedinjenje **115e** se izoluje nakon višestruke hromatografije: “dry-flash” (SiO<sub>2</sub>, eluent: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub> zas.) = 95/5) i ”flash“ (Biotage SP1 NH kolona, eluent: heksan/EtOAc = 1/1) kao bela amorfna supstanca (174 mg, 74%); **TT** = 134-136 °C.

**IR** (ATR): 3245sl, 2895j, 2842sr, 1737sr, 1670sl, 1566j, 1489sl, 1449sr, 1427sr, 1367sr, 1331sl, 1304sl, 1284sl, 1238sr, 1202sl, 1156sl, 1136sr, 1076sr, 1046sr, 989sl, 966sl, 897sl, 869sl, 843sr, 804sr, 769sr, 704sl, 646sl, 622sl, 594sl, 570sl, 544sl, 524sl, 517sl, 509sl cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 8,52 (d, 1H, *J* = 5,3 Hz, H-C(2)), 7,95 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz, H-C(8)), 7,70 (d, 1H, *J* = 8,9 Hz, H-C(5)), 7,36 (dd, 1H, *J* = 2,2 Hz, *J* = 8,9 Hz, H-C(6)), 6,36 (d, 1H, *J* = 5,4 Hz, H-C(3)), 6,01 (šs, 1H, ArNH-), 3,35-3,25 (m, 1H, ArNHCH<sub>2</sub>-), 3,15-3,05 (m, 1H, ArNHCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-), 3,05-2,95 (m, 1H, ArNHCH<sub>2</sub>-), 2,80-2,70 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 2,65-2,55 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 1,94 (šs, 3H, Ad), 1,75-1,55 (m, 6H, Ad), 1,55-1,45 (m, 6H, Ad), 1,35-1,25 (m, 3H, -CH<sub>2</sub>Ad, -NH), 1,22 (d, 3H, *J* = 6,0 Hz, -CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 152,13; 150,00; 149,20; 134,75; 128,76; 125,14; 121,25; 117,47; 99,21; 51,74; 47,22; 45,24; 42,77; 41,27; 37,10; 32,00; 28,64; 19,30. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 398,23395 ([M+H]<sup>+</sup>, 100); izračunato 398,23575 (greška: -4,53 ppm). **Mikroanaliza** za (C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>3</sub>): izračunato C 72,43; H 8,10; N 10,56; nađeno C 71,98; H 8,49; N 10,59.

**HPLC** čistoća (λ = 330 nm): metoda A: RT 8,017 min., površina 99,00%; metoda B: RT 9,696 min., površina 98,87%.

 **$N^3$ -[2-(1-Adamantil)etil]- $N^1$ -(7-hlorhinolin-4-il)butan-1,3-diamin (115f)**

U mikrotalasnoj kivetki pomešaju se 4,7-dihlorhinolin (292 mg, 1,48 mmol) i amin **113f** (260 mg, 0,98 mmol). Sistem se deaeriše, ispuni argonom i izloži dejstvu mikrotalasa u *Biotage Initiator 2.5* uređaju tokom 2 sata

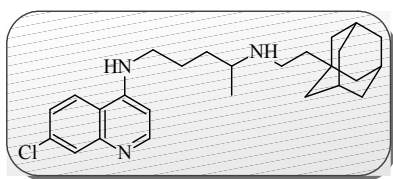
na 130 °C. Jedinjenje **115f** se izoluje nakon višestruke hromatografije: “dry-flash” (SiO<sub>2</sub>, eluent: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub> zas.) = 95/5) i ”flash“ (Biotage SP1 NH kolona, eluent:

heksan/EtOAc = 65/35) kao bezbojna pena koja omekšava na 124-126 °C. Prinos 291 mg (72%).

**IR** (ATR): 3232sr, 2900j, 2846sr, 1609sr, 1581j, 1539sr, 1465sr, 1448sr, 1365sr, 1330sl, 1283sl, 1244sl, 1141sr, 1098sl, 1079sl, 877sl, 866sl, 800sl, 776sl, 764sl, 668sl, 644sl, 638sl, 604sl  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 8,49 (d, 1H,  $J = 5,4$  Hz, H-C(2)), 8,27 (šs, 1H, ArNH-), 7,93 (d, 1H,  $J = 2,1$  Hz, H-C(8)), 7,75 (d, 1H,  $J = 8,9$  Hz, H-C(5)), 7,30 (dd, 1H,  $J = 2,2$  Hz,  $J = 8,9$  Hz, H-C(6)), 6,29 (d, 1H,  $J = 5,4$  Hz, H-C(3)), 3,50-3,40 (m, 1H, ArNHCH<sub>2</sub>-), 3,40-3,30 (m, 1H, ArNHCH<sub>2</sub>), 3,05-2,95 (m, 1H, -CH(CH<sub>3</sub>)-), 2,85-2,70 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 2,70-2,55 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 2,05-1,90 (m, 4H, ArNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, Ad), 1,80-1,60 (m, 7H, ArNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, Ad), 1,55-1,40 (m, 7H, -CH<sub>2</sub>Ad, -Ad), 1,35-1,25 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>Ad, -NH), 1,21 (d, 3H,  $J = 6,4$  Hz, -CH<sub>3</sub>).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 152,11; 150,61; 149,13; 134,56; 128,46; 124,56; 122,48; 117,66; 98,10; 53,89; 45,36; 42,71; 41,89; 41,60; 37,07; 32,86; 31,92; 28,61; 20,09. **(+)ESI-HRMS** (m/z (%)): 412,25178 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100), izračunato 412,25140 (greška: -0,91 ppm). **Mikroanaliza** za ( $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{ClN}_3 \times 1/2\text{H}_2\text{O}$ ): izračunato C 71,32; H 8,38; N 9,98; nađeno C 71,01; H 8,02; N 10,18.

**HPLC** čistoća ( $\lambda = 330$  nm): metoda A: RT 8,039 min., površina 99,66%; metoda B: RT 9,811 min., površina 99,14%.

#### **$N^4$ -[2-(1-Adamantil)etil]- $N^1$ -(7-hlorhinolin-4-il)pentan-1,4-diamin (115g)**



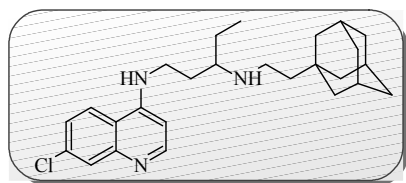
Prema opštem postupku za dobijanje aminohinolina **114g**, jedinjenje **115g** dobija se kuplovanjem 4,7-DCQ (217 mg, 1,10 mmol) i amina **113g** (145 mg, 0,55 mmol) u fenolu (258 mg, 2,75 mmol). Proizvod se dobija nakon višestruke hromatografije: "dry-flash" ( $\text{SiO}_2$ , eluent: DCM/MeOH( $\text{NH}_3$  zas.) = 95/5) i "flash" (Biotage SP1 NH kolona, eluent: heksan/EtOAc = 7/3) kao bezbojna pena koja omekšava na 140-143 °C. Prinos 157 mg (67%).

**IR** (ATR): 3252sr, 3063sl, 2898j, 2844j, 2017j, 1610sl, 1587j, 1539sr, 1449sr, 1429sl, 1367sr, 1330sr, 1279sl, 1248sl, 1204sl, 1135sr, 1098sl, 1078sl, 890sl, 877sl, 853sl, 804sl, 764sl, 737sl, 701sl, 692sl, 668sl, 659sl, 643sl, 619sl, 602sl, 582sl, 563sl, 552sl, 542sl, 529sl  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 8,52 (d, 1H,  $J = 5,4$  Hz, H-C(2)),

7,94 (d, 1H,  $J = 2,2$  Hz, H-C(8)), 7,70 (d, 1H,  $J = 9,0$  Hz, H-C(5)), 7,34 (dd, 1H,  $J = 2,2$  Hz,  $J = 8,9$  Hz, H-C(6)), 6,38 (d, 1H,  $J = 5,4$  Hz, H-C(3)), 5,87 (šs, 1H, ArNH-), 3,40-3,20 (m, 2H, ArNHCH<sub>2</sub>-), 2,80-2,70 (m, 1H, -CH(CH<sub>3</sub>)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 2,70-2,60 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 2,60-2,50 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 1,93 (m, 3H, Ad), 1,90-1,80 (m, 1H, ArNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 1,80-1,75 (m, 1H, ArNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 1,75-1,52 (m, 8H, ArNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, Ad), 1,48 (m, 6H, Ad), 1,35-1,20 (m, 3H, -CH<sub>2</sub>Ad, -NH), 1,25 (d, 3H,  $J = 5,0$  Hz, -CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 152,12; 149,93; 149,25; 134,69; 128,81; 125,01; 121,34; 117,33; 98,94; 52,84; 45,09; 43,56; 42,68; 41,35; 37,11; 34,70; 31,89; 28,64; 24,92; 20,50. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 426,26530 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), izračunato 426,26705 (greška: -4,11 ppm). Mikroanaliza za (C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>3</sub> × 1/3H<sub>2</sub>O): izračunato C 72,28; H 8,55; N 9,73; nađeno C 72,02; H 8,86; N 9,40.

HPLC čistoća (λ = 330 nm): metoda A: RT 8,089 min., površina 99,50%; metoda B: RT 9,746 min., površina 96,70%.

#### N<sup>3</sup>-[2-(1-Adamantil)etil]-N<sup>1</sup>-(7-hlorhinolin-4-il)butane-1,3-diamin (**115h**)



Prema opštem postupku za dobijanje aminohinolina **114g**, jedinjenje **115h** dobija se kuplovanjem 4,7-DCQ (276 mg, 1,40 mmol) i amina **113g** (123 mg, 0,46 mmol) u fenolu (656 mg, 6,98 mmol). Proizvod **115h** se dobija nakon višestruke hromatografije: “dry-flash” (SiO<sub>2</sub>, eluent: DCM/MeOH (NH<sub>3</sub> zas.) = 95/5) i ”flash“ (Biotage SP1 NH kolona, eluent: heksan/EtOAc = 65/35) kao žuta pena koja omekšava na 131-134 °C. Prinos 139 mg (70%).

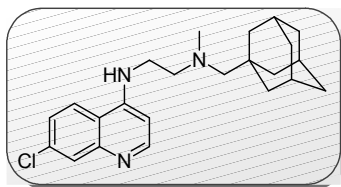
IR (ATR): 3213sl, 2897j, 2843sr, 1738sl, 1610sl, 1578j, 1537sr, 1448sr, 1429sl, 1365sr, 1329sr, 1282sl, 1240sl, 1218sl, 1168sl, 1140sr, 1098sl, 1077sl, 1047sl, 990sl, 972sl, 906sl, 876sl, 850sl, 801sr, 765sl, 735sl, 641sl, 582sl, 538sl, 513sl cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 8,48 (d, 1H,  $J = 5,4$  Hz, H-C(2)), 8,42 (šs, 1H, -NH), 7,95-7,90 (m, 1H, H-C(8)), 7,73 (d, 1H,  $J = 8,9$  Hz, H-C(5)), 7,28 (dd, 1H,  $J = 8,9$  Hz,  $J = 2,2$  Hz, H-C(6)), 6,27 (d, 1H,  $J = 5,4$  Hz, H-C(3)), 3,50-3,35 (m, 1H, ArNHCH<sub>2</sub>-), 3,35-3,25 (m, 1H, ArNHCH<sub>2</sub>-), 2,80-2,70 (m, 2H, -ArNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 2,70-2,60 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 2,00-1,90 (m, 4H, Ad, ArNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 1,75-1,55 (m, 8H,

Ad,  $-CH_2CH_3$ ,  $ArNHCH_2CH_2-$ ), 1,55-1,145 (m, 8H,  $-CH_2CH_3$ , -Ad,  $-CH_2Ad$ ), 1,35-1,20 (m, 2H,  $-CH_2Ad$ , -NH), 0,94 (t, 3H,  $J = 7,4$  Hz,  $-CH_3$ ).  $^{13}C$ -NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 151,99; 150,72; 148,97; 134,57; 128,26; 124,50; 122,55; 117,63; 98,03; 59,81; 45,37; 42,68; 42,08; 41,21; 37,04; 31,88; 29,29; 28,57; 25,96; 10,14. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 426,26759 ( $[M+H]^+$ , 100), izračunato 426,26705 (greška: +1,26 ppm). Mikroanaliza za ( $C_{26}H_{36}ClN_3 \times 1/3H_2O$ ): izračunato C 72,28; H 8,55; N 9,73; nađeno C 72,76; H 8,48; N 9,70.

HPLC čistoća ( $\lambda = 330$  nm): metoda A: RT 7,869 min., površina 95,47%; metoda B: RT 10,335 min., površina 95,39%.

Opšti postupak za N-metilovanje:

**N-(1-Adamantimetil)-N'-(7-hlorhinolin-4-il)-N-metiletan-1,2-diamin (116a)**



U rastvor aminohinolina **106a** (87 mg, 0,24 mmol) i 37% formaldehida (35  $\mu$ L, 0,48 mmol, 2 ekv) u 5 mL MeOH doda se rastvor  $ZnCl_2$  (65 mg, 0,48 mmol, 2 ekv) i  $NaBH_3CN$  (60 mg, 0,96 mmol, 4 ekv) u 3 mL MeOH.

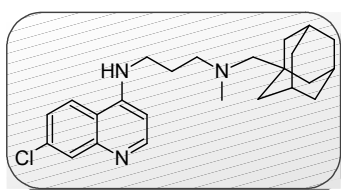
Reakciona smesa se meša 4 sata na sobnoj temperaturi, a zatim se reakcija prekida dodavanjem 0,1 N rastvora NaOH. MeOH se ukloni destilacijom pod sniženim pritiskom, a vodeni sloj ekstahuje DCM ( $3 \times 50$  mL). Organski slojevi se suše iznad anh.  $Na_2SO_4$ . Nakon ceđenja rastvarač se ukloni uparavanjem pod sniženim pritiskom i sirovi proizvod se prečisti hromatografijom na gravitacionoj koloni: ( $SiO_2$ , eluent: DCM/ MeOH( $NH_3$  zas.) = 95/5. Jedinjenje **116a** se dobija kao bezbojna pena (74 mg, 82%) koja omekšava na 135-137  $^{\circ}C$ .

IR (ATR): 3207sl, 3062sl, 2901j, 2844sr, 2792sl, 1612sl, 1581j, 1489sl, 1453sr, 1432sl, 1374sl, 1339sl, 1313sl, 1283sl, 1243sl, 1208sr, 1183sl, 1166sl, 1135sl, 1101sl, 1080sl, 1046sl, 986sl, 949sl, 902sl, 874sl, 847sl, 823sl, 804sr, 772sl, 735sl, 645sl, 623sl, 567sl, 488sl, 425sl  $cm^{-1}$ .  $^1H$ -NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 8,53 (d, 1H,  $J = 5,0$  Hz, H-C(2)), 7,96 (d, 1H,  $J = 2,4$  Hz, H-C(8)), 7,77 (d, 1H,  $J = 9,0$  Hz, H-C(5)), 7,35 (dd, 1H,  $J = 2,2$  Hz,  $J = 9,0$  Hz, H-C(6)), 6,36 (d, 1H,  $J = 5,6$  Hz, H-C(3)), 6,29 (šs, 1H, -NH), 3,30-3,15 (m, 2H,  $ArNHCH_2-$ ), 2,90-2,70 (m, 2H,  $ArNHCH_2CH_2-$ ), 2,29 (s, 3H, -N( $CH_3$ )), 2,14 (s, 2H,  $-CH_2Ad$ ), 1,99 (šs, 3H, Ad), 1,70-1,50 (m, 12H, Ad).  $^{13}C$ -NMR (50 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 152,09; 149,87; 149,01; 134,74; 128,67; 125,08; 121,24; 117,37; 99,20;

77,41; 57,96; 44,21; 41,31; 40,13; 37,13; 35,03; 28,31. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 384,21997 ( $[M+H]^+$ , 100), izračunato 384,22010 (greška: -0,34 ppm). Mikroanaliza za ( $C_{23}H_{30}ClN_3 \times H_2O$ ): izračunato C 70,30; H 7,95; N 10,69; nađeno C 70,50; H 7,97; N 10,58.

HPLC čistoća ( $\lambda = 330$  nm): metoda A: RT 7,872 min., površina 98,49%; metoda B: RT 9,624 min., površina 98,88%.

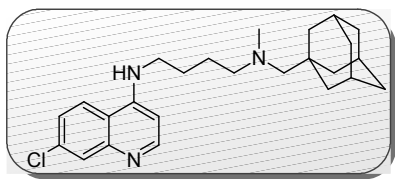
#### *N*-(1-Adamantimetil)-*N'*-(7-hlorhinolin-4-il)-*N*-metilpropan-1,3-diamin (**116b**)



Prema opštem postupku za *N*-metilovanje (**116a**), jedinjenje **116b** se dobija iz aminohinolina **106b** (93 mg, 0,24 mmol) i 37% HCHO (36  $\mu$ L, 0,48 mmol) u prisustvu  $ZnCl_2$  (65 mg, 0,48 mmol) i  $NaBH_3CN$  (60 mg, 0,96 mmol). Proizvod se izoluje nakon prečišćavanja hromatografijom na gravitacionoj koloni: ( $SiO_2$ , eluent: DCM/MeOH( $NH_3$  zas.) = 95/5) kao bezbojna pena (85 mg, 87%) koja omekšava na 137-139  $^{\circ}C$ .

IR (ATR): 3246sr, 3064sl, 2900j, 2844sr, 1612sl, 1580j, 1540sl, 1451sr, 1429sl, 1367, 1330sl, 1283sl, 1233sl, 1202sl, 1167sl, 1139sr, 1103sl, 1079sl, 1036sl, 901sl, 876sl, 850sl, 804sr, 766sl, 731sl, 644sl  $cm^{-1}$ .  $^1H$ -NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 8,52 (d, 1H,  $J = 5,0$  Hz, H-C(2)), 7,94 (d, 1H,  $J = 2,2$  Hz, H-C(8)), 7,80 (d, 1H,  $J = 9,0$  Hz, H-C(5)), 7,32 (dd, 1H,  $J = 2,2$  Hz,  $J = 9,0$  Hz, H-C(6)), 7,21 (šs, 1H, -NH), 6,35 (d, 1H,  $J = 5,2$  Hz, H-C(3)), 3,45-3,30 (m, 2H, ArNHCH<sub>2</sub>-), 2,65-2,55 (m, 2H, ArNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 2,39 (s, 3H, -N(CH<sub>3</sub>)), 2,08 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>Ad), 2,00-1,40 (m, 17 H, Ad, -ArNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-).  $^{13}C$ -NMR (50 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 152,09; 150,45; 149,10; 134,61; 128,51; 124,70; 122,06; 117,53; 98,60; 72,47; 60,87; 46,14; 44,06; 41,46; 36,87; 34,69; 28,24; 25,46. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 398,23579 ( $[M+H]^+$ , 100), izračunato 398,23575 (greška: -0,09 ppm). Mikroanaliza za ( $C_{24}H_{32}ClN_3 \times 1/2H_2O$ ): izračunato C 70,83; H 8,17; N 10,32; nađeno C 71,01; H 8,12; N 10,14.

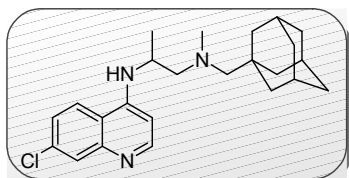
HPLC čistoća ( $\lambda = 330$  nm): metoda A: RT 7,834 min., površina 96,12%; metoda B: RT 9,633 min., površina 96,86%.

***N*-[2-(1-Adamantil)etil]-*N'*-(7-hlorhinolin-4-il)-*N*-metilpropan-1,3-diamin (116c)**

Prema opštem postupku za *N*-metilovanje **116a**, jedinjenje **116c** se dobija iz aminohinolina **106c** (127 mg, 0,32 mmol) i 37% HCHO (48  $\mu$ L, 0,64 mmol) u prisustvu ZnCl<sub>2</sub> (87 mg, 0,64 mmol) i NaBH<sub>3</sub>CN (80 mg, 1,28 mmol). Proizvod se izoluje nakon prečišćavanja hromatografijom na gravitacionoj koloni: (SiO<sub>2</sub>, eluent: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub> zas.) = 95/5) kao bezbojna pena (123 mg, 93%) koja omekšava na 157-159 °C.

**IR** (ATR): 3234sr, 3063sl, 2900j, 2844sr, 2790sl, 1611sl, 1578j, 1541sl, 1508sl, 1489sl, 1473sl, 1452sr, 1429sl, 1368sr, 1331sl, 1281sl, 1252sl, 1203sl, 1164sl, 1140sr, 1102sl, 1080sl, 1034sl, 898sl, 873sl, 847sr, 804sr, 767sl, 637sl, 564sl cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 8,52 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz, H-C(2)), 7,94 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz, H-C(8)), 7,71 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz, H-C(5)), 7,32 (dd, 1H, *J* = 1,7 Hz, *J* = 8,9 Hz, H-C(6)), 6,40 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz, H-C(3)), 5,40 (šs, 1H, -NH), 3,40-3,20 (m, 2H, ArNHCH<sub>2</sub>-), 2,50-2,30 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>Ad), 2,25 (s, 3H, -N(CH<sub>3</sub>)), 2,10-1,40 (m, 21H, -CH<sub>2</sub>Ad, ArNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, ArNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, Ad). **<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 152,01; 149,81; 149,12; 134,70; 128,71; 125,03; 121,12; 117,15; 98,98; 71,05; 60,20; 46,41; 43,16; 41,35; 37,11; 34,71; 28,42; 26,42; 25,69. **(+)ESI-HRMS** (*m/z* (%)): izračunato 412,25123 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), izračunato 412,25140 (greška: -0,42 ppm). **Mikroanaliza** za (C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>3</sub> × 1/2H<sub>2</sub>O): izračunato C 71,32; H 8,38; N 9,98; nađeno C 71,73; H 8,77; N 10,02.

**HPLC** čistoća ( $\lambda$  = 330 nm): metoda A: RT 7,856 min., površina 99,06%; metoda B: RT 9,641 min., površina 98,70%.

***N*<sup>1</sup>-(1-Adamantilmetil)-*N*<sup>2</sup>-(7-hlorhinolin-4-il)-*N*<sup>1</sup>-metilpropan-1,2-diamin (116e)**

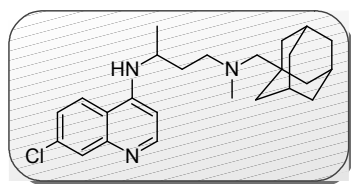
Prema opštem postupku za *N*-metilovanje (**116a**), jedinjenje **116e** se dobija iz aminohinolina **106e** (61 mg, 0,16 mmol) i 37% HCHO (24  $\mu$ L, 0,32 mmol) u prisustvu ZnCl<sub>2</sub> (45 mg, 0,32 mmol) i NaBH<sub>3</sub>CN (40 mg, 0,64 mmol). Proizvod se izoluje nakon prečišćavanja hromatografijom na gravitacionoj koloni: (SiO<sub>2</sub>, eluent: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub> zas.) = 100/2) kao bezbojna pena (58 mg, 91%) koja omekšava na 134-136 °C.



**IR** (ATR): 3257sr, 3067sl, 2980sl, 2901j, 2844j, 2795sl, 2611sl, 1574j, 1546sr, 1490sl, 1453sr, 1426sl, 1377sr, 1332sr, 1313sl, 1283sl, 1250sl, 1208sr, 1173sl, 1152sr, 1105sl, 1079sl, 1038sl, 956sl, 902sl, 874sl, 862sl, 843sl, 824sl, 803sl, 772sl, 757sl, 610sl, 600sl, 567sl, 495sl  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 8,54 (d, 1H,  $J = 5,0$  Hz, H-C(2)), 7,96 (d, 1H,  $J = 2,0$  Hz, H-C(8)), 7,82 (d, 1H,  $J = 9,0$  Hz, H-C(5)), 7,35 (dd, 1H,  $J = 2,2$  Hz,  $J = 8,8$  Hz, H-C(6)), 6,45 (d, 1H,  $J = 5,5$  Hz, H-C(3)), 6,26 (šs, 1H, ArNH-), 3,60-3,50 (m, 1H, ArNHCH( $\text{CH}_3$ )-), 2,70-2,60 (m, 1H, ArNHCH( $\text{CH}_3$ ) $\text{CH}_2$ -), 2,60-2,50 (m, 1H, ArNHCH( $\text{CH}_3$ ) $\text{CH}_2$ -), 2,19 (m, 3H, -N( $\text{CH}_3$ )), 2,15 (ABq,  $H_A$ ,  $J = 14,0$  Hz, - $\text{CH}_2\text{Ad}$ ), 2,10 (ABq,  $H_B$ ,  $J = 14,0$  Hz, - $\text{CH}_2\text{Ad}$ ), 1,98 (m, 3H, Ad), 1,85-1,60 (m, 6H, Ad), 1,60-1,50 (m, 6H, Ad), 1,29 (d, 3H,  $J = 6,0$  Hz, - $\text{CH}_3$ ).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 152,04; 150,24; 149,21; 134,75; 128,79; 125,14; 121,49; 118,22; 99,85; 71,62; 65,98; 46,18; 44,72; 41,37; 37,20; 35,14; 28,40; 18,60. **(+)ESI-HRMS** ( $m/z$  (%)): 398,23694 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100), izračunato 398,23575 (greška: +2,99 ppm). **Mikroanaliza** za ( $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{ClN}_3 \times 2/3\text{H}_2\text{O}$ ): izračunato C 70,31; H 8,19; N 10,25; nađeno C 70,29; H 8,40; N 10,15.

**HPLC** čistoća ( $\lambda = 330$  nm): metoda A: RT 7,838 min., površina 98,86%; metoda B: RT 9,645 min., površina 99,04%.

#### **$N^1$ -(1-Adamantilmetil)- $N^3$ -(7-hlorhinolin-4-il)- $N^1$ -metilbutan-1,3-diamin (116f)**



Prema opštem postupku za  $N$ -metilovanje **116a**, jedinjenje **116f** se dobija iz aminohinolina **106f** (248 mg, 0,62 mmol) i 37% HCHO (93  $\mu\text{L}$ , 1,25 mmol) u prisustvu  $\text{ZnCl}_2$  (169 mg, 1,24 mmol) i  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (156 mg, 2,48 mmol).

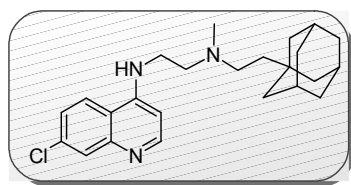
Proizvod se izoluje nakon prečišćavanja hromatografijom na gravitacionoj koloni: ( $\text{SiO}_2$ , eluent: DCM/MeOH( $\text{NH}_3$  zas.) = 95/5) kao beli amorfnii prah (222 mg, 87%). **TT** = 48-50  $^\circ\text{C}$ .

**IR** (ATR): 3251sr, 3063sl, 2902j, 2845j, 1655sl, 1611sl, 1576j, 1538sr, 1489sl, 1452sr, 1372sl, 1332sl, 1280sl, 1201sl, 1149sr, 1102sl, 1080sl, 1045sl, 1007sl, 983sl, 877sl, 850sl, 806sr, 766sl, 737sl, 648sl  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 8,49 (d, 1H,  $J = 5,5$  Hz, H-C(2)), 7,95 (d, 1H,  $J = 2,5$  Hz, H-C(8)), 7,83 (d, 1H,  $J = 9,0$  Hz, H-C(5)), 7,31 (dd, 1H,  $J = 2,0$  Hz,  $J = 9,0$  Hz, H-C(6)), 7,07 (šs, 1H, -NH), 6,40 (d, 1H,  $J = 5,5$  Hz, H-C(3)), 3,90-3,80 (m, 1H, ArNHCH( $\text{CH}_3$ )-), 2,75-2,65 (m, 1H, -

$CH_2N(CH_3)CH_2Ad$ ), 2,65-2,40 (m, 1H,  $-CH_2N(CH_3)CH_2Ad$ ), 2,34 (m, 3H,  $-N(CH_3)$ ), 2,12 (ABq,  $H_A$ ,  $J = 13,5$  Hz,  $-CH_2Ad$ ), 2,04 (ABq,  $H_B$ ,  $J = 13,5$  Hz,  $-CH_2Ad$ ), 1,95-1,85 (m, 4H, Ad,  $ArNHCH(CH_3)CH_2-$ ), 1,80-1,45 (m, 14H,  $ArNHCH(CH_3)CH_2-$ , Ad), 1,33 (d, 3H,  $J = 6,5$  Hz,  $-CH_3$ ).  $^{13}C-NMR$  (125 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 151,68; 149,87; 149,04; 134,82; 128,39; 124,75; 122,09; 117,68; 98,90; 72,28; 58,14; 48,64; 46,45; 41,61; 36,96; 34,74; 33,28; 28,39; 19,63. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 412,25136 ( $[M+H]^+$ , 100), izračunato 412,25140 (greška: -0,11 ppm). Mikroanaliza za ( $C_{25}H_{34}ClN_3 \times 1/2H_2O$ ): izračunato C 71,32; H 8,38; N 9,98; nađeno C 71,32; H 8,20; N 9,85.

HPLC čistoća ( $\lambda = 330$  nm): metoda A: RT 7,851 min., površina 96,80%; metoda B: RT 9,605 min., površina 96,30%.

#### *N*-[2-(1-Adamantilet)]-*N'*-(7-hlorhinolin-4-il)-*N*-metiletan-1,2-diamin (**117a**)



Prema opštem postupku za *N*-metilovanje **116a**, jedinjenje **117a** se dobija iz aminohinolina **107a** (54 mg, 0,14 mmol) i 37% HCHO (21  $\mu$ L, 0,28 mmol) u prisustvu  $ZnCl_2$  (38 mg, 0,28 mmol) i  $NaBH_3CN$  (35 mg, 0,56 mmol).

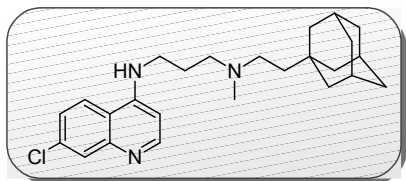
Proizvod se izoluje nakon prečišćavanja hromatografijom na gravitacionoj koloni: ( $SiO_2$ , eluent: DCM/MeOH( $NH_3$  zas.) = 95/5) kao bela bezbojna pena (50 mg, 89%) koja omekšava na 157-159 °C.

IR (KBr): 3264sr, 3064sl, 2902j, 2843j, 2787sl, 1611sl, 1581j, 1550sl, 1508sl, 1489sl, 1451sr, 1431sl, 1366sr, 1355sl, 1333sr, 1282sl, 1248sl, 1203sl, 1169sl, 1145sr, 1104sl, 1083sl, 1059sl, 1041sl, 1014sl, 911sl, 876sr, 869sl, 838sr, 818sr  $cm^{-1}$ .  $^1H-NMR$  (200 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 8,53 (d, 1H,  $J = 5,6$  Hz, H-C(2)), 7,95 (d, 1H,  $J = 2,2$  Hz, H-C(8)), 7,68 (d, 1H,  $J = 9,0$  Hz, H-C(5)), 7,36 (dd, 1H,  $J = 1,9$  Hz,  $J = 8,7$  Hz, H-C(6)), 6,37 (d, 1H,  $J = 5,6$  Hz, H-C(3)), 6,01 (šs, 1H,  $-NH$ ), 3,35-3,20 (m, 2H,  $ArNHCH_2-$ ), 2,80-2,65 (m, 2H,  $ArNHCH_2CH_2-$ ), 2,55-2,40 (m, 2H,  $-CH_2CH_2Ad$ ), 2,61 (s, 3H,  $-N(CH_3)$ ), 1,94 (šs, 3H, Ad), 1,80-1,55 (m, 6H, Ad), 1,55-1,45 (m, 6H, Ad), 1,40-1,20 (m, 2H,  $-CH_2Ad$ ).  $^{13}C-NMR$  (50 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 152,10; 149,86; 149,10; 134,77; 128,67; 125,17; 121,32; 117,36; 99,21; 54,97; 51,93; 42,62; 41,44; 41,33, 39,58; 37,07; 31,88; 28,57. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 398,23665 ( $[M+H]^+$ , 100), izračunato 398,23575

(greška: +2,25 ppm). **Mikroanaliza** za ( $C_{24}H_{32}ClN_3 \times 1/2H_2O$ ): izračunato C 70,83; H 8,17; N 10,32; nađeno C 70,36; H 8,11; N 10,30.

**HPLC** čistoća ( $\lambda = 330$  nm): metoda A: RT 7,898 min., površina 98,86%; metoda B: RT 9,851 min., površina 95,82%.

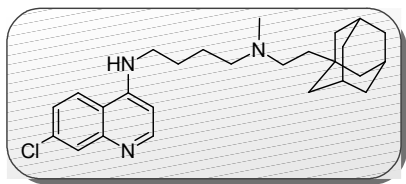
***N*-[2-(1-Adamantil)etil]-*N'*-(7-hlorhinolin-4-il)-*N*-metilpropan-1,3-diamin (117b)**



Prema opštem postupku za *N*-metilovanje **116a**, jedinjenje **117b** se dobija iz aminohinolina **107b** (132 mg, 0,33 mmol) i 37% HCHO (50  $\mu$ L, 0,66 mmol) u prisustvu  $ZnCl_2$  (90 mg, 0,66 mmol) i  $NaBH_3CN$  (83 mg, 1,32 mmol). Proizvod se izoluje nakon prečišćavanja hromatografijom na gravitacionoj koloni: ( $SiO_2$ , eluent: DCM/MeOH( $NH_3$  zas.) = 95/5) kao bezbojna pena (113 mg, 84%) koja omekšava na 101-103  $^{\circ}C$ .

**IR** (ATR): 3245sr, 3064sl, 2899j, 2844sr, 2786sl, 1610sl, 1578j, 1541sl, 1508sl, 1497sl, 1473sl, 1452sr, 1430sl, 1396sl, 1366sr, 1331sl, 1282sl, 1231sl, 1202sl, 1168sl, 1140sl, 1098sl, 1080sl, 1038sl, 900sl, 870sl, 845sl, 804sl, 769sl, 644sl  $cm^{-1}$ .  **$^1H$ -NMR** (200 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 8,49 (d, 1H,  $J = 5,6$  Hz, H-C(2)), 8,08 (šs, 1H, -NH), 7,92 (d, 1H,  $J = 1,6$  Hz, H-C(8)), 7,61 (d, 1H,  $J = 9,0$  Hz, H-C(5)), 7,31 (dd, 1H,  $J = 2,3$  Hz,  $J = 8,9$  Hz, H-C(6)), 6,29 (d, 1H,  $J = 5,6$  Hz, H-C(3)), 3,45-3,30 (m, 2H, ArNHCH<sub>2</sub>-), 2,70-2,55 (m, 2H, ArNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 2,55-2,40 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 2,34 (s, 3H, -N(CH<sub>3</sub>)), 1,91 (šs, 3H, Ad), 1,80-1,50 (m, 8H, ArNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, Ad), 1,46 (šs, 6H, Ad), 1,40-1,30 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>Ad).  **$^{13}C$ -NMR** (50 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 152,14; 150,70; 149,15; 134,51; 128,47; 124,68; 122,17; 117,64; 98,21; 58,08; 52,29; 44,39; 42,44; 42,00; 41,48; 37,02; 31,70; 28,50; 24,09. **(+)ESI-HRMS** ( $m/z$  (%)): 412,25106 ( $[M+H]^+$ , 100), izračunato 412,25140 (greška: -0,83 ppm). **Mikroanaliza** za ( $C_{25}H_{34}ClN_3 \times 1/2H_2O$ ): izračunato C 71,32; H 8,38; N 9,98; nađeno C 71,54; H 8,02; N 10,07.

**HPLC** čistoća ( $\lambda = 330$  nm): metoda A: RT 7,999 min., površina 99,74%; metoda B: RT 9,940 min., površina 99,04%.

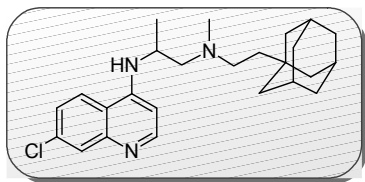
***N*-[2-(1-Adamantil)etil]-*N'*-(7-hlorhinolin-4-il)-*N*-metilbutan-1,4-diamin (117c)**

Prema opštem postupku za *N*-metilovanje **116a**, jedinjenje **117c** se dobija iz aminohinolina **107c** (194 mg, 0,47 mmol) i 37% HCHO (71  $\mu$ L, 0,94 mmol) u prisustvu ZnCl<sub>2</sub> (128 mg, 0,94 mmol) i NaBH<sub>3</sub>CN (118 mg, 1,88 mmol). Proizvod se izoluje nakon prečišćavanja hromatografijom na gravitacionoj koloni: (SiO<sub>2</sub>, eluent: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub> zas.) = 95/5) kao bezbojna pena (172 mg, 86%) koja omekšava na 136-138 °C.

**IR** (ATR): 3232sr, 3064sl, 2906j, 2844sr, 2367sl, 1610sl, 1580j, 1542sl, 1522sl, 1508sl, 1490sl, 1454sr, 1430sl, 1386sl, 1367sr, 1331sr, 1279sl, 1256sl, 1225sl, 1200sl, 1167sl, 1139sl, 1074sl, 1039sl, 1028sl, 898sl, 869sl, 852sl, 821sl, 805sl, 770sl, 734sl, 644sl, 637sl cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 8,49 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz, H-C(2)), 7,92 (d, 1H, *J* = 2,2 Hz, H-C(8)), 7,73 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz, H-C(5)), 7,29 (dd, 1H, *J* = 1,9 Hz, *J* = 8,7 Hz, H-C(6)), 6,61 (šs, 1H, -NH), 6,34 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz, H-C(3)), 3,35-3,15 (m, 2H, ArNHCH<sub>2</sub>-), 2,50-2,30 (m, 4H, ArNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 2,19 (s, 3H, -N(CH<sub>3</sub>)), 1,94 (šs, 3H, Ad), 1,80-1,55 (m, 10H, ArNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, ArNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, Ad), 1,48 (šs, 6H, Ad), 1,40-1,20 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>Ad). **<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 151,99; 150,30; 149,12; 134,53; 128,43; 124,68; 121,84; 117,40; 98,74; 56,92; 51,44; 43,30; 42,62; 42,42; 41,00; 37,02; 31,65; 28,51; 26,62; 25,38. **(+)ESI-HRMS** (*m/z* (%)): 426,26631 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), izračunato 426,26705 (greška: -1,75 ppm).

**Mikroanaliza** za (C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>3</sub> × 1/3H<sub>2</sub>O): izračunato C 72,28; H 8,55; N 9,73; nađeno C 72,17; H 8,82; N 9,71.

**HPLC** čistoća ( $\lambda$  = 330 nm): metoda A: RT 7,898 min., površina 99,37%; metoda B: RT 9,855 min., površina 99,17%.

***N*<sup>1</sup>-[2-(1-Adamantil)etil]-*N*<sup>2</sup>-(7-hlorhinolin-4-il)-*N*<sup>1</sup>-metilpropan-1,2-diamin (117e)**

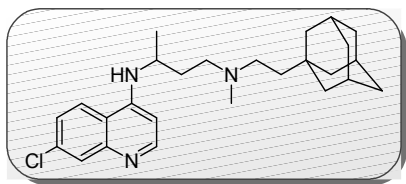
Prema opštem postupku za *N*-metilovanje **116a**, jedinjenje **117e** se dobija iz aminohinolina **107e** (27 mg, 0,07 mmol) i 37% HCHO (11  $\mu$ L, 0,14 mmol) u prisustvu ZnCl<sub>2</sub> (19 mg, 0,14 mmol) i NaBH<sub>3</sub>CN (18 mg, 0,28

mmol). Proizvod se izoluje nakon prečišćavanja hromatografijom na gravitacionoj koloni: (SiO<sub>2</sub>, eluent: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub> zas.) = 95/5) kao bezbojna pena (27 mg, 93%) koja omekšava na 138-140 °C.

**IR** (ATR): 3275sr, 2964sl, 2901j, 2844sr, 2799sl, 2346sl, 1610sl, 1575j, 1541sr, 1500sl, 1490sl, 1451sr, 1425sl, 1381sl, 1366sl, 1341sl, 1331sl, 1273sl, 1254sl, 1198sl, 1153sl, 1126sl, 1104sl, 1078sl, 1045sl, 909sl, 872sr, 839sl, 820sl, 802sl, 769sl cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR**(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 8,52 (d, 1H, *J* = 5,0 Hz, H-C(2)), 7,95 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz, H-C(8)), 7,71 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz, H-C(5)), 7,35 (dd, 1H, *J* = 2,5 Hz, *J* = 9,0 Hz, H-C(6)), 6,44 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz, H-C(3)), 5,96 (d, 1H, *J* = 3,0 Hz, ArNH-), 3,70-3,55 (m, 1H, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)-), 2,70-2,55 (m, 1H, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-), 2,50-2,30 (m, 3H, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 2,20 (s, 3H, -N(CH<sub>3</sub>)), 1,90 (šs, 3H, Ad), 1,75-1,50 (m, 6H, Ad), 1,45 (šs, 6H, Ad), 1,30 (d, 3H, *J* = 6,0 Hz, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)-), 1,30-1,15 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>Ad). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 151,98; 149,87; 149,22; 134,68; 128,66; 125,13; 121,44; 118,06; 99,70; 62,58; 52,04, 45,59; 42,55; 42,10; 41,36; 37,06; 31,82; 28,58; 18,69. **(+)ESI-HRMS** (m/z (%)): 412,25217 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), izračunato 412,25140 (greška: +1,86 ppm). **Mikroanaliza** za (C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>3</sub> × 1/2H<sub>2</sub>O): izračunato C 71,32; H 8,38; N 9,98; nađeno C 71,57; H 8,72; N 9,98.

**HPLC** čistoća (λ = 330 nm): metoda A: RT 7,811 min., površina 98,20%; metoda B: RT 9,832 min., površina 98,83%.

#### ***N*<sup>1</sup>-[2-(1-Adamantil)etil]-*N*<sup>3</sup>-(7-hlorhinolin-4-il)-*N*<sup>1</sup>-metilbutan-1,3-diamin (117f)**



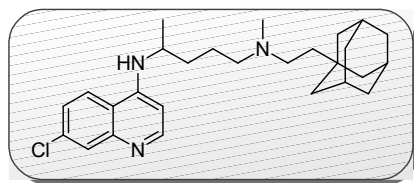
Prema opštem postupku za *N*-metilovanje **116a**, jedinjenje **117f** se dobija iz aminohinolina **107f** (140 mg, 0,34 mmol) i 37% HCHO (54 μL, 0,68 mmol) u prisustvu ZnCl<sub>2</sub> (93 mg, 0,68 mmol) i NaBH<sub>3</sub>CN (85 mg, 1,36 mmol). Proizvod se izoluje nakon prečišćavanja hromatografijom na gravitacionoj koloni: (SiO<sub>2</sub>, eluent: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub> zas.) = 95/5) kao bezbojna pena (116 mg, 80%) koja omekšava na 54-56 °C.

**IR** (ATR): 3236sr, 2902j, 2845j, 2611sl, 1578j, 1541sr, 1488sl, 1450sr, 1428sl, 1375sl, 1330sl, 1281sl, 1243sl, 1200sl, 1152sr, 1098sl, 1078sl, 1048sl, 878sl, 849sl, 806sr, 765sl, 644sl cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 8,47 (d, 1H, *J* = 5,0 Hz, H-C(2)), 8,00 (d, 1H, *J* = 4,9 Hz, -NH), 7,92 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz, H-C(8)), 7,65 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz,

H-C(5)), 7,30 (dd, 1H,  $J = 2,0$  Hz,  $J = 9,0$  Hz, H-C(6)), 6,34 (d, 1H,  $J = 5,5$  Hz, H-C(3)), 3,90-3,80 (m, 1H, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>-</sub>), 2,85-2,75 (m, 1H, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 2,50-2,40 (m, 3H, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 2,31 (s, 3H, -N(CH<sub>3</sub>)), 2,05-1,95 (m, 1H, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-), 1,92 (šs, 3H, Ad), 1,75-1,55 (m, 7H, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>, Ad), 1,44 (m, 6H, Ad), 1,35-1,25 (m, 5H, -CH<sub>2</sub>Ad, -CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 151,86; 149,94; 149,27; 134,61; 128,42; 124,65; 122,25; 117,85; 98,50; 54,42; 52,32; 48,65; 42,47; 42,08; 41,37; 37,07; 31,75; 31,50; 28,58; 18,90. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 426,26541 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), izračunato 426,26705 (greška: -3,85 ppm). Mikroanaliza za (C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>3</sub> × H<sub>2</sub>O): izračunato C 70,32; H 8,63; N 9,46; nađeno C 69,70; H 9,05; N 9,38.

HPLC čistoća (λ = 330 nm): metoda A: RT 8,531 min., površina 97,77%; metoda B: RT 9,909 min., površina 96,78%.

#### *N*<sup>1</sup>-[2-(1-Adamantil)etil]-*N*<sup>4</sup>-(7-hlorhinolin-4-il)-*N*<sup>1</sup>-metilpentan-1,4-diamin (117g)



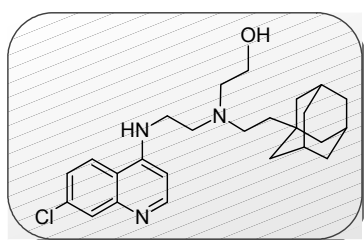
Prema opštem postupku za *N*-metilovanje **116a**, jedinjenje **117g** se dobija iz aminohinolina **107g** (340 mg, 0,80 mmol) i 37% HCHO (123 μL, 1,60 mmol) u prisustvu ZnCl<sub>2</sub> (217 mg, 1,60 mmol) i NaBH<sub>3</sub>CN (200 mg, 3,19 mmol). Proizvod se izoluje nakon prečišćavanja višestrukom hromatografijom: "dry-flash" (SiO<sub>2</sub>, eluent: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub> zas.) = 100/2) i "flash" hromatografijom (Biotage SP1 NH kolona, gradijent: heksan/EtO = 6/4 → 8/2) kao bezbojna pena (179 mg, 51%) koja omekšava na 57-59 °C.

IR (ATR): 2903j, 2845j, 1610sl, 1578j, 1536sr, 1450sr, 1378sr, 1334sr, 1280sl, 1252sl, 1200sl, 1148sr, 910sl, 878sl, 850sl, 806sl, 767sl, 645sl, 609sl, 564sl cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 8,50 (d, 1H,  $J = 5,5$  Hz, H-C(2)), 7,94 (d, 1H,  $J = 2,0$  Hz, H-C(8)), 7,70 (d, 1H,  $J = 9,0$  Hz, H-C(5)), 7,33 (dd, 1H,  $J = 2,0$  Hz,  $J = 9,0$  Hz, H-C(6)), 6,41 (d, 1H,  $J = 5,5$  Hz, H-C(3)), 5,63 (šs, 1H, -NH), 3,80-3,60 (m, 1H, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)), 2,60-2,40 (m, 1H, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 2,50-2,40 (m, 3H, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 2,17 (s, 3H, -N(CH<sub>3</sub>)), 1,92 (šs, 3H, Ad), 1,80-1,55 (m, 10H, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, Ad), 1,50-1,40 (m, 6H, Ad), 1,31 (d, 3H,  $J = 6,2$  Hz, -CH<sub>3</sub>), 1,25-1,20 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>Ad). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 151,95; 149,36; 149,23; 134,70; 128,69; 124,87; 121,40; 117,43; 99,23;

57,24; 51,62; 48,26; 42,51; 42,45; 40,99; 37,10; 34,48; 31,73; 28,61; 23,75; 20,14. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 440,28248 ( $[M+H]^+$ , 100), izračunato 440,28270 (greška: -0,50 ppm). Mikroanaliza za (C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>3</sub> × H<sub>2</sub>O): izračunato C 70,32; H 8,63; N 9,46; nađeno C 69,70; H 9,05; N 9,38.

HPLC čistoća (λ = 330 nm): metoda A: RT 7,794 min., površina 99,88%; metoda B: RT 8,695 min., površina 99,35%.

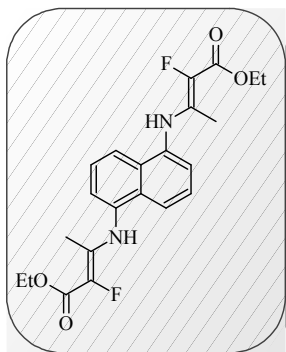
### 2-([2-(1-Adamantil)etil]{2-[(7-hlorhinolin-4-il)amino]etil}amino)etanol (117k)



Smesa aminohinolina **107a** (51,6 mg, 0,13 mmol) i 2-hloretoanola (180 μL, 1,95 mmol) se meša 48 sati na 90 °C. Jedinjenje **117k** se izoluje nakon “dry-flash” hromatografije: (SiO<sub>2</sub>, eluent: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub> zas.) = 9/1) kao svetlo žuta amorfna supstanca (27 mg, 49%). TT = 79-81 °C.

IR (ATR): 3306sr, 2903j, 2846j, 1660sl, 1612sr, 1582j, 1535sl, 1541sr, 1369sl, 1332sl, 1266sl, 1242sl, 1210sl, 1137sl, 1080sl, 1052sl, 987sl, 905sl, 877sl, 848sl, 808sl, 767sl, 738sr, 704sl, 647sl, 506sl, 480sl, 410sl cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 8,43 (d, 1H, *J* = 5,8 Hz, H-C(2)), 7,89 (d, 1H, *J* = 2,2 Hz, H-C(8)), 7,71 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz, H-C(5)), 7,75-7,65 (m, 1H, H-C(6)), 6,30 (d, 1H, *J* = 5,0 Hz, H-C(3)), 6,06 (šs, 1H, -NH), 3,78-3,66 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>OH), 3,38-3,22 (m, 2H, ArNHCH<sub>2</sub>-), 2,98-2,84 (m, 2H, ArNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 2,80-2,44 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2,00-1,44 (m, 15H, Ad), 1,36-1,20 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>Ad). <sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 151,49; 150,07; 148,52; 134,95; 128,04; 125,30; 121,55; 117,24; 99,03; 59,59; 55,59; 51,86; 48,20; 42,53; 40,68; 37,05; 31,79; 28,55. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 428,24526 ( $[M+H]^+$ , 100), izračunato 428,24632 (greška: -2,47 ppm).

HPLC čistoća (λ = 330 nm):metoda A: RT 7,835 min., površina 97,08%; metoda B: RT 9,644 min., površina 98,77%.

**Dietil (2Z,2'Z)-3,3'-[naftalen-1,5-diildi(imino)]bis(2-fluorbut-2-enoat) (118)**

Suspencija 1,5-diaminonaftalena (400 mg, 2,53 mmol), etil-2-fluoracetoacetata (1900  $\mu\text{L}$ , 15,17 mmol) i *p*-TsOH (144 mg, 0,76 mmol) u suvom toluenu (30 mL) zagreva se na temperaturi ključanja 2 sata u balonu povezanom Dean-Stark-ovim nastavkom. Reakciona smesa se ohladi do sobne temperature, talog procedi kroz filter papir i ispere pažljivo EtOAc. Posle sušenja na sobnoj temperaturi dobija se sirovi proizvod u obliku amornog praha svetlo žute boje (960 mg, 91%).

**IR** (ATR): 3265sl, 3212sl, 3065sl, 2986sl, 2907sl, 2620sl, 1660j, 1616j, 1521sr, 1480sr, 1441sr, 1410sr, 1365sr, 1252j, 1157j, 1114sr, 1068j, 1016j, 982j, 910sr, 882sl, 860sl, 817sl, 778j, 756j, 682sr, 645sr, 620sr, 583sl, 563sl, 532sr, 503sl, 406sl  $\text{cm}^{-1}$ . **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 9,41 (d, 2H,  $J = 3,5$  Hz, -NH), 7,93 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz, H-C(4) i H-C(8)), 8,27 (dd, 2H,  $J = 8,2$  Hz,  $J = 7,8$  Hz, H-C(3) i H-C(7)), 7,25 (d, 2H,  $J = 7,5$  Hz, H-C(2) i H-C(6)), 4,36 (q, 4H,  $J = 7,2$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2,01 (d, 6H,  $J = 4,5$  Hz,  $-\text{CH}_3$ ), 1,41 (t, 6H,  $J = 7,0$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 164,46 (d,  $J = 25,0$  Hz,  $-\text{C}=\text{O}$ ); 145,30 (d,  $J = 26,3$  Hz,  $-\text{C}=\text{CH}_3$ ); 135,38 (C(1) i C(5)); 131,64 (d,  $J = 218,8$  Hz,  $-\text{C}-\text{F}$ ); 131,40 (C(4a) i C(8a)); 126,08 (C(3) i C(7)); 123,37 (C(2) i C(6)); 120,57 (C(4) i C(8)); 60,26 ( $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 14,51 ( $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 13,14 (d,  $J = 6,2$  Hz,  $-\text{CH}_3$ ). **(+)ESI-HRMS** ( $m/z$  (%)): 419,17660 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100), izračunato 419,17769 (greška: -2,61 ppm).

**Etil-(2Z ili 2E)-3-[(3-hlorfenil)amino]-2-fluorbut-2-enoat (121)**

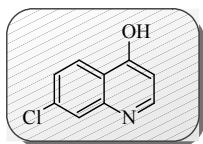
Suspencija 3-hloranilina (700  $\mu\text{L}$ , 6,63 mmol), etil-2-fluoracetoacetata (1000  $\mu\text{L}$ , 7,96 mmol) i *p*-TsOH (153 mg, 0,79 mmol) u suvom toluenu (15 mL) zagreva se na temperaturi ključanja 2 sata u balonu povezanom Dean-Stark-ovim nastavkom. Reakciona smesa se ohladi do sobne temperature, talog procedi kroz filter papir i ispere pažljivo EtOAc. Posle sušenja na sobnoj temperaturi dobija se sirovi proizvod u obliku amornog praha svetlo braon boje (1260 mg, 74%).

**IR** (ATR): 3427sr, 3058sl, 2996sl, 1758j, 1672j, 1630j, 1592sl, 1559sl, 1477sr, 1442sl, 1384sr, 1325sl, 1289sl, 1245sr, 1224j, 1144sr, 1111sl, 1046j, 880sr, 859sl, 817sl, 771sr, 718sr, 692sl, 676sl, 579sr, 473sl  $\text{cm}^{-1}$ . **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7,60-7,00 (m,



4H, H-C(2), H-C(4), H-C(5) i H-C(6)), 4,25-4,10 (m, 2H,  $-CH_2CH_3$ ), 2,30-2,25 (m, 3H,  $-CH_3$ ), 1,40-1,10 (m, 3H,  $-CH_2CH_3$ ). (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 342,07040 ( $[M+H]^+$ , 100), izračunato 342,06916 (greška: +3,61 ppm).

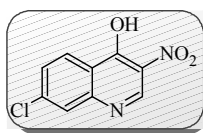
### 7-Hlorhinolin-4-ol (123)



Smesa 4,7-DCQ (10 g, 50 mmol) i 6,5 ekv. glacijalne sirćetne kiseline (18,8 mL, 325 mmol) zagreva se 2 sata na 125 °C. Nakon 20 min. počinje da se izdvaja proizvod u vidu belog taloga. Reakciona smesa se ohladi na sobnu temperaturu i razblaži etrom. Nastali talog se procedi na Büchner-ovom levku i ispere vodom i etrom. Nakon sušenja na 40 °C pod sniženim pritiskom dobija se 4-hidroksi-7-hlorhinolin hidrohlorid u obliku belog amorfnog praha. So se rastvori u zasićenim vodenom rastvoru NaOH, nerastvorni deo odvoji filtracijom, a filtrat pažljivo zakiseli do pH 7 sirćetnom kiselinom. Formirani talog se procedi na Büchner-ovom levku i ispere vodom i suši na vazduhu. 4-Hidroksi-7-hlorhinolin **126** se dobija u obliku bele amorfne supstance (9,07 g, 91%); **TT** = 276-279 °C.

**IR** (ATR): 3228sl, 3116sl, 3057sr, 2945sr, 2877sr, 2799sr, 2635sl, 1629sr, 1599j, 1558j, 1507j, 1455j, 1414sr, 1356sr, 1300sl, 1244sl, 1206sr, 1143sl, 1080sl, 1056sl, 904sl, 862sr, 822sr, 796j, 572sr, 479sr  $cm^{-1}$ . **<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, DMSO,  $\delta$ ): 8,07 (d, 1H,  $J = 8,6$  Hz, H-C(5)), 7,93 (d, 1H,  $J = 7,4$  Hz, H-C(2)), 7,61 (d, 1H,  $J = 2,0$  Hz, H-C(8)), 7,30 (dd, 1H,  $J = 2,0$  Hz,  $J = 7,4$  Hz, H-C(6)), 6,05 (d, 1H,  $J = 7,4$  Hz, H-C(3)). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 176,17; 141,20; 140,39; 136,04; 127,24; 124,44; 123,30; 117,74; 109,21. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 180,02100 ( $[M+H]^+$ , 100); izračunato 180,02107 (greška: -0,40 ppm).

### 7-Hlorhinolin-3-nitro-4-ol (124)

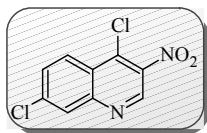


Rastvor **123** (2 g, 11,13 mmol) u propanskoj kiselini (20 mL) zagreje se na 125 °C, a zatim se u njega uz intezivno mešanje lagano ukapava 65% azotna kiselina (964  $\mu$ L, 13,92 mmol). Po završetku ukapavanja reakciona smesa mešana se 18 sati na  $125 \pm 5$  °C, ostavi se da se postepeno ohladi do sobne temperature i razblaži etanolom. Formirani talog procedi se na Büchner-ovom levku i ispere vodom i etanolom. Proizvod **124** se izoluje nakon hromatografije na

gravitacionoj koloni: (SiO<sub>2</sub>, eluent: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub> zas.) = 8/2) kao svetlo žuta amorfna supstanca (1,85, 75%); **TT** = 199-202 °C.

**IR** (ATR): 3442sr, 3194sl, 3156sl, 3071sl, 3039sl, 2919sr, 2852sr, 1628s, 1557sl, 1533sr, 1499sr, 1460sl, 1404sl, 1336j, 1267sl, 1234sl, 1198sl, 1158sl, 1113sl, 1078sl, 879sl, 831sl, 781sr, 673sl, 618sr, 516sl, 441sl, 420sl cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, MeOD, δ): 10,03 (s, 1H, H-C(2)), 9,03 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz, H-C(5)), 8,55 (s, 1H, H-C(8)), 8,33 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz, H-C(6)). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 176,73; 152,97; 149,19; 147,29; 140,99; 137,80; 136,52; 135,63; 128,64. **(+)ESI-HRMS** (m/z (%)): 225,00527 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), izračunato 225,00615 (greška: -3,89 ppm).

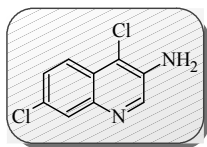
#### 4,7-Dihlor-3-nitrohinolin (125)



Suspencija **127** (1 g, 4,45 mmol) u POCl<sub>3</sub> (4 mL) meša se 4 sata na 90 °C i 18 sati na 115 °C. Reakciona smesa se ohladi na sobnu temperaturu i pažljivo izruči u smesu led/voda, a zatim se doda vodeni rastvor NH<sub>3</sub> do pH 9. Izdvojeni talog se odvoji ceđenjem, ispere vodom (3 × 50 mL) i suvim EtOH (50 mL). Nakon sušenja na 80 °C pod sniženim pritiskom dobija se proizvod **125** u obliku svetlo žutog amorfno praša (974 mg, 90%); **TT** = 153-155 °C.

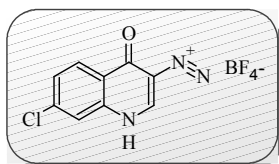
**IR** (ATR): 3064sr, 1604sr, 1581j, 1556j, 1531j, 1479sr, 1438sl, 1397sl, 1373sl, 1355j, 1333j, 1294sr, 1253sr, 1207sr, 1168sr, 1144sl, 1080j, 1021sr, 973sl, 962sl, 926sr, 898sr, 875sr, 818j, 810j, 772sr, 740sl, 700sr, 650sl, 605sr, 562sl, 540sr, 486sl, 466sl, 444sr, 422sr cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 9,27 (s, 1H, H-C(2)), 8,38 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz, H-C(5)), 8,22 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz, H-C(8)), 7,77 (dd, 1H, *J* = 2,0 Hz, *J* = 9,0 Hz, H-C(6)). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 149,51; 145,68; 141,12; 139,81; 136,69; 130,77; 129,24; 127,27; 124,07. **Mikroanaliza** za (C<sub>9</sub>H<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>): izračunato C 44,48; H 1,66; N 11,53; nađeno C 44,57; H 1,36; N 11,06.

**(+)ESI-HRMS** (m/z (%)): 242,97178 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), izračunato 242,97226 (greška: -0,38 ppm).

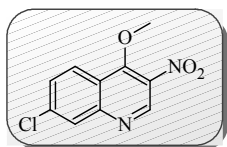
**4,7-Dihlorhinolin-3-amin (126)**

Suspenzija Raney-Ni u vodi doda se na vrh špatule u Parr-ovu bocu i ispere se dobro suvim MeOH ( $3 \times 10$  mL). U balon se zatim doda rastvor 4,7-dihlor-3-nitrohinolina **125** (680 mg, 2,80 mmol) u MeOH (150 mL) i reakciona smesa meša na sobnoj temperaturi u atmosferi H<sub>2</sub>, na pritisku od 30 psi preko noći. Po završetku hidrogenizacije reakciona smesa se procedi i filtrat koncentruje destilacijom pod sniženim pritiskom. Proizvod **126** se izoluje nakon "dry-flash" hromatografije (SiO<sub>2</sub>, eluent: heksan/EtOAc = 7/3) kao svetlo žuta amorfna supstanca (375 mg, 64%).

**IR** (ATR): 3457j, 3317j, 3193j, 1637j, 1599sr, 1550sr, 1483sl, 1462sr, 1405sl, 1378sr, 1336sr, 1282sl, 1226sl, 1186sl, 1148sl, 1069sr, 1010sl, 941sr, 900sl, 879sl, 862sl, 808sr, 775sr, 654sl, 564sl, 540sl, 509sl, 422sl cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 8,82 (s, 1H, H-C(2)), 8,12 (d, 2H,  $J = 9,2$  Hz, H-C(5)), 8,08 (d, 2H,  $J = 2,0$  Hz, H-C(8)), 7,60 (dd, 1H,  $J = 2,0$  Hz,  $J = 9,0$  Hz, H-C(6)). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 150,68; 147,13; 139,25; 136,32; 129,49; 128,83; 127,52; 125,50; 125,35. **(+)ESI-HRMS** (m/z (%)): 212,99822 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), izračunato 212,99808 (greška: +0,65 ppm).

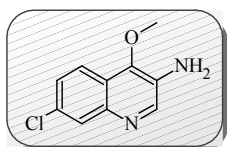
**7-Hlor-4-okso-1,4-dihidrohinolin-3-diazonijum tetrafluoroborat (128)**

**IR** (ATR): 3435j, 3240sl, 3068sr, 3007sl, 2884sl, 2225sr, 2162sr, 1658j, 1620j, 1574sl, 1555sr, 1509sl, 1471sr, 1446sl, 1392sl, 1340sr, 1313sl, 1268sr, 1203sl, 1162sr, 1116sl, 1079sr, 984sr, 931sl, 892sr, 859sl, 821sr, 770sr, 717sl, 677sl, 657sl, 635sl cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 9,10 (s, 1H, H-C(2)), 8,22 (d, 1H,  $J = 8,6$  Hz, H-C(5)), 7,93 (d, 1H,  $J = 2,0$  Hz, H-C(8)), 7,68 (dd, 1H,  $J = 2,1$  Hz,  $J = 8,4$  Hz, H-C(6)). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 173,58; 151,36; 148,22; 138,98; 127,52; 127,46; 126,10; 123,12; 84,25. **(+)ESI-HRMS** (m/z (%)): 206,01228 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), izračunato 206,01157 (greška: +3,48 ppm).

**7-Hlor-4-metoksi-3-nitrohinolin (133)**

U rastvor 4,7-dihlor-3-nitrohinolina **125** (250 mg, 1,03 mmol) u MeOH (15 mL) doda se natrijum-metoksid (67 mg, 1,23 mmol) Smesa se zagreva na 80 °C tokom 12 sati, rastvarač ukloni destilacijom pod sniženim pritiskom, a suvi ostatak prečisti “dry-flash” hromatografijom (eluent: heksan/EtOAc = 9/1). Proizvod **133** se izoluje kao žuta amorfnu supstancu (218 mg, 89%).

**IR** (ATR): 3571sr, 3423sr, 3192sl, 3152sl, 3059sr, 2994sl, 2952sr, 2916sl, 1630j, 1584j, 1522j, 1490sr, 1460sr, 1389sr, 1353j, 1332j, 1264sr, 1197sl, 1163sl, 1110sl, 1078sl, 983sr, 938sl, 883sr, 824sr, 780sr, 676sl, 616sr, 515sl cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 9,20 (s, 1H, H-C(2)), 8,27 (dd, 1H, *J* = 0,5 Hz, *J* = 8,9 Hz, H-C(5)), 8,12 (d, 1H, *J* = 1,8 Hz, H-C(8)), 7,62 (dd, 1H, *J* = 2,0 Hz, *J* = 8,9 Hz, H-C(6)), 4,22 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 158,14; 150,87; 147,47; 139,26; 133,36; 129,01; 128,80; 125,20; 121,54; 63,14. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 239,02121 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), izračunato 239,02180 (greška: -2,44 ppm).

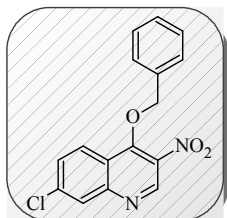
**7-Hlor-4-metoksihinolin-3-amin (134)**

U Parr-ovu bocu doda se na vrh špatule suspenzija Raney-Ni u vodi. Suspenzija se ispere suvim MeOH (3 × 10 mL), u balon se doda rastvor 4-metoksi-7-hlor-3-nitrohinolina **133** (150 mg, 0,63 mmol) u MeOH (50 mL) i reakciona smesa meša na sobnoj temperaturi u atmosferi H<sub>2</sub>, na pritisku od 30 psi preko noći. Po završetku hidrogenizacije reakciona smesa se procedi i filtrat koncentruje destilacijom pod sniženim pritiskom. Proizvod se izoluje nakon “dry-flash” hromatografije (eluent: heksan/EtOAc = 8/2) kao svetlo žuta amorfnu supstancu (106 mg, 81%).

**IR** (ATR): 3454j, 3316j, 3245sl, 3192j, 2996sl, 2962sl, 2942sr, 2904sl, 2839sl, 1726sl, 1636j, 1604j, 1559j, 1492sr, 1466sr, 1445sl, 1413sl, 1377j, 1353j, 1285sl, 1253sr, 1194sr, 1125sr, 1082sr, 999sr, 960sl, 895sl, 858sl, 810sr, 776sl, 639sl, 558sr cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 8,57 (s, 1H, H-C(2)), 7,97 (d, 1H, *J* = 1,8 Hz, H-C(8)), 7,86 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz, H-C(5)), 7,43 (dd, 1H, *J* = 2,0 Hz, *J* = 9,0 Hz, H-C(6)), 3,99 (šs, 2H, -NH<sub>2</sub>), 3,94 (s, 1H, -OCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 145,51; 144,98;

144,57; 132,17; 131,49; 128,38; 127,56; 122,45; 121,55; 60,13. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 209,04826 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), izračunato 209,04762 (greška: +3,07 ppm).

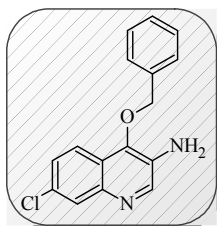
#### 4-(Benziloksi)-7-hlor-3-nitrohinolin (136)



4,7-Dihlor-3-nitrohinolin **127** (102 mg, 0,45 mmol) se lagano dodaje u suspenziju benzil-alkohola (71  $\mu$ L, 0,68 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (63 mg, 0,45 mmol) i KOH (102 mg, 1,82 mmol) u 20 mL suvog toluena. U reakcionu smesu doda se katalitička količina tris[2-(2-metoksietoksi)etil]amina, reakcija meša na sobnoj temperaturi jedan sat, talog procedi, a filtrat koncentruje uparavanjem pod sniženim pritiskom. Čvrsti ostatak u balonu prečisti se “dry-flash” hromatografijom (eluent: EtOAc/heksan = 1/1). Proizvod se izoluje kao bela amorfna supstanca (102 mg, 71%).

**IR** (ATR): 3393sl, 3048sr, 1639sl, 1583j, 1523j, 1455sr, 1412sr, 1346j, 1252sl, 1230sl, 1162sr, 1106sr 1075sl, 1032sl, 949sr, 915sl, 888sl, 847sr, 821sr, 784sl, 742sr, 693sr, 623sl, 548sr cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>,  $\delta$ ): 9,61 (s, 1H, H-C(2)), 8,31 (d, 1H,  $J = 8,5$  Hz, H-C(5)), 7,84 (d, 1H,  $J = 1,2$  Hz, H-C(8)), 7,55 (dd, 1H,  $J = 1,5$  Hz,  $J = 8,6$  Hz, H-C(6)), 7,45-7,25 (m, 5H, -Ph), 5,80 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>Ph). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>,  $\delta$ ): 166,62; 147,69; 139,33; 138,25; 134,91; 131,18; 128,97; 128,80; 128,16; 128,01; 126,74; 126,34; 56,10. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 315,05228 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), izračunato 315,05310 (greška: -2,59 ppm).

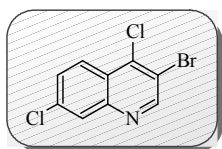
#### 4-(Benziloksi)-7-hlorhinolin-3-amin (137)



Jedinjenje **136** (200 mg, 0,64 mmol) se rastvori u smesi etanola (10 mL), vode (10 kapi) i konc. HCl (2 mL). Smesa se meša 10 min. na sobnoj temperaturi, a zatim se u nju lagano, u malim porcijama dodaje Fe u prahu (351 mg, 6,30 mmol). Po završetku dodavanja reakciona smesa se zagreje na 100 °C. Nakon 1 h mešanja reakciona smesa se ohladi do sobne temperature, višak Fe se ukloni filtracijom, filtrat ispere dobro etanolom (3  $\times$  15 mL), a spojeni etanolni rastvor koncentruje destilacijom pod sniženim pritiskom. Proizvod **138** se prečisti “dry-flash” hromatografijom (eluent: EtOAc/heksan = 1/1). Prinos 166 mg (92%).

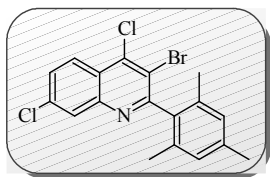
**IR** (ATR): 3452j, 3329j, 3207sr, 3063sl, 2929sl, 2893sl, 2860sl, 1626j, 1561sr, 1492sr, 1457sr, 1413sl, 1388sl, 1368sr, 1345sr, 1288sl, 1253sl, 1194sr, 1127sr, 1078sr, 1003j, 920sl, 897sl, 863sl, 841sl, 812sr, 772sl, 735sr, 696sl, 619sl, 549sl  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ,  $\delta$ ): 8,62 (s, 1H, H-C(2)), 7,84 (d, 1H,  $J = 2,0$  Hz, H-C(8)), 7,77 (d, 1H,  $J = 9,0$  Hz, H-C(5)), 7,58-7,52 (m, 2H, -Ph), 7,45-7,32 (m, 4H, H-C(6), -Ph), 5,56 (s, 2H, - $\text{NH}_2$ ), 5,02 (s, 2H, - $\text{CH}_2\text{Ph}$ ).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ,  $\delta$ ): 146,00; 142,53; 141,41; 136,86; 134,60; 128,73; 128,60; 128,38; 128,22; 127,38; 126,73; 123,14; 121,92; 72,98. **(+)ESI-HRMS** ( $m/z$  (%)): 285,07897 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100), izračunato 285,07892 (greška: +0,20 ppm).

### 3-Brom-4,7-dihlorhinolin (140)



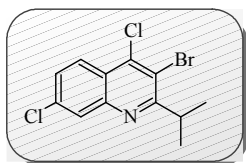
N-bromsukcinimid (361 mg, 3,06 mmol) se dodaje u rastvor 4-hidroksi-7-hlorhinolina **123** (500 mg, 2,78 mmol) u 10 mL DMSO-a i 1 mL vode. Reakciona smesa se meša na sobnoj temperaturi 24 sata, nakon čega se DMSO ukloni destilacijom pod sniženim pritiskom. Uparavanjem rastvarača u balonu zaostaje 675 mg (94%) 3-brom-4-hidroksi-7-hlorhinolina **139** u vidu žute amorfne supstance. Sirovi proizvod se bez dodatnog prečišćavanja koristi u sledećem koraku. Suspenzija 3-brom-4-hidroksi-7-hlorhinolina **139** (675 mg, 2,61 mmol) i  $\text{POCl}_3$  (10 mL) meša se preko noći na 115 °C. Reakciona smesa se ohladi na sobnu temperaturu i pažljivo izruči u smesu led/voda, a zatim se dodaje vodeni rastvor  $\text{NH}_3$  do pH 9. Izdvojeni talog se procedi i ispere vodom. Nakon sušenja pod sniženim pritiskom dobija se 3-brom-4,7-dihlorhinolin **140** u obliku belog amornog praha (599 mg, 83%).

**IR** (ATR): 3097sr, 3049j, 2990sl, 2957sl, 2893sl, 1604sr, 1551j, 1473j, 1432sr, 1394sl, 1353sr, 1331j, 1290sr, 1247sr, 1149sr, 1125sr, 1080sr, 986sl, 954sl, 923sr, 887j, 849sr, 812sr, 765sl, 697sr, 635sl, 553sl  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 8,94 (s, 1H, H-C(2)), 8,18 (d, 1H,  $J = 10,0$  Hz, H-C(5)), 8,10 (d, 1H,  $J = 1,8$  Hz, H-C(8)), 7,65-7,60 (m, 1H, H-C(6)).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 159,82; 152,88; 147,52; 141,59; 136,51; 129,57; 128,89; 125,87; 118,26. **(+)ESI-HRMS** ( $m/z$  (%)): 275,89768 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100), izračunato 275,89769 (greška: -0,04 ppm).

**3-Brom-4,7-dihlor-2-mezitilhinolin (142)**

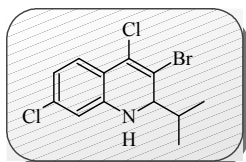
Rastvor MesBr (400  $\mu\text{L}$ , 2,61 mmol) u suvom Et<sub>2</sub>O (1 mL) ohladi se -78 °C u atmosferi argona. U ohlađeni rastvor se lagano ukapa 1,7 M rastvor *t*-BuLi u heksanu (3000  $\mu\text{L}$ , 5,10 mmol). Reakciona smesa se meša 1 h na -20 °C, a zatim se zagreje do sobne temperature i rastvarač ukloni vakuum destilacijom (0,5 mbar, 1 sat). U balon u kome je zaostala litijumova so uvede se argon, ohladi se na -50 °C, a zatim se u njega ukapa 1,0 M rastvor MesMgBr u THF (2,6 mL, 2,61 mmol). Po dodatku reagensa reakciona smesa se meša 1 h na -50 °C, zatim se lagano zagreje na sobnu temperaturu i na ovoj temperaturi meša dodatnih 12 sati. Dobija se bistar 0,242 M rastvor Mes<sub>2</sub>Mg $\times$ 2LiBr. Koncentracija rastvora određena je titracijom sa I<sub>2</sub> (1 mmol). Rastvor TMEDA (31  $\mu\text{L}$ , 0,21 mmol) i 0,242 M Mes<sub>2</sub>Mg $\times$ 2LiBr (870  $\mu\text{L}$ , 0,21 mmol) se ohladi na -10 °C u atmosferi argona. U ohlađeni rastvor lagano se ukapa rastvor 4,7-dihlor-3-bromhinolina (52 mg, 0,19 mmol) u suvom THF (2 mL). Reakciona smesa se meša 6 sati na -10 °C. Kada se tankoslojnom hromatografijom utvrdi da polaznog jedinjenja nema reakcija se prekida dodavanjem vodenog rastvora NH<sub>4</sub>Cl. Reakciona smesa se prebaci u levak za odvajanje i supstanca ekstrahuje DCM (3  $\times$  20 mL). Spojeni organski slojevi isperu se zasićenim rastvorom NaCl i suše iznad anh. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Rastvarač se ukloni destilacijom pod sniženim pritiskom. Proizvod je izolovan nakon prečišćavanja "dry-flash" hromatografijom (SiO<sub>2</sub>, eluent: heksan/EtOAc = 95/5) kao bela amorfna supstanca (27 mg, 36%).

**IR** (ATR): 3070sl, 2970sr, 2948sr, 2918sr, 2857sl, 2732sl, 1725sl, 1606j, 1558j, 1467j, 1409sl, 1375sr, 1342sr, 1264sl, 1238sl, 1163sl, 1083j, 1032sl, 953sl, 909sr, 860sr, 818sr, 774sl, 737sr, 606sl cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 8,22 (dd, 1H,  $J$  = 0,4 Hz,  $J$  = 9,0 Hz, H-C(5)), 8,13 (dd, 1H,  $J$  = 0,4 Hz,  $J$  = 2,0 Hz, H-C(8)), 7,63 (dd, 1H,  $J$  = 2,0 Hz,  $J$  = 9,2 Hz, H-C(6)), 6,97 (s, 2H, -Mes), 2,36 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1,97 (s, 6H, -CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 161,84; 147,39; 142,61; 142,50; 138,40; 137,04; 136,54; 134,95; 129,22; 128,82; 128,33; 125,95; 124,69; 120,35; 21,16; 19,47. **(+)ESI-HRMS** (m/z (%)): 393,97694 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), izračunato 393,97594 (greška: +2,54 pm).

**2-izopropil-3-brom-4,7-dihlorhinolin (145)**

Rastvor 4,7-dihlor-3-bromhinolina **140** (105 mg, 0,38 mmol) u 1 mL suvog THF ohladi se na  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  u atmosferi argona. U rastvor se nakon 15 min. mešanja lagano ukapa 1,03 M rastvor *i*-PrMgCl×LiCl (400  $\mu\text{L}$ , 0,42 mmol) i na  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  meša narednih sat vremena. Kada se tankoslojnom hromatografijom utvrdi da polaznog jedinjenja nema u reakcionu smesu doda se  $\text{I}_2$  (96 mg, 0,38 mmol). Reakciona smeša se meša 10 min. na  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  i 1 h na sobnoj temperaturi. Reakcija se prekida dodavanjem vodenog rastvora  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ . Reakciona smesa se prebaci u levak za odvajanje i supstanca ekstrahuje DCM ( $3 \times 20$  mL). Spojeni organski slojevi isperu se zasićenim rastvorom NaCl i suše iznad anh.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Rastvarač se ukloni destilacijom pod sniženim pritiskom. Proizvod se izoluje nakon prečišćavanja višestrukom hromatografijom: “dry-flash” ( $\text{SiO}_2$ , eluent: heksan/EtOAc = 9/1) i ”flash“ (Biotage SP1 NH kolona, eluent: heksan) kao bela amorfna supstanca (52 mg, 43%).

**IR** (ATR): 3076sl, 2969j, 2930sr, 2872sl, 1910sl, 1602j, 1565j, 1470j, 1419sl, 1382sl, 1361sl, 1336sr, 1306sr, 1267sl, 1236sl, 1192sl, 1144sr, 1096sr, 1072sl, 1004sl, 961sl, 937j, 886sr, 869sr, 813sr, 769sl, 711sl, 684sl, 651sl, 597sl  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 8,03 (d, 1H,  $J = 8,7$  Hz, H-C(5)), 8,02 (d, 1H,  $J = 2,1$  Hz, H-C(8)), 7,46 (dd, 1H,  $J = 2,1$  Hz,  $J = 8,7$  Hz, H-C(6)), 4,00-3,50 (m, 1H,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,36 (d, 3H,  $J = 6,6$  Hz,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 166,39; 146,86; 141,96; 136,04; 128,46; 128,27; 125,77; 124,41; 119,76; 35,79; 21,39. **(+)ESI-HRMS** ( $m/z$  (%)): 317,94496 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100), izračunato 317,94464 (greška: +1,00 ppm).

**3-Brom-4,7-dihlor-2-izopropil-1,2-dihidrohlinolin (146)**

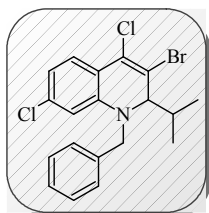
Rastvor 4,7-dihlor-3-bromhinolina **140** (106 mg, 0,38 mmol) u 1 mL suvog THF ohladi se na  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  u atmosferi argona. U rastvor se nakon 15 min. mešanja lagano ukapa 1,03 M rastvor *i*-PrMgCl×LiCl (400  $\mu\text{L}$ , 0,42 mmol) i na  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  meša narednih sat vremena. Kada se tankoslojnom hromatografijom utvrdi da polaznog jedinjenja nema reakcija se dodavanjem vodenog rastvora  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Reakciona smesa se prebaci u levak za odvajanje i supstanca ekstrahuje DCM ( $3 \times 20$  mL). Spojeni organski slojevi isperu se zasićenim rastvorom NaCl i suše iznad anh.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Rastvarač se ukloni destilacijom pod



snižanim pritiskom. Proizvod se izoluje nakon višestruke hromatografije: “dry-flash” ( $\text{SiO}_2$ , eluent: heksan/EtOAc = 9/1) i ”flash“ (Biotage SP1 NH kolona, eluent: heksan) kao bela amorfna supstanca (48 mg, 39%).

**IR** (ATR): 3076sl, 2969j, 2930sr, 2872sr, 1910sl, 1602j, 1565j, 1470j, 1419sl, 1382sr, 1361sl, 1336sr, 1306sr, 1267sl, 1236sr, 1192sl, 1144sr, 1096sr, 1072sr, 1004sr, 961sl, 937j, 886sr, 869sr, 813sr, 769sl, 711sl, 684sl, 651sl, 597sl  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7,27 (d, 1H,  $J = 8,2$  Hz, H-C(5)), 6,58 (dd, 1H,  $J = 2,0$  Hz,  $J = 8,4$  Hz, H-C(6)), 6,45 (d, 1H,  $J = 1,8$  Hz, H-C(8)), 4,35-4,30 (d, 1H,  $-\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 4,06 (s, 1H,  $-\text{NH}$ ), 2,25-2,15 (m, 1H,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 0,98 (d, 3H,  $J = 6,9$  Hz,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 0,89 (d, 3H,  $J = 6,9$  Hz,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 144,33; 135,54; 129,29; 126,64; 117,51; 116,81; 116,76; 111,85; 65,81; 33,68; 18,67; 15,85.

#### 1-Benzil-3-brom-4,7-dihlor-2-izopropil-1,2-dihidrohinalin (147)

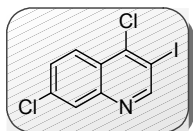


Rastvor 4,7-dihlor-3-bromhinalina **140** (129 mg, 0,46 mmol) u 1 mL suvog THF ohladi se na  $-78$  °C u atmosferi argona. U rastvor se nakon 15 min. mešanja lagano ukapa 1,03 M rastvor  $i\text{-PrMgCl}\times\text{LiCl}$  (508  $\mu\text{L}$ , 0,56 mmol) i na  $-78$  °C meša narednih sat vremena. Kada se tankoslojnom hromatografijom utvrdi da polaznog jedinjenja nema u reakcionu smesu doda se benzil bromid (112  $\mu\text{L}$ , 0,58 mmol). Reakciona smeša se meša 10 min. na  $-78$  °C i 1 h na sobnoj temperaturi. Reakcija se prekida dodavanjem vodenog rastvora  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Reakciona smesa se prebaci u levak za odvajanje i supstanca ekstrahuje DCM ( $3 \times 20$  mL). Spojeni organski slojevi isperu se zasićenim rastvorom NaCl i suše iznad anh.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Rastvarač se ukloni destilacijom pod sniženim pritiskom. Proizvod se izoluje nakon prečišćavanja “dry-flash” hromatografijom ( $\text{SiO}_2$ , eluent: heksan/EtOAc = 9/1) kao bela amorfna supstanca (98 mg, 51%).

**IR** (ATR): 3060sl, 3030sl, 2964sr, 2930sl, 2876sl, 1700sl, 1589j, 1546sl, 1490j, 1457sr, 1387sl, 1354sl, 1299sl, 1243sr, 1196sl, 1164sl, 1134sl, 1098sl, 1074sl, 966sl, 935sl, 866sr, 835sl, 802sr, 735sr, 696sl, 609sl, 533sl, 448sl, 423sl  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7,39 (d, 1H,  $J = 8,5$  Hz, H-C(5)), 7,35-7,15 (m, 5H,  $-\text{Ph}$ ), 6,69 (dd, 1H,  $J = 1,9$  Hz,  $J = 8,4$  Hz, H-C(6)), 6,65 (d, 1H,  $J = 1,8$  Hz, H-C(8)), 4,76 (ABq,  $H_A$ ,  $J = 15,8$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4,35 (ABq,  $H_B$ ,  $J = 11,3$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4,04 (d, 1H,  $J = 5,8$  Hz,  $-\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,15-1,90 (m, 1H,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 0,97 (d, 3H,  $J = 6,8$  Hz,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ),

0,86 (d, 3H,  $J = 6,8$  Hz,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 144,42; 136,71; 135,39; 128,79; 128,58; 127,64; 127,15; 126,77; 120,71; 117,97; 113,90; 112,72; 71,85; 56,41; 34,32; 19,48; 19,22. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 410,00597 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100), izračunato 410,00724 (greška: -3,11 ppm).

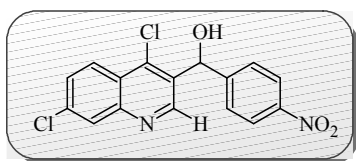
#### 4,7-Dihlor-3-jodhinolin (149)



U rastvor 4-hidroksi-7-hlorhinolina **123** (200 mg, 1,11 mmol) u 2N rastvoru NaOH (3 mL) lagano se ukapa 15% rastvor joda (337 mg, 1,33 mmol) u 20% vodenom rastvoru KI (2,25 mL). Reakcija se meša na sobnoj temperaturi preko noći. Reakcija se zakiseli sirćetnom kiselinom, formirani talog procedi se na Büchner-ovom levku, ispere vodom. Nakon sušenja na 40 °C pod sniženim pritiskom dobija se 3-jod-4-hidroksi-7-hlorhinolin **148** u vidu bele amorfne supstance (308 mg, 91%). Sirovi proizvod se bez dodatnog prečišćavanja koristi u sledećem koraku. Suspenzija 3-jod-4-hidroksi-7-hlorhinolina **148** (308 mg, 1,01 mmol) i  $\text{POCl}_3$  (5 mL) meša se preko noći na 115 °C. Reakciona smesa se ohladi na sobnu temperaturu i pažljivo izruči u smesu led/voda, a zatim se doda vodeni rastvor  $\text{NH}_3$  do pH 9. Izdvojeni talog se procedi i ispere vodom. Nakon sušenja pod sniženim pritiskom dobija se 3-jod-4,7-dihlorhinolina **149** u obliku belog amornog praha (291 mg, 92%).

IR (ATR): 3093sl, 3072sl, 3024sl, 1602j, 1546j, 1468j, 1433sr, 1390sl, 1334j, 1284sr, 1239sr, 1205sl, 1148sl, 1118sr, 1077sr, 982sl, 927sl, 886j, 845sr, 814sr, 763sl, 687sr, 668sl, 636sr, 487sl, 423sl  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 9,09 (s, 1H, H-C(2)), 8,18 (d, 1H,  $J = 8,9$  Hz, H-C(5)), 8,07 (d, 1H,  $J = 1,8$  Hz, H-C(8)), 7,57 (dd, 1H,  $J = 1,8$  Hz,  $J = 9,1$  Hz, H-C(6)).  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 157,72; 147,92; 146,05; 136,67; 129,48; 128,77; 126,33; 125,99; 95,10. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 323,88318 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100), izračunato 323,88382 (greška: -2,00 ppm).

#### (4,7-Dihlorhinolin-3-il)(4-nitrofenil)metanol (150)

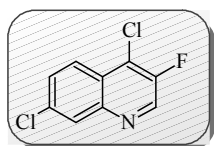


Rastvor 3-jod-4,7-dihlorhinolina **149** (90 mg, 0,28 mmol) u suvom THF (1 mL) ohladi se na -50 °C u atmosferi argona. U ohlađeni rastvor lagano se ukapa 0,79 M rastvor  $i\text{-PrMgCl}\times\text{LiCl}$  (332  $\mu\text{L}$ , 0,30 mmol). Reakciona smesa se meša 2 sata na -50 °C. Kada se tankoslojnom hromatografijom utvrdi da je I/Mg izmena potpuna u rastvor sveže

pripremljenog Grignard-evog reagensa doda se 4-nitro-benzaldehid (52 mg, 0,32 mmol). Reakciona smeša se meša 30 min. na  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  i 2 sata na sobnoj temperaturi. Reakcija se prekida dodavanjem vodenog rastvora  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Reakciona smesa se prebaci u levak za odvajanje i supstanca ekstrahuje DCM ( $3 \times 30\text{ mL}$ ). Spojeni organski slojevi isperu se zasićenim rastvorom  $\text{NaCl}$  i suše iznad anh.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Rastvarač se ukloni destilacijom pod sniženim pritiskom. Proizvod **150** se izoluje nakon prečišćavanja “dry-flash” hromatografijom ( $\text{SiO}_2$ , eluent: heksan/ $\text{EtOAc} = 7/3$ ) kao bela amorfná supstanca (69 mg, 71%).

**IR** (ATR): 3106j, 3078sr, 2846sr, 2667sl, 1602sr, 1554sr, 1516j, 1478sr, 1430sl, 1372sl, 1345j, 1244sl, 1191sl, 1108sl, 1076sr, 1013sl, 944sl, 913sl, 878sl, 855sl, 813sl, 794sr, 770sl, 742sr, 707sl, 682sl, 636sl, 531sl, 506sl, 508sl  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ ,  $\delta$ ): 9,04 (s, 1H, H-C(2)), 8,21 (d, 1H,  $J = 9,2\text{ Hz}$ , H-C(5)), 8,17 (d, 2H,  $J = 8,9\text{ Hz}$ , H-C(3) i H-C(5')), 8,12 (d, 1H,  $J = 2,3\text{ Hz}$ , H-C(8)), 7,77 (dd, 1H,  $J = 2,2\text{ Hz}$ ,  $J = 9,0\text{ Hz}$ , H-C(6)), 7,70 (d, 2H,  $J = 8,7\text{ Hz}$ , H-C(2') i H-C(6')), 6,82 (s, 1H, -OH), 6,38 (s, 1H, -CHOH-).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ ,  $\delta$ ): 151,20; 150,06; 147,88; 146,78; 135,30; 134,37; 129,06; 128,03; 127,69; 126,09; 123,67; 69,41. **(+)ESI-HRMS** (m/z (%)): 349,01490 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100), izračunato 349,01412 (greška: +2,24 ppm).

### 3-Fluor -4,7-dihlorhinolin (151)

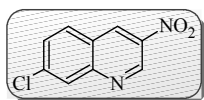


U rastvor 3-jod-4,7-dihlorhinolina **149** (150 mg, 0,46 mmol) u suvom THF (1 mL) koji se prethodno ohladi u atmosferi argona na  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  lagano se ukapa 0,8 M  $i\text{-PrMgCl} \times \text{LiCl}$  (640  $\mu\text{L}$ , 0,51 mmol). Reakciona smesa se meša na  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  uz praćenje I/Mg izmene tankoslojnom hromatografijom. Kada se utvrdi da je izmena potpuna rastvarač se ukloni vakuum destilacijom (0,5 mbar,  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 30 min.), a ostatak u balonu rastvori u suvom DCM (1 mL). U sveže pripremljen Grignard-ov reagens koji se prethodno ohladi u atmosferi argona na  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  lagano se ukapa rastvor N-fluor-benzensulfonimida (175 mg, 0,56 mmol) u smesi DCM (3 mL) i perfluordekalina (1 mL). Reakciona smesa se meša 10 min na  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 30 min na ledenom i 12 sati na sobnoj temperaturi. Reakcija se prekida dodavanjem vodenog rastvora  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Reakciona smesa se prebaci u levak za odvajanje i supstanca ekstrahuje DCM ( $3 \times 30\text{ mL}$ ). Spojeni organski slojevi isperu se zasićenim rastvorom  $\text{NaCl}$  i suše iznad anh.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Rastvarač se ukloni destilacijom pod

sniženim pritiskom. Proizvod **151** se izoluje nakon prečišćavanja “dry-flash” hromatografijom (SiO<sub>2</sub>, eluent: heksan/EtOAc = 95/5) kao bela amorfná supstanca (9 mg, 9%).

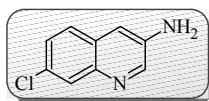
**IR** (ATR): 3098sl, 3052j, 2991sl, 2861sl, 1593j, 1551sr, 1482sr, 1445sr, 1367sr, 1323j, 1262sl, 1220sl, 1179sr, 1141sl, 1079sr, 1042sl, 939sr, 922sr, 899sl, 879sl, 812sr, 761sr, 678sl, 644sl, 567sl, 541sl cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 8,82 (s, 1H, H-C(2)), 8,13 (d, 1H, *J* = 2,2 Hz, H-C(8)), 8,12 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz, H-C(5)), 7,64 (dd, 1H, *J* = 1,8 Hz, *J* = 9,0 Hz, H-C(6)). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 152,33 (d, *J* = 256,0 Hz, C(3)); 146,01 (d, *J* = 2,7 Hz, C(8a)); 142,04 (d, *J* = 26,2 Hz, C(2)); 135,49 (d, *J* = 2,7 Hz, C(4a)); 129,52 (C(6)); 128,87 (C(8)); 125,77 (d, *J* = 14,4 Hz, C(4)), 125,31 (C(7)); 125,03 (d, *J* = 6,3 Hz, C(5)). **(+)ESI-HRMS** (m/z (%)): 215,97820 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), izračunato 215,97776 (greška: 2,02 ppm).

#### 7-Hlor-3-nitrohinolin (**153**)



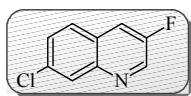
Rastvor **125** (1,65 g, 6,79 mmol) i *p*-toluen-sulfonilhidrazina (1,39 g, 7,47 mmol) u 60 mL hloroforma meša se 24 sata na sobnoj temperaturi. Formirani talog se procedi, ispere hloroformom (3 × 20 mL) i suši na vazduhu. Hidrazinski intermedijer **152** rastvori se u 150 mL 0,5N rastvoru NaOH i zagreva na 80 °C tokom 1 sata. Tamno crvena reakciona smesa se ohladi na sobnu temperaturu. Izdvojeni talog se procedi i ispere vodom. Proizvod **153** se izoluje nakon “dry-flash” hromatografije: (SiO<sub>2</sub>, eluent: heksan/EtOAc = 8/2) u obliku žutih kristala (892 mg, 63%); **TT** = 136-138 °C.

**IR** (ATR): 3085sr, 2960sl, 2928sl, 2857sl, 2762sl, 1606j, 1563sr, 1539sr, 1479sr, 1437sl, 1411sl, 1380sl, 1351j, 1320j, 1256sl, 1219sl, 1170sr, 1142sl, 1094sl, 1064sr, 975sl, 933sr, 914sl, 875sl, 831j, 787sl, 770sl, 740sl, 677sl, 633sl, 544sl, 521sl, 470sl, 446sl cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 9,65 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz, H-C(2)), 9,02 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz, H-C(4) ili H-C(8)), 8,24 (d, 1H, *J* = 1,2 Hz, H-C(8) ili H-C(4)), 8,00 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz, H-C(5)), 7,70-7,60 (m, 1H, H-C(6)). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 150,34; 145,12; 140,96; 139,82; 132,02; 130,75; 130,04; 128,98; 124,38. **(+)ESI-HRMS** (m/z (%)): 209,01116 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), izračunato 209,01123 (greška: -0,32 ppm).

**3-Amino-7-hlorhinolin (154)**

Rastvor **153** (200 mg, 0,96 mmol) i  $\text{SnCl}_2$  (910 mg, 4,80 mmol) u MeOH refluktuje se 1 sat u inertnoj atmosferi Ar. MeOH se ukloni destilacijom pod sniženim pritiskom, a čvrsti ostatak rastvori u EtOAc i zabazi vodenim rastvorom  $\text{NaHCO}_3$ . Suspenzija se procedi kroz hifl, a dobijeni rastvor ekstrahuje se EtOAc ( $3 \times 30$  mL). Kombinovani organski slojevi su ispiraju zasićenim rastvorom NaCl, osuše iznad anh.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  i koncentruju sa  $\text{SiO}_2$ . Prečišćavanjem ostataka “dry-flash” hromatografijom: ( $\text{SiO}_2$ , eluent: heksane/EtOAc = 5/5) dobija se 168 mg (98%) amin **154** kao bledo-žuta amorfnu supstancu. **TT** = 126-129 °C.

**IR** (ATR): 3315j, 3171j, 1637sr, 1607j, 1566sr, 1510sl, 1489j, 1458sr, 1364sr, 1341sr, 1282sr, 1206j, 1135sr, 1068sr, 986sr, 917sr, 884sr, 862sr, 829sr, 801sr, 763sr, 647sr, 544sl, 521sl  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 8,50 (d, 1H,  $J = 2,8$  Hz, H-C(2)), 7,95 (d, 1H,  $J = 2,0$  Hz, H-C(8)), 7,52 (d, 1H,  $J = 8,8$  Hz, H-C(5)), 7,40-7,35 (m, 1H, H-C(6)), 7,20 (d, 1H,  $J = 2,6$  Hz, H-C(4)), 4,20-3,80 (šs, 2H,  $-\text{NH}_2$ ).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 143,94; 142,92; 139,90; 130,99; 128,08; 127,89; 127,55; 127,02; 114,64. **(+ESI-HRMS** ( $m/z$  (%))): 179,03700 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100), izračunato 179,03705 (greška: -0,26 ppm).

**7-Hlor-3-fluorhinolin (155)**

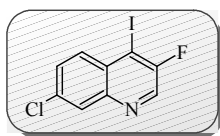
Rastvor amina **154** (500 mg, 2,80 mmol) u 5 mL 48% tetrafluoroborne kiseline ohladi se na 0 °C, a zatim se u njega lagano ukapa rastvor  $\text{NaNO}_2$  (193 mg, 2,80 mmol) u 1 mL vode. Reakciona smesa se meša 1 h na ledenom kupatilu i ostavi da se postepeno zagreje do sobne temperature. U reakciji nastaje diazonijum-tetrafluoroborat koji se kao svetlo žuti talog odvaja vakuum filtracijom. Talog se ispira hladnim etanolom i dietil-etrom i suši pod vakuumom. Suspenzija diazonijum tetrafluoroborata u toluenu se zagreva 1 h na 110 °C. Proizvod **155** se izoluje nakon prečišćavanja “dry-flash” hromatografijom: ( $\text{SiO}_2$ : eluent: heksan/EtOAc = 9/1) kao svetlo-žuti amorfnu praš (356 mg, 70%); **TT** = 76-80 °C.

**IR** (ATR): 3076sr, 3053sr, 2957sl, 2857sl, 1615sr, 1596j, 1565sr, 1485sr, 1443sr, 1414sl, 1359sl, 1333j, 1263sr, 1184j, 1149sl, 1129sl, 1094sl, 1071sr, 988sr, 961sl, 935sl, 913sr, 891j, 812sr, 776sr, 645sr, 537sr, 512sr, 477sr, 461sr  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 8,81 (d, 1H,  $J = 2,8$  Hz, H-C(2)), 8,11 (d, 1H,  $J = 1,8$  Hz, H-C(8)),

7,80-7,70 (m, 2H, H-C(4), H-C(5)), 7,55-7,50 (m, 1H, H-C(6)).  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 156,25 (d,  $J = 255,4$  Hz, C(3)); 145,60 (C(8a)); 142,52 (d,  $J = 27,0$  Hz, C(2)); 134,41 (C(7)); 128,73 (C(6)); 128,53 (C(5)); 129,20 (C(4a)); 128,35 (d,  $J = 5,1$  Hz, C(8)); 118,31 (d,  $J = 17,1$  Hz, C(4)).

(+)ESI-HRMS (m/z (%)): 182,01646 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100), izračunato 182,01673 (greška: -1,49 ppm).

### 7-Hlor-3-fluor-4-jodhinolin (156)

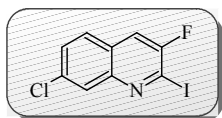


U hladan ( $-78$  °C) rastvor diizopropilamina (1,8 mL, 12,89 mmol) u suvom THF (6,5 mL) ukapa se 2,5 M rastvor *n*-butilitijuma u heksanu (4,9 mL, 12,28 mmol). Reakciona smesa se meša 5 min na  $-78$  °C i 30 min. na ledenom kupatilu. Sveže napravljenii rastvor LDA ohladi se na  $-85$  °C. U ohlađeni rastvor se lagano ukapa rastvor 3-fluor-7-hlorhinolina (2230 mg, 12,28 mmol) u suvom THF (5,5 mL). Reakciona smesa se meša 4 sata na  $-78$  °C i 15 min. na  $-85$  °C. U ohlađeni rastvor ukapa se rastvor  $\text{I}_2$  (3,43 g, 13,51 mmol) u suvom THF (6 mL). Mešanje se nastavi 2 sata na  $-78$  °C pre nego što se reakcija prekine hidrolizom (doda se 10 mL rastvora THF/ $\text{H}_2\text{O} = 9/1$ ). Proizvod je izolovan prečišćavanjem sirove reakcione smese višestrukom hromatografijom: “dry-flash” ( $\text{SiO}_2$ , gradijent: heksan/EtOAc = 95/5→9/1) i “flash” hromatografijom (Biotage SP: NH kolona, eluent: heksan/EtOAc = 9/1). Prinos 1528 mg (41%).

IR (ATR): 3080sr, 3031sl, 2959sl, 2925sl, 1837sl, 1738sl, 1602sr, 1585j, 1551j, 1481j, 1441j, 1384sl, 1357j, 1317j, 1307j, 1254sr, 1210sr, 1179sr, 1139sr, 1075sr, 1018sl, 949sl, 925j, 895sl, 870sr, 851sl, 814sr, 755sr, 642sl, 576sl, 536sr, 509sr, 429sl  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 8,60 (s, 1H, H-C(2)), 8,11 (d, 1H,  $J = 2,0$  Hz, H-C(8)), 7,97 (d, 1H,  $J = 9,0$  Hz, H-C(5)), 7,65-7,60 (m, 1H, H-C(6)).  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 157,12 (d,  $J = 253,6$  Hz, C(3)); 145,36 (C(8a)); 140,80 (d,  $J = 29,8$  Hz, C(2)); 135,37 (C(7)); 132,16 (C(5)); 129,93 (C(6)); 129,20 (C(4a)); 128,63 (C(8)); 94,90 (d,  $J = 22,5$  Hz, C(4)). (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 307,91326 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100), izračunato 307,91337 (greška: -0,36 ppm).

Jedinjenje **157** je izolovano kao sporedni proizvod. Prinos 359 mg (9,5%).

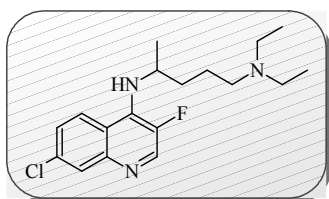
#### 7-Hlor-3-fluor-2-jodhinolin (157)



**IR** (ATR): 3171sl, 3071sl, 3037j, 2923j, 2853sr, 1729sl, 1689sl, 1603sr, 1481sr, 1404sr, 1373sl, 1330j, 1297sl, 1255sl, 1191j, 1135sl, 1071sl, 1016sr, 918sr, 866sl, 815sl  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 8,08 (d, 1H,  $J = 1,8$  Hz, H-C(8)), 7,72 (d, 1H,  $J = 8,7$  Hz, H-C(5)), 7,64 (d, 1H,  $J = 7,1$  Hz, H-C(4)), 7,55 (dd, 1H,  $J = 2,0$  Hz,  $J = 8,8$  Hz, H-C(6)).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 154,77 (d,  $J = 257,1$  Hz, C(3)); 146,73 (C(8a)); 135,35 (C(7)); 129,27 (C(6)); 128,21 (d,  $J = 4,5$  Hz, C(5)); 127,94 (C(8)); 126,34 (d,  $J = 4,5$  Hz, C(4a)); 117,50 (d,  $J = 20,8$  Hz, C(4)); 111,95 (d,  $J = 30,5$  Hz, C(2)). **(+)ESI-HRMS** (m/z (%)): 307,91325 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100), izračunato 307,91337 (greška: -0,40 ppm).

#### *Opšti postupak za paladijumom katalizovano aminovanje hinolina*

#### **$N^4$ -(7-Hlor-3-fluorhinolin-4-il)- $N^1, N^1$ -dietilpentan-1,4-diamin (158)**



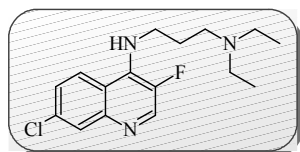
U rastvor  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (8,8 mg, 0,039 mmol, 4 mol%) i DPEphos (42 mg, 0,078 mmol, 8 mol%) u dioksanu (4 mL) dodaju se redom 3-fluor-4-jod-7-hlorhinolin **156** (300 mg, 0,98 mmol), 2-amino-5-dietilaminopentan (378  $\mu\text{L}$ , 1,95 mmol, 2 ekv) i  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (518 mg, 2,44 mmol, 2,5 ekv). Reakcija je ostavljena da se meša tokom noći u inertnoj atmosferi Ar na 85 °C. Reakciona smesa se ohladi na sobnu temperaturu i procedi kroz hiflu. Talog se dobro ispere DCM. Filtrat se apsorbuje na silika-gelu. Proizvod **158** se dobija nakon prečišćavanja višestrukom hromatografijom: "dry-flash" ( $\text{SiO}_2$ , gradijent:  $\text{DCM}/(\text{NH}_3 \text{ zas.}) = 95/5 \rightarrow 8/2$ ) i "flash" hromatografijom (Biotage SP1 NH kolona, eluent: heksan/ $\text{EtOAc} = 8/2$ ) kao bezbojna pena (329 mg, 54%) koja omekšava na 44-46 °C.

**IR** (ATR): 3304sr, 3069sl, 2970j, 2936sr, 2871sl, 2810sl, 1595j, 1574j, 1536sr, 1488sl, 1452sr, 1418sr, 1380sr, 1351sr, 1294sl, 1265sr, 1221sl, 1197sl, 1140sr, 1078sr, 929sl, 906sl, 877sl, 815sr, 764sl, 735sl, 656sl, 540sl  $\text{cm}^{-1}$ .  $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 336$  (11554), 252 (16869) nm.  **$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 8,52 (d, 1H,  $J = 5,5$  Hz, H-C(2)), 7,96 (d, 1H,  $J = 2,2$  Hz, H-C(8)), 7,75 (d, 1H,  $J = 9,1$  Hz, H-C(5)), 7,42-7,36 (m, 1H, H-C(6)), 4,73 (d, 1H,  $J = 7,7$  Hz, -NH), 4,20-4,05 (m, 1H,  $\text{ArNHCH}(\text{CH}_3)-$ ), 2,54 (q, 4H,  $J = 7,2$  Hz, -

NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,50-2,43 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>),  $\mu$  1,75-1,55 (m, 4H, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 1,29 (dd, 3H,  $J = 0,9$  Hz,  $J = 6,3$  Hz, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)-,), 1,01 (t, 6H,  $J = 7,0$  Hz, -NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 146,62 (C(8a)); 143,42 (d,  $J = 240,0$  Hz, C(3)); 142,45 (d,  $J = 27,5$  Hz, C(2)); 135,78 (d,  $J = 6,2$  Hz, C(4)); 133,97 (C(7)); 128,96 (C(8)); 125,95 (C(6)); 121,89 (d,  $J = 5,0$  Hz, C(5)); 119,45 (d,  $J = 5,0$  Hz, C(4a)); 52,54; 51,34 (d,  $J = 8,1$  Hz, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)-); 46,78; 36,12; 23,70; 22,30; 11,26. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 338,18020 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), izračunato 338,17938 (greška: +2,43 ppm). Mikroanaliza za (C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>ClFN<sub>3</sub> × 1/2H<sub>2</sub>O): izračunato C 62,33; H 7,56; N 12,11; nađeno C 62,00; H 7,32; N 11,85.

HPLC čistoća ( $\lambda = 330$  nm) metoda A: RT 7,677 min., površina 98,24%; metoda B: RT 9,229 min., površina 98,45%.

#### N'-(7-Hlor-3-fluorhinolin-4-il)-N,N-dietilpropan-1,3-diamin (159)



Prema opštem postupku za dobijanje amina **158** paladijum katalizovanim aminovanjem hinolina, jedinjenje **159** se dobija iz 3-fluor-4-jod-7-hlorhinolina **156** (100 mg, 0,32 mmol) i 3-dietilamino-1-propilamina (105  $\mu$ L, 0,65 mmol) pomoću Pd(OAc)<sub>2</sub> (2,9 mg, 0,013 mmol), SPhos (10,7 mg, 0,026 mmol) i K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (178 mg, 0,81 mmol). Reakcija je prekinuta posle 19 sati mešanja na 85 °C. Proizvod se dobija nakon prečišćavanja višestrukom hromatografijom: “dry-flash” (SiO<sub>2</sub>, gradijent: DCM/(NH<sub>3</sub> zas.) = 95/5 → 8/2) i “flash” hromatografijom (Biotage SP1 NH kolona, eluent: heksan/EtOAc = 85/15) kao bezbojna pena (64 mg, 63%) koja omekšava na 47-46 °C.

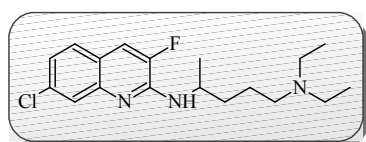
IR (ATR): 3234sr, 3065sl, 2970j, 2934sr, 2872sl, 2822sr, 1640sl, 1597j, 1574j, 1540sr, 1489sl, 1470sl, 1454sl, 1429sr, 1380sr, 1360sr, 1294sl, 1268sl, 1246sl, 1195sr, 1166sl, 1138sr, 1077sr, 934sr, 892sr, 812sr, 762sr, 737sl, 654sl, 622sl, 540sl cm<sup>-1</sup>.  $\lambda_{\max}(\epsilon) = 337$  (9690), 252 (15073) nm. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 8,45 (d, 1H,  $J = 6,0$  Hz, H-C(2)), 7,91 (d, 1H,  $J = 2,2$  Hz, H-C(8)), 7,75 (d, 1H,  $J = 9,0$  Hz, H-C(5)), 7,32 (dd, 1H,  $J = 9,0$  Hz,  $J = 1,6$  Hz, H-C(6)), 3,90-3,80 (m, 2H, ArNHCH<sub>2</sub>-), 2,72-2,68 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,65 (q, 4H,  $J = 7,1$  Hz, -NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,04 (šs, 1H, -NH), 1,90-1,80 (m, 2H, ArNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 1,10 (t, 6H,  $J = 7,1$  Hz, -NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 146,60 (C(8a)); 143,50 (d,  $J = 237,5$  Hz, C(3)); 142,44 (d,  $J = 26,2$



Hz, C(2)); 137,28 (d,  $J = 5,9$  Hz, C(4)); 133,72 (d,  $J = 1,9$  Hz, C(7)); 128,65 (C(8)); 125,23 (C(6)); 122,74 (d,  $J = 4,9$  Hz, C(5)); 119,28 (d,  $J = 5,9$  Hz, C(4a)); 53,50; 47,44 (d,  $J = 9,9$  Hz, ArNHCH<sub>2</sub>-); 47,03; 25,31; 11,28. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 310,14830 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), izračunato 310,14808 (greška: +0,71 ppm). Mikroanaliza za (C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>ClFN<sub>3</sub> × 1/2H<sub>2</sub>O): izračunato C 60,28; H 6,96; N 13,18; nađeno C 60,65; H 7,07; N 12,79.

HPLC čistoća ( $\lambda = 330$  nm) metoda A: RT 7,585 min., površina 99,71%; metoda B: RT 8,693 min., površina 95,30%.

#### *N*<sup>4</sup>-(7-Hlor-3-fluorhinolin-2-il)-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-dietilpentan-1,4-diamin (160)

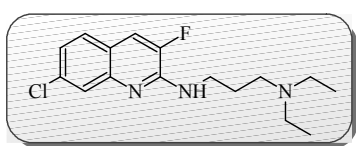


Prema opštem postupku za dobijanje amina **158** paladijum katalizovanim aminovanjem hinolina, jedinjenje **160** se dobija iz 2-jod-3-fluor-7-hlorhinolina **157** (100 mg, 0,33 mmol) i 2-amino-5-dietilaminopentana (126  $\mu$ L, 0,65 mmol) pomoću Pd(OAc)<sub>2</sub> (2,9 mg, 0,013 mmol), DPEphos (14 mg, 0,026 mmol) i K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (173 mg, 0,81 mmol). Reakcija je prekinuta posle 19 sati mešanja na 85 °C. Proizvod se dobija nakon prečišćavanja višestrukom hromatografijom: "dry-flash" (SiO<sub>2</sub>, gradijent: DCM/(NH<sub>3</sub> zas.) = 95/5 → 8/2) i "flash" hromatografijom (Biotage SP1: NH kolona, eluent: heksan/EtOAc = 8/2; RP kolona, eluent: MeOH/H<sub>2</sub>O = 8/2) kao bezbojno ulje (76 mg, 70%).

IR (ATR): 3440sr, 3288sr, 2968j, 2932sr, 2871sl, 2806sl, 1637j, 1609sr, 1568sr, 1532j, 1492sl, 1463sr, 1416sr, 1377sl, 1345sl, 1286sl, 1261sr, 1190sr, 1145sr, 1120sr, 1098sr, 1070sr, 969sl, 948sl, 883sr, 800sl, 761sl, 721sl, 602sl, 513sl, 475sl cm<sup>-1</sup>.  $\lambda_{\max}(\epsilon) = 346$  (8397), 333 (8354), 243 (37616) nm. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 7,68 (d, 1H,  $J = 2,0$  Hz, H-C(8)), 7,43 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz, H-C(5)), 7,37 (d, 1H,  $J = 11,3$  Hz, H-C(4)), 7,16 (dd, 1H,  $J = 1,6$  Hz,  $J = 8,5$  Hz, H-C(6)), 5,21 (d, 1H,  $J = 6,5$  Hz, -NH), 4,45-4,35 (m, 1H, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)-), 2,58 (q, 4H,  $J = 7,2$  Hz, -NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,55-2,50 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,75-1,55 (m, 4H, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 1,29 (d, 3H,  $J = 1,3$  Hz, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)-), 1,04 (t, 6H,  $J = 7,2$  Hz, -NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 148,41 (d,  $J = 13,6$  Hz, C(8a)); 147,15 (d,  $J = 258,1$  Hz, C(3)); 145,36 (d,  $J = 2,5$  Hz, C(2)); 133,87 (C(7)); 127,78 (d,  $J = 5,0$  Hz, C(5)); 125,25 (C(8)); 123,08 (C(6)); 121,32 (d,  $J = 4,1$  Hz, C(4a)); 115,90 (d,  $J = 15,4$  Hz,

C(4)); 52,63; 46,73 (d,  $J = 5,4$  Hz, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)-); 45,84; 34,81; 23,15; 20,84; 11,07. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 338,17891 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), izračunato 338,17938 (greška: -1,40 ppm). Mikroanaliza za (C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>ClFN<sub>3</sub> × 1/2H<sub>2</sub>O): izračunato C 62,33; H 7,56; N 12,11; nađeno C 62,28; H 7,69; N 11,94. HPLC čistoća ( $\lambda = 330$  nm) metoda A: RT 8,042 min., površina 96,24%; metoda B: RT 10,764 min., površina 95,45%.

#### *N'*-(7-Hlor-3-fluorhinolin-2-il)-*N,N*-dietilpropan-1,3-diamin (**161**)



Prema opštem postupku za dobijanje amina **158** paladijum katalizovanim aminovanjem hinolina, jedinjenje **161** se dobija iz 2-jod-3-fluor-7-hlorhinolina **157** (70 mg, 0,22 mmol) i 3-dietilamino-1-propilamina (74  $\mu$ L, 0,46 mmol) pomoću Pd(OAc)<sub>2</sub> (2,03 mg, 0,009 mmol), SPhos (7,5 mg, 0,018 mmol) i K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (124 mg, 0,57 mmol). Reakcija je prekinuta posle 19 sati mešanja na 85 °C u inertnoj atmosferi Ar. Proizvod se dobija nakon prečišćavanja višestrukom hromatografijom: "dry-flash" (SiO<sub>2</sub>, gradijent: DCM/(NH<sub>3</sub> zas.) = 95/5→8/2) i "flash" hromatografijom (Biotage SP1: NH kolona, eluent: heksan/EtOAc = 85/15; RP kolona, eluent: MeOH/H<sub>2</sub>O = 8/2) kao bezbojno ulje (51 mg, 72%).

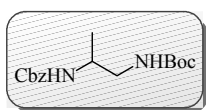
IR (ATR): 3450sl, 3241sr, 2970sr, 2931sr, 2873sl, 2815sr, 1639sr, 1610sl, 1563sl, 1537j, 1497sl, 1459sr, 1416sr, 1378sl, 1338sr, 1292sr, 1256sr, 1193sr, 1146sr, 1124sr, 1098sl, 1070sr, 1032sl, 979sl, 921sl, 885sr, 800sl, 761sl, 739sl, 604sl, 514sl, 476sl cm<sup>-1</sup>.  $\lambda_{\max}(\epsilon) = 343$  (8682), 332 (8760), 242 (35685) nm. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 7,69 (d, 1H,  $J = 2,0$  Hz, H-C(8)), 7,50-7,40 (šs, 1H, -NH), 7,41 (d, 1H,  $J = 8,5$  Hz, H-C(5)), 7,33 (d, 1H,  $J = 11,2$  Hz, H-C(4)), 7,14 (dd, 1H,  $J = 2,0$  Hz,  $J = 8,4$  Hz, H-C(6)), 3,75-3,60 (m, 2H, ArNHCH<sub>2</sub>-), 2,64 (t, 2H,  $J = 6,0$  Hz, -CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,57 (q, 4H,  $J = 7,1$  Hz, -NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,90-1,75 (m, 2H, ArNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 1,07 (t, 6H,  $J = 7,2$  Hz, -NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 149,16 (d,  $J = 14,0$  Hz, C(8a)); 147,58 (d,  $J = 259,0$  Hz, C(3)); 145,54 (d,  $J = 2,6$  Hz, C(2)); 133,76 (d,  $J = 2,2$  Hz, C(7)); 127,77 (d,  $J = 5,0$  Hz, C(5)); 125,03 (C(8)); 122,80 (C(6)); 121,26 (d,  $J = 4,5$  Hz, C(4a)); 115,56 (d,  $J = 15,4$  Hz, C(4)); 53,00; 46,83; 41,57; 25,11; 11,53. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 310,14742 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), izračunato 310,14808 (greška: -2,14

ppm). **Mikroanaliza** za ( $C_{16}H_{21}ClFN_3 \times 1/4H_2O$ ): izračunato C 61,14; H 6,89; N 13,37; nađeno C 61,33; H 6,96; N 13,40.

**HPLC** čistoća ( $\lambda = 330$  nm) metoda A: RT 7,559 min., površina 99,45%; metoda B: RT 8,646 min., površina 96,97%.

Opšti postupak za zaštitu amino-grupe benzil-hlorformijatom

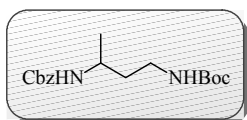
**Benzil-*tert*-butilpropan-1,2-diilbiskarbamat (162e)**



U rastvor mono-Boc-zaštićenog 1,2-propandiamina (3,3 g, 18,94 mmol) u DCM (100 mL) ukapa se benzil-hlorformijat (3,2 mL, 22,72 mmol) i  $Et_3N$  (5,1 mL, 36,93 mmol). Reakciona smeša se meša na sobnoj temperaturi 3 sata. Reakcija se prekida dodatkom vodenog rastvora amonijum-hidroksida. Vodeni sloj se ekstrahuje EtOAc ( $3 \times 75$  mL). Organski slojevi se suše iznad anh.  $Na_2SO_4$ . Nakon ceđenja rastvarač se ukloni uparavanjem pod sniženim pritiskom i sirovi proizvod se prečisti “dry-flash” hromatografijom: ( $SiO_2$ , gradijent: heksan/EtOAc = 9/1  $\rightarrow$  5/5). Proizvod **162e** dobija se u obliku belog amorfnog praha (4,67 g, 80%); **TT** = 85-86 °C.

**IR** (ATR): 3356j, 2981sr, 2932sl, 2880sl, 1688j, 1537j, 1453sl, 1389sl, 1368sl, 1318sr, 1271sr, 1230sr, 1172sr, 1065sr, 998sl, 915sl, 865sl, 779sl, 730sl, 695sl, 666sl  $cm^{-1}$ .  **$^1H$ -NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 7,40-7,28 (m, 5H, -Ph), 5,20-5,00 (m, 3H, - $CH_2Ph$ , -NH), 4,86 (šs, 1H, NH), 3,85-3,70 (m, 1H,  $CbzNHCH(CH_3)-$ ), 3,25-3,10 (m, 2H, - $CH_2NHBoc$ ), 1,42 (s, 9 H, - $NHCOO-C(CH_3)_3$ ), 1,15 (d, 3H,  $J = 6,7$  Hz, - $CH_3$ ).  **$^{13}C$ -NMR** (125 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 156,64; 156,20; 136,51; 128,48; 128,01; 79,54; 66,58; 48,14; 45,78; 28,31; 18,54. **(+)ESI-HRMS** ( $m/z$  (%)): 309,18088 ( $[M+H]^+$ , 100), izračunato 309,18023 (greška: -2,11 ppm).

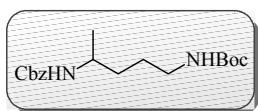
**Benzil-*tert*-butilbutan-1,3-diilbiskarbamat (162f)**



Prema opštem postupku za zaštitu amino-grupe (**162e**), jedinjenje **162f** se dobija iz mono-Boc-zaštićenog 1,3-butandiamina (488 mg, 2,6 mmol) pomoću benzil-hlorformijata (513  $\mu L$ , 5,70 mmol) i  $Et_3N$  (1,08 mL, 7,8 mmol). Proizvod se dobija nakon prečišćavanja “dry-flash” hromatografijom ( $SiO_2$ , gradijent: heksan/EtOAc = 9/1  $\rightarrow$  5/5) kao beli amorfni prah (728 mg, 87%); **TT** = 88-89 °C.

**IR** (ATR): 3354sr, 3040sl, 2976sr, 2938sl, 1745sr, 1688j, 1597sr, 1533j, 1475sr, 1388sl, 1368sl, 1331sl, 1257j, 1173sr, 1113sl, 1080sl, 1006sl, 947sl, 875sl, 814sl, 783sl, 756sr, 697sl, 647sl  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7,40-7,30 (m, 5H, -Ph), 5,09 (s, 3H,  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ , -NH), 4,65 (šs, 1H, -NH), 3,90-3,75 (m, 1H,  $\text{CBzNHCH}(\text{CH}_3)-$ ), 3,40-3,25 (m, 1H,  $-\text{CH}_2\text{NHBoc}$ ), 3,05-2,90 (m, 1H,  $-\text{CH}_2\text{NHBoc}$ ), 1,75-1,60 (m, 1H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHBoc}$ ) 1,55-1,35 (m, 10 H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHBoc}$ ,  $-\text{NHCOO-C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1,18 (d, 3H,  $J = 6,7$  Hz,  $-\text{CH}_3$ ).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 156,17; 156,01; 136,45; 128,52; 128,01; 79,04; 66,64; 44,61; 37,63; 37,15; 28,40; 21,40. **(+)ESI-HRMS** (m/z (%)): 323,19590 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100), izračunato 323,19653 (greška: -1,95 ppm).

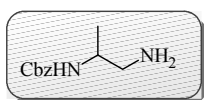
#### Benzil-terc-butilpentan-1,4-diilbiskarbamat (162g)



Prema opštem postupku za zaštitu amino-grupe (**162e**), jedinjenje **162g** se dobija iz mono-Boc-zaštićenog 1,4-pentandiamina (2,02 g, 10 mmol) pomoću benzil-hlorformijata (3,12 ml, 22 mmol) i  $\text{Et}_3\text{N}$  (4,16 mL, 30 mmol). Proizvod se dobija nakon “dry-flash” hromatografije: ( $\text{SiO}_2$ , gradijent: heksan/ $\text{EtOAc} = 9/1 \rightarrow 5/5$ ) kao bezbojno viskozno ulje (2,3 g, 68%).

**IR** (ATR): 3320j, 2975sr, 2942sr, 2868sl, 1684j, 1541j, 1454sr, 1368sl, 1341sl, 1277j, 1257j, 1170sr, 1108sl, 1085sl, 993sl, 859sl, 754sl, 730sl, 695sl  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7,35-7,20 (m, 5H, -Ph), 5,01 (s, 1H,  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4,51 (šs, 1H, -NH), 3,70-3,55 (m, 1H,  $\text{CBzNHCH}(\text{CH}_3)-$ ), 3,10-2,90 (m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{NHBoc}$ ), 1,50-1,30 (m, 13H,  $\text{CBzNHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ ,  $\text{CBzNHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{NHCOO-C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1,07 (d, 3H,  $J = 6,4$  Hz,  $-\text{CH}_3$ ).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 155,98; 155,72; 136,59; 128,50; 128,07; 126,96; 66,52; 46,92; 40,37; 34,32; 28,39; 26,68; 21,24. **(+)ESI-HRMS** (m/z (%)): 337,21241 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100), izračunato 337,21218 (greška: +0,68 ppm).

#### Benzil-(2-amino-1-metiletil)karbamat (163e)

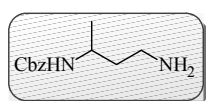


Prema opštem postupku za deprotekciju Boc zaštitne grupe (**98a**), jedinjenje **163e** se dobija iz **162e** (1,8 g, 5,82 mmol). Proizvod se izoluje “dry-flash” hromatografijom: ( $\text{SiO}_2$ , gradijent:  $\text{DCM}/(\text{NH}_3 \text{ zas.}) = 95/5 \rightarrow 8/2$ ) kao bezbojno ulje (1,1 g, 91%).

**IR** (ATR): 3312sr, 3033sl, 2968sr, 1703j, 1534j, 1454sr, 1377sl, 1337sl, 1253j, 1095sr, 1049sr, 914sl, 747sr, 699sr  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7,45-7,25 (m, 5H, -

*Ph*), 5,20-5,05 (m, 2H,  $-CH_2Ph$ ), 4,97 (šs, 1H,  $-NH$ ), 3,80-3,65 (m, 1H,  $CBzNHCH(CH_3)-$ ), 2,80-2,70 (m, 1H,  $-CH_2NH_2$ ), 2,70-2,60 (m, 1H,  $-CH_2NH_2$ ), 1,28 (s, 2 H,  $-NH_2$ ), 1,13 (d, 3H,  $J = 6,9$  Hz,  $-CH_3$ ).  $^{13}C-NMR$  (125 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 156,12; 136,56; 128,48; 128,04; 66,54; 49,13; 47,26; 18,40. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 209,12811 ( $[M+H]^+$ , 100), izračunato 209,12845 (greška: -1,63 ppm).

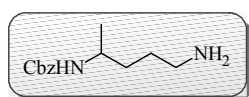
#### Benzil-(3-amino-1-metilpropil)karbamat (163f)



Prema opštem postupku za deprotekciju Boc zaštitne grupe (**98a**), jedinjenje **163f** se dobija iz **162f** (6,6 g, 20,6 mmol). Proizvod se izoluje nakon "dry-flash" hromatografije ( $SiO_2$ , gradijent: DCM/ $(NH_3$  zas.) = 95/5 $\rightarrow$ 8/2) kao bezbojna pena (4,4 g, 96%) koja omekšava na 88-90 °C.

IR (ATR): 3329sr, 3034sl, 2967sr, 2936sr, 1537j, 1454sr, 1338sl, 1260j, 1098sr, 1056sr, 910sl, 744sl, 698sl  $cm^{-1}$ .  $^1H-NMR$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 7,40-7,25 (m, 5H,  $-Ph$ ), 5,15-5,05 (m, 3H,  $-CH_2Ph$ ,  $-NH$ ), 3,95-3,80 (m, 1H,  $CBzNHCH(CH_3)-$ ), 2,85-2,70 (m, 2H,  $-CH_2NH_2$ ), 1,65-1,55 (m, 1H,  $-CH_2CH_2NH_2$ ), 1,55-1,45 (m, 1H,  $-CH_2CH_2NH_2$ ), 1,26 (s, 2H,  $-NH_2$ ), 1,17 (d, 3H,  $J = 6,6$  Hz,  $-CH_3$ ).  $^{13}C-NMR$  (125 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 155,95; 136,65; 128,46; 128,01; 66,44; 45,14; 40,39; 38,70; 21,33. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 223,14348 ( $[M+H]^+$ , 100), izračunato 223,14410 (greška: -2,82 ppm).

#### Benzil-(4-amino-1-metilbutil)karbamat (163g)

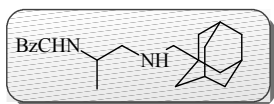


Prema opštem postupku za deprotekciju Boc zaštitne grupe (**98a**), jedinjenje **163g** se dobija iz **162g** (2,2 g, 6,5 mmol). Proizvod se izoluje nakon "dry-flash" hromatografije ( $SiO_2$ , gradijent: DCM/ $(NH_3$  zas.) = 95/5 $\rightarrow$ 8/2) kao bezbojno viskozno ulje (1,2 g, 78%).

IR (ATR): 3335j, 3058sl, 3035sl, 2986sl, 2934sr, 2164sl, 1690j, 1566sr, 1537j, 1463sr, 1426sl, 1386sl, 1326sr, 1261j, 1120sl, 1076sr, 1024sl, 970sl, 912sl, 876sl, 844sl, 822sl, 781sl, 751sl, 732sl, 698sl, 643sl  $cm^{-1}$ .  $^1H-NMR$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 7,45-7,20 (m, 5H,  $-Ph$ ), 5,08 (s, 1H,  $-CH_2Ph$ ), 4,72 (šs, 1H,  $-NH$ ), 3,80-3,65 (m, 1H,  $CBzNHCH(CH_3)-$ ), 2,80-2,60 (m, 2H,  $-CH_2NH_2$ ), 1,60-1,35 (m, 6H,  $-NH_2$ ,  $CBzNHCH(CH_3)CH_2-$ ,  $CBzNHCH(CH_3)CH_2CH_2-$ ), 1,15 (d, 3H,  $J = 6,7$  Hz,  $-CH_3$ ).  $^{13}C-NMR$  (125 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 155,78; 136,65; 128,49; 128,05; 66,47; 46,97; 41,92;

34,42; 29,88; 21,18. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 237,15860 ( $[M+H]^+$ , 100), izračunato 237,15975 (greška: -4,87 ppm).

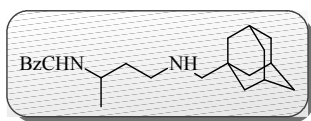
#### Benzil-{2-[(1-adamantilmetil)amino]-1-metiletil}karbamat (164e)



Prema opštem postupku za dobijanje amina **110a** reduktivnim aminovanjem, jedinjenje **164e** se dobija iz mono-Cbz-zaštićenog diamina **163e** (2,8 g, 13,4 mmol) i adamantan-1-karbaldehida (2 g, 12,18 mmol), pomoću  $Ti(O^iPr)_4$  (5,4 mL, 18,12 mmol) i  $NaBH_4$  (685 mg, 18,12 mmol). Proizvod se izoluje nakon “dry-flash” hromatografije: ( $SiO_2$ , gradijent: DCM/ $NH_3$  zas.) = 9/1→7/3) kao bezbojno viskozno ulje (4,1 g, 95%).

**IR** (ATR): 3332sr, 3089sl, 3063sl, 3033sl, 2965sl, 2901j, 2845j, 2676sl, 1703j, 1532sr, 1501sr, 1452sr, 1403sl, 1372sl, 1341sl, 1311sl, 1241sr, 1156sl, 1069sr, 1026sl, 774sl, 737sl, 698sl, 646sl, 604sl  $cm^{-1}$ .  **$^1H$ -NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 7,40-7,25 (m, 5H, -Ph), 5,15-5,05 (m, 3H,  $-CH_2Ph$ , -NH), 3,85-3,70 (m, 1H,  $CBzNHCH(CH_3)-$ ), 2,65-2,55 (m, 2H,  $-CH_2NHCH_2Ad$ ), 2,30-2,15 (m, 2H,  $-CH_2Ad$ ), 1,95 (s, 3H, Ad), 1,75-1,55 (m, 6H, Ad), 1,54-1,40 (m, 6H, Ad), 1,15 (d, 3H,  $J = 6,6$  Hz,  $-CH_3$ ).  **$^{13}C$ -NMR** (125 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 156,15; 136,76; 128,48; 128,00; 66,43; 62,68; 55,63; 46,52; 40,80; 37,22; 35,56; 28,45; 19,13. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 357,25278 ( $[M+H]^+$ , 100), izračunato 357,25365 (greška: -2,44 ppm).

#### Benzil-{3-[(1-adamantilmetil)amino]-1-metilpropil}karbamat (164f)

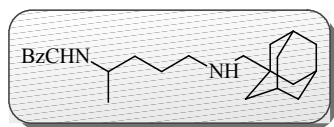


Prema opštem postupku za dobijanje amina **110a** reduktivnim aminovanjem, jedinjenje **164f** se dobija iz mono-Cbz-zaštićenog diamina **163f** (1,54 g, 6,9 mmol) i adamantan-1-karbaldehida (948 mg, 5,8 mmol) pomoću  $Ti(O^iPr)_4$  (2,6 mL, 8,66 mmol) i  $NaBH_4$  (685 mg, 18,12 mmol). Proizvod se izoluje nakon “dry-flash” hromatografije ( $SiO_2$ , gradijent: DCM/ $NH_3$  zas.) = 9/1→7/3) kao bezbojno viskozno ulje (1,5 g, 73%).

**IR** (ATR): 3319sl, 3063sl, 3032sl, 2901j, 2845j, 2677sl, 1707j, 1528sr, 1451sr, 1375sl, 1343sl, 1254sr, 1154sl, 1088sr, 1030sl, 979sl, 775sl, 736sl, 697sl  $cm^{-1}$ .  **$^1H$ -NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 7,40-7,25 (m, 5H, -Ph), 6,44 (šs, 1H, -NH), 5,15-5,00 (m, 2H,  $-CH_2Ph$ ), 3,90-3,75 (m, 1H,  $CBzNHCH(CH_3)-$ ), 2,80-2,70 (m, 1H,  $-CH_2NHCH_2Ad$ ), 2,70-2,60 (m, 1H,  $-CH_2NHCH_2Ad$ ), 2,23 (ABq,  $H_A$ ,  $J = 11,3$  Hz,  $-CH_2Ad$ ), 2,20 (ABq,

$H_B$ ,  $J = 11,3$  Hz,  $-CH_2Ad$ ), 1,92 (s, 3H, Ad), 1,80-1,55 (m, 7H,  $-CH_2CH_2NHCH_2Ad$ , Ad), 1,55-1,40 (m, 7H,  $-CH_2CH_2NHCH_2Ad$ , Ad), 1,19 (d, 3H,  $J = 6,4$  Hz,  $-CH_3$ ).  $^{13}C$ -NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 156,06; 136,90; 128,37; 127,81; 66,20; 62,90; 47,23; 46,56; 40,88; 37,16; 35,36; 33,25; 28,41; 20,82. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 371,26950 ( $[M+H]^+$ , 100), izračunato 371,26930 (greška: +0,52 ppm).

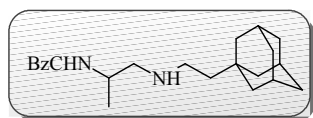
#### Benzil-4-[(1-adamantilmetil)amino]-1-metilbutil}karbamat (164g)



Prema opštem postupku za dobijanje amina **110a** reduktivnim aminovanjem, jedinjenje **164g** se dobija iz mono-Cbz-zaštićenog diamina **163g** (1,28 g, 5,42 mmol) i adamantan-1-karbaldehida (780 mg, 4,75 mmol) pomoću  $Ti(O^iPr)_4$  (2,1 mL, 7,12 mmol) i  $NaBH_4$  (269 mg, 7,12 mmol). Proizvod se izoluje nakon “dry-flash” hromatografije ( $SiO_2$ , gradijent: DCM/ $NH_3$  zas.) = 9/1→7/3) kao bezbojno ulje (1,26 g, 69%).

IR (ATR): 3320sl, 3033sl, 2902j, 2846j, 1703j, 1533sr, 1452sr, 1342sl, 1252sr, 1090sr, 911sl, 733sr, 697sl  $cm^{-1}$ .  $^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 7,40-7,20 (m, 5H,  $-Ph$ ), 5,15-5,00 (m, 3H,  $-CH_2Ph$ ,  $-NH$ ), 3,80-3,60 (m, 1H,  $CBzNHCH(CH_3)-$ ), 2,65-2,50 (m, 2H,  $-CH_2NHCH_2Ad$ ), 2,21 (s, 2H,  $-CH_2Ad$ ), 1,94 (s, 3H, Ad), 1,78-1,58 (m, 6H, Ad), 1,58-1,40 (m, 10H,  $CBzNHCH(CH_3)CH_2-$ ,  $CBzNHCH(CH_3)CH_2CH_2-$ , Ad), 1,14 (d, 3H,  $J = 6,4$  Hz,  $-CH_3$ ).  $^{13}C$ -NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 155,84; 136,72; 128,44; 128,06; 127,96; 66,38; 62,87; 50,58; 47,02; 40,89; 37,18; 34,54; 33,28; 28,43; 26,09; 21,12. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 385,28474 ( $[M+H]^+$ , 100), izračunato 385,28495 (greška: -0,56 ppm).

#### Benzil-(2-{[2-(1-adamantil)etil]amino}-1-metiletil)karbamat (165e)

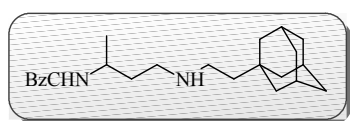


Prema opštem postupku za dobijanje amina **110a**, jedinjenje **165e** se dobija iz mono-Cbz-zaštićenog diamina **165e** (1,20 g, 5,76 mmol) i adamantil-1-acetaldehida (890 mg, 5,00 mmol) pomoću  $Ti(O^iPr)_4$  (2,6 mL, 8,64 mmol) i  $NaBH_4$  (327 mg, 8,64 mmol). Proizvod se izoluje nakon “dry-flash” hromatografije ( $SiO_2$ , gradijent: DCM/ $NH_3$  zas.) = 9/1→7/3) kao bezbojno viskozno ulje (1,38 g, 55%).

IR (ATR): 3325sr, 2903j, 2846j, 1716j, 1535sr, 1453sr, 1348sl, 1254sr, 1084sl, 736sl, 692sl  $cm^{-1}$ .  $^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 7,40-7,25 (m, 5H,  $-Ph$ ), 5,22-5,05 (m, 3H, -

NH,  $-CH_2Ph$ ), 3,90-3,75 (m, 1H,  $CbzNHCH(CH_3)-$ ), 2,70-2,64 (m, 2H,  $-CH_2NHCH_2CH_2Ad$ ), 2,64-2,50 (m, 2H,  $-CH_2CH_2Ad$ ), 1,93 (s, 3H, Ad), 1,75-1,55 (m, 6H, Ad), 1,53-1,42 (m, 6H, Ad), 1,30-1,20 (m, 2H,  $-CH_2Ad$ ), 1,16 (d, 3H,  $J = 6,4$  Hz,  $-CH_3$ ).  $^{13}C-NMR$  (125 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 156,08; 136,62; 128,46; 128,00; 66,49; 54,80; 46,55; 44,39; 44,20; 42,58; 37,09; 31,81; 28,62; 19,09. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 371,26930 ( $[M+H]^+$ , 100), izračunato 371,26897 (greška: -0,91 ppm).

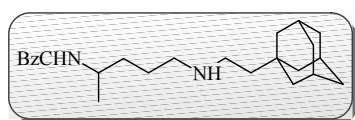
#### Benzil-(3-{[2-(1-adamantil)etil]amino}-1-metilpropil)karbamat (165f)



Prema opštem postupku za dobijanje amina **110a**, jedinjenje **165f** se dobija iz mono-Cbz-zaštićenog diamina **163f** (1,47 g, 6,63 mmol) i adamantil-1-acetaldehida (1,07 mg, 6,05 mmol) pomoću  $Ti(O^iPr)_4$  (2,7 mL, 9,03 mmol) i  $NaBH_4$  (343 mg, 9,03 mmol). Prizvod je izolovan nakon “dry-flash” hromatografije ( $SiO_2$ , gradijent: DCM/( $NH_3$  zas.) = 9/1 $\rightarrow$ 7/3) kao bezbojno viskozno ulje (1,7 g, 74%).

IR (ATR): 3181sl, 2964sl, 2902j, 2846j, 1712j, 1559sr, 1449sr, 1370sl, 1260sr, 1095sr, 1055sl, 1024sl, 839sl, 768sl, 737sl, 695sl  $cm^{-1}$ .  $^1H-NMR$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 7,45-7,25 (m, 5H,  $-Ph$ ), 5,46 (šs, 1H,  $-NH$ ), 5,15-5,05 (m, 2H,  $-CH_2Ph$ ), 3,90-3,75 (m, 1H,  $CbzNHCH(CH_3)-$ ), 2,76-2,67 (m, 1H,  $-CH_2NHCH_2CH_2Ad$ ), 2,67-2,60 (m, 1H,  $-CH_2NHCH_2CH_2Ad$ ), 2,60-2,50 (m, 2H,  $NHCH_2CH_2Ad$ ), 1,93 (s, 3H, Ad), 1,75-1,57 (m, 6H, Ad), 1,58-1,30 (m, 8H,  $CbzNHCH(CH_3)CH_2$ , Ad), 1,30-1,20 (m, 2H,  $-CH_2Ad$ ), 1,18 (d, 3H,  $J = 6,6$  Hz,  $-CH_3$ ).  $^{13}C-NMR$  (125 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 155,94; 136,77; 128,43; 127,93; 66,32; 46,62; 45,96; 44,65; 44,28; 42,59; 37,11; 36,67; 31,80; 28,64; 21,20. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 385,28474 ( $[M+H]^+$ , 100), izračunato 385,28495 (greška: -0,56 ppm).

#### Benzil-(4-{[2-(1-adamantil)etil]amino}-1-metilbutil)karbamat (165g)



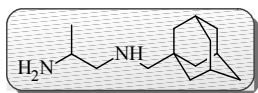
Prema opštem postupku za dobijanje amina **110a**, jedinjenje **165g** se dobija iz mono-Cbz-zaštićenog diamina **163g** (1,58 g, 6,68 mmol) i adamantil-1-acetaldehida (993 mg, 5,57 mmol) pomoću  $Ti(O^iPr)_4$  (2,5 mL, 8,35 mmol) i  $NaBH_4$  (316 mg, 8,35 mmol). Proizvod se izoluje nakon “dry-flash” hromatografije ( $SiO_2$ , gradijent: DCM/( $NH_3$  zas.) = 9/1 $\rightarrow$ 7/3) kao bezbojno viskozno ulje (1,7 g, 77%).



**IR** (ATR): 3312sl, 3031sl, 2898j, 2844j, 1696j, 1530j, 1449j, 1376sl, 1344sl, 1249j, 1182j, 1087sr, 1063sr, 1028sl, 813sl, 774sl, 735sr, 696j, 679sl, 621sl, 596sl, 541sl, 532sl, 525sl  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7,45-7,20 (m, 5H, -Ph), 5,20-5,05 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5,00 (šs, 1H, -NH), 3,80-3,65 (m, 1H,  $\text{CBzNHCH}(\text{CH}_3)-$ ), 2,65-2,50 (m, 4H,  $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{Ad}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ad}$ ), 1,92 (s, 3H, Ad), 1,75-1,65 (m, 7H, Ad, -NH), 1,55-1,40 (m, 10H,  $\text{CBzNHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ ,  $\text{CBzNHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ , Ad), 1,35-1,20 (m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ad}$ ), 1,14 (d, 3H,  $J = 6,7$  Hz,  $-\text{CH}_3$ ).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 136,69; 128,46; 127,99; 66,40; 49,78; 46,92; 44,44; 44,22; 42,58; 37,12; 34,77; 31,81; 28,64; 26,19; 21,09. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 399,29961 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100), izračunato 399,30060 (greška: -2,49 ppm).

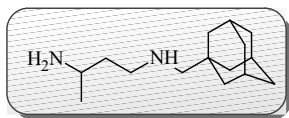
Opšti postupak za deprotekciju Cbz zaštitne grupe

**$N^1$ -(1-Adamantilmetil)propan-1,2-diamin (166e)**



U rastvor Cbz-zaštićenog amina **164e** (1,5 g, 4,2 mmol) u MeOH (80 mL) doda se 10% Pd(C) (150 mg, 10% mw). Reakciona smesa se meša u Parr-ovoj boci u atmosferi  $\text{H}_2$  na pritisku od 25 psi, tokom 4 sata na sobnoj temperaturi. Po završetku hidrogenizacije reakciona smesa se procedi i filtrat koncentruje destilacijom pod snizanim pritiskom. Amin **166e** se izoluje nakon “dry-flash” hromatografije ( $\text{SiO}_2$ , gradijent: EtOAc/[MeOH/( $\text{NH}_3$  zas.)] = 9/1] = 9/1 $\rightarrow$ 8/2) kao bezbojno ulje (823 mg, 88%).

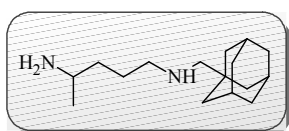
**IR** (ATR): 3346sl, 2901j, 2845j, 2676sl, 1583sl, 1451sr, 1368sl, 1345sl, 1312sl, 1153sl, 1100sl, 1052sl, 883sl, 829sl, 768sl  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3,05-2,90 (m, 1H,  $\text{NH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ), 2,65-2,50 (m, 1H,  $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{Ad}$ ) 2,40-2,15 (m, 3H,  $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{Ad}$ ,  $-\text{CH}_2\text{Ad}$ ), 1,96 (s, 3H, Ad), 1,75-1,60 (m, 8H,  $-\text{NH}_2$ , Ad), 1,55-1,45 (m, 6H, Ad), 1,05 (d, 3H,  $J = 6,2$  Hz,  $-\text{CH}_3$ ).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 62,79; 59,06; 46,25; 40,86; 37,22; 33,49; 28,44; 21,71. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 223,21688 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100), izračunato 223,21596 (greška: -4,11 ppm).

***N*<sup>1</sup>-(1-Adamantilmetil)butan-1,3-diamin (166f)**

Prema opštem postupku za deprotekciju CBz zaštitne grupe (**166e**), jedinjenje **166f** se dobija hidrogenizacijom zaštićenog amina **164f** (1,4 g, 3,9 mmol) u prisustvu 10% Pd(C) (140 mg).

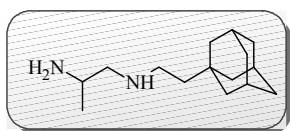
Proizvod se izoluje nakon “dry-flash” hromatografije (SiO<sub>2</sub>, gradijent: EtOAc/[MeOH/(NH<sub>3</sub> zas.) = 9/1] = 9/1 → 8/2) kao bela amorfna supstanca (724 mg, 78%); **TT**: 108-110 °C.

**IR** (ATR): 3284sl, 2902j, 2845j, 2659sl, 2574sl, 1663sl, 1633sl, 1520sr, 1470sr, 1452sl, 1425sl, 1405sr, 1366sl, 1344sl, 1311sr, 1268sl, 1152sl, 1101sl, 1033sl, 948sl, 878sl, 810sl, 764sl, 641sl, 593sl cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 3,05-2,95 (m, 1H, NH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-), 2,75-2,60 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>Ad), 2,25 (ABq, *H<sub>A</sub>*, *J* = 11,4 Hz, -CH<sub>2</sub>Ad), 2,23 (ABq, *H<sub>B</sub>*, *J* = 11,4 Hz, -CH<sub>2</sub>Ad), 1,96 (s, 3H, Ad), 1,75-1,60 (m, 6H, Ad), 1,60-1,40 (m, 10H, NH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, -NH<sub>2</sub>, Ad), 1,08 (d, 3H, *J* = 6,4 Hz, -CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 63,18; 48,77; 46,07; 40,95; 39,70; 37,23; 33,32; 28,47; 24,48. **(+)ESI-HRMS** (*m/z* (%)): 237,23236 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), izračunato 237,23253 (greška: -0,71 ppm).

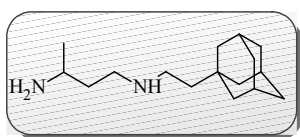
***N*<sup>1</sup>-(1-Adamantilmetil)pentan-1,4-diamin (166g)**

Prema opštem postupku za deprotekciju CBz zaštitne grupe (**166e**), jedinjenje **166g** se dobija hidrogenizacijom zaštićenog amina **164g** (650 mg, 1,69 mmol) u prisustvu 10% Pd(C) (65

mg). Proizvod se izoluje nakon “dry-flash” hromatografije (SiO<sub>2</sub>, gradijent: DCM/(NH<sub>3</sub> zas.) = 95/5 → 8/2) kao bezbojno viskozno ulje (389 mg, 92%). **IR** (ATR): 2902j, 2846j, 1582sl, 1452sr, 1367sl, 1315sl, 1154sl, 1118sl, 810sl, 753sr cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 2,95-2,80 (m, 1H, NH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-), 2,65-2,50 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>Ad), 2,24 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>Ad), 1,96 (s, 3H, Ad), 1,75-1,60 (m, 6H, Ad), 1,60-1,40 (m, 8H, NH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, Ad), 1,40-1,25 (m, 2H, NH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-), 1,07 (d, 3H, *J* = 6,4 Hz, -CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 62,95; 51,11; 46,92; 40,95; 37,86; 37,21; 33,31; 28,46; 26,82; 24,00. **(+)ESI-HRMS** (*m/z* (%)): 251,24854 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), izračunato 251,24818 (greška: +1,45 ppm).

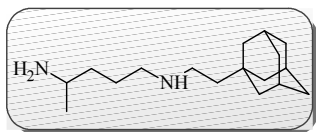
**$N^1$ -[2-(1-Adamantil)etil]propan-1,2-diamin (167e)**

Prema opštem postupku za deprotekciju CBz zaštitne grupe (**166e**), jedinjenje **167e** se dobija hidrogenizacijom zaštićenog amina **165e** (1,15 g, 3,1 mmol) u prisustvu 10% Pd(C) (115 mg). Proizvod je izolovan nakon “dry-flash” hromatografije (SiO<sub>2</sub>, gradijent: DCM/(NH<sub>3</sub> zas.) = 95/5→8/2) kao bezbojno viskozno ulje (594 mg, 81%). **IR** (ATR): 3286sl, 2902j, 2845j, 1575sl, 1450sr, 1374sl, 1318sl, 1105sl, 814sl cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 3,00-2,90 (m, 1H, NH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-), 2,70-2,50 (m, 3H, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 2,45-2,30 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 1,93 (s, 3H, Ad), 1,80-1,60 (m, 6H, Ad), 1,60-1,40 (m, 8H, -NH<sub>2</sub>, Ad), 1,35-1,20 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>Ad), 1,06 (d, 3H, *J* = 6,3 Hz, -CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 58,56; 46,56; 44,68; 44,38; 42,64; 37,14; 31,84; 28,66; 22,12. (+)**ESI-HRMS** (*m/z* (%)): 237,23155 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), izračunato 237,23253 (greška: -4,09 ppm).

 **$N^1$ -[2-(1-Adamantil)etil]butan-1,3-diamin (167f)**

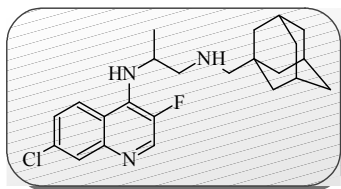
Prema opštem postupku za deprotekciju CBz zaštitne grupe (**166e**), jedinjenje **167f** se dobija hidrogenizacijom zaštićenog amina **165f** (1,3 g, 3,4 mmol) u prisustvu 10% Pd(C) (130 mg). Proizvod se izoluje nakon “dry-flash” hromatografije (SiO<sub>2</sub>, gradijent: DCM/(NH<sub>3</sub> zas.) = 95/5→8/2) kao bezbojna pena (728 mg, 86%); **TT** = 55-57 °C.

**IR** (ATR): 3334sr, 3307sr, 3275sr, 3190sr, 2966sl, 2902j, 2845j, 2657sl, 1609sl, 1449sr, 1385sl, 1343sl, 1316sl, 1155sl, 1119sr, 1021sl, 985sl, 945sl, 878sl, 812sl, 775sl, 687sl, 477sl, 440sl cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 3,05-2,90 (m, 1H, NH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-), 2,70-2,64 (m, 2H, NH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 2,63-2,55 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 1,93 (m, 3H, Ad), 1,75-1,60 (m, 6H, Ad), 1,60-1,40 (m, 8H, NH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, Ad), 1,40-1,30 (m, 2H -NH<sub>2</sub>), 1,30-1,20 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>Ad), 1,08 (d, 3H, *J* = 6,2 Hz, -CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 47,73; 45,71; 44,76; 44,47; 42,63; 40,21; 37,14; 31,83; 28,65; 24,50. (+)**ESI-HRMS** (*m/z* (%)): 251,24756 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), izračunato 251,24818 (greška: -2,46 ppm).

***N*<sup>1</sup>-[2-(1-Adamantil)etil]pentan-1,4-diamin (167g)**

Prema opštem postupku za deprotekciju CBz zaštitne grupe (**166e**), jedinjenje **167g** se dobija hidrogenizacijom zaštićenog amina **165g** (1,2 g, 3,0 mmol) u prisustvu 10% Pd(C) (120 mg). Proizvod se izoluje nakon “dry-flash” hromatografije (SiO<sub>2</sub>, gradijent: DCM/(NH<sub>3</sub> zas.) = 95/5→8/2) kao bezbojna pena (669 mg, 84%); TT: 80-81 °C.

**IR** (ATR): 3280sl, 2902j, 2845j, 2675sl, 1639sl, 1572sl, 1450sr, 1374sl, 1316sl, 1295sl, 1118sl, 815sl, 744sl cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 2,95-2,85 (m, 1H, NH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-), 2,70-2,60 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 1,93 (m, 3H, Ad), 1,75-1,60 (m, 6H, Ad), 1,60-1,30 (m, 10H, NH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, NH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, Ad), 1,30-1,20 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 1,15 (d, 3H, *J* = 6,7 Hz, -CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 50,31; 46,88; 44,73; 44,30; 42,64; 37,94; 37,15; 31,84; 28,67; 27,10; 24,01. **(+)ESI-HRMS** (*m/z* (%)): 265,26374 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), izračunato 265,26383 (greška: -0,33 ppm).

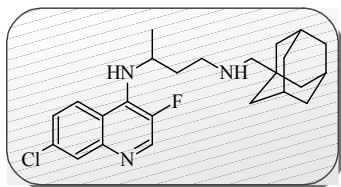
***N*<sup>1</sup>-(1-Adamantilmetil)-*N*<sup>2</sup>-(7-hlor-3-fluorhinolin-4-il)propan-1,2-diamin (168e)**

U mikrotalasnoj kivetici pomešaju se 3-fluoro-4-jod-7-hlorhinolin **153** (148 mg, 0,48 mmol) i amin **166e** (120 mg, 0,51 mmol) u PrOH. Rastvor se deaerise, kiveta se ispuni argonom i izloži dejstvu mikrotalasa u *Biotage Initiator 2.5* uređaju tokom 4 sata na 180 °C. Jedinjenje **168e** se izoluje nakon višestruke hromatografije: “dry-flash” (SiO<sub>2</sub> eluent: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub> zas.) = 95/5) i ”flash“ hromatografije (Biotage SP1 NH kolonan, eluent: heksan/EtOAc = 7/3 i RP kolona, eluent: MeOH/H<sub>2</sub>O = 85/15 ) kao bezbojna pena (13 mg, 6,7%).

**IR** (ATR): 3331sr, 3070sl, 2903j, 2846j, 2675sl, 1736sl, 1598j, 1572j, 1521sr, 1477sl, 1449sr, 1417sr, 1380sr, 1344sr, 1315sl, 1260sr, 1192sl, 1146sl, 1078sr, 1001sl, 927sr, 901sl, 879sl, 811sr, 761sr, 738sl, 539sl cm<sup>-1</sup>. λ<sub>max</sub>(ε) = 334 (7180) nm. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 8,51 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz, H-C(2)), 7,95 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz, H-C(8)), 7,79 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz, H-C(5)), 7,38 (dd, 1H, *J* = 2,0 Hz, *J* = 9,0 Hz, H-C(6)), 5,83 (d, 1H, *J* = 6,5 Hz, -NH), 4,25-4,05 (m, 1H, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)-), 2,90-2,75 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>Ad), 2,39 (ABq, *H*<sub>A</sub>, *J* = 11,5 Hz, -CH<sub>2</sub>Ad), 2,26 (ABq, *H*<sub>B</sub>, *J* = 11,5 Hz, -CH<sub>2</sub>Ad), 1,99 (s, 3H, Ad), 1,80-1,60 (m, 6H, Ad), 1,60-1,50 (m, 7H, Ad, -NH), 1,28 (d,

3H,  $J = 6,5$  Hz,  $-\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 146,62 (C(8a)); 143,46 (d,  $J = 239,0$  Hz, C(3)); 142,40 (d,  $J = 27,1$  Hz, C(2)); 135,93 (d,  $J = 5,9$  Hz, C(4)); 133,92 (d,  $J = 2,3$  Hz, C(7)); 128,88 (C(8)); 125,88 (C(6)); 121,95 (d,  $J = 5,4$  Hz, C(5)); 119,71 (d,  $J = 5,4$  Hz, C(4a)); 62,98; 55,68; 49,81 (d,  $J = 7,7$  Hz,  $\text{ArNHCH}(\text{CH}_3)-$ ); 40,94; 37,21; 33,72; 28,43; 20,15 (d,  $J = 3,6$  Hz,  $\text{ArNHCH}(\text{CH}_3)-$ ). (+)ESI-HRMS ( $m/z$  (%)): 402,21082 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100), izračunato 402,21068 (greška: +0,35 ppm). Mikroanaliza za ( $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{ClFN}_3$ ): izračunato C 68,73; H 7,27; N 10,45; nađeno C 68,39; H 7,23; N 10,44. HPLC čistoća ( $\lambda = 330$  nm) metoda A: RT 8,000 min., površina 97,70%; metoda B: RT 10,703 min., površina 95,13%.

#### $N^1$ -(1-Adamantilmetil)- $N^3$ -(7-hlor-3-fluorhinolin-4-il)butan-1,3-diamin (168f)



Prema opštem postupku za dobijanje amina **158** paladijum katalizovanim aminovanjem hinolina, jedinjenje **168f** se dobija iz 3-fluor-4-jod-3-hlorhinolina **156** (159,64 mg, 0,52 mmol) i amina **166f** (135 mg, 0,57 mmol) pomoću  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (5,2 mg, 0,023 mmol), SPhos (18,88 mg, 0,046 mmol) i  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (303 mg, 1,43 mmol). Reakcija je prekinuta posle 24 sati mešanja na  $85^\circ\text{C}$ . Proizvod **168f** se dobija nakon prečišćavanja višestrukom hromatografijom: “dry-flash” ( $\text{SiO}_2$ , gradijent:  $\text{DCM}/(\text{NH}_3 \text{ zas.}) = 95/5 \rightarrow 8/2$ ) i “flash” hromatografijom (Biotage SP1: NH kolona, eluent: heksan/EtOAc = 7/3; RP kolona, eluent: MeOH/ $\text{H}_2\text{O} = 8/2$ ) kao bezbojna pena (101,7 mg, 47%).

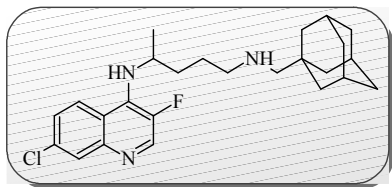
IR (ATR): 3280sr, 3070sl, 2902j, 2846j, 2674sl, 1596j, 1572j, 1540sr, 1486sl, 1450sr, 1422sr, 1380sr, 1346sr, 1295sl, 1262sr, 1191sr, 1148sr, 1115sr, 1078sr, 983sl, 927sr, 902sl, 879sr, 813sr, 761sl, 737sr, 656sl, 539sl, 426sl  $\text{cm}^{-1}$ .  $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 250$  (15462), 337 (9685) nm.  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 8,48 (d, 1H,  $J = 5,8$  Hz, H-C(2)), 7,92 (d, 1H,  $J = 1,6$  Hz, H-C(8)), 7,86 (d, 1H,  $J = 9,0$  Hz, H-C(5)), 7,35-7,20 (m, 1H, H-C(6)), 6,63 (d, 1H,  $J = 4,6$  Hz,  $-\text{NH}$ ), 4,40-4,25 (m, 1H,  $\text{ArNHCH}(\text{CH}_3)-$ ), 3,00-2,85 (m, 1H,  $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{Ad}$ ), 2,85-2,70 (m, 1H,  $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{Ad}$ ), 2,30 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{Ad}$ ), 2,05-1,90 (m, 4H, Ad,  $\text{ArNHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ ), 1,90-1,60 (m, 8H,  $\text{ArNHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ , Ad,  $-\text{NH}$ ), 1,60-1,50 (m, 6H, Ad), 1,30 (d, 3H,  $J = 6,2$  Hz,  $-\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 146,60 (C(8a)); 143,19 (d,  $J = 240,0$  Hz, C(3)); 142,46 (d,  $J = 27,5$  Hz, C(2)); 136,12 (d,  $J = 5,4$  Hz, C(4)); 133,76 (d,  $J = 7,2$  Hz, C(7)); 128,63 (C(8)); 125,37 (C(6)); 122,94

(d,  $J = 5,0$  Hz, C(5)); 119,64 (d,  $J = 6,2$  Hz, C(4a)); 50,58 (d,  $J = 8,6$  Hz, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)-); 47,52; 41,05; 37,08; 35,75; 33,30; 28,36; 21,60. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 416,22602 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), izračunato 416,22633 (greška: -0,75 ppm).

**Mikroanaliza** za (C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>ClFN<sub>3</sub> × 2/3H<sub>2</sub>O): izračunato C 67,35; H 7,61; N 9,82; nađeno C 67,17; H 7,47; N 9,74.

**HPLC** čistoća ( $\lambda = 330$  nm) metoda A: RT 8,589 min., površina 97,89%; metoda B: RT 11,009 min., površina 97,73%.

#### **N<sup>1</sup>-(1-Adamantilmetil)-N<sup>4</sup>-(7-hlor-3-fluorhinolin-4-il)pentan-1,4-diamin (168g)**



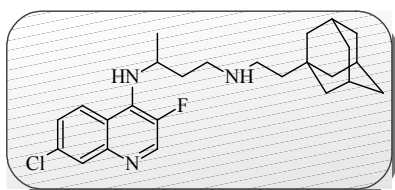
Prema opštem postupku za dobijanje amina **158** paladijum katalizovanim aminovanjem hinolina, jedinjenje **168g** dobija se iz 3-fluor-4-jod-3-hlorhinolina **156** (105 mg, 0,34 mmol) i amina **166g** (94 mg, 0,38 mmol) pomoću Pd(OAc)<sub>2</sub> (3,0 mg, 0,014 mmol), DPEphos (14,65 mg, 0,027 mmol) i K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (180 mg, 0,85 mmol). Reakcija je prekinuta posle 17 sati mešanja na 85 °C u inertnoj atmosferi Ar. Proizvod se dobija nakon prečišćavanja višestrukom hromatografijom: “dry-flash” (SiO<sub>2</sub>, gradijent: DCM/(NH<sub>3</sub> zas.) = 95/5 → 7/3) i “flash” hromatografijom (Biotage SP1: NH kolona, eluent: heksan/EtOAc = 7/3; RP kolona, gradijent: MeOH/H<sub>2</sub>O = 8/2 → 9/1) kao bezbojna pena (74 mg, 49%).

**IR** (ATR): 3301sr, 2902j, 2846j, 1596sr, 1573j, 1536sl, 1450sr, 1418sr, 1381sr, 1351sr, 1296sl, 1264sr, 1202sl, 1147sr, 928sl, 878sl, 814sr, 761sl, 738sr, 657sl, 541sl cm<sup>-1</sup>.  $\lambda_{\max}(\epsilon) = 252$  (18402), 335 (11598) nm. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 8,50 (d, 1H,  $J = 5,5$  Hz, H-C(2)), 7,95 (d, 1H,  $J = 2,0$  Hz, H-C(8)), 7,74 (d, 1H,  $J = 9,0$  Hz, H-C(5)), 7,36 (dd, 1H,  $J = 1,5$  Hz,  $J = 9,0$  Hz, H-C(6)), 4,59 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz, -NH), 4,20-4,05 (m, 1H, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)-), 2,70-2,55 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>Ad), 2,21 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>Ad), 1,96 (s, 3H, Ad), 1,80-1,55 (m, 11H, Ad, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -NH), 1,55-1,45 (m, 6H, Ad), 1,30 (d, 3H,  $J = 6,5$  Hz, -CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 146,51 (C(8a)); 143,23 (d,  $J = 242,8$  Hz, C(3)); 142,37 (d,  $J = 27,5$  Hz, C(2)); 135,65 (d,  $J = 5,4$  Hz, C(4)); 133,90 (d,  $J = 2,3$  Hz, C(7)); 128,88 (C(8)); 125,87 (C(6)); 121,75 (d,  $J = 4,9$  Hz, C(5)); 119,26 (d,  $J = 5,0$  Hz, C(4a)); 62,72; 51,27 (d,  $J = 9,0$  Hz, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)-); 50,35; 40,90; 37,13; 35,53;

33,27; 28,37; 26,19; 22,19. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 430,24165 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), izračunato 430,24198 (greška: -0,76 ppm).

HPLC čistoća (λ = 330 nm) metoda A: RT 8,579 min., površina 98,70%; metoda B: RT 9,680 min., površina 98,15%.

### *N*<sup>1</sup>-[2-(1-Adamantil)etil]-*N*<sup>3</sup>-(7-hlor-3-fluorhinolin-4-il)butan-1,3-diamin (**169f**)

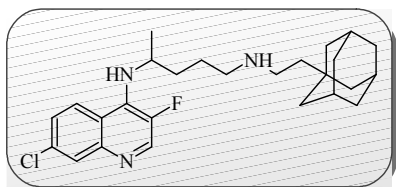


Prema opštem postupku za dobijanje amina **158** paladijum katalizovanim aminovanjem hinolina, jedinjenje **169f** dobija se iz 3-fluor-4-jod-3-hlorhinolina **156** (137 mg, 0,45 mmol) i amina **167f** (123 mg, 0,49 mmol) pomoću Pd(OAc)<sub>2</sub> (4,0 mg, 0,018 mmol), DPEphos (19,39 mg, 0,036 mmol) i K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (239 mg, 1,13 mmol). Reakcija je prekinuta posle 19 sati mešanja na 85 °C u inertnoj atmosferi Ar. Proizvod se dobija nakon prečišćavanja višestrukom hromatografijom: “dry-flash” (SiO<sub>2</sub>, gradijent: DCM/(NH<sub>3</sub> zas.)= 95/5→8/2) i “flash” (Biotage SP1 NH kolona, eluent: heksan/EtOAc = 7/3; RP kolona, eluent: MeOH/H<sub>2</sub>O = 8/2) kao bezbojno viskozno ulje (46 mg, 24%).

IR (ATR): 3283sr, 2974sl, 2906j, 2848j, 2779sl, 2696sl, 2448sl, 1570j, 1493sl, 1451sl, 1416sl, 1380sr, 1346sr, 1265sl, 1194sl, 1131sr, 1075sl, 1014sl, 937sr, 817sr, 767sr, 727sr, 638sl cm<sup>-1</sup>. λ<sub>max</sub>(ε) = 250 (13796), 331 (8004) nm. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 8,46 (d, 1H, *J* = 6,0 Hz, H-C(2)), 7,91 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz, H-C(8)), 7,84 (d, 1H, *J* = 9,5 Hz, H-C(5)), 7,48 (šs, 1H, -NH), 7,31 (dd, 1H, *J* = 1,5 Hz, *J* = 9,0 Hz, H-C(6)), 4,35 (šs, 1H, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)-), 3,05-2,95 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 2,95-2,85 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 2,75-2,60 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 2,05-1,90 (m, 4H, Ad, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-), 1,75-1,60 (m, 8H, Ad, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, -NH), 1,55-1,45 (m, 6H, Ad), 1,45-1,30 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>Ad), 1,32 (dd, 3H, *J* = 0,9 Hz, *J* = 6,2 Hz, -CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 146,10 (C(8a)); 143,22 (d, *J* = 204,5 Hz, C(3)); 142,04 (d, *J* = 28,5 Hz, C(2)); 136,18 (d, *J* = 4,5 Hz, C(4)); 134,52 (d, *J* = 1,8 Hz, C(7)); 128,21 (C(8)); 126,50 (C(6)); 122,92 (d, *J* = 5,0 Hz, C(5)); 119,70 (d, *J* = 5,0 Hz, C(4a)); 50,06 (d, *J* = 10,5 Hz, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)-); 45,40; 43,08; 41,99; 39,72; 36,66; 33,32; 31,61; 28,25; 22,77. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 430,24104 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), izračunato 430,24198 (greška: -2,19 ppm).

**HPLC** čistoća ( $\lambda = 330$  nm) metoda A: RT 5,879 min., površina 96,49%; metoda B: RT 11,796 min., površina 97,32%.

***N*<sup>1</sup>-[2-(1-Adamantil)etil]-*N*<sup>4</sup>-(7-hlor-3-fluorhinolin-4-il)pentan-1,4-diamin (169g)**

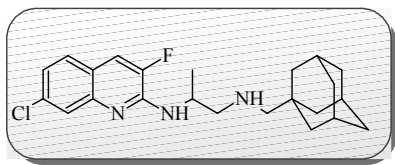


Prema opštem postupku za dobijanje amina **158** paladijum katalizovanim aminovanjem hinolina, jedinjenje **169g** dobija se iz 3-fluor-4-jod-3-hlorhinolina **153** (66 mg, 0,22 mmol) i amina **167g** (73 mg, 0,24 mmol) pomoću Pd(OAc)<sub>2</sub> (2,1 mg, 0,009 mmol), DPEphos (4,7 mg, 0,019 mmol) i K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (117 mg, 0,6 mmol). Reakcija je prekinuta posle 19 sati mešanja na 85 °C u inertnoj atmosferi Ar. Proizvod se dobija nakon prečišćavanja višestrukom hromatografijom: “dry-flash” (SiO<sub>2</sub>, gradijent: DCM/(NH<sub>3</sub> zas.) = 95/5→7/3) i “flash” hromatografijom (Biotage SP1: NH kolona, eluent: heksan/EtOAc = 7/3; RP kolona, gradijent: MeOH/H<sub>2</sub>O = 8/2→9/1) kao bledo žuta pena (39 mg, 41%).

**IR** (ATR): 3294sr, 3069sl, 2903j, 2846j, 2676sl, 1734sl, 1595sr, 1574j, 1539sr, 1487sl, 1450sr, 1419sr, 1381sr, 1350sr, 1294sl, 1265sr, 1199sl, 1142sr, 1105sr, 1078sl, 928sl, 877sl, 815sr, 763sl, 738sl, 656sl, 540sl cm<sup>-1</sup>.  $\lambda_{\max}(\epsilon) = 237$  (10560), 251 (10259), 331 (6457), 338 (6502) nm. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 8,48 (d, 1H,  $J = 5,6$  Hz, H-C(2)), 7,93 (d, 1H,  $J = 2,0$  Hz, H-C(8)), 7,76 (d, 1H,  $J = 9,0$  Hz, H-C(5)), 7,36 (dd, 1H,  $J = 2,0$  Hz,  $J = 9,0$  Hz, H-C(6)), 4,86 (d, 1H,  $J = 7,8$  Hz, -NH), 4,20-4,05 (m, 1H, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)-), 2,70-2,60 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 2,60-2,50 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 1,91 (s, 3H, Ad), 1,75-1,55 (m, 11H, Ad, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -NH), 1,50-1,40 (m, 6H, Ad), 1,27 (d, 3H,  $J = 6,3$  Hz, -CH<sub>3</sub>), 1,30-1,20 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>Ad). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 146,56 (C(8a)); 143,24 (d,  $J = 240,0$  Hz, C(3)); 142,43 (d,  $J = 27,5$  Hz, C(2)); 135,76 (d,  $J = 5,9$  Hz, C(4)); 133,96 (d,  $J = 2,2$  Hz, C(7)); 128,87 (C(8)); 125,93 (C(6)); 121,19 (d,  $J = 4,9$  Hz, C(5)); 119,37 (d,  $J = 5,0$  Hz, C(4a)); 51,25 (d,  $J = 8,5$  Hz, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)-); 49,57; 44,30; 44,20; 42,56; 37,06; 35,64; 31,78; 28,59; 26,26; 22,27. **(+)ESI-HRMS** (m/z(%)): 444,25601 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), izračunato 444,25763 (greška: -3,64 ppm).

**HPLC** čistoća ( $\lambda = 254$  nm) metoda A: RT 4,409 min., površina 95,01%; metoda B: RT 9,856 min., površina 95,13%.



**$N^1$ -(1-Adamantilmetil)- $N^2$ -(7-hlor-3-fluorhinolin-2-il)propan-1,2-diamin (170e)**

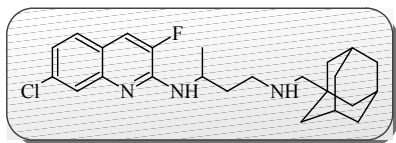
U mikrotalasnoj kivetici se rastvori 2-jod-3-fluor-7-hlorhinolin **157** (153 mg, 0,50 mmol) i amin **166e** (166 mg, 0,75 mmol) u PrOH. Rastvor se deaerise, kivetica se ispuni argonom i izloži dejstvu mikrotalasa u *Biotage*

*Initiator 2.5* uređaju tokom 4 sata na 180 °C. Jedinjenje **170e** se izoluje nakon višestruke hromatografije: “dry-flash” (SiO<sub>2</sub> eluent: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub> zas.) = 95/5) i “flash” hromatografije (Biotage SP1 NH kolona, eluent: heksan/EtOAc = 7/3 i RP kolona, eluent: MeOH/H<sub>2</sub>O = 85/15) kao bela amorfna supstanca (18,3 mg, 9,1%).

**IR** (ATR): 3362sr, 2902j, 2846j, 2675sl, 1717sl, 1637sr, 1608sr, 1566sl, 1528j, 1492sl, 1453sr, 1451sr, 1368sl, 1344sr, 1316sl, 1260sr, 1188sr, 1148sr, 1118sr, 1073sl, 976sl, 929sl, 880sr, 801sr, 760sr, 602sl, 513sl cm<sup>-1</sup>.  $\lambda_{\max}(\epsilon)$  = 241 (32222), 331 (7158), 343 (6902) nm. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 7,70 (d, 1H,  $J$  = 1,8 Hz, H-C(8)), 7,43 (d, 1H,  $J$  = 8,5 Hz, H-C(5)), 7,38 (d, 1H,  $J$  = 11,2 Hz, H-C(4)), 7,17 (dd, 1H,  $J$  = 1,8 Hz,  $J$  = 8,4 Hz, H-C(6)), 5,68 (d, 1H,  $J$  = 5,4 Hz, -NH), 4,45-4,35 (m, 1H, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)-), 2,85-2,75 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>Ad), 2,75-2,65 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>Ad), 2,34 (ABq,  $H_A$ ,  $J$  = 11,7 Hz, -CH<sub>2</sub>Ad), 2,32 (ABq,  $H_B$ ,  $J$  = 11,7 Hz, -CH<sub>2</sub>Ad), 1,93 (s, 3H, Ad), 1,80-1,55 (m, 7H, Ad, -NH), 1,55-1,40 (m, 6H, Ad), 1,33 (d, 3H,  $J$  = 6,6 Hz, -CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 148,87 (d,  $J$  = 13,5 Hz, C(8a)); 147,30 (d,  $J$  = 258,6 Hz, C(3)); 145,20 (d,  $J$  = 2,7 Hz, C(2)); 133,90 (d,  $J$  = 2,3 Hz, C(7)); 127,81 ( $J$  = 5,0 Hz, C(5)); 125,26 (C(8)); 123,23 (C(6)); 121,48 (d,  $J$  = 4,1 Hz, C(4a)); 116,01 (d,  $J$  = 15,4 Hz, C(4)); 62,27; 55,65; 45,61; 40,66; 37,08; 33,48; 28,34; 18,93. **(+)ESI-HRMS** (m/z (%)): 402,21021 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), izračunato 402,21068 (greška: -1,16 ppm).

**Mikroanaliza** za (C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>ClFN<sub>3</sub> × 1/3 H<sub>2</sub>O): izračunato C 67,72; H 7,33; N 10,30; nađeno C 67,72; H 6,99; N 10,28.

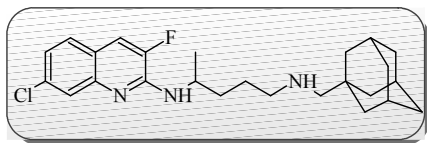
**HPLC** čistoća ( $\lambda$  = 254 nm) metoda A: RT 8,772 min., površina 95,58%; metoda B: RT 10,676 min., površina 95,05%.

***N*<sup>1</sup>-(1-Adamantilmetil)-*N*<sup>3</sup>-(7-hlor-3-fluorhinolin-2-il)butan-1,3-diamin (170f)**

Prema opštem postupku za dobijanje amina **158** paladijum katalizovanim aminovanjem hinolina, jedinjenje **170f** dobija se iz 2-jod-3-fluor-7-hlorhinolina **157** (93 mg, 0,30 mmol) i amina **167f** (78 mg, 0,33 mmol) pomoću Pd(OAc)<sub>2</sub> (2,7 mg, 0,012 mmol), SPhos (9,85 mg, 0,024 mmol) i K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (159 mg, 0,75 mmol). Reakcija je prekinuta posle 24 sati mešanja na 85 °C u inertnoj atmosferi Ar. Proizvod se dobija nakon prečišćavanja višestrukom hromatografijom: "dry-flash" (SiO<sub>2</sub>, gradijent: DCM/(NH<sub>3</sub> zas.) = 95/5→8/2) i "flash" hromatografijom (Biotage SP1 NH kolona, eluent: heksan/EtOAc = 7/3; RP kolona, eluent: MeOH/H<sub>2</sub>O = 8/2) kao bledo žuta pena (66 mg, 53%).

**IR** (ATR): 3439sl, 3262sr, 3085sl, 3040sl, 2901j, 2845j, 2675sl, 1637sr, 1606sl, 1568sr, 1531j, 1492sl, 1457sr, 1416sr, 1376sl, 1345sr, 1316sl, 1289sl, 1258sr, 1189sr, 1147sr, 1119sr, 1074sl, 1005sl, 970sl, 930sl, 882sr, 799sr, 760sr, 739sl, 601sl, 512sl cm<sup>-1</sup>. λ<sub>max</sub>(ε) = 242 (32836), 330 (8319), 341 (7836) nm. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 7,68 (d, 1H, *J* = 1,7 Hz, H-C(8)), 7,41 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz, H-C(5)), 7,35 (d, 1H, *J* = 11,3 Hz, H-C(4)), 7,14 (dd, 1H, *J* = 1,7 Hz, *J* = 8,4 Hz, H-C(6)), 6,30 (d, 1H, *J* = 6,4 Hz, -NH), 4,55-4,45 (m, 1H, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)-), 2,85-2,75 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>Ad), 2,75-2,65 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>Ad), 2,27 (ABq, *H*<sub>A</sub>, *J* = 11,4 Hz, -CH<sub>2</sub>Ad), 2,19 (ABq, *H*<sub>B</sub>, *J* = 11,4 Hz, -CH<sub>2</sub>Ad), 2,00-1,90 (m, 3H, Ad), 1,90-1,80 (m, 1H, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-), 1,75-1,60 (m, 7H, Ad, -NH), 1,57-1,47 (m, 6H, Ad), 1,32 (d, 3H, *J* = 6,4 Hz, -CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 148,59 (d, *J* = 13,8 Hz, C(8a)); 147,32 (d, *J* = 258,8 Hz, C(3)); 145,44 (d, *J* = 2,5 Hz, C(2)); 133,78 (d, *J* = 2,5 Hz, C(7)); 127,73 (d, *J* = 5,0 Hz, C(5)); 125,23 (C(8)); 122,88 (C(6)); 121,26 (d, *J* = 3,8 Hz, C(4a)); 115,70 (d, *J* = 16,2 Hz, C(4)); 63,19; 47,52; 45,26; 40,89; 37,20; 35,87; 33,26; 28,47; 20,55. **(+)ESI-HRMS** (*m/z* (%)): 416,22589 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), izračunato 416,22633 (greška: -1,07 ppm).

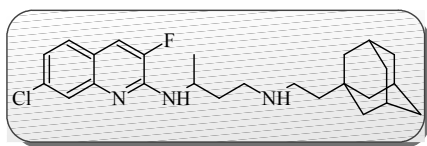
**HPLC** čistoća (λ = 254 nm) metoda A: RT 8,726 min., površina 95,12%; metoda B: RT 11,064 min., površina 95,72%.

**N<sup>1</sup>-(1-Adamantilmetil)-N<sup>4</sup>-(7-hlor-3-fluorhinolin-2-il)pentan-1,4-diamin (170g)**

Prema opštem postupku za dobijanje amina **158** paladijum katalizovanim aminovanjem hinolina, jedinjenje **170g** dobija se iz 2-jod-3-fluor-7-hlorhinolina **157** (75 mg, 0,24 mmol) i amina **166g** (67 mg, 0,27 mmol) pomoću Pd(OAc)<sub>2</sub> (2,2 mg, 0,009 mmol), DPEphos (10,34 mg, 0,019 mmol) i K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (127 mg, 0,6 mmol). Reakcija je prekinuta posle 24 sati mešanja na 85 °C u inertnoj atmosferi Ar. Proizvod se dobija nakon prečišćavanja višestrukom hromatografijom: "dry-flash" (SiO<sub>2</sub>, gradijent: DCM/(NH<sub>3</sub> zas.) = 95/5→7/3) i "flash" hromatografijom (Biotage SP1: NH kolona, eluent: heksan/EtOAc = 7/3; RP kolona, gradijent: MeOH/H<sub>2</sub>O = 8/2→9/1) kao bledo žuta pena (55 mg, 51%).

**IR** (ATR): 3442sr, 3323sl, 2902j, 2846sr, 1637sr, 1609sl, 1568sl, 1530j, 1492sl, 1458sr, 1415sr, 1345sl, 1262sl, 1188sl, 1146sl, 1119sl, 1069sl, 883sl, 799sl, 760sl, 733sl, 602sl, 514sl cm<sup>-1</sup>.  $\lambda_{\max}(\epsilon)$  = 242 (35870), 332 (7652), 345 (7674) nm. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 7,69 (d, 1H,  $J$  = 1,5 Hz, H-C(8)), 7,42 (d, 1H,  $J$  = 9,0 Hz, H-C(5)), 7,36 (d, 1H,  $J$  = 11,5 Hz, H-C(4)), 7,16 (dd, 1H,  $J$  = 2,0 Hz,  $J$  = 8,5 Hz, H-C(6)), 5,11 (d, 1H,  $J$  = 6,5 Hz, -NH), 4,50-4,30 (m, 1H, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)-), 2,70-2,55 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 2,22 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 1,94 (s, 3H, Ad), 1,75-1,55 (m, 10H, Ad, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 1,55-1,45 (m, 6H, Ad), 1,29 (d, 3H,  $J$  = 6,5 Hz, -CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 148,36 (d,  $J$  = 13,8 Hz, C(8a)); 147,14 (d,  $J$  = 258,8 Hz, C(3)); 145,37 (d,  $J$  = 2,5 Hz, C(2)); 133,86 (d,  $J$  = 1,2 Hz, C(7)); 127,74 (d,  $J$  = 5,0 Hz, C(5)); 125,32 (C(8)); 123,06 (C(6)); 121,30 (d,  $J$  = 3,8 Hz, C(5)); 115,84 (d,  $J$  = 15,0 Hz, C(4a)); 62,81; 50,62; 45,94; 40,90; 37,18; 34,36; 33,28; 28,44; 26,15; 20,79. **(+)ESI-HRMS** (m/z (%)): 430,24169 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), izračunato 430,24198 (greška: -0,67 ppm).

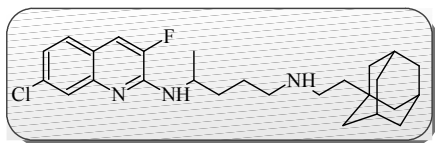
**HPLC** čistoća ( $\lambda$  = 330 nm) metoda A: RT 9,631 min., površina 95,45%; metoda B: RT 10,444 min., površina 98,16%.

**$N^1$ -[2-(1-Adamantil)etil]- $N^3$ -(7-hlor-3-fluorhinolin-2-il)butan-1,3-diamin (171f)**

Prema opštem postupku za dobijanje amina **158** paladijum katalizovanim aminovanjem hinolina, jedinjenje **171f** dobija se iz 2-jod-3-fluor-7-hlorhinolina **157** (99 mg, 0,32 mmol) i amina **167f** (89 mg, 0,36 mmol) pomoću Pd(OAc)<sub>2</sub> (2,9 mg, 0,013 mmol), DPEphos (13,79 mg, 0,026 mmol) i K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (169 mg, 0,8 mmol). Reakcija je prekinuta posle 24 sati mešanja na 85 °C u inertnoj atmosferi Ar. Proizvod se dobija nakon prečišćavanja višestrukom hromatografijom: “dry-flash” (SiO<sub>2</sub>, gradijent: DCM/(NH<sub>3</sub> zas.) = 95/5→7/3) i ”flash“ hromatografijom (Biotage SP1: NH kolona, eluent: heksan/EtOAc = 7/3; RP kolona, gradijent: MeOH/H<sub>2</sub>O = 8/2→9/1) kao bledo žuta pena (73 mg, 53%).

**IR** (ATR): 3340sr, 3233sr, 2903j, 2845j, 2676sl, 1637sr, 1609sl, 1567sl, 1533j, 1492sl, 1456sr, 1415sr, 1372sl, 1344sl, 1258sl, 1189sr, 1146sr, 1119sr, 1073sl, 968sl, 908sl, 882sr, 800sl, 760sl, 733sr, 602sl, 513sl, 476sl cm<sup>-1</sup>.  $\lambda_{\max}(\epsilon)$  = 252 (28029), 347 (8156) nm. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 7,67 (d, 1H,  $J$  = 2,0 Hz, H-C(8)), 7,43 (d, 1H,  $J$  = 8,5 Hz, H-C(5)), 7,37 (d, 1H,  $J$  = 11,0 Hz, H-C(4)), 7,16 (dd, 1H,  $J$  = 1,5 Hz,  $J$  = 8,5 Hz, H-C(6)), 5,94 (d, 1H,  $J$  = 6,4 Hz, -NH), 4,55-4,45 (m, 1H, ArNHCH(CH<sub>3</sub>-), 2,83-2,73 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 2,73-2,65 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 2,60-2,53 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 2,53-2,45 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 1,95-1,80 (m, 4H, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, Ad), 1,75-1,55 (m, 8H, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, Ad, -NH), 1,47-1,43 (m, 6H, Ad), 1,33 (d, 3H,  $J$  = 6,5 Hz, -CH<sub>3</sub>), 1,20-1,30 (-CH<sub>2</sub>Ad). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 148,64 (d,  $J$  = 13,5 Hz, C(8a)); 147,22 (d,  $J$  = 258,6 Hz, C(3)); 145,32 (d,  $J$  = 2,8 Hz, C(2)); 133,91 (d,  $J$  = 2,2 Hz, C(7)); 127,81 (d,  $J$  = 4,9 Hz, C(5)); 125,19 (C(8)); 123,06 (C(6)); 121,30 (d,  $J$  = 4,6 Hz, C(5)); 115,89 (d,  $J$  = 15,4 Hz, C(4a)); 46,69; 44,88; 44,76; 44,36; 42,57; 37,14; 36,81; 31,78; 28,67; 21,07. (+)ESI-HRMS (m/z(%)): 430,24162 ([M+H]<sup>+</sup>, 100); izračunato 430,24198 (greška: -0,84 ppm).

**HPLC** čistoća ( $\lambda$  = 254 nm) metoda A: RT 9,012 min., površina 95,42%; metoda B: RT 11,228 min., površina 96,01%.

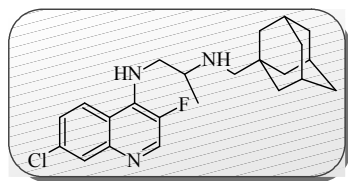
***N*<sup>1</sup>-[2-(1-Adamantil)etil]-*N*<sup>4</sup>-(7-hlor-3-fluorhinolin-2-il)pentan-1,4-diamin (171g)**

Prema opštem postupku za dobijanje amina **158** paladijum katalizovanim aminovanjem hinolina, jedinjenje **171g** dobija se iz 2-jod-3-fluor-7-

hlorhinolina **157** (94 mg, 0,30 mmol) i amina **167g** (89 mg, 0,34 mmol) pomoću Pd(OAc)<sub>2</sub> (2,7 mg, 0,012 mmol), DPEphos (12,9 mg, 0,024 mmol) i K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (159 mg, 0,75 mmol). Reakcija je prekinuta posle 24 sati mešanja na 85 °C u inertnoj atmosferi Ar. Proizvod se dobija nakon prečišćavanja višestrukom hromatografijom: "dry-flash" (SiO<sub>2</sub>, gradijent: DCM/(NH<sub>3</sub> zas.) = 95/5→7/3) i "flash" hromatografijom (Biotage SP1: NH kolona, eluent: heksan/EtOAc = 7/3; RP kolona, gradijent: MeOH/H<sub>2</sub>O = 8/2→9/1) kao bezbojna pena (74 mg, 56%).

**IR** (ATR): 2903j, 2846j, 2676sl, 1628sr, 1592sl, 1514j, 1463sr, 1425sr, 1379sr, 1331sl, 1252sr, 1216sl, 1196sl, 1146sr, 1119sr, 1070sr, 976sl, 930sr, 887sr, 800sr, 738sr, 648sl, 600sl, 519sl, 474sl, 409sl cm<sup>-1</sup>.  $\lambda_{\max}(\epsilon) = 253 (26082), 349 (7096)$  nm. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 7,69 (d, 1H,  $J = 2,0$  Hz, H-C(8)), 7,34 (d, 1H,  $J = 8,5$  Hz, H-C(5)), 7,38 (d, 1H,  $J = 11,0$  Hz, H-C(4)), 7,12 (dd, 1H,  $J = 2,0$  Hz,  $J = 8,5$  Hz, H-C(6)), 5,14 (d, 1H,  $J = 6,5$  Hz, -NH), 4,50-4,30 (m, 1H, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)-), 2,70-2,60 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>Ad), 2,60-2,50 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>Ad), 1,92 (s, 3H, Ad), 1,75-1,55 (m, 10H, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, Ad), 1,55-1,45 (m, 7H, Ad, -NH), 1,29 (d, 3H,  $J = 6,5$  Hz, -CH<sub>3</sub>), 1,27-1,29 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Ad). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 148,42 (d,  $J = 13,0$  Hz, C(8a)); 147,17 (d,  $J = 250,0$  Hz, C(3)); 145,39 (d,  $J = 2,2$  Hz, C(2)); 133,65 (d,  $J = 2,2$  Hz, C(7)); 127,80 (d,  $J = 4,5$  Hz, C(5)); 125,30 (C(8)); 123,14 (C(6)); 121,35 (d,  $J = 4,1$  Hz, C(5)); 115,92 (d,  $J = 15,2$  Hz, C(4a)); 49,84; 45,83; 44,62; 44,24; 42,61; 37,15; 34,58; 31,83; 28,67; 26,36; 20,82. **(+)ESI-HRMS** (m/z (%)): 444,25698 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), izračunato 444,25763 (greška: -1,46 ppm).

**HPLC** čistoća ( $\lambda = 254$  nm) metoda A: RT 9,784 min., površina 96,93%; metoda B: RT 12,131 min., površina 96,48%.

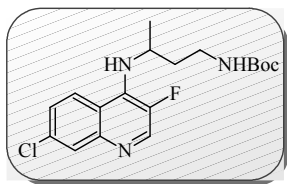
**$N^2$ -[2-(1-Adamantil)metill]- $N^1$ -(7-hlor-3-fluorhinolin-4-il)propan-1,2-diamin (172)**

U mikrotalasnoj kiveti se rastvori 3-fluor-4-jod-3-hlorhinolin **156** (160 mg, 0,52 mmol) i amin **112e** (122 mg, 0,55 mmol) u PrOH. Rastvor se deaeriše, kiveta se ispuni argonom i izloži dejstvu mikrotalasa u *Biotage Initiator 2.5*

uređaju tokom 4 sata na 180 °C. Jedinjenje **172** se izoluje nakon višestruke hromatografije: “dry-flash” (SiO<sub>2</sub> eluent: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub> zas.) = 95/5) i “flash” hromatografije (Biotage SP1 RP kolona, eluent: MeOH/H<sub>2</sub>O= 9/1) kao bezbojna pena (127 mg, 61%).

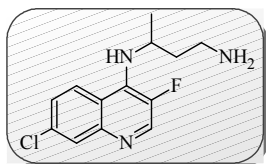
**IR** (ATR): 3322j, 2964sl, 2910j, 2845j, 2659sl, 1614sr, 1598sr, 1570sr, 1519sr, 1476sr, 1454sr, 1419sl, 1377sl, 1354sl, 1310sr, 1256sr, 1211sl, 1192sl, 1159sr, 1135sl, 1097sr, 1072sl, 1054sl, 953sl, 922sl, 897sl, 875sl, 809sr, 759sr, 656sl, 577sl, 538sr, 495sl cm<sup>-1</sup>.  **$\lambda_{\max}(\epsilon)$**  = 237 (14605), 250 (15056), 336 (9232) nm. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 8,51 (d, 1H,  $J$  = 5,5 Hz, H-C(2)), 7,93 (d, 1H,  $J$  = 2,0 Hz, H-C(8)), 7,76 (d, 1H,  $J$  = 9,0 Hz, H-C(5)), 7,34 (dd,  $J$  = 2,0 Hz,  $J$  = 9,0 Hz, 1H, H-C(6)), 6,06 (s, -NH), 3,80-3,70 (m, 1H, ArNHCH<sub>2</sub>-), 3,35-3,25 (m, 1H, ArNHCH<sub>2</sub>-), 2,95-2,85 (m, 1H, -CH(CH<sub>3</sub>)NHCH<sub>2</sub>Ad), 2,43 (ABq,  $H_A$ ,  $J$  = 11,4 Hz, -CH<sub>2</sub>Ad), 2,13 (ABq,  $H_B$ ,  $J$  = 11,4 Hz, -CH<sub>2</sub>Ad), 1,99 (s, 3H, Ad), 1,80-1,64 (m, 6H, Ad), 1,64-1,45 (m, 6H, Ad), 1,18 (d, 3H,  $J$  = 6,4 Hz, -CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 146,49 (C(8a)); 143,51 (d,  $J$  = 239,0 Hz, C(3)); 142,22 (d,  $J$  = 26,6 Hz, C(2)); 136,88 (d,  $J$  = 5,9 Hz, C(4)); 133,81 (d,  $J$  = 1,8 Hz, C(7)); 128,78 (C(8)); 125,62 (C(6)); 121,91 (d,  $J$  = 5,4 Hz, C(5)); 119,19 (d,  $J$  = 5,0 Hz, C(4a)); 59,14; 53,12; 49,15 (d,  $J$  = 8,1 Hz, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)-); 40,92; 37,16; 33,38; 29,64; 19,06. (+)ESI-HRMS ( $m/z$  (%)): 402,21027 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), izračunato 402,21068 (greška: -1,03 ppm). **Mikroanaliza** za (C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>ClFN<sub>3</sub>): izračunato C 68,73; H 7,27; N 10,45; nađeno C 67,06; H 6,98; N 10,18.

**HPLC** čistoća ( $\lambda$  = 330 nm) metoda A: RT 7,967 min., površina 99,83%; metoda B: RT 9,932 min., površina 99,11%.

**tert-Butil-3-[(7-hlor-3-fluorhinolin-4-il)amino]butil}karbamat (173)**

Prema opštem postupku za dobijanje amina **158** paladijum katalizovanim aminovanjem hinolina, jedinjenje **173** dobija se iz 3-fluor-4-jod-3-hlorhinolina **156** (1,2 g 3,90 mmol) i mono-*N*-Boc-zaštićenog butan-1,3-diamina **103f** (880 mg, 4,68 mmol) pomoću Pd(OAc)<sub>2</sub> (35 mg, 0,16 mmol), DPEphos (168 mg, 0,32 mmol) i K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2 g, 9,75 mmol). Proizvod se dobija nakon prečišćavanja višestrukom hromatografijom: "dry-flash" (SiO<sub>2</sub>, gradijent: DCM/MeOH (NH<sub>3</sub> zas.) = 95/5→7/3) i "flash" hromatografijom (Biotage SP1: NH kolona, eluent: heksan/EtOAc = 6/4; RP kolona, MeOH/H<sub>2</sub>O = 9/1) kao bela amorfna supstanca (804 mg, 56%).

**IR** (ATR): 3313j, 2976sr, 2934sr, 1677j, 1575j, 1545j, 1452sl, 1423sr, 1383sr, 1298sr, 1265sr, 1167sr, 1083sl, 1030sr, 930sl, 869sl, 818sr, 763sl, 728sl, 662sl, 544sl cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 8,51 (d, 1H, *J* = 5,2 Hz, H-C(2)), 7,96 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz, H-C(8)), 7,89 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz, H-C(5)), 7,42-7,38 (m, 1H, H-C(6)), 4,79 (šs, 1H, -NH), 4,25-4,10 (m, 1H, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)-), 3,40-3,30 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>NHBoc), 3,30-3,20 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>NHBoc), 1,87 (s, 1H, -NH), 1,85-1,75 (m, 2H, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-), 1,45 (s, 9H, -NHCOO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1,32 (dd, 3H, *J* = 1,0 Hz, *J* = 6,3 Hz, -CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 156,13; 146,57 (C(8a)); 143,44 (d, *J* = 216,2 Hz, C(3)); 142,48 (d, *J* = 26,2 Hz, C(2)); 135,53 (C(4)); 134,08 (C(7)); 128,92 (C(8)); 126,16 (C(6)); 121,92 (d, *J* = 3,8 Hz, C(5)); 119,40 (d, *J* = 4,5 Hz, C(4a)); 79,60; 49,44 (d, *J* = 8,8 Hz, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)-); 38,23; 37,57; 28,38; 22,30. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 368,15419 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), izračunato 368,15356 (greška: +1,72 ppm).

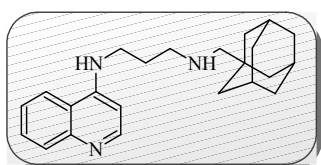
***N*<sup>3</sup>-(7-Hlor-3-fluorhinolin-4-il)butan-1,3-diamin (174)**

Prema opštem postupku za deprotekciju Boc zaštitne grupe **98a**, jedinjenje **174** se dobija iz mono-Boc zaštićenog aminohinolina **173** (880 mg, 4,68 mmol). Amin se izoluje nakon višestruke "flash" hromatografije (Biotage SP1: NH kolona, eluent: heksan/EtOAc = 7/3; RP kolona, eluent: MeOH/H<sub>2</sub>O = 9/1) kao viskozno ulje (468 mg, 80%).

**IR** (ATR): 3649sl, 3295j, 2970sr, 2932sr, 2871sl, 1683sl, 1576j, 1543sr, 1489sl, 1451sl, 1421sr, 1381sr, 1351sr, 1298sl, 1266sr, 1197sl, 1143sr, 1080sl, 930sr, 876sl, 816sr, 763sl, 720sl, 655sl cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 8,45 (d, 1H, *J* = 6,0 Hz, H-

C(2)), 7,90 (d, 1H,  $J = 2,0$  Hz, H-C(8)), 7,79 (d, 1H,  $J = 9,2$  Hz, H-C(5)), 7,29 (dd, 1H,  $J = 2,0$  Hz,  $J = 8,9$  Hz, H-C(6)), 6,59 (d, 1H,  $J = 5,2$  Hz, -NH), 4,40-4,25 (m, 1H, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)-), 3,10-2,95 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 1,95-1,75 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NH), 1,70-1,60 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 1,31 (dd, 3H,  $J = 0,9$  Hz,  $J = 6,4$  Hz, -CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 146,41 (C(8a)); 142,80 (d,  $J = 239,2$  Hz, C(3)); 142,23 (d,  $J = 28,0$  Hz, C(2)); 136,08 (d,  $J = 5,4$  Hz, C(4)); 133,65 (C(7)); 128,35 (C(8)); 125,47 (C(6)); 122,54 (d,  $J = 4,5$  Hz, C(5)); 119,44 (d,  $J = 5,4$  Hz, C(4a)); 51,60 (d,  $J = 8,1$  Hz, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)-); 50,26 (d,  $J = 8,8$  Hz, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>); 38,22 (d,  $J = 3,8$  Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>); 21,37 (d,  $J = 2,7$  Hz, -CH<sub>3</sub>). (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 268,10088 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), izračunato 268,10113 (greška: -0,95 ppm).

#### N-(1-Adamantimetil)-N'-hinolin-4-il-propan-1,3-diamin (175b)

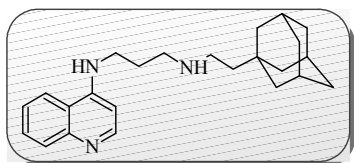


Prema opštem postupku za dobijanje amina **106f** reduktivnim aminovanjem, jedinjenje **175b** se dobija iz DCAQ3 (1,4 g, 6,96 mmol) i adamantan-1-karbaldehida (952 mg, 5,80 mmol) pomoću AcOH (370 μL, 6,96 mmol) i NaBH<sub>4</sub> (1,36 g, 34,80 mmol). Proizvod se izoluje nakon “flash” hromatografije (Biotage SP1 SiO<sub>2</sub> kolona, gradijent: heksan/EtOAc = 4/6 → 1/9) kao bezbojna pena koja omekšava na 102-104 °C (1,21 g, 60%).

IR (ATR): 3290sr, 2901j, 2846j, 1657sl, 1619sl, 1584j, 1544sr, 1451sr, 1372sl, 1340sl, 1285sl, 1225sl, 1151sl, 1131sl, 1100sl, 1041sr, 807sl, 762sr cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,51 (d, 1H,  $J = 5,3$  Hz, H-C(2)), 7,94 (d, 1H,  $J = 8,5$  Hz, H-C(8)), 7,89 (d, 1H,  $J = 8,2$  Hz, H-C(5)), 7,58 (t, 1H,  $J = 7,7$  Hz, H-C(7)), 7,32 (t, 1H,  $J = 7,6$  Hz, H-C(6)), 7,14 (šs, 1H, -NH), 6,33 (d, 1H,  $J = 5,3$  Hz, H-C(3)), 3,36 (s, 2H, ArNHCH<sub>2</sub>-), 2,90-2,80 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>Ad), 2,29 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>Ad), 2,05-1,95 (m, 3H, -Ad), 1,95-1,85 (m, 2H, ArNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 1,80-1,65 (m, 7H, -Ad, -NH), 1,65-1,55 (m, 6H, -Ad). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 150,86; 150,48; 148,11; 129,33; 128,81; 123,94; 120,66; 118,94; 98,13; 63,56; 50,62; 43,86; 41,05; 37,10; 33,24; 28,38; 27,60. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 350,25906 ([M+H]<sup>+</sup>, 100); izračunato 350,25907 (greška: -0,05 ppm).

HPLC čistoća (λ = 330 nm): metoda A: RT 7,531 min., površina 95,70%; metoda B: RT 8,193 min., površina 95,60%.

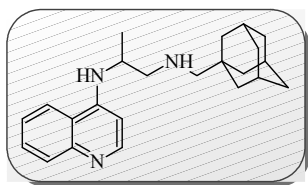


**N-[2-(1-Adamantil)etil]-N'-hinolin-4-il-propan-1,3-diamin (176b)**

Prema opštem postupku za dobijanje amina **106f** reduktivnim aminovanjem, jedinjenje **176b** se dobija iz DCAQ3 (185 mg, 0,92 mmol) i adamantil-1-acetaldehida (136 mg, 0,77 mmol) pomoću AcOH (63  $\mu$ L, 1,10 mmol) i NaBH<sub>4</sub> (209 mg, 5,52 mmol). Proizvod se izoluje nakon “flash” hromatografije (Biotage SP1 SiO<sub>2</sub> kolona, gradijent: heksan/EtOAc = 4/6→1/9) kao bezbojna pena koja omekšava na 128-128 °C (195 mg, 70%).

**IR** (ATR): 3250sr, 3072sl, 2902j, 2844sr, 1612sl, 1583j, 1544sr, 1446sr, 1399sl, 1371sl, 1339sl, 1284sl, 1242sl, 1131sl, 808sl, 762sl cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,52 (d, 1H,  $J = 5,3$  Hz, H-C(2)), 7,95 (dd, 1H,  $J = 0,8$  Hz,  $J = 8,5$  Hz, H-C(8)), 7,82 (dd, 1H,  $J = 0,9$  Hz,  $J = 8,4$  Hz, H-C(5)), 7,74 (šs, 1H, -NH), 7,65-7,58 (m, 1H, H-C(7)), 7,42-7,25 (m, 1H, H-C(6)), 6,32 (d, 1H,  $J = 5,2$  Hz, H-C(3)), 3,45-3,35 (m, 2H, ArNHCH<sub>2</sub>-), 2,95-2,85 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>Ad), 2,75-2,60 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 2,00-1,85 (m, 5H, ArNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -Ad), 1,75-1,60 (m, 7H, -Ad, -NH), 1,55-1,45 (m, 6H, -Ad), 1,45-1,35 (-CH<sub>2</sub>Ad). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 150,99; 150,61; 148,26; 129,40; 128,80; 124,02; 120,61; 119,13; 97,88; 49,61; 44,94; 44,42; 43,84; 42,65; 37,06; 31,83; 28,59; 27,47. **(+)ESI-HRMS** (m/z (%)): 364,27385 ([M+H]<sup>+</sup>, 100); izračunato 364,27472 (greška: -2,41 ppm).

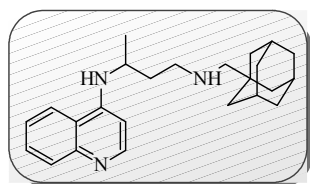
**HPLC** čistoća ( $\lambda = 330$  nm): metoda A: RT 7,661 min., površina 96,48%; metoda B: RT 7,311 min., površina 95,26%

**N<sup>1</sup>-(1-Adamantilmetil)-N<sup>2</sup>-hinolin-4-il-propan-1,2-diamin (177e)**

U mikrotalasnoj kivetici se rastvori 4-hlorhinolin (405 mg, 1,82 mmol) i amin **166e** (298 mg, 1,82 mmol) u NMP (1,5 mL). Rastvor se deaeriše, kiveta se ispuni argonom i izloži dejstvu mikrotalasa u *Biotage Initiator 2.5* uređaju tokom 1 sata na 180 °C. Jedinjenje **177e** se izoluje nakon višestruke hromatografije: “dry-flash” (SiO<sub>2</sub>, eluent: EtOAc/MeOH/(NH<sub>3</sub> zas.) 90/9/1 = 95/5) i “flash” hromatografije (Biotage SP1-NH kolona, eluent: heksan/EtOAc = 6/4; RP kolona, eluent: MeOH/H<sub>2</sub>O = 8/2) kao bezbojna amorfná supstanca (458 mg, 72%). **IR** (ATR): 3318sr, 3069sr, 2965sr, 2901j, 2845j, 2676j, 1676sr, 1617sr, 1579j, 1532j, 1451j, 1394j, 1371j, 1340sr, 1248sl, 1223sl,

1185sl, 1152sl, 1126sl, 1048sl, 885sr, 810sr, 762sr, 737sl, 702sl, 651sl  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,53 (d, 1H,  $J = 5,3$  Hz, H-C(2)), 7,97 (d, 1H,  $J = 8,3$  Hz, H-C(8)), 7,79 (d, 1H, H-C(5)), 7,70-7,55 (m, 1H, H-C(7)), 7,47-7,37 (m, 1H, H-C(6)), 6,45 (d, 1H,  $J = 5,5$  Hz, H-C(3)), 6,01 (šs, 1H, -NH), 3,80-3,67 (m, 1H,  $\text{ArNHCH}(\text{CH}_3)$ -), 2,85 (d, 2H,  $J = 5,5$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{Ad}$ ), 2,33 (ABq,  $H_A$ ,  $J = 11,6$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{Ad}$ ), 2,26 (ABq,  $H_B$ ,  $J = 11,6$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{Ad}$ ), 1,95 (šs, 3H, -Ad), 1,85-1,65 (m, 7H, -Ad, -NH), 1,65-1,45 (m, 6H, -Ad), 1,30 (d, 3H,  $J = 6,4$  Hz,  $-\text{CH}_3$ ).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 150,80; 149,47; 148,36; 129,67; 128,96; 124,45; 119,65; 119,21 99,16; 62,70; 55,34; 47,30; 40,85; 37,17; 33,65; 28,39; 18,17. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 350,25887 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100); izračunato 350,25907 (greška: -0,59 ppm). **Mikroanaliza** za ( $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3 \times \text{H}_2\text{O}$ ) izračunato C 75,16; H 9,05; N 11,43; nađeno C 75,64; H 8,98; N 11,23. **HPLC** čistoća ( $\lambda = 330$  nm) metoda A: RT 0,977 min., površina 95,50%; metoda B: RT 9,286 min., površina 95,16%.

#### $N^1$ -(1-Adamantilmetil)- $N^3$ -hinolin-4-il-butan-1,3-diamin (177f)



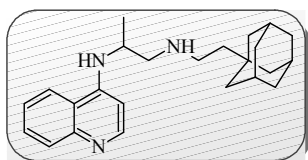
Prema opštem postupku za dobijanje amina **158** paladijum katalizovanim aminovanjem hinolina, jedinjenje **177f** se dobija iz amina **166f** (120 mg, 0,64 mmol) i 4-CQ (70 mg, 0,43 mmol) pomoću  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (3,79 mg 0,017 mmol), SPhos (13,88 mg, 0,036 mmol) i  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (224 mg, 1,08 mmol). Reakcija je prekinuta posle 19 sati mešanja na  $85^\circ\text{C}$ . Proizvod se dobija nakon prečišćavanja "dry-flash" hromatografijom: ( $\text{SiO}_2$ , gradijent:  $\text{EtOAc}/[\text{MeOH}/(\text{NH}_3 \text{ zas.})] = 9/1] = 9/1 \rightarrow 7/3$ ) kao bezbojna pena koja omekšava na  $160\text{-}161^\circ\text{C}$ . Prinos 114 mg (73%).

**IR** (ATR): 3270sr, 3070sr, 2965sr, 2902j, 2846j, 1618j, 1580sl, 1539j, 1451j, 1396sr, 1395sr, 1373sl, 1340sr, 1264sr, 1151sr, 1126sr, 1103sl, 809sr, 763sr, 738sr, 703sl  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,51 (d, 1H,  $J = 5,3$  Hz, H-C(2)), 7,95 (dd, 1H,  $J = 0,8$  Hz,  $J = 8,4$  Hz, H-C(8)), 7,88 (d, 1H,  $J = 0,8$  Hz,  $J = 8,4$  Hz, H-C(5)), 7,65-7,55 (m, 1H, H-C(7)), 7,40-7,30 (m, 1H, H-C(6)), 6,87 (šs, 1H, -NH), 6,42 (d, 1H,  $J = 5,6$  Hz, H-C(3)), 3,95-3,80 (m, 1H,  $\text{ArNHCH}(\text{CH}_3)$ -), 2,95-2,85 (m, 1H,  $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{Ad}$ ), 2,80-2,70 (m, 1H,  $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{Ad}$ ), 2,29 (s, 2H,  $-\text{NHCH}_2\text{Ad}$ ), 2,05-1,95 (m, 3H, -Ad), 1,95-1,85 (m, 1H,  $\text{ArNHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$ -), 1,84-1,60 (m, 8H,  $\text{ArNHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$ -, -Ad, -NH), 1,58 (m, 6H, -Ad), 1,32 (d, 3H,  $J = 6,3$  Hz,  $-\text{CH}_3$ ).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

150,88; 149,60; 148,43; 129,56; 128,87; 124,00; 120,55; 119,14; 98,58; 63,65; 48,13; 47,83; 41,11; 37,17; 35,46; 33,34; 28,44; 19,15. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 364,27556 ( $[M+H]^+$ , 100); izračunato 364,27472 (greška: + 2,30 ppm). Mikroanaliza za ( $C_{24}H_{33}N_3 \times 1/2H_2O$ ) izračunato C 77,37; H 9,20; N 11,28; nađeno C 77,37; H 9,03; N 11,18.

HPLC čistoća ( $\lambda = 330$  nm) metoda A: RT 0,953 min., površina 99,05%; metoda B: RT 9,386 min., površina 97,27% .

### $N^1$ -[2-(1-Adamantil)etil]- $N^2$ -hinolin-4-il-propan-1,2-diamin (178e)

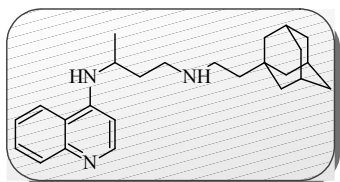


U mikrotalasnoj kivetici se rastvori 4-hlorhinolin (180 mg, 1,10 mmol) i amin **167e** (260 mg, 1,10 mmol) u NMP (1,5 mL). Rastvor se deaerise, kivetica se ispuni argonom i izloži dejstvu mikrotalasa u *Biotage Initiator 2.5* uređaju tokom 1 sata na 180 °C. Jedinjenje **178e** se izoluje nakon višestruke hromatografije: “dry-flash” ( $SiO_2$ , eluent: EtOAc/MeOH/ $NH_3$  zas.) 90/9/1 = 95/5) i “flash” hromatografije (Biotage SP1-NH kolona, eluent: heksan/EtOAc = 6/4; RP kolona, eluent: MeOH/ $H_2O$  = 8/2) kao bezbojna amorfna supstanca koja omekšava na 112-113 °C. Prinos 253 mg (63%).

IR (ATR): 3251sr, 3059sr, 2962sr, 2902j, 2844j, 1708sl, 1618sl, 1578j, 1543j, 1451j, 1396j, 1374sr, 1343sr, 1280sl, 1258sl, 1159sl, 1130sl, 1108sl, 909sl, 807sl, 763sr, 733sl  $cm^{-1}$ .  $^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 8,53 (d, 1H,  $J = 5,3$  Hz, H-C(2)), 7,97 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz, H-C(8)), 7,81-7,76 (m, 1H, H-C(5)), 7,65-7,59 (m, 1H, H-C(7)), 7,46-7,37 (m, 1H, H-C(6)), 6,45 (d, 1H,  $J = 5,4$  Hz, H-C(3)), 5,69 (šs, 1H, -NH), 3,87-3,73 (m, 1H, ArNHCH( $CH_3$ )-), 2,91-2,81 (m, 2H, ArNHCH( $CH_3$ ) $CH_2$ -), 2,70-2,61 (m, 2H, - $CH_2CH_2Ad$ ), 1,92 (s, 3H, -Ad), 1,73-1,57 (m, 7H, -NH, -Ad), 1,55-1,44 (m, 6H, -Ad), 1,31 (d, 3H,  $J = 6,4$  Hz, - $CH_3$ ), 1,30-1,22 (m, 2H, - $CH_2Ad$ ).  $^{13}C$ -NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ ): 150,94; 149,21; 148,53; 129,82; 128,94; 124,45; 119,59; 119,12; 99,13; 54,69; 47,52; 44,79; 44,53; 42,69; 37,10; 31,91; 28,64; 18,30. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 364,27554 ( $[M+H]^+$ , 100); izračunato 364,27472 (greška: -1,37 ppm). Mikroanaliza za ( $C_{24}H_{33}N_3 \times H_2O$ ): izračunato C 75,55; H 9,25; N 11,01; nađeno C 75,91; H 8,82; N 11,08.

**HPLC** čistoća ( $\lambda = 330$  nm) metoda A: RT 0,998 min., površina 99,11%; metoda B: RT 9,586 min., površina 95,01%.

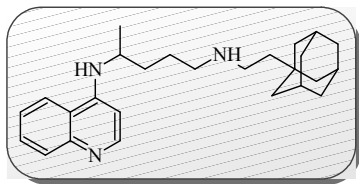
**$N^1$ -[2-(1-Adamantil)etil]- $N^3$ -hinolin-4-il-butan-1,3-diamin (178f)**



Prema opštem postupku za dobijanje amina **158** paladijum katalizovanim aminovanjem hinolina, jedinjenje **178f** se dobija iz amina **167f** (150 mg, 0,60 mmol) i 4-CQ (82 mg, 0,50 mmol) pomoću Pd(OAc)<sub>2</sub> (4,48 mg, 0,02 mmol), SPhos (16,38 mg, 0,04 mmol) i K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (265 mg, 1,25 mmol). Reakcija je prekinuta posle 19 sati mešanja na 85 °C. Proizvod se dobija nakon prečišćavanja “dry-flash” hromatografijom: (SiO<sub>2</sub>, gradijent: EtOAc/[MeOH/(NH<sub>3</sub> zas.) = 9/1] = 9/1→7/3) kao bezbojna pena koja omekšava na 64-65 °C. Prinos 146 mg (77%).

**IR** (ATR): 3250sr, 3069sr, 2962sr, 2902j, 2844j, 1654sl, 1618sl, 1543j, 1448sr, 1397sr, 1373sr, 1340sr, 1281sl, 1263sr, 1182sl, 1148sr, 1051sl, 1025sl, 960sl, 810sr, 764sr, 737sr, 702sl, 651sl, 633sl cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,49 (d, 1H,  $J = 5,4$  Hz, H-C(2)), 7,94 (d, 1H,  $J = 8,3$  Hz, H-C(8)), 7,84 (d, 1H,  $J = 8,2$  Hz, H-C(5)), 7,70-7,50 (m, 2H, -NH, H-C(7)), 7,40-7,35 (m, 1H, H-C(6)), 6,37 (d, 1H,  $J = 5,5$  Hz, H-C(3)), 3,95-3,80 (m, 1H, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)-), 3,15-2,90 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 2,85-2,75 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 2,70-2,60 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 2,00-1,85 (m, 4H, -Ad, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-), 1,80-1,55 (m, 7H, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, -Ad), 1,55-1,45 (m, 6H, -Ad), 1,40-1,35 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>Ad), 1,32 (d, 3H,  $J = 6,3$  Hz, -CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 150,76; 149,82; 148,35; 129,39; 128,83; 123,99; 120,69; 119,27; 98,22; 48,19; 46,60; 44,79; 44,45; 42,65; 37,07; 35,05; 31,83; 28,60; 19,22. **(+)ESI-HRMS** (m/z (%)): 378,29070 ([M+H]<sup>+</sup>, 100); izračunato 378,29037 (greška: + 0,85 ppm).

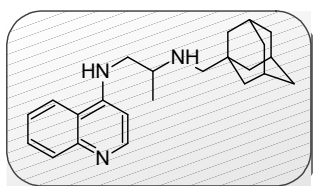
**HPLC** čistoća ( $\lambda = 330$  nm) metoda A: RT 0,999 min., površina 97,38%; metoda B: RT 2,506 min., površina 99,48 %.

***N*<sup>1</sup>-[2-(1-Adamantil)etil]-*N*<sup>4</sup>-hinolin-4-il-pentan-1,4-diamin (178g)**

Prema opštem postupku za dobijanje amina **158** paladijum katalizovanim aminovanjem hinolina, jedinjenje **178g** se dobija iz amina **167g** (242 mg, 0,73 mmol) i 4-CQ (100 mg, 0,61 mmol) pomoću Pd(OAc)<sub>2</sub> (5,47 mg, 0,024 mmol), SPhos (20 mg, 0,049 mmol) i K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (750 mg, 3,55 mmol). Reakcija je prekinuta posle 19 sati mešanja na 85 °C. Proizvod se dobija nakon prečišćavanja “dry-flash” hromatografijom: (SiO<sub>2</sub>, gradijent: EtOAc/[MeOH/(NH<sub>3</sub> zas.)] = 9/1] = 9/1→7/3) kao bezbojna pena koja omekšava na 64-65 °C. Prinos 203 mg (83%).

**IR** (ATR): 3287sr, 3067j, 2902j, 2845j, 1618sl, 1580j, 1541j, 1450sr, 1396sr, 1342sr, 1261sl, 1225sl, 1139sl, 808sl, 766sr, 736sl, 652sl cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,52 (d, 1H, *J* = 5,4 Hz, H-C(2)), 7,96 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz, H-C(8)), 7,78 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz, H-C(5)), 7,65-7,55 (m, 1H, H-C(7)), 7,45-7,35 (m, 1H, H-C(6)), 6,41 (d, 1H, *J* = 5,3 Hz, H-C(3)), 5,39 (d, 1H, *J* = 6,1 Hz, -NH), 3,80-3,65 (m, 1H, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)-), 2,70-2,63 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 2,63-2,55 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 1,92 (šs, 3H, -Ad), 1,85-1,55 (m, 11H, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -Ad, -NH), 1,50-1,40 (m, 6H, -Ad), 1,31 (m, 3H, *J* = 6,4 Hz, -CH<sub>3</sub>), 1,27-1,20 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>Ad). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 150,88; 148,99; 148,51; 129,78; 128,86; 124,30; 119,55; 118,84; 98,79; 49,67; 48,16; 44,51; 44,29; 42,57; 37,06; 34,13; 31,78; 28,59; 26,40; 20,20. (+)**ESI-HRMS** (m/z (%)): 392,30696 ([M+H]<sup>+</sup>, 100); izračunato 392,30602 (greška: +2,38 ppm). **Mikroanaliza** za (C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub> × H<sub>2</sub>O): izračunato C, 76,24; H, 9,60; N, 10,26; nađeno C 76,28; H 9,30; N 10,19.

**HPLC** čistoća (λ = 330 nm) metoda A: RT 1,0000 min., površina 98,19%; metoda B: RT 9,653 min., površina 95,14 %.

***N*<sup>2</sup>-(1-Adamantilmetil)-*N*<sup>1</sup>-hinolin-4-il-propan-1,2-diamin (179e)**

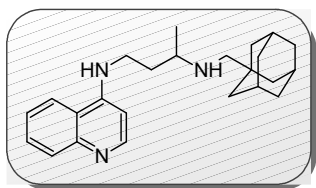
Prema opštem postupku za dobijanje aminohinolina (**116g**) jedinjenje **179e** dobija se kuplovanjem 4-CQ (81 mg, 0,49 mmol) i amina **112e** (110 mg, 0,49 mmol) u fenolu (692 mg, 7,35 mmol). Proizvod **179e** se dobija nakon prečišćavanja

višestrukom hromatografijom: “dry-flash” (SiO<sub>2</sub>, eluent: DCM/(NH<sub>3</sub> zas.) 9/1) i ”flash“ hromatografijom (Biotage SP1 RP kolona, eluent: MeOH/H<sub>2</sub>O = 9/1) kao žuta amorfná supstanca (102 mg, 60%).

**IR** (ATR): 3364<sub>sr</sub>, 3303<sub>sl</sub>, 2897<sub>j</sub>, 2843<sub>j</sub>, 1589<sub>j</sub>, 1534<sub>j</sub>, 1483<sub>sl</sub>, 1453<sub>sr</sub>, 1395<sub>sl</sub>, 1366<sub>sl</sub>, 1300<sub>sl</sub>, 1246<sub>sl</sub>, 1161<sub>sl</sub>, 803<sub>sl</sub>, 757<sub>sl</sub> cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,55 (d, 1H, *J* = 5,0 Hz, H-C(2)), 7,99 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz, H-C(8)), 7,81 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz, H-C(5)), 7,66-7,61 (m, 1H, H-C(7)), 7,46-7,40 (m, 1H, H-C(6)), 6,38 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz, H-C(3)), 6,26 (šs, 1H, -NH), 3,38-3,31 (m, 1H, ArNHCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-), 3,07-3,01 (m, 1H, ArNHCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-), 3,00-2,93 (m, 1H, ArNHCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-), 2,44 (ABq, *H<sub>A</sub>*, *J* = 11,4 Hz, -CH<sub>2</sub>Ad), 2,17 (ABq, *H<sub>B</sub>*, *J* = 11,4 Hz, -CH<sub>2</sub>Ad), 2,00 (s, 3H, -Ad), 1,80-1,49 (m, 13H, -Ad, -NH), 1,24 (d, 3H, *J* = 6,2 Hz, -CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 150,98; 150,12; 148,28; 129,70; 128,93; 124,42; 119,66; 119,04; 98,87; 59,17; 52,29; 46,91; 40,93; 37,22; 33,47; 28,44; 19,53. **(+)ESI-HRMS** (*m/z* (%)): 367,25596 ([M+H]<sup>+</sup>, 100); izračunato 367,28562 (greška: +1,28 ppm). **Mikroanaliza** za (C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub> × 2/3H<sub>2</sub>O): izračunato C 76,41; H 9,01; N 11,62; nađeno C 76,33; H 8,56; N 11,34.

**HPLC** čistoća (λ = 330 nm) metoda A: RT 7,904 min., površina 95,56%; metoda B: RT 9,308 min., površina 95,43%.

### *N*<sup>3</sup>-(1-Adamantilmetil)-*N*<sup>1</sup>-hinolin-4-il-butan-1,3-diamin (**179f**)



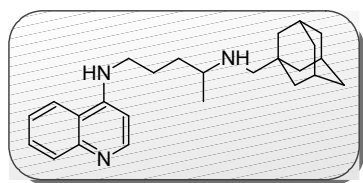
Prema opštem postupku za dobijanje amina **158** paladijum katalizovanim aminovanjem hinolina, jedinjenje **179f** se dobija iz amina **112f** (370 mg, 1,54 mmol) i 4-CQ (233 mg, 1,42 mmol) pomoću Pd(OAc)<sub>2</sub> (12,8 mg, 0,057 mmol), SPhos (51,4 mg, 0,11 mmol) i K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (750 mg, 3,55 mmol). Reakcija je prekinuta posle 19 sati mešanja na 85 °C. Proizvod se dobija nakon prečišćavanja “dry-flash” hromatografijom: (SiO<sub>2</sub>, gradijent: EtOAc/[MeOH/(NH<sub>3</sub> zas.) = 9/1] = 9/1 → 7/3) kao bezbojna pena (473 mg, 91%).

**IR** (ATR): 3263<sub>j</sub>, 3067<sub>sl</sub>, 2900<sub>j</sub>, 2845<sub>m</sub>, 1711<sub>sl</sub>, 1582<sub>j</sub>, 1541<sub>m</sub>, 1450<sub>m</sub>, 1373<sub>sl</sub>, 1340<sub>sl</sub>, 1251<sub>sl</sub>, 1224<sub>sl</sub>, 1134<sub>sl</sub>, 808<sub>sl</sub>, 763<sub>m</sub>, 735<sub>sl</sub> cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,53 (d, 1H, *J* = 5,3 Hz, H-C(2)), 7,96 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz, H-C(8)), 7,89 (d, 1H, *J* = 8,25 Hz, H-C(5)), 7,60 (t, 1H, *J* = 7,6 Hz, H-C(7)), 7,34 (t, 1H, *J* = 7,6 Hz, H-C(6)), 7,22 (šs, 1H, -NH), 6,36 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz, H-C(3)), 3,50-3,40 (m, 1H, ArNHCH<sub>2</sub>-), 3,40-3,30 (m,

1H, ArNHCH<sub>2</sub>-), 2,93-2,80 (m, 1H, ArNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-), 2,40 (ABq, H<sub>A</sub>, J = 11,4 Hz, -CH<sub>2</sub>Ad), 2,30 (ABq, H<sub>B</sub>, J = 11,4 Hz, -CH<sub>2</sub>Ad), 2,10-1,85 (m, 4H, -Ad, ArNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 1,80-1,50 (m, 14H, -Ad, ArNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -NH), 1,17 (d, 3H, J = 6,6 Hz, -CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 151,01; 150,45; 148,25; 129,48; 128,83; 123,97; 120,68; 119,06; 98,24; 60,89; 54,28; 41,52; 41,11; 37,15; 33,41; 33,26; 28,42; 19,82. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 364,27468 ([M+H]<sup>+</sup>, 100); izračunato 364,27472 (greška u ppm: -0,12). Mikroanaliza za (C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub> × H<sub>2</sub>O): izračunato C 75,55; H 9,25; N 11,01; nađeno C 75,20; H 8,74; N 10,86.

HPLC čistoća (λ = 330 nm) metoda A: RT 7,898 min. Površina 97,80%; metoda B: RT 9,348 min., površina 97,14%.

#### N<sup>4</sup>-(1-Adamantilmetil)-N<sup>1</sup>-hinolin-4-il-pentan-1,4-diamin (179g)



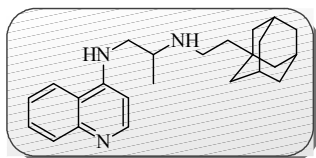
Prema opštem postupku za dobijanje amina **158** paladijum katalizovanim aminovanjem hinolina, jedinjenje **179g** se dobija iz amina **112g** (389 mg, 1,54 mmol) i 4-CQ (231 mg, 1,41 mmol) pomoću Pd(OAc)<sub>2</sub> (12,7 mg, 0,056 mmol), SPhos (46,3 mg, 0,11 mmol) i K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (749 mg, 3,52 mmol). Reakcija je prekinuta posle 19 sati mešanja na 85 °C. Proizvod se dobija nakon prečišćavanja “dry-flash” hromatografijom: (SiO<sub>2</sub>, gradijent: DCM/[MeOH/(NH<sub>3</sub> zas.) = 9/1] = 9/1 → 7/3)) kao bezbojna pena (235 mg, 44%).

IR (ATR): 3324sr, 3219sr, 3057sr, 2903j, 2847sr, 1582j, 1460sr, 1435j, 1396sr, 1339sl, 1261sl, 1220sr, 1175sr, 1123sr, 1072sl, 805sl, 764sr, 696sr, 646sl, 545sr cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,54 (d, 1H, J = 5,5 Hz, H-C(2)), 7,98 (d, 1H, J = 7,8 Hz, H-C(8)), 7,79 (d, 1H, J = 7,8 Hz, H-C(5)), 7,60 (t, 1H, J = 7,0 Hz, H-C(7)), 7,45-7,35 (m, 1H, H-C(6)), 6,41 (d, 1H, J = 5,5 Hz, H-C(3)), 5,55 (šs, 1H, -NH), 3,40-3,25 (m, 2H, ArNHCH<sub>2</sub>-), 2,75-2,60 (m, 1H, -(CH<sub>3</sub>)CHNHCH<sub>2</sub>Ad), 2,29 (ABq, H<sub>A</sub>, J = 11,3 Hz, -CH<sub>2</sub>Ad), 2,20 (ABq, H<sub>B</sub>, J = 11,3 Hz, -CH<sub>2</sub>Ad), 1,96 (s, 3H, -Ad), 1,89-1,76 (m, 2H, ArNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 1,74-1,59 (m, 7H, -Ad, -NH), 1,58-1,45 (m, 8H, ArNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -Ad), 1,08 (d, 3H, J = 6,4 Hz, -CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 150,73; 149,98; 148,08; 129,58; 129,01; 124,44; 119,67; 118,74; 98,59; 59,34; 53,11; 43,40; 40,95; 37,17; 34,08; 33,28; 28,43; 24,95; 20,48. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 378,28996

( $[M+H]^+$ , 100); izračunato 378,29037 (greška: -1,08 ppm). **Mikroanaliza** za ( $C_{25}H_{35}N_3 \times 3/2H_2O$ ): izračunato C 77,08; H 9,40; N 10,79; nađeno C 77,10; H 8,95; N 10,87.

**HPLC** čistoća ( $\lambda = 330$  nm): metoda A: RT 7,560 min., površina 95,16%; metoda B: RT 8,832 min., površina 95,67%.

#### $N^2$ -[2-(1-Adamantil)etil]- $N^1$ -hinolin-4-il-propan-1,2-diamin (**180e**)

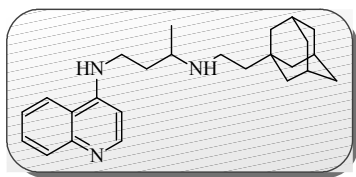


U mikrotalasnoj kiveti se rastvori 4-hlorhinolin (180 mg, 1,10 mmol) i amin **113e** (260 mg, 1,10 mmol) u NMP (1,5 mL).

Rastvor se deaeriše, kiveta se ispuni argonom i izloži dejstvu mikrotalasa u *Biotage Initiator 2.5* uređaju tokom 1 sata na 180 °C. Jedinjenje **180e** se izoluje nakon višestruke hromatografije: “dry-flash” ( $SiO_2$ , eluent: EtOAc/MeOH/( $NH_3$  zas.) 90/9/1 = 95/5) i “flash” hromatografije (Biotage SP1-NH kolona, eluent: heksan/EtOAc = 6/4; RP kolona, eluent: MeOH/ $H_2O$  = 8/2) kao bezbojna amorfna supstanca koja omekšava na 102-103 °C. Prinos 229 mg (57%). **IR** (ATR): 3311sr, 3068sl, 2901j, 2845j, 2677sl, 1660sl, 1618sl, 1582j, 1537sr, 1449sr, 1395sl, 1374sl, 1341sr, 1244sl, 1131sl, 1101sl, 1051sl, 865sl, 809sl, 763sr, 736sr, 702sl  $cm^{-1}$ .  **$^1H$ -NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 8,53 (d, 1H,  $J = 5,2$  Hz, H-C(2)), 7,97 (d, 1H,  $J = 7,8$  Hz, H-C(8)), 7,79 (d, 1H,  $J = 8,2$  Hz, H-C(5)), 7,65-7,55 (m, 1H, H-C(7)), 7,45-7,35 (m, 1H, H-C(6)), 6,38 (d, 1H,  $J = 5,2$  Hz, H-C(3)), 5,97 (šs, 1H, -NH), 3,40-3,25 (m, 1H,  $ArNHCH_2CH(CH_3)-$ ), 3,15-3,00 (m, 2H, - $ArNHCH_2CH(CH_3)-$ ,  $ArNHCH_2CH(CH_3)-$ ), 2,80-2,65 (m, 1H, - $CH_2CH_2Ad$ ), 2,65-2,50 (m, 1H, - $CH_2CH_2Ad$ ), 1,93 (m, 3H, -Ad), 1,75-1,55 (m, 6H, -Ad), 1,55-1,45 (m, 7H, -Ad, -NH), 1,35-1,25 (m, 2H, - $CH_2Ad$ ), 1,22 (d, 3H,  $J = 6,2$  Hz, - $CH_3$ ).  **$^{13}C$ -NMR** (125 MHz,  $CDCl_3$ ): 151,00; 150,03; 148,34; 129,74; 128,94; 124,47; 119,65; 119,01; 98,86; 51,82; 47,39; 45,17; 42,74; 41,31; 37,09; 31,97; 28,63; 19,24 (+)**ESI-HRMS** (m/z (%)): 364,27416 ( $[M+H]^+$ , 100); izračunato 364,27472 (greška: -1,54 ppm). **Mikroanaliza** za ( $C_{24}H_{33}N_3 \times H_2O$ ): izračunato C 75,55; H 9,25; N 11,01; nađeno C 75,91; H 8,82; N 11,08.

**HPLC** čistoća ( $\lambda = 330$  nm) metoda A: RT 7,840 min. površina 96,96%; metoda B: RT 9,480 min., površina 96,39%.

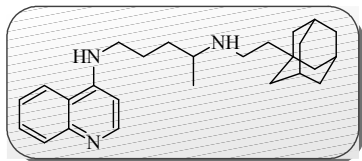


**$N^3$ -[2-(1-Adamantil)etil]- $N^1$ -hinolin-4-il-butan-1,3-diamin (180f)**

Prema opštem postupku za dobijanje amina **158** paladijum katalizovanim aminovanjem hinolina, jedinjenje **180f** se dobija iz amina **113f** (22,6 mg, 0,09 mmol) i 4-CQ (13,4 mg, 0,08 mmol) pomoću Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,7 mg, 0,003 mmol), SPhos (2,7 mg, 0,007 mmol) i K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (43,5 mg, 0,20 mmol). Reakcija je prekinuta posle 19 sati mešanja na 85 °C. Proizvod se dobija nakon prečišćavanja višestrukom hromatografijom: “dry-flash” (SiO<sub>2</sub>, gradijent: EtOAc, DCM/[MeOH/(NH<sub>3</sub> zas.) = 9/1] = 9/1→7/3)) i ”flash“ hromatografijom (Biotage SP1: NH kolona, eluent: heksan/EtOAc = 7/3; RP kolona, eluent: MeOH/H<sub>2</sub>O = 9/1) kao bezbojna pena (6,5 mg, 21%).

**IR** (ATR): 3250sr, 3065sl, 2902j, 2845j, 2675sl, 1664sl, 1618sl, 1584j, 1543sr, 1449sr, 1372sl, 1341sl, 1248sl, 1134sl, 808sl, 763sl, 734sl cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,52 (d, 1H, *J* = 5,3 Hz, H-C(2)), 8,08 (šs, 1H, -NH), 7,95 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz, H-C(8)), 7,82 (dd, 1H, *J* = 0,9 Hz, *J* = 8,4 Hz, H-C(5)), 7,65-7,57 (m, 1H, H-C(7)), 7,40-7,35 (m, 1H, H-C(6)), 6,31 (d, 1H, *J* = 5,2 Hz, H-C(3)), 3,50-3,40 (m, 1H, ArNHCH<sub>2</sub>-), 3,40-3,30 (m, 1H, ArNHCH<sub>2</sub>-), 3,05-2,90 (m, 1H, ArNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-), 2,85-2,70 (m, 1H, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 2,70-2,55 (m, 1H, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 1,94 (s, 3H, -Ad), 1,80-1,55 (m, 8H, ArNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -Ad, -NH), 1,55-1,40 (m, 7H, ArNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -Ad), 1,40-1,25 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>Ad), 1,20 (d, 3H, *J* = 6,6 Hz, -CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 151,18; 150,60; 148,43; 129,59; 128,76; 123,92; 120,80; 119,24; 97,86; 45,51; 42,73; 42,41; 41,90; 41,67 37,10; 33,30; 31,93; 28,63; 20,23. **(+)ESI-HRMS** (*m/z* (%)): 378,29011 ([M+H]<sup>+</sup>, 100); izračunato 378,29037 (greška: -0,70 ppm). **Mikroanaliza** za (C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub> × 1/2H<sub>2</sub>O): izračunato C 77,67; H 9,39; N 10,87; nađeno C 77,62; H 9,38; N 10,82.

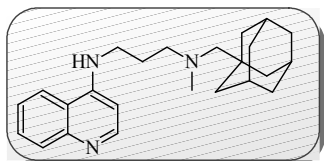
**HPLC** čistoća (λ= 330 nm) metoda A: RT 7,919 min. površina 99,19%; metoda B: RT 8,491 min., površina 98,62%.

***N*<sup>4</sup>-[2-(1-Adamantil)etil]-*N*<sup>1</sup>-hinolin-4-il-pentan-1,4-diamin (180g)**

Prema opštem postupku za dobijanje amina **158** paladijum katalizovanim aminovanjem hinolina, jedinjenje **180g** se dobija iz amina **113g** (410 mg, 1,55 mmol) i 4-CQ (231 mg, 1,41 mmol) pomoću Pd(OAc)<sub>2</sub> (12,7 mg, 0,056 mmol), SPhos (46,3 mg, 0,11 mmol) i K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (749 mg, 3,52 mmol). Reakcija je prekinuta posle 19 sati mešanja na 85 °C. Proizvod se dobija nakon prečišćavanja višestrukom hromatografijom: “dry-flash” (SiO<sub>2</sub>, gradijent: DCM/[MeOH/(NH<sub>3</sub> zas.) = 9/1] = 9/1→7/3)) i ”flash“ hromatografijom (Biotage SP1: NH kolona, eluent: heksan/EtOAc = 9/1) kao bezbojna pena (293 mg, 53%).

**IR** (ATR): 3245sl, 3067sl, 2902j, 2845sr, 1616sl, 1582j, 1543sr, 1448sr, 1373sl, 1341sl, 1130sl, 765sl, 638sl, 596sl, 524sl, 495sl, 410sl cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,55 (d, 1H, *J* = 5,4 Hz, H-C(2)), 7,98 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz, H-C(8)), 7,77 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz, H-C(5)), 7,65-7,60 (m, 1H, H-C(7)), 7,45-3,35 (m, 1H, H-C(6)), 6,42 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz, H-C(3)), 5,65 (šs, 1H, -NH), 3,40-3,25 (m, 2H, ArNHCH<sub>2</sub>-), 2,80-2,70 (m, 1H, -CHNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 2,70-2,60 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 2,60-2,50 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 1,94 (s, 3H, -Ad), 1,89-1,75 (m, 2H, ArNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 1,73-1,60 (m, 9H, ArNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -Ad, -NH), 1,52-1,45 (m, 6H, -Ad), 1,32-1,24 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>Ad), 1,11 (d, 3H, *J* = 6,2 Hz, -CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 150,93; 149,91; 148,32; 129,72; 128,91; 124,39; 119,73; 118,83; 98,58; 52,91; 44,64; 43,41; 42,59; 41,29; 37,07; 34,42; 31,86; 28,61; 24,96; 20,12. **(+)ESI-HRMS** (*m/z* (%)): 392,30476 ([M+H]<sup>+</sup>, 100); izračunato 392,30602 (greška: -0,88 ppm). **Mikroanaliza** za (C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub> × 2H<sub>2</sub>O): izračunato C 73,03; H 9,56; N 9,83; nađeno C 73,34; H 9,30; N 9,81.

**HPLC** čistoća (λ = 330 nm): metoda A: RT 7,675 min., površina 97,58%; metoda B: RT 9,162 min., površina 96,45%.

***N*-(1-Adamantilmetil)-*N*-metil-*N'*-hinolin-4-il-propan-1,3-diamin (181b)**

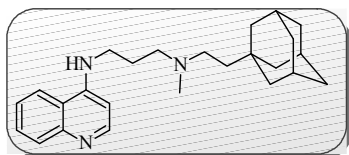
Prema opštem postupku za *N*-metilovanje (**116a**), jedinjenje **181b** se dobija iz aminohinolina **175b** (1,2 g, 3,43 mmol) i 37% HCHO (529 μL, 6,87 mmol) u prisustvu ZnCl<sub>2</sub> (936 mg, 6,87 mmol) i NaBH<sub>3</sub>CN (862 mg, 13,72 mmol). Proizvod se izoluje nakon prečišćavanja višestrukom hromatografijom: “dry-flash” (SiO<sub>2</sub>, eluent:

DCM/MeOH(NH<sub>3</sub> zas.) = 95/5) i “flash” hromatografijom (Biotage SP1 NH kolona, gradijent: heksan/EtOAc = 3/7→1/9) kao bela amorfna supstanca (900 mg, 72%).

**IR** (ATR): 3291sr, 3078sl, 2901j, 2846j, 1659sl, 1619sl, 1584j, 1544m, 1454m, 1374sl, 1342sl, 1229sl, 1176sl, 1132sl, 1104sl, 1042m, 984sl, 887sl, 809sl, 764m, 738sl, 598sl cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,55 (d, 1H, *J* = 5,3 Hz, H-C(2)), 7,98 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz, H-C(8)), 7,87 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz, H-C(5)), 7,65-7,55 (m, 1H, H-C(7)), 7,45-7,33 (m, 1H, H-C(6)), 6,98 (šs, 1H, -NH), 6,38 (d, 1H, *J* = 5,3 Hz, H-C(3)), 3,47-3,35 (m, 2H, ArNHCH<sub>2</sub>-), 2,68-2,55 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>Ad), 2,40 (s, 3H, -NCH<sub>3</sub>), 2,08 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>Ad), 1,95-1,83 (m, 5H, ArNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -Ad), 1,70-1,40 (m, 12H, -Ad). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 150,86; 150,50; 148,15; 129,42; 128,90; 124,13; 120,36; 119,04; 98,29; 72,53; 60,76; 46,11; 43,86; 41,47; 36,95; 34,77; 28,35; 25,82. **(+)ESI-HRMS** (m/z (%)): 364,27455 ([M+H]<sup>+</sup>, 100); izračunato 364,27472 (greška: -0,48 ppm). **Mikroanaliza** za (C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub> × 1/2H<sub>2</sub>O): izračunato C 77,37; H 9,20; N 11,28; nađeno C 77,49; H 9,11; N, 11,36.

**HPLC** čistoća (λ = 254 nm): metoda A: RT 7,800 min., površina 96,31%; metoda B: RT 9,266 min., površina 97,32%.

#### ***N*-[2-(1-Adamantil)etil]-*N*-metil-*N'*-hinolin-4-il-propan-1,3-diamin (182b)**



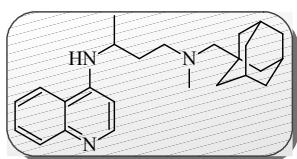
Prema opštem postupku za *N*-metilovanje (**116a**), jedinjenje **182b** se dobija iz aminohinolina **176b** (220 mg, 0,60 mmol) i 37% HCHO (93 μL, 1,20 mmol) u prisustvu ZnCl<sub>2</sub> (165 mg, 1,20 mmol) i NaBH<sub>3</sub>CN (151 mg, 2,4 mmol). Proizvod se izoluje nakon prečišćavanja “dry-flash” hromatografijom: (SiO<sub>2</sub>, eluent: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub> zas.) = 95/5) kao bela amorfna supstanca (167 mg, 73%).

**IR** (ATR): 3236m, 3070sl, 2901j, 2844j, 1582j, 1544m, 1445m, 1397sl, 1372sl, 1339sl, 1235sl, 1133sl, 1046sl, 857sl, 808sl, 764sl cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,53 (d, 1H, *J* = 5,3 Hz, H-C(2)), 7,98 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz, H-C(8)), 7,88 (šs, 1H, -NH), 7,75 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz, H-C(5)), 7,67-7,55 (m, 1H, H-C(7)), 7,45-7,35 (m, 1H, H-C(6)), 6,33 (d, 1H, *J* = 5,3 Hz, H-C(3)), 3,45-3,35 (m, 2H, ArNHCH<sub>2</sub>-), 2,70-2,65 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 2,55-2,40 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 2,35 (s, 3H, -NCH<sub>3</sub>), 2,00-1,85 (m, 5H, ArNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -Ad), 1,75-1,65 (m, 6H, -Ad), 1,47 (m, 6H, -Ad), 1,40-1,30 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>Ad). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 150,85; 150,69; 147,94; 129,21;

128,92; 124,16; 120,54; 119,10; 97,91; 57,83; 52,29; 44,18; 42,46; 41,98; 41,36; 37,06; 31,74; 28,56; 24,35. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 378,29024 ( $[M+H]^+$ , 100); izračunato 378,29037 (greška: ppm: -0,36). **Mikroanaliza** za ( $C_{25}H_{35}N_3 \times 1/2H_2O$ ): izračunato C 77,67; H 9,39; N 10,87; nađeno C 77,22; H 9,44; N 11,03.

**HPLC** čistoća ( $\lambda = 330$  nm): metoda A: RT 7,931 min., površina 98,67%; metoda B: RT 9,534 min., površina 96,77%.

#### $N^1$ -(1-Adamantilmetil)- $N^1$ -metil- $N^3$ -hinolin-4-il-butan-1,3-diamin (183f)

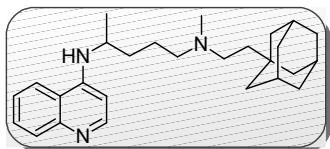


Prema opštem postupku za *N*-metilovanje (**116a**), jedinjenje **183f** se dobija iz aminohinolina **177f** (169 mg, 0,46 mmol) i 37% HCHO (72  $\mu$ L, 0,93 mmol) u prisustvu ZnCl<sub>2</sub> (126 mg, 0,93 mmol) i NaBH<sub>3</sub>CN (117 mg, 1,85 mmol). Proizvod se izoluje nakon prečišćavanja višestrukom hromatografijom: “dry-flash” (SiO<sub>2</sub>, eluent: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub> zas.) = 95/5) i “flash” hromatografijom (Biotage SP1 NH kolona, gradijent: heksan/EtOAc = 3/7→1/9 i RP kolona, gradijent: MeOH/H<sub>2</sub>O = 8/2→9/1) kao bela amorfná supstanca (123 mg, 70%).

**IR** (ATR): 3288sr, 3073sl, 2901j, 2845j, 1618sl, 1581j, 1541sr, 1451sr, 1396sl, 1375sl, 1342sl, 1262sl, 1184sl, 1150sl, 1045sr, 983sl, 945sl, 872sl, 809sl, 763sr, 737sl, 603sl cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,52 (d, 1H,  $J = 5,2$  Hz, H-C(2)), 7,96 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz, H-C(8)), 7,86 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz, H-C(5)), 7,65-7,58 (m, 1H, H-C(7)), 7,43-7,35 (m, 1H, H-C(6)), 6,79 (šs, 1H, -NH), 6,42 (d, 1H,  $J = 5,5$  Hz, H-C(3)), 3,95-3,80 (m, 1H, ArNHCH(CH<sub>3</sub>-), 2,72-2,62 (m, 1H, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 2,52-2,42 (m, 1H, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 2,33 (s, 3H, -NCH<sub>3</sub>), 2,08 (ABq, Ha,  $J = 14,0$  Hz, -CH<sub>2</sub>Ad), 2,03 (ABq, Hb,  $J = 14,0$  Hz, -CH<sub>2</sub>Ad), 1,95-1,67 (m, 4H, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, -Ad), 1,95-1,85 (m, 1H, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-), 1,66-1,50 (m, 12H, -Ad), 1,33 (d, 3H,  $J = 6,4$  Hz, -CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 150,06; 149,86; 129,23; 128,98; 124,27; 120,42; 119,03; 98,49; 72,33; 58,07; 48,45; 46,42; 41,56; 36,97; 34,76; 33,44; 28,41; 19,62. (+)ESI-HRMS (m/z (%)): 378,29037 ( $[M+H]^+$ , 100); izračunato 378,29037 (greška: -0,02 ppm). **Mikroanaliza** za ( $C_{25}H_{35}N_3 \times 1/2H_2O$ ): izračunato C 77,67; H 9,39; N 10,87; nađeno C 77,20; H 9,51; N 10,92.

**HPLC** čistoća ( $\lambda = 330$  nm) metoda A: RT 7,851 min., površina 97,80%; metoda B: RT 9,284 min., površina 95,71%.

***N*<sup>1</sup>-[2-(1-Adamantil)etil]-*N*<sup>1</sup>-metil-*N*<sup>4</sup>-hinolin-4-il-pentan-1,4-diamin (184g)**

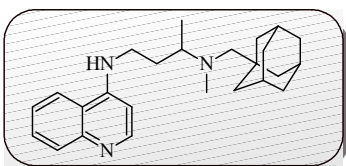


Prema opštem postupku za *N*-metilovanje (**119a**), jedinjenje **184g** se dobija iz aminohinolina **178g** (110 mg, 0,28 mmol) i 37% HCHO (433  $\mu$ L, 0,56 mmol) u prisustvu ZnCl<sub>2</sub> (77 mg, 0,56 mmol) i NaBH<sub>3</sub>CN (71 mg, 1,12 mmol). Proizvod se izoluje nakon prečišćavanja "dry-flash" hromatografijom (Biotage SP1 NH kolona, gradijent: heksan/EtOAc = 4/6  $\rightarrow$  2/8) kao bela amorfna supstanca (58 mg, 51%). TT = 57-59 °C.

**IR** (ATR): 2902j, 2845j, 1580j, 1541sr, 1503sl, 1450sr, 1396sl, 1374sl, 1342sl, 1280sl, 1259sl, 1226sl, 1139sl, 806sl, 765sl cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,53 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz, H-C(2)), 7,98 (dd, 1H, *J* = 0,9 Hz, *J* = 8,5 Hz, H-C(8)), 7,79 (dd, 1H, *J* = 0,8 Hz, *J* = 8,4 Hz, H-C(5)), 7,65-7,60 (m, 1H, H-C(7)), 7,45-7,38 (m, 1H, H-C(6)), 6,43 (d, 1H, *J* = 5,8 Hz, H-C(3)), 5,55 (šs, 1H, -NH), 3,85-3,65 (m, 1H, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)-), 2,55-2,30 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 2,21 (s, 3H, -N(CH<sub>3</sub>)), 1,91 (s, 3H, -Ad), 1,85-1,50 (m, 10H, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -Ad), 2,50-2,40 (m, 6H, -Ad), 1,32 (d, 3H, *J* = 6,4 Hz, -CH<sub>3</sub>), 1,30-1,20 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>Ad). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 150,57; 149,34; 148,17; 129,49; 129,05; 124,40; 119,71; 118,87; 98,84; 57,05; 51,50; 48,20; 42,47; 42,14; 40,56; 37,09; 34,40; 31,73; 28,60; 23,52; 20,24. **(+)ESI-HRMS** (*m/z* (%)): 406,32167 ([M+H]<sup>+</sup>, 100); izračunato 406,32111 (greška: -1,40 ppm). **Mikroanaliza** za (C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub> × 2/5H<sub>2</sub>O): izračunato C 71,96; H 9,84; N 9,32; nađeno C 71,92; H 9,40; N 8,92.

**HPLC** čistoća ( $\lambda = 254$  nm): metoda A: RT 7,738 min., površina 95,06%; metoda B: RT 8,521 min., površina 95,10%.

***N*<sup>3</sup>-(1-Adamantilmetil)-*N*<sup>3</sup>-metil-*N*<sup>1</sup>-hinolin-4-il-butan-1,3-diamin (185f)**



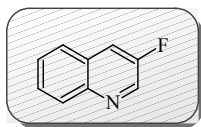
Prema opštem postupku za *N*-metilovanje (**116a**), jedinjenje **185f** se dobija iz aminohinolina **179f** (260 mg, 0,72 mmol) i 37% HCHO (110  $\mu$ L, 1,43 mmol) u prisustvu ZnCl<sub>2</sub> (195 mg, 1,43 mmol) i NaBH<sub>3</sub>CN (180 mg, 2,86

mmol). Proizvod se izoluje nakon prečišćavanja višestrukom hromatografijom: “dry-flash” (SiO<sub>2</sub>, eluent: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub> zas.) = 95/5) i “flash” hromatografijom (Biotage SP1 NH kolona, gradijent: heksan/EtOAc = 3/7→1/9) kao bela amorfná supstanca (240 mg, 89%).<sup>249</sup>

**IR** (ATR): 3355sr, 3055sl, 2957sr, 2902j, 2845j, 2792sl, 1616sl, 1578j, 1538sr, 1494sl, 1455sr, 1400sl, 1373sr, 1346sr, 1289sl, 1258sl, 1233sl, 1179sl, 1152sl, 1125sl, 1104sl, 1074sl, 1046sl, 1014sl, 984sl, 950sl, 889sl, 871sl, 802sr, 764sr, 470sl, 448sl, 406sl cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,55 (d, 1H, *J* = 5,2 Hz, H-C(2)), 7,96 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz, H-C(8)), 7,83 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz, H-C(5)), 7,65-7,55 (m, 1H, H-C(7)), 7,45-7,35 (m, 1H, H-C(6)), 6,56 (šs, 1H, -NH), 6,40 (d, 1H, *J* = 5,2 Hz, H-C(3)), 3,55-3,45 (m, 1H, ArNHCH<sub>2</sub>-), 3,45-3,30 (m, 1H, ArNHCH<sub>2</sub>-), 2,85-2,75 (m, 1H, ArNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)CH-), 2,33 (s, 3H, -NCH<sub>3</sub>), 2,11 (ABq, Ha, *J* = 14,1 Hz, -CH<sub>2</sub>Ad), 2,08 (ABq, Hb, *J* = 14,1 Hz, -CH<sub>2</sub>Ad), 2,00-1,85 (m, 1H, ArNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 1,81 (s, 3H, -Ad), 1,70-1,60 (m, 1H, ArNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 1,60-1,35 (m, 12H, -Ad), 1,00 (d, 3H, *J* = 6,7 Hz, -CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 150,91; 150,37; 148,24; 129,53; 128,90; 124,16; 120,20; 119,13; 98,57; 69,04; 61,23; 42,94; 41,30; 38,77; 36,97; 35,07; 32,57; 28,35. **(+)ESI-HRMS** (m/z (%)): 378,28906 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), izračunato 378,29037 (greška: -0,12 ppm). **Mikroanaliza** za (C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub> × 2/3H<sub>2</sub>O): izračunato C 77,08; H 9,40; N 10,79; nađeno C 76,98; H 9,06; N 10,78.

**HPLC** čistoća (λ = 330 nm) metoda A: RT 7,896 min., površina 98,74%; metoda B: RT 9,244 min., površina 97,79%.

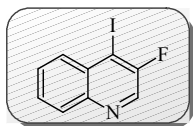
### 3-Fluor-hinolin (186)



Rastvor 3-aminohinolina (3 g, 20,96 mmol) u 30 mL 48% tetrafluorobore kiseline ohladi se na 0 °C, a zatim se u njega lagano ukapa rastvor NaNO<sub>2</sub> (1,44 g, 20,96 mmol) u 6 mL vode. Reakciona smesa se meša 1 h na ledenom kupatilu i ostavi da se postepeno zagreje do sobne temperature. U reakciji nastaje diazonijum tetrafluoroborat koji se kao svetlo žuti talog odvaja vakuum filtracijom. Talog se ispira hladnim etanolom i dietietrom i suši pod vakuumom. Suspenzija diazonijum tetrafluoroborata u toluenu se zagreva 1 h na 110 °C. Proizvod **186** se izoluje nakon prečišćavanja “dry-flash” hromatografijom: (SiO<sub>2</sub>: eluent: heksan/EtOAc = 9/1) kao svetlo žuti amorfní prah (2,46 mg, 97%).

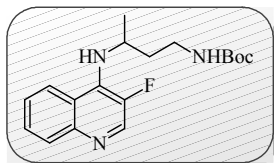
**IR** (ATR): 3414sl, 3064sr, 2927sl, 1652sl, 1612j, 1560sl, 1498j, 1463j, 1426sr, 1371sl, 1339j, 1213j, 1155j, 984sr, 957sl, 894sr, 859sl, 782sr, 735sr, 710sl, 611sl, 472sl  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,82 (d, 1H,  $J = 2,8$  Hz, H-C(2)), 8,13 (d, 1H,  $J = 8,5$  Hz, H-C(8)), 7,85-7,75 (m, 2H, H-C(4), H-C(5)), 7,75-7,65 (m, 1H, H-C(7)), 7,65-7,55 (m, 1H, H-C(6)).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 156,25 (d,  $J = 255,0$  Hz, C(3)); 145,40 (C(8a)); 141,54 (d,  $J = 27,6$  Hz, C(2)); 129,49 (C(8)); 128,54 (C(7)); 128,42 (d,  $J = 5,7$  Hz, C(4a)); 127,67 (C(6)); 127,27 (d,  $J = 4,6$  Hz, C(5)); 118,32 (d,  $J = 17,2$  Hz, C(4)). **(+)ESI-HRMS** (m/z (%)): 148,05503 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100); izračunato 148,05570 (greška: -4,52 ppm).

### 3-Fluoro-4-jod-hinolin (187)



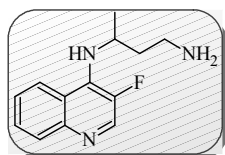
U hladan ( $-78$  °C) rastvor diizopropilamina (1 mL, 7,14 mmol) u suvom THF (25 mL) ukapa se 2,5 M rastvor *n*-butillitijuma u heksanu (2,7 mL, 6,80 mmol). Reakciona smesa se meša 5 min na  $-78$  °C i 30 min. na ledenom kupatilu. Sveže formirani rastvor LDA ohladi se na  $-85$  °C. U ohlađeni rastvor se lagano ukapa rastvor 3-fluor-hinolina (1 g, 6,80 mmol) u suvom THF (5,5 mL). Reakciona smesa se meša 4 sata na  $-78$  °C i 15 min. na  $-85$  °C. U ohlađeni rastvor ukapa se rastvor  $\text{I}_2$  (1,90 g, 7,14 mmol) u suvom THF (7 mL). Mešanje se nastavi 2 sata na  $-78$  °C pre nego što se reakcija prekine hidrolizom (doda se 10 mL rastvora THF/ $\text{H}_2\text{O} = 9/1$ ). Proizvod **187** je izolovan prečišćavanjem sirove reakcione smese višestrukom hromatografijom: “dry-flash” ( $\text{SiO}_2$ , gradijent: heksan/EtOAc = 95/5 $\rightarrow$ 9/1) i “flash” hromatografijom (Biotage SP: NH kolona, gradijent: heksan/EtOAc = 95/5 $\rightarrow$ 9/1). Prinos 1,3 g (70%).

**IR** (ATR): 3069sr, 2924sr, 2854sl, 1586j, 1558j, 1491j, 1455j, 1414sr, 1382sl, 1339j, 1306j, 1262sr, 1213j, 1141j, 1011sl, 959sl, 920sr, 797sl, 754j, 723sr, 630sl, 506sl  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,61 (s, 1H, H-C(2)), 8,09 (dd, 1H,  $J = 0,6$  Hz,  $J = 8,1$  Hz, H-C(8)), 8,02 (dd, 1H,  $J = 1,5$  Hz,  $J = 8,4$  Hz, H-C(5)), 7,75-7,70 (m, 1H, H-C(7)), 7,70-7,62 (m, 1H, H-C(6)).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 157,02 (d,  $J = 252,7$  Hz, C(3)); 145,33 (d,  $J = 1,8$  Hz, C(8a)); 139,85 (d,  $J = 30,7$  Hz, C(2)); 130,87 (d,  $J = 5,4$  Hz, C(5)); 130,62 (C(4a)); 129,86 (C(8)); 129,15 (d,  $J = 2,7$  Hz, C(7)); 129,07 (C(6)); 95,19 (d,  $J = 21,7$  Hz, C(4)). **(+)ESI-HRMS** (m/z (%)): 273,95195 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100); izračunato 273,95235 (greška: -1,46 ppm).

**Terc-butil-3-[(3-fluorhinolin-4-il)amino]butil}karbamat (188)**

Prema opštem postupku za dobijanje amina **158** paladijum katalizovanim aminovanjem hinolina, jedinjenje **188** se dobija iz mono-*N*-Boc-zaštićenog butan-1,3-diamina **103f** (1,45 g, 7,69 mmol) i 3-fluoro-4-jod-hinolina **187** (1,75 g, 6,41 mmol) pomoću Pd(OAc)<sub>2</sub> (57,47 mg, 0,26 mmol), DPEphos (276,28 mg, 0,52 mmol) i K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (3,4 g, 16,02 mmol). Reakcija je prekinuta posle 19 sati mešanja na 85 °C. Proizvod se dobija nakon prečišćavanja višestrukom hromatografijom: “dry-flash” (SiO<sub>2</sub>, gradijent: DCM/(NH<sub>3</sub> zas.) = 95/5→7/3) i “flash” hromatografijom (Biotage SP1 NH kolona, eluent: heksan/EtOAc = 7/3 i RP kolona, eluent: MeOH/H<sub>2</sub>O = 9/1) kao bezbojna pena (1,13 g, 53%).

**IR** (ATR): 3400sr, 3202sr, 3021sr, 2978sr, 2930sr, 1687j, 1601sr, 1576sr, 1536j, 1435sr, 1399sr, 1366sr, 1281j, 1253sl, 1233sl, 1173j, 1094sl, 1041sl, 991sl, 947sl, 920sl, 876sl, 797sl, 756sr, 713sl, 664sl, 540sl cm<sup>-1</sup>. **H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,53 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz, H-C(2)), 7,98 (dd, 1H, *J* = 0,92 Hz, *J* = 8,5 Hz, H-C(8)), 7,85 (d, 1H, *J* = 8,25 Hz, H-C(5)), 7,63-7,55 (m, 1H, H-C(7)), 7,48-7,40 (m, 1H, H-C(6)), 4,89 (šs, 1H, -NH), 4,65 (šs, 1H, -NH), 4,25-4,10 (m, 1H, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)), 3,43-3,30 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>NHBoc), 3,29-3,20 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>NHBoc), 1,87-1,75 (m, 2H, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-), 1,44 (s, 9H, -NHCOO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1,31 (dd, 3H, *J* = 0,95 Hz, *J* = 6,4 Hz, -CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 156,05; 145,06 (C(8a)); 143,29 (d, *J* = 240,1 Hz, C(3)); 141,43 (d, *J* = 27,1 Hz, C(2)); 135,20 (d, *J* = 4,5 Hz, C(4)); 129,98 (C(8)); 128,07 (C(7)); 125,44 (C(6)); 120,89 (d, *J* = 4,5 Hz, C(4a)); 120,20 (C(5)); 79,36; 49,46 (d, *J* = 9,0 Hz, CH); 38,21; 37,66; 28,34; 22,26. **(+)ESI-HRMS** (*m/z* (%)): 334,19276 ([M+H]<sup>+</sup>, 100); izračunato 334,19253 (greška: +0,67 ppm).

**N<sup>3</sup>-(3-Fluorhinolin-4-il)butan-1,3-diamin (189)**

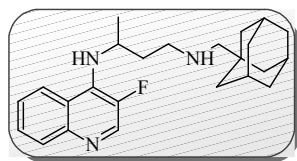
Prema opštem postupku za deprotekciju Boc zaštitne grupe (**98a**), jedinjenje **189** se dobija iz mono-Boc zaštićenog aminohinolina **188** (1,13 g, 3,39 mmol). Aminohinolin se izoluje nakon “flash” hromatografije: (Biotage SP1 NH kolona, eluent: heksan/EtOAc = 6/4) kao bela amorfna supstanca (593 mg, 75%). **TT** = 94-96 °C.

**IR** (ATR): 3649sl, 3312j, 2971sr, 2873sr, 1600j, 1577j, 1540j, 1502sl, 1434sr, 1397j, 1364sr, 1312sl, 1272sr, 1201sl, 1144sr, 1061sl, 922sl, 887sl, 848sl, 763j, 710sl, 662sl,



540sl  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,51 (d, 1H,  $J = 6,0$  Hz, H-C(2)), 7,91 (dd, 1H,  $J = 0,9$  Hz,  $J = 8,4$  Hz, H-C(8)), 7,86 (dd, 1H,  $J = 0,7$  Hz,  $J = 8,5$  Hz, H-C(5)), 7,60-7,50 (m, 1H, H-C(7)), 7,48-7,35 (m, 1H, H-C(6)), 6,36 (šs, 1H, -NH), 4,38-4,28 (m, 1H,  $\text{ArNHCH}(\text{CH}_3)$ -), 3,05-2,90 (m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ), 1,88-1,78 (m, 1H,  $\text{ArNHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$ -), 1,75-1,63 (m, 1H,  $\text{ArNHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$ -), 1,52 (šs, 2H,  $-\text{NH}_2$ ), 1,30 (dd, 3H,  $J = 0,9$  Hz,  $J = 6,4$  Hz,  $-\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 145,92 (C(8a)); 142,92 (d,  $J = 238,3$  Hz, C(3)); 141,44 (d,  $J = 27,1$  Hz, C(2)); 135,65 (d,  $J = 5,4$  Hz, C(4)); 129,77 (C(8)); 127,80 (C(7)); 124,94 (C(6)); 121,04 (d,  $J = 4,5$  Hz, C(4a)); 120,79 (d,  $J = 5,4$  Hz, C(5)); 50,03 (d,  $J = 9,0$  Hz, -CH); 38,92; 38,40; 21,53 (d,  $J = 2,7$  Hz,  $-\text{CH}_3$ ). (+)ESI-HRMS ( $m/z$  (%)): 234,13963 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100); izračunato 234,14010 (greška: -2,04 ppm).

#### $N^1$ -(1-Adamantilmetil)- $N^3$ -(3-fluorhinolin-4-il)butan-1,3-diamin (190f)



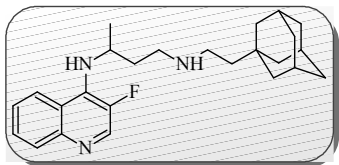
Prema opštem postupku za dobijanje amina **106f** reduktivnim aminovanjem, jedinjenje **190f** se dobija iz aminohinolina **189** (245 mg, 1,05 mmol) i adamantan-1-karbaldehida (156 mg, 0,88 mmol) pomoću AcOH (121  $\mu\text{L}$ , 1,32 mmol) i  $\text{NaBH}_4$  (200 mg, 5,28 mmol). Proizvod se dobija nakon prečišćavanja višestrukom hromatografijom: "dry-flash" ( $\text{SiO}_2$ , gradijent: DCM/ $\text{NH}_3$  zas.) 95/5 $\rightarrow$ 7/3) i "flash" hromatografijom (Biotage SP1 NH kolona, eluent: heksan/EtOAc = 7/3 i RP kolona, gradijent: MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$  = 8/2 $\rightarrow$ 9/1) kao bezbojna pena (196 mg, 49%).

**IR** (ATR): 3265sr, 2902j, 2845sr, 1601j, 1574j, 1540j, 1496sl, 1451sr, 1398sr, 1366sl, 1345sl, 1270sl, 1202sl, 1148sl, 759sr  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,51 (d, 1H,  $J = 5,7$  Hz, H-C(2)), 8,00-7,88 (m, 2H, H-C(8), H-C(5)), 7,60-7,54 (m, 1H, H-C(7)), 7,41-7,35 (m, 1H, H-C(6)), 6,31 (s, 1H, -NH), 4,37-4,27 (m, 1H,  $\text{ArNHCH}(\text{CH}_3)$ -), 2,95-2,85 (m, 1H,  $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{Ad}$ ), 2,85-2,75 (m, 1H,  $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{Ad}$ ), 2,30 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{Ad}$ ), 2,01-1,96 (m, 3H, -Ad), 1,95-1,85 (m, 1H,  $\text{ArNHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$ -), 1,80-1,60 (m, 8H,  $\text{ArNHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$ -, -Ad, -NH), 1,60-1,50 (m, 6H, -Ad), 1,30 (dd, 3H,  $J = 0,9$  Hz,  $J = 6,42$  Hz,  $-\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 146,01 (C(8a)); 143,22 (d,  $J = 238,3$  Hz, C(3)); 141,60 (d,  $J = 27,1$  Hz, C(2)); 135,80 (d,  $J = 5,4$  Hz, C(4)); 129,85 (C(8)); 127,90 (C(7)); 124,83 (C(6)); 124,68 (C(4a)); 121,27 (d,  $J = 5,4$  Hz, C(5));

63,70; 50,44 (d,  $J = 8,1$  CH); 41,06; 37,15; 36,21; 33,33; 28,42; 21,71 (d,  $J = 2,7$  Hz, -CH<sub>3</sub>).

**HPLC** čistoća ( $\lambda = 330$  nm) metoda A: RT 7,545 min., površina 99,28%; metoda B: RT 8,251 min., površina 99,45%.

### ***N*<sup>1</sup>-[2-(1-Adamantil)etil]-*N*<sup>3</sup>-(3-fluorhinolin-4-il)butan-1,3-diamin (191f)**



Prema opštem postupku za dobijanje amina **106f** reduktivnim aminovanjem, jedinjenje **191f** se dobija iz aminohinolina **189** (245 mg, 1,05 mmol) i adamantil-1-acetaldehida (156 mg, 0,88 mmol) pomoću AcOH (121  $\mu$ L, 1,32 mmol) i NaBH<sub>4</sub> (200 mg, 5,28 mmol). Proizvod se izoluje nakon “flash” hromatografije (Biotage SP1 SiO<sub>2</sub> kolona, gradijent: heksan/EtOAc = 7/3→8/2) kao bezbojno ulje (167 mg, 48%).

**IR** (ATR): 3302sr, 2904j, 2845j, 1680sl, 1600sr, 1577sr, 1540sr, 1449sl, 1398sr, 1364sl, 1270sl, 1200sl, 1143sl, 762sl, 736sl cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,50 (d, 1H,  $J = 5,5$  Hz, H-C(2)), 8,05 (d, 1H,  $J = 8,2$  Hz, H-C(8)), 7,95 (d, 1H,  $J = 8,2$  Hz, H-C(5)), 7,63-7,56 (m, 1H, H-C(7)), 7,48-7,42 (m, 1H, H-C(6)), 6,21 (šs, 1H, -NH), 4,25 (s, 1H, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)), 3,10-3,03 (m, 2H, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-), 2,85-2,73 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ad), 2,11-2,02 (m, 1H, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 2,02-1,94 (m, 1H, ArNHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 1,90 (s, 3H, -Ad), 1,75-1,53 (m, 7H, -Ad, -NH), 1,53-1,38 (m, 8H, -CH<sub>2</sub>Ad, -Ad), 1,30 (d, 3H,  $J = 6,4$  Hz, -CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 145,93 (C(8a)); 142,76 (d,  $J = 238,3$  Hz, C(3)); 141,47 (d,  $J = 27,1$  Hz, C(2)); 135,88 (d,  $J = 5,4$  Hz, C(4)); 129,67 (C(8)); 127,72 (C(7)); 124,55 (C(6)); 121,35 (d,  $J = 5,4$  Hz, C(4a)); 121,15 (d,  $J = 5,4$  Hz, C(5)); 50,24 (d,  $J = 9,0$  Hz, CH); 46,16; 44,69; 44,46; 42,55; 36,98; 35,44; 31,72; 28,52; 21,31 (d,  $J = 3,6$  Hz, -CH<sub>3</sub>). **(+)ESI-HRMS** (m/z (%)): 396,28038 ([M+H]<sup>+</sup>, 100); izračunato 396,28095 (greška: -1,45 ppm).

**HPLC** čistoća ( $\lambda = 330$  nm) metoda A: RT 8,269 min., površina 98,91%; metoda B: RT 8,721 min., površina 99,15.

### **ODREĐIVANJE ANTIMALARIJSKE AKTIVNOSTI**

In vitro eritrocitna aktivnost: Ispitivanje *in vitro* antimalarijske aktivnosti vršena su u Walter Reed Army Institute of Research (WRAIR) Washington DC, USA prema

proceduri koju je opisao Desjardins sa saradnicima,<sup>250</sup> sa modifikacijama koje su razvili Milhous i saradnici<sup>213</sup>.

Ispitivanje aktivnosti zasniva se na određivanju potrošnje <sup>3</sup>H-hipoksantina od strane parazita. Inhibicija ugradnje izotopa se pripisuje aktivnosti kontrolne ili ispitivane supstance. Ugradnja hipoksantina je mera sinteze DNK parazita tako da inhibicija njegove ugradnje predstavlja meru inhibicije rasta parazita. Kao kontrolne supstance korišćeni su provereni antimalarici. Inkubacioni period je trajao 72 sati, a polazna parazitemija iznosi 0,4% sa 1% hematokrita. Za razvijanje kulture korišćena je RPMI-1640 medijum koji ne sadrži folate i PABA, sa humanom plazmom koja je 10% dezaktivirana pri normalnoj temperaturi. Za kvantitativno *in vitro* određivanje efikasnosti ispitivanih supstanci korišćeni su dobro okarakterisani *P. falciparum* sojevi: Indochina I (klon W2 rezistentan prema hlorokinu (CQ) i pirimetaminu, a osetljiv prema meflokinu (MFQ)) i Sierra I/UNC (klon D6 osetljiv prema hlorokinu (CQ) i pirimetaminu i smanjene osetljivosti prema meflokinu (MFQ) i halofantrinu) kao i sojevi izolovani na Tajlandu (klon TM91-C235 visoko rezistentan prema meflokinu (MFQ), hlorokinu (CQ) i kininu) i u Brazilu (klon RCS rezistentan prema hlorokinu (CQ), a osetljiv prema meflokinu (MFQ)). Ispitivane supstance su direktno rastvorene u DMSO i rastvor je razblaživan 400 puta hranljivom podlogom. Početne koncentracije supstance obično su 50.000 ng/mL. Rastvori su potom 11 puta dvostruko razblaživani do koncentracije koja je 1048 puta manja od polazne. Razblaživanja su vršena automatski Biomek 1000 ili 2000 Liquid Handling System instrumentom u mikrotitarskim pločama sa 96 oglednih mesta. Razblaženi rastvori (25 µL) ispitivanih supstanci prebacivani su u ogledne posude, dodavani su rastvori zaraženih eritrocita (po 200 µL; 0,2% parazitemija; 1% hematokrita) i smeše su inkubirane na 37 °C u kontrolisanoj atmosferi (5% CO<sub>2</sub>, 5% O<sub>2</sub> i 90% N<sub>2</sub>). Posle 42 sata dodavano je 25 µL <sup>3</sup>H-hipoksantina i posude su inkubirane dodatnih 24 sata. Posle inkubacionog perioda od 72 sata posude su zamrzavane na -70 °C da se izvrši razgradnja eritrocita. Posle odmrzavanja i sakupljanja preko filtera od sinterovanog stakla prebrojavanje uzoraka vršeno je scintilacionim brojačem, a rezultati su automatizovano prikupljeni softverom razvijenim u WRAIR-u. Za svaku supstancu određivan je koncentracioni profil odgovora i njihove antimalarijske aktivnosti su prikazane kao 50% odnosno 90% inhibitorne koncentracije (IC<sub>50</sub> odnosno IC<sub>90</sub>). Dobijene vrednosti IC<sub>50</sub> i IC<sub>90</sub>

predstavljaju koncentraciju supstance koja izaziva 50% odnosno 90% inhibicije ugradnje hipoksantina.

In vivo eritrocitna aktinost: Određivanje *in vivo* antimalarijske aktivnosti vršeno je na Odeljenju za parazitologiju Instituta za medicinska istraživanja u Beogradu i u Walter Reed Army Institute of Research (WRAIR), Silver Spring, SAD, modifikovanom verzijom Thompson-ovog testa.

Ispitivane supstance su sprasene u avanu, a zatim rastvorene u smeši 0,5% hidroksietilceluloze i 0,1% Tween 80 per p.o. U eksperimentima su korišćeni C57BL/6 miševi (uzgajani u vivarijumu Vojnomedicinske akademije u Beogradu), ženskog pola, stari 6-9 nedelja, određene telesne mase 18-20 g na početku eksperimenta. Miševi su razmešteni u kaveze u grupama od po pet i ostavljeni nedelju dana pre inokulacije da se aklimatizuju. Miševi su držani u kontrolisanim uslovima u režimu dvanaestočasovnog svetla i dvanaestočasovnog mraka na 25 °C. Redovno im je davana hrana i voda, a kavezi su presvlačeni i posude sa vodom menjane dvaput nedeljno. Miševima su intraperitonealno ubrizgani eritrociti ( $1 \times 10^6$ ) inficirani ANKA sojem *Plasmodium berghei*, koji se *in vivo* održava kroz serijske intraperitonealne (i.p.) pasaže u C57BL/6 miševima (0. dan). Ispitivana jedinjenja su na inficiranim miševima primenjena oralno, u volumenu od 200 µL, jednom dnevno 3., 4. i 5. dana posle inokulacije. Parazitemija je određivana 3. dana, a zatim dva puta nedeljno tokom ostalih trideset dana posmatranjem krvnih razmaza pod svetlosnim mikroskopom koji se dobijaju uzimanjem krvi iz repa eksperimentalnih miševa, fiksiranjem metanolom i bojenjem Giemsa-om.

Netretirani kontrolni miševi su uginuli 6-7 dana od infekcije. Miševi koji su doživeli dan 31, bez parazitemije, smatraju se izlečenim.

Sve eksperimentalne procedure na miševima odobrene su od strane Etičkog odbora Instituta za medicinska istraživanja.

In vitro aktivnost u fazi jetre: Ispitivanje antimalarijske aktivnosti u fazi jetre vršena su na Institutu za molekularnu medicinu, Medicinskog fakulteta Univerziteta u Lisabonu, Portugal. Inhibicija infekcije u fazi jetre testiranih jedinjenja određivana je merenjem intenziteta luminescencije u Huh7 ćelijama zaraženim luciferaza eksprimujućim *P. berghei* sojem, prema prethodno opisanoj proceduri.<sup>251</sup> Huh7 ćelije,

linija humanog hepatoma ćelija su uzgajane na 1640 rpmI medijumu obogaćenom sa 10% v/v fetalnog goveđeg seruma, 1% v/v neesencijalnim aminokiselinama, 1% v/v penicilin/streptomycinom, 1% v/v glutaminom, i 10 mM 4-(2-hidroksietil)-1-piperazin-etansulfonskom kiselinom (HEPES), pH 7, na 37 ° C u kontrolisanoj atmosferi (5% CO<sub>2</sub>). Za potrebe eksperimenta Huh7 ćelije su zasejane na ploči sa 96 oglednih mesta (1,0 × 10<sup>4</sup> po bazenčiću) dan pre tretiranja lekovima i inokulacije. Medijum je zamenjen medijumom koji sadrži odgovarajuću koncentraciju jedinjenja približno 1 h pre infekcije sa sporozoitima koji su sveže izolovani iz pljuvačnih žlezda zaraženih ženki komarca roda *Anopheles stephensi* i dodatno centrifugirani na 1700g tokom 5 min. 48 h nakon infekcije nivo parazitemije meren je bioluminiscentnim testom (Biotium). Efekat jedinjenja na održivost Huh7 ćelija procenjen je AlamarBlue testom (Invitrogen, UK) prema protokolu proizvođača.

In vivo aktivnost u fazi jetre: C57BL/6J miševi su intravenski inficirani 5 × 10<sup>3</sup> luciferaza eksprimujućim *P. berghei* ANKA sporozoitima, koji su prethodno sveže izolovani iz pljuvačnih žlezda inficiranih komaraca roda *Anopheles stephensi*. Jedinjenje je aplicirano intraperitonealno 24 h pre (D - 1), na dan (D0) i 24 h nakon (D + 1) inokulacije miševa. Ekvivalentna količina jedinjenja je ubrizgana i grupi kontrolnih miševa. Nivo parazitemije u jetri (*in vivo*) može se odrediti kvantitativno: qRT-PCR analizom<sup>252</sup> ili merenjem luminiscencije<sup>251</sup>.

Za potrebu qRT-PCR analize jetre su prikupljene 48 h nakon inokulacije miševa sporozoitima i homogenizovane u rastvoru za denaturizaciju (4 M guanidin tiocianat, 25 mM natrijum citrata [pH 7], 0.5% sarkozil i 0,7% β-merkaptetanola u dietil pirokarbonatu). Ukupna RNK je ekstrahovana pomoću Qiagen RNeasy mini kita prema uputstvima proizvođača. Za merenje infekcije RNK je prevedena u cDNK pomoću Nzitech kita prema protokolu proizvođača. Za kvantitativnu “real-time“ PCR analizu (qRT-PCR) korišćen je Applied Biosystems Power SYBR green PCR master mix prema uputstvu proizvođača na ABI Prism 7500 Fast sistemu (Applied Biosystems). Amplifikacione reakcije su izvođene u ukupnoj reakcionoj zapremini od 20 μM, korišćenjem 1 μg cDNA i 18S rRNA gena *P. berghei* ANKA ili gem specifičnih prajmera. Relativna količina mRNA *P. berghei* izračunata je preko količine gena za hipoksantin guanin fosforibozil transferazu (HPRT). Primer sekvence specifične za svaki gen su sledeće: za 18S rRNA gen *P. berghei* ANKA, 5'-AAG CAT TAA ATA

AAG CGA ATA CAT CCT TAC-3' i 5'-GGA GAT TGG TTT TGA CGT TTA TGT G-3'; za HPRT gen miša, 5'-TGK TCG AGA TGT GAT GAA GG-3' i 5'-TCC CCT GTT GAC TGG TCA TT-3'; za humani HPRT gen, 5'-TGK GTK AGA TGT GAT GAA GG-3' i 5'-TCC CCT GTT GAC TGG TCA TT 3'. Za bioluminiscentna merenja, miš je inficiran luciferaza eksprimujućim *P. berghei* sporozoitima, a merenje opterećenosti jetre parazitima vršeno je 46 h nakon subkutanog injektiranja luciferina.

#### **ODREĐIVANJE CITOTOKSIČNOSTI**

*In vitro* na ćelijsku liniju RAW 264.7: Za ispitivanje citotoksičnosti koristi se Biomek 2000 robot. U 96 oglednih mesta 12 sati pre analiziranja, poseju se ćelijske linije,  $2,5 \times 10^4$  ćelija/ogledno mesto u zapremini od 170  $\mu$ L. Smeša ispitivane supstance (0,29-48  $\mu$ g/mL) inkubira se 48 sati na 37 °C u prisustvu 5% CO<sub>2</sub>. Održivost ćelija se odeđuje MTT metodom (thiazolyl blue reduction).<sup>253</sup> Svako ogledno mesto sadrži pozadinu, metu i DMSO kontrolu. Svi eksperimenti vrše se u dve probe.

Inhibitorna koncentracija (IC<sub>50</sub>) ispitivanih jedinjenja je određivana pomoću GraphPad Prism (*sigmoidal doseresponse, variable slope*).

*In vitro* na ćelijsku liniju HepG2: Jedinjenja su testirana na HepG2 ćelijsku liniju prema standardnom protokolu.<sup>254</sup>

*In vitro* (akutna toksičnost): U eksperimentima je korišćena grupa od pet C57BL/6 miševa ženskog pola, težine oko 20 g (prosečne starosti 10-12 nedelja). Rastvor ispitivanih jedinjenja u DMSO je apliciran oralno 160 mg/kg/dnevno, zdravim miševima tri dana uzastopno. Izgled i individualno ponašanje miševa praćeno je dva puta dnevno, tokim 31 dana, u cilju otkrivanja otvorene kliničke manifestacije toksičnosti.

#### **ODREĐIVANJE METABOLIČKE STABILNOSTI**

Metabolička stabilnost jedinjenja u mikrozomalnoj suspenziji jetre: Za ispitivanje metaboličke stabilnosti korišćen je TECAN Genesis robotic procesor sa 96 oglednih mesta prema WRAIR SOP SP 01-02 protokolu.<sup>255</sup> Inkubiranje je vršeno u 0,1 M natrijum fosfatnom puferu (pH 7,4) u prisustvu NADPH-regenerišućeg sistema (NADP + natrijumova so, MgCl<sub>2</sub> × 6H<sub>2</sub>O i glukoza-6-fosfat). Smeša ispitivane supstance (10  $\mu$ M), mikrozoma (1 mg/ml), pufera i NADPH inkubirana je na 37 °C.

Reakcija je inicirana dodavanjem glukoze-6-fosfata dihidrogenaze (G6PD). Posle 0, 10, 20, 30 i 60 minuta reakcija je zaustavljena dodavanjem određene zapremine hladnog metanola. Protein je taložen centrifugiranjem, a rastvor analiziran LC/MS-MS sistemom primenom brzog LC gradienta ili izokratskom metodom. Analiziranje hromatograma vršeno je pomoću softvera Xcalibur QuanBrowser koji je razvijen za maseni spektrometar ili MassLynx za Waters instrumente. Koncentracija polazne supstance izračunavana je iz površine pika na osnovu odgovarajuće kalibracione krive. Pri izračunavanju vremena poluživota, pretpostavljeno je da je raspad prvog reda. Urađen je grafikon zavisnosti prirodnog logaritma koncentracije ( $\ln C$ ) od vremena. Nagib krive predstavlja  $-k$ , a vreme poluživota se računa iz obrasca  $0,693/k$ .

Za indentifikaciju metabolita, uzorci su pripremani prema WRAIR/ET SOP SP 01-01 protokolu. Uzorci su analizirani LC-MS/MS sistemom LC gradientnom metodom. Kao potvrda da su detektovani joni rezultat isključivo metaboličkih procesa, izvršena je MS/MS spektrometrijska analiza ispitivanog jedinjenja i pretpostavljenih metaboličkih proizvoda. Hromatogrami su analizirani programom Xcalibur QuanBrowser. Količina nastalih metabolita određivana je semi-kvantitativnom metodom zato što standardni uzorci metabolita nisu dostupni i metodom internog standarda.

Metabolička stabilnost jedinjenja u hepatocitima: (određivana u Cyprotex US, LLC, Watertown, MA) Jedinjenje se inkubirana u duplikatu sa zaleđenim hepatocita čoveka odnosno miša na 37 °C. Čelije se odmrznu i nakon 30 min termostatiranja na 37 °C dodaje se, uz lagano mešanje, testirano jedinjenje do krajnje koncentracija od 1  $\mu$ M. Čelijska suspenzija se inkubira na 37 °C, a zatim u određenim vremenskim intervalima (0, 10, 20, 30 i 60 minuta) reakcija prekida dodavanjem jednake zapremine ledenog rastvora metanola koji sadrži interni analitički standard. Zaustavljene reakcije se inkubiraju 10 min na ledu, a zatim se u njih dodaje dodatna zapremina vode. Centrifugiranjem uzoraka uklonja se istaloženi protein, a supernatant se analizira pomoću LC-MS/MS sistema, MRM metodom. Nastajanje očekivanih proizvoda I i II faze metabolizma (proizvodi oksidacije, demetilovanja, dehidrogenizacije, konjugati sa glukuronskom kiselinom kao i kombinacija oksidacije i građenja konugata sa glukuronskom kiselinom) prati se SRM metodom. Koncentracija polazne supstance izračunava se iz površine pika na osnovu odgovarajuće kalibracione krive. Pri

izračunavanju vremena poluživota, pretpostavlja se da je raspad prvog reda. Radi se grafikon zavisnosti prirodnog logaritma koncentracije ( $\ln C$ ) od vremena. Nagib krive predstavlja  $-k$ , a vreme poluživota ( $t_{1/2}$ ) se računa iz obrasca  $0,693/k$ . Unutrašnji klirens ( $Cl_{int}$  - *Intrinsic Clearance*), odnosno brzina kojom se jedinjenje metaboliše iz hepatocita miša ( $Cl_{int}(m)$ ) odnosno čoveka ( $Cl_{int}(m)$ ) izračunava se po formuli:

$$Cl_{int} = k \times V = (V \times 0,693)/t_{1/2};$$

$V$  = (mikrozomalni sadržaj proteina po gramu jetre) / (koncentracija mikrozomalnog proteina u inkubacionom puferu)

Kao kontrolne probe koriste se Verapamil ( $Cl_{int}(h) = 11,9 \mu\text{L}/\text{min}/10^6$  ćelija i  $Cl_{int}(m) = 29,5 \mu\text{L}/\text{min}/10^6$  ćelija) i Varfarin ( $Cl_{int}(h) < 1,4 \mu\text{L}/\text{min}/10^6$  ćelija i  $Cl_{int}(m) < 1,4 \mu\text{L}/\text{min}/10^6$  ćelija).

#### **ODREĐIVANJE INHIBICIJE GRAĐENJA $\beta$ -HEMATINA**

Inhibicija građenja  $\beta$ -hematina određivana je prema proceduru koju je opisala Taramelli sa saradnicima.<sup>241</sup> U 50  $\mu\text{L}$  16 mM rastvor hemina u DMSO dodat je 80 mM rastvor supstance u DMSO (u dozama od 0,125 do 5 mol ekv u odnosu na hemin) i 100  $\mu\text{L}$  ultračiste vode, a zatim je formiranje  $\beta$ -hematina inicirano dodavanjem 200  $\mu\text{L}$  8 M acetatnog pufera (pH 5,2) (ukupna koncentracija jedinjenja u DMSO je 25%). Uzorak je inkubiran 18 h na  $37,0 \pm 0,1$  °C, formirani beli talog  $\beta$ -hematina izdvojen centrifugiranjem rastvoren je u 1 mL 0,1 M NaOH. Alikvot od 10  $\mu\text{L}$  je prebačen na mikroploču sa 96 oglednih mesta i razblažen sa 190  $\mu\text{L}$  0,1 M NaOH (200  $\mu\text{L}$  0,1 M NaOH je korišćeno kao slepa proba). Apsorpcija je merena na 405 nm sa korekcijom na 670 nm. Za izradu kalibracione krive korišćeni su rastvori hemina u 0,1 M NaOH u opsegu  $C_{HE} = (0,4-4,0) \times 10^{-5}$  M.

#### **ODREĐIVANJE KISELINSKE KONSTANTE (pKa)**

Kiselinska konstanta (pKa) jedinjenja određivana je potenciometrijskom metodom u smeši rastvarača MeOH : H<sub>2</sub>O (1 : 1, v : v) na  $T = 25 \pm 1$  °C pri konstantnoj jonskoj sili ( $I = 0,1$  (NaCl)). 0,1 M NaOH i 0,1 M HCl rastvori su pripremljeni u MeOH : H<sub>2</sub>O (1 : 1, v : v) i potenciometrijski standardizovani. Supstanca je rastvorena u MeOH, dobijen rastvor je razblažen ekvivalentnom zapreminom 0,2 M vodenog rastvora NaCl ( $c = (0,5-1,1) \times 10^{-3}$  M). Neposredno pred titraciju u 4,00 mL odmerene probe dodato je



100,0  $\mu\text{L}$  0,1M standardnog rastvora HCl. Sve probe su titrovane 0,1 M standardnim rastvorom NaOH inkrementima od 2,0  $\mu\text{L}$  u pH opsegu od 1,8-12,2. Kiseline konstante ( $pK_{a1}$  i  $pK_{a2}$ ) su određene iz četiri ponovljene titracije koristeći HyperQuad 2008 softver.<sup>256</sup>

### **INHIBICIJA hERG KANALA**

Testom se ispituje kardiotoksičnost jedinjenja, potencijal jedinjenja da blokiranjem hERG  $K^+$  kanala (kanali za brzu faznu repolarizaciju  $K^+$  struje) produži Q-T interval u elektrokardiogramu (EKG) i dovede do aritmije. Inhibitorna aktivnost jedinjenja procenjuvana je u Cypotex US, LLC, Watertown, MA, prema standardnom protokolu.

Eksperimenti se izvode na IonVorks<sup>TM</sup> HT instrumentu (Molecular Devices Corporation), koji automatski obavlja elektrofiziološka merenja u 48 pojedinačnih ćelija istovremeno na specijalizovanoj ploči sa 384 oglednih mesta (PatchPlate<sup>TM</sup>). Tokom ogleda ćelijska suspenzija, pufer i rastvori testiranih jedinjenja su termostirani na sobnoj temperaturi. U eksperimentu su korišćene ćelije jajnika kineskog hrčka (CHO) stabilizovane transfekcijom sa hERG (ćelijska linija dobijena iz Cytomyx, UK). Jednoćelijska suspenzija je pripremljena u ekstracelularnom rastvoru (Dulbecc fosfatnim puferom sa kalcijum i magnezijum pH 7-7.2) i alikvot je automatski raspoređivan na ogledna mesta PatchPlate<sup>TM</sup>. Postavljanjem ćelije iznad malih otvora na dnu svakog oglednog mesta primenom vakuuma ispod ploče formira se električni kontakt. Vakuum se uspostavlja preko zajedničke komore u svim oglednim šupljinama ispunjenim intracelularnim rastvorom (pH 7.2 sa HEPES). Otpor svakog električnog kontakta se meri preko zajednički uzemljene elektrode (0 V) u intracelularnom prostoru i individualnih elektroda postavljenih u svaku od oglednih šupljina.

Električna provodnost u ćeliji se postiže postavljanjem protočnog perforacionog agensa, amfotericina, ispod PatchPlate<sup>TM</sup> ploče i meri se hERG struje pre dodavanja ispitivanog jedinjenja. Elektrodom se, na 15 sekundi, preko ekstracelularnog odeljka, dovodi napon od -80 mV. hERG kanal je zatim aktiviran primenom depolarizujućeg koraka od +40 mV u trajanju od 5 sec, a odmah zatim - 50 mV tokom 4 sekundi da bi se izazvale hERG struja pre povratka na -80 mV za 0,3 sekundi.

Testirano jedinjenje (rastvora jedinjenja u DMSO se rastvori u ekstracelularnom rastvoru da krajnja koncentracija DMSO bude 0,25%) je zatim automatski prebacuje na gornji otvor PatchPlate™ ploče sa 96 oglednih šupljina. Testirano jedinjenje se ostavi u kontaktu sa ćelijama za 300 sekundi pre merenja struje tokom promene napona u koracima po ranijem protokolu koji je korišćen za merenje struje pre dodavanja ispitivanog jedinjenja. Kinidin, kao provereni hERG inhibitor, je korišćen kao pozitivna kontrola, dok je pufer koji sadrži 0,25% DMSO korišćen kao negativna kontrola.

Dobijeni rezultati se ponavljaju u slučaju da IC<sub>50</sub> vrednosti kinidina ili rezultati negativne kontrole odstupaju. Eksperiment je ponavljan četiri puta pri svakoj koncentraciji. Samo ćelije kod kojih je električna otpornost kontakta veća od 50 miliona oma (MΩ) i početna struja ne manja od 0,1 nA su korišćene za procenu hERG blokade. Urađen je grafikon zavisnosti izmerene jačine struje posle dodavanja jedinjenja izražene kao procenat izmerene jačina struje pre dodavanja jedinjenja od koncentracije ispitivanog jedinjenje. IC<sub>50</sub> vrednosti se izračunava prema datoj formuli:

$$Y = [(Y_{\max} - Y_{\min}) / (1 + (X/X_{50})^s)] + Y_{\min}$$

$Y$  = (jačina struja posle dodavanja jedinjenje/jačina struja pre dodavanja jedinjenja) × 100;  $X$  = koncentracija;  $X_{50}$  = koncentracija potrebna da inhibira jačinu struje za 50% (IC<sub>50</sub>) i  $s$  = nagib krive.

#### **AMES TEST**

Mutageni potencijal ispitivanog jedinjenja procenjivan je u Cyprotex US, LLC, Watertown, MA, prema standardnom protokolu. Test se vrši na mutantima *S. typhimurium* TA98 i *S. typhimurium* TA100 koji poseduju tačkaste mutacije na kodu (triplet nukleotida na DNK) i kao tako nefunkcionalni ne mogu da sintetišu histidin (His). Svi sojevi *Salmonelle typhimurium* i normalni (*wild types*) i mutanti mogu se razvijati samo u medijumu u kome je prisutan His. U prisustvu genotoksične supstance (mutagene) odvija se reverzna tačkasta mutacija (izmena baza ili *frame-shift*), na ovom već mutiranom kodu i stvara se funkcionalni kod (moguća sinteza His) te je moguć razvoj novoizmenjenog soja *S. Typhimurium*.

Približno desetak miliona bakterija mutanta *S. typhimurium* se inkubira u triplikatu u prisustvu šest serija razblaženja ispitivane supstance, negativne kontrolne i pozitivne kontrolne probe (2-aminoantracen, 2-nitrofluoren, 4-nitrohinolon-*N*-oksid) na 37 °C tokom 90 minuta u medijumu koji sadrži nisku koncentraciju histidina. Kulture se zatim razblaže indikatorskim medijumom kome nedostaje histidin i rasporede na 48 oglednih mesta na MPF mikro-ploče sa 384 oglednih mesta. Ploča se inkubira 48 časova na 37 °C, a zatim se vrši prebrojavanje oglednih mesta na kojima je došlo do rasta ćelija (rast ćelija rezultira promenom boje uzorka na oglednom mestu), pri čemu se broje jedino ogledna mesta kod kojih je došlo do porasta kolonija najmanje dva puta u odnosu na ogledno mesta sa kontrolom (mutant kome nije dodata ispitivana supstanca).

Da li su metaboliti ispitivane supstance genotoksični utvrđuje se dodatkom S9 frakcije jetre (subćelijska frakcija hepatocita pacova tretiranih Arocol 1254) bogate enzimima za metabolizam ksenobiotika u medijumu za uzgajanje bakterijskih kultura u konačnoj koncentraciji od 4,5%.

#### **ODREĐIVANJE PROCENTA INHIBICIJE METALOPROTEAZE BOTULINUM NEUROTOKSINA TIP A (BoNT/A LC)**

*In vitro*: određivanje *in vitro* inhibitorne aktivnosti sintetisanih jedinjenja prema BoNT/A LC izvršeno je postupkom opisanim u literaturi.<sup>248</sup> U testu je korišćen sintetički heptadeka polipeptid, koji ima istu sekvencu aminokiselina kao i SNAP-25 na segmentu 187-203.

Smesa za analizu sadrži: pufer 50 mM HEPES-0,005% Tween, 0,2 mg/mL albumina iz seruma govečeta (pH=7,4), rekombinantnu BoNT/A LC metaloproteazu, peptidni supstrat i različite koncentracije inhibitora. Jedinjenje MV150, potvrđeni inhibitor BoNT/A LC, korišćeno je kao pozitivna kontrola. Posle inkubiranja na 37°C tokom 10 minuta, proteolitička reakcija je prekinuta dodatkom TFA. Količina hidrolizovanog supstrata posle inkubacije određena je reversno-faznom hromatografijom. Određivanje procenta inhibicije vršeno je poređenjem sa DMSO kontrolnim uzorcima, a vrednosti su dobijene trostrukim ponavljanjem eksperimenta. (U odnosu na standard NSC240898).

Vrednost  $K_i$  se određuje pomoću Dixon-ove metode  $K_i = K_m(\text{nagib} \times V_{\text{max}} \times S)$ ,  $S$  = koncentracija supstrata,  $i$  predstavlja srednju vrednost konstanti inhibicije iz tri eksperimenta sa devet različitih koncentracija.

*Ex vivo* (inhibitorno dejstvo jedinjenja pre intoksikacije neurotoksinom): Čelije izolovane iz kičmene moždine, šest dana starog, embriona pileta kultivisane su Kuhn-ovom metodom,<sup>257</sup> prema ranije opisanoj proceduri.<sup>258</sup> Izolovane kičmene moždine se tretiraju tripsinom 25 min, oslobođene ćelije se usitne i zaseju na Dulbecco modifikovanu Eagle hranljivu podlogu, 1 h, čime se u posudi za kulturu povećanje količine neuronskih u odnosu na količinu ne-neuronskih ćelija. Čelije koje su iz suspenzije odvojene centrifugiranjem (6 min na 1250 rpm) prenete su u Liebovitz L15 medijumu sa 10% fetalnim goveđim serumom i N3 suplementima i stavljene na ploču šest oglednih mesta, koja su prethodno obložena poli-L-lizinom (1 mg/mL preko noći), zatim sa lamininom (7-10 ug/mL za 3-4 h). Neuronu su inkubirani preko noći na 37 ° C u kontrolisanoj atmosferi (5% CO<sub>2</sub>). Neuronske ćelije su inkubirane sa inhibitorom 45 min i 3,5 h sa 10 nM BoNT/A i inhibitorom. Čelije su zatim isprane svežim medijumom kulture i prebačene u epruvete. Rastvor je centrifugiran i supernatant je uklonjen i zamenjen sa 30 µL pufera za liziranje ćelija. Rastvor je ostavljen preko noći na -80 ° C, sutradan odmrznut, epruveta sa rastvorom kratko stavljena na Vortex-u, a zatim rastvor inkubiran na ledu tokom 10 min. Lizati su zatim centrifugirani pri velikoj brzini na 4 ° C tokom 30 minuta da bi se iz rastvora uklonili ostaci proteina. Ukupna količina proteina određena je Bradford-ovim esejom. Za SDS-PAGE korišćeni su 12% gelovi i proteini su blotovani u PDF-membrane. Za Western-blot tehniku korišćen je 1:2500 rastvor anti-SNAP-25 antitela (Covance Research Products Inc, Berkli, CA) u SMI-81 i 1: 20000 peroksidaza iz rena (HRP) konjugovana sa anti-mišjim antitelima kože (Pierce, Rockford, IL). Western-blot je izazvan hemiluminiscentnim supstratom i snimljen pomoću BioRad Versadoc sistema. Proteinske trake su kvantifikovani denzitometrijski pomoću Quantity softvera (BioRad, Hercules, CA).

*In vivo* (inhibitorno dejstvo jedinjenja nakon intoksikacije neurotoksinom): Motorni neuroni dobijeni iz embrionalnih matičnih ćelija miša tretiraju se 20 µM rastvorom jedinjenja 30 min pre dodavanja 250 µM nM BoNT/A. Nakon intoksikacije ploča je imunostabilizovana antitelima osetljivim i neosetljivim na hidrolizu SNAP-25. Step en hidrolize SNAP-25 proteina određivan je Li-Cor imaging esejom.

## 5. ZAKLJUČAK

U okviru ove doktorske teze izvršena je sinteza serije aminohinolinskih derivata kod koje su adamantanski fragmenti preko amido-aminskih i diaminskih premostnih nizova povezani za različito supstituisana hinolinska jezgra. Određena je antimalarijska i *in vitro* inhibitorna aktivnost sintetisanih jedinjenja na BoNT/A LC metaloproteazu.

Većina sintetisanih aminohinolinskih derivata poseduje zadovoljavajuću *in vitro* antimalarijsku aktivnost, pri čemu su najvišu, jako dobru, *in vivo* inhibitornu aktivnost (prema *P. berghei*, u aseksualnoj eritrocitnoj fazi u uslovima modifikovanog Thompson-ovog testa) ispoljile **106f** i **168f** izostere. U većim dozama derivati ne pokazuju razliku u aktivnosti. Prilikom oralne primene u dozi od 160 i 80 mg/kg/danu ova jedinjenja dovode do izlečenja 5 od 5 inficiranih miševa (MCD za oba jedinjenja iznosi 80 mg/kg/dan). Razlika u aktivnosti izostera postaje primetna tek pri nižim dozama. Jedinjenje **106f** u dozama od 40 i 20 mg/kg/dan omogućuje privremeno suzbijanje infekcije ispod nivoa detekcije pri čemu pokazuje aktivnost i pri nižim dozama (MAD jedinjenja **106f** je 10 mg/kg/dan), dok je jedinjenje **168f** neaktivno u dozama od 20 i 10 mg/kg/danu. Rezultati BHIA testova daju indikacije o mehanizmu dejstva i upućuju na to da jedinjenja u eritrocitnoj razvojnoj fazi parazita utiču na proces detoksifikacije u FV (pri čemu je zapaženo da se fluorovani derivat dvostruko bolje vezuje za hematin u odnosu na H-izosteru).

Jedinjenje **168f** antimalarijsku aktivnost dodatno iskazuje u fazi jetre i to je prvi aminohinolinski derivat koji značajnu inhibitornu aktivnost pored eritrocitne ispoljava i u egzoeritrocitnoj razvojnoj fazi parazita ( $IC_{50}(\mathbf{168f}) = 0,3 \mu\text{M}$ ). U *in vivo* eksperimentima vršenim na miševima inficiranim sporozoitima *P. berghei* u dozi od 80 mg/kg **168f** snižava nivo parazitemije za 92%.

Dodatna farmakološka ispitivanja su pokazala da derivat **168f** nije toksičan, nije mutagen, poseduje dobar hERG profil i metabolički je stabilan u hepatocitima. Nakon dvočasovne inkubacije u hepatocitima čoveka i miša MS/MS spektroskopijom pored polaznog jedinjenja **168f**, detektovani su samo monohidroksilovani i dihidroksilovani metaboliti. Mehanizam kojim jedinjenje **168f** iskazuje dejstvo u fazi jetre je nepoznat. Imajući u vidu da jedinjenje nije pokazalo toksični efekat u *in vivo*

eksperimentima vršenim na miševima u periodu dužem od 31 dana ( $MTD \geq 480$  mg/kg) može se zaključiti da je i njegov glavni monohidroksilovani metabolit netoksičan, pa bi predstojeće analize trebalo da obuhvate njegovo izolovanje, karakterizaciju i određivanje njegove antimalarijske aktivnosti.

Na osnovu dobijenih vrednosti inhibicije metaloproteaze botulinum neurotoksina tipa A (BoNT/A LC) sintetisanih aminohinolina, vidi se da pojedini derivati pri koncentraciji od 20  $\mu$ M vrše umerenu inhibiciju metaloproteaze: **116b** (71%), **116f** (67%), **114f** (65%), **107f** (64%), **111c** (63%) i **111b** (61%). Derivati **116f** i **116b** poseduju najvišu *ex vivo* inhibitornu aktivnost i pri koncentraciji od 10  $\mu$ M ili 20  $\mu$ M, primenom 30 min pre intoksikacije motornog neurona holotoksinom BoNT/A štite SNAP-25 protein od hidrolize 63% (**116f**); 56% (**116b**) odnosno 72% (**116f**); 51% (**116b**). Dodatno, kada se primeni 30/60 min nakon intoksikacije jedinjenje **116b** inhibira hidrolizu SNAP-25 od 46% odnosno 40%. Jedinjenje **116f**, pri istim eksperimentalnim *uslovima* ne pokazuje inhibitornu aktivnost.

Nepostojanje direktne zavisnosti između strukture i rezultata bioloških testova pokazatelj je različitih mehanizama kojima adamantanski aminohinolini deluju na istu ili različite patogene mete. Od sintetisanih derivata najvišu *in vitro* antimalarijsku aktivnost iskazuju 4-aminohinolini račvastog (*N*-C( $\alpha$ )-C( $\alpha'$ )-*N*-C( $\alpha''$ )-Ad) niza kod kojih je mesto grananja u susedstvu hinolinskog jezgra (Me-C( $\alpha$ )); **106f** je *in vivo* najaktivniji derivat u eritrocitnoj fazi, dok u fazi jetre najbolju aktivnost pokazuje njegov F-C(3) analog. Sa druge strane najveći procenat inhibicije BoNT/A poseduju *N*-metilovani aminohinolinski derivati **116b** i **116f** (Me-*N*; *N*-metilovani analog jedinjenja **106f** i njegov analog normalnog diaminopropilidenskog-niza).

Neadekvatna i prekomerna upotreba hlorokina u lečenju i kontroli malarije, svojevremeno je dovela do pojave rezistentnih sojeva *P. falciparum*. Tek je nedavno primećena pojava ponovne osetljivosti CQR sojeva parazita prema CQ (**1**), kao rezultat njegove smanjene i kontrolisane upotrebe poslednjih godina. Usled mogućeg razvoja rezistencije, upotreba aminohinolinskih derivata u monoterapiji u budućnosti je malo verovatna, ali je izvesna njihova primena u kombinacionoj terapiji (primena aminohinolina u kombinaciji sa lekovima drugačijeg mehanizma dejstva).

Jedinjenja koja poput aminohinolina **168f** pokazuju aktivnost na više razvojnih faza parazita, a pri tome su (kao i njegovi hepatocitni metaboliti) netoksična i

nemutagena i sa dobrim hERG profilom imaju dobar potencijal da se razviju u inhibitore koji bi mogli da uđu u klinička ispitivanja kao antimalarijski lekovi.

## 6. CONCLUSION

The synthesis as well as antimalarial and BoNT/A LC inhibitory activities of variously substituted 4-aminoquinolines coupled to adamantane carrier are described within this thesis. The compounds exhibited pronounced *in vitro* and *in vivo* activity against *P. berghei* in Thompson test. The most active compounds are aminoquinoline derivatives **106f** and **168f**.

Minimal curative dose (MCD) of 80 mg/kg/day for both isosteres **106f** and **168f** was estimated. The difference between the isosteres becomes evident at lower doses. Aminoquinoline **106f** exhibited MAD even at 10 mg/kg/day and clearance with recrudescence at 20 mg/kg/day, while **168f** was ineffective at 20 and 10 mg/kg/day. A possible indication of the mechanism of action (MOA) was obtained from BHIA experiments, which suggest that compounds **106f** and **168f** in asexual RBC stage interfere with the *P. falciparum* process of detoxification in FV (fluoro derivative was 2-fold more active than its hydrogen isostere). Additionally, fluoro derivatives synthesized within this thesis are the liver stage (LS) parasite inhibitors ( $IC_{50} = 0,31 \mu M$  and) and to the best of our knowledge, compound **168f** is the first 4-aminoquinoline that exerts evident and significant *in vitro* activity against *Plasmodium* LS. When administered at 50 and 80 mg/kg, this compound achieved up to 84% and 92% decrease of the *P. berghei* liver load in mice, respectively.

Additional pharmacological studies have shown that the derivative **168f** is not either toxic, nor mutagenic, it has a good hERG profile and is metabolically stable in the presence of hepatocytes (after 120 min of incubation, in addition to the starting compound **168f**, only its monohydroxylated metabolite, as the main product, and its dihydroxylated metabolite as minor product, were detected). MOA of compound **168f** in the liver stage is unknown. Bearing in mind that the compound did not show any toxicity in mice for > 31 days (MTD  $\geq 480$  mg/kg), we may conclude that its monohydroxylated metabolite is also non-toxic and forthcoming analysis should include its isolation, characterization and determination of its antimalarial activity.

Inhibitory activity of all synthesized compounds against botulinum neurotoxin serotype A metalloprotease (BoNT/A LC) was examined at a 20  $\mu M$  toxin concentration. Analyses of synthesized adamantane aminoquinoline derivatives indicate



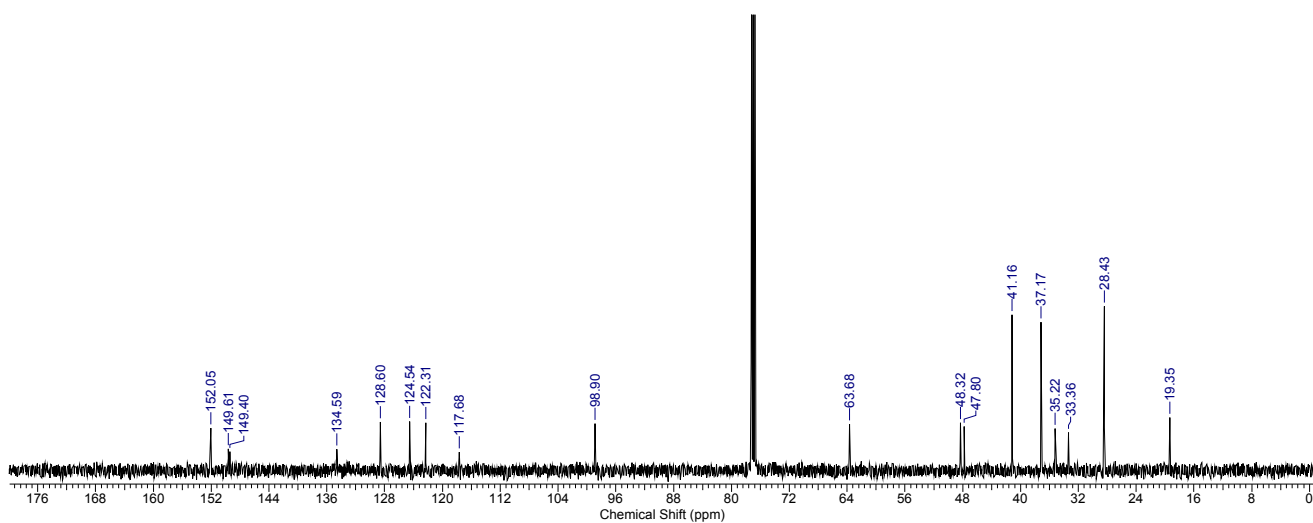
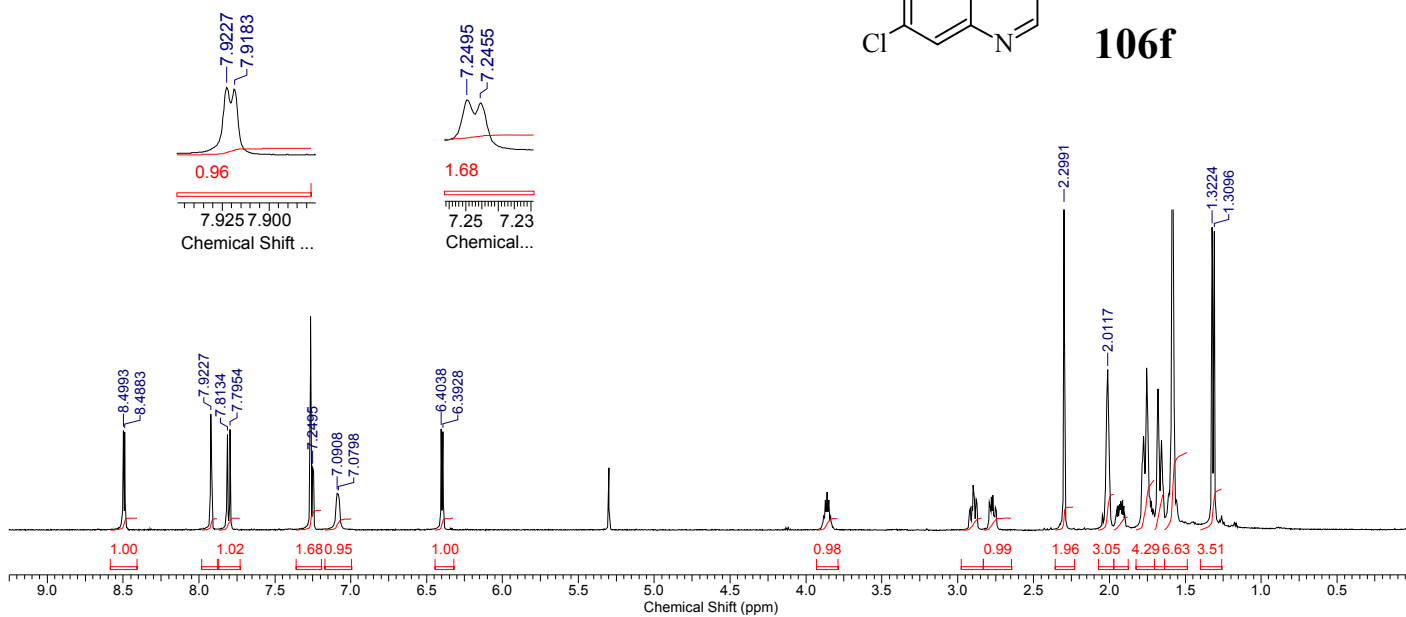
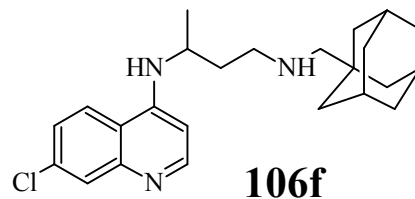
that, at 20  $\mu\text{M}$ , some of these compounds are moderate inhibitors (**116b** (71%), **116f** (67%), **114f** (65%), **107f** (64%), **111c** (63%) and **111b** (61%)). The highest inhibitory activity in the *ex vivo* assay was shown by compounds **116f** and **116b**. When administered 30 min before intoxication of motor neurons, compounds **116f** and **116b**, at a concentration of 10  $\mu\text{M}$  or 20  $\mu\text{M}$  of holotoxin BoNT/A, protect the SNAP-25 protein by 63% (**116f**) and 56% (**116b**), 72% (**116f**) and 51% (**116b**), respectively. In addition, when applied 30/60 min after intoxication, derivative **116b** at 20  $\mu\text{M}$  protects the SNAP-25 protein in motor neurons by 46.4% and 39.5%, respectively. In the same experiment compound **116f** not show inhibitory activity.

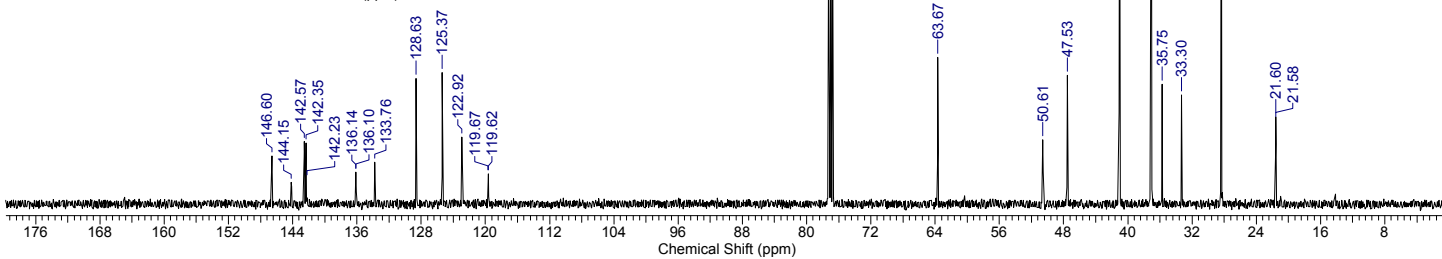
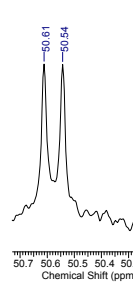
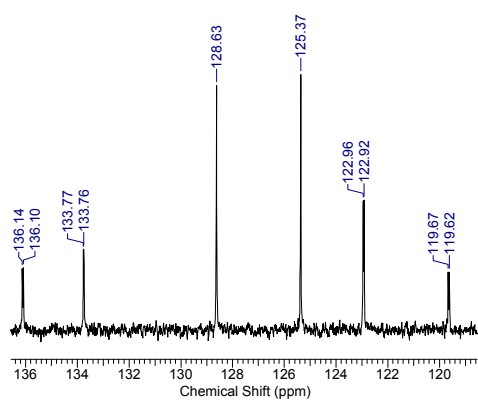
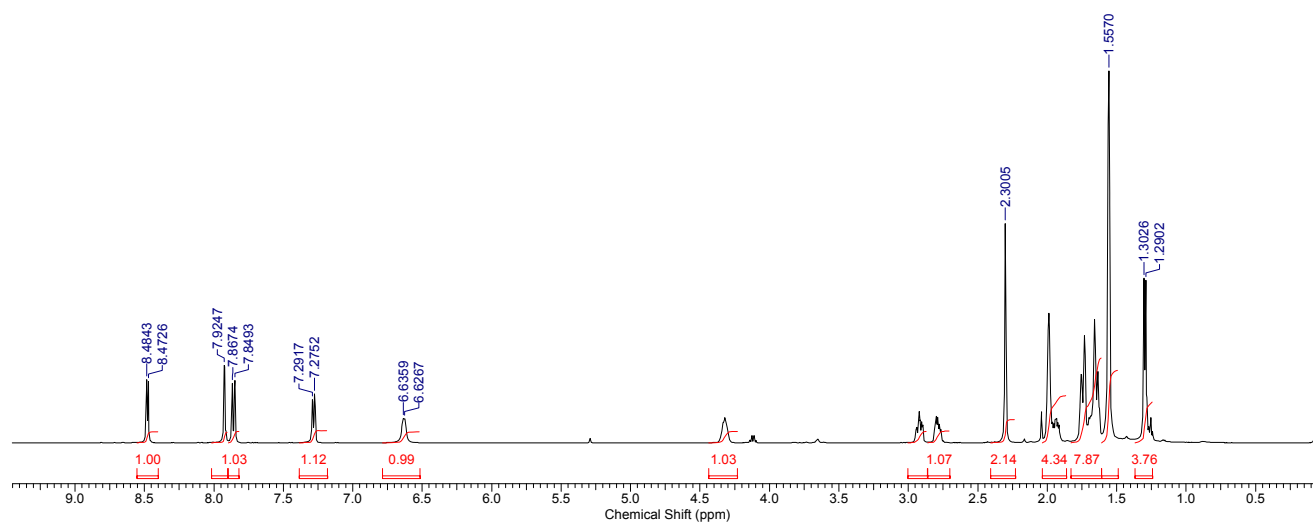
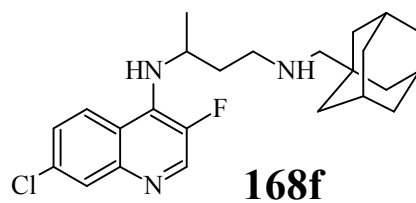
The lack of correlation between the structure and the results of biological tests is an indicator of the different mechanisms by which adamantane aminoquinolines act on the same or different pathogenic targets. 4-Aminoquinolines branched (*N*-C( $\alpha$ )-C( $\alpha'$ )-*N*-C( $\alpha''$ )-Ad) chain with methyl group next to quinoline core showed the highest *in vitro* antimalarial activity (**106f** in asexual blood stages and its F-C(3) isostere, **168f** in the liver stage). On the other hand, the highest inhibitory activity against the holotoxin BoNT/A LC was exhibited by the *N*-methylated aminoquinoline derivative **116b**.

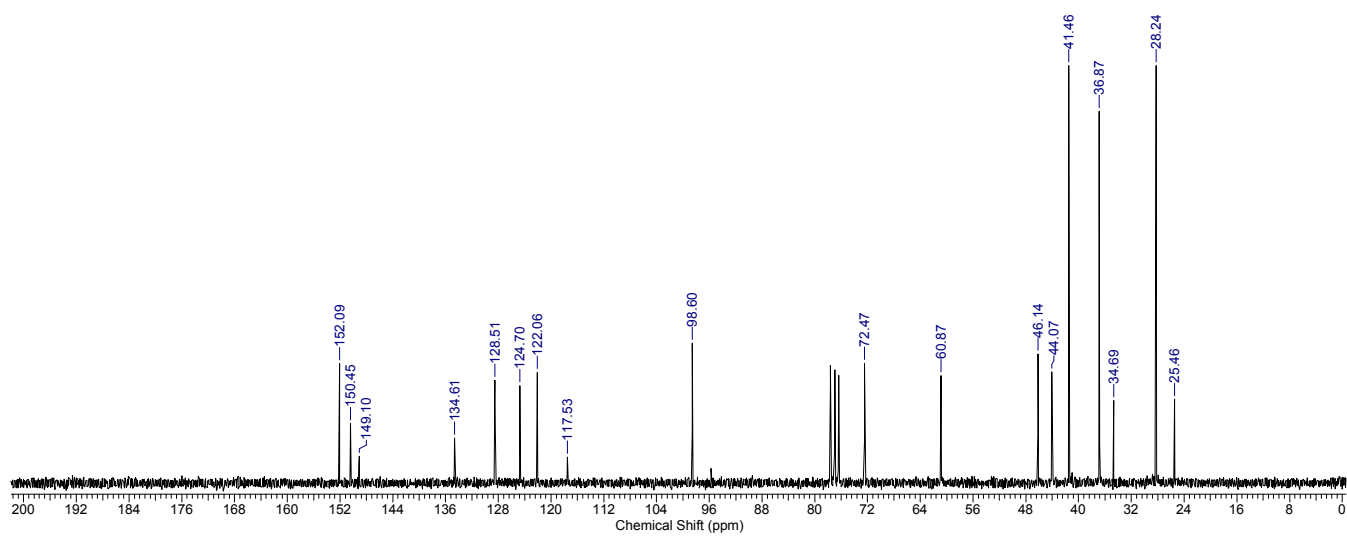
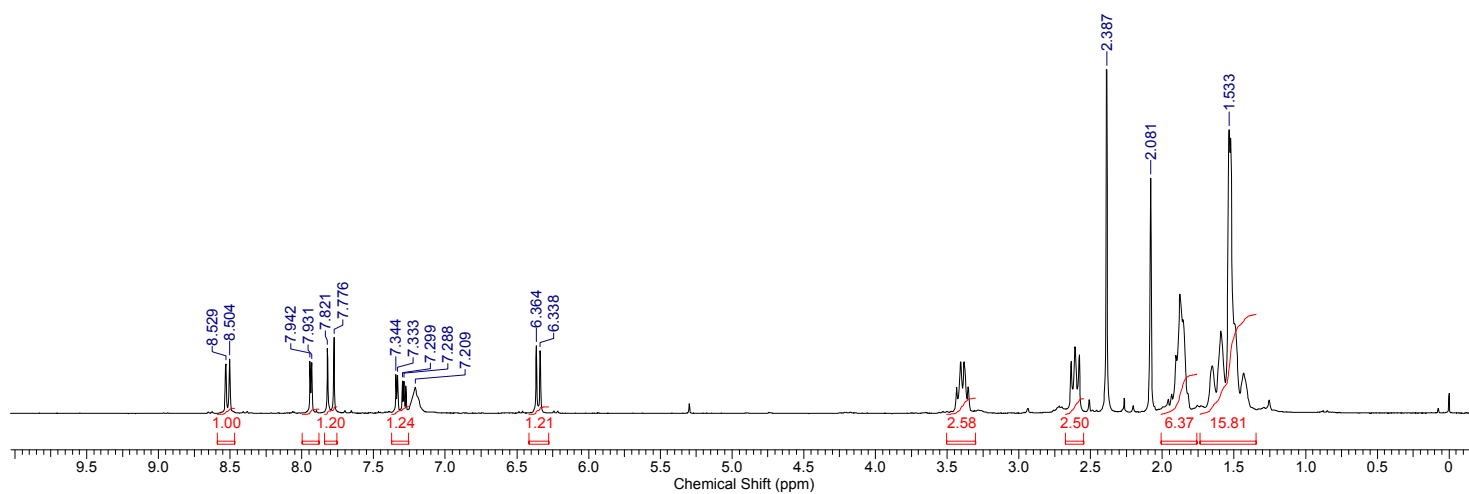
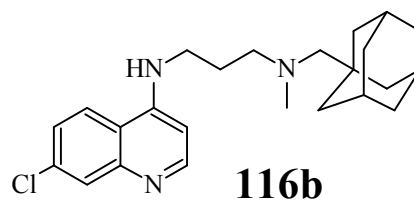
Recently, it was observed that reducing chloroquine pressure results in the re-emergence of chloroquine-sensitive *P. falciparum* malaria. Although it is very unlikely that any aminoquinoline would be used in monotherapy regimens, they are developed as promising antimalarials and as possible partners in combination treatments.

Compounds active against several developmental stages of the parasite life cycle such as **1681f** and its hepatocyte monohydroxylated metabolite, which are non toxic, not mutagenic and exhibit a good hERG profile, have the potential to be developed into efficient inhibitors to add to the existing antimalarial drug pool.

## 7. PRILOZI







- 
- <sup>1</sup> Malaria Foundation International, <http://www.malaria.org/>.
- <sup>2</sup> Murray, C. J.; Rosenfeld, L. C.; Lim, S. S.; Andrews, K. G.; Foreman, K. J.; Haring, D.; Fullman, N.; Naghavi, M.; Lozano, R.; Lopez, A. D., *Lancet* **2012**, 379, 413.
- <sup>3</sup> World Malaria Report **2015**,  
[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/200018/1/9789241565158\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/200018/1/9789241565158_eng.pdf?ua=1)
- <sup>4</sup> Singh, B.; Daneshvar, C., *Clin. Microbiol. Rev.* **2013**, 26, 165.
- <sup>5</sup> <http://ocw.jhsph.edu>.
- <sup>6</sup> Mantel, P. Y.; Hoang A. N.; Goldowitz, I.; Potashnikova, D.; Hamza, B.; Vorobjev, I.; Ghiran, I.; Toner, M.; Irimia, D.; Ivanov, A. R.; Barteneva, N.; Marti, M., *Cell Host Microbe* **2013**, 13, 521.
- <sup>7</sup> a) O'Neill, P. M.; Barton, V. E.; Ward, S. A.; Chadwick, J., 4-Aminoquinolines; u *Treatment and Prevention of Malaria: Antimalarial Drug Chemistry, Action and Use*; Staines, H. M., Krishna, S., Eds.; Springer: Basel, **2012**; str. 19-44; b) Waters, N. C.; Edstein, M. D., 8-Aminoquinolines; u *Treatment and Prevention of Malaria: Antimalarial Drug Chemistry, Action and Use*; Staines, H. M., Krishna, S., Eds.; Springer: Basel, **2012**; str. 69-94; c) Opsenica, D. M.; Šolaja, B. A., Second-Generation Peroxides: The OZs and Artemisone; u *Treatment and Prevention of Malaria: Antimalarial Drug Chemistry Action and Use*; Staines, H. M., Krishna, S., Eds.; Springer: Basel, **2012**; str. 191-212.
- <sup>8</sup> a) VanderJagt, D. L.; Hunsakker, L. A.; Campos, N. M., *Mol. Biochem. Parasitol.* **1986**, 18, 389; b) Kubo, M.; Hostetler, K. Y., *Biochemistry* **1985**, 24, 6515.
- <sup>9</sup> Sharma, A.; Mishra, N. C.; *Indian J. Biochem. Biophys.* **1999**, 36, 299.
- <sup>10</sup> a) Ciak, J.; Hahn, F. E., *Science* **1966**, 151, 347; b) Cohen, S. N.; Yielding, K. L., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1965**, 54, 521.
- <sup>11</sup> Surolia, N.; Padmanaban, G., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1991**, 88, 4786.
- <sup>12</sup> Ginsburg, H.; Geary, T. G., *Biochem. Pharmacol.* **1987**, 36, 1567.
- <sup>13</sup> a) A. Dorn, S. R. Vippagunta, H. Matile, C. Jaquet, J. L. Vennerstrom, R. G. Ridley, *Biochem. Pharmacol.* **1998**, 55, 727; b) T. J. Egan, H. M. Marques, *Coordination Chemistry Reviews*, **1999**, 493.

- <sup>14</sup> a) Hawley, S. R.; Bray, P. G.; Park, B. K.; Ward, S. A., *Mol. Biochem. Parasitol.* **1996**, *80*, 15; b) Geary, T. G.; Divo, A. D.; Jensen, J. B.; Zangwill, M.; Ginsburg, H., *Biochem. Pharmacol.* **1990**, *40*, 685.
- <sup>15</sup> a) Sidhu, A. B. S.; Verdier-Pinard, D.; Fidock, D. A., *Science* **2002**, *298*, 210; b) Fidock, D. A.; Nomura, T.; Talley, A. K.; Cooper, R. A.; Dzekunov, S. M.; Ferdig, M. T.; Ursos, L. M. B.; Sidhu, A. B. S.; Naude, B.; Deitsch, K. W., *Mol. Cell.* **2000**, *6*, 861.
- <sup>16</sup> Bray, P. G.; Mungthin, M.; Ridley, R. G.; Ward, S. A., *Mol. Pharmacol.* **1998**, *54*, 170.
- <sup>17</sup> Bray, P. G.; Mungthin, M.; Hastings, I. M.; Biagini, G. A.; Saidu, D. K.; Lakshmanan, V.; Johnson, D. J.; Hughes, R. H.; Stocks, P. A.; O'Neill, P. M., *Microbiol.* **2006**, *62*, 238.
- <sup>18</sup> a) Sanchez, C. P.; Stein, W. D.; Lanzer, M., *Trends Parasitol.* **2007**, *23*, 332; b) Martin, R. E.; Marchetti, R. V.; Cowan, A. I.; Howitt, S. M.; Broer, S.; Kirk, K., *Science* **2009**, *325*, 1680.
- <sup>19</sup> Bray, P. G.; Mungthin, M.; Ridley, R. G., *Mol. Pharmacol.* **1998**, *54*, 170.
- <sup>20</sup> Ridley, R. G.; Hofheinz, W.; Matile, H.; Jaquet, C.; Dorn, A.; Masciadri, R.; Jolidon, S.; Richter, W. F.; Guenzi, A.; Girometta, M. A., *Antimicrob Agents Chemother.* **1996**, *40*, 1846.
- <sup>21</sup> a) Ramanathan-Girish, S.; Catz, P.; Creek, M. R.; Wu, B.; Thomas, D.; Krogstad, D. J.; De, D.; Mirsalis, J. C.; Green, C. E., *Int. J. Toxicol.* **2004**, *23*, 179; b) Mzayek, F.; Deng, H.; Mather, F. J.; Wasilevich, E. C.; Liu, H.; Hadi, C. M.; Chansolme, D. H.; Murphy, H. A.; Melek, B. H.; Tenaglia, A. N., *PLoS Clin. Trials.* **2007**, *2*, e6.
- <sup>22</sup> De, D.; Krogstad, F. M.; Byers, L. D.; Krogstad, D. J., *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4918.
- <sup>23</sup> Ward, S. A.; Bray, P. G.; Hawley, S. R.; Mungthin, M., *Mol. Pharmacol.* **1996**, *50*, 1559.
- <sup>24</sup> O'Neill, P. M.; Bray, P. G.; Hawley, S. R.; Ward, S. A.; Park, B. K., *Pharmacol. Ther.* **1998**, *77*, 29.
- <sup>25</sup> White, N. J.; Looareesuwan, S.; Edwards, G.; Phillips, R. E.; Karbwang, J.; Nicholl, D. D.; Bunch, C.; Warrell, D. A., *Br. J. Clin. Pharmacol.* **1987**, *23*, 127.
- <sup>26</sup> Fu, S.; Bjorkman, A.; Wahlin, B.; Ofori-Adjei, D.; Ericsson, O.; Sjoqvist, F., *Br. J. Clin. Pharmacol.* **1986**, *22*, 93.

- <sup>27</sup> O'Neill, P. M.; Park, B. K.; Shone, A. E.; Maggs, J. L.; Roberts, P.; Stocks, P. A.; Biagini, G. A.; Bray, P. G.; Gibbons, P.; Berry, N., *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 1408.
- <sup>28</sup> Chang, C.; Lin-Hua, T.; Jantanavivat, C., *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **1992**, *86*, 7.
- <sup>29</sup> Biagini, G. A.; O'Neill, P. M.; Bray, P. G.; Ward, S. A., *Curr. Opin. Pharmacol.* **2005**, *5*, 473.
- <sup>30</sup> a) Biot, C.; Glorian, G.; Maciejewski, L. A.; Brocard, J. S.; Domarle, O.; Blampain, G.; Millet, P.; Georges, A. J.; Abessolo, H.; Dive, D., *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3715; b) Biot, C.; Delhaes, L.; N'Diaye, C. M.; Maciejewski, L. A.; Camus, D.; Dive, D.; Brocard, J. S., *Biorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 2843.
- <sup>31</sup> a) Barends, M.; Jaidee, A.; Khaohirun, N.; Singhasivanon, P.; Nosten, F., *Malar. J.* **2007**, *6*, 81; b) Marfurt, J.; Chalfein, F.; Prayoga, P.; Wabiser, F.; Kenangalem, E.; Piera, K. A.; Machunter, B.; Tjitra, E.; Anstey, N. M.; Price, R. N., *Agents Chemother.* **2011**, *55*, 4461.
- <sup>32</sup> Leimanis, M. L.; Jaidee, A.; Sriprawat, K.; Kaewpongsri, S.; Suwanarusk, R.; Barends, M.; Phyo, A. P.; Russell, B.; Renia, L.; Nosten, F., *Antimicrob Agents Chemother.* **2010**, *54*, 2228.
- <sup>33</sup> Dubar, F.; Khalife, J.; Brocard, J.; Dive, D.; Biot, C., *Molecules* **2008**, *13*, 2900.
- <sup>34</sup> Hung, T. Y.; Davis, T. M. E.; Ilett, K. F.; Karunajeewa, H.; Hewitt, S.; Denis, M. B.; Lim, C.; Socheat, D., *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2004**, *57*, 253.
- <sup>35</sup> Patil, C. Y.; Katare, S. S.; Baig, M. S.; Doifode, S. M., *Ann. Med. Health. Sci. Res.* **2014**, *4*, 466.
- <sup>36</sup> Davis, T. M. E.; Hung, T. Y.; Sim, I. K.; Karunajeewa, H. A.; Ilett, K. F., *Drugs* **2005**, *65*, 75.
- <sup>37</sup> Elderfield, R. C.; Mertel, H. E.; Mitch, R. T.; Wempen, I. M.; Werble, E., *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 4816.
- <sup>38</sup> Clyde, D. F.; McCarthy, V. C., *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1977**, *26*, 562.
- <sup>39</sup> Powell, R. D.; Brewer, G. J., *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1967**, *16*, 693.
- <sup>40</sup> a) Fasinu, P. S.; Tekwani, B. L.; Nanayakkara, N. P. D.; Avula, B.; Herath, H. M. T. B.; Wang, Y.-H.; Adelli, V. R.; Elsohly, M. A.; Khan, S. I.; Khan, I. A. Pybus, B. S.; Marcsisin, S. R.; Reichard, G. A.; McChesney J. D.; Walker, L. A., *Malar. J.* **2014**, *13*, 507; b) Olenick, J. G.; Hahn, F. E., *Antimicrob. Agents Chemother.* **1972**, 259; c) Frischer, H.; R. L.; Mellovitz, Ahmad, T.; Nora, M. V., *J. Lab. Clin. Med.* **1991**, *117*,

- 468; d) Bowman, Z. S.; Oatis, J. E.; Whelan, J. L.; Jollow, D. J.; McMillan, D. C., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2004**, *309*, 79; e) Bowman, Z. S.; Jollow, D. J.; McMillan, D. C., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2005**, *315*, 980; f) Dua, V. K.; Sinha, S. N.; Biswas, S.; Valecha, N.; Puri, S. K.; Sharma, V. P., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 3587.
- <sup>41</sup> Tekwani, B. L.; Walker, L. A., *Curr. Opin. Infect. Dis.* **2006**, *19*, 623.
- <sup>42</sup> McChesney, J. D., *Bull. World. Health. Organ.* **1981**, *59*, 459.
- <sup>43</sup> Hill, D. R.; Baird, J. K.; Parise, M. E.; Lewis, L. S.; Ryan, E. T.; Magill, A. J., *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2006**, *75*, 402.
- <sup>44</sup> a) Srivastava, I. K.; Rottenberg, H.; Vaidya, A. B., *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 3961; b) Painter, H. J.; Morrissey, J. M.; Mather, M. W.; Vaidya, A. B., *Nature* **2007**, *446*, 88.
- <sup>45</sup> Aikawa, M.; Beaudoin, R. L., *Exp. Parasitol.* **1970**, *27*, 454.
- <sup>46</sup> Fry, M.; Pudney, M., *Biochem. Pharmacol.* **1992**, *43*, 1545.
- <sup>47</sup> a) Boulard, Y.; Landau, I.; Miltgen, F.; Ellis, D. S.; Peters, W., *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **1983**, *77*, 555; b) Howells, R. E.; Peters, W.; Fullard, J., *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **1970**, *64*, 203; c) Aikawa, M.; Beaudoin, R. L., *Exp. Parasitol.* **1970**, *27*, 454.
- <sup>48</sup> Krungkrai, J.; Burat, D.; Kudan, S.; Krungkrai, S.; Prapunwattana, P., *J. Trop. Med. Public. Health* **1999**, *30*, 636.
- <sup>49</sup> Nanayakkara, N. P. D.; Ager, A. L.; Bartlett, M. S.; Yardley, V.; Croft, S. L.; Khan, I. A.; McChesney, J. D.; Walker, L. A., *Antimicrob Agents Chemother.* **2008**, *52*, 2130.
- <sup>50</sup> Bapiro, T. E.; Andersson, T. B.; Otter, C.; Hasler, J. A.; Masimirembwa C. M., *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2002**, *58*, 537.
- <sup>51</sup> a) Dutta, A. K.; Stodghill, S. P.; Wyandt, C. M., *AAPS PharmSciTech.* **2011**, *12*, 177; b) McChesney, J.; Nanayakkara, D. N.; Bartlett, M.; Ager, A. L., US Patent 6, 376, 511 B2, **2002**.
- <sup>52</sup> a) Pandey, V. C.; Puri, S. K.; Sahni, S. K.; Srivastava, P.; Dutta, G. P., *Pharmacol.* **1990**, *22*, 701; b) Srivastava, P.; Sahni, S. K.; Tripathi, L. M.; Puri, S. K.; Dutta, G. P.; Pandey, V. C., *Biochem. Pharmacol.* **1992**, *43*, 904; c) Lal, J.; Mehrotra, N.; Gupta, R. C., *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2003**, *32*, 141.
- <sup>53</sup> Puri, S. K.; Dutta, G. P., *Exp. Parasitol.* **2005**, *111*, 8.
- <sup>54</sup> Vale, N.; Moreira, R.; Gomes P., *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 937.



- <sup>55</sup> Peters, W.; Robinson, B. L.; Milhous, W. K., *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **1993**, *87*, 547.
- <sup>56</sup> Delepine, M.; Pelletier, J.; Caventou, J., *J. Chem. Educ.* **1951**, *28*, 454.
- <sup>57</sup> Olliaro, P., *Pharmacol. Ther.* **2001**, *89*, 207.
- <sup>58</sup> Hoppe, H. C.; van Schalkwyk, D. A.; Wiehart, U. I.; Meredith, S. A.; Egan, J.; Weber, B. W., *Antimicrob Agents Chemother.* **2004**, *48*, 2370.
- <sup>59</sup> a) Sanchez, C. P.; Rotmann, A.; Stein, W. D.; Lanzer, M., *Mol. Microbiol.* **2008**, *70*, 786; b) Anderson, T. J.; Nair, S.; Qin, H.; Singlam, S.; Brockman, A.; Paiphun, L.; Nosten, F., *Antimicrob Agents Chemother.* **2005**, *49*, 2180.
- <sup>60</sup> Johnson, D. J.; Fidock, D. A.; Mungthin, M.; Lakshmanan, V.; Sidhu, A. B.; Bray, P.; Ward, S. A., *Mol. Cell.* **2004**, *15*, 867.
- <sup>61</sup> a) Ashley, E. A.; Stepniewska, K.; Lindegardh, N.; Annerberg, A.; Kham, A.; Brockman, A.; Singhasivanon, P.; White, N. J.; Nosten, F., *Trop. Med. Int. Health.* **2007**, *12*, 195; b) Tie, H.; Walker, B. D.; Singleton, C. B.; Valenzuela, S. M.; Bursill, J. A.; Wyse, K. R.; Breit, S. N.; Campbell, T. J., *Br. J. Pharmacol.* **2000**, *130*, 1967.
- <sup>62</sup> Klayman, D. L., *Science*, **1985**, *228*, 1049.
- <sup>63</sup> Lin, Y.; Wu, Y.-L., *Current Medicinal Chemistry* **2003**, *10*, 2197.
- <sup>64</sup> Jeremić, D.; Jokić, A.; Behbud, A.; Stefanović, M., *8th International Symposium on The Chemistry of Natural Products New Delhi* **1972**, C-54, 221.
- <sup>65</sup> Luo, X.-D.; Shen, C.-C., *Medicinal Research Review* **1987**, *7*, 29.
- <sup>66</sup> [http://www.who.int/tdr/research/malaria/rectal\\_artesunate/en/](http://www.who.int/tdr/research/malaria/rectal_artesunate/en/)
- <sup>67</sup> Lin, A. J.; Klayman D. L.; Milhous, W. K., *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 2147.
- <sup>68</sup> a) Haynes, R. K.; Fugmann, B.; Stetter, J.; Rieckmann, K.; Heilmann, H. D.; Chan, H. W.; Cheung, M. K.; Lam, W. L.; Wong, H. N.; Croft, S. L., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2006**, *45*, 2082; b) Haynes, R. K.; Ho, W. Y.; Chan, H. W.; Fugmann, B.; Stetter, J.; Croft, S. L.; Vivas, L.; Peters, W.; Robinson, B. L., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 1381.
- <sup>69</sup> Delves, M.; Plouffe, D.; Scheurer, C.; Meister, S.; Wittlin, S.; Winzeler, E. A.; Sinden, R. E.; Leroy, D., *PLoS Med.* **2012**, *9*, e1001169.
- <sup>70</sup> a) Vennerstrom, J. L.; Arbe-Barnes, S.; Brun, R.; Charman, S. A.; Chiu, F. C. K.; Chollet, J.; Dong, Y.; Dorn, A.; Hunziker, D.; Matile, H.; McIntosh, K.; Padmanilayam, M.; Tomas, J. S.; Scheurer, C.; Scorneaux, B.; Tang, Y.; Urwyler, H.; Wittlin, S.;

---

Charman, W. N., *Nature* **2004**, *430*, 900; b) Dong, Y.; Chollet, J.; Matile, H.; Charman, S. A.; Chiu, F. C. K.; Charman, W. N.; Scorneaux, B.; Urwyler, H.; Tomas, J. S.; Scheurer, C.; Snyder, C.; Dorn, A.; Wang, X.; Karle, J. M.; Tang, Y.; Wittlin, S.; Brun, R.; Vennerstrom, J. L., *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 4953.

<sup>71</sup> a) Vennerstrom, J. L.; Arbe-Barnes, S.; Brun, R.; Charman, S. A.; Chiu, F. C. K.; Chollet, J.; Dong, Y.; Dorn, A.; Hunziker, D.; Matile, H.; McIntosh, K.; Padmanilayam, M.; Santo, T. J.; Scheurer, C.; Scorneaux, B.; Tang, Y.; Urwyler, H.; Wittlin, S.; Charman, W. N., *Nature* **2004**, *430*, 900; b) Kreidenweiss, A.; Mordmuller, B.; Krishna, S.; Kremsner, P. G., *Antimicrob Agents Chemother.* **2006**, *50*, 1535; c) Fugi, M. A.; Wittlin, S.; Dong, Y.; Vennerstrom, J. L., *Antimicrob Agents Chemother.* **2010**, *54*, 1042; d) Maerki, S.; Brun, R.; Charman, S. A.; Dorn, A.; Matile, H.; Wittlin, S., *J. Antimicrob Chemother.* **2006**, *58*, 52; e) Dong, Y.; Wittlin, S.; Sriraghavan, K.; Chollet, J.; Charman, S. A.; Charman, W. N.; Scheurer, C.; Urwyler, H.; Santo, T. J.; Snyder, C.; Creek, D. J.; Morizzi, J.; Koltun, M.; Matile, H.; Wang, X.; Padmanilayam, M.; Tang, Y.; Dorn, A.; Brun, R.; Vennerstrom, J. L., *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 481.

<sup>72</sup> a) Olliaro, P.; Wells, T. N., *Clin. Pharmacol. Ther.* **2009**, *85*, 584; b) Valecha, N., Looareesuwan, S., Martensson, A., Abdulla, S. M.; Krudsood, S.; Tangpukdee, N., *Clin. Infect. Dis.* **2010**, *51*, 684.

<sup>73</sup> Charman, S. A.; Arbe-Barnes, S.; Bathurst, I. C.; Brun, R.; Campbell, M.; Charman, W. N.; Chiu, F. C. K.; Chollet, J.; Craft, J. C.; Creek, D. J.; Dong, Y.; Matile, H.; Maurer, M.; Morizzi, J.; Nguyen, T.; Papastogiannidis, P.; Scheurer, C.; Shackelford, D. M.; Sriraghavan, K.; Stingelin, L.; Tang, Y.; Urwyler, H.; Wang, X.; White, K. L.; Wittlin, S.; Zhou, L.; Vennerstrom, J. L., *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **2011**, *108*, 4400.

<sup>74</sup> Shafiq, N.; Rajagopalan, S.; Kushwaha, H. N.; Mittal, N.; Chandurkar, N.; Bhalla, A.; Kaur, S.; Pandhi, P.; Puri, G. D.; Achuthan, S.; Pareek, A.; Singh, S. K.; Srivastava, J. S.; Gaur, S. P.; Malhotra, S., *Malar. Res. Treat.* **2014**, 372521.

<sup>75</sup> Singh, C.; Puri, S. K., *US 6316493B1*.

<sup>76</sup> Vennerstrom, J. L.; Fu, H.-N.; Ellis, W. Y.; Ager, A. L.; Wood, J. K., *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 3023.

<sup>77</sup> O'Neill, P. M.; R. K.; Amewu, Nixon, G. L.; ElGarah, F. B.; Mungthin, M.; Chadwick, J.; Shone, A. E.; Vivas, L.; Lander, H.; Barton, V.; Muangnoicharoen, S.;

Bray, P. G.; Davies, J.; Park, B. K.; Wittlin, S.; Brun, R.; Preschel, M.; Zhang, K.; Ward, S. A., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2010**, *49*, 5693.

<sup>78</sup> a) Solaja, B. A.; Terzic, N.; Pocsfalvi, G.; Gerena, L.; Tinant, B.; Opsenica, D.; Milhous, W. K., *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3331; b) Opsenica, D.; Angelovski, G.; Pocsfalvi, G.; Juranić, Z.; Žižak, Ž.; Kyle, D.; Milhous, W. K.; Šolaja, B. A., *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 2761; b) Opsenica, I.; Terzic, N.; Opsenica, D.; Angelovski, G.; Lehnig, M.; Eilbracht, P.; Tinant, B.; Juranic, Z.; Smith, K. S.; Yang, Y. Damaris, S.; Diaz, S.; Smith, P. L.; Milhous, W. K.; Dokovic, D.; Solaja, B. A., *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3790; c) Terzic, N.; Opsenica, D.; Milic, Dokovic, D; Tinant, B.; Smith, Kirsten S.; Milhous, W. K.; Solaja, B. A.; *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 5118; d) Opsenica, I.; Opsenica, D.; Lanteri, Charlotte A.; Anova, L.; Milhous, W. K.; Smith, K. S.; Solaja, B. A., *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 6216; e) Opsenica, D. M.; Terzic, N.; Smith, P. L.; Yang, Y.; Anova, L.; Smith, K. S.; Solaja, B. A., *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 7039; f) Opsenica, I.; Opsenica, D.; Smith, K. S.; Milhous, W. K.; Solaja, B. A., *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 2261.

<sup>79</sup> a) Opsenica, I.; Terzic, N.; Opsenica, D.; Angelovski, G.; Lehnig, M.; Eilbracht, P.; Tinant, B.; Juranic, Z.; Smith, K. S.; Yang, Y. Damaris, S.; Diaz, S.; Smith, P. L.; Milhous, W. K.; Dokovic, D.; Solaja, B. A., *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3790; b) Terzic, N.; Opsenica, D.; Milic, Dokovic, D; Tinant, B.; Smith, Kirsten S.; Milhous, W. K.; Solaja, B. A.; *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 5118; c) Opsenica, I.; Opsenica, D.; Lanteri, Charlotte A.; Anova, L.; Milhous, W. K.; Smith, K. S.; Solaja, B. A., *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 6216; d) Opsenica, D. M.; Terzic, N.; Smith, P. L.; Yang, Y.; Anova, L.; Smith, K. S.; Solaja, B. A., *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 7039; e) Opsenica, I.; Opsenica, D.; Smith, K. S.; Milhous, W. K.; Solaja, B. A., *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 2261.

<sup>80</sup> a) Posner, G. H.; Oh, C. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 8328; b) Posner, G. H.; Park, S. B.; Gonzalez, L.; Wang, D.; Cumming, J. N.; Klinedinst, D.; Shapiro, T. A.; Bachi, M. D., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3537.

<sup>81</sup> a) Jefford, C. W.; Favarger, F.; M. Vicente, G. H.; Jacquier, Y., *J. Chem. Chem. Eng.* **2012**, *31*, 137; b) Jefford, C. W.; Vicente, M. G.; Jacquier, H. Y.; Favarger, F.; Mareda, J.; Millason-Schmidt, P.; Brunner, G.; Burger, U., *Helv. Chim. Acta.* **1996**, *79*, 1475; c)

Jefford, C. W.; Burger, U.; Millasson-Schmidt, P.; Bernardinelli, G.; Robinson, B. L.; Peters, W., *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 1239.

<sup>82</sup> a) Haynes, R. K.; Vonwiller, S. C., *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 253; b) Hynes, R. K.; Vonwiller, S. C., *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 257; b) Haynes, R. K.; Monti, D.; Taramelli, D.; Basilico, N.; Parapini, S.; Olliaro, P., *Antimicrob Agents Chemother.* **2003**, *47*, 1175; b) Haynes, R. K.; Chan, W. C.; Lung, C.-M.; Uhlemann, A.-C.; Eckstein, U.; Taramelli, D.; Parapini, S.; Monti, D.; Krishna, S., *ChemMedChem* **2007**, *2*, 1480.

<sup>83</sup> a) Robert, A.; Meunier, B., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5968; b) Robert, A.; Meunier, B., *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1287; c) Robert, J. A.; Cazelles, J.; Meunier, B., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1954; d) Cazelles, J.; Robert, J. A.; Meunier, B., *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 609.

<sup>84</sup> a) Wu, W.-M.; Yao, Z.-J.; Wu, Y.-L.; Jiang, K.; Wang, Y.-F.; Chen, H.-B.; Shan, F.; Li, Y., *Chem. Commun.* **1996**, *18*, 2213; b) Wu, W.-M.; Wu, Y.; Wu, Y.-L.; Yao, Z.-J.; Zhou, C.-M.; Li, Y.; Shan, F., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3316; c) Wu, Y.; Yue, Z.-Y.; Wu, Y.-L., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2580; d) Wang, D.-Y.; Wu, Y.-L., *Chem. Commun.* **2000**, 2193.

<sup>85</sup> Pandey, A. V.; Tekwani, B. L.; Singh, R. L.; Chauhan, V. S., *J. Bio. Chemistry* **1999**, *274*, 19383.

<sup>86</sup> Opsenica, I.; Terzic, N.; Opsenica, D.; Angelovski, G.; Lehnig, M.; Eilbracht, P.; Tinant, B.; Juranic, Z.; Smith, K. S.; Yang, Y. S.; Diaz, D. S.; Smith, P. L.; Milhous, W. K.; Dokovic, D.; Solaja, B. A., *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3790.

<sup>87</sup> Posner, G. H.; Meshnick, S. R., *Trends in Parasitology* **2001**, *17*, 267.

<sup>88</sup> Svistinenko, D. A., *Biochim. Biophys. Acta (BBA)* **2005**, *1707*, 127.

<sup>89</sup> Meshnick, S. R.; Teylor, T. E.; Kamchonwongpaisan, S., *Microbiol. Rev.* **1996**, *60*, 301.

<sup>90</sup> Bhisutthibhan, J.; Meshnick, S. R., *Antimicrob Agents Chemother.* **2001**, *45*, 2397.

<sup>91</sup> Asawamahaskda, W.; Ittarat, I.; Pu, Y.-M.; Ziffer, H.; Meshnick, S. R., *Antimicrob Agents Chemother.* **1994**, *38*, 1854.

<sup>92</sup> a) Meshnick, S. R., *Med. Trop.* **1998**, *58*, 3, 13S; b) Bhisutthibhan, J.; Pan, X.-Q.; Hossler, P. A.; Walker, D. J.; Yowell, C. A.; Carlton, J.; Dame J. B.; Meshnick, S. R., *J.*

- Bio. Chemistry* **1998**, 273, 16192; c) Meshnick, S. R., *Int. J. Parasitology* **2002**, 32, 1655.
- <sup>93</sup> Eckstein-Ludwig, U.; Webb, R. J.; Van Goethem, I. D. A. A.; East, J. M.; Lee, A. G.; Kimura, M.; O'Neill, P. M.; Bray, P. G.; Ward, S. A.; Krishna, S., *Nature* **2003**, 424, 957.
- <sup>94</sup> Jambou, R.; Legrand, E.; Niang, M.; Khim, N.; Lim, P.; Volney, B.; Ekala, M. T.; Bouchier, C.; Esterre, P.; Fandeur, T.; Mercereau-Puijalon, O., *Lancet* **2005**, 366, 1960.
- <sup>95</sup> Guttman, P.; Ehrlich, P., *Wochenschr.* **1891**, 28, 953.
- <sup>96</sup> a) Weber, F. P., *Lancet* **1901**, 2, 774; b) Rengelshausen, J.; Burhenne, J.; Frohlich, M.; Tayrouz, Y.; Singh, S. K.; Riedel, K.-D.; Müller, O.; Hoppe-Tichy, T.; Haefeli, W. E.; Mikus, G.; Walter-Sack, I., *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2004**, 60, 709.
- <sup>97</sup> Pascual, A.; Henry, M.; Briolant, S.; Charras, S.; Baret, E.; Amalvict, R.; Huyghues des Etages, E.; Feraud, M.; Rogier, C.; Pradines, B., *Antimicrob Agents Chemother.* **2011**, 55, 2472.
- <sup>98</sup> Coulibaly, B.; Zoungrana, A.; Mockenhaupt, F. P.; Schirmer, R. H.; Klose, C.; Mansmann, U.; Meissner, P. E.; Müller, O., *PLoS ONE.* **2009**, 4, e5318.
- <sup>99</sup> Dutta, A. K.; Stodghill, S. P.; Wyandt, C. M., *AAPS PharmSciTech.* **2011**, 12, 177.
- <sup>100</sup> Buchholz, K.; Schirmer, R. H.; Eubel, J. K.; Akoachere, M. B.; Dandekar, T.; Becker, K.; Gromer, S., *Antimicrob Agents Chemother.* **2008**, 52, 183.
- <sup>101</sup> Farber, P.; Arscott, M. L. D.; Williams, C. H.; Becker, Jr. K.; Schirmer, R. H., *FEBS Lett.* **1998**, 422, 311.
- <sup>102</sup> Akoachere, M.; Buchholz, K.; Fischer, E.; Burhenne, J.; Haefeli, W. E.; Schirmer, R. H.; Becker, K., *Agents Chemother.* **2005**, 49, 4592.
- <sup>103</sup> a) Haynes, R. K.; Cheu, K. W.; Chan, H. W.; Wong, H. N.; Li, K. Y.; Tang, M. M.; Chen, M. J.; Guo, Z. F.; Guo, Z. H.; Sinniah, K.; Witte, A. B.; Coghi, P.; Monti, D., *ChemMedChem.* **2012**, 7, 2204; b) Haynes, R. K.; Cheu, K. W.; N'Da, D.; Coghi, P.; Monti, D., *Infect Disord Drug Targets.* **2013**, 13, 217.
- <sup>104</sup> a) Haynes, R. K.; Chan, W.-C.; Wong, H.-N.; Li, K.-Y.; Wu, W.-K.; Fan, K.-M.; Sung, H. H. Y.; Williams, I. D.; Prospero, D.; Melato, S.; Coghi, P.; Monti, D., *ChemMedChem.* **2010**, 5, 1282.; b) Haynes, R. K.; Cheu, K.-W.; Tang, M.-K.; Chen, M.-J.; Guo, Z.-F.; Guo, Z.-H.; Coghi, P.; Monti, D., *ChemMedChem.* **2011**, 6, 279; c)

- 
- Haynes, R. K.; Wong, H.-N.; Li, K.-Y.; Cheu, K.-W.; Tang, M. M.-K.; Chen, M.-J.; Guo, Z.-F.; Guo, Z.-H.; Coghi, P.; Monti, D., *ChemMedChem*. **2011**, *6*, 1603.
- <sup>105</sup> Ridley, R. G., *Nature* **2003**, *424*, 887.
- <sup>106</sup> Meshnick, S. R., *Int. J. Parasitology* **2002**, *32*, 1655.
- <sup>107</sup> Dondorp, A. M.; Yeung, S.; White, L.; Nguon, C.; Day, N. P.; Socheat, D.; von Seidlein, L., *Nat. Rev. Microbiol.* **2010**, *8*, 272.
- <sup>108</sup> Yuthavong, Y.; Tarnchompooa, B.; Vilaivanb, T.; Chitnumsuba, P.; Kamchonwongpaisana, S.; Charmanc, S. A.; McLennanc, D. N.; Whitec, K. L.; Vivasd, L.; Bongardd, E.; Thongphanchanga, C.; Taweechaia, S.; Vanichtanankula, J.; Rattanjaka, R.; Arwona, U.; Fantauzzie, P.; Yuvaniyamaf, J.; Charmanc, W. N.; MatthewseD., *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **2012**, *109*, 16823.
- <sup>109</sup> Anthony, M. P.; Burrows, J. N.; Duparc, S.; Moehrle, J. J.; Wells, T. N., *Malar. J.* **2012**, *11*, 316.
- <sup>110</sup> Ridley, R. G., *Nature* **2002**, *415*, 686.
- <sup>111</sup> Ralph, S. A.; D'Ombrain, M. C.; McFadden, G. I., *Drug Resist Updates.* **2001**, *4*, 145.
- <sup>112</sup> Yeh, E.; DeRisi, J. L., *PLOS Biol.* **2011**, *9*, e1001138.
- <sup>113</sup> Wiesner, J.; Reichenberg, A.; Heinrich, S.; Schlitzer, M.; Jomaa, H., *Curr. Pharm. Des.* **2008**, *14*, 855.
- <sup>114</sup> Rottmann, M.; McNamara, C.; Yeung, B. K.; Lee, M. C.; Zou, B.; Russell, B.; Seitz, P.; Plouffe, D. M.; Dharia, N. V.; Tan, J.; Cohen, S. B.; Spencer, K. R.; González-Páez, G. E.; Lakshminarayana, S. B.; Goh, A.; Suwanarusk, R.; Jegla, T.; Schmitt, E. K.; Beck, H. P.; Brun, R.; Nosten, F.; Renia, L.; Dartois, V.; Keller, T. H.; Fidock, D. A.; Winzeler, E. A.; Diagana, T. T., *Science* **2010**, *329*, 1175.
- <sup>115</sup> Spillman, N. J.; Allen, R. J. W.; McNamara, C. W.; Yeung, B. K. S.; Winzeler, E. A.; Diagana, T. T.; Kirk, K., *Cell Host & Microbe* **2013**, *13*, 227.
- <sup>116</sup> van Pelt-Koops, J. C.; Pett, H. E.; Graumans, W.; van der Vegte-Bolmer, M.; van Gemert, G. J.; Rottmann, M.; Yeung, B. K. S.; Diagana, T. T.; Sauerwein R. W., *Antimicrob. Agents Chemother.* **2012**, *56*, 3544.
- <sup>117</sup> Spillman, N. J.; Allen, R. J. W.; McNamara, C. W.; Yeung, B. K. S.; Winzeler, E. A.; Diagana, T. T.; Kirk K., *Cell Host Microbe* **2013**, *13*, 227.

<sup>118</sup> Guiguemde, W. A.; Shelat, A. A.; Bouck, D.; Duffy, S.; Crowther, G. J.; Davis, P. H.; Smithson, D. C.; Connelly, M.; Clark, J.; Zhu, F.; Jimenez-Díaz, M. B.; Martinez, M. S.; Wilson, E. B.; Tripathi, A. K.; Gut, J.; Sharlow, E. R.; Bathurst, I.; Mazouni, F. E.; Fowble, J. W.; Forquer, I.; McGinley, P. L.; Castro, S.; Angulo-Barturen, S. Ferrer, I.; Rosenthal, P. J.; DeRisi, J. L.; Sullivan Jr. D. J.; Lazo, J. S.; Roos, D. S.; Riscoe, M. K.; Phillips, M. A.; Rathod, P. K.; Van Voorhis, W. C.; Avery, V. M.; Guy, R. K., *Nature* **2013**, *45*, 589.

<sup>119</sup> Jiménez-Díaz, M. B.; Ebert, D.; Salinas, Y.; Pradhan, A.; Lehane, A. M.; Myrand-Lapierre, M.-E.; O'Loughlin, K. G.; Shackelford, D. M.; de Almeida, M. J.; Carrillo, A. K.; Clark, J. A.; Dennis, A. S. M.; Diep, J.; Deng, X.; Duffy, S.; Endsley, A. N.; Fedewa, G.; Guiguemde, W. A.; Gómez, M. G.; Holbrook, G.; Horst, J.; Kim, C. C.; Liu, J.; Lee, M. C. S.; Matheny, A.; Martínez, M. S.; Miller, G.; Rodríguez-Alejandre, A.; Sanz, L.; Sigal, M.; Spillman, N. J.; Stein, P. D.; Wang, Z.; Zhu, F.; Waterson, D.; Knapp, S.; Shelat, A.; Avery, V. M.; Fidock, D. A.; Gamo, F.-J.; Charman, S. A.; Mirsalis, J. C.; Ma, H.; Ferrer, S.; Kirk, K.; Angulo-Barturen, I.; Kyle, D. E.; DeRisi, J. L.; Floyd, D. M.; Guy, R. K., *PNAS* **2014**, *111*, E5455.

<sup>120</sup> Vaidya, A. B.; Morrisey, J. M.; Zhang, Z.; Das, S.; Daly, T. M.; D Otto, T.; Spillman, N. J.; Wyvratt, M.; Siegl, P.; Marfurt, J.; Wirjanata, G.; Sebayang, B. F.; Price, R. N.; Chatterjee, A.; Nagle, A.; Stasiak, M.; Charman, S. A.; Angulo-Barturen, I.; Ferrer, S.; Jiménez-Díaz, M. B.; Martínez, M. S.; Gamo, F. J.; Avery, V. M.; Ruecker, A.; Delves, M.; Kirk, K.; Berriman, M.; Kortagere, S.; Burrows, J.; Fan, E.; Bergman, L. W., *Nat. Commun.* **2014**, *25*, 5521.

<sup>121</sup> Kortagere, S.; Welsh, W. J.; Morrisey, J. M.; Daly, T.; Ejigiri, I.; Sinnis, P.; Vaidya, A. B.; Bergman, L. W., *J. Chem. Inf. Model.* **2010**, *50*, 840.

<sup>122</sup> Younis, Y.; Douelle, F.; Feng, T.; González Cabrera, D.; Le Manach, C.; Nchinda, A. T.; Duffy, S.; White, K. L.; Shackelford, D. M.; Morizzi, J.; Mannila, J.; Katneni, K.; Bhamidipati, R.; Zabiulla, K. M.; Joseph, J. T.; Bashyam, S.; Waterson, D.; Witty, M. J.; Hardick, D.; Wittlin, S.; Avery, V.; Charman, S. A.; Chibale, K., *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 3479.

<sup>123</sup> a) Nagle, A.; Wu, T.; Kuhen, K.; Gagaring, K.; Borboa, R.; Francek, C.; Chen, Z.; Plouffe, D.; Lin, X.; Caldwell, C.; Ek, J.; Skolnik, S.; Liu, F.; Wang, J.; Chang, J.; Li, C.; Liu, B.; Hollenbeck, T.; Tuntland, T.; Isbell, J.; Chuan, T.; Alper, P. B.; Fischli, C.;

---

Brun, R.; Lakshminarayana, S. B.; Rottmann, M.; Diagana, T. T.; Winzeler, E. A.; Glynne, R.; Tully, D. C.; Chatterjee, A. K., *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 4244; b) Wu, T.; Nagle, A.; Kuhen, K.; Gagaring, K.; Borboa, R.; Francek, C.; Chen, Z.; Plouffe, D.; Goh, A.; Lakshminarayana, S. B.; Wu, J.; Ang, H. Q.; Zeng, P.; Kang, M. L.; Tan, W.; Tan, M.; Ye, N.; Lin, X.; Caldwell, C.; Ek, J.; Skolnik, S.; Liu, F.; Wang, J.; Chang, J.; Li, C.; Hollenbeck, T.; Tuntland, T.; Isbell, J.; Fischli, C.; Brun, R.; Rottmann, M.; Dartois, V.; Keller, T.; Diagana, T.; Winzeler, E.; Glynne, R.; Tully, D. C.; Chatterjee, A. K., *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 5116.

<sup>124</sup> Meister, S.; Plouffe, D. M.; Kuhen, K. L.; Bonamy, G. M. C.; Wu, T.; Barnes, S. W.; Bopp, S. E.; Borboa, R.; Bright, A. T.; Che, J.; Cohen, S.; Dharia, N. V.; Gagaring, K.; Gettayacamin, M.; Gordon, P.; Groessl, T.; Kato, N.; Lee, M. C. S.; McNamara, C. W.; Fidock, D. A.; Nagle, A.; Nam, T-G.; Richmond, W.; Roland, J.; Rottmann, M.; Zhou, B.; Froissard, P.; Glynne, R. J.; Mazier, D.; Sattabongkot, J.; Schultz, P. G.; Tuntland, T.; Walker, J. R.; Zhou, Y.; Chatterjee, A.; Diagana, T. T.; Winzeler, E. A., *Science* **2011**, *334*, 1372.

<sup>125</sup> Weaver, M.; Han, X., Francese, G., Babu, S.; Ramos, R.; Beltz, K.; Han, B.; Shieh, W.; Baenziger, M.; Grueninger, H.; Marrast, A.-C.; Aliu, P., Lefevre, G.; Praestgaard, J.; Li, R.; Tanner, M.; White, N., **2011**. *Med. Chem. Symp.*, 1.

<sup>126</sup> Powles, M. A.; Allocco, J.; Yeung, L.; Nare, B.; Liberator, P.; Schmatz, D., *Antimicrob. Agents Chemother.* **2012**, *56*, 2414.

<sup>127</sup> Coteron, J. M.; Marco, M.; Esquivias, J.; Deng, X.; White, K. L.; White, J.; Koltun, M.; El Mazouni, F.; Kokkonda, S.; Katneni, K.; Bhamidipati, R.; Shackelford, D. M.; Angulo-Barturen, I.; Ferrer, S.; Jiménez-Díaz, M. B.; Gamo, F. J.; Goldsmith, E. J.; Charman, W. N.; Bathurst, I.; Floyd, D.; Matthews, D.; Burrows, J. N.; Rathod, P. K.; Charman, S. A.; Phillips, M. A., *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 5540.

<sup>128</sup> Mesia, K.; Tona, L.; Mampunza, M. M.; Cimanga, K.; Totté, J.; Pieters, L.; Vlietinck, A., *Planta Med.* **2012**, *78*, 211.

<sup>129</sup> Willcox, M., *Planta Med.* **2011**, *77*, 662.

<sup>130</sup> Willcox, M. L.; Graz, B.; Falquet, J.; Diakite, C.; Giani, S.; Diallo, D., *Malaria J.* **2011**, *10*, 8.

<sup>131</sup> Wells, T. N.; Poll, E. M., *Discov. Med* **2010**, *9*, 389.



- <sup>132</sup> a) Barends, M.; Jaidee, A.; Khaohirun, N.; Singhasivanon, P.; Nosten, F., *Malar. J.* **2007**, *6*, 81; b) Leimanis, M. L.; Jaidee, A.; Sriprawat, K.; Kaewpongsri, S.; Suwanarusk, R.; Barends, M.; Physo, A. P.; Russell, B.; Renia, L.; Nosten, F., *Antimicrob Agents Chemother.* **2010**, *54*, 2228; c) Mombo-Ngoma, G.; Supan, C.; Dal-Bianco, M. P.; Missinou, M. A.; Matsiegui, P. B.; Ospina Salazar, C. L.; Issifou, S.; Ter-Minassian, D.; Ramharter, M.; Kombila, M.; Kremsner, P. G.; Lell, B., *Malar. J.* **2011**, *10*, 53.
- <sup>133</sup> a) Dunne, M. W.; Singh, N.; Shukla, M.; Valecha, N.; Bhattacharyya, P. C.; Dev, V.; Patel, K.; Mohapatra, M. K.; Lakhani, J.; Benner, R.; Lele, C.; Patki, K., *J. Infect. Dis.* **2005**, *191*, 1582; b) Pereira, M. R.; Henrich, P. P.; Sidhu, A. B.; Johnson, D.; Hardink, J.; Van, D. J.; Lin, J.; Gore, K.; O'Brien, C.; Wele, M.; Djimde, A.; Chandra, R.; Fidock, D. A., *Antimicrob Agents Chemother.* **2011**, *55*, 3115.
- <sup>134</sup> a) Rengelshausen, J.; Burhenne, J.; Frohlich, M.; Tayrouz, Y.; Singh, S. K.; Riedel, K. D.; Muller, O.; Hoppe-Tichy, T.; Haefeli, W. E.; Mikus, G.; Walter-Sack, I., *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2004**, *60*, 709; b) Akoachere, M.; Buchholz, K.; Fischer, E.; Burhenne, J.; Haefeli, W. E.; Schirmer, R. H.; Becker, K., *Antimicrob Agents Chemother.* **2005**, *49*, 4592.
- <sup>135</sup> Burnett, J. C.; Henchal, E. A.; Schmaljohn, A. L.; Bavari, S., *Nat. Rev. Drug Discovery* **2005**, *4*, 281.
- <sup>136</sup> [https://microbewiki.kenyon.edu/images/thumb/7/77/B2201272-Clostridium\\_botulinum\\_bacteria-SPL.jpg/400px-B2201272-Clostridium\\_botulinum\\_bacteria-SPL.jpg](https://microbewiki.kenyon.edu/images/thumb/7/77/B2201272-Clostridium_botulinum_bacteria-SPL.jpg/400px-B2201272-Clostridium_botulinum_bacteria-SPL.jpg)
- <sup>137</sup> Arnon, S. S.; Schechter, R.; Inglesby, T. V.; Henderson, D. A.; Bartlett, J. G.; Ascher, M. S.; Eitzen, E.; Fine, A. D.; Hauer, J.; Layton, M.; Lillibridge, S.; Osterholm, M. T.; O'Toole, T.; Parker, G.; Perl, T. M.; Russell, P. K.; Swerdlow, D. L.; Tonat, K., *J. Am. Med. Assoc.* **2001**, *285*, 1059.
- <sup>138</sup> Midura, T. F., *Clin. Microbiol. Rev.* **1996**, *9*, 119.
- <sup>139</sup> Chia, J. K.; Clark, J. B.; Ryan, C. A.; Pollack, M., *N. Engl. J. Med.* **1986**, *315*, 239.
- <sup>140</sup> Fujii, N.; Kimura, K.; Yokosawa, N.; Tsuzuki, K.; Oguma, K., *Toxicon* **1992**, *30*, 1486.
- <sup>141</sup> Binz, T.; Blasi, J.; Yamasaki, S.; Baumeister, A.; Link, E.; Sudhof, T. C.; Jahn, R.; Niemann, H., *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 1617.

- <sup>142</sup> a) Schiavo, G.; Malizio, C.; Trimble, W. S.; Polverino de Laureto, P.; Milan, G.; Sugiyama, H.; Johnson, E. A.; Montecucco, C., *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 20213; b) Schiavo, G.; Benfenati, F.; Poulain, B.; Rossetto, O.; de Polverino, L. P.; DasGupta, B. R.; Montecucco, C., *Nature* **1992**, *359*, 832; c) Schiavo, G.; Rossetto, O.; Catsicas, S.; de Polverino, L. P.; DasGupta, B. R.; Benfenati, F.; Montecucco, C., *J. Biol. Chem.* **1993**, *268*, 23784; d) Schiavo, G.; Shone, C. C.; Rossetto, O.; Alexander, F. C.; Montecucco, C. *J. Biol. Chem.* **1993**, *268*, 11516.
- <sup>143</sup> Blasi, J.; Chapman, E. R.; Yamasaki, S.; Binz, T.; Niemann, H.; Jahn, R., *EMBO. J.* **1993**, *12*, 4821.
- <sup>144</sup> Chen, Z. P.; Morris J. G.; Rodriguez, R. L.; Shukla, A. W.; Tapia-Núñez, J.; Okun, M. S., *Toxins* **2012**, *4*, 1196.
- <sup>145</sup> Willis, B.; Eubanks, L. M.; Dickerson, T. J.; Janda, K. D., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8360.
- <sup>146</sup> Black, R. E.; Gunn, R. A., *Am. J. Med.* **1980**, *69*, 567.
- <sup>147</sup> Lawrence, M. W.; Yifan, L., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, *102*, 9984.
- <sup>148</sup> a) Simpson, L. L.; Rapport, M. M., *J. Neurochem.* **1971**, *18*, 1341; b) Simpson, L. L.; Rapport, M. M., *J. Neurochem.* **1971**, *18*, 1751.
- <sup>149</sup> Kale, R. R.; Clancy, C. M.; Vermillion, R. M.; Johnson, E. A.; Iyer, S. S., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 2459.
- <sup>150</sup> Bakry, N.; Kamata, Y.; Simpson, L. L., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1991**, *258*, 830.
- <sup>151</sup> Simpson, L. L.; Coffield, J. A.; Bakry, N., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1994**, *269*, 256.
- <sup>152</sup> Keller, J. E.; Cai, F.; Neale, E. A., *Biochemistry* **2004**, *43*, 526.
- <sup>153</sup> Simpson, L. L., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2004**, *44*, 167.
- <sup>154</sup> Dickerson, T. J.; Janda, K. D., *ACS Chem. Biol.* **2006**, *1*, 359.
- <sup>155</sup> Deshpande, S. S.; Sheridan, R. E.; Adler, M., *Toxicon* **1997**, *35*, 433.
- <sup>156</sup> Webster, L. T., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8th Edn, 1990p, 982.
- <sup>157</sup> Adler, M.; Scovill, J.; Parker, G.; Lebeda, F. J.; Piotrowski, J.; Deshpande, S. S., *Toxicon* **1995**, *33*, 527.
- <sup>158</sup> Mayorov1, A. V.; Willis, B.; Di Mola, A.; Adler, D.; Borgia, J.; Jackson, O.; Wang, J.; Luo, Y.; Tang, L.; Knapp, R. J.; C.; Natarajan, Goodnough, M. C.; Zilberberg, N.; Simpson, L. L.; Janda, K. D., *ACS Chem Biol.* **2010**, *5*, 1183.

- <sup>159</sup> Rossetto, O.; Schiavo, G.; Montecucco, C.; Poulain, B.; Deloye, F.; Lozzi, L.; Shone, C. C., *Nature* **1994**, 372, 415.
- <sup>160</sup> Sunkopan, C.; Oost, T.; Goodnough, M.; Tepp, W.; Johnson, E. A.; Rich, D. H., *J. Pept. Res.* **2004**, 63, 181.
- <sup>161</sup> Schmidt, J. J.; Stafford, R. G.; Bostian, K. A., *FEBS Lett.* **1998**, 435, 61.
- <sup>162</sup> Schmidt, J. J.; Stafford, R. G., *FEBS Lett.* **2002**, 532, 423.
- <sup>163</sup> Čapek, P.; Zhang, Y.; Barlow, D. J.; Houseknecht, K. L.; Smith, G. R.; Dickerson, T. J., *ACS Chem. Neurosci.* **2011**, 2, 288.
- <sup>164</sup> Pang, Y.-P.; Vummenthala, A.; Mishra, R. K.; Park, J. G.; Wang, S.; Davis, J.; Millard, C. B. M. P.; Schmidt, J. J., *PLoS One* **2009**, 4, e7730.
- <sup>165</sup> Pang, Y.-P.; Davis, J.; Wang, S.; Park, J. G.; Nambiar, M. P.; Schmidt, J. J.; Millard, C. B., *PLoS One* **2010**, 5, e10129.
- <sup>166</sup> Čapková, K.; Hixon, M. S.; McAllister, L. A.; Janda, K. D., *Chem. Com.* **2008**, 3525.
- <sup>167</sup> Šilhár, P.; Eubanks, L. M.; Seki, H.; Pellett, S.; Javor S.; Tepp, W. H.; Johnson, E. A.; Janda, K. D., *J. Med. Chem.* **2013**, 56, 7870.
- <sup>168</sup> Roxas-Duncan, V.; Enyedy, I.; Montgomery, V. A.; Eccard, V. S.; Carrington, M. A.; Lai, H.; Gul, N.; Yang, D. C. H.; Smith, L. A., *Antimicro Agents Chemother.* **2009**, 53, 3478.
- <sup>169</sup> Caglič, D.; Krutein, M. C.; Bompiani, K. M.; Barlow, D. J.; Benoni, G.; Pelletier, J. C.; Reitz, A. B.; Lairson, L. L.; Houseknecht, K. L.; Smith, G. R.; Dickerson, T. J., *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 669.
- <sup>170</sup> Lai, H.; Feng, M.; Roxas-Duncan, V.; Dakshanamurthy, S.; Smith, L. A.; Yang, D. C. H., *Arch. Biochem. Biophys.* **2009**, 491, 75.
- <sup>171</sup> Cardellina, J. H.; Roxan-Duncan, V. I.; Montgomery, V.; Eccard, V.; Campbell, Z.; Hu, X.; Khavrutskii, I.; G. Tawa, J.; Wallqvist, A.; J. Gloer, B.; N. Phatak, L.; Höller, U.; Soman, A. G.; Joshi, B. K.; Hein, S. M.; Wicklow, D. T.; Smith, L. A., *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, 3, 387.
- <sup>172</sup> Moe, S. T.; Thompson, A. B.; Smith, G. M.; Fredenburg, R. A.; Stein, R. L.; Jacobson, A. R., *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 3072.
- <sup>173</sup> Burnett, J. C.; Schmidt, J. J.; Stafford, R. G.; Panchal, R. G.; Nguyen, T. L.; Hermone, A. R.; Vennerstrom, L. J.; McGrath, C. F.; Lane, D. J.; Sausville, E. A.;

- Zaharevitz, D. W.; Gussio, R.; Bavari, S., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2003**, *310*, 84.
- <sup>174</sup> a) Vennerstrom, J. L.; Ellis, W. Y.; Ager Jr., A. L.; Andersen, S. L.; Gerena, L.; Milhous, W. K., *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2129; b) Vennerstrom, J. L.; Ager Jr., A. L.; Dorn, A.; Andersen, S. L.; Gerena, L.; Ridley, R. G.; Milhous, W. K., *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4360.
- <sup>175</sup> Burnett, J. C.; Schmidt, J. J.; McGrath, C. F.; Nguyen, T. L.; Hermone, A. R.; Panchal, R. G.; Vennerstrom, J. L.; Kodukula, K.; Zaharevitz, D. W.; Gussio, R.; Bavari, S., *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 333.
- <sup>176</sup> Burnett, J. C.; Ruthel, G.; Stegmann, C. M.; Panchal, R. G.; Nguyen, T. L.; Hermone, A. R.; Stafford, R. G.; Lane, D. J.; Kenny, T. A.; McGrath, C. F.; Wipf, P.; Stahl, A. M.; Schmidt, J. J.; Gussio, R.; Brunger, A. T.; Bavari, S., *J. Biol. Chem.* **2007**, *282*, 5004.
- <sup>177</sup> Burnett, J. C.; Opsenica, D.; Sriraghavan, K.; Panchal, R. G.; Ruthel, G.; Hermone, A. R.; Nguyen, T. L.; Kenny, T. A.; Lane, D. J.; McGraft, C. F.; Schmidt, J. J.; Vennerstrom, J. L.; Gussio, R.; Šolaja, B. A.; Bavari, S., *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 2127.
- <sup>178</sup> Li, B.; Pai, R.; Cardinale, S. C.; Butler, M. M.; Peet, N. P.; Moir, D. T.; Bavari, S.; Bowlin, T. L., *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 2264.
- <sup>179</sup> Wang, C.; Widom, J.; Petronijevic, F.; Burnett, J. C.; Nuss, J. E.; Bavari, S.; Gussio, R.; Wipf, P., *Heterocycles* **2009**, *79*, 487.
- <sup>180</sup> Hermone, A. R.; Burnett, J. C.; Nuss, J. E.; Tressler, L. E.; Nguyen, T. L.; Solaja, B. A.; Vennerstrom, J. L.; Schmidt, J. J.; Wipf, P.; Bavari, S.; Gussio, R., *ChemMedChem* **2008**, *3*, 1905.
- <sup>181</sup> Burnett, J. C.; Wang, C.; Nuss, J. E.; Nguyen, T. L.; Hermone, A. R.; Schmidt, J. J.; Gussio, R.; Wipf, P.; Bavari, S., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 5811.
- <sup>182</sup> Nuss, J. E.; Dong, Y.; Wanner, L. M.; Ruthel, G.; Wipf, P.; Gussio, R.; Vennerstrom, J. L.; Bavari, S.; Burnett, J. C., *ACS Med. Chem. Lett.* **2010**, *1*, 301.
- <sup>183</sup> Capkova, K.; Hixon, M. S.; Pellett, S.; Barbieri, J. T.; Johnson, E. A.; Janda, K. D., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *20*, 206.
- <sup>184</sup> Cardinale, S. C.; Butler, M. M.; Ruthel, G.; Nuss, J. E.; Wanner, L. M.; Li, B.; Pai, R.; Peet, N. P.; Bavari, S.; Bowlin, T. L., *The Botulinum J.* **2011**, *2*, 16.

- <sup>185</sup> Stura, E. A.; Le Roux, L.; Guitot, K.; Garcia, S.; Bregant, S.; Beau, F.; Vera, L.; Collet, G.; Ptchelkine, D.; Bakirci, H.; Dive, V., *J. Biol. Chem.* **2012**, *287*, 33607.
- <sup>186</sup> Eubanks, L. M.; Silhar, P.; Salzameda, N. T.; Zakhari, J. S.; Xiaochuan, F.; Barbieri, J. T.; Shoemaker, C. B.; Hixon, M. S.; Janda, K. D., *ACS Med. Chem. Lett.* **2010**, *1*, 268.
- <sup>187</sup> Silhar, P.; Capkova, K.; Salzameda, N. T.; Barbieri, J. T.; Hixon, M. S.; Janda, K. D., *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2868.
- <sup>188</sup> Breidenbach, M. A.; Brunger, A. T., *Nature* **2004**, *432*, 925.
- <sup>189</sup> Wang, Y. B.; Wen, Y. X., *J. Tradit. Chin. Med.* **1959**, *262*, 46.
- <sup>190</sup> a) Shi, Y.-L.; Wang, Z.-F., *Acta Pharmacol. Sin.* **2004**, *25*, 839; b) M. Adler, J. D. Nicholson, B. E. Hackley, Jr., *FEBS Lett.* **1998**, *429*, 234.
- <sup>191</sup> Fischer, A.; Nakai, Y.; Eubanks, L. M.; Clancy, C. M.; Tepp, W. H.; Pellett, S.; Dickerson, T. J.; Johnson, E. A.; Janda, K. D.; Montal, M., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2009**, *106*, 1330.
- <sup>192</sup> Nakai, Y.; Tepp, W. H.; Dickerson, T. J.; Johnson, E. A.; Janda, K. D., *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 1152.
- <sup>193</sup> Nakai, Y.; Pellett, S.; Tepp, W. H.; Johnson, E. A.; Janda, K. D., *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 1280.
- <sup>194</sup> Chen, S., *Toxins* **2012**, *4*, 913.
- <sup>195</sup> Kiris, E.; Nuss, J. E.; Stanford, S. M.; Wanner, L. M.; Cazares, L.; Maestre, M. F.; Du, H. T.; Gomba, G. Y.; Burnett, J. C.; Gussio, R.; Bottini, N.; Panchal, R. G.; Kane, C. D.; Tessarollo, L.; Bavari, S., *PLoS ONE* **2015**, *10* (6): e0129264.
- <sup>196</sup> a) Pittelkow, M.; Lewinsky, R.; Christensen, J. B., *Synthesis* **2002**, *15*, 2195; b) Pittelkow, M.; Lewinsky, R.; Christensen, J. B., *Org. Synth.* **2007**, *84*, 209.
- <sup>197</sup> Dardonville, C.; Fernandez-Fernandez, C.; Gibbons, S.-L.; Ryan, G. J.; Jagerovic, N.; Gabilondo, A. M.; Meanab, J. J.; Callado, L. F., *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *5*, 6570.
- <sup>198</sup> a) Veeraraghavan, R. P.; Gagare, P. D.; Sakavuyi, K.; Clark P., *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3161; b) Bhattacharyya, S., *Tetrahedron Lett.* 1994, *35*, 2401; c) Bhattacharyya S., *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1995**, 1845.
- <sup>199</sup> Canning, P. S. J.; McCrudden, K.; Maskill, H.; Sexton, B., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1999**, 2735.
- <sup>200</sup> Milner, D. J., *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 73.

- <sup>201</sup> Doyle, M. P.; Bryker, W. J., *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1572.
- <sup>202</sup> Garel, L.; Saint-Jalmes, L., *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5705.
- <sup>203</sup> Laali, K. K.; Gettwert, V. J., *J. Fluorine Chem.* **2001**, *107*, 31.
- <sup>204</sup> Boudet, N.; Lachs, J. R.; Knochel, P., *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5525.
- <sup>205</sup> Piala, A.; Mayi, D.; Handy, S. T., *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4147.
- <sup>206</sup> Yamada, S.; Gavryushin, A.; Knochel, P., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2215.
- <sup>207</sup> Krasovskiy, A.; Knochel, P., *Synthesis* **2006**, *5*, 890.
- <sup>208</sup> Shi, L.; Chu, Y.; Knochel, P.; Mayr, H., *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2602.
- <sup>209</sup> Gaddam, B.; Poliseti, D. R.; Guzel, M.; Victory, S.; Kostura, M., WO2011022216A1.
- <sup>210</sup> Heindel, N. D.; Fine, S. A., *Organic Preparations and Procedures* **1969**, *1*, 279.
- <sup>211</sup> Arzel, E.; Rocca, P.; Marsais, F.; Godard, A., *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12149.
- <sup>212</sup> Margolis, B. J.; Long, K. A.; Laird, D. L. T.; Ruble, J. C.; Pulley, S. R., *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2232.
- <sup>213</sup> Milhous, W. K.; Weatherly, N. F.; Bowdre, J. H.; Desjardins, R. E., *Antimicrob. Agents Chemother.* **1985**, *27*, 525.
- <sup>214</sup> Warhurst, D. C.; Steele, J. C. P.; Adagu, I. S.; Craig, J. C.; Cullander, C., *J. Antimicrob. Chemother.* **2003**, *52*, 188.
- <sup>215</sup> Opsenica, I.; Burnett, J. C.; Gussio, R.; Opsenica, D.; Todorović, N.; Lanteri, C. A.; Sciotti, R. J.; Gettayacamin, M.; Basilico, N.; Taramelli, D.; Nuss, J. E.; Wanner, L.; Panchal, R. G.; Šolaja, B. A.; Bavari, S., *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 1157.
- <sup>216</sup> Jiménez-Díaz, M. B.; Ebert, D.; Salinas, Y.; Pradhan, A.; Lehane, A. M.; Myrand-Lapierre, M.-E.; O'Loughlin, K. G.; Shackelford, D. M.; Justino de Almeida, M.; Carrillo, A. K.; Clark, J. A.; Dennis, A. S. M.; Diep, J.; Deng, X.; Duffy, J.; Endsley, A. N.; Fedewa, G.; Guiguemde, W. A.; Gómez, M. G.; Holbrook, G.; Horst, J.; Kim, C. C.; Liu, J.; Lee, M. C. S.; Matheny, A.; Martínez, M. S.; Miller, G.; Rodríguez-Alejandre, A.; Sanz, L.; Sigal, M.; Spillman, N. J.; Stein, P. D.; Wang, Z.; Zhu, F.; Waterson, D.; Knapp, S.; Shelat, A.; Avery, V. M.; Fidock, D. A.; Gamo, F.-J.; Charman, S. A.; Mirsalis, J. C.; Ma, H.; Ferrer, S.; Kirk, K.; Angulo-Barturen, I.; Kyle, D. E.; DeRisi, J. L.; Floyd, D. M.; Guy, R. K., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2014**, *111*, E5455.
- <sup>217</sup> Zou, B.; Nagle, A.; Chatterjee, A. K.; Leong, S. Y.; Tan, L. J.; Sim, W. L. S.; Mishra, P.; Guntapalli, P.; Tully, D. C.; Lakshminarayana, S. B.; Lim, C. S.; Tan, Y. C.;

---

Abas, S. N.; Bodenreider, C.; Kuhen, K. L.; Gagaring, K.; Borboa, R.; Chang, J.; Li, C.; Hollenbeck, T.; Tuntland, T.; Zeeman, A.-M.; Kocken, C. H. M.; McNamara, C.; Kato, N.; Winzeler, E. A.; Yeung, B. K. S.; Diagana, T. T.; Smith, P. W.; Roland, J., *Med. Chem. Lett.* **2014**, *5*, 947.

<sup>218</sup> Nilsen, A.; LaCrue, A.; White, K.; Forquer, I.; Cross, R.; Marfurt, J.; Mather, M.; Delves, M.; Shackelford, D.; Saenz, F.; Morrissey, J.; Steuten, J.; Mutka, T.; Li, Y.; Wirjanata, G.; Ryan, E.; Duffy, S.; Kelly, J.; Sebayang, B.; Zeeman, A.-M.; Noviyanti, R.; Sinden, R.; Kocken, C.; Price, R.; Avery, V.; Angulo-Barturen, I.; Jiménez-Díaz, M.; Ferrer, S.; Herreros, E.; Sanz, L.; Gamo, F.-J.; Bathurst, I.; Burrows, J.; Siegl, P.; Guy, R.; Winter, R.; Vaidya, A.; Charman, S.; Kyle, D.; Manetsch, R.; Riscoe, M., *Sci. Transl. Med.* **2013**, *5*, 1737.

<sup>219</sup> Rodrigues, T.; Ressurreição, A.; da Cruz, F.; Albuquerque, I.; Gut, J.; Carrasco, M.; Gonçalves, D.; Guedes, R.; dos Santos, D.; Mota, M.; Rosenthal, P.; Moreira, R.; Prudêncio, M.; Lopes, F., *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *69*, 872.

<sup>220</sup> Das, U.; Singh, R. S.; Alcorn, J.; Hickman, M. R.; Sciotti, R. J.; Leed, S. E.; Lee, P. J.; Roncal, N.; Dimmock, J. R., *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 7250.

<sup>221</sup> McNamara, C. W.; Lee, M. C. S.; Lim, C. S.; Lim, S. H.; Roland, J.; Nagle, A.; Simon, O.; Yeung, B. K. S.; Chatterjee, A. K.; McCormack, S. L.; Manary, M. J.; Zeeman, A.-M.; Dechering, K. J.; Kumar, T. R. S.; Henrich, P. P.; Gagaring, K.; Ibanez, M.; Kato, N.; Kuhen, K. L.; Fischli, C.; Rottmann, M.; Plouffe, D. M.; Bursulaya, B.; Meister, S.; Rameh, L.; Trappe, J.; Haasen, D.; Timmerman, M.; Sauerwein, R. W.; Suwanarusk, R.; Russell, B.; Renia, L.; Nosten, F.; Tully, D. C.; Kocken, C. H. M.; Glynn, R. J.; Bodenreider, C.; Fidock, D. A.; Diagana, T. T.; Winzeler, E. A., *Nature* **2013**, *504*, 248.

<sup>222</sup> Rodrigues, T.; da Cruz, F. P.; Lafuente-Monasterio, M. J.; Gonçalves, D.; Ressurreição, A. S.; Siteo, A.; Bronze, M. R.; Gut, J.; Schneider, G.; Mota, M. M.; Rosenthal, P. J.; Prudêncio, M.; Gamo, F.-J.; Lopes, F.; Moreira, R., *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 4811.

<sup>223</sup> Lödige, M.; Lewis, M. D.; Paulsen, E. S.; Esch, H. L.; Pradel, G.; Lehmann, L.; Brun, R.; Bringmann, G.; Mueller, A.-K., *Int. J. Med. Microbiol.* **2013**, *303*, 539.

<sup>224</sup> Cohen, A.; Suzanne, P.; Lancelot, J.-C.; Verhaeghe, P.; Lesnard, A.; Basmaciyan, L.; Hutter, S.; Laget, M.; Dumètre, A.; Paloque, L.; Deharo, E.; Crozet, M. D.; Rathelot,

- P.; Dallemagne, P.; Lorthiois, A.; Sibley, C. H.; Vanelle, P.; Valentin, A.; Mazier, D.; Rault, S.; Azas, N., *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *95*, 16.
- <sup>225</sup> Milner, E.; Sousa, J.; Pybus, B.; Auschwitz, J.; Caridha, D.; Gardner, S.; Grauer, K.; Harris, E.; Hickman, M.; Kozar, M. P.; Lee, P.; Leed, S.; Li, Q.; Melendez, V.; Moon, J.; Ngundam, F.; O'Neil, M.; Parriott, S.; Potter, B.; Sciotti, R.; Tangteung, A.; Dow, G. S., *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* **2012**, *37*, 17.
- <sup>226</sup> Prudencio, M.; Rodriguez, A.; Mota, M. M., *Nat. Rev. Microbiol.* **2006**, *4*, 849.
- <sup>227</sup> Ploemen, I. H.; Prudencio, M.; Douradinha, B. G.; Ramesar, J.; Fonager, J.; van Gemert, G. J.; Luty, A. J.; Hermsen, C. C.; Sauerwein, R. W.; Baptista, F. G.; Mota, M. M.; Waters, A. P.; Que, I.; Lowik, C. W.; Khan, S. M.; Janse, C. J.; Franke-Fayard, B. M., *PLoS One* **2009**, *4*, e7881.
- <sup>228</sup> Ramalhete, C.; da Cruz, F. P.; Lopes, D.; Mulhovo, S.; Rosário, V. E.; Prudêncio, M.; Ferreira, M.-J. U., *Biorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 7474.
- <sup>229</sup> Dondorp, A. M.; Nosten, F.; Yi, P.; Das, D.; Physo, A. P.; Tarning, J.; Lwin, K. M.; Arie, F.; Hanpithakpong, W.; Lee, S. J.; Ringwald, P.; Silamut, K.; Imwong, M.; Chotivanich, K.; Lim, P.; Herdman, T.; An, S. S.; Yeung, S.; Singhasivanon, P.; Day, N. P.; Lindegardh, N.; Socheat, D.; White, N. J., *N. Engl. J. Med.* **2009**, *361*, 455.
- <sup>230</sup> a) Madrid, P. B.; Sherrill, J.; Liou, A. P.; Weisman, J. L.; DeRisi, J. L.; Guy, R. K., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1015; b) Kaschula, C. H.; Egan, T. J.; Hunter, R.; Basilico, N.; Parapini, S.; Taramelli, D.; Pasini, E.; Monti, D., *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3531; c) De, D.; Krogstad, F. M.; Byers, L. D.; Krogstad, D. J., *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4918.
- <sup>231</sup> Shahjahan, M., *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *90*, 280.
- <sup>232</sup> a) Surrey, A. R.; Cutler, R. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 2413; b) Surrey, A. R.; Cutler, R. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 2570; c) Geary, T. G.; Divo, A. A.; Jensen, J. B., *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **1987**, *81*, 499; d) Kumar, Y. K.; Kumar, G. R.; Reddy, T. J.; Sridhar, B.; Reddy, M. S., *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2226.
- <sup>233</sup> <http://www.globalmalariafoundation.com/Malaria%Treatment.html>(poslednji pristup stranici: jun. 2016).
- <sup>234</sup> Pou, S.; Winter, R. W.; Nilsen, A.; Kelly, J. X.; Li, Y.; Doggett, J. S.; Riscoe, E. W.; Wegmann, K. W.; Hinrichs, D. J.; Riscoe, M. K., *Antimicrob. Agents Chemother.* **2012**, *56*, 3475.



- <sup>235</sup> Surrey, A. R.; Cutler R. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 2570.
- <sup>236</sup> Edaye, S.; Tazoo, D.; Bohle, S.; Georges, E., *Int. J. Antimicrobial Agents* **2016**, *47*, 482.
- <sup>237</sup> Fitch, C. D.; Kanjanangulpan, P., *J. Biol. Chem.* **1987**, *262*, 15552.
- <sup>238</sup> Bohle, D. S.; Conklin, B. J.; Cox, D.; Madsen, S. K.; Paulson, S.; Stephens, P. W.; Yee, G. T., *Am. Chem. Soc. Symp. Ser.* **1994**, *572*, 497.
- <sup>239</sup> Bohle, D. S.; Dinnebier, R. E.; Madsen, S. K.; Stephens, P. W., *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 713.
- <sup>240</sup> a) Slater, A. F.; Swiggard, W. J.; Orton, B. R.; Flitter, W. D.; Goldberg, D. E.; Cerami, A.; Henderson, G. B., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1991**, *88*, 325; b) Fitch, C. D.; Kanjanangulpan, P., *J. Biol. Chem.* **1987**, *262*, 15552; c) Sienkiewicz, A.; Krzystek, J.; Vileno, B.; Chatain, G.; Kosar, A. J.; Bohle, D. S.; Forro, L., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4534; d) Wood, B. R.; Langford, S. J.; Cooke, B. M.; Glenister, F. K.; Lim, J.; McNaughton, D., *FEBS Lett.* **2003**, *554*, 247.
- <sup>241</sup> Parapini, S.; Basilico, N.; Pasini, E.; Egan, T. J.; Olliario, P.; Taramelli, D.; Monti, D., *Exp. Parasitol.* **2000**, *96*, 249.
- <sup>242</sup> Basilico, N.; Pasini, E.; Monti, D.; Olliario, P.; Taramelli, D., *J. Antimicrob. Chemother.* **1998**, *42*, 55.
- <sup>243</sup> Ursos, L. M. B.; Roepe, P. D., *Med. Res. Rev.* **2002**, *22*, 465.
- <sup>244</sup> Traebert, M.; Dumotier, B.; Meister, L.; Hoffmann, P.; Dominguez-Estevez, M.; Suter, W., *Eur. J. Pharmacol.* **2004**, *484*, 41.
- <sup>245</sup> Sanders, N. G.; Meyers, D. J.; Sullivan, D. J., *Antimicrob. Agents Chemother.* **2014**, *58*, 820.
- <sup>246</sup> Po, S. S.; Wang, D. W.; Yang, I. C.; Johnson, J. P. Jr.; Nie, L.; Bennett, P. B., *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **1999**, *33*, 181.
- <sup>247</sup> a) Kublin, J. G.; Cortese, J. F.; Njunju, E. M.; Mukadam, R. A. G.; Wirima, J. J.; Kazembe, P. N.; Djimdé, A. A.; Kouriba, B.; Taylor, T. E.; Plowe, C. V., *J. Infect. Dis.* **2003**, *187*, 1870; b) Wang, X.; Mu, J.; Li, G.; Chen, P.; Guo, X.; Fu, L.; Chen, L.; Su, X.; Wellems, T. E., *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2005**, *72*, 410.
- <sup>248</sup> Kiris, E.; Burnett, J. C.; Nuss, J. E.; Wanner, L. M.; Peyser, B. D.; Du, H. T.; Gomba, G. Y.; Kota, K. P.; Panchal, R. G.; Gussio, R.; Kane, C. D.; Tessarollo, L.; Bavari, S., *Neurotox. Res.* **2015**, *27*, 384.

- 
- <sup>250</sup> Desjardins, R. E.; Canfield, C. J.; Haynes, D. E.; Chulay, J. D., *Antimicrob. Agens Chemother.* **1979**, *16*, 710.
- <sup>251</sup> a) Ploemen, I. H.; Prudêncio, M.; Douradinha, B. G.; Ramesar, J.; Fonager, J.; van Gemert, G. J.; Luty, A. J.; Hermsen, C. C.; Sauerwein, R. W.; Baptista, F. G.; Mota, M. M.; Waters, A. P.; Que, I.; Lowik, C. W.; Khan, S. M.; Janse, C. J.; Franke-Fayard, B. M. D., *PLoS One* **2009**, *4*, e7881; b) Prudêncio, M.; Mota, M. M.; Mendes, A. M., *Trends Parasitol.* **2011**, *27*, 565.
- <sup>252</sup> Prudêncio, M.; Rodrigues, C. D.; Hannus, M.; Martin, C.; Real, E.; Gonçalves, L. A.; Carret, C.; Dorkin, R.; Röhl, I.; Jahn-Hoffmann, K.; Luty, A. J.; Sauerwein, R.; Echeverri, C. J.; Mota, M. M., *PLoS Pathog.* **2008**, *4*, e1000201.
- <sup>253</sup> Dow, G. S.; Caridha, D.; Yourick, D.; Cabezas, M.; Wolf, L.; Hudson, T. H., *Antimicrob. Agens Chemother.* **2008**, *52*, 684.
- <sup>254</sup> Opsenica, I. M.; Tot, M.; Gomba, L.; Nuss, J. E.; Sciotti, R. J.; Bavari, S.; Burnett, J. C.; Solaja, B., *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 5860.
- <sup>255</sup> Opsenica, I. M.; Verbić, T. Ž.; Tot, M.; Sciotti, R. J.; Pybus, B. S.; Djurković-Djaković, O.; Slavić, K.; Šolaja, B. A., *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 2176.
- <sup>256</sup> Gans, P.; Sabatini, A.; Vacca, A., *Talanta* **1996**, *43*, 1739.
- <sup>257</sup> Kuhn, T. B., *Methods Cell Biol.* **2003**, *71*, 67.
- <sup>258</sup> Stahl, A. M.; Ruthel, G.; Torres-Melendez, E.; Kenny, T. A.; Panchal, R. G.; Bavari, S., *J. Biomol. Screening* **2007**, *12*, 370.

# ***BIOGRAFIJA***

Nataša Terzić je rođena 11. oktobra 1974. godine u Sremskoj Mitrovici. Osnovnu i srednju školu završila je u Valjevu. Hemijski fakultet u Beogradu upisala je 1993. godine kao redovan student na studijskoj grupi diplomirani hemičar. Diplomirala je 2001. godine na Katedri za organsku hemiju kod prof. Bogdana Šolaje sa temom "**Sinteza peroksidnih antimalrika**". Iste godine upisala je poslediplomske studije na Katedri za organsku hemiju. Magistarsku tezu pod naslovom "**Tetraoksani holne i dezoksiholne kiseline: sinteza, biološka aktivnost i ispitivanje mehanizma njihovog dejstva**" odbranila je 2008. godine.

Zaposlena je od 2002. na Institutu za hemiju, tehnologiju i metalurgiju - Centar za hemiju kao istraživač-saradnik.

# IZJAVA O AUTORSTVU

Ime i prezime autora **Nataša Terzić-Jovanović**

Broj indeksa **20/2001**

## Izjavljujem

Da je doktorska disertacija pod naslovom

**“Derivati diaminoalkiladamantana sa supstituisanim hinolinima kao inhibitori parazita *Plasmodium falciparum* i botulinum neurotoksina”**

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada;
- da disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za sticanje druge diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova;
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršila autorska prava i koristila intelektualnu svojinu drugih lica.

**Potpis doktoranta**

---

U Beogradu, \_\_\_\_\_

## IZJAVA O ISTOVETNOSTI ŠTAMPANE I ELEKTRONSKE VERZIJE DOKTORSKOG RADA

Ime i prezime autora **Nataša Terzić-Jovanović**

Broj indeksa **20/2001**

Studijski program **doktor hemijskih nauka**

Naslov rada **“Derivati diaminoalkiladamantana sa supstituisanim hinolinima kao inhibitori parazita *Plasmodium falciparum* i botulinum neurotoksina”**

Mentor **akademik Bogdan Šolaja**

Potpisani \_\_\_\_\_

Izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predala/predao za objavljivanje na portalu Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci, vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada. Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

**Potpis doktoranta**

\_\_\_\_\_

U Beogradu, \_\_\_\_\_

## IZJAVA O KORIŠĆENJU

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

**“Derivati diaminoalkiladamantana sa supstituisanim hinolinima kao inhibitori parazita *Plasmodium falciparum* i botulinum neurotoksina”**

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao sam u elektronskom formatu, pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju, pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu, mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci).

**Potpis doktoranta**

\_\_\_\_\_

U Beogradu, \_\_\_\_\_

## Spisak radova i saopštenja koji su proistekli iz teze

### Naučni radovi:

#### Radovi objavljeni u istaknutim časopisima međunarodnog značaja (M22):

1. B. A. Šolaja, D. Opsenica, K. S. Smith, W. K. Milhous, N. Terzić, I. Opsenica, J. C. Burnett, J. Nuss, R. Gussio, S. Bavari: Novel 4-Aminoquinolines active against chloroquine-resistant and sensitive *P. falciparum* strains that also inhibit botulinum serotype A. *J. Med. Chem.*, **2008**, *51*, 4388-4391(IF 5,079; M21).
2. Natasa Terzić, Jelena Konstantinović, Mikloš Tot, Jovana Burojević, Olgica Đurković-Đaković, Jelena Srbljanović, Tijana Štajner, Tatjana Verbić, Mario Zlatović, Marta Machado, Inês S. Albuquerque, Miguel Prudêncio, Richard J. Sciotti, Stevan Pecic, Sarah D'Alessandro, Donatella Taramelli, Bogdan A. Šolaja: Reinvestigating Old Pharmacophores: Are 4-Aminoquinolines and Tetraoxanes Potential Two-Stage Antimalarials? *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 264-281 (IF 5,589; M21).

#### Radovi saopšteni na skupovima međunarodnog značaja štampani u izvodu (M34):

1. Srbljanović J., Bobić B., Štajner T., Terzić-Jovanović N., Šolaja A. B., Đurković-Đaković O., Antimalarial potential of novel quinoline derivatives, "*Malaria Gordon Research Seminar*", Girona, Spain, 25-26. 07. **2015** Abstracts P67.

#### Radovi saopšteni na skupovima nacionalnog značaja štampani u izvodu (M64):

1. Nataša V. Terzić-Jovanović, Jovana V. Burojević, Olgica Đurković-Đaković, Jelena Srbljanović, Bogdan A. Šolaja, Novi adamantanski derivati 4-aminohinolina: sinteza, ispitivanje *in vitro* i *in vivo* antimalarijske aktivnosti 52. Savetovanje Srpskog hemijskog društva, Novi Sad, 29 i 30. maj **2015**, izvodi radova OH P 12, str. 126; ISBN 978-86-7132-056-6.