



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(21) Broj prijave:

HR P20020102A A2

HR P20020102A A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.⁷: **C 07 D 471/10**
A 61 K 31/438
A 61 P 9/00
A 61 P 25/00
C 07 D 491/10
C 07 D 519/00
C 07 D 307/94
C 07 D 405/12

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 01.02.2002.
(43) Datum objave prijave patenta u HR: 29.02.2004.
(86) Broj međunarodne prijave: PCT/JP00/05427
Datum podnošenja međunarodne prijave: 11.08.2000.
(87) Broj međunarodne objave: WO 01/14376
Datum međunarodne objave: 01.03.2001.

(31) Broj prve prijave: 11/233573
2000/137692

(32) Datum podnošenja prve prijave: 20.08.1999.
10.05.2000.

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

(71) Podnositelj prijave:

**Banyu Pharmaceutical Co., Ltd., 2-3 Nihombashi Honcho 2-chome,
Chuo-ku, Tokyo 103-8416, JP**

(72) Izumitelji:

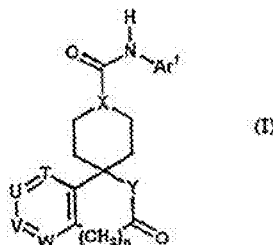
**Takehiro Fukami, Tsukuba Research Institute, 3, Okubo, Tsukuba-shi,
300-2611 Ibaraki, JP**
**Akio Kanatani, Tsukuba Research Institute, 3, Okubo, Tsukuba-shi, 300-
2611 Ibaraki, JP**
**Akane Ishihara, Tsukuba Research Institute, 3, Okubo, Tsukuba-shi, 300-
2611 Ibaraki, JP**
**Yasuyuki Ishii, Tsukuba Research Institute, 3, Okubo, Tsukuba-shi, 300-
2611 Ibaraki, JP**
**Toshiyuki Takahashi, Tsukuba Research Institute, 3, Okubo, Tsukuba-
shi, 300-2611 Ibaraki, JP**
**Yuji Haga, Tsukuba Research Institute, 3, Okubo, Tsukuba-shi, 300-2611
Ibaraki, JP**
**Toshihiro Sakamoto, Tsukuba Research Institute, 3, Okubo, Tsukuba-
shi, 300-2611 Ibaraki, JP**
**Takahiro Itoh, Okazaki Site 9-1, Kamimutsuna 3-chome, Okazaki-shi, 444-
0858 Aichi, JP**

(74) Punomoćnik:

Mladen VUKMIR, Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: **NOVI SPIRO SPOJEVI**

(57) Sažetak: Ovaj izum odnosi se na Spojeve opće formule (I):



pri čemu Ar¹ predstavlja neobavezno supstituirani aril ili heteroaril; n predstavlja 0 ili 1; T, U, V i W predstavljaju neovisno dušikov atom ili neobavezno supstituiranu metinsku skupinu, pri čemu najmanje dva od navedenih predstavljaju spomenutu metinsku skupinu; X predstavlja metin ili dušik; Y predstavlja neobavezno supstituirani imino ili kisikov atom; i slično. Spojevi ovog izuma pokazuju NPY antagonistička djelovanja i korisni su kao sredstva za liječenje različitih bolesti povezanih s NPY, na primjer, srčanožilni poremećaji poput hipertenzije, nefropatije, srčane bolesti, vazospazma, arterioskleroze i sličnih, poremećaji središnjeg živčanog sustava poput bulimije, depresije, anksioznosti, konvulzija, epilepsije, demencije, boli, alkoholizma, ustezanja od droga i sličnih, metaboličke bolesti poput pretilosti, dijabetesa, hormonskih poremećaja, hiperkolesterolemije, hiperlipidemije i sličnih, spolna i reproduktivna disfunkcija, gastrointestinalni poremećaj, dišni poremećaj, upala ili glaukom, i slično.

HR P20020102A A2

OPIS IZUMA

Područje tehnike

- 5 Ovaj izum se koristi u području medicine. Točnije, novi spiro spojevi ovog izuma korisni su kao antagonisti receptora neuropeptida Y i kao sredstva za liječenje različitih vrsta srčanožilnih poremećaja, poremećaja središnjeg živčanog sustava, metaboličkih bolesti i drugog.

Stanje tehnike

10

Neuropeptid Y (u daljnjem tekstu NPY), peptid koji se sastoji od 36 aminokiselina, prvi puta su iz svinjskog mozga izolirali Tatemoto i sur. 1982. godine [*Nature*, 296: 659 (1982)]. NPY je vrlo rasprostranjen u središnjem živčanom sustavu i perifernom živčanom sustavu i igra različite uloge kao jedan od najobilnije prisutnih peptida u živčanom sustavu. Tako, NPY djeluje kao oreksigenska tvar u središnjem živčanom sustavu i značajno potiče nakupljanje masti posredovanjem izlučivanja različitih hormona ili djelovanjem živčanog sustava. Poznato je kako trajna primjena NPY u moždane komore dovodi do pretilosti i otpornosti na inzulin koje se temelje na ovim djelovanjima (*International Journal of Obesity*, vol.19: 517 (1995); *Endocrinology*, vol. 133: 1753 (1993)). Također je poznato kako NPY ima središnje učinke, poput depresije, anksioznosti, shizofrenije, boli, demencije i drugih (*Drugs*, vol. 52, 371 (1996)). Nadalje, na periferiji je NPY prisutan zajedno s noradrenalinom u simpatičkim okončinama i uključen je u toniziranje simpatičkog živčanog sustava. Poznato je kako periferna primjena NPY uzrokuje vazokonstrikciju i pospješuje djelovanja drugih vazokonstriktivnih tvari, poput noradrenalina (*British Journal of Pharmacology*, vol. 95: 419 (1988)). Također je opisano da bi NPY mogao sudjelovati u razvoju hipertrofije srca kao posljedice poticanja simpatikusa (*Proceeding National Academic Science USA*, vol. 97, 1595 (2000)).

- 25 S druge strane, opisano je kako je NPY uključen i u sekrecijsku ulogu spolnih hormona i hormona rasta, spolnog ponašanja i reproduktivske funkcije, crijevne pokretljivosti, bronhokonstrikcije, upale i sklonost alkoholu (*Life Science*, vol. 55, 551 (1994); *The Journal of Allergy and Immunology*, vol. 101, S345 (1998); *Nature*, vol. 396, 366(1998)).

- NPY ima različite farmakološke učinke koji su posljedica vezanja NPY na NPY receptore. Drugi peptidi srodni NPY, uključujući peptide YY i polipeptid gušterače također se vežu na NPY receptore. Poznato je kako su ovi farmakološki učinci posredovani djelovanjem najmanje pet podvrsta receptora, sa ili bez sinergističkih međudjelovanja (*Trends in Neuroscience*, vol. 20, 294 (1997)).

- Y1: Opisano je da središnji učinak posredovan s NPY Y1 receptorom uključuje značajan oreksigenski učinak (*Endocrinology*, vol. 137, 3177(1996); *Endocrinology*, vol. 141, 1011 (2000)). Nadalje, opisano je da je Y1 receptor uključen u anksioznost i bol (*Nature*, vol. 259, 528 (1993); *Brain Research*, vol. 859, 361 (2000)). Pored toga, opisano je kako su presorski učinci, posredovani jakim vazokonstriktivnim djelovanjem NPY na periferiji, posredovani s Y1 (*FEBS Letters*, vol. 362, 192(1995); *Nature Medicine*, vol. 4, 722(1998)).

- 40 Y2: Poznato je da je inhibicijski učinak na otpuštanje različitih neoprijenosnika u okončinama simpatičkih živaca posredovan s NPY Y2 receptorom (*British Journal of Pharmacology*, vol. 102, 41(1991); *Synapse*, vol. 2, 299 (1988)). Na periferiji, NPY uzrokuje konstrikciju krvne žile ili *vas deferens* izravno ili putem kontrole otpuštanja različitih neoprijenosnika (*The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 261, 863(1992); *British Journal of Pharmacology*, vol. 100, 190 (1990)). Pored toga, poznato je inhibiranje lipolize u masnim tkivu (*Endocrinology*, vol. 131, 1970 (1992)). Nadalje, opisano je inhibiranje izlučivanja iona u probavnom sustavu (*British Journal of Pharmacology*, vol. 101, 247 (1990)).

- S druge strane, opisan je inhibicijski učinak na funkcije središnjeg živčanog sustava, kao što su pamćenje i anksioznost (*Brain Research*, vol. 503, 73(1989); *Peptides*, vol. 19, 359(1998)).

50

Y3: Naden je kako se NPY Y3 receptor uglavnom nalazi u moždanom deblu i u srcu, te kako je povezan s regulacijom krvnog tlaka i brzine rada srca (*The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 258, 633 (1991); *Peptides*, vol. 11, 545(1990)). Nadalje, poznato je da je Y3 receptor uključen u nadzor nad izlučivanjem katekolamina u nadbubrežnoj žlijezdi (*The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 244, 468(1988); *Life Science*, vol. 50, PL7(1992)).

55

Y4: NPY Y4 receptor ima visok afinitet prema polipeptidu gušterače. S time povezani farmakološki učinci za koje se navodi da su posredovani Y4 receptorom uključuju inhibiciju sekrecije iz gušterače i crijevne pokretljivosti (*Gastroenterology*, vol.85, 1411(1983)). Nadalje, opisano je da NPY pojačava izlučivanje spolnog hormona u središnjem živčanom sustavu (*Endocrinology*, vol. 140, 5171(1999)).

60

Y5: Učinci posredovani s NPY Y5 receptorom uključuju poticanje hranjenja i nakupljanja masti (*Nature*, vol. 382, 168 (1996)); *American Journal of Physiology*, vol. 277, R1428 (1999)). Opisuje se kako NPY Y5 receptor posreduje i neke učinke u SŽS, kao što su konvulzije i epilepsija, ili bol i simptomi ustezanja od morfina (*Natural Medicine*, vol. 3, 761 (1997); *Proceeding Academic Science USA*, vol. 96, 13518 (1999); *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 284, 633(1998)). Na periferiji, opisana je uključenost Y5 receptora u mokrenje, kao i u hipoglikemijski učinak izazven s NPY (*British Journal of Pharmacology*, vol. 120, 1335 (1998); *Endocrinology*, vol.139, 3018 (1998)). Također je opisano kako NPY povećava hipertrofiju srca kao rezultat naglašavanja rada simpatikusa (*Proceeding National Academic Science USA*, vol. 97, 1595 (2000)).

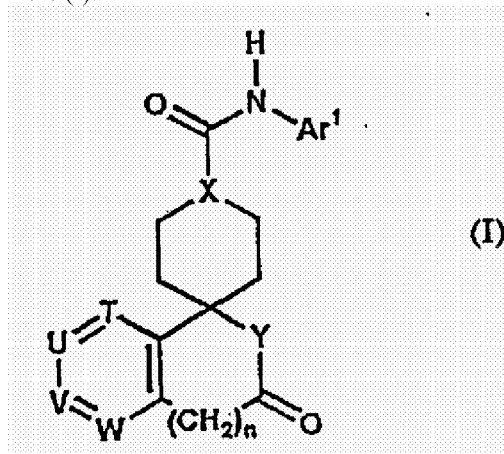
Učinci NPY događaju se vezanjem NPY receptora u središnjem ili perifernom živčanom sustavu. Stoga se djelovanje NPY može spriječiti blokiranjem vezanja na NPY receptore. Tvari koje onemogućuju vezanje NPY za NPY receptore mogle bi biti korisne za sprječavanje ili liječenje različitih bolesti povezanih s NPY, kao što su srčanožilni poremećaji (na primjer hipertenzija, nefropatija, srčana bolest, vazospazam), poremećaji središnjeg živčanog sustava (na primjer bulimija, depresija, anksioznost, konvulzije, epilepsija, demencija, bol, alkoholizam, ustezanje od droga), metaboličke bolesti (na primjer pretilost, dijabetes, hormonski poremećaji), spolna i reproduktivska disfunkcija, poremećaj crijevne pokretljivosti, dišni poremećaj, upala, glaukom i slično (*Trends in Pharmacological Sciences*, 15: 153 (1994); *Life Science*, 55, 551 (1994); *Drugs*, vol. 52, 371 (1996); *The Journal of Allergy and Immunology*, vol. 101, S345 (1998); *Nature*, vol. 396, 366 (1998); *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 284, 633 (1998); *Trends in Pharmacological Science*, vol. 20, 104 (1999); *Proceeding National Academic Science USA*, vol. 97, 1595 (2000)).

Nedavno, u istraživanju čiji su autori ujedno i autori ovog izuma, nadeno je kako su neke vrste antagonista NPY receptora korisne u sprječavanju ili liječenju hiperkolesterolemije, hiperlipidemije i arterioskleroze [Objava međunarodne prijave W099/27965].

Opis izuma

Predmet ovog izuma je opis novih lijekova koji pokazuju NPY antagonistička djelovanja.

Autori su otkrili da spojevi opće formule (I):



u kojima Ar¹ predstavlja aril ili heteroaril koji može biti supstituiran, a supstituent je odabran iz skupine koja se sastoji od halogen, nitro, niži alkil, halo(niži)alkil, hidroksi(niži)alkil, ciklo(niži)alkil, niži alkenil, niži alkoksi, halo(niži)alkoksi, niži alkiltio, karboksil, niži alkanoil, niži alkoksikarbonil, niži alkilen neobavezno supstituiran s okso, i skupina predstavljena formulom -Q-Ar²;

Ar² predstavlja aril ili heteroaril koji može biti supstituiran, a supstituent je odabran iz skupine koja se sastoji od halogen, cijano, niži alkil, halo(niži)alkil, hidroksi(niži)alkil, hidroksi, niži alkoksi, halo(niži)alkoksi, niži alkilamino, di-niži alkilamino, niži alkanoil i aril;

n predstavlja 0 ili 1;

Q predstavlja jednostruku vezu ili karbonil;

T, U, V i W predstavljaju neovisno dušikov atom ili metinsku skupinu koja može imati supstituent odabran iz skupine koja se sastoji od halogen, niži alkil, hidroksi i niži alkoksi, pri čemu najmanje dva od navedenih predstavljaju spomenutu metinsku skupinu;

X predstavlja metinsku skupinu ili dušik;

Y predstavlja imino koji može biti supstituiran s nižim alkilom ili kisikom;

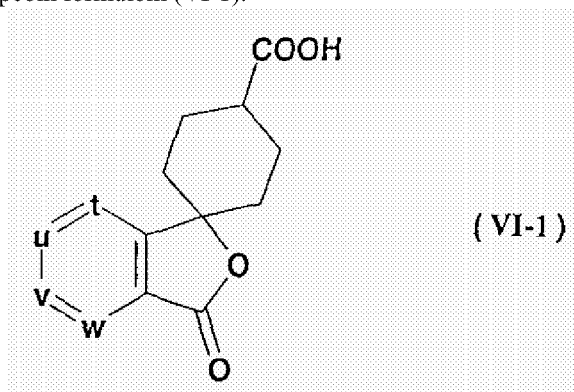
pokazuje NPY antagonističko djelovanje i koristan je kao terapijsko sredstvo u liječenju različitih bolesti povezanih s NPY, upotunjujući time ovaj izum.

Spojevi ovog izuma (I) korisni su kao sredstva za liječenje različitih bolesti povezanih s NPY, i to, na primjer, srčanožilni poremećaji (na primjer hipertenzija, nefropatija, srčana bolest, vazospazam, arterioskleroza), poremećaji središnjeg živčanog sustava (na primjer bulimija, depresija, anksioznost, konvulzije, epilepsija, demencija, bol, alkoholizam, odvikavanje od droga), metabolički poremećaji (na primjer pretilost, dijabetes, hormonski poremećaji, hiperkolesterolemija, hiperlipidemija), spolni i reproduktivski poremećaj, probavni poremećaj, dišni poremećaj, upala, glaukom i slično.

Točnije, spojevi ovog izuma (I) su korisni kao sredstva za liječenje bulimije, pretilosti, dijabetesa i slično.

Ovaj se izum odnosi na spojeve opće formule (I), njihove soli ili estere, kao i na postupak za pripremu i uporabu.

U drugom obliku, ovaj izum se odnosi na međuspoj za dobivanje spoja predstavljenog općom formulom (I). Točnije, odnosi se na spoj predstavljen općom formulom (VI-1):



pri čemu t, u, v i w predstavljaju neovisno atom dušika ili metinsku skupinu koja može imati supstituent odabran iz skupine koja se sastoji od halogen, niži alkil, niži alkoksi i neobavezno zaštićeni hidroksi, gdje najmanje dvoje od njih predstavlja spomenutu metinsku skupinu.

Značenja izraza korištenih u ovoj specifikaciji i detaljniji opis ovog izuma slijede u nastavku.

"Halogeni atom" odnosi se na atom fluora, klora, broma i joda.

"Niži alkil" odnosi se na nerazgranatu ili razgranatu lančanu alkilnu skupinu od C1 do C6, na primjer, metil, etil, propil, izopropil, butil, izobutil, sek-butil, terc-butil, pentil, izopentil, heksil, izohexil i slične.

"Halo(niži)alkil" odnosi se na gore spomenuti niži alkil supstituiran s 1, 2 ili više od 2, preporučljivo 1 do 3 gore spomenuta halogena atoma jednako ili različito na arbitrarnim položajima pogodnima za supstituciju, na primjer, fluorometil, difluorometil, trifluorometil, 2-fluoroetil, 1,2-difluoroetil, klorometil, 2-kloroetil, 1,2-dikloroetil, bromometil, jodometil, i slično.

"Hidroksi(niži)alkil" odnosi se na gore spomenuti niži alkil supstituiran s 1, 2 ili više od 2, preporučljivo 1 ili 2 hidroksi skupine na arbitrarnim položajima pogodnima za supstituciju, na primjer, hidroksimetil, 2-hidroksietil, 1-hidroksi-1-metiletil, 1,2-dihidroksietil, 3-hidroksipropil i slično.

"Ciklo(niži)alkil" odnosi se na cikloalkilnu skupinu od C3 do C6, na primjer, ciklopropil, ciklobutil, ciklopentil, cikloheksil i slično.

"Niži alkenil" odnosi se na nerazgranatu ili razgranatu lančanu alkenilnu skupinu od C2 do C6, na primjer, vinil, 1-propenil, 2-propenil, izopropenil, 3-butenil, 2-butenil, 1-butenil, 1-metil-2-propenil, 1-metil-1-propenil, 1- etil-1-etenil, 2-metil-2-propenil, 2-metil-1-propenil, 3-metil-2-butenil, 4-pentenil i slično.

"Niži alkoksi" odnosi se na nerazgranatu ili razgranatu lančanu alkoksi skupinu od C1 do C6, na primjer, metoksi, etoksi, propoksi, izopropoksi, butoksi, sek-butoksi, izobutoksi, terc-butoksi, pentiloksi, izopentiloksi, heksiloksi, izohexiloksi i slično.

"Halo(niži)alkoksi" odnosi se na gore spomenuti niži alkoksi supstituiran s 1, 2 ili više od 2, preporučljivo 1 do 3 gore spomenuta halogena atoma jednako ili različito na arbitrarnim položajima pogodnima za supstituciju, na primjer fluorometoksi, difluorometoksi, trifluorometoksi, 2-fluoroetoksi, 1,2-difluoroetoksi, klorometoksi, 2-kloroetoksi, 1,2-dikloroetoksi, bromometoksi, jodometoksi i slično.

"Niži alkiltio" odnosi se na nerazgranatu ili razgranatu lančanu alkiltio skupinu od C1 do C6, na primjer, metiltio, etiltio, propiltio, izopropiltio, butiltio, sek-butiltio, izobutiltio, terc-butiltio, pentiltio, izopentiltio, heksiltio, izohexiltio i slično.

"Niži alkanoil" odnosi se na alkanoilnu skupinu koja sadrži gore spomenuti niži alkil, i to alkanoilnu skupinu od C2 do C7, na primjer acetil, propionil, butiril, izobutiril, valeril, izovaleril, pivaloil i slično.

"Niži alkoksikarbonil" odnosi se na alkoksikarbonilnu skupinu koja sadrži gore spomenuti niži alkoksi, i to alkoksikarbonilnu skupinu od C2 do C7, na primjer, metoksikarbonil, etoksikarbonil, propoksikarbonil, izopropoksikarbonil, butoksikarbonil, izobutoksikarbonil, terc-butoksikarbonil, pentiloksikarbonil i slično.

"Niži alkilen neobavezno supstituiran s okso" odnosi se na nerazgranatu ili razgranatu lančanu alkilensku skupinu od C2 do C6 koja može biti supstituirana s 1, 2 ili više od 2, preporučljivo s 1 okso skupinom na arbitrarnom položaju pogodnom za supstituciju, na primjer, etilen, trimetilen, tetrametilen, pentametilen, heksametilen, 1-oksoetilen, 1-oksotrimetilen, 2-oksotrimetilen, 1-oksotetrametilen, 2-oksotetrametilen i slično.

"Aril" uključuje fenil, naftil i slično.

"Heteroaril" se odnosi na 5- ili 6-eročlanu monocikličku heteroatomsku skupinu koja sadrži 1, 2 ili više od 2, preporučljivo 1 do 3 heteroatoma, jednako ili različito odabranih iz skupine: atom kisika, atom dušika i atom sumpora; ili kondenziranu heteroaromatsku skupinu, pri čemu je gore spomenuta monociklička heteroaromatska skupina kondenzirana s gore spomenutom arilnom skupinom, ili s određenom ili različitom gore spomenutom monocikličkom heteroaromatskom skupinom, na primjer pirolil, furil, tienil, imidazolil, pirazolil, tiazolil, izotiazolil, oksazolil, izoksazolil, 1,2,3-triazolil, 1,2,4-triazolil, tetrazolil, oksadiazolil, 1,2,3-tiadiazolil, 1,2,4-tiadiazolil, 1,3,4-tiadiazolil, piridil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, 1,2,4-triazinil, 1,3,5-triazinil, indolil, benzofuranil, benzotienil, benzimidazolil, benzoksazolil, benzizoksazolil, benzotiazolil, benzizotiazolil, indazolil, purinil, kinolil, izokinolil, ftalazil, naftilidinil, kinoksalinil, kinazolinil, cinolinil, pteridinil, pirido[3,2-b]piridil i slično.

"Niži alkilamino" se odnosi na amino skupinu mono-supstituiranu s gore spomenutim nižim alkilom, na primjer metilamino, etilamino, propilamino, izopropilamino, butilamino, sek-butilamino, terc-butilamino i slično.

"Di-niži alkilamino" odnosi se na amino skupinu di-supstituiranu s jednakim ili različitim gore spomenutim nižim alkilom, na primjer, dimetilamino, dietilamino, etilmetilamino, dipropilamino, metilpropilamino, diizopropilamino i slično.

Soli spojeva formule (I) odnose se na farmaceutski prihvatljive i uobičajene soli, na primjer, bazična adicijska sol do karboksilne skupine kada spoj ima karboksilnu skupinu, ili kiselna adicijska sol do amino ili bazičnog heterociklila kada spoj ima amino ili bazičnu heterociklilnu skupinu, i slično.

Gore spomenute bazične adicijske soli uključuju soli alkalijskih metala (na primjer natrija, kalija); zemnoalkalijske metale (na primjer kalcij, magnezij); amonij ili organski amini (na primjer trimetilamin, trietilamin, dicikloheksilamin, etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, prokain, N,N'-dibenziletilendiamin) i slično.

Gore spomenute kisele adicijske soli uključuju soli anorganskih kiselina (na primjer kloridnu kiselinu, sulfatnu kiselinu, nitratnu kiselinu, fosfatnu kiselinu, perklornu kiselinu), organske kiseline (na primjer maleinska kiselina, fumarna kiselina, tartarna kiselina, limunska kiselina, askorbinska kiselina, trifluorooctena kiselina), sulfonske kiselina (na primjer metansulfonska kiselina, izetionska kiselina, benzensulfonska kiselina, p-toluensulfonska kiselina) i slično.

Esteri spojeva formule (I) odnose se, na primjer, na farmaceutski prihvatljive, uobičajene estere na karboksilnoj skupini kada spoj ima karboksilnu skupinu, na primjer, esteri nižih alkila (na primjer metil, etil, propil, izopropil, butil, sek-butil, terc-butil, pentil, izopentil, neopentil, ciklopropil, ciklobutil, ciklopentil), aralkili (na primjer benzil, fenetil), niži alkenili (na primjer alil, 2-butenil), niži alkoksi (niži) alkili (na primjer metoksimetil, 2-metoksietil, 2-etoksietil), niži alkanoiloksi (niži) alkili (na primjer acetoksimetil, pivaloiloksi-metil, 1-pivaloiloksietil), niži alkoksikarbonil(niži)alkili (na primjer metoksikarbonilmetil, izopropoksikarbonilmetil), karboksi-(niži)alkili (na primjer karboksimetil), niži alkoksikarboniloksi-(niži)alkili (na primjer 1-(etoksikarboniloksi)etil, 1-(cikloheksil-oksikarboniloksi)etil),

karbamoiloksi(niži)alkili (na primjer karbamoiloksimetil), ftalidilna skupina, (5-supstituirani-2-okso-1,3-dioksol-4-il)metil (na primjer (5-metil-2-okso-1,3-dioksol-4-il)metil) i slično.

"Sredstvo za liječenje" odnosi se na lijek koji se koristi za liječenje i/ili sprječavanje različitih bolesti.

U cilju detaljnijeg opisa gore spomenutih spojeva opće formule (I), različiti znakovi korišteni u formuli (I) detaljnije su objašnjeni uporabom preporučenih oblika.

Ar¹ predstavlja aril ili heteroaril koji može biti supstituiran, a supstituent je odabran iz skupine koja se sastoji od halogen, nitro, niži alkil, halo(niži)alkil, hidroksi(niži)alkil, ciklo(niži)alkil, niži alkenil, niži alkoksi, halo(niži)alkoksi, niži alkiltio, karboksil, niži alkanol, niži alkoksikarbonil, niži alkilen neobavezno supstituiran s okso, i skupina predstavljena formulom -Q-Ar².

"Aril ili heteroaril koji može biti supstituiran, a supstituent je odabran iz skupine koja se sastoji od halogen, nitro, niži alkil, halo(niži)alkil, hidroksi(niži)alkil, ciklo(niži)alkil, niži alkenil, niži alkoksi, halo(niži)alkoksi, niži alkiltio, karboksil, niži alkanol, niži alkoksikarbonil, niži alkilen neobavezno supstituiran s okso, i skupina predstavljena formulom -Q-Ar²" odnosi se na nesupstituirani gore spomenuti aril ili gore spomenuti heteroaril, ili gore spomenuti aril ili gore spomenuti heteroaril koji ima supstituent(e) na prikladnim, arbitrarnim položajima. Gore spomenuti supstituent može biti, jednako ili različito, jedan, dva ili više od 2, preporučljivo 1 ili 2 odabran iz skupine koja se sastoji od halogen, nitro, niži alkil, halo(niži)alkil, hidroksi(niži)alkil, ciklo(niži)alkil, niži alkenil, niži alkoksi, halo(niži)alkoksi, niži alkiltio, karboksil, niži alkanol, niži alkoksikarbonil, niži alkilen neobavezno supstituiran s okso, i skupina formule: -Q-Ar².

Halogeni atom kao gore spomenuti supstituent uključuje atom fluora, atom klora i slične, preporučljivo.

Niži alkil kao gore spomenuti supstituent uključuje metil, etil, propil, izopropil i slične, preporučljivo.

Halo(niži)alkil kao gore spomenuti supstituent uključuje difluorometil, trifluorometil i slične, preporučljivo.

Hidroksi(niži)alkil kao gore spomenuti supstituent uključuje hidroksimetil, 2-hidroksietil, 1-hidroksi-1-metiletil i slične, preporučljivo.

Ciklo(niži)alkil kao gore spomenuti supstituent uključuje ciklopropil, ciklobutil i slične, preporučljivo.

Niži alkenil kao gore spomenuti supstituent uključuje vinil, 1-propenil, 2-metil-1-propenil i slične, preporučljivo.

Niži alkoksi kao gore spomenuti supstituent uključuje metoksi, etoksi i slične, preporučljivo.

Halo(niži)alkoksi kao gore spomenuti supstituenti uključuju fluorometoksi, difluorometoksi, trifluorometoksi i slične, preporučljivo.

Niži alkiltio kao gore spomenuti supstituent uključuje metiltio, etiltio i slične, preporučljivo.

Niži alkanol kao gore spomenuti supstituent uključuje acetyl, propionil i slične, preporučljivo.

Niži alkoksikarbonil kao gore spomenuti supstituent uključuje metoksikarbonil, etoksikarbonil i slične, preporučljivo.

Niži alkilen neobavezno supstituiran s okso kao gore spomenuti supstituent uključuje 1-oksotetrametilen, i slične, preporučljivo.

U skupini formule: -Q-Ar² kao gore spomenutog supstituenta, Ar² predstavlja aril ili heteroaril koji može biti supstituiran, a supstituent je odabran iz skupine koja se sastoji od halogen, cijano, niži alkil, halo(niži)alkil, hidroksi(niži)alkil, hidroksi, niži alkoksi, halo(niži)alkoksi, niži alkilamino, di-niži alkilamino, niži alkanol i aril; Q predstavlja jednostruku vezu ili karbonil.

"Aril ili heteroaril koji može biti supstituiran, a supstituent je odabran iz skupine koja se sastoji od halogen, cijano, niži alkil, halo(niži)alkil, hidroksi(niži)alkil, hidroksi, niži alkoksi, halo(niži)alkoksi, niži alkilamino, di-niži alkilamino, niži alkanol i aril" odnosi se na nesupstituirani gore spomenuti aril ili gore spomenuti heteroaril, ili gore spomenuti aril ili gore spomenuti heteroaril koji ima supstituent(e) na arbitrarnim položajima pogodnima za supstituciju. Gore spomenuti supstituent može biti, jednako ili različito, jedan ili ne manje od 2, preporučljivo 1 ili 2 odabran iz skupine koja se sastoji od halogen, cijano, niži alkil, halo(niži)alkil, hidroksi(niži)alkil, hidroksi, niži alkoksi, halo(niži)alkoksi, niži alkilamino, di-niži alkilamino, niži alkanol i aril.

Halogeni atom kao gore spomenuti supstituent uključuje, preporučljivo, atom fluora, atom klora i slično.

Niži alkil kao gore spomenuti supstituent uključuje, preporučljivo, metil, etil, propil, izopropil i slično.

Halo(niži)alkil kao gore spomenuti supstituent uključuje, preporučljivo, difluorometil, trifluorometil i slično.

Hidroksi(niži)alkil kao gore spomenuti supstituent uključuje, preporučljivo, hidroksimetil, 2-hidroksietil, 1-hidroksi-1-metiletil i slično.

Niži alkoksi kao gore spomenuti supstituent uključuje, preporučljivo, metoksi, etoksi i slično.

Halo(niži)alkoksi kao gore spomenuti supstituent uključuje, preporučljivo, fluorometoksi, difluorometoksi, trifluorometoksi i slično.

Niži alkilamino kao gore spomenuti supstituent uključuje, preporučljivo, metilamino, etilamino i slično.

Di-niži alkilamino kao gore spomenuti supstituent uključuje, preporučljivo, dimetilamino, dietilamino i slično.

Niži alkanoil kao gore spomenuti supstituent uključuje, preporučljivo, acetyl, propionil i slično.

Aril kao gore spomenuti supstituent uključuje, preporučljivo, fenil i slično.

Supstituent(i) Ar^2 uključuju, preporučljivo, halogen, cijano, niži alkil, halo(niži)alkil, hidroksi(niži)alkil, hidroksi, halo(niži)alkoksi i slično.

Aril u Ar^2 uključuje, preporučljivo, fenil i slično, a heteroaril uključuje imidazolil, piridil, benzofuranil, kinolil i slično.

Posljedično, skupina formule: $-Q-Ar^2$ uključuje, na primjer, fenil, 2-fluorofenil, 3-fluorofenil, 4-fluorofenil, 2,3-difluorofenil, 2,4-difluorofenil, 3,5-difluorofenil, 2-klorofenil, 3-klorofenil, 4-klorofenil, 2-cijanofenil, 3-cijanofenil, 4-cijanofenil, 2-metilfenil, 3-metilfenil, 4-metilfenil, 2-fluoro-5-metilfenil, 3-fluorometilfenil, 2-trifluorometilfenil,

3-trifluorometilfenil, 4-trifluorometilfenil, 2-metoksifenil, 3-metoksifenil, 4-metoksifenil, 3-fluoro-5-metoksifenil, 3-fluorometoksifenil, 3-difluorometoksifenil, 3-(2-hidroksietil)fenil, 3-hidroksimetilfenil, 3-(1-hidroksi-1-metiletil)fenil, 3-hidroksifenil, 4-hidroksifenil, 2-imidazolil, 1-etil-2-imidazolil, 1,2,4-tiadiazol-5-il, 1,3,4-tiadiazol-2-il, 2-piridil,

3-piridil, 4-piridil, 2-etil-4-piridil, 4-pirimidinil, 5-pirimidinil, 4-benzo[b]furanil, 5-benzo[b]furanil, 7-benzo[b]furanil, 2-kinolil, 3-kinolil, 4-kinolil, 5-kinolil, 6-kinolil, 8-kinolil, benzoil, 2-piridilkarbonil i slično, a preporučljivo fenil, 2-fluorofenil, 3-fluorofenil, 3,5-difluorofenil, 3-klorofenil, 4-klorofenil, 3-cijanofenil, 3-trifluorometilfenil, 3-difluorometoksifenil, 3-(2-hidroksietil)fenil, 3-hidroksifenil, 4-hidroksifenil, 1-etil-2-imidazolil, 2-piridil, 7-benzo[b]furanil, 2-kinolil, 3-kinolil, benzoil, 2-piridilkarbonil i slično.

Supstituent Ar^1 uključuje, preporučljivo, halogen, niži alkil, halo(niži)alkil, niži alkenil, niži alkanoil, niži alkilen neobavezno supstituiran s okso, skupinu formule: $-Q-Ar^2$ i slično.

Aril u Ar^1 uključuje, preporučljivo, fenil i slično, a heteroaril od Ar^1 uključuje pirolil, imidazolil, pirazolil, tiazolil, oksazolil, izoksazolil, 1,2,3-triazolil, 1,2,4-tiadiazolil, piridil, pirazinil, pirimidinil, 1,2,4-triazinil, benzoksazolil, benzotiazolil, kinolil, pirido[3,2-b]piridil i slično.

Posljedično, Ar^1 uključuje, na primjer, 3-fluorofenil, 4-fluorofenil, 3,4-difluorofenil, 3-klorofenil, 4-klorofenil, 3,4-diklorofenil, 4-acetilfenil, 5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil, 4-acetil-3-trifluorometilfenil, 4-(1-etil-2-imidazolil)fenil, 3-(2-piridil)fenil, 3-(4-piridil)fenil, 4-(2-piridil)fenil, 4-(3-piridil)fenil, 4-(2-etil-4-piridil)fenil, 4-(4-pirimidinil)fenil, 4-benzoilfenil, 4-(2-piridilkarbonil)fenil, 1-fenil-3-pirolil, 1-fenil-4-imidazolil, 1-(2-fluorofenil)-4-imidazolil, 1-(3-fluorofenil)-4-imidazolil, 1-(4-fluorofenil)-4-imidazolil, 1-(2,3-difluorofenil)-4-imidazolil, 1-(2,4-difluorofenil)-4-imidazolil, 1-(3,5-difluorofenil)-4-imidazolil, 1-(3-klorofenil)-4-imidazolil, 1-(2-cijanofenil)-4-imidazolil, 1-(3-cijanofenil)-4-imidazolil, 1-(4-cijanofenil)-4-imidazolil, 1-(3-trifluorometilfenil)-4-imidazolil, 1-[3-(2-hidroksietil)fenil]-4-imidazolil, 1-[3-(1-hidroksi-1-metiletil)fenil]-4-imidazolil, 1-(3-metoksifenil)-4-imidazolil, 1-(2-difluorometoksifenil)-4-imidazolil, 1-(3-difluorometoksifenil)-4-imidazolil, 1-(4-difluorometoksi-fenil)-4-imidazolil, 1-(2-piridil)-4-imidazolil, 1-(4-benzo[b]furanil)-4-imidazolil, 1-(5-benzo[b]furanil)-4-imidazolil, 1-(7-benzo[b]furanil)-4-imidazolil, 1-(2-kinolil)-4-imidazolil, 1-(3-kinolil)-4-imidazolil, 1-(4-kinolil)-4-imidazolil, 1-(5-kinolil)-4-imidazolil, 1-(6-kinolil)-4-imidazolil, 1-(8-kinolil)-4-imidazolil, 1-fenil-3-pirazolil, 5-fenil-3-pirazolil, 1-fenil-4-pirazolil, 1-(2-

-fluorofenil)-3-pirazolil, 5-(2-fluorofenil)-3-pirazolil, 5-(3-fluorofenil)-3-pirazolil, 1-(3-fluorofenil)-4-pirazolil, 1-(4-fluorofenil)-3-pirazolil, 5-(4-fluorofenil)-3-pirazolil, 5-(2-klorofenil)-3-pirazolil, 5-(3-klorofenil)-3-pirazolil, 5-(4-klorofenil)-3-pirazolil, 5-(2-difluorometoksifenil)-3-pirazolil, 5-(3-difluorometoksifenil)-3-pirazolil, 2-metil-5-fenil-3-pirazolil, 5-(2-piridil)-3-pirazolil, 5-(2-kinolil)-3-pirazolil, 5-(3-kinolil)-3-pirazolil, 4-fenil-2-tiazolil, 5-fenil-2-tiazolil, 5-(3-klorofenil)-2-tiazolil, 5-(4-klorofenil)-2-tiazolil, 5-(4-metoksifenil)-2-tiazolil, 5-(2-piridil)-2-tiazolil, 2-fenil-4-tiazolil, 4-fenil-2-oksazolil, 5-fenil-2-oksazolil, 4-(2-fluorometoksifenil)-2-oksazolil, 4-(3-fluorometoksifenil)-2-oksazolil, 5-fenil-3-izoksazolil, 3-fenil-5-izoksazolil, 3-(2-klorofenil)-5-izoksazolil, 3-(3-klorofenil)-5-izoksazolil, 3-(4-klorofenil)-5-izoksazolil, 3-(2-piridil)-5-izoksazolil, 2-fenil-1,2,3-triazol-4-il, 5-fenil-1,2,4-tiadiazol-3-il, 5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il, 5-(3-klorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il, 5-(2-piridil)-1,3,4-tiadiazol-2-il, 5-(2-etil-4-piridil)-1,3,4-tiadiazol-2-il, 5-fenil-2-piridil, 6-fenil-3-piridil, 2-fenil-4-piridil, 5-(2-piridil)-2-piridil, 5-benzoil-2-piridil, 6-benzoil-3-piridil, 5-kloro-2-pirazinil, 5-(2-metil-1-propenil)-2-pirazinil, 5-acetil-2-pirazinil, 5-propionil-2-pirazinil, 5-fenil-2-pirazinil, 5-(3-hidroksifenil)-2-pirazinil, 5-(4-hidroksifenil)-2-pirazinil, 5-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-2-pirazinil, 5-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-pirazinil, 5-(2-piridil)-2-pirazinil, 5-(3-piridil)-2-pirazinil, 5-(5-pirimidinil)-2-pirazinil, 5-(3-kinolil)-2-pirazinil, 5-benzoil-2-pirazinil, 5-(2-piridilkarbonil)-2-pirazinil, 5-acetil-2-pirimidinil, 5-acetil-3-metil-2-pirimidinil, 4-fenil-2-pirimidinil, 5-fenil-2-pirimidinil, 6-fenil-4-pirimidinil, 2-fenil-5-pirimidinil, 5-(2-fluorofenil)-2-pirimidinil, 5-(3-fluorofenil)-2-pirimidinil, 5-(4-fluorofenil)-2-pirimidinil, 5-(2-klorofenil)-2-pirimidinil, 5-(3-klorofenil)-2-pirimidinil, 5-(4-klorofenil)-2-pirimidinil, 5-(2-metilfenil)-2-pirimidinil, 5-(3-metilfenil)-2-pirimidinil, 5-(2-fluorometilfenil)-2-pirimidinil, 5-(3-fluorometilfenil)-2-pirimidinil, 5-(2-trifluorometilfenil)-2-pirimidinil, 5-(3-trifluorometilfenil)-2-pirimidinil, 5-(4-trifluorometilfenil)-2-pirimidinil, 5-(2-hidroksimetilfenil)-2-pirimidinil, 5-(3-hidroksimetilfenil)-2-pirimidinil, 5-(2-hidroksifenil)-2-pirimidinil, 5-(3-hidroksifenil)-2-pirimidinil, 5-(2-metoksifenil)-2-pirimidinil, 5-(3-metoksifenil)-2-pirimidinil, 5-(4-metoksifenil)-2-pirimidinil, 5-(2-fluorometoksifenil)-2-pirimidinil, 5-(3-fluorometoksifenil)-2-pirimidinil, 5-(2-fluoro-5-metilfenil)-2-pirimidinil, 5-(3-fluoro-5-metoksifenil)-2-pirimidinil, 6-fenil-3-piridazinil, 6-fenil-1,2,4-triazin-3-il, 5-kloro-2-benzoksazolil, 5-fluoro-2-benzotiazolil, 4-metil-2-benzotiazolil, 2-metil-5-benzotiazolil, 4-metoksi-2-benzotiazolil, 3-kinolil, 6-kinolil, 7-metil-2-kinolil, 2-metil-6-kinolil, 6-kloro-2-kinoksalinil, pirido[3,2-b]piridin-2-il, 7-kloropirido[3,2-b]piridin-2-il, 7-metilpirido[3,2-b]piridin-2-il, 7-trifluorometilpirido[3,2-b]piridin-2-il, 7-difluorometoksi-pirido[3,2-b]piridin-2-il, 7-acetilpirido[3,2-b]piridin-2-il i tako dalje, preporučljivo 3,4-diklorofenil, 4-acetilfenil, 5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil, 4-acetil-3-trifluorometilfenil, 4-(1-etil-2-imidazolil)fenil, 4-benzoilfenil, 4-(2-piridilkarbonil)fenil, 1-fenil-3-pirolil, 1-fenil-4-imidazolil, 1-(2-fluorofenil)-4-imidazolil, 1-(3,5-difluorofenil)-4-imidazolil, 1-(3-klorofenil)-4-imidazolil, 1-(3-cijanofenil)-4-imidazolil, 1-[3-(2-hidroksietil)fenil]-4-imidazolil, 1-(3-difluorometoksifenil)-4-imidazolil, 1-(7-benzo[b]furanil)-4-imidazolil, 1-(2-kinolil)-4-imidazolil, 1-(3-kinolil)-4-imidazolil, 1-fenil-3-pirazolil, 5-fenil-3-pirazolil, 1-fenil-4-pirazolil, 1-(3-fluorofenil)-4-pirazolil, 1-(4-fluorofenil)-3-pirazolil, 5-(4-klorofenil)-3-pirazolil, 5-(3-kinolil)-3-pirazolil, 5-fenil-2-tiazolil, 3-fenil-5-izoksazolil, 5-(2-metil-1-propenil)-2-pirazinil, 5-fenil-2-pirazinil, 5-(3-hidroksifenil)-2-pirazinil, 5-(4-hidroksifenil)-2-pirazinil, 5-(2-piridil)-2-pirazinil, 5-benzoil-2-pirazinil, 5-fenil-2-pirimidinil, 5-(2-fluorofenil)-2-pirimidinil, 5-(3-fluorofenil)-2-pirimidinil, 5-(3-klorofenil)-2-pirimidinil, 5-(3-trifluorometilfenil)-2-pirimidinil, 5-kloro-2-benzoksazolil, 4-metil-2-benzotiazolil, 7-metil-2-kinolil, 7-trifluorometilpirido[3,2-b]piridin-2-il i slično, osobito 1-fenil-3-pirazolil, 5-fenil-3-pirazolil, 5-fenil-2-pirazinil, 5-(3-hidroksifenil)-2-pirazinil, 5-(4-hidroksifenil)-2-pirazinil, 5-fenil-2-pirimidinil, 5-(2-fluorofenil)-2-pirimidinil, 5-(3-fluorofenil)-2-pirimidinil, 7-trifluoro-metilpirido[3,2-b]piridin-2-il i slično.

n predstavlja 0 ili 1, preporučljivo 0.

T, U, V i W predstavljaju neovisno dušikov atom ili metin koji može imati supstituent odabran iz skupine koja se sastoji od halogen, niži alkil, hidroksi i niži alkoksi, pri čemu najmanje dva od njih predstavljaju spomenutu metinsku skupinu.

"Metin koji može imati supstituent odabran iz skupine koja se sastoji od halogen, niži alkil, hidroksi i niži alkoksi" odnosi se na nesupstituirani metin ili metin koji ima supstituent koji može biti odabran iz skupine koja se sastoji od halogen, niži alkil, hidroksi i niži alkoksi.

Halogen atom kao gore spomenuti supstituent uključuje preporučljivo atom fluora, atom klora i slično.

Niži alkil kao gore spomenuti supstituent uključuje preporučljivo metil, etil i slično.

Niži alkoksi kao gore spomenuti supstituent uključuje preporučljivo metoksi, etoksi i slično.

Gore spomenuti supstituent uključuje preporučljivo halogen i slično.

Preporučeni oblik T, U, V i W uključuje, na primjer, da su T, U, V i W neovisno metin koji neobavezno imaju gore spomenuti supstituent, preporučljivo halogen; ili je jedan od T, U, V i W atom dušika.

X predstavlja metin ili dušik.

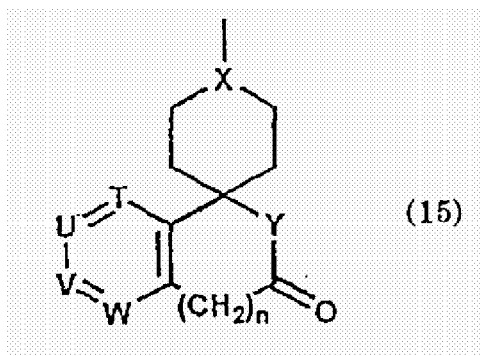
Y predstavlja imino koji može biti supstituiran s nižim alkilom ili kisikom.

- 5 "Imino koji može biti supstituiran s nižim alkilom" odnosi se na nesupstituirani imino ili imino supstituiran s nižim alkilom.

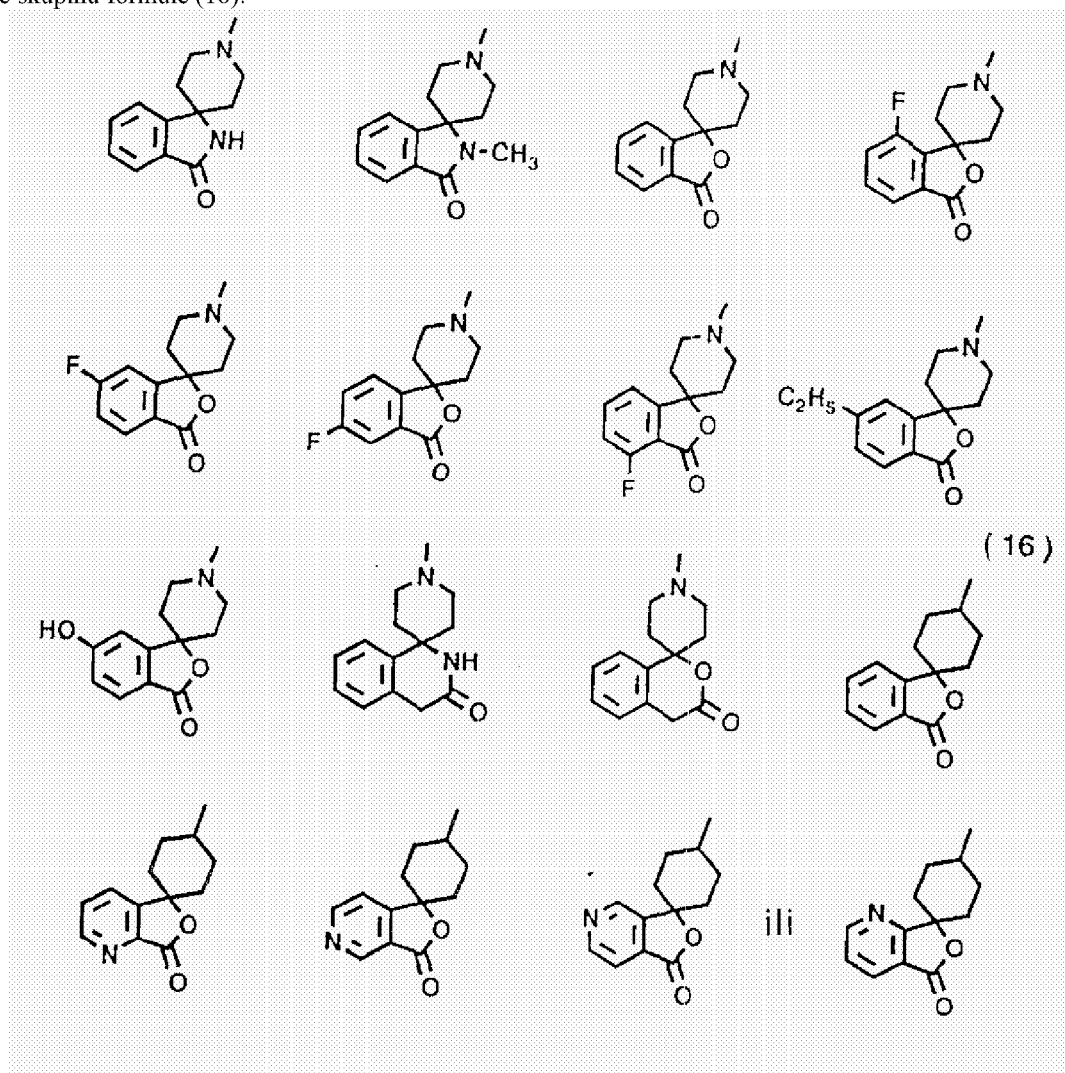
Gore spomenuti niži alkil uključuje, preporučljivo, metil, etil i slično.

- 10 Y je preporučljivo nesupstituirani imino ili kisik, osobito kisik.

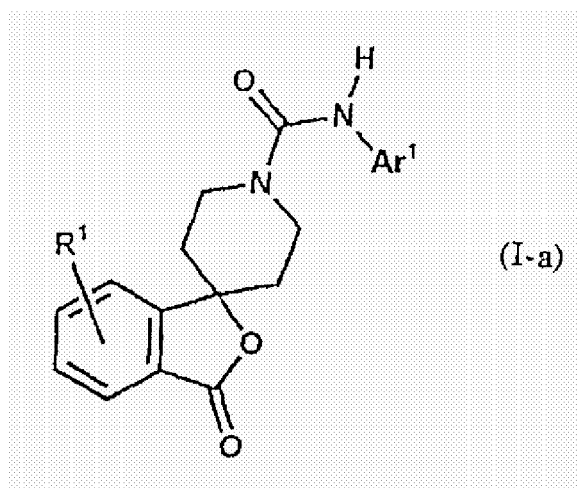
Detaljnije, skupina formule (15):



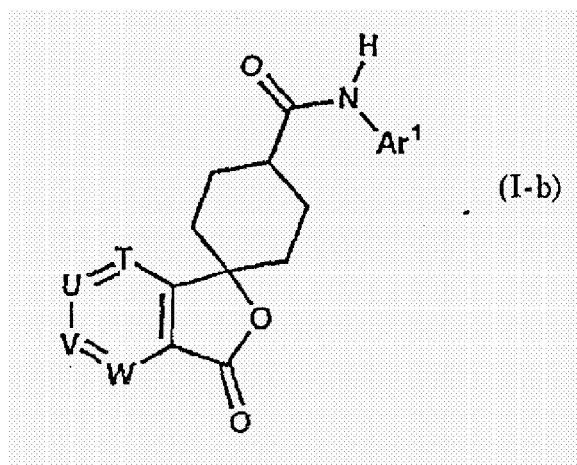
uključuje skupinu formule (16):



Preporučeni spojevi opće formule (I) su, na primjer, spojevi opće formule (I-a):



- 5 pri čemu R¹ predstavlja vodikov atom ili halogen, Ar¹ ima gore spomenuto značenje; ili spojevi opće formule (I-b):



pri čemu Ar¹, T, U, V i W imaju gore spomenuta značenja.

10

Vezano na spoj predstavljen općom formulom (I-a), preporučeni spojevi su, na primjer, spojevi, pri čemu je arilna skupina u Ar¹ fenil, ili je heteroarilna skupina u Ar¹ imidazolil, pirazolil, izoksazolil, 1,2,4-tiadiazolil, pirazinil, pirimidinil, kinolil ili pirido[3,2-b]piridil.

15

Vezano na spoj predstavljen općom formulom (I-b), preporučeni spojevi su, na primjer, spojevi, u kojima je arilna skupina u Ar¹ fenil, ili je heteroarilna skupina u Ar¹ pirolil, imidazolil, pirazolil, tiazolil, oksazolil, izoksazolil, 1,2,3-triazolil, 1,2,4-tiadiazolil, piridil, pirazinil, pirimidinil ili 1,2,4-triazinil.

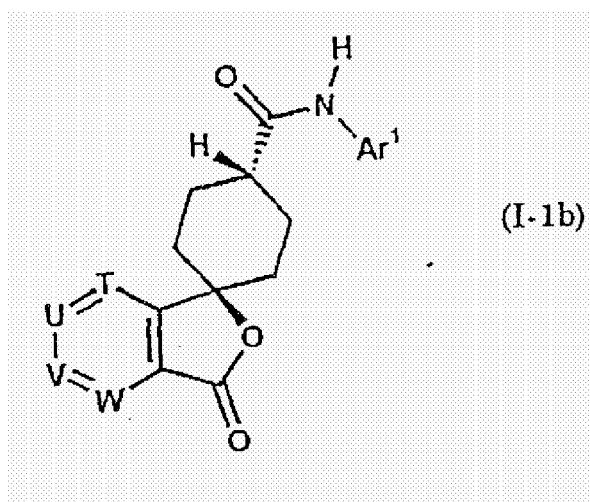
20

Nadalje, vezano na spoj predstavljen općom formulom (I-b), preporučeni spojevi su, na primjer, spojevi u kojima je jedan od T, U, V i W dušikov atomi a više preporučeni spojevi su, na primjer, spojevi u kojima je V dušikov atom, a T, U i W su nesupstituirana metinska skupina.

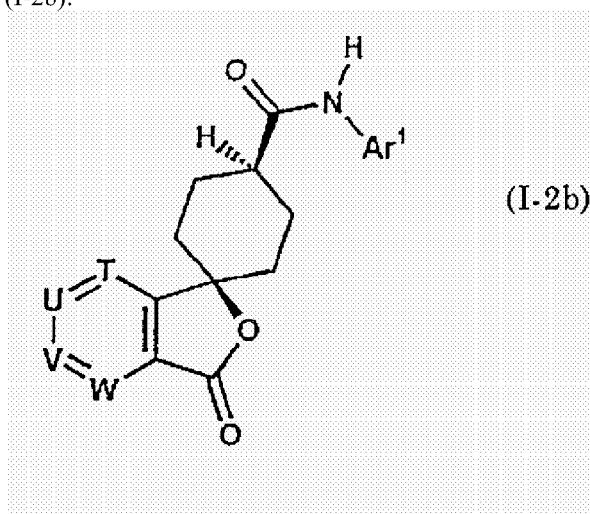
25

Spojevi ovog izuma mogu uključivati stereoizomere poput optičkih izomera, diastereoizomera i geometrijskih izomera, ili tautomera ovisno o obliku supstituenata. Spojevi ovog izuma uključuju sve stereoizomere, tautomere i njihove smjese.

Na primjer, spojevi opće formule (I-b) uključuju stereoizomere poput trans-oblika spoja opće formule (I-1b):



i cis-oblika spoja opće formule (I-2b):



preporučuje se trans oblik.

5

U područje ovog izuma također su uključeni polimorfi, hidrati i otopine spojeva ovog izuma.

Ovaj izum obuhvaća prolijeckove spojeva ovog izuma. Općenito, neki će prolijeckovi biti funkcijski derivati spojeva ovog izuma koji se *in vivo* mogu lako pretvoriti u potrebni spoj. Prema tome, u postupcima za liječenje ovog izuma, izraz "primjena" će uključiti liječenje različitih uvjeta opisanih sa pojedinim opisanim spojem ili sa spojem koji ne mora biti posebno opisan, ali koji prelazi u navedeni spoj *in vivo* nakon primjene na bolesnika. Uobičajeni postupci za odabir i pripremu prikladnih prolijeck derivata su opisani, na primjer, u "Design of Prodrugs," ur. H. Bundgaard, Elsevier, 1985, koja je ovdje u cijelosti uključena kao referenca. Metaboliti ovih spojeva uključuju aktivne tvari dobivene uvođenjem spojeva ovog izuma u biološko okruženje.

15

Pojedini spoj predstavljen općom formulom (I) je, na primjer,

- N-(4-benzoilfenil)-3-okso-3,4-dihidro-2H-piridin-2-ylidene-1,4-piperidin-1-yl-karboksamid,
 3-okso-N-(5-fenil-2-pirazinil)spiro[izookinolin-1(2H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 N-(7-metil-2-kinolil)-3-okso-3,4-dihidro-2H-piridin-2-ylidene-1,4-piperidin-1-yl-karboksamid,
 N-(4-benzoilfenil)-2-metil-3-okso-3,4-dihidro-2H-piridin-2-ylidene-1,4-piperidin-1-yl-karboksamid,
 N-(4-benzoilfenil)-3,4-dihidro-3-okso-3,4-dihidro-2H-piridin-2-ylidene-1,4-piperidin-1-yl-karboksamid,
 3,4-dihidro-3-okso-N-(5-fenil-2-pirazinil)spiro[izookinolin-1(2H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 3,4-dihidro-N-(7-metil-2-kinolil)-3-okso-3,4-dihidro-2H-piridin-2-ylidene-1,4-piperidin-1-yl-karboksamid,
 N-(4-acetilfenil)-3,4-dihidro-3-okso-3,4-dihidro-2H-piridin-2-ylidene-1,4-piperidin-1-yl-karboksamid,
 3,4-dihidro-3-okso-N-[1-(2-kinolil)-4-imidazolil]spiro[izookinolin-1(2H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 3,4-dihidro-3-okso-N-(5-okso-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftil)spiro[izookinolin-1(2H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 3,4-dihidro-N-[5-(2-metil-1-propenil)-2-pirazinil]-3-okso-3,4-dihidro-2H-piridin-2-ylidene-1,4-piperidin-1-yl-karboksamid,
 3,4-dihidro-3-okso-N-(3-fenil-5-izoksazolil)spiro[izookinolin-1(2H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 N-[1-(7-benzo[b]furanil)-4-imidazolil]-3,4-dihidro-3-okso-3,4-dihidro-2H-piridin-2-ylidene-1,4-piperidin-1-yl-karboksamid,
 N-[1-(3-difluorometoksifenil)-4-imidazolil]-3,4-dihidro-3-okso-3,4-dihidro-2H-piridin-2-ylidene-1,4-piperidin-1-yl-karboksamid,

30

- 3,4-dihidro-3-okso-N-[4-(2-piridilkarbonil)fenil]spiro[izokinolin-1(2H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 N-(3,4-diklorofenil)-3,4-dihidro-3-oksospiro[izokinolin-1(2H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 N-[1-(3-klorofenil)-4-imidazolil]-3,4-dihidro-3-oksospiro[izokinolin-1(2H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 3,4-dihidro-3-okso-N-(5-fenil-2-tiazolil)spiro[izokinolin-1(2H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 5 3,4-dihidro-3-okso-N-[5-(2-piridil)-2-pirazinil]spiro[izokinolin-1(2H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 3,4-dihidro-N-(4-metil-2-benzotiazolil)-3-oksospiro[izokinolin-1(2H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 N-(5-kloro-2-benzoksazolil)-3,4-dihidro-3-oksospiro[izokinolin-1(2H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 N-(4-benzoilfenil)-3-oksospiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 3-okso-N-(5-fenil-2-pirazinil)-spiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 10 N-(7-metil-2-kinolil)-3-oksospiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 3-okso-N-(3-fenil-5-izoksazolil)spiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 3-okso-N-(7-trifluorometilpirido[3,2-b]piridin-2-il)spiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 3-okso-N-(5-fenil-2-pirimidinil)spiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 3-okso-N-[1-(3-kinolil)-4-imidazolil]spiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 15 3-okso-N-(5-fenil-3-pirazolil)spiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 N-[5-(4-klorofenil)-3-pirazolil]-3-oksospiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 3-okso-N-[5-(3-kinolil)-3-pirazolil]spiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 N-[5-(3-fluorofenil)-2-pirimidinil]-3-oksospiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 3-okso-N-[5-(3-trifluorometilfenil)-2-pirimidinil]spiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 20 N-[5-(3-klorofenil)-2-pirimidinil]-3-oksospiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 N-(7-difluorometokspirido[3,2-b]piridin-2-il)-3-oksospiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 3-okso-N-(5-fenil-1,2,4-tiadiazol-3-il)spiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 N-{1-[3-(2-hidroksietil)fenil]-4-imidazolil}-3-oksospiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 N-[4-(1-etil-2-imidazolil)fenil]-3-oksospiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 25 N-[1-(3-metoksifenil)-4-imidazolil]-3-oksospiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 6-fluoro-3-okso-N-(5-fenil-2-pirazinil)spiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 6-fluoro-3-okso-N-(5-fenil-2-pirimidinil)spiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 5-fluoro-3-okso-N-(5-fenil-2-pirazinil)spiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 5-fluoro-3-okso-N-(5-fenil-2-pirimidinil)spiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 30 N-(4-benzoilfenil)-3,4-dihidro-3-oksospiro[1H-2-benzopiran-1,4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 3,4-dihidro-3-okso-N-(5-fenil-2-pirazinil)spiro[1H-2-benzopiran-1,4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 N-(5-benzoil-2-pirazinil)-3,4-dihidro-3-oksospiro[1H-2-benzopiran-1,4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 trans-N-(4-benzoilfenil)-3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-karboksamid,
 trans-3'-okso-N-(5-fenil-2-pirazinil)spiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-karboksamid,
 35 trans-3'-okso-N-(1-fenil-4-imidazolil)spiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-karboksamid,
 trans-3'-okso-N-(5-fenil-2-pirimidinil)spiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-karboksamid,
 trans-N-[1-(3,5-difluorofenil)-4-imidazolil]-3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-karboksamid,
 trans-3'-okso-N-(5-fenil-3-pirazolil)spiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-karboksamid,
 trans-N-[1-(2-fluorofenil)-4-imidazolil]-3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-karboksamid,
 40 trans-N-(4-acetil-3-trifluorometilfenil)-3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-karboksamid,
 trans-3'-okso-N-[1-(3-kinolil)-4-imidazolil]spiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-karboksamid,
 trans-N-[1-(3-cijanofenil)-4-imidazolil]-3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-karboksamid,
 trans-N-(4-benzoilfenil)-3-oksospiro[4-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
 trans-3-okso-N-(5-fenil-2-pirazinil)spiro[4-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
 45 trans-3-okso-N-(3-fenil-5-izoksazolil)spiro[4-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
 trans-3-okso-N-(5-fenil-2-pirimidinil)spiro[4-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
 trans-N-(4-benzoilfenil)-3-oksospiro[5-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
 trans-N-(4-benzoilfenil)-3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
 N-[5-(4-hidroksifenil)-2-pirazinil]-3-oksospiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 50 N-[5-(3-hidroksifenil)-2-pirazinil]-3-oksospiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 4-fluoro-3-okso-N-(5-fenil-2-pirimidinil)spiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 7-fluoro-3-okso-N-(5-fenil-2-pirimidinil)spiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 6-etil-3-okso-N-(5-fenil-2-pirazinil)spiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 6-hidroksi-3-okso-N-(5-fenil-2-pirazinil)spiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 55 trans-3-okso-N-(5-fenil-2-pirimidinil)spiro[5-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
 trans-N-[5-(3-fluorofenil)-2-pirimidinil]-3-oksospiro[5-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
 trans-N-[5-(2-fluorofenil)-2-pirimidinil]-3-oksospiro[5-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
 trans-3-okso-N-(4-fenil-2-oksazolil)spiro[5-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
 trans-N-[5-(2-metilfenil)-2-pirimidinil]-3-oksospiro[5-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
 60 trans-N-[5-(3-metilfenil)-2-pirimidinil]-3-oksospiro[5-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,

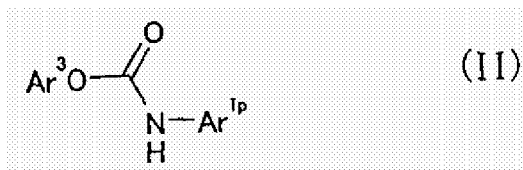
trans-N-[5-(3-fluorometoksifenil)-2-pirimidinil]-3-oksospiro[5-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-
 karboksamid,
 trans-N-[5-(3-fluorometilfenil)-2-pirimidinil]-3-oksospiro[5-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
 trans-N-[5-(3-fluoro-5-metoksifenil)-2-pirimidinil]-3-oksospiro[5-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-
 5 karboksamid,
 trans-N-[5-(2-fluoro-5-metilfenil)-2-pirimidinil]-3-oksospiro[5-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-
 karboksamid,
 trans-N-[4-(3-fluorometoksifenil)-2-oksazolil]-3-oksospiro[5-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
 trans-N-[5-(3-hidroksimetilfenil)-2-pirimidinil]-3-oksospiro[5-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-
 10 karboksamid,
 trans-N-[5-(3-hidroksifenil)-2-pirimidinil]-3-oksospiro[5-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
 trans-3-okso-N-(5-fenil-2-pirimidinil)spiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
 trans-N-[5-(3-fluorometilfenil)-2-pirimidinil]-3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
 trans-N-[5-(3-fluorometoksifenil)-2-pirimidinil]-3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-
 15 karboksamid,
 trans-3-okso-N-(6-fenil-1,2,4-triazin-3-il)spiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
 trans-N-[5-(2-difluorometoksifenil)-3-pirazolil]-3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-
 karboksamid,
 trans-N-[5-(3-difluorometoksifenil)-3-pirazolil]-3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-
 20 karboksamid,
 trans-N-[5-(3-fluorofenil)-3-pirazolil]-3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
 trans-N-[5-(4-fluorofenil)-3-pirazolil]-3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
 trans-N-(4-benzoilfenil)-3-oksospiro[7-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
 trans-N-[1-(3,5-difluorofenil)-4-imidazolil]-3-oksospiro[7-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
 25 trans-3-okso-N-[2-fenil-4-piridil]spiro[7-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
 trans-3-okso-N-(1-fenil-4-pirazolil)spiro[7-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
 trans-3-okso-N-(1-fenil-3-pirrolil)spiro[7-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
 trans-N-[1-(4-fluorofenil)-3-pirazolil]-3-oksospiro[7-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
 trans-3-okso-N-(1-fenil-3-pirazolil)spiro[4-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
 30 trans-3-okso-N-(1-fenil-4-pirazolil)spiro[4-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
 trans-N-[1-(3-fluorofenil)-4-pirazolil]-3-oksospiro[4-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
 trans-3-okso-N-(1-fenil-3-pirazolil)spiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
 trans-N-[1-(4-fluorofenil)-3-pirazolil]-3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
 trans-N-[1-(2-fluorofenil)-3-pirazolil]-3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
 35 trans-3-okso-N-(5-fenil-1,2,4-tiadiazol-3-il)spiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
 trans-3-okso-N-(5-fenil-3-izoksazolil)spiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
 trans-3-okso-N-(6-fenil-3-piridil)spiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
 trans-3-okso-N-(2-fenil-3-tiazolil)spiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid ili
 trans-3-okso-N-(2-fenil-1,2,3-triazol-4-il)spiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid.
 40 Između ovih spojeva, preporučljivi spoj je, na primjer,
 3-okso-N-(5-fenil-2-pirazinil)-spiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 3-okso-N-(7-trifluorometilpirido[3,2-b]piridin-2-il)spiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 N-[5-(3-fluorofenil)-2-pirimidinil]-3-oksospiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 trans-3'-okso-N-(5-fenil-2-pirimidinil)spiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-karboksamid,
 45 trans-3'-okso-N-[1-(3-kinolil)-4-imidazolil]spiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-karboksamid,
 trans-3-okso-N-(5-fenil-2-pirazinil)spiro[4-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
 trans-N-[5-(3-fluorofenil)-2-pirimidinil]-3-oksospiro[5-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
 trans-N-[5-(2-fluorofenil)-2-pirimidinil]-3-oksospiro[5-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
 trans-N-[1-(3,5-difluorofenil)-4-imidazolil]-3-oksospiro[7-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
 50 trans-3-okso-N-(1-fenil-4-pirazolil)spiro[4-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
 trans-3-okso-N-(1-fenil-3-pirazolil)spiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid ili
 trans-3-okso-N-(2-fenil-1,2,3-triazol-4-il)spiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid.

Postupak za dobivanje spojeva ovog izuma prikazan je u nastavku.

Spojevi ovog izuma (I) mogu se sintetizirati, na primjer, slijedećim postupcima za dobivanje ili postupcima koji su prikazani u primjerima, ali tim oblicima nije svrha ograničiti postupak za dobivanje spojeva ovog izuma (I).

Postupak za dobivanje 1

Spoj opće formule (II):

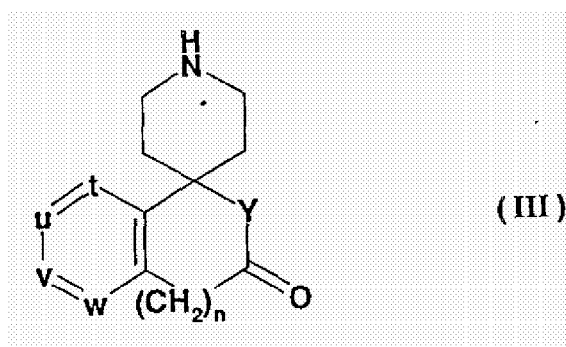


5 pri čemu Ar^{1p} predstavlja aril ili heteroaril koji može biti supstituiran, a supstituent je odabran iz skupine koja se sastoji od halogen, nitro, niži alkil, halo(niži)alkil, ciklo(niži)alkil, niži alkenil, niži alkoksi, halo(niži)alkoksi, niži alkiltio, niži alkanoil, niži alkoksikarbonil, skupina formule: -Q^p-Ar^{2p}, i neobavezno zaštićeni, niži alkilen neobavezno supstituiran s okso, hidroksi(niži)alkil ili karboksilnom skupinom;

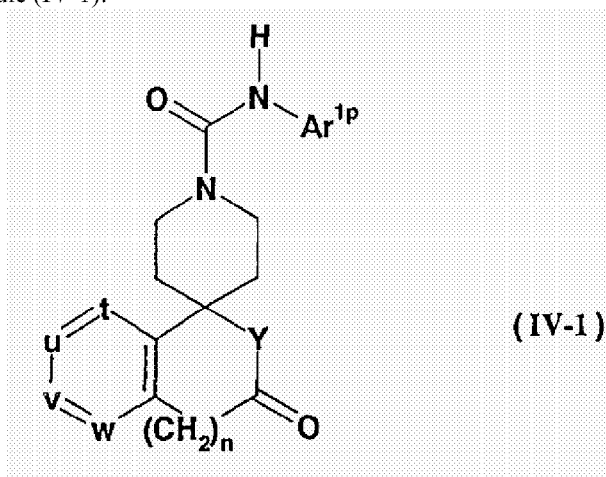
10 Ar^{2p} predstavlja aril ili heteroaril koji može biti supstituiran, a supstituent je odabran iz skupine koja se sastoji od halogen, cijano, niži alkil, halo(niži)alkil, niži alkoksi, halo(niži)alkoksi, di-niži alkilamino, niži alkanoil, aril, i neobavezno zaštićeni hidroksi(niži)alkil, hidroksi ili niža alkil amino skupina;

Ar³ predstavlja fenil koji može biti supstituiran s halogen ili nitro;

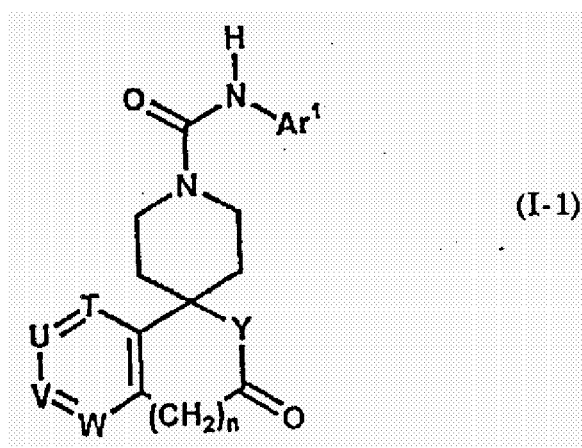
15 Q^p predstavlja jednostruku vezu ili neobavezno zaštićeni karbonil; reagira sa spojem opće formule (III):



20 pri čemu n, t, u, v, w i Y imaju ista značenja kao što je gore navedeno; čime se dobije spoj opće formule (IV-1):



pri čemu Ar^{1p}, n, t, u, v, w i Y imaju ista značenja kao što je gore navedeno; nakon čega neobavezno slijedi uklanjanje zaštitne skupine, čime se dobije spoj opće formule (I-1):



pri čemu Ar^1 , n , T , U , V , W i Y imaju ista značenja kao što je gore navedeno.

- 5 Ovaj postupak za proizvodnju odnosi se na postupak za dobivanje spoja opće formule (I), pri čemu je X dušik, što je spoj opće formule (I-1).

Kada reaktant ima amino, hidroksi, karboksil, okso, karbonilnu ili sličnu skupinu koja ne sudjeluje u reakciji, reakcija se može provesti nakon zaštite amino, hidroksi, karboksil, okso, karbonil ili sličnih skupina s amino zaštitnom skupinom, hidroksi zaštitnom skupinom, karboksil zaštitnom skupinom ili okso- ili karbonil-zaštitnom skupinom, nakon čega slijedi deprotekcija nakon dovršenja reakcije.

"Amino zaštitna skupina" uključuje aralkil (na primjer benzil, p-metoksibenzil, 3,4-dimetoksibenzil, o-nitrobenzil, p-nitrobenzil, benzhidril, tritil); niži alkanol (na primjer formil, acetil, propionil, butiril, pivaloil); benzoil; arilalkanoil (na primjer fenilacetil, fenoksiacetil); niži alkoksikarbonil (na primjer metoksikarbonil, etoksikarbonil, propiloksikarbonil, terc-butoksikarbonil); aralkiloksikarbonil (na primjer benziloksikarbonil, p-nitrobenziloksikarbonil, fenetiloksikarbonil); niži alkilsilil (na primjer trimetilsilil, terc-butildimetilsilil); i slično, osobito acetil, pivaloil, benzoil, etoksikarbonil, terc-butoksikarbonil i slično.

"Hidroksi zaštitna skupina" uključuje niži alkil (na primjer metil, etil, propil, izopropil, terc-butil); niži alkilsilil (na primjer trimetilsilil, terc-butildimetilsilil); niži alkoksimetil (na primjer metoksimetil, 2-metoksietoksimetil); tetrahidropirani; trimetilsililetoksimetil; aralkil (na primjer benzil, p-metoksibenzil, 2,3-dimetoksibenzil, o-nitrobenzil, p-nitrobenzil, tritil); acil (na primjer formil, acetil) i slično, osobito metil, metoksimetil, tetrahidropirani, tritil, trimetilsililetoksimetil, terc-butildimetilsilil, acetil i slično.

"Karboksil zaštitna skupina" uključuje niži alkil (na primjer metil, etil, propil, izopropil, terc-butil) niži haloalkil (na primjer 2,2,2-trikloroetil); niži alkenil (na primjer 2-propenil); aralkil (na primjer benzil, p-metoksibenzil, p-nitrobenzil, benzhidril, tritil); i slično, osobito metil, etil, terc-butil, 2-propenil, benzil, p-metoksibenzil, benzhidril i slično.

"Okso- ili karbonil-zaštitna skupina" uključuje acetal ili ketal (na primjer etilen ketal, trimetilen ketal, dimetil ketal) i slično.

Reakcija između spoja opće formule (II) i spoja opće formule (III) se obično provodi uporabom ekvivalentne količine mola pa do suviška mola, preporučljivo ekvivalenta do 1.5 mola spoja (III) na 1 mol spoja (II).

Reakcija se obično provodi u inertnom otapalu, a kao inertno otapalo se koristi, na primjer, metilen klorid, kloroform, tetrahidrofuran, dimetilformamid, dimetil sulfoksid ili smjesa i slično, preporučljivo.

Gore spomenuta reakcija može se preporučljivo provesti u nazočnosti baze, uključujući organske baze (na primjer trietilamin, diizopropiletilamin, piridin, 4-dimetilaminopiridin) ili anorganske baze (na primjer natrij hidroksid, kalij hidroksid) i slično.

Količina gore spomenute baze koja se koristi je obično ekvivalentna količina mola pa do suviška mola, preporučljivo 1 do 5 mola na 1 mol spoja opće formule (II).

Reakcijska temperatura je obično -30°C do 200°C , preporučljivo 20°C do 100°C .

Vrijeme reakcije je obično 5 minuta do 7 dana, preporučljivo 30 minuta do 24 sata.

Na završetku reakcije, sirovi proizvod spoja opće formule (IV-1) može se dobiti uobičajenom obradom. Tako dobiven spoj (IV-1) se pročisti uobičajenim postupkom, ili se ne pročisti, a po potrebi slijedi neobavezna kombinacija reakcija uklanjanja amino-, hidroksi-, karboksil-, okso- i karbonil-zaštitne skupine, čime se dobije spoj opće formule (I-1).

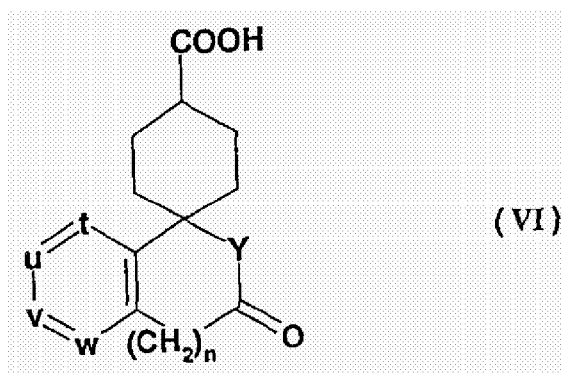
Uklanjanje zaštitnih skupina može se provesti ovisno o vrstama gore spomenutih zaštitnih skupina, stabilnosti željenog spoja (I-1) i slično, na primjer, na način opisan u literaturi [*Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene, John Wiley & Sons, (1981)*] ili sličan način, na primjer, solvolizom pomoću kiseline ili lužine, i to, na primjer, 0.01 mol do obilnog suviška kiseline, preporučljivo trifluorooctene kiseline, mravlje kiseline, kloridne kiseline i sličnih, ili ekvivalenta molne količine pa do obilnog suviška baze, preporučljivo kalij hidroksida, kalcij hidroksida i drugih; kemijske redukcije pomoću metalnog kompleksnog hidrida, i slično; ili katalitičke redukcije pomoću paladij-ugljik katalizatora, Raneyjevog niklenog katalizatora i slično.

Postupak za dobivanje 2

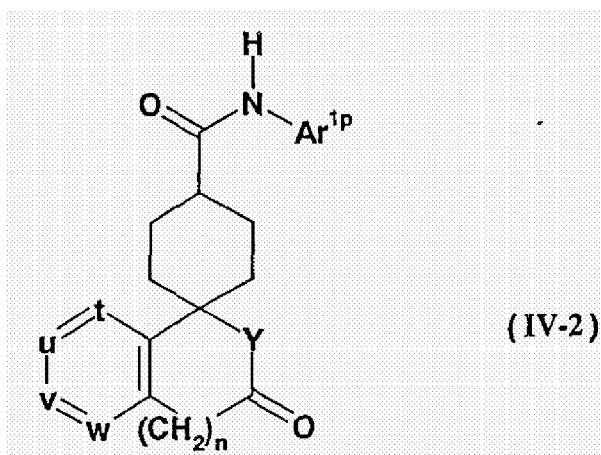
Spoj opće formule (V):



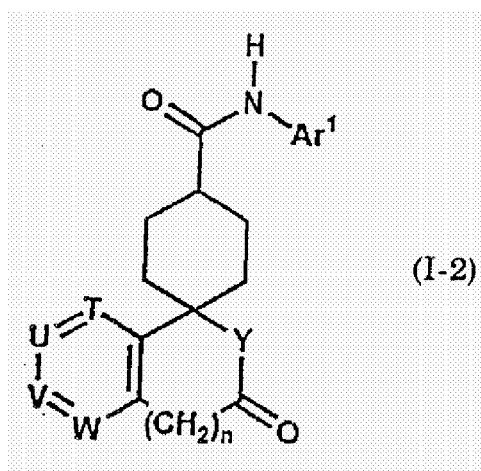
pri čemu Ar^{1p} ima isto značenje kao što je gore navedeno; reagira s karboksilnom kiselinom opće formule (VI):



pri čemu n, t, u, v, w i Y imaju ista značenja kao što je gore navedeno; ili njenim reaktivnim derivatima, čime se dobije spoj opće formule (IV-2):



pri čemu Ar^{1p} , n, t, u, v, w i Y imaju ista značenja kao što je gore navedeno; nakon čega neobavezno slijedi uklanjanje zaštitne skupine, čime se dobije spoj opće formule (I-2):



pri čemu Ar^1 , n , T , U , V , W i Y imaju ista značenja kao što je gore navedeno.

- 5 Ovaj postupak za dobivanje odnosi se na postupak za dobivanje spojeva opće formule (I), pri čemu je X metin, a to je spoj opće formule (I-2).

Reakcija između spoja opće formule (V) i karboksilne kiseline opće formule (VI) se obično provodi uporabom 0.5 mola ili suviška mola, preporučljivo 1 mol do 1.5 mola karboksilne kiseline (VI) na 1 mol spoja (V).

- 10 Reakcija se obično provodi u inernom otapalu, a preporučljivi primjeri uključuju, na primjer, metilen klorid, kloroform, tetrahidrofuran, dimetilformamid, piridin ili njihove smjese, i slično.

- 15 Gore spomenuta reakcija može se preporučljivo provesti u nazočnosti kondenzirajućeg sredstva, na primjer N,N' -dicikloheksilkarbodiimid, N,N' -diizopropilkarbodiimid, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimid, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimid hidroklorid, benzotriazol-1-il-oksi-tris-(dimetilamino)fosfonij heksafluorofosfat, benzotriazol-1-iloksi-tris-pirolidinofosfonij heksafluorofosfat, bromotris-(dimetilamino)fosfonij heksafluorofosfat, difenilfosforil azid, 1,1'-karbonildiimidazol i tome slično.

- 20 Količina gore spomenutog kondenzirajućeg sredstva koja se koristi je obično 1 mol pa do suviška mola, preporučljivo 1 mol do 1.5 mol na 1 mol spoja (VI).

Reakcijska temperatura je obično -50°C do 100°C , preporučljivo -20°C do 50°C .

- 25 Vrijeme reakcije je obično 30 minuta do 7 dana, preporučljivo 1 sat do 24 sata.

Spoj formule (I-2) se također dobije reakcijom spoja opće formule (V) s reaktivnim derivatom karboksilne kiseline (VI) umjesto karboksilne kiseline (VI).

- 30 Reaktivni derivati karboksilne kiseline opće formule (VI) uključuju kisele halide, miješane kiselinske anhidride, aktivirane estere, aktivirane amide i slično.

- 35 Kiseli halidi karboksilne kiseline opće formule (VI) mogu se dobiti reakcijom karboksilne kiseline opće formule (VI) s halogenirajućim sredstvom prema uobičajenom postupku. Halogenirajuće sredstvo uključuje tionil klorid, fosfor triklorid, fosfor pentaklorid, fosfor oksiklorid, fosfor tribromid, oksalil klorid, fosgen i slično.

- Miješani kiseli anhidridi karboksilne kiseline opće formule (VI) mogu se dobiti reakcijom karboksilne kiseline opće formule (VI) s alkil klorokarbonatom (na primjer etil klorokarbonat); alifatskim kloridom karboksilne kiseline (na primjer pivaloil klorid) i slično, prema uobičajenom postupku.

- 40 Aktivirani esteri karboksilne kiseline opće formule (VI) mogu se dobiti reakcijom karboksilne kiseline opće formule (VI) s N -hidroksi spojem (na primjer N -hidroksisukcinimid, N -hidroksiftalimid, 1-hidroksibenzotriazol); fenol spojem (na primjer 4-nitrofenol, 2,4-dinitrofenol, 2,4,5-triklorofenol, pentaklorofenol) i tome slično, u nazočnosti kondenzirajućeg sredstva (na primjer N,N' -dicikloheksilkarbodiimid, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimid) prema uobičajenom postupku.
- 45

Aktivirani amidi karboksilne kiseline opće formule (VI) mogu se dobiti reakcijom karboksilne kiseline opće formule (VI) s na primjer 1,1-karbonildiimidazolom, 1,1'-karbonilbis(2-metilimidazolom), i tome slično, prema uobičajenom postupku.

- 5 Reakcija između spoja opće formule (V) i reakcijskog derivata karboksilne kiseline opće formule (VI) se obično provodi s 0.5 mol do suviška mola, preporučljivo 1 mol do 1.5 mol reaktivnog derivata karboksilne kiseline (VI) na 1 mol spoja (V).

- 10 Reakcija se obično provodi u inertnom otapalu, a preporučeni primjeri inertnog otapala uključuju metilen klorid, kloroform, tetrahidrofuran, dimetilformamid, piridin ili njihovu smjesu, i slično.

Gore spomenuta reakcija provodi se bez nazočnosti baza, ali ju je preporučljivo provesti u nazočnosti baza da bi se pospješilo odvijanje.

- 15 Gore spomenute baze uključuju organske baze (na primjer trietilamin, diizopropiletilamin, piridin, 4-dimetilaminopiridin) ili anorganske baze (na primjer, natrij hidroksid, kalij hidroksid, natrij karbonat, kalij karbonat, natrij bikarbonat) i tome slično.

- 20 Preporučljivo je koristiti 1 mol do suviška mola gore spomenute baze na 1 mol spoja opće formule (V). Kada je gore spomenuta baza tekuća, gore spomenuta baza može se koristiti i kao otapalo.

Reakcijska temperatura je obično -50°C do 100°C, preporučljivo -20°C do 50°C.

- 25 Vrijeme reakcije je obično 5 minuta do 7 dana, preporučljivo 30 minuta do 24 sata.

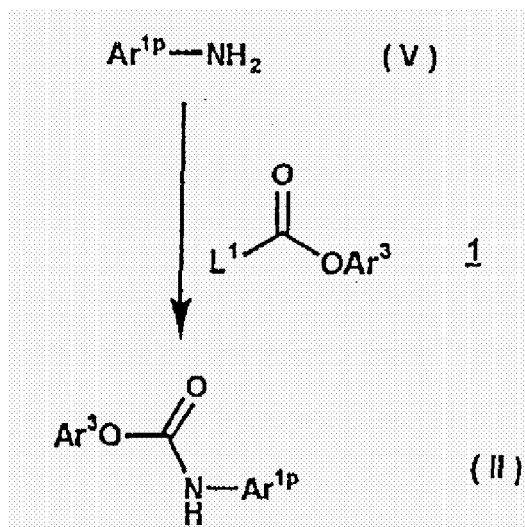
Spoj opće formule (I-2) može se dobiti obradom reakcijske smjese na uobičajeni način nakon deprotekcije ako proizvod ima zaštitnu skupinu pri dovršetku reakcije, ili izravnom obradom smjese na uobičajeni način ukoliko zaštitna skupina nije prisutna.

- 30 Uklanjanje zaštitnih skupina i nakon obrade i slično može se provesti prema postupku opisanom u ranije spomenutom postupku za dobivanje 1.

- 35 Spojevi opće formule (I-1) ili (I-2) mogu se brzo izolirati i pročistiti uobičajenom tehnikom razdvajanja, na primjer ekstrakcijom iz otapala, ponovnim kristaliziranjem, kromatografijom na stupcu, preparacijskom tankoslojnom kromatografijom i/ili tome slično.

Ovi se spojevi mogu prevesti u farmaceutski prihvatljive soli ili estere uobičajenim postupkom; na protiv, prevođenje soli ili estera u slobodne spojeve može se također provesti prema uobičajenom postupku.

- 40 Spojevi opće formule (II), (III), (V) ili (VI) su dostupni na tržištu ili se mogu pripremiti prema postupcima opisanima u literaturi [japanska nepretražena patentna objava br. 94/263737-A, SAD patent br. 3301857, *J Org Chem* 40: 1427 (1975), međunarodna patentna objava WO95/28389 i slično] ili analognim postupcima, ili postupcima prikazanim u nastavku ili u Primjerima, neobavezno u kombinaciji.

Postupak za dobivanje A

pri čemu L^1 predstavlja halogen; Ar^{1p} i Ar^3 imaju ista značenja kao što je gore navedeno;

Ovaj postupak se odnosi na postupak za dobivanje spoja opće formule (II). Spoj (II) se pripravi reakcijom spoja opće formule (V) sa spojem opće formule 1 prema ovom postupku.

Reakcija između spoja (V) i spoja 1 se obično provodi s 0.5 mol do suviška mola, preporučljivo ekvivalenta do 1.5 mol spoja 1 na 1 mol spoja (V).

Reakcija se obično provodi u inernom otapalu, a preporučeni primjeri inernog otapala uključuju metilen klorid, kloroform, tetrahidrofur, etil eter, benzen, toluen, dimetilformamid ili njihovu smjesu, i slično.

Preporučljivo je reakciju provesti u nazočnosti baza. Gore spomenute baze uključuju organske baze (na primjer trietilamin, diizopropiletilamin, piridin, 4-dimetilaminopiridin) ili anorganske baze (na primjer, natrij hidroksid, kalij hidroksid, natrij karbonat, kalij karbonat, natrij bikarbonat) i tome slično.

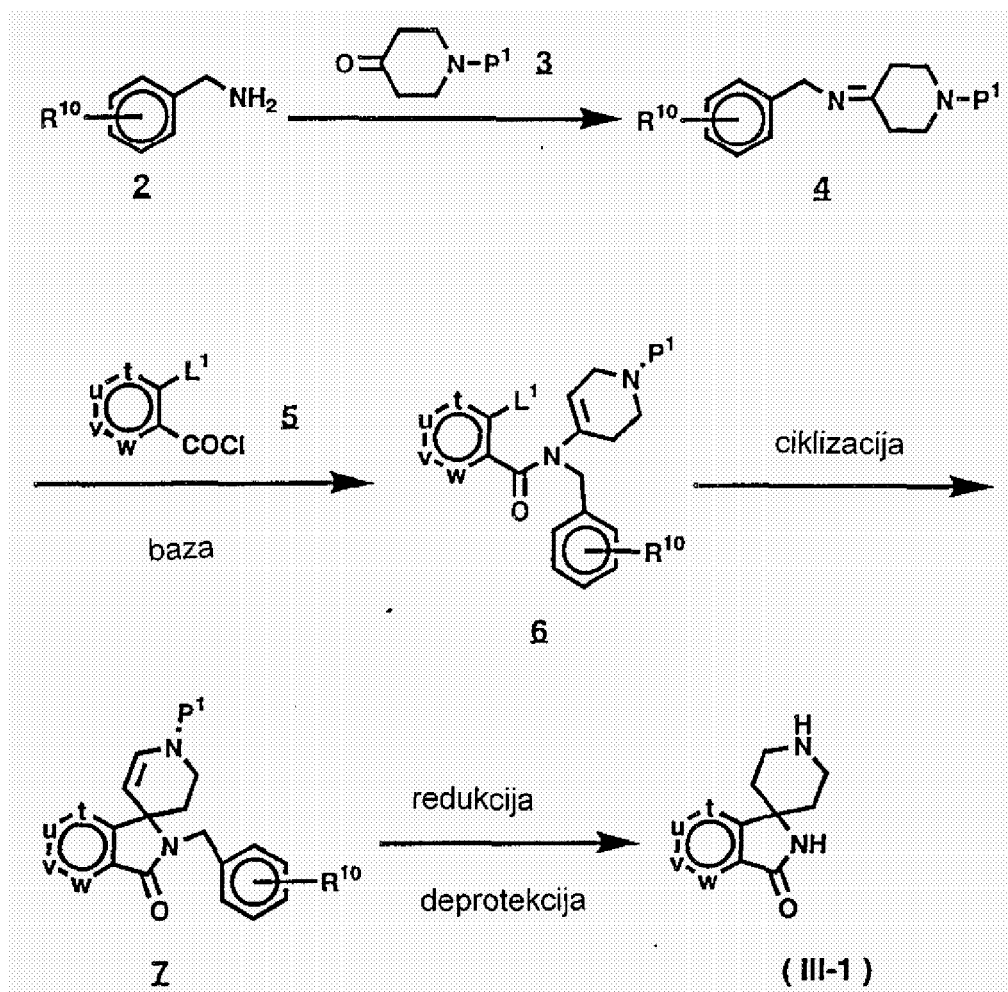
Preporučljivo je koristiti ekvivalent do suviška mola gore spomenute baze na 1 mol spoja (V). Kada je gore spomenuta baza tekuća, gore spomenuta baza može se koristiti i kao otapalo.

Reakcijska temperatura je obično -78°C do 100°C , preporučljivo -20°C do 50°C .

Vrijeme reakcije je obično 5 minuta do 7 dana, preporučljivo 30 minuta do 24 sata.

Spojevi formule 1 su dostupni na tržištu ili se mogu pripremiti prema uobičajenom postupku, postupcima opisanima u Primjerima ili sličnom postupcima, neobavezno u kombinaciji.

Postupak za dobivanje B



- 5 pri čemu P^1 predstavlja amino zaštitnu skupinu;
 R^{10} predstavlja vodik, nitro, niži alkil ili niži alkoksi;
 L^1 , t , u , v i w imaju ista značenja kao što je gore navedeno.

10 Ovaj se postupak odnosi na postupak za dobivanje spojeva opće formule (III-1). Spoj (III-1) može se prema tome pripremiti ovim postupkom tako da se spoj opće formule 2 izloži dehidrogenacijskoj kondenzaciji sa spojem opće formule 3, čime se dobije spoj opće formule 4, koji se izloži reakciji sa spojem opće formule 5 u nazočnosti baze, čime se dobije spoj opće formule 6, a potom se spoj 6 ciklizira unutarmolekulskom Heckovom reakcijom, čime se dobije spoj opće formule 7, a potom se spoj 7 izloži redukciji, nakon čega neobavezno slijedi izlučivanje amino zaštitne skupine P^1 .

- 15 Amino zaštitna skupina P^1 uključuje amino zaštitne skupine opisane u gore spomenutom postupku dobivanja 1.

Korak za pripravu spoja 4 dehidrogenacijskim kondenziranjem spoja 2 sa spojem 3 se obično provodi u inertnom otapalu, na primjer benzenu, toluenu ili sličnoma.

- 20 Reakcijska temperatura je preporučljivo u rasponu od sobne temperature do točke vrelišta korištenog otapala, a vrijeme reakcije je preporučljivo od 30 minuta do 24 sata.

Korak za pripravu spoja 6 iz spoja 4 se obično provodi u inertnom otapalu (na primjer, benzen, toluen, metilen klorid, kloroform, acetonitril, dimetilformamid) u nazočnosti baze (na primjer trietilamin, diizopropiletilamin, piridin, 4-dimetilaminopiridin).

- 25

Reakcijska temperatura je preporučljivo od 0°C do točke vrelišta korištenog otapala, a vrijeme reakcije je preporučljivo od 30 minuta do 24 sata.

Takozvana Heckova unutarmolekulska reakcija, dobro poznata na polju organske kemije, može se primijeniti na korak za pripravu spoja 7 iz spoja 6.

- 5 Gore spomenuti korak se obično provodi u inertnom otapalu (na primjer benzen, toluen, tetrahidrofuran, acetonitril, dimetilformamid, N-metilpirolidon) u nazočnosti paladijskog katalizatora (na primjer paladij acetat, paladij klorid), fosfinskog liganda (na primjer trifenilfosfin, tri-2-furilfosfin) i baze (na primjer kalij karbonat, trietilamin), a neobavezno i aditiva (na primjer tetraetilamonij klorid).

- 10 Reakcijska temperatura je preporučljivo od sobne temperature do točke vrelišta otapala korištenog u reakciji, a vrijeme reakcije je preporučljivo od 30 minuta do 24 sata.

Kao postupak za redukciju u koraku za pripravu spoja (III-1) iz spoja 7, preporučuje se na primjer katalitička redukcija.

- 15 Katalitička redukcija se obično provodi u inertnom otapalu (na primjer metanol, etanol, metilen klorid, kloroform, tetrahidrofuran, dimetilformamid, octena kiselina) u nazočnosti katalizatora poput paladij-ugljika, pri 1 do 50 atmosferskih tlakova vodika.

- 20 Reakcijska temperatura je preporučljivo od sobne temperature do točke vrelišta korištenog otapala, a vrijeme reakcije je preporučljivo od 30 minuta do 24 sata.

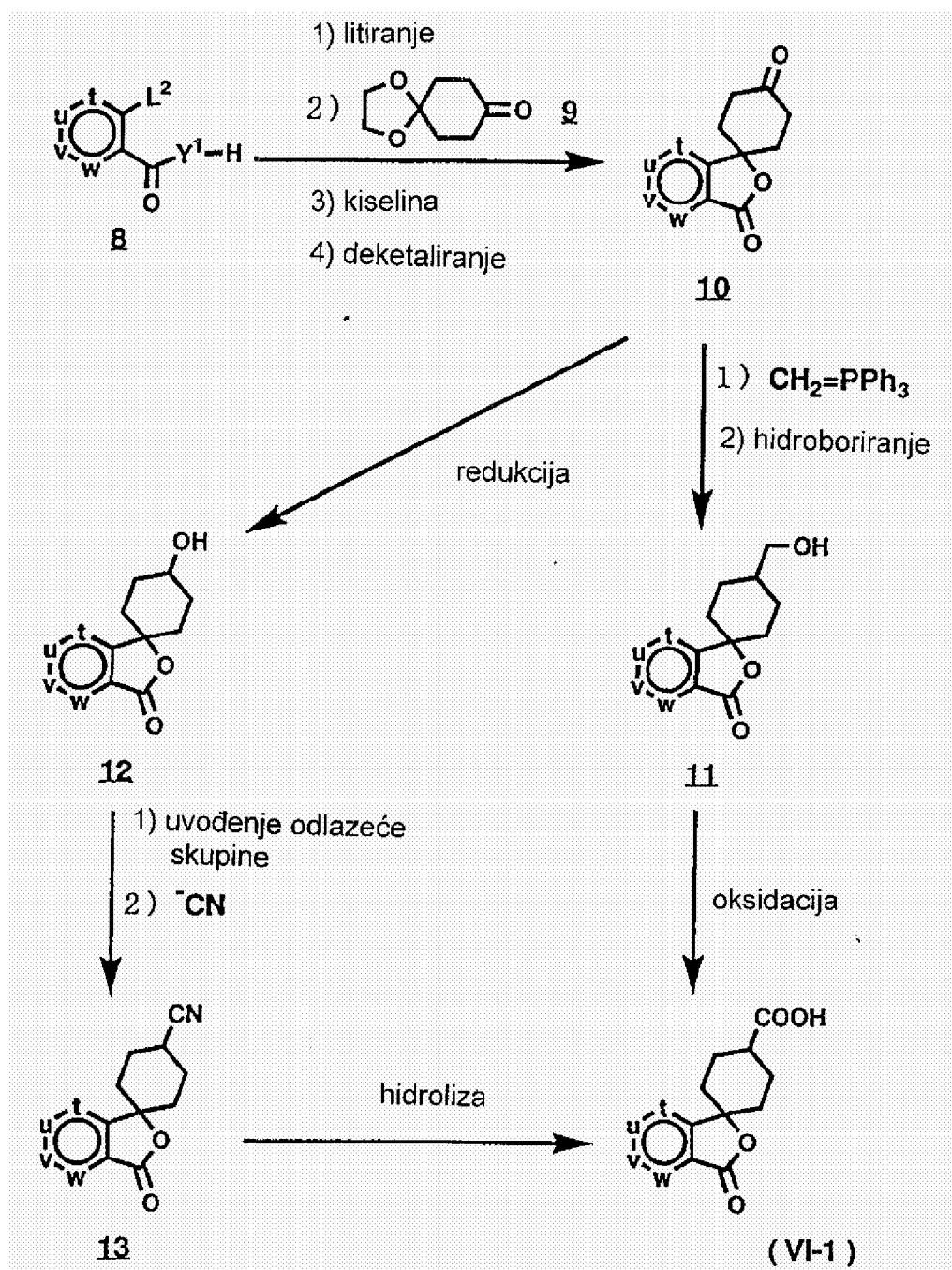
Na završetku reakcije, ako proizvod reakcije ima zaštitnu skupinu, spoj (III-1) se može pripremiti uklanjanjem zaštitne skupine.

- 25 Uklanjanje zaštitne skupine može se provesti prema postupku opisanom u gore navedenom postupku za dobivanje 1.

Ovaj se korak također može provesti uklanjanjem zaštitne skupine spoja 7, nakon čega slijedi redukcija dobivenog spoja.

- 30 Spojevi opće formule 2, 3 ili 5 su dostupni na tržištu ili se mogu pripremiti prema uobičajenom postupku, postupcima opisanima u Primjerima ili sličnom postupcima, neobavezno u kombinaciji.

Postupak za dobivanje C



- 5 pri čemu L^2 predstavlja vodik ili halogen;
 Ph predstavlja fenil;
 Y^1 predstavlja kisik ili imino supstituiran s nižim alkilom ili arilom;
 t, u, v, i w imaju ista značenja kao što je gore navedeno.
- 10 Ovaj postupak za dobivanje odnosi se na postupak za pripremu spoja opće formule (VI-1). Spoj predstavljen općom formulom (VI-1) je novi spoj, koji nije opisan u literaturi. Spoj se može dobiti prema ovom postupku za dobivanje, a to je: spoj opće formule 8 se izloži litiranju, reakciji sa spojem 9 i laktoniziranju s kiselinom, nakon čega slijedi deketalacija, čime se dobije spoj opće formule 10; i 1) metilenska skupina se uvede u spoj 10, nakon čega slijedi hidroboriranje, čime se dobije spoj opće formule 11, a spoj se izloži reakciji oksidacije, ili 2) spoj 10 se reducira, čime se dobije spoj opće formule 12, koji se izloži uvođenju odlazeće skupine i potom cijaniziranju, čime se dobije spoj opće formule 13, nakon čega slijedi hidroliza spoja 13 na cijano skupini.
- 15

Litiranje u koraku priprave spoja 10 iz spoja 8 obično se provodi omogućavanjem spoju 8 da djeluje pomoću organskog litijskog reagensa (na pr. n-butillitij, litij 2,2,6,6-tetrametil-piperidid) u inertnom otapalu (na primjer tetrahidrofuran, dietil eter).

- 5 Reakcijska temperatura je obično od -120°C do 0°C , preporučljivo od -100°C do -50°C , a vrijeme reakcije je preporučljivo od 1 sat do 4 sata.

Reakcija između dobivenog litio tipa i ketona opće formule 9 se obično provodi u inertnom otapalu (na primjer tetrahidrofuran, dietil eter).

10

Reakcijska temperatura je preporučljivo od -100°C do sobne temperature, a vrijeme reakcije je preporučljivo od 10 minuta do 2 sata.

Dobiveni spoj se može laktonizirati obradom s kiselinom (na primjer kloridna kiselina, sulfatna kiselina).

15

Reakcijska temperatura je preporučljivo od 0°C do točke vrelišta korištenog otapala, a vrijeme reakcije je preporučljivo od 30 minuta do 8 sati.

Spoj 10 se može pripremiti izlaganjem dobivenog laktonskog tipa deketaliranju, uobičajenim postupkom.

20

Reakcijska temperatura je preporučljivo od 50°C do točke vrelišta korištenog otapala, a vrijeme reakcije je preporučljivo od 1 sat do 24 sata.

25

Postupak korišten za prevođenje okso skupine u hidroksimetil skupinu, koji je dobro poznat na polju organske kemije, može se primijeniti na korak za pripravu spoja 11 iz spoja 10, a taj korak se obično provodi reakcijom spoja 10 s, na primjer, metilentrifenilfosforanom, kako bi se uvela metilenska skupina, nakon čega slijedi hidroboriranje u inertnom otapalu (na primjer benzen, toluen, metilen klorid, kloroform, acetonitril, tetrahidrofuran, dimetilformamid).

30

U oba koraka za uvođenje metilenske skupine za hidroboriranje, reakcijska temperatura je preporučljivo od 0°C do točke vrelišta korištenog otapala, a vrijeme reakcije je preporučljivo od 30 minuta do 8 sati.

35

Postupak korišten za oksidiranje hidroksimetilne skupine u karboksilnu skupinu, koji je dobro poznat na polju organske kemije, može se primijeniti na korak za pripravu spoja (VI-1) iz spoja 11, a taj korak se obično provodi uporabom oksidirajućeg sredstva poput natrij perodata i katalitičke količine rutenij klorida, u inertnom otapalu (na primjer benzen, toluen, metilen klorid, kloroform, acetonitril, dimetilformamid).

Reakcijska temperatura je preporučljivo od 0°C do točke vrelišta korištenog otapala, a vrijeme reakcije je preporučljivo od 30 minuta do 8 sati.

40

Postupak korišten za reduciranje okso skupine u hidroksilnu skupinu, koji je dobro poznat na polju organske kemije, može se primijeniti na korak za pripravu spoja 12 iz spoja 10, a taj korak se obično provodi uporabom reducirajućeg sredstva (na primjer natrij borohidrid, litij borohidrid), u inertnom otapalu (na primjer voda, metanol, etanol, tetrahidrofuran ili njihova smjesa).

45

Reakcijska temperatura je preporučljivo od -20°C do 50°C , a vrijeme reakcije je preporučljivo od 10 minuta do 4 sata.

50

Postupak korišten za prevođenje hidroksi skupine u cijano skupinu, koji je dobro poznat na polju organske kemije, može se primijeniti na korak za pripravu spoja 13 iz spoja 12, a taj korak se obično provodi reakcijom spoja 12 s, na primjer, metansulfonil kloridom, p-toluensulfonil kloridom ili sličnima, čime se prevodi hidroksi skupina u odlazeću skupinu u nazočnosti baze (na primjer trietilamin, piridin), nakon čega slijedi reakcija dobivenog spoja s cijanidom (na primjer natrij cijanid, kalij cijanid, tetraetilamonij cijanid, tetrabutilamonij cijanid).

55

Korak za prevođenje hidroksi skupine u odlazeću skupinu obično se provodi u inertnom otapalu (na primjer metilen klorid, kloroform, etil acetat, acetonitril, tetrahidrofuran, dimetilformamid). Reakcijska temperatura je preporučljivo od -20°C do sobne temperature, a vrijeme reakcije je preporučljivo od 10 minuta do 8 sati.

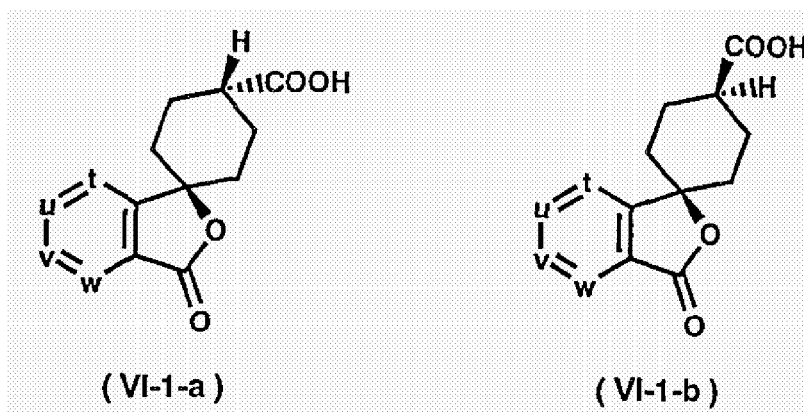
Korak reakcije s cijanidom se obično provodi u inertnom otapalu (na primjer tetrahidrofuran, dioksan, dimetilformamid, N-metilpirolidon, dimetil sulfoksid). Reakcijska temperatura je preporučljivo od 50°C do 120°C , a vrijeme reakcije je preporučljivo od 2 do 24 sata.

60

Hidroliza cijano skupine, koja je dobro poznata na polju organske kemije, može se primijeniti na korak za pripremu spoja (VI-1) hidrolizom cijano skupine spoja 13, a taj korak se obično provodi uporabom kiseline (na primjer kloridna kiselina, sulfatna kiselina) ili baze (na primjer natrij hidroksid, kalij hidroksid, kalcij hidroksid), u otapalu (na primjer metanol, etanol, tetrahidrofuran, dioksan, voda ili njihova smjesa).

Reakcijska temperatura je preporučljivo od 50°C do točke vrelišta korištenog otapala, a vrijeme reakcije je preporučljivo od 1 do 48 sati.

Spojevi opće formule (VI-1) imaju dvije vrste stereoisomera predstavljenih općom formulom (VI-1-a) ili (VI-1-b):



pri čemu t, u, v i w imaju ista značenja kao što je gore navedeno.

Ovi stereoisomeri mogu se izdvojiti iz smjese uobičajenim postupkom poput kromatografije, frakcijske rekristalizacije i slično.

Spojevi opće formule (VI-1-a) ili (VI-1-b) mogu se pripremiti uporabom proizvoda-međuspoja koji se dobije razdvajanjem stereoisomera opće formule 11, 12 ili 13.

Spojevi opće formule 8 ili 9 su dostupni na tržištu ili se mogu pripremiti prema uobičajenom postupku, postupcima opisanim u Primjerima ili sličnom postupcima, neobavezno u kombinaciji.

Korisnost spojeva ovog izuma kao lijekova dokazana je opisom NPY antagonističkog djelovanja, na primjer u slijedećim farmakološkim testovima.

Farmakološki test 1 (test inhibiranja vezanja NPY)

Slijed cDNA koja kodira ljudski NPY Y5 receptor [međunarodna patentna objava broj WO96/16542] se klonira u ekspresijske vektore pcDNA3, pRc/RSV (proizvođač je Invitrogen Inc.) i pCI-neo (proizvođač je Promega Inc.). Ovako dobiveni ekspresijski vektori se transficiraju u stanice domaćina COS-7, CHO i LM(tk-) (American Type Culture Collection) pomoću kationskog lipidnog postupka [*Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 84: 7413(1987)], čime se dobiju ekspresijske stanice za NPY Y5 receptor.

Uzorak membrane pripremljen iz stanica koje ekspimiraju NPY Y5 receptor se inkubira zajedno s ispitivanim spojem i [¹²⁵I]peptidYY (NEN) (20000 cpm) u testnom puferu (25 mM Tris pufer, pH 7.4, koji sadrži 10 mM magnezij klorida, 1 mM fenilmetilsulfonil fluorida, 0.1% bacitracina i 0.5% goveđeg serumskog albumina) na 25°C tijekom 2 sata, potom se filtrira kroz stakleni filter GF/C i ispiru s 5 mM Tris puferom (pH 7.4) koji sadrži 0.3% BSA. Mjerena je radioaktivnost kolača na staklenom filteru. Nespecifično vezanje mjereno je u nazočnosti 1 μM peptidaYY i određena je 50%-tna inhibicijska koncentracija (IC₅₀) ispitivanog spoja protiv vezanja specifičnog peptidaYY [*Endocrinology*, 131: 2090(1992)]. Rezultati su sažeti u Tablici 1.

[Tablica 1]

Inhibicijska djelovanja na vezanje za NPY receptor

Spojevi	IC50 (nM)
Primjer 1	1.2
Primjer 9	0.72
Primjer 23	1.9
Primjer 26	2.5
Primjer 32	0.91
Primjer 44	1.5
Primjer 50	0.48
Primjer 55	0.59

- 5 Kao što je gore prikazano, spojevi ovog izuma snažno su inhibirali vezanje peptidaYY (homolog NPY) za NPY Y5 receptore.

Farmakološki test 2 (antagonistički učinak na hranidbeno ponašanje potaknuto s bPP)

- 10 Cjevčica vodicica (vanjski promjer 0.8 mm, unutrašnji promjer 0.5 mm, duljina 10 mm) se stereotaksijski uvede u desnu postraničnu moždanu komoru muških SD štakora (starosti 7-8 tjedana, 200-300 g) anesteziranih s pentobarbitalom (jedna intraperitonejska primjena od 50 mg/kg) i fiksira zubnom smolom. Vrh cjevčice se smjesti 0.9 mm iza bregme, 1.2 mm udesno od središnje crte i 1.5 mm u dubinu od površine mozga, tako da kada se injekcijska igla umetne u vodicicu, igla se izboči 2 mm iza vrha vodicice i dosegne postraničnu komoru. Nakon oporavka u trajanju od približno 1
- 15 tjedan, goveđi gušteračni polipeptid (bPP, 5 µg/10µL/glavi, 0.01 M, pH 7.4 fosfatom puferirana fiziološka otopina koja sadrži 0.05% goveđeg serumskog albumina) se injicira u postraničnu komoru. Ispitivani spoj suspendiran u vodenu 0.5%-tnu metilcelulozu se primijeni peroralno, 2 sata prije primjene bPP i mjeri se potrošnja hrane 2 sata nakon primjene bPP.

- 20 Spojevi ovog izuma značajno su inhibirali porast potrošnje hrane potaknut s bPP (homolog NPY) koji je primijenjen u postraničnu komoru.

- Spojevi opće formule (I) mogu se primijeniti perorano ili parenteralno i mogu se formulirati u oblik prikladan za primjenu, čime se dobije sredstvo za liječenje različitih bolesti povezanih s NPY, što uključuje, na primjer, srčanožilne poremećaje (na primjer hipertenzija, nefropatija, srčana bolest, vazospazam, arterioskleroza), poremećaje središnjeg živčanog sustava (na primjer bulimija, depresija, anksioznost, konvulzije, epilepsija, demencija, bol, alkoholizam, odvikavanje od droga), metaboličke poremećaje (na primjer pretilost, dijabetes, hormonski poremećaji, hiperkolesterolemija, hiperlipidemija), spolne i reproduksijske poremećaje, poremećaje pokretljivosti probavnog sustava, dišne poremećaje, upalu, glaukom i slično, preporučljivo bulimiju, pretilost, dijabetes i slično. U kliničkoj uporabi, spojevi ovog izuma mogu se primijeniti nakon što se formuliraju, zajedno s farmaceutski prihvatljivim aditivima, u odgovarajući pripravak prema načinu primjene. U vezi spomenutih aditiva, koriste se oni koji se obično koriste na polju farmaceutskih formulacija, na primjer, želatina, laktoza, saharoza, titan oksid, škrob, kristalna celuloza, hidroksipropil metilceluloza, karboksimetilceluloza, kukuruzni škrob, mikrokristalni vosak, bijeli petrolat, magnezij metasilikat aluminat, bezvodni kalcij fosfat, limunska kiselina, natrij citrat, hidroksipropil celuloza, sorbitol, sorbitanski ester masne kiseline, polisorbit, saharozni ester masne kiseline, polioksietilen, hidrogenirano ricinusovo ulje, polivinilpirolidon, magnezij stearat, svijetli silicijski anhidrid, talk, biljno ulje, benzil alkohol, gumi arabika, propilen glikol, polialkilen glikol, ciklodekstrin ili hidroksipropil ciklodekstrin.
- 35

- Smjesa sa spomenutim aditivima može se formulirati u obliku krutih pripravaka (na primjer tableta, kapsula, zrnaca, praška, čepića); ili tekućih pripravaka (na primjer sirupa, eliksira, injekcija). Takvi pripravci mogu se formulirati tehnikama koje su dobro poznate u struci farmaceutskog formuliranja. Tekući pripravci mogu biti u obliku pripravaka koji se prilikom korištenja otope ili suspendiraju u vodi ili drugom prikladnom sredstvu, a osobito se pripravci za injiciranje mogu otopiti ili suspendirati u fiziološkoj otopini ili otopini glukoze, ukoliko je potrebno, neobavezno zajedno s puferom i konzervansom.
- 40

- 45 Takvi pripravci mogu sadržavati 0.1 do 100 mas%, preporučljivo 1.0 do 60 mas% spojeva ovog izuma, a također mogu sadržavati terapijski učinkovite druge spojeve.

- Spojevi ovog izuma mogu se koristiti u kombinaciji s drugim sredstvima korisnima pri liječenju metaboličkih poremećaja i/ili poremećaja hranjenja. Pojedini sastojci takvih kombinacija mogu se primijeniti pojedinačno, u različito vrijeme tijekom trajanja liječenja, ili istodobno, u podijeljenim ili u jednoj, zajedničkoj kombinaciji. Ovaj izum treba
- 50

stoga shvatiti na način da obuhvaća sve takve režime istodobnog ili naizmjeničnog liječenja, a izraz "primjena" treba tumačiti u skladu s time. Treba uvidjeti kako područje kombiniranja spojeva ovog izuma s drugim sredstvima korisnima za liječenje metaboličkih poremećaja i/ili poremećaja hranjenja načelno obuhvaća svaku kombinaciju s bilo kojim farmaceutskim pripravkom korisnim pri liječenju metaboličkih poremećaja i/ili poremećaja hranjenja.

Kada se spojevi ovog izuma koriste klinički, doza i učestalost doziranja može varirati ovisno o spolu, dobi, tjelesnoj težini, opsegu tegoba, te vrsti i rasponu željenih učinaka liječenja. Dnevna doza za odrasle je 0.01-100 mg/kg, preporučljivo 0.03-3 mg/kg peroralno, ili 0.001-10 mg/kg, preporučljivo 0.001-0.1 mg/kg parenteralno, preporučljivo u jednoj dozi ili podijeljenim dozama.

Liječnik, veterinar ili kliničar uobičajenog znanja moći će lako odrediti i propisati učinkovitu količinu lijeka potrebnu za sprječavanje, suzbijanje ili omogućavanje napredovanja stanja.

Najbolji način provođenja izuma

Slijedeći primjeri izneseni su kako bi se ovaj izum točnije prikazao, ali se ne smiju shvatiti kao ograničavajući za izum u bilo kojem pogledu.

Ukoliko nije drugačije naznačeno, točka tališta mjerena je MP-S3 modelom uređaja (proizvođač Yanagimoto Seisakusho) i iskazane u ovoj specifikaciji bez korekcije.

Primjer 1

Priprava N-(4-benzilfenil)-3-oksospiro[izoindolin-1,4'-piperidin]-1'-karboksamida

(1) Priprava N-benzil-N-(1-terc-butoksikarbonil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-jodobenzamida

Smjesa N-terc-butoksikarbonil-4-piperidona (1.11 g) i benzilamina (597 mg) otopljenih u toluenu (20 mL) se miješa na 100°C tijekom 3 sata, a zatim koncentrira. Toluenu (30 mL), o-jodobenzil klorid (1.13 g) i trietilamin (0.70 g) se dodaju u ostatak i smjesa se miješa na 80°C tijekom 2 sata. Reakcijska smjesa se ulije u vodu i ekstrahira etil acetatom. Etil acetatni sloj se suši preko bezvodnog Na₂SO₄ i koncentrira. Ostatak se pročisti kromatografijom na stupcu silika gela (heksan/etil acetat = 4/1 do 1/2), čime se dobije predmetni spoj (2.44 g).

(2) Priprava 2-benzil-1'-terc-butoksikarbonil-1',6'-dihidro-spiro[1H-izoindol-1,4'(5'H)-piridin]-3(2H)-ona

U N-benzil-N-(1-terc-butoksikarbonil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-jodobenzamid (2.4 g) otopljen u acetonitrilu se dodaju paladij acetat (80 mg), trifetilfosfin (187 mg), bezvodni K₂CO₃ (987 mg) i tetraetilamonij klorid (591 mg) i miješa se na 80°C 6 sati. Reakcijska smjesa se ulije u vodu i ekstrahira s etil acetatom. Etil acetatni sloj se suši preko bezvodnog Na₂SO₄ i koncentrira. Ostatak se pročisti kromatografijom na stupcu silika gela (heksan/etil acetat = 4/1 do 1/2), čime se dobije predmetni spoj (1.64 g).

(3) Priprava 2-benzil-1'-terc-butoksikarbonilspiro[1H-izoindol-1,4'-piperidin]-3(2H)-ona

U otopinu 2-benzil-1'-terc-butoksikarbonil-1',6'-dihidrospiro[1H-izoindol-1,4'(5'H)-piridin]-3(2H)-ona (1.0 g) u kloroformu (20 mL) se doda trifluorooctena kiselina (20 mL) i smjesa se miješa 1 sat. Reakcijska smjesa se koncentrira. Ostatak se otopi u metanolu i hidrogenira s 4M klorovodik/etil acetatom u nazočnosti 20%-tnog paladij-ugljika, pri 1 atm vodika, tijekom 14 sati. Katalizator se ukloni filtriranjem i filtrat se koncentrira. U ostatak se dodaju vodeni 1N natrij hidroksid (5 mL), di-terc-butil dikarbonat (655 mg) i dioksan (10 mL) i smjesa se miješa na sobnoj temperaturi 4 sata. Reakcijska smjesa se ulije u vodu i ekstrahira s etil acetatom. Organski sloj se suši preko bezvodnog Na₂SO₄ i koncentrira. Ostatak se pročisti kromatografijom na stupcu silika gela (heksan/etil acetat = 4/1 do 1/2), čime se dobije predmetni spoj (200 mg).

(4) Priprava spiro[1H-izoindol-1,4'-piperidin]-3(2H)-on hidroklorida

2-benzil-1'-terc-butoksikarbonilspiro[1H-izoindol-1,4'-piperidin]-3(2H)-on (200 mg) se dodaje u metalni natrij (235 mg) u tekućem amonijaku (10 mL) i smjesa se miješa 30 minuta. U reakcijsku smjesu se dodaje metanol, neutralizira

se zasićenom vodenom otopinom amonij klorida i ekstrahira s etil acetatom. Organski sloj se suši preko bezvodnog Na₂SO₄ i koncentrira. Ostatak otopljen u metanolu se miješa zajedno s 4M klorovodik/etil acetatom na 50°C 1 sat. Reakcijska otopina se koncentrira, čime se dobije predmetni spoj (591 mg).

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δppm): 1.70-1.90 (2H, m), 2.00-2.20 (2H, m), 3.00-3.20 (2H, m), 4.20-4.40 (2H, m), 7.40 (1H, d, J=7.5Hz), 7.51 (1H, t, J=7.5Hz), 7.59 (1H, t, J=7.5Hz), 7.84 (1H, d, J=7.5Hz).

(5) Priprava fenil N-(4-benzoilfenil)karbamata

U 4-aminobenzofenon (1.97 g) otopljen u piridinu (50 mL) se doda fenil klorokarbonat (1.38 g) na 0°C i smjesa se miješa na sobnoj temperaturi tijekom 1 sat. Reakcijska smjesa se ulije u vodu i ekstrahira s etil acetatom. Organski sloj se suši preko bezvodnog Na₂SO₄ i ispari. Ostatak se pročisti kromatografijom na stupcu silika gela (heksan/etil acetat=4/1 do 1/2), čime se dobije predmetni spoj (3.1 g).

(6) Priprava N-(4-benzoilfenil)-3-oksospiro[izoindolin-1,4'-piperidin]-1'-karboksamida

Smjesa spiro[1H-izoindol-1,4'-piperidin]-3(2H)-on hidroklorida (48 mg), trietilamina (0.14 mL) i fenil N-(4-benzoilfenil)karbamata (58 mg) se miješa u kloroformu na 80°C tijekom 2 sata. Reakcijska smjesa se ulije u vodu i ekstrahira kloroformom. Organski sloj se suši preko bezvodnog Na₂SO₄ i koncentrira. Ostatak se pročisti kromatografijom na stupcu silika gela (heksan/etil acetat=4/1 do 1/2) i kristalizira iz etil eter-heksana, čime se dobije predmetni spoj (49 mg) u obliku bezbojnih kristala (točka tališta 253°C).

Spojevi Primjera 2 i 3 dobiveni su na sličan način kao u Primjeru 1-(6), zamjenom fenil N-(4-benzoilfenil)karbamata korištenog u Primjeru 1-(6) odgovarajućim tvarima.

Primjer 2

3-okso-N-(5-fenil-2-pirazinil)spiro[izoindolin-1,4'-piperidin]-1'-karboksamid
točka tališta 286-287°C

Primjer 3

N-(7-metil-2-kinolil)-3-oksospiro[izoindolin-1,4'-piperidin]-1'-karboksamid
točka tališta 194-196°C

Primjer 4

Priprava N-(4-benzoilfenil)-2-metil-3-oksospiro[izoindolin-1,4'-piperidin]-1'-karboksamida

Predmetni spoj se dobije na sličan način kao u Primjeru 1-(6), zamjenom spiro[1H-izoindol-1,4'-piperidin]-3(2H)-on hidroklorida s 2-metilspiro[1H-izoindol-1,4'-piperidin]-3(2H)-on hidrokloridom.
točka tališta 154-156°C

Primjer 5

Priprava N-(4-benzoilfenil)-3,4-dihidro-3-oksospiro[izo-kinolin-1(2H), 4'-piperidin]-1'-karboksamida

Spiro[izokinolin-1(2H),4'-piperidin]-3(4H)-on hidroklorid (30 mg) i fenil N-(4-benzoilfenil)karbamata (37 mg) se otope u dimetil sulfoksidu (2 mL) i miješaju zajedno s vodenim 10N natrij hidroksidom (12 µL) na sobnoj temperaturi, tijekom 30 minuta. Reakcijska smjesa se ulije u vodu i ekstrahira s etil acetatom (20 mL). Organski sloj se ispire s vodom (20 mL) i zasićenom otopinom soli (20 mL), potom suši preko bezvodnog Na₂SO₄ i koncentrira. Ostatak se pročisti kromatografijom na stupcu silika gela (heksan/etil acetat=4/1 do 1/2) i ponovno kristalizira iz kloroform-acetona (1:3), čime se dobije predmetni spoj (81 mg) u obliku bezbojnih kristala (točka tališta 241-243°C).

Spojevi Primjera 6 do 21 dobiveni su na sličan način kao u Primjeru 1-(6) ili u Primjeru 5, uporabom derivata spiro[izokinolin-1(2H),4'-piperidin]-3(4H)-on hidroklorida i fenil karbamata koji su odgovarajući željenim spojevima.

Primjer 6

3,4-dihidro-3-okso-N-(5-fenil-2-pirazinil)spiro[izokinolin-1(2H),4'-piperidin]-1'-karboksamid
točka tališta 237-239°C

Primjer 7

3,4-dihidro-N-(7-metil-2-kinolil)-3-oksospiro[izokinolin-1(2H), 4'-piperidin]-1'-karboksamid
točka tališta 216-218°C

Primjer 8

N-(4-acetilfenil)-3,4-dihidro-3-oksospiro[izokinolin-1(2H), 4'-piperidin]-1'-karboksamid
točka tališta >300°C

5 **Primjer 9**

3,4-dihidro-3-okso-N-[1-(2-kinolil)-4-imidazolil]spiro[izokinolin-1(2H), 4'-piperidin]-1'-karboksamid
točka tališta 264-266°C

Primjer 10

10 3,4-dihidro-3-okso-N-(5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)spiro[izokinolin-1(2H), 4'-piperidin]-1'-karboksamid
točka tališta 220.5-222.2°C

Primjer 11

15 3,4-dihidro-N-[5-(2-metil-1-propenil)-2-pirazinil]-3-oksospiro[izokinolin-1(2H), 4'-piperidin]-1'-karboksamid
točka tališta 232.9-236.5°C

Primjer 12

20 3,4-dihidro-3-okso-N-(3-fenil-5-izoksazolil)spiro[izokinolin-1(2H), 4'-piperidin]-1'-karboksamid
točka tališta 239-241°C

Primjer 13

N-[1-(7-benzo[b]furanil)-4-imidazolil]-3,4-dihidro-3-oksospiro[izokinolin-1(2H), 4'-piperidin]-1'-karboksamid
točka tališta 192-194°C

25 **Primjer 14**

N-[1-(3-difluorometoksifenil)-4-imidazolil]-3,4-dihidro-3-oksospiro[izokinolin-1(2H), 4'-piperidin]-1'-karboksamid
točka tališta 161-163°C

Primjer 15

30 3,4-dihidro-3-okso-N-[4-(2-piridilkarbonil)fenil]spiro[izokinolin-1(2H), 4'-piperidin]-1'-karboksamid
točka tališta 162-164°C

Primjer 16

35 N-(3,4-diklorofenil)-3,4-dihidro-3-oksospiro[izokinolin-1(2H), 4'-piperidin]-1'-karboksamid
točka tališta >300°C

Primjer 17

40 N-[1-(3-klorofenil)-4-imidazolil]-3,4-dihidro-3-oksospiro[izokinolin-1(2H), 4'-piperidin]-1'-karboksamid
točka tališta 255-258°C

Primjer 18

3,4-dihidro-3-okso-N-(5-fenil-2-tiazolil)spiro[izokinolin-1(2H), 4'-piperidin]-1'-karboksamid
točka tališta >300°C

45 **Primjer 19**

3,4-dihidro-3-okso-N-[5-(2-piridil)-2-pirazinil]spiro[izokinolin-1(2H), 4'-piperidin]-1'-karboksamid
točka tališta 223-225°C

Primjer 20

50 3,4-dihidro-N-(4-metil-2-benzotiazolil)-3-oksospiro[izokinolin-1(2H), 4'-piperidin]-1'-karboksamid
točka tališta 144-146°C

Primjer 21

55 N-(5-kloro-2-benzoksazolil)-3,4-dihidro-3-oksospiro[izokinolin-1(2H), 4'-piperidin]-1'-karboksamid
točka tališta 256-258°C

Primjer 22**Priprava N-(4-benzoilfenil)-3-oksospiro[izobenzofuran-1(3H), 4'-piperidin]-1'-karboksamida**

Smjesa spiro[izobenzofuran-1(3H),4'- piperidin]-3-on hidroklorida (48 mg), fenil N-(4-benzoilfenil)karbamata (58 mg) i trietilamina (0.14 mL) u kloroformu (5 mL) se miješa na 80°C tijekom 2 sata. Reakcijska smjesa se ulije u vodu i ekstrahira s kloroformom (20 mL). Organski sloj se ispire sa zasićenom otopinom soli (20 mL), potom suši preko bezvodnog Na₂SO₄ i koncentrira. Ostatak se pročisti kromatografijom na stupcu silika gela (heksan/etil acetat=4/1 do 1/2) i ponovno kristalizira iz etil eter-heksana, čime se dobije predmetni spoj (81 mg) u obliku bezbojnih kristala (točka tališta 161-163°C).

Primjer 23**Priprava 3-okso-N-(5-fenil-2-pirazinil)-spiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamida****(1) Priprava fenil N-(5-fenil-2-pirazinil)karbamata**

Fenil klorokarbonat (15.05 mL) se doda pri 0°C otopini 2-amino-5-fenilpirazina (17.12 g) u piridinu (200 mL). Smjesa se miješa na sobnoj temperaturi tijekom 2 sata. Reakcijskoj smjesi se doda voda (200 mL) i etil eter (200 mL). Sve to se miješa do dobivanja suspenzije koja sadrži predmetni spoj u obliku kristala. Kristal se prikupi filtriranjem i dalje ispire etil eterom (50 mL), a potom suši pod smanjenim tlakom, čime se dobije predmetni spoj (24.57 g) u obliku bezbojnih kristala (točka tališta 192-198°C, razgrađeni)

(2) Priprava 3-okso-N-(5-fenil-2-pirazinil)-spiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamida (Kristalni oblik A)

Smjesa spiro[izobenzofuran-1(3H),4'- piperidin]-3-on hidroklorida (6.24 g, 26.6 mmol), fenil N-(5-fenil-2-pirazinil)karbamata (7.59 g, 26.0 mmol) i trietilamina (18 mL, 180 mmol) u kloroformu (200 mL) se miješa na 80°C tijekom 3 sata. Reakcijska smjesa se ispire zasićenim vodenim natrij bikarbonatom (100 mL). Potom se organski sloj ispire s 10%-tnom vodenom otopinom limunske kiseline (100 mL), 1N vodenim natrij hidroksidom (100 mL) i potom zasićenom otopinom soli (100 mL), organski sloj se suši preko bezvodnog Na₂SO₄ i potom koncentrira. Ostatak se pročisti kromatografijom na stupcu silika gela (heksan/etil acetat=1/2), čime se dobije predmetni spoj u obliku bezbojne krute tvari. Kruta tvar se ispire s dietil eterom (30 mL), čime se dobije predmetni spoj (8.23 g) u obliku sirovog kristala. Kristal se otopi u vrućem etil acetatu (300 mL). Nakon uklanjanja oko 100 mL etil acetata destilacijom, počinje se pojavljivati bijela suspenzija. Na toj točki destilacija se zaustavi, sve se hladi i potom ostavi na sobnoj temperaturi 14 sati. Nastale bezbojne prizme se prikupe filtriranjem, te ispiru s heptanom (20 mL). Dobiveni kristal se suši na 50°C *in vacuo* tijekom 6 sati, čime se dobije predmetni spoj (Kristalni oblik A) (5.17 g) u obliku bezbojnih prizmi (točka tališta 210-211°C).

Lom praškastih x-zraka

2θ (stupnjevi)	intenzitet (cps)
8.160	4135
9.600	2607
11.680	1372
14.620	194
15.320	1505
15.620	1321
15.880	2687
16.080	1711
16.420	3174
17.940	1036
19.100	6232
19.600	878
20.280	206
20.860	813
21.300	3360
22.020	328
22.740	1498
23.460	3782
23.820	549
24.420	1915
24.880	474
25.840	1329

26.360	515
28.480	433
29.260	248
30.860	692
32.140	246
34.300	112
39.160	163

Gore prikazani podaci o analizi loma praškastih x-zraka mjereni su s RINT1100 (proizvođač Rigaku International Corporation), a analitički postupci su bili slijedeći:

izvor zračenja x-zraka: Cu,

5 napon cijevi: 40 kV,

struja cijevi: 30 mA,

monokromator: automatski monokromator,

monoprijemna pukotina: 0.60 mm,

goniometar: širokokutni goniometar,

10 korak skeniranja: 0.02 stupnja,

brzina skeniranja: 2.00 stupnja/min.,

rasapna pukotina (DS; engl. divergence slit): 1 stupanj,

pukotina za raspršivanje: 1 stupanj,

prijemna pukotina (RS; engl. receiving slit): 0.15 mm,

15 mjerna temperatura: temperatura okoline.

(3) Priprava 3-okso-N-(5-fenil-2-pirazinil)spiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamida (Kristalni oblik A)
- alternativni postupak za pripremu

20 Sirovi kristali (2 g) pripremljeni gornjim postupkom (2) se uz grijanje otape u tetrahidrofuranu (20 mL). Nakon potvrde potpunog otapanja, smjesa se hladi na sobnu temperaturu stajanjem na sobnoj temperaturi. Heptan (27 mL) se doda kap po kap u otopinu tetrahidrofurana, nakon čega slijedi miješanje na sobnoj temperaturi 15 sati. Dobiveni bezbojni kristali se prikupe filtriranjem, ispiru s heptanom (5 mL) i suše u vakuumu na 30°C tijekom 15 sati, čime se dobije gore navedeni spoj u kristalnom obliku A (1.82 g).

25 (4) Priprava 3-okso-N-(5-fenil-2-pirazinil)spiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamida (Kristalni oblik B)

30 Sirovi kristali (2 g) pripremljeni gornjim postupkom (2) se uz grijanje otape u dimetilformamidu (6 mL). Nakon potvrde potpunog otapanja, voda (13 mL) se doda kap po kap na 80°C i dobivena smjesa se hladi na sobnu temperaturu, a potom miješa 15 sati. Dobiveni bezbojni kristali se prikupe filtriranjem na sobnoj temperaturi, ispiru s heptanom (5 mL) i suše u vakuumu tijekom 15 sati, na sobnoj temperaturi, čime se dobije 1.78 g gore navedenog spoja u kristalnom obliku B, u obliku bezbojnih prizmi (točka tališta; 208°C, mjereno bez korekcije, uporabom uređaja Melting Point B-545, koji distribuira Buchi Co.).

35 Lom praškastih x-zraka

2θ (stupnjevi)	intenzitet (cps)
7.300	211
9.540	555
13.340	619
14.320	848
14.680	2435
15.620	7792
15.980	2307
16.400	6800
19.280	781
19.620	3137
19.920	1954
20.280	2234
20.900	4008
23.000	2311
24.060	3362
24.760	3598

25.300	953
25.880	3117
26.160	632
26.620	461
26.900	426
27.540	584
28.920	312
31.400	546
31.780	247
33.320	270
38.440	357
39.140	307
39.660	103

Gore prikazani podaci o analizi loma praškastih x-zraka mjereni su u istim uvjetima kao u Primjeru 23(2).

(5) Priprava 3-okso-N-(5-fenil-2-pirazinil)spiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamida (Kristalni oblik C)

5

Sirovi kristali (2 g) pripremljeni gornjim postupkom (2) se otope uz grijanje u tetrahidrofuranu (20 mL). Nakon potvrde potpunog otapanja, otopina se hladi do -30°C. Heptan (30 mL) se dodaje kap po kap u tetrahidrofuransku otopinu, nakon čega slijedi miješanje na -30°C jedan sat. Dobiveni bezbojni kristali se prikupe filtriranjem, ispiru s heptanom (5 mL) suše u vakuumu na sobnoj temperaturi 15 sati, čime se dobije 1.90 g gore navedenog proizvoda (monotetrahidrofuransko otapalo, kristalni oblik C) u obliku bezbojnih sitnih zrnaca.

10

Lom praškastih x-zraka

2θ (stupnjevi)	intenzitet (cps)
5.940	1209
7.680	7150
11.420	1480
13.180	2032
14.240	1859
14.840	623
15.460	2629
16.580	2244
16.800	4076
17.960	706
18.640	2479
20.340	296
21.260	699
21.680	839
22.220	642
23.040	2515
24.000	1355
25.220	467
26.500	850
27.160	840
27.640	1078
28.780	389
30.940	283
34.200	267

Gore prikazani podaci o analizi loma praškastih x-zraka mjereni su u istim uvjetima kao u Primjeru 23(2).

15

(6) Priprava 3-okso-N-(5-fenil-2-pirazinil)spiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamida (Kristalni oblik D)

Spiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-3-on hidroklorid (515 mg) i fenil N-(5-fenil-2-pirazinil)karbammat (583 mg) se otope u dimetil sulfoksidu (2.6 mL), nakon čega se kap po kap doda dimetilbenzilamin (0.33 mL). Temperatura dobivene smjese se podigne na 50°C i smjesa se miješa sat vremena. Reakcijska smjesa se hladi na sobnu temperaturu i otopina smjese acetonitril/voda (1:2) (7.8 mL) se doda kap po kap. U vrijeme kada je dodano 0.2 mL otopine smjese, doda se kristal-sjeme. Nastala smjesa se miješa na sobnoj temperaturi 6 sati. Dobiveni bezbojni kristali se prikupe filtriranjem, ispiru acetonitril/vodom (1:1) i suše u vakuumu na sobnoj temperaturi 15 sati, čime se dobije gore navedeni spoj (793 mg) u obliku sirovih bezbojnih kristala. Sirovi kristali (26 g) pripremljeni ponavljanjem gornjeg postupka se suspendiraju u vodom zasićenom izopropil acetatu (143 mL). Smjesa se zasije s kristal-sjemenom i miješa na sobnoj temperaturi 18 sati. Dobiveni kristali se prikupe filtriranjem, ispiru s izopropil acetatom (20 mL) i suše u vakuumu na 30°C tijekom 15 sati, čime se dobije gore navedeni spoj u kristalnom obliku D (25.2 g) u obliku bezbojnih kristala (točka tališta; 206°C mjereno bez korekcije, uporabom uređaja Melting Point B-545, koji distribuira Buchi Co.).

Lom praškastih x-zraka

2θ (stupnjevi)	intenzitet (cps)
9.680	337
10.260	1796
11.480	1921
11.800	2608
12.580	2119
13.160	5843
13.900	1413
15.440	4091
15.660	4780
16.520	1853
17.520	298
19.320	1748
20.220	4858
20.660	2115
21.020	1063
21.480	493
21.820	856
22.280	947
22.700	2126
23.140	13619
23.640	502
24.460	3174
25.400	1919
26.060	1306
26.580	860
26.960	337
28.040	1036
28.620	188
29.080	852
30.160	328
30.880	617
31.820	728
37.460	315

Gore prikazani podaci o analizi loma praškastih x-zraka mjereni su u istim uvjetima kao u Primjeru 23(2).

(7) Priprava 3-okso-N-(5-fenil-2-pirazinil)spiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamida (Kristalni oblik B) - alternativni postupak za pripravu

Sirovi kristali (26 g) dobiveni gornjim postupkom (6) se suspendiraju u acetonitrilu (260 mL). Smjesa se zasije s kristalom-sjemenom pripremljenim gornjim postupkom (4) i miješa na sobnoj temperaturi 24 sata. Dobiveni kristali se prikupe filtriranjem, ispiru s acetonitrilom (50 mL) i suše u vakuumu na 30°C 15 sati, čime se dobije gore navedeni proizvod u kristalnom obliku B (25.5 g).

Spojevi iz Primjera 24 do 39 dobiveni su na sličan način kao u Primjeru 22, zamjenom fenil N-(4- benzoilfenil)karbamata korištenog u Primjeru 22, s odgovarajućim tvarima.

Primjer 24

- 5 N-(7-metil-2-kinolil)-3-oksospiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid
točka tališta 178-180°C

Primjer 25

- 10 3-okso-N-(3-fenil-5-izoksazolil)spiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid
točka tališta 239-242°C

Primjer 26

- 15 3-okso-N-(7-trifluorometilpirido[3,2-b]piridin-2-il)spiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid
točka tališta 246-248°C

Primjer 27

- 20 3-okso-N-(5-fenil-2-pirimidinil)spiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid
točka tališta 211-214°C

Primjer 28

- 25 3-okso-N-[1-(3-kinolil)-4-imidazolil]spiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid
točka tališta 251-254°C

Primjer 29

- 30 3-okso-N-(5-fenil-3-pirazolil)spiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid
točka tališta 160-165°C

Primjer 30

- 35 N-[5-(4-klorofenil)-3-pirazolil]-3-oksospiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid
točka tališta 255-258°C

Primjer 31

- 35 3-okso-N-[5-(3-kinolil)-3-pirazolil]spiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid
točka tališta 253-257°C

Primjer 32

- 40 N-[5-(3-fluorofenil)-2-pirimidinil]-3-oksospiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid
točka tališta 122-125°C

Lom praškastih x-zraka

2θ (stupnjevi)	intenzitet (cps)
4.96	5335
9.94	2512
13.82	1020
14.56	555
14.64	565
14.94	1705
16.14	1067
16.66	2260
17.12	1668
17.60	1420
17.92	590
19.40	447
19.80	788
19.94	627
20.42	1057
21.00	963
21.80	1698
22.06	2397
22.36	1235

23.96	555
24.16	632
24.32	402
25.08	1603
25.38	538
26.82	647
27.06	1345
27.84	1073
28.80	465
28.86	493
29.42	752
30.30	1015
30.74	850
34.16	422
38.12	918
42.36	625
43.88	528

Gore prikazani podaci o analizi loma praškastih x-zraka mjereni su uređajem RINT2100 Ultima+ System(2 KW) (proizvođač Rigaku International Corporation), uz slijedeće analitičke postupke:

- izvor zračenja x-zraka: Cu,
 5 napon cijevi: 40 kV,
 struja cijevi: 30 mA,
 monokromator: automatski monokromator,
 monoprijemna pukotina: 0.15 mm,
 goniometar: horizontalni goniometar I,
 10 korak skeniranja: 0.02 stupnja,
 brzina skeniranja: 2.00 stupnja/min.,
 rasapna pukotina (DS): 1 stupanj,
 pukotina za raspršivanje: 1 stupanj,
 15 prijemna pukotina (RS): 0.15 mm,
 mjerna temperatura: temperatura okoline.

Primjer 33

3-okso-N-[5-(3-trifluorometilfenil)-2-pirimidinil]spiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid
 točka tališta 190-192°C

20

Primjer 34

N-[5-(3-klorofenil)-2-pirimidinil]-3-oksospiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid
 točka tališta 126-128°C

Primjer 35

N-(7-difluorometoksipirido[3,2-b]piridin-2-il)-3-oksospiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid
 točka tališta 193°C

25

Primjer 36

3-okso-N-(5-fenil-1,2,4-tiadiazol-3-il)spiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid
 točka tališta 239-241°C

30

Primjer 37

N-{1-[3-(2-hidroksietil)fenil]-4-imidazolil}-3-oksospiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid
 točka tališta 99-100°C

35

Primjer 38

N-[4-(1-etil-2-imidazolil)fenil]-3-oksospiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid

točka tališta 221-223°C

5 **Primjer 39**

N-[1-(3-metoksifenil)-4-imidazolil]-3-oksospiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid

točka tališta 208-210°C

Primjer 40

10 Priprava 6-fluoro-3-okso-N-(5-fenil-2-pirazinil)spiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamida

Smjesa 6-fluorospiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-3-on hidroklorida (64 mg), fenil N-(5-fenil-2-pirazinil)karbamata (73 mg) i trietilamina (174 µL) u kloroformu (5 mL) se miješa na 80°C 2 sata. Reakcijska smjesa se ulije u vodu i ekstrahira kloroformom (20 mL). Organski sloj se ispire zasićenom otopinom soli (20 mL), potom suši preko bezvodnog Na₂SO₄ i koncentrira. Ostatak se pročisti kromatografijom na stupcu silika gela (heksan/etil acetat=4/1 do 1/2) i ponovno kristalizira iz etil eter-heksana, čime se dobije predmetni spoj (101 mg) u obliku bezbojnih kristala (točka tališta 222-224°C).

Primjer 41

20 Priprava 6-fluoro-3-okso-N-(5-fenil-2-pirimidinil)spiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamida

Predmetni spoj se dobije na sličan način kao u Primjeru 40, zamjenom fenil N-(5-fenil-2-pirazinil)karbamata korištenog u Primjeru 40 fenil N-(5-fenil-2-pirimidinil)karbamatom.
točka tališta 176-178°C

Primjer 42

Priprava 5-fluoro-3-okso-N-(5-fenil-2-pirazinil)spiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamida

30 Smjesa 5-fluorospiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-3-on hidroklorida (64 mg), fenil N-(5-fenil-2-pirazinil)karbamata (73 mg) i trietilamina (174 µL) u kloroformu (5 mL) se miješa na 80°C 2 sata. Reakcijska smjesa se ulije u vodu i ekstrahira kloroformom (20 mL). Organski sloj se ispire zasićenom otopinom soli (20 mL), potom suši preko bezvodnog Na₂SO₄ i koncentrira. Ostatak se pročisti kromatografijom na stupcu silika gela (heksan/etil acetat=4/1 do 1/2) i ponovno kristalizira iz etil eter-heksana, čime se dobije predmetni spoj (100 mg) u obliku bezbojnih kristala (točka tališta 236-238°C).

Primjer 43

Priprava 5-fluoro-3-okso-N-(5-fenil-2-pirimidinil)spiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamida

40 Predmetni spoj se dobije na sličan način kao u Primjeru 42, zamjenom fenil N-(5-fenil-2-pirazinil)karbamata korištenog u Primjeru 42 fenil N-(5-fenil-2-pirimidinil)karbamatom.
točka tališta 255-257°C

Primjer 44

Priprava N-(4-benzoilfenil)-3,4-dihidro-3-oksospiro[1H-2-benzopiran-1,4'-piperidin]-1'-karboksamida

45 Spiro[1H-2-benzopiran-1,4'-piperidin]-3(4H)-on hidroklorid (50.6 mg) i fenil N-(4-benzoilfenil)karbamata (63.4 mg) se suspendiraju u dimetil sulfoksidu (1.0 mL) i suspenzija se energično miješa zajedno s vodenim 10M natrij hidroksidom (30 µL) tijekom 5 minuta. Reakcijska smjesa se razrijedi vodom i ekstrahira etil acetatom. Organski sloj se ispire zasićenom otopinom natrij klorida, potom suši preko bezvodnog Na₂SO₄ i koncentrira. Ostatak se kristalizira iz metanol-diizopropil etera, čime se dobije predmetni spoj (68.0 mg) u obliku bezbojnih kristala (točka tališta 138-146°C).

Spojevi iz Primjera 45 i 46 dobiveni su na sličan način kao u Primjeru 44, zamjenom fenil N-(4-benzoilfenil)karbamata korištenog u Primjeru 44 odgovarajućim tvarima.

Primjer 45

3,4-dihidro-3-okso-N-(5-fenil-2-pirazinil)spiro[1H-2-benzopiran-1,4'-piperidin]-1'-karboksamid

točka tališta 221°C

Primjer 46

N-(5-benzoil-2-pirazinil)-3,4-dihidro-3-oksospiro[1H-2-benzopiran-1,4'-piperidin]-1'-karboksamid
točka tališta 128-131°C

5 Primjer 47

Priprava trans-N-(4-benzoilfenil)-3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-karboksamida

(1) Priprava spiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-3',4-diona

- 10 Otopina 2-bromobenzojeve kiseline (4.77 g) u bezvodnom tetrahidrofuranu (100 mL) se hladi do -78°C u atmosferi dušika, čemu se doda n-butillitij (1.53 M otopina u heksanu, 31 mL) kap po kap, uz održavanje unutrašnje temperature ispod -55°C. Nakon 1 sat miješanja, otopina 1,4-cikloheksandion monoetilen ketala (5.18 g) u bezvodnom tetrahidrofuranu (10 mL) se doda kap po kap u smjesu uz održavanje unutrašnje temperature ispod -67°C. Nakon podizanja temperature na vrijednost sobne, reakcijska otopina se razdjeli između vode (150 mL) i heksana (100 mL).
- 15 Vodeni sloj se zakiseli koncentriranom kloridnom kiselinom i drži u refluksu zajedno s acetonom (10 mL) tijekom 2 sata. Nakon hlađenja, tako dobivena smjesa se neutralizira s kalij karbonatom i ekstrahira s etil acetatom. Organski sloj se ispire zasićenom otopinom natrij klorida, potom suši preko bezvodnog Na₂SO₄ i ispari. Ostatak se kristalizira iz etil acetat-heksana, čime se dobije predmetni spoj (2.42 g).

- 20 (2) Priprava 4-metilenspiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-3-ona

- Suspencija metiltrifenilfosfonij bromida (715 mg) u bezvodnom tetrahidrofuranu (7.0 mL) se hladi na 0°C u atmosferi dušika, čemu se doda n-butillitij (1.53 M otopina u heksanu, 1.3 mL), miješa se na toj temperaturi 20 minuta, a zatim hladi na -78°C. Otopina spiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-3',4-dion (216 mg) u bezvodnom tetrahidrofuranu (3 mL) se doda u reakcijsku smjesu i temperatura se podigne na 0°C. Nakon 20 minuta miješanja, vodeni amonij klorid se doda u tako dobivenu smjesu i nastali sirovi proizvod se ekstrahira etil acetatom. Organski sloj se ispire zasićenom otopinom natrij klorida, potom suši preko bezvodnog Na₂SO₄ i koncentrira. Ostatak se pročisti kromatografijom na stupcu silika gela (heksan/etil acetat=4/1), čime se dobije predmetni spoj (196 mg).

- 30 (3) Priprava 4-hidroksimetilspiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-3'-ona

- Otopina 4-metilenspiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-3-ona (196 mg) u bezvodnom tetrahidrofuranu (5.0 mL) se hladi na 0°C, tome se doda kompleks bor-dimetil sulfid (2M tetrahidrofuranska otopina, 690 µL) i smjesa se miješa na toj temperaturi 1.5 sati, zatim dodatnih 20 minuta zajedno s vodenim 2M natrij hidroksidom (5.0 mL) i vodenim 35 30%-tnim hidroperoksidom (5.0 mL). Reakcijska smjesa se razrijedi vodom, ekstrahira s etil acetatom, ispire zasićenom otopinom natrij klorida, potom suši preko bezvodnog Na₂SO₄ i ispari. Ostatak se pročisti kromatografijom na stupcu silika gela (heksan/etil acetat=2/1), čime se dobije predmetni spoj (190 mg) u obliku diastereomera.

(4) Priprava trans-3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-karboksilne kiseline

- 40 Smjesa 4-hidroksimetilspiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-3'-ona (190 mg), kloroforma (2.0 mL), acetonitrila (2.0 mL) i natrij fosfatnog pufera (pH 6.5, 2.0 mL) se hladi na 0°C, tome se dodaju natrij perjodat (612 mg) i rutenij(III)klorid n-hidrat (10 mg) i smjesa se miješa 30 minuta. Reakcijska smjesa se miješa zajedno s 1N kloridnom kiselinom (2.0 mL) 30 minuta i razdjeli između vode (50 mL) i etil acetata (50 mL). Organski sloj se ispire zasićenom otopinom natrij klorida, suši preko bezvodnog Na₂SO₄ i potom koncentrira. Ostatak se pročisti kromatografijom na 45 stupcu silika gela (kloroform/metanol=100/1), čime se dobije predmetni spoj (98.6 mg).

(5) Priprava trans-N-(4-benzoilfenil)-3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-karboksamida

- 50 Otopini trans-3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-karboksilne kiseline (24.6 mg) u piridinu (500 µL) se dodaju 4-aminobenzofenon (19.8 mg) i 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimid hidroklorid (57.5 mg) i smjesa se miješa na 50°C 2 sata. Reakcijska smjesa se razdjeli između vode i etil acetata. Organski sloj se ispire s vodenim kalij hidrosulfatom, vodenim natrij bikarbonatom i zasićenom otopinom soli, potom suši preko bezvodnog Na₂SO₄ i ispari. Ostatak se kristalizira iz etil acetat-heksana, čime se dobije predmetni spoj (31.2 mg) u obliku bezbojnih kristala (točka 55 tališta 194°C).

Spojevi iz Primjera 48 do 56 se dobiju na sličan način kao u Primjeru 47-(5), zamjenom 4-aminobenzofenona korištenog u Primjeru 47-(5) odgovarajućim tvarima.

Primjer 48

trans-3'-okso-N-(5-fenil-2-pirazinil)spiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-karboksamid
točka tališta 223°C

5 **Primjer 49**

trans-3'-okso-N-(1-fenil-4-imidazolil)spiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-karboksamid
točka tališta 264°C

Primjer 50

10 trans-3'-okso-N-(5-fenil-2-pirimidinil)spiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-karboksamid
točka tališta 184°C

Primjer 51

15 trans-N-[1-(3,5-difluorofenil)-4-imidazolil]-3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-karboksamid
točka tališta 294°C

Primjer 52

20 trans-3'-okso-N-(5-fenil-3-pirazolil)spiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-karboksamid
točka tališta 238°C

Primjer 53

trans-N-[1-(2-fluorofenil)-4-imidazolil]-3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-karboksamid
točka tališta 258°C

25 **Primjer 54**

trans-N-(4-acetil-3-trifluorometilfenil)-3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-karboksamid
točka tališta 274-275°C

Primjer 55

30 trans-3'-okso-N-[1-(3-kinolil)-4-imidazolil]spiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-karboksamid
točka tališta >300°C

Primjer 56

35 trans-N-[1-(3-cijanofenil)-4-imidazolil]-3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-karboksamid
točka tališta 268-270°C

Primjer 57

Priprava trans-N-(4-benzoilfenil)-3-oksospiro[4-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamida

40 (1) Priprava dispiro[4-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan-4',2"-1",3"-dioksolan]-3-ona

Otopina N-metil-2-piridinkarboksamida (9.53 g) u bezvodnom tetrahidrofuranu (400 mL) se hladi do -78°C u atmosferi dušika, tome se doda n-butillitij (1.54M otopina u heksanu, 100 mL) kap po kap. Nakon 1.5 sati miješanja na istoj temperaturi, smjesi se kap po kap doda otopina 1,4-cikloheksandion monoetilen ketala (10.93 g) u bezvodnom tetrahidrofuranu (100 mL). Nakon podizanja temperature na sobnu temperaturu, reakcijska smjesa se razdijeli između vode (300 mL) i etil etera (100 mL). Vodeni sloj se zakiseli s 2N kloridnom kiselinom, miješa 30 minuta, neutralizira s kalij karbonatom i ostavi preko noći. Dobiveni precipitat se prikupi filtriranjem i suši, čime se dobije predmetni spoj (6.84 g).

50 (2) Priprava spiro[4-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-3,4'-diona

Smjesa dispiro[4-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan-4',2"-1",3"-dioksolan]-3-ona (6.8 g), 2N kloridne kiseline (20 mL) i acetona (5 mL) se grije uz refluks tijekom 13 sati. Nakon hlađenja, smjesa se neutralizira s kalij karbonatom i miješa zajedno s izopropil eterom (5 mL) 3 sata. Dobiveni precipitat se prikupi filtriranjem, ispiru vodom i izopropil eterom, te suši, čime se dobije predmetni spoj (3.39 g).

(3) Priprava cis-4'-hidroksispiro[4-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-3-ona

Spiro[4-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-3,4'-dion (5.7 g) se otopi u tetrahidrofuranu (50 mL) i vodi (10 mL) i hladi na 0°C. Otopina se miješa zajedno s natrij borohidridom (993 mg) 20 minuta, zakiseli s 10%-tnom sulfatnom kiselinom, pH se podesi na 7.4 zasićenom vodenom otopinom natrij bikarbonata i ekstrahira kloroform-etanolom i kloroform-tetrahidrofuranom. Organski sloj se suši preko bezvodnog Na₂SO₄ i koncentrira. Ostatak se kristalizira iz etil acetat-izopropil etera, čime se dobije predmetni spoj (2.02 g).

(4) Priprava trans-3-oksospiro[4-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karbonitrila

U otopinu cis-4'-hidroksispiro[4-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-3-ona (2.02 g) u bezvodnom tetrahidrofuranu (60 mL) se doda trietilamin (3.08 mL) i hladi se na 0°C. Metansulfonil klorid (1.3 mL) se doda u smjesu kap po kap i miješa se na istoj temperaturi 1 sat. Reakcijska smjesa se razrijedi vodom i ekstrahira kloroformom. Organski sloj se suši preko bezvodnog Na₂SO₄ i ispari. Ostatak se kristalizira iz etil acetat-izopropil etera, čime se dobije mesilat (2.47 g). Tako dobiveni mesilat se otopi u dimetilformamidu (25 mL) i miješa zajedno s tetraetilamonij cijanidom (3.25 g) na 100°C 3 sata. Nakon hlađenja, reakcijska smjesa se razrijedi vodom i ekstrahira s etil acetatom. Organski sloj se ispire s vodom i zasićenom otopinom soli, suši preko bezvodnog Na₂SO₄ i potom koncentrira. Ostatak se pročisti kromatografijom na stupcu silika gela (heksan/etil acetat=2/3), čime se dobije predmetni spoj (1.0 g).

(5) Priprava trans-3-oksospiro[4-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksilne kiseline

Otopina trans-3-oksospiro[4-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karbonitrila (1.0 g) u 30%-tnoj sulfatnoj kiselini se grije uz refluks tijekom 11 sati. Nakon hlađenja, reakcijska smjesa se razrijedi vodom i pH se podesi na 6 s kalij karbonatom. Dobiveni precipitat se prikupi filtriranjem, ispire vodom i suši na zraku, čime se dobije predmetni spoj (974 mg).

(6) Priprava trans-N-(4-benzoilfenil)-3-oksospiro[4-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamida

U otopinu trans-3-oksospiro[4-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksilne kiseline (66 mg) u piridinu (1 mL) se dodaju 4-aminobenzofenon (52.6 mg) i 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimid hidroklorid (153 mg) i smjesa se miješa na 40°C 2 sata. Reakcijska smjesa se koncentrira i ostatak se razdijeli između vode i etil acetata. Organski sloj se ispire zasićenom otopinom natrij klorida, suši preko bezvodnog Na₂SO₄ i potom koncentrira. Ostatak se kristalizira iz etil acetat-heksana, čime se dobije predmetni spoj (94.4 mg) u obliku bezbojnih kristala (točka tališta 237°C).

Spojevi iz Primjera 58 do 60 se dobiju na sličan način kao u Primjeru 57-(6), zamjenom 4-aminobenzofenona korištenog u Primjeru 57-(6) odgovarajućim tvarima.

Primjer 58

trans-3-okso-N-(5-fenil-2-pirazinil)spiro[4-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid
točka tališta 203°C

Primjer 59

trans-3-okso-N-(3-fenil-5-izoksazolil)spiro[4-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid
točka tališta 217°C

Primjer 60

trans-3-okso-N-(5-fenil-2-pirimidinil)spiro[4-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid
točka tališta 237°C

Primjer 61

Priprava trans-N-(4-benzoilfenil)-3-oksospiro[5-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamida

(1) Priprava dispiro[5-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan-4',2"-1",3"-dioksolan]-3-ona

2,2,6,6-Tetrametilpiperidin (41.1 mL) se otopi u bezvodnom tetrahidrofuranu (400 mL) i hladi na -50°C, pa se uzastopno dodaju n-butillitij (1.50 M otopina u heksanu, 217 mL) i nikotinska kiselina (10.0 g). Nakon 1 sat miješanja na -50°C, dodaje se otopina 1,4-cikloheksandion monoetilen ketala (13.9 g) u bezvodnom tetrahidrofuranu (25 mL) i zatim se smjesa miješa na -50°C 1 sat. Nakon podizanja vrijednosti temperature na sobnu temperaturu, reakcijska smjesa se ulije u vodu (800 mL) i ekstrahira heksan-eterom (1:1, 500 mL). Vodenom sloju se pH podesi na 3 pomoću

6N kloridne kiseline i miješa se na sobnoj temperaturi 2 sata. Dobiveni precipitat se prikupi filtriranjem i ispire vodom. Tako dobivena kruta tvar se otopi u kloroformu (300 mL), ispire zasićenom vodenom otopinom natrij bikarbonata (150 mL), suši i potom koncentrira. Ostatak se ponovno kristalizira iz etil acetat-heksana, čime se dobije predmetni spoj (4.29 g).

(2) Priprava spiro[5-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-3,4'-diona

Dispiro[5-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan-4',2''-1'',3''-dioksolan]-3-on (4.29 g) i p-toluensulfonska kiselina, monohidrat (3.74 g) se otope u acetonu (80 mL) i vodi (8 mL) i otopina se grije u refluksu 3 sata. Nakon hlađenja, aceton se ispari i kloroform (100 mL) se doda u ostatak. Smjesa se ispire zasićenom vodenom otopinom natrij bikarbonata (50 mL x 2), suši preko bezvodnog Na₂SO₄, a zatim ispari. Dobiveni kristali se ponovno kristaliziraju iz etil acetat-heksana, čime se dobije predmetni spoj (2.68 g).

(3) Priprava cis-4'-hidroksispiro[5-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-3-ona

Suspencija spiro[5-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-3,4'-diona (167 mg) u tetrahidrofuran-vodi (10:1, 4 mL) se hladi na 0°C i miješa zajedno s natrij borohidridom (32 mg) na 0°C 30 minuta. Reakcijska smjesa se ulije u vodu (5 mL), miješa na sobnoj temperaturi 30 minuta i potom ekstrahira kloroformom (20mL x 3). Ekstrakt se suši preko bezvodnog Na₂SO₄ i koncentrira. Ostatak se ponovno kristalizira iz etil acetat-heksana, čime se dobije predmetni spoj (77.7 mg).

(4) Priprava trans-3-oksospiro[5-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karbonitrila

Otopina cis-4'-hidroksispiro[5-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-3-ona (1.31 g) i trietilamina (1.17 mL) u bezvodnom tetrahidrofuranu (20 mL) se hladi na 0°C i miješa zajedno s metansulfonil kloridom (0.555 mL) na 0°C tijekom jednog sata. Reakcijska smjesa se ulije u vodu (50 mL), ekstrahira s etil acetatom (100 mL x 2), suši preko bezvodnog Na₂SO₄ i koncentrira, čime se dobije sirovi mesilat (1.87 g). Mesilat se otopi u bezvodnom dimetilformamidu (30 mL) i miješa zajedno s trietilamonij cijanidom (2.98 g) na 100°C, 5 sati. Reakcijska smjesa se ulije u vodu (100 mL) i ekstrahira eterom (150mL x 3) i eter-etil acetatom (2:1, 200 mL). Pomiješani ekstrakti se suše preko bezvodnog Na₂SO₄ i koncentriraju. Dobiveni uljni ostatak se pročisti kromatografijom na stupcu silika gela (heksan/etil acetat/metanol=2/1/0 do 1/1/0 do 30/30/1) i dobivena kruta tvar se ponovno kristalizira iz etil acetat-heksana, čime se dobije predmetni spoj (631 mg).

(5) Priprava trans-3-oksospiro[5-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksilne kiseline

Smjesa trans-3-oksospiro[5-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karbonitrila (100 mg), vode (0.7 mL) i koncentrirane sulfatne kiseline (0.3 mL) se drži u refluksu 11 sati. Reakcijska smjesa se hladi na sobnu temperaturu i pH joj se podesi na 4 s vodenim 4N natrij hidroksidom. Dobiveni precipitat se prikupi filtriranjem, ispire uzastopno vodom, etanolom i diizopropil eterom i potom suši, čime se dobije predmetni spoj (78 mg).

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 1.63-1.87 (2H, m), 1.88-2.20 (6H, m), 2.70 (1H, m), 7.76 (1H, dd, J=5.2, 1.1Hz), 8.86 (1H, d, J=5.2Hz), 9.06 (1H, d, J=1.1 Hz).

(6) Priprava trans-N-(4-benzoilfenil)-3-oksospiro[5-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamida

Otopina trans-3-oksospiro[5-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksilne kiseline (20 mg) i 4-aminobenzofenona (16 mg) u bezvodnom piridinu (0.5 mL) se miješa zajedno s 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimid hidrokloridom (20 mg) na 60°C 2 sata. Reakcijska smjesa se ulije u vodu (10 mL) i ekstrahira s etil acetatom (30 mL x 2). Pomiješani organski slojevi se suše preko bezvodnog Na₂SO₄ i koncentriraju. Dobiveni uljni ostatak se pročisti kromatografijom na stupcu silika gela (heksan/etil acetat =1/1 do 1/2) i dobivena kruta tvar se ponovno kristalizira iz etil acetat-heksana, čime se dobije predmetni spoj (10 mg) u obliku bezbojnih kristala (točka tališta 256-257°C).

Primjer 62

Priprava trans-N-(4-benzoilfenil)-3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamida

(1) Priprava dispiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan-4',2''-1'',3''-dioksolan]-3-ona

2,2,6,6-Tetrametilpiperidin (50 mL) se otopi u bezvodnom tetrahidrofuranu (500 mL) i otopina se hladi do -50°C, pa se u nju uzastopno dodaju n-butillitij (1.50 M otopina u heksanu, 270.7 mL) i izonikotinska kiselina (12.5 g). Reakcijska smjesa se miješa na -50°C 10 minuta i temperatura se podigne na 25°C tijekom 30 minuta. Reakcijska smjesa se dalje

miješa na 25°C 10 minuta, a zatim hladi na -65°C. Doda se 1,4-cikloheksandion monoetilen ketal (19 g) i reakcijska smjesa se miješa na -65°C 10 minuta. Temperatura reakcijske smjese se podigne na -15°C tijekom sat vremena, potom na 0°C tijekom 30 minuta. Zatim se smjesa ulije u vodu (300 mL), i iz nje se izdvoji vodeni sloj. Organski sloj se ekstrahira s vodenim 2N natrij hidroksidom. Pomiješanim vodenim slojevima se pH podesi na 3 pomoću koncentrirane kloridne kiseline i ekstrahiraju se s etil acetatom (500 mL). Organski sloj se ispire zasićenim vodenim natrij bikarbonatom (200 mL) i zasićenom otopinom soli, potom se suši preko bezvodnog MgSO₄ i koncentrira. Ostatak se pročisti kromatografijom na stupcu silika gela (heksan/etil acetat = 1/0 do 4/1 do 3/2) i ponovno kristalizira iz etil acetat-heksana, čime se dobije predmetni spoj (7.20 g).

(2) Priprava spiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-3,4'-diona

Dispiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan- 4',2"-1",3"-dioksolan]-3-on (7.20 g) i p-toluensulfonska kiselina monohidrat (5.80 g) se otope u acetonu (150 mL) i vodi (15 mL) i otopina se grije u refluksu 5.5 sati. Nakon hlađenja, aceton se ispari i ostatak se ekstrahira s etil acetatom (100mL x 3). Pomiješani organski slojevi se ispiru zasićenom otopinom natrij klorida (50 mL), suše preko bezvodnog MgSO₄, a zatim ispare. Dobiveni kristali se ponovno kristaliziraju iz etil acetat-diizopropil etera, čime se dobije predmetni spoj (1.96 g).

(3) Priprava cis-4'-hidroksispiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-3-ona

Otopina spiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-3,4'-diona (1.0 g) u etanolu (100 mL) se hladi na 0°C i miješa zajedno s natrij borohidridom (174 mg) na 0°C tijekom 1 sat. Reakcijskoj smjesi se pH podesi na 4 pomoću 10%-tne sulfatne kiseline, pa se zaluzi pomoću zasićenog vodenog natrij bikarbonata i zatim ekstrahira kloroformom (200 mL x 2). Ekstrakt se suši preko bezvodnog MgSO₄ i koncentrira. Ostatak se ponovno kristalizira iz etil acetat-heksana, čime se dobije predmetni spoj (954.5 mg).

(4) Priprava trans-3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karbonitrila

Otopina cis-4'-hidroksispiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-3-ona (954 mg) i trietilamina (0.91 mL) u dimetilformamidu (10 mL) se hladi na 0°C i miješa zajedno s metansulfonil kloridom (0.40 mL) na 0°C tijekom 1 sat. Reakcijska smjesa se razrijedi s etil acetatom (100 mL), ispire s vodenim zasićenim natrij bikarbonatom (50mL x 2) i zasićenom otopinom soli (50 mL), potom suši preko bezvodnog MgSO₄ i koncentrira. Ostatak se ponovno kristalizira iz etil acetat-diizopropil etera, čime se dobije mesilat (995 mg). Ovaj mesilat se otopi u bezvodnom dimetilformamidu (30 mL) i miješa zajedno s trietilamonij cijanidom (1.57 g) na 100°C 1.5 sat. Reakcijska smjesa se razrijedi s etil acetatom (200 mL) i uzastopno ispire vodom (200 mL), vodenim zasićenim natrij bikarbonatom (200 mL) i zasićenom otopinom soli (100 mL). Organski sloj se suši preko bezvodnog MgSO₄ i koncentrira. Ostatak se ponovno kristalizira iz etil acetat-diizopropil etera, čime se dobije predmetni spoj (447 mg).

(5) Priprava trans-3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksilne kiseline

Smjesa trans-3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karbonitrila (445 mg), vode (3.5 mL) i koncentrirane sulfatne kiseline (1.5 mL) se drži u refluksu 6 sati. Reakcijska smjesa se hladi na sobnu temperaturu i pH joj se podesi na 8 pomoću vodenog 5N natrij hidroksida, zatim na 4 pomoću koncentrirane kloridne kiseline. Dobiveni kristali se prikupe filtriranjem, ispiru vodom i suše, čime se dobije predmetni spoj (416 mg) u obliku bezbojnih kristala (točka tališta 222-223°C).

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 1.7-2.2 (6H, m), 2.65-2.75 (1H, m), 7.83 (1H, dd, J=1.2Hz, 4.9Hz), 8.86 (1H, d, J=4.9Hz), 9.05 (1H, d, J=1.2 Hz), 12.3 (1H, brs).

(6) Priprava trans-N-(4-benzoilfenil)-3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamida

Otopina trans-3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksilne kiseline (50 mg) i 4-aminobenzofenona (51.6 mg) u bezvodnom piridinu (1 mL) se miješa zajedno s 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimid hidrokloridom (48.7 mg) na 60°C, 2 sata. Reakcijska smjesa se razrijedi etil acetatom (20 mL) i uzastopno ispire vodom (20 mL), 10%-tnom vodenom otopinom limunske kiseline (20mL x 2), vodenim zasićenim natrij bikarbonatom i zasićenom otopinom soli. Organski sloj se suši preko bezvodnog MgSO₄ i koncentrira. Dobiveni uljni ostatak se pročisti kromatografijom na stupcu silika gela (heksan/etil acetat = 3/2 do 1/4) i dobivena kruta tvar se ponovno kristalizira iz etil acetat-heksana, čime se dobije predmetni spoj (62.7 mg) u obliku bezbojnih kristala (točka tališta 147-149°C).

Primjer 63Priprava N-[5-(4-hidroksifenil)-2-pirazinil]-3-oksospiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamida

(1) Priprava 2-amino-5-(4-hidroksifenil)pirazina

U otopinu 2-amino-5-bromopirazina (366 mg) u dimetoksietanu (20 mL) se doda 4-hidroksifenilborna kiselina (320 mL), 1.5 N vodena otopina natrij karbonata (2.5 mL) i tetrakis(trifenilfosfin)paladij(0) (54 mg). Smjesa se miješa na 80°C 3 sata. Reakcijskoj smjesi se doda voda (20 mL) i sve skupa se ekstrahira s etil acetatom (50 mL x 3). Ekstrakt se ispire zasićenom otopinom natrij klorida, potom suši preko bezvodnog Na₂SO₄. Uklanjanjem otapala dobije se kristalni ostatak, koji se ispire dietil eterom (10 mL), čime se dobije predmetni spoj (305 mg).

(2) Priprava fenil N-[5-(4-hidroksifenil)-2-pirazinil]karbamata

U otopinu 2-amino-5-(4-hidroksifenil)pirazina (283 mg) u piridinu (20 mL) se doda uz hlađenje ledom fenil kloroformat (199 µL) i smjesa se miješa 1 sat. Reakcijska smjesa se ulije u vodu (30 mL) i ekstrahira s etil acetatom (20 mL x 3). Organski sloj se ispire zasićenom otopinom natrij klorida i potom suši preko bezvodnog Na₂SO₄. Koncentriranje otapala daje kristalni ostatak, koji se ispire s dietil eterom (10 mL), čime se dobije predmetni spoj (314 mg).

(3) Priprava N-[5-(4-hidroksifenil)-2-pirazinil]-3-oksospiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamida

Smjesa spiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-3-on hidroklorida (96 mg), fenil N-5-[(4-hidroksifenil)-2-pirazinil]karbamata (128 mg) i trietilamina (279 µL) u kloroformu (5 mL) se miješa na 80°C 2 sata.

Reakcijska smjesa se ulije u vodu i ekstrahira kloroformom (20 mL). Organski sloj se ispire zasićenom otopinom natrij klorida (20 mL) i potom suši preko bezvodnog Na₂SO₄.

Koncentriranje otapala daje ostatak, koji se pročisti kromatografijom na stupcu silika gela (heksan/etil acetat=4/1 do 1/2), nakon čega slijedi ponovna kristalizacija iz etil eter-heksana, čime se dobije predmetni spoj (114 mg) u obliku bezbojnih kristala (točka tališta 263-265°C).

Primjer 64Priprava N-[5-(3-hidroksifenil)-2-pirazinil]-3-oksospiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamida

(1) Priprava 2-amino-5-(3-metoksifenil)pirazina

U otopinu 2-amino-5-bromopirazina (642 mg) u dimetoksietanu (40 mL) se doda 3-metoksifenilborna kiselina (560 mg), 1.5N vodena otopina natrij karbonata (4 mL) i tetrakis(trifenilfosfin)paladija (0) (86 mg). Smjesa se miješa na 80°C 6 sati. Reakcijskoj smjesi se doda voda (20 mL) i sve skupa se ekstrahira s etil acetatom (50 mL x 3). Ekstrakt se ispire zasićenom otopinom natrij klorida i potom suši preko bezvodnog Na₂SO₄. Koncentriranje otapala daje kristalni ostatak, koji se ispire s etil eterom (10 mL), čime se dobije predmetni spoj (760 mg).

(2) Priprava 2-amino-5-(3-hidroksifenil)pirazina

2-amino-5-(3-metoksifenil)pirazin (566 mg) se otopi u metilen kloridu (10 mL). U ovu smjesu se uz hlađenje ledom doda bor tribromid (530 µL) i sve skupa se miješa na sobnoj temperaturi 14 sati. Reakcijskoj smjesi se doda 1N vodeni natrij hidroksid. Sve skupa se ekstrahira etil acetatom (30 mL x 2). Organski sloj se ispire zasićenom otopinom natrij klorida i potom suši preko bezvodnog Na₂SO₄. Koncentriranje otapala daje predmetni spoj (94 mg) u obliku žute krute tvari.

(3) Priprava fenil N-[5-(3-hidroksifenil)-2-pirazinil]karbamata

U otopinu 2-amino-5-(3-hidroksifenil)pirazina (89 mg) u piridinu (10 mL) se doda, uz hlađenje ledom, fenil kloroformat (63 µL). Smjesa se miješa 1 sat, a zatim ulije u vodu (30 mL) i ekstrahira s etil acetatom (20 mL x 3). Ekstrakt se ispire zasićenom otopinom natrij klorida i potom suši preko bezvodnog Na₂SO₄. Koncentriranje otapala daje kristalni ostatak koji se ispire s etil eterom (10 mL), čime se dobije predmetni spoj (51 mg).

(4) Priprava N-[5-(3-hidroksifenil)-2-pirazinil]-3-oksospiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamida

Smjesa spiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-3-on hidroklorida (40 mg), fenil N-[5-(3-hidroksifenil)-2-pirazinil]karbamata (51 mg) i trietilamina (119 µL) u kloroformu (5 mL) se miješa na 80°C 2 sata. Reakcijska smjesa se ulije u vodu i ekstrahira kloroformom (20 mL). Organski sloj se ispire zasićenom otopinom natrij klorida (20 mL) i potom suši preko bezvodnog Na₂SO₄. Koncentriranje otapala daje ostatak, koji se pročisti kromatografijom na stupcu silika gela (heksan/etil acetat=4/1 do 1/2), nakon čega slijedi ponovno kristaliziranje iz etil eter-heksana, čime se dobije predmetni spoj (24 mg) u obliku bezbojnih kristala (točka tališta 257-259°C).

Primjer 65Priprava 4-fluoro-3-okso-N-(5-fenil-2-pirimidinil)spiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamida

Smjesa 4-fluorospiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-3-on hidroklorida (150 mg), fenil N-(5-fenil-2-pirimidinil)karbamata (170 mg) i trietilamina (0.24 mL) u kloroformu (2 mL) se miješa na 60°C 3 sata. Koncentriranje reakcijske smjese daje ostatak, koji se pročisti kromatografijom na stupcu silika gela (heksan/etil acetat/metanol=1/1/0~8/8/1~6/6/1) nakon čega slijedi rekristalizacija iz etil acetat-heksana, čime se dobije predmetni spoj (190 mg) u obliku bezbojnih kristala (točka tališta 247-249°C).

Primjer 66Priprava 7-fluoro-3-okso-N-(5-fenil-2-pirimidinil)spiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamida

Smjesa 7-fluorospiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-3-on hidroklorida (150 mg), fenil N-(5-fenil-2-pirimidinil)karbamata (170 mg) i trietilamina (0.24 mL) u kloroformu (2 mL) se miješa na 60°C 2 sata. Reakcijska smjesa se razrijedi s etil acetatom. Sve skupa se ispire s 10%-tnom vodenom otopinom limunske kiseline, zasićenim vodenim natrij bikarbonatom i zasićenom otopinom soli i potom suši preko bezvodnog Na₂SO₄. Koncentriranje reakcijske smjese daje ostatak, koji se ponovno kristalizira iz etil acetata, čime se dobije predmetni spoj (202 mg) u obliku bezbojnih kristala (točka tališta 244-246°C).

Primjer 67Priprava 6-etil-3-okso-N-(5-fenil-2-pirazinil)spiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamida

(1) Priprava 2-(4-etilfenil)-4,4-dimetil-2-oksazolina

U otopinu 4-etilbenzojeve kiseline (3.80 g) u bezvodnom acetonitrilu (100 mL) se doda, u atmosferi dušika, trifenilfosfin (20 g), 2-amino-2-metil-1-propanol (2.74 mL) i trietilamin (28.2 mL). Smjesa se hladi u ledenoj kupelji i potom se doda tetraklorometan (5.36 mL). Reakcijska smjesa se ostavi stajati na sobnoj temperaturi i miješa 18 sati. Reakcijskoj smjesi se doda etil acetat i heksan i precipitat se ukloni filtriranjem. Koncentriranje filtrata daje ostatak, koji se pročisti kromatografijom na stupcu silika gela (heksan/etil acetat=9/1/ do 6/1), čime se dobije predmetni spoj (1.15 g).

(2) Priprava 1'-benzil-6-etilspiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-3-on hidroklorida

U atmosferi dušika, otopina 2-(4-etilfenil)-4,4-dimetil-2-oksazolina (1.15 g) u bezvodnom tetrahidrofuranu (100 mL) se hladi na -78°C. Ovoj otopini se doda 1.5 M otopina butil litij heksana (4.53 mL). Nakon 1 sat miješanja, 1-benzil-4-piperidon (1.05 mL) se doda kap po kap. Potom se reakcijska temperatura podigne na razinu sobne temperature, 2N kloridna kiselina se doda u reakcijsku smjesu radi zakiseljavanja. Sve skupa se drži u refluksu 2 sata. Nakon hlađenja, vodena otopina natrij hidroksida se doda radi zaluživanja smjese. Smjesa se ekstrahira etil eterom. Organski sloj se ispire zasićenom otopinom natrij klorida i potom suši preko bezvodnog Na₂SO₄. Koncentriranje organskog otapala daje ostatak, koji se pročisti kromatografijom na stupcu silika gela (heksan/etil acetat=3/2), čime se dobije predmetni spoj (409 mg).

(3) Priprava 6-etilspiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-3-on hidroklorida

1'-benzil-6-etilspiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-3-on hidroklorid (400 mg) se otopi u metanolu (10 mL) i doda se 10%-tni paladij ugljik. Smjesa se miješa u atmosferi vodika 1.5 sat. Nakon uklanjanja paladij ugljika filtriranjem, filtrat se koncentrira, čime se dobije ostatak, koji se izloži kristaliziranju s metanol-etil eterom, čime se dobije predmetni spoj (222 mg).

(4) Priprava 6-etil-3-okso-N-(5-fenil-2-pirazinil)spiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamida

U suspenziju 6-etilspiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-3-on hidroklorida (53 mg) i fenil N-(5-fenil-2-pirazinil)karbamata (58 mg) u dimetil sulfoksidu (1 mL) se doda 10 M natrij hidroksid, vodena otopina (0.02 mL).

Smjesa se energično miješa 5 minuta, a zatim razdijeli između vode i etil acetata. Organski sloj se izdvoji, ispire zasićenom otopinom soli i potom suši preko bezvodnog Na₂SO₄. Koncentriranje organskog otapala daje ostatak, koji se kristalizira iz etil acetata, čime se dobije predmetni spoj (46 mg) u obliku kristala (točka tališta 176-178°C).

Primjer 685 Priprava 6-hidroksi-3-okso-N-(5-fenil-2-pirazinil)spiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamida

(1) Priprava 2-(4-metoksifenil)-4,4-dimetil-2-oksazolina

10 U otopinu 2-amino-2-metil-1-propanola (14.4 g) i trietilamina (23 mL) u suhom THF (200 mL) se doda kap po kap, uz hlađenje ledom, otopina 4-metoksibenzoil klorida (25 g) u sušenom THF (20 mL). Smjesa se miješa na sobnoj temperaturi tijekom 1 sat i zatim se doda voda (200 mL). Reakcijska smjesa se ekstrahira s etil acetatom (100 mL) dva puta. Organski sloj se ispire zasićenom otopinom natrij klorida i potom suši preko bezvodnog Na₂SO₄. Koncentriranje organskog otapala daje predmetni spoj (29.5 g) u obliku bijele krute tvari. Tionil klorid (25 mL) se doda u gornji bijeli kruti spoj i reakcija se provodi na sobnoj temperaturi sat vremena. Reakcijska smjesa se zaluži dodavanjem 5N natrij hidroksida, vodene otopine, i ekstrahira dva puta s etil acetatom (100 mL). Pomiješani organski sloj se ispire sa zasićenim natrij kloridom, vodenom otopinom, i suši s bezvodnim natrij sulfatom. Otapalo se ispari, čime se dobije gore navedeni spoj (22 g) u obliku bezbojnog ulja.

(2) Priprava 1'-benzil-6-metoksispiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-3-ona

20 U atmosferi dušika, u otopinu 2-(4-metoksifenil)-4,4-dimetil-2-oksazolina (7.9 g) u bezvodnom toluenu (100 mL) se doda kap po kap, uz hlađenje ledom, 1.5M otopina butil litij heksana (28 mL). Nakon miješanja 3 sata na istoj temperaturi, 1-benzil-4-piperidon (8 g) u bezvodnom toluenu (20 mL) se doda kap po kap. Potom se reakcijska smjesa miješa na sobnoj temperaturi 14 sati, pa se doda zasićeni amonij klorid, vodena otopina (50 mL). Smjesa se ekstrahira s etil acetatom (100 mL) dva puta. Organski sloj se ispire zasićenom otopinom natrij klorida i potom suši preko bezvodnog Na₂SO₄. Koncentriranje organskog otapala daje spoj (8.3 g) u obliku bijele krute tvari. Ovaj spoj se otopi u metanolu (50 mL) i doda se koncentrirana sulfatna kiselina (4 mL). Smjesa se miješa na sobnoj temperaturi 1 sat. Reakcijskoj smjesi se doda 1N natrij hidroksid, vodena otopina, čime se reakcijska smjesa zaluži. Smjesa se ekstrahira etil acetatom (100 mL) dva puta. Organski sloj se ispire zasićenom otopinom natrij klorida i potom suši preko bezvodnog Na₂SO₄. Koncentriranje organskog otapala daje predmetni spoj (6.6 g) u obliku žute krute tvari.

(3) Priprava 6-hidroksispiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-3-on hidroklorida

35 1'-benzil-6-metoksispiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-3-on (1.8 g) se otopi u metilen kloridu (20 mL). Ovoj otopini se doda, uz hlađenje vodom, bor tribromid (1.3 mL). Nakon miješanja reakcijske smjese na sobnoj temperaturi tijekom 14 sati, doda se 1N natrij hidroksid, vodena otopina. Smjesa se ekstrahira s etil acetatom (30 mL) dva puta. Organski sloj se ispire zasićenom otopinom natrij klorida i potom suši preko bezvodnog Na₂SO₄. Koncentriranje organskog otapala daje spoj (1.2 g) u obliku žute krute tvari, koja se otopi u metanolu (30 mL). Ovoj otopini se doda 4N klorovodik-etil acetat (5 mL), 20%-tni paladij hidroksid-ugljik (300 mg). Smjesa se miješa u atmosferi vodika tijekom 14 sati. Nakon uklanjanja katalizatora filtriranjem, filtrat se koncentrira, čime se dobije predmetni spoj (891 mg) u obliku bijele krute tvari.

(4) Priprava 6-hidroksi-3-okso-N-(5-fenil-2-pirazinil)spiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamida

45 Smjesa 6-hidroksispiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-3-on hidroklorida (51 mg), fenil N-(5-fenil-2-pirazinil)karbamata (58 mg) i trietilamina (119 µL) u kloroformu (5 mL) se miješa na 80°C 2 sata. Reakcijska smjesa se ulije u vodu P i potom ekstrahira kloroformom (20 mL). Organski sloj se ispire zasićenom otopinom natrij klorida (20 mL) i potom suši preko bezvodnog Na₂SO₄. Koncentriranje organskog otapala daje ostatak, koji se pročisti kromatografijom na stupcu silika gela (heksan/etil acetat=4/1 do 1/2), potom ponovnim kristaliziranjem iz etil eter-heksana, čime se dobije predmetni spoj (29 mg) u obliku bezbojnih kristala (točka tališta 206-208°C).

Spojevi iz Primjera 69 do Primjera 79 se pripreve istim postupkom za pripravu kao u Primjeru 61, uporabom odgovarajuće početne tvari umjesto 4-aminobenzofenona korištenog u Primjeru 61.

Primjer 69

55 trans-3-okso-N-(5-fenil-2-pirimidinil)spiro[5-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid
točka tališta 215-217°C

Primjer 70

60 trans-N-[5-(3-fluorofenil)-2-pirimidinil]-3-oksospiro[5-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid

točka tališta 205-207°C

Primjer 71

trans-N-[5-(2-fluorofenil)-2-pirimidinil]-3-oksospiro[5-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid

5 točka tališta 226-228°C

Lom praškastih X-zraka

2θ (stupnjevi)	intenzitet (cps)
11.14	970
14.62	1418
15.02	570
15.12	920
15.56	895
16.22	475
17.10	1873
19.22	1698
20.06	3202
20.54	542
20.78	1013
21.00	1063
21.78	2405
23.24	5557
24.12	555
24.90	888
25.98	487
26.30	500
27.52	2765
28.22	690
28.56	553
28.82	647
29.04	423
29.70	653
30.54	1102
32.84	362
36.46	408

Gore prikazani podaci o analizi loma praškastih x-zraka mjereni su u istim uvjetima kao u Primjeru 32.

10

Primjer 72

trans-3-okso-N-(4-fenil-2-oksazolil)spiro[5-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid

točka tališta 273-275°C

15 **Primjer 73**

trans-N-[5-(2-metilfenil)-2-pirimidinil]-3-oksospiro[5-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid

točka tališta 213-215°C

Primjer 74

20 trans-N-[5-(3-metilfenil)-2-pirimidinil]-3-oksospiro[5-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid

točka tališta 145-147°C

Primjer 75

trans-N-[5-(3-fluorometoksifenil)-2-pirimidinil]-3-oksospiro[5-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid

25 točka tališta 157-159°C

Primjer 76

trans-N-[5-(3-fluorometilfenil)-2-pirimidinil]-3-oksospiro[5-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid

točka tališta 153-155°C

30

Primjer 77

trans-N-[5-(3-fluoro-5-metoksifenil)-2-pirimidinil]-3-oksospiro[5-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid

točka tališta 218-220°C

Primjer 78

trans-N-[5-(2-fluoro-5-metilfenil)-2-pirimidinil]-3-oksospiro[5-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid

točka tališta 151-153°C

Primjer 79

trans-N-[4-(3-fluorometoksifenil)-2-oksazolil]-3-oksospiro[5-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid

točka tališta 214-217°C

Primjer 80

Priprava trans-N-[5-(3-hidroksimetilfenil)-2-pirimidinil]-3-oksospiro[5-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamida

U otopinu 2-kloro-1,3-dimetilimidazolij klorida (6.13 mg) u kloroformu (10 mL) se doda piridin (0.489 mL), trans-3-oksospiro[5-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksilna kiselina (300 mg) i 2-amino-5-bromopirimidin (211 mg). Smjesa se miješa na sobnoj temperaturi preko noći. Reakcijska smjesa se razrijedi s etil acetatom.

Sve skupa se ispire s 10%-tnom vodenom otopinom limunske kiseline, zasićenom vodenom otopinom natrij bikarbonata, zasićenom otopinom soli i potom suši preko bezvodnog Na₂SO₄. Koncentriranje organskog otapala daje ostatak, koji se pročisti kromatografijom na stupcu silika gela (heksan/etil acetat=1/1 do 1/3 do 1/4 do 1/5), nakon čega slijedi kristaliziranje iz etil acetata, čime se dobije željeni amid (210 mg). Ovaj amid se suspendira u etilenglikol dimetil eteru (3.5 mL) i vodi (0.5 mL), pa se doda 3-hidroksimetilfenilborna kiselina (95 mg), 2M vodena otopina natrij karbonata (0.31 mL) i tetrakstrifenilfosfinpaladij (30 mg).

Smjesa se drži u refluksu tijekom 2 sata i potom razrijedi vodom. Sve skupa se ekstrahira s etil acetatom i potom suši preko bezvodnog Na₂SO₄. Koncentriranje organskog otapala daje ostatak, koji se pročisti kromatografijom na stupcu silika gela (etil acetat/metanol=1/0 do 30/1 do 20/1 do 15/1), čime se dobije predmetni spoj (151 mg) u obliku svijetložutih kristala (točka tališta 207-209°C).

Primjer 81

Priprava trans-N-[5-(3-hidroksifenil)-2-pirimidinil]-3-oksospiro[5-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamida

U otopinu 2-kloro-1,3-dimetilimidazolij klorida (622 mg) u kloroformu (7 mL) se doda piridin (0.50 mL), trans-3-oksospiro[5-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksilna kiselina (303 mg) i 2-amino-5-(3-benziloksifenil)pirimidin (340 mg). Smjesa se miješa na sobnoj temperaturi preko noći. Reakcijska smjesa se razrijedi s etil acetatom. Sve skupa se ispire s 10%-tnom vodenom otopinom limunske kiseline, zasićenom vodenom otopinom natrij bikarbonata, zasićenom otopinom soli i potom suši preko bezvodnog Na₂SO₄. Koncentriranje organskog otapala daje ostatak, koji se pročisti kromatografijom na stupcu silika gela (heksan/etil acetat=1/1 do 1/2 do 1/4 do 1/5 do 1/6), potom slijedi kristaliziranje iz etil acetata, čime se dobije željeni amid (210 mg). Ovaj amid se otopi u metanolu (5 mL) i tetrahidrofuranu (5 mL) i doda se 10%-tni paladij-ugljik (120 mg). Smjesa se miješa na sobnoj temperaturi u atmosferi vodika preko noći. Katalizator se ukloni filtriranjem. Filtrat se koncentrira, čime se dobije ostatak, koji se pročisti kromatografijom na stupcu silika gela (kloroform/metanol=50/1 do 30/1), čime se dobije kruti spoj. Kruti spoj se ispire s etanolom i potom ponovno kristalizira iz etil acetata, čime se dobije predmetni spoj (95 mg) u obliku svijetložutih kristala (točka tališta 260-262°C).

Spojevi iz Primjera 82 do Primjera 89 se pripreve istim postupkom za pripravu kao u Primjeru 62, uporabom odgovarajuće početne tvari umjesto 4-aminobenzofenona korištenog u Primjeru 62.

Primjer 82

trans-3-okso-N-(5-fenil-2-pirimidinil)spiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid

točka tališta 189-191°C

Primjer 83

trans-N-[5-(3-fluorometilfenil)-2-pirimidinil]-3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid

točka tališta 199-200°C

Primjer 84

trans-N-[5-(3-fluorometoksifenil)-2-pirimidinil]-3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid
točka tališta 198-200°C

Primjer 85

trans-3-okso-N-(6-fenil-1,2,4-triazin-3-il)spiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid
točka tališta 272-275°C

Primjer 86

trans-N-[5-(2-difluorometoksifenil)-3-pirazolil]-3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid
točka tališta 239-240°C

Primjer 87

trans-N-[5-(3-difluorometoksifenil)-3-pirazolil]-3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid
točka tališta 183-185°C

Primjer 88

trans-N-[5-(3-fluorofenil)-3-pirazolil]-3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid
točka tališta 182-184°C

Primjer 89

trans-N-[5-(4-fluorofenil)-3-pirazolil]-3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid
točka tališta 228-229°C

Primjer 90

Priprava trans-N-(4-benzoilfenil)-3-oksospiro[7-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamida

(1) Priprava 3-cijano-2-hidroksipiridina

U malonaldehid bisdimetilacetal (16.4 g) se doda 0.5 N kloridne kiseline (40 mL). Smjesa se miješa na 50°C 20 minuta i potom hladi na sobnu temperaturu. Reakcijskoj smjesi se doda trietilamin (16 mL), a nakon njega 2-cijanoacetoamid (9 g). Sve skupa se miješa na sobnoj temperaturi 30 minuta i dalje se grije na 60°C 90 minuta, pa na 100°C 2 sata. Nakon hlađenja, reakcijska smjesa se koncentrira, čime se dobije ostatak, koji se ponovno kristalizira iz etanol-etil etera, čime se dobije predmetni spoj (7.49 g).

(2) Priprava 2-bromo-3-cijanopiridina

Tetrabutilamonij bromid (35.4 g) i difosfor pentaoksid (15.58 g) se suspendiraju u toluenu (100 mL). Nakon miješanja smjese na 70°C 30 minuta, u nju se doda 3-cijano-2-hidroksipiridin (6.59 g). Smjesa se drži u refluksu 4 sata. Reakcijska smjesa se ulije u ledenu vodu (200 g) i ekstrahira s etil acetatom (200 mL x 2). Organski sloj se suši preko bezvodnog Na₂SO₄. Koncentriranje otapala daje uljni ostatak, koji se pročisti kromatografijom na stupcu silika gela (heksan/etil acetat=4/1 do 3/1), čime se dobije kruti spoj. Kruti spoj se ponovno kristalizira iz etil acetat-heksana, čime se dobije predmetni spoj (5.16 g).

(3) Priprava spiro[7-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-3,4'-diona

2-bromo-3-cijanopiridin (2.96 g) i 1,4-cikloheksandion monoetilenketal (3.47 g) se otope u bezvodnom tetrahidrofuranu (38 mL). Nakon hlađenja na -78°C, doda se n-butil litij (1.5 M heksanska otopina, 12.64 mL) i smjesa se miješa na -78°C 30 minuta. Reakcijska temperatura se podigne do sobne temperature. Reakcijska smjesa se ulije u vodu (40 mL) i ekstrahira s etil acetatom (100 mL x 3). Organski sloj se suši preko bezvodnog MgSO₄. Koncentriranje otapala daje ostatak, koji se ponovno kristalizira iz etil eter-heksana, čime se dobije iminoeterski spoj (2.93 g). Ovaj spoj se otopi u acetonu (5 mL) i 2N kloridnoj kiselini (30 mL). Otopina se drži u refluksu 2 sata. Nakon hlađenja, vodena otopina 2N natrij hidroksida se doda u reakcijsku smjesu da se pH podesi na 4. Sve skupa se ekstrahira s etil acetatom (100 mL x 3). Organski sloj se suši preko bezvodnog MgSO₄. Koncentriranje otapala daje ostatak, koji se ponovno kristalizira iz eter-heksana, čime se dobije predmetni spoj (1.07 g).

(4) Priprava cis-4'-hidroksispiro[7-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-3-ona

Spiro[7-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-3,4'-dion (1.6 g) se suspendira u tetrahidrofuranu (37 mL). Nakon hlađenja na 0°C, litij terc-butoksialuminij hidrid (1.0 M tetrahidrofuranska otopina, 9.58 mL) se doda kap po kap u smjesu. Nakon 90 minuta miješanja smjese na 0°C, doda se 1N kloridna kiselina da bi se pH podesio na 2. Smjesa se ekstrahira s etil acetatom (100 mL x 4). Organski sloj se suši preko bezvodnog MgSO₄. Koncentriranje otapala daje predmetni spoj (1.58 g).

(5) Priprava trans-3-oksospiro[7-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karbonitrila

Cis-4'-hidroksispiro[7-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-3-on (1.58 g) i trietilamin (1.81 mL) se otope u kloroformu (28 mL). Nakon hlađenja na 0°C, doda se metansulfonil klorid (0.67 mL). Smjesa se miješa na sobnoj temperaturi 2 sata i potom ulije u zasićeni natrij bikarbonat, vodenu otopinu (50 mL). Sve skupa se ekstrahira kloroformom (100 mL x 3). Organski sloj se suši preko bezvodnog MgSO₄, a koncentriranje otapala daje uljni ostatak, koji se pročisti kromatografijom na stupcu silika gela (heksan/etil acetat=2/1 do 1/2), čime se dobije kruti spoj. Kruti spoj se ponovno kristalizira iz etil acetat-heksana, čime se dobije željeni meslatni spoj (2.03 g). Ovaj spoj se otopi u bezvodnom dimetilformamidu (30 mL) i doda se trietilamonij cijanid (3.2 g). Smjesa se miješa na 100°C 3 sata. Nakon hlađenja, reakcijska smjesa se ulije u vodu (100 mL). Sve skupa se ekstrahira s etil acetatom (100 mL x 3). Organski sloj se suši preko bezvodnog MgSO₄. Koncentriranje otapala daje uljni ostatak, koji se pročisti kromatografijom na stupcu silika gela (heksan/etil acetat=3/1 do 2/1), čime se dobije kruti spoj. Kruti spoj se dalje ponovno kristalizira iz etil eter-heksana, čime se dobije predmetni spoj (515 mg).

(6) Priprava trans-3-oksospiro[7-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksilne kiseline

Voda (6.6 mL) i koncentrirana sulfatna kiselina (2.2 mL) se dodaju u trans-3-oksospiro[7-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karbonitril (515 mg). Smjesa se drži u refluksu tijekom 13 sati. Nakon hlađenja reakcijske smjese na 0°C, doda se 4N natrij hidroksid, vodena otopina, da bi se pH podesio na 4. Precipitirani kristal se prikupi filtriranjem. Kristal se ispire s vodom, etanolom i diizopropil eterom, a potom suši. Dobije se predmetni spoj (500 mg).
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 1.73-1.80 (2H, m), 1.81-1.94 (2H, m), 1.99-2.08 (2H, m), 2.14-2.22 (2H, m), 2.64-2.68 (1H, m), 7.63 (1H, dd, J=7.8, 4.8 Hz), 8.28 (1H, dd, J=7.8, 1.5 Hz), 8.89 (1H, dd, J=4.8, 1.5 Hz).

(7) Priprava trans-N-(4-benzoilfenil)-3-oksospiro[7-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamida

trans-3-oksospiro[7-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksilna kiselina (26 mg) i 4-aminobenzofenon (20 mg) se otope u bezvodnom piridinu (1 mL). Tome se doda 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimid hidroklorid (29 mg). Smjesa se miješa na sobnoj temperaturi 18 sati. Reakcijska smjesa se ulije u vodu (10 mL). Sve skupa se ekstrahira s etil acetatom (30 mL x 3). Pomiješani organski sloj se suši preko bezvodnog MgSO₄. Koncentriranje otapala daje uljni ostatak, koji se pročisti kromatografijom na stupcu silika gela (heksan/etil acetat=3/1 do 2/1), čime se dobije kruti spoj. Kruti spoj se dalje ponovno kristalizira iz etil acetat-heksana, čime se dobije predmetni spoj (30 mg) u obliku bezbojnih kristala (točka tališta 214-216°C).

Uporabom postupka u osnovi poput onog koji je opisan u Primjeru 90-(7), s time da se 4-aminobenzofenon koji je korišten u Primjeru 90-(7) zamijeni odgovarajućim aminima, pripreve se spojevi iz Primjera 91 do 95.

Primjer 91

trans-N-[1-(3,5-difluorofenil)-4-imidazolil]-3-oksospiro[7-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid
točka tališta 269-271°C

Lom praškastih x-zraka

2θ (stupnjevi)	intenzitet (cps)
6.68	338
7.62	288
13.42	1202
14.22	693
14.36	1880
15.48	965
16.40	652
16.92	1240
17.00	1232
18.82	1258
19.30	690
20.02	908

20.12	932
20.26	515
21.56	663
22.80	560
22.90	755
23.12	538
23.34	520
23.42	502
23.88	1342
25.10	2087
26.70	722
28.64	348
28.98	272
29.66	273
31.42	273
31.94	315
32.08	353
34.06	293
36.02	267

Gore prikazani podaci o analizi loma praškastih x-zraka mjereni su u istim uvjetima kao u Primjeru 32.

Primjer 92

- 5 trans-3-okso-N-[2-fenil-4-piridil]spiro[7-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid
točka tališta 221-223°C

Primjer 93

- 10 trans-3-okso-N-(1-fenil-4-pirazolil)spiro[7-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid
točka tališta 240-242°C

Primjer 94

- 15 trans-3-okso-N-(1-fenil-3-pirolil)spiro[7-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid
točka tališta 214-217°C

Primjer 95

- 20 trans-N-[1-(4-fluorofenil)-3-pirazolil]-3-oksospiro[7-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid
točka tališta 210-212°C

Uporabom postupka u osnovi poput onog koji je opisan u Primjeru 57-(6), s time da se 4-aminobenzofenon koji je korišten u Primjeru 57-(6) zamijeni odgovarajućim aminima, pripreve se spojevi iz Primjera 96 do 98.

Primjer 96

- 25 trans-3-okso-N-(1-fenil-3-pirazolil)spiro[4-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid
točka tališta 200-202°C

Primjer 97

- 30 trans-3-okso-N-(1-fenil-4-pirazolil)spiro[4-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid
točka tališta 223-225°C

Lom praškastih x-zraka

2θ (stupnjevi)	intenzitet (cps)
8.14	1612
11.58	613
11.86	4470
12.60	1472
13.20	1208
13.30	975
15.86	1913
16.32	1665
17.72	2347

18.66	1482
18.76	2192
19.38	647
19.42	805
19.68	4470
19.76	3805
20.60	2302
21.46	1698
22.26	1375
22.34	1550
23.10	1422
23.88	588
24.48	697
24.66	3807
24.76	6918
25.28	992
25.38	1390
26.14	447
26.74	1853
27.50	2855
28.62	943
28.70	975
30.58	1747
31.22	543
33.68	670
33.78	918

Gore prikazani podaci o analizi loma praškastih x-zraka mjereni su u istim uvjetima kao u Primjeru 32.

Primjer 98

- 5 trans-N-[1-(3-fluorofenil)-4-pirazolil]-3-oksospiro[4-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid
točka tališta 176-178°C

Uporabom postupka u osnovi poput onog koji je opisan u Primjeru 62-(6), s time da se 4-aminobenzofenon koji je korišten u Primjeru 62-(6) zamijeni odgovarajućim aminima, pripreme se spojevi iz Primjera 99 do 106.

10

Primjer 99

trans-3-okso-N-(1-fenil-3-pirazolil)spiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid
točka tališta 249-250°C

15 **Primjer 100**

trans-N-[1-(4-fluorofenil)-3-pirazolil]-3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid
točka tališta 254-257°C

Primjer 101

- 20 trans-N-[1-(2-fluorofenil)-3-pirazolil]-3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid
točka tališta 239-241°C

Primjer 102

- 25 trans-3-okso-N-(5-fenil-1,2,4-tiadiazol-3-il)spiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid
točka tališta 221-223°C

Primjer 103

trans-3-okso-N-(5-fenil-3-izoksazolil)spiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid
točka tališta 259-261°C

30

Primjer 104

trans-3-okso-N-(6-fenil-3-piridil)spiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid
točka tališta 249-251°C

Primjer 105trans-3-okso-N-(2-fenil-3-tiazolil)spiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid

točka tališta 278-280°C

5 **Primjer 106**trans-3-okso-N-(2-fenil-1,2,3-triazol-4-il)spiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid

točka tališta 232-233°C

Primjer pripreve 1

- 10 20.0 grama spoja iz Primjera 1, 417 grama laktoze, 80 grama kristalne celuloze i 80 grama djelomičnog α -škroba se miješaju u miješalu (blenderu) oblika slova V. Smjesi se doda 3.0 grama magnezij stearata i sve skupa se miješa. Prašak iz miješala se tlači u 3000 tableta uobičajenim postupkom, tako da svaka tableta bude teška 150 mg i ima promjer 7.0 mm.

15	Sadržaj jedne tablete težine	150 mg:
	spoj iz Primjera 1	5.0 mg
	laktoza	104.25 mg
	kristalna celuloza	20.0 mg
	djelomični β -škrob	20.0 mg
20	magnezij stearat	0.75 mg

Primjer pripreve 2

- 25 10.8 grama hidroksipropilceluloze 2910 i 2.1 grama polietilen glikola 6000 se otope u 172.5 grama pročišćene vode. U otopinu se dispergira 2.1 grama titan oksida kako bi se dobila tekućina za oblaganje. 2500 tableta pripremljenih u Primjeru pripreve 1 se izloži oblaganju raspršivanjem pomoću tekućine za oblaganje od tvrtke HICOATER-MINI, čime se dobije filmom obložena tableta težine 155 mg.

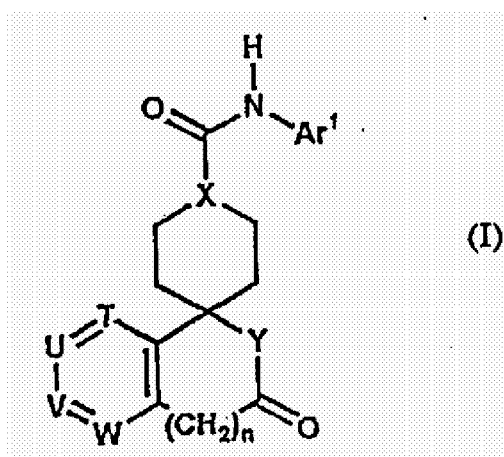
	Sadržaj jedne tablete težine 150 mg:	
30	tableta pripravljena u Primjeru pripreve 1	150 mg
	hidroksipropilceluloza 2910	3.6 mg
	polietilen glikol 6000	0.7 mg
	titan dioksid	0.7 mg

35 **Industrijska primjenjivost**

- Spojevi ovog izuma pokazuju NPY antagonistička djelovanja i korisni su kao sredstva za liječenje različitih bolesti povezanih s NPY, na primjer, srčanožilni poremećaji poput hipertenzije, nefropatije, srčane bolesti, vazospazma, arterioskleroze i sličnih, poremećaji središnjeg živčanog sustava poput bulimije, depresije, anksioznosti, konvulzija, epilepsije, demencije, boli, alkoholizma, ustezanja od droga i sličnih, metaboličke bolesti poput pretilosti, dijabetesa, hormonskih poremećaja, hiperkolesterolemije, hiperlipidemije i sličnih, spolna i reproduksijska disfunkcija, gastrointestinalni poremećaj, upala ili glaukom, i slično.

45 **PATENTNI ZAHTEJEVI**

1. Spoj, **naznačen time**, što je predstavljen općom formulom (I):



pri čemu Ar^1 predstavlja aril ili heteroaril koji može biti supstituiran, a supstituent je odabran iz skupine koja se sastoji od halogen, nitro, niži alkil, halo(niži)alkil, hidroksi(niži)alkil, ciklo(niži)alkil, niži alkenil, niži alkoksi, halo(niži)alkoksi, niži alkiltio, karboksil, niži alkanoil, niži alkoksikarbonil, niži alkilen neobavezno supstituiran s okso, i skupina predstavljena formulom $-Q-Ar^2$;

Ar^2 predstavlja aril ili heteroaril koji može biti supstituiran, a supstituent je odabran iz skupine koja se sastoji od halogen, cijano, niži alkil, halo(niži)alkil, hidroksi(niži)alkil, hidroksi, niži alkoksi, halo(niži)alkoksi, niži alkilamino, di-niži alkilamino, niži alkanoil i aril;

n predstavlja 0 ili 1;

Q predstavlja jednostruku vezu ili karbonil;

T, U, V i W predstavljaju neovisno dušikov atom ili metinsku skupinu koja može imati supstituent odabran iz skupine koja se sastoji od halogen, niži alkil, hidroksi i niži alkoksi, pri čemu najmanje dva od navedenih predstavljaju spomenutu metinsku skupinu;

X predstavlja metin ili dušik;

Y predstavlja imino koji može biti supstituiran s nižim alkilom ili kisikom; i njegovu sol ili ester.

2. Spoj iz Zahtjeva 1, **naznačen time**, što je aril u Ar^1 fenil.

3. Spoj iz Zahtjeva 1, **naznačen time**, što je heteroaril u Ar^1 pirolil, imidazolil, pirazolil, tiazolil, oksazolil, izoksazolil, 1,2,3-triazolil, 1,2,4-tiadiazolil, piridil, pirazinil, pirimidinil, 1,2,4-triazinil, benzoksazolil, benzotiazolil, kinolil ili pirido[3,2-b]piridil.

4. Spoj iz Zahtjeva 1, **naznačen time**, što su T, U, V i W neovisno metin koji može imati supstituent odabran iz skupine koja se sastoji od halogen, niži alkil, hidroksi i niži alkoksi.

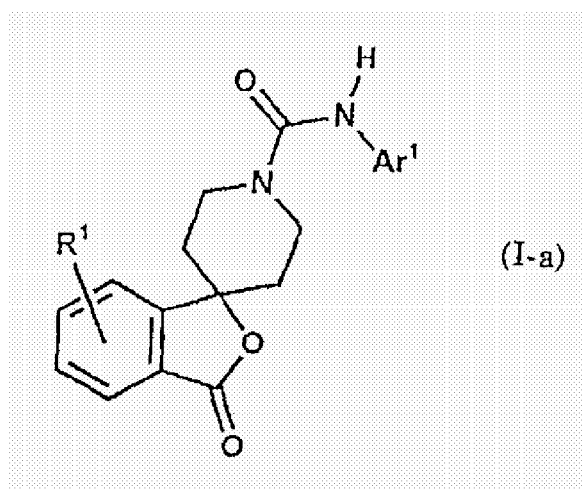
5. Spoj iz Zahtjeva 4, **naznačen time**, što su T, U, V i W neovisno metin koji može biti supstituiran s halogenom.

6. Spoj iz Zahtjeva 1, **naznačen time**, što je jedan od T, U, V i W dušik.

7. Spoj iz Zahtjeva 1, **naznačen time**, što je Y nesupstituirani imino ili kisik.

8. Spoj iz Zahtjeva 1, **naznačen time**, što je Y kisik.

9. Spoj iz Zahtjeva 1, **naznačen time**, što je predstavljen općom formulom (I-a):



pri čemu Ar¹ predstavlja aril ili heteroaril koji može biti supstituiran, a supstituent je odabran iz skupine koja se sastoji od halogen, nitro, niži alkil, halo(niži)alkil, hidroksi(niži)alkil, ciklo(niži)alkil, niži alkenil, niži alkoksi, halo(niži)alkoksi, niži alkiltio, karboksil, niži alkanoil, niži alkoksikarbonil, niži alkilen neobavezno supstituiran s okso, i skupina predstavljena formulom -Q-Ar²;

Ar² predstavlja aril ili heteroaril koji može biti supstituiran, a supstituent je odabran iz skupine koja se sastoji od halogen, cijano, niži alkil, halo(niži)alkil, hidroksi(niži)alkil, hidroksi, niži alkoksi, halo(niži)alkoksi, niži alkilamino, di-niži alkilamino, niži alkanoil i aril;

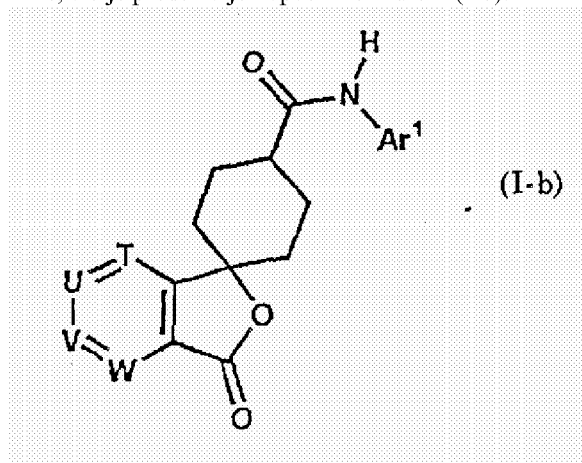
Q predstavlja jednostruku vezu ili karbonil;

R¹ predstavlja vodik ili halogen.

10. Spoj iz Zahtjeva 9, **naznačen time**, što je aril u Ar¹ fenil.

11. Spoj iz Zahtjeva 9, **naznačen time**, što je heteroaril u Ar¹ imidazolil, pirazolil, izoksazolil, 1,2,4-tiadiazolil, pirazinil, pirimidinil, kinolil ili pirido[3,2-b]piridil.

12. Spoj iz Zahtjeva 1, **naznačen time**, što je predstavljen općom formulom (I-b):



pri čemu Ar¹ predstavlja aril ili heteroaril koji može biti supstituiran, a supstituent je odabran iz skupine koja se sastoji od halogen, nitro, niži alkil, halo(niži)alkil, hidroksi(niži)alkil, ciklo(niži)alkil, niži alkenil, niži alkoksi, halo(niži)alkoksi, niži alkiltio, karboksil, niži alkanoil, niži alkoksikarbonil, niži alkilen neobavezno supstituiran s okso, i skupina predstavljena formulom -Q-Ar²;

Ar² predstavlja aril ili heteroaril koji može biti supstituiran, a supstituent je odabran iz skupine koja se sastoji od halogen, cijano, niži alkil, halo(niži)alkil, hidroksi(niži)alkil, hidroksi, niži alkoksi, halo(niži)alkoksi, niži alkilamino, di-niži alkilamino, niži alkanoil i aril;

Q predstavlja jednostruku vezu ili karbonil;

T, U, V i W predstavljaju neovisno dušikov atom ili metinsku skupinu koja može imati supstituent odabran iz skupine koja se sastoji od halogen, niži alkil, hidroksi i niži alkoksi, pri čemu najmanje dva od navedenih predstavljaju spomenutu metinsku skupinu;

13. Spoj iz Zahtjeva 12, **naznačen time**, što je aril u Ar¹ fenil.

14. Spoj iz Zahtjeva 12, **naznačen time**, što je heteroaril u Ar¹ pirolil, imidazolil, pirazolil, tiazolil, oksazolil, izoksazolil, 1,2,3-triazolil, 1,2,4-tiadiazolil, piridil, pirazinil, pirimidinil ili 1,2,4-triazinil.

15. Spoj iz Zahtjeva 12, **naznačen time**, što je jedan od T, U, V i W dušik.

16. Spoj iz Zahtjeva 12, **naznačen time**, što je V dušik, a T, U i W su svaki nesupstituirana metinska skupina.

17. Spoj iz Zahtjeva 1, **naznačen time**, što je

N-(4-benzoilfenil)-3-oksospiro[izoindolin-1,4'-piperidin]-1'-karboksamid,

3-okso-N-(5-fenil-2-pirazinil)spiro[izoindolin-1,4'-piperidin]-1'-karboksamid,

N-(7-metil-2-kinolil)-3-oksospiro[izoindolin-1,4'-piperidin]-1'-karboksamid,

N-(4-benzoilfenil)-2-metil-3-oksospiro[izoindolin-1,4'-piperidin]-1'-karboksamid,

N-(4-benzoilfenil)-3,4-dihidro-3-oksospiro[izokinolin-1(2H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,

3,4-dihidro-3-okso-N-(5-fenil-2-pirazinil)spiro[izokinolin-1(2H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,

3,4-dihidro-N-(7-metil-2-kinolil)-3-oksospiro[izokinolin-1(2H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,

N-(4-acetilfenil)-3,4-dihidro-3-oksospiro[izokinolin-1(2H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,

3,4-dihidro-3-okso-N-[1-(2-kinolil)-4-imidazolil]spiro[izokinolin-1(2H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,

3,4-dihidro-3-okso-N-(5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)spiro[izokinolin-1(2H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,

3,4-dihidro-N-[5-(2-metil-1-propenil)-2-pirazinil]-3-oksospiro[izokinolin-1(2H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,

3,4-dihidro-3-okso-N-(3-fenil-5-izoksazolil)spiro[izokinolin-1(2H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,

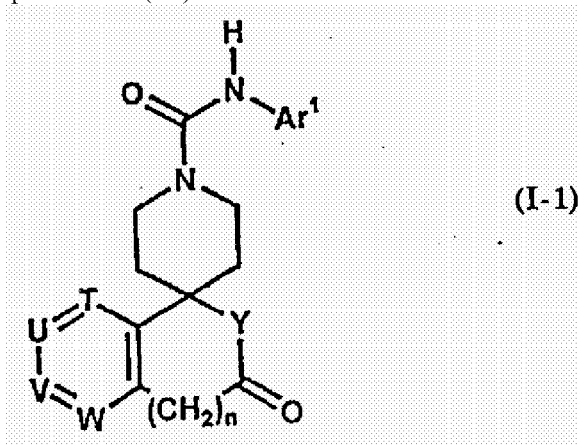
N-[1-(7-benzo[b]furanil)-4-imidazolil]-3,4-dihidro-3-oksospiro[izokinolin-1(2H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,

N-[1-(3-difluorometoksifenil)-4-imidazolil]-3,4-dihidro-3-oksospiro[izokinolin-1(2H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,

3,4-dihidro-3-okso-N-[4-(2-piridilkarbonil)fenil]spiro[izokinolin-1(2H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 N-(3,4-diklorofenil)-3,4-dihidro-3-oksospiro[izokinolin-1(2H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 N-[1-(3-klorofenil)-4-imidazolil]-3,4-dihidro-3-oksospiro[izokinolin-1(2H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 3,4-dihidro-3-okso-N-(5-fenil-2-tiazolil)spiro[izokinolin-1(2H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 3,4-dihidro-3-okso-N-[5-(2-piridil)-2-pirazinil]spiro[izokinolin-1(2H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 3,4-dihidro-N-(4-metil-2-benzotiazolil)-3-oksospiro[izokinolin-1(2H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 N-(5-kloro-2-benzoksazolil)-3,4-dihidro-3-oksospiro[izokinolin-1(2H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 N-(4-benzoilfenil)-3-oksospiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 3-okso-N-(5-fenil-2-pirazinil)-spiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 N-(7-metil-2-kinolil)-3-oksospiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 3-okso-N-(3-fenil-5-izoksazolil)spiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 3-okso-N-(7-trifluorometilpirido[3,2-b]piridin-2-il)spiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 3-okso-N-(5-fenil-2-pirimidinil)spiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 3-okso-N-[1-(3-kinolil)-4-imidazolil]spiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 3-okso-N-(5-fenil-3-pirazolil)spiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 N-[5-(4-klorofenil)-3-pirazolil]-3-oksospiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 3-okso-N-[5-(3-kinolil)-3-pirazolil]spiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 N-[5-(3-fluorofenil)-2-pirimidinil]-3-oksospiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 3-okso-N-[5-(3-trifluorometilfenil)-2-pirimidinil]spiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 N-[5-(3-klorofenil)-2-pirimidinil]-3-oksospiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 N-(7-difluorometoksipirido[3,2-b]piridin-2-il)-3-oksospiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 3-okso-N-(5-fenil-1,2,4-tiadiazol-3-il)spiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 N-[1-(3-(2-hidroksietil)fenil)-4-imidazolil]-3-oksospiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 N-[4-(1-etil-2-imidazolil)fenil]-3-oksospiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 N-[1-(3-metoksifenil)-4-imidazolil]-3-oksospiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 6-fluoro-3-okso-N-(5-fenil-2-pirazinil)spiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 6-fluoro-3-okso-N-(5-fenil-2-pirimidinil)spiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 5-fluoro-3-okso-N-(5-fenil-2-pirazinil)spiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 5-fluoro-3-okso-N-(5-fenil-2-pirimidinil)spiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 N-(4-benzoilfenil)-3,4-dihidro-3-oksospiro[1H-2-benzopiran-1,4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 3,4-dihidro-3-okso-N-(5-fenil-2-pirazinil)spiro[1H-2-benzopiran-1,4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 N-(5-benzoil-2-pirazinil)-3,4-dihidro-3-oksospiro[1H-2-benzopiran-1,4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 trans-N-(4-benzoilfenil)-3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-karboksamid,
 trans-3'-okso-N-(5-fenil-2-pirazinil)spiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-karboksamid,
 trans-3'-okso-N-(1-fenil-4-imidazolil)spiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-karboksamid,
 trans-3'-okso-N-(5-fenil-2-pirimidinil)spiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-karboksamid,
 trans-N-[1-(3,5-difluorofenil)-4-imidazolil]-3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-karboksamid,
 trans-3'-okso-N-(5-fenil-3-pirazolil)spiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-karboksamid,
 trans-N-[1-(2-fluorofenil)-4-imidazolil]-3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-karboksamid,
 trans-N-(4-acetil-3-trifluorometilfenil)-3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-karboksamid,
 trans-3'-okso-N-[1-(3-kinolil)-4-imidazolil]spiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-karboksamid,
 trans-N-[1-(3-cijanofenil)-4-imidazolil]-3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-karboksamid,
 trans-N-(4-benzoilfenil)-3-oksospiro[4-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
 trans-3-okso-N-(5-fenil-2-pirazinil)spiro[4-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
 trans-3-okso-N-(3-fenil-5-izoksazolil)spiro[4-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
 trans-3-okso-N-(5-fenil-2-pirimidinil)spiro[4-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
 trans-N-(4-benzoilfenil)-3-oksospiro[5-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
 trans-N-(4-benzoilfenil)-3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
 N-[5-(4-hidroksifenil)-2-pirazinil]-3-oksospiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 N-[5-(3-hidroksifenil)-2-pirazinil]-3-oksospiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 4-fluoro-3-okso-N-(5-fenil-2-pirimidinil)spiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 7-fluoro-3-okso-N-(5-fenil-2-pirimidinil)spiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 6-etil-3-okso-N-(5-fenil-2-pirazinil)spiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 6-hidroksi-3-okso-N-(5-fenil-2-pirazinil)spiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid,
 trans-3-okso-N-(5-fenil-2-pirimidinil)spiro[5-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
 trans-N-[5-(3-fluorofenil)-2-pirimidinil]-3-oksospiro[5-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
 trans-N-[5-(2-fluorofenil)-2-pirimidinil]-3-oksospiro[5-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
 trans-3-okso-N-(4-fenil-2-oksazolil)spiro[5-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
 trans-N-[5-(2-metilfenil)-2-pirimidinil]-3-oksospiro[5-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
 trans-N-[5-(3-metilfenil)-2-pirimidinil]-3-oksospiro[5-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,

- trans-N-[5-(3-fluorometoksifenil)-2-pirimidinil]-3-oksospiro[5-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
- trans-N-[5-(3-fluorometilfenil)-2-pirimidinil]-3-oksospiro[5-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
- 5 trans-N-[5-(3-fluoro-5-metoksifenil)-2-pirimidinil]-3-oksospiro[5-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
- trans-N-[5-(2-fluoro-5-metilfenil)-2-pirimidinil]-3-oksospiro[5-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
- 10 trans-N-[4-(3-fluorometoksifenil)-2-oksazolidinil]-3-oksospiro[5-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
- trans-N-[5-(3-hidroksimetilfenil)-2-pirimidinil]-3-oksospiro[5-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
- trans-N-[5-(3-hidroksifenil)-2-pirimidinil]-3-oksospiro[5-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
- 15 trans-3-okso-N-(5-fenil-2-pirimidinil)spiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
- trans-N-[5-(3-fluorometilfenil)-2-pirimidinil]-3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
- trans-N-[5-(3-fluorometoksifenil)-2-pirimidinil]-3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
- trans-3-okso-N-(6-fenil-1,2,4-triazin-3-il)spiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
- 20 trans-N-[5-(2-difluorometoksifenil)-3-pirazolidinil]-3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
- trans-N-[5-(3-difluorometoksifenil)-3-pirazolidinil]-3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
- trans-N-[5-(3-fluorofenil)-3-pirazolidinil]-3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
- 25 trans-N-[5-(4-fluorofenil)-3-pirazolidinil]-3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
- trans-N-(4-benzilfenil)-3-oksospiro[7-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
- trans-N-[1-(3,5-difluorofenil)-4-imidazolidinil]-3-oksospiro[7-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
- trans-3-okso-N-[2-fenil-4-piridil]spiro[7-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
- 30 trans-3-okso-N-(1-fenil-4-pirazolidinil)spiro[7-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
- trans-3-okso-N-(1-fenil-3-pirolidinil)spiro[7-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
- trans-N-[1-(4-fluorofenil)-3-pirazolidinil]-3-oksospiro[7-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
- trans-3-okso-N-(1-fenil-3-pirazolidinil)spiro[4-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
- trans-3-okso-N-(1-fenil-4-pirazolidinil)spiro[4-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
- 35 trans-N-[1-(3-fluorofenil)-4-pirazolidinil]-3-oksospiro[4-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
- trans-3-okso-N-(1-fenil-3-pirazolidinil)spiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
- trans-N-[1-(4-fluorofenil)-3-pirazolidinil]-3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
- trans-N-[1-(2-fluorofenil)-3-pirazolidinil]-3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
- trans-3-okso-N-(5-fenil-1,2,4-tiadiazol-3-il)spiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
- 40 trans-3-okso-N-(5-fenil-3-izoksazolidinil)spiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
- trans-3-okso-N-(6-fenil-3-piridil)spiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid,
- trans-3-okso-N-(2-fenil-3-tiazolidinil)spiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid ili
- trans-3-okso-N-(2-fenil-1,2,3-triazol-4-il)spiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid.
18. Spoj iz Zahtjeva 1, **naznačen time**, što je 3-okso-N-(5-fenil-2-pirazinil)-spiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid.
- 45 19. Spoj iz Zahtjeva 1, **naznačen time**, što je 3-okso-N-(7-trifluorometilpiperido[3,2-b]piperidin-2-il)spiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid.
20. Spoj iz Zahtjeva 1, **naznačen time**, što je N-[5-(3-fluorofenil)-2-pirimidinil]-3-oksospiro[izobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-karboksamid.
- 50 21. Spoj iz Zahtjeva 1, **naznačen time**, što je trans-3'-okso-N-(5-fenil-2-pirimidinil)spiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-karboksamid.
22. Spoj iz Zahtjeva 1, **naznačen time**, što je trans-3'-okso-N-[1-(3-kinolidinil)-4-imidazolidinil]spiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-karboksamid.
23. Spoj iz Zahtjeva 1, **naznačen time**, što je trans-3-okso-N-(5-fenil-2-pirazinil)spiro[4-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid.
- 55 24. Spoj iz Zahtjeva 1, **naznačen time**, što je trans-N-[5-(3-fluorofenil)-2-pirimidinil]-3-oksospiro[5-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid.
25. Spoj iz Zahtjeva 1, **naznačen time**, što je trans-N-[5-(2-fluorofenil)-2-pirimidinil]-3-oksospiro[5-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid.

26. Spoj iz Zahtjeva 1, **naznačen time**, što je trans-N-[1-(3,5-difluorofenil)-4-imidazolil]-3-oksospiro[7-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid.
27. Spoj iz Zahtjeva 1, **naznačen time**, što je trans-3-okso-N-(1-fenil-4-pirazolil)spiro[4-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid.
- 5 28. Spoj iz Zahtjeva 1, **naznačen time**, što je trans-3-okso-N-(1-fenil-3-pirazolil)spiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid.
29. Spoj iz Zahtjeva 1, **naznačen time**, što je trans-3-okso-N-(2-fenil-1,2,3-triazol-4-il)spiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid.
30. Postupak za dobivanje spoja opće formule (I-1):



naznačen time, što Ar¹ predstavlja aril ili heteroaril koji može biti supstituiran, a supstituent je odabran iz skupine koja se sastoji od halogen, nitro, niži alkil, halo(niži)alkil, hidroksi(niži)alkil, ciklo(niži)alkil, niži alkenil, niži alkoksi, halo(niži)alkoksi, niži alkiltio, karboksil, niži alkanoil, niži alkoksikarbonil, niži alkilen neobavezno supstituiran s okso, i skupina predstavljena formulom -Q-Ar²;

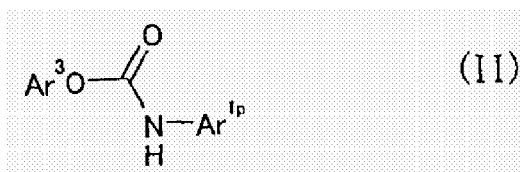
Ar² predstavlja aril ili heteroaril koji može biti supstituiran, a supstituent je odabran iz skupine koja se sastoji od halogen, cijano, niži alkil, halo(niži)alkil, hidroksi(niži)alkil, hidroksi, niži alkoksi, halo(niži)alkoksi, niži alkilamino, di-niži alkilamino, niži alkanoil i aril;

Q predstavlja jednostruku vezu ili karbonil;

T, U, V i W predstavljaju neovisno dušikov atom ili metinsku skupinu koja može imati supstituent odabran iz skupine koja se sastoji od halogen, niži alkil, hidroksi i niži alkoksi, pri čemu najmanje dva od navedenih predstavljaju spomenutu metinsku skupinu;

n i Y imaju ista značenja kao ona opisana u nastavku;

njegove soli ili estera, koji obuhvaća reakciju spoja opće formule (II):

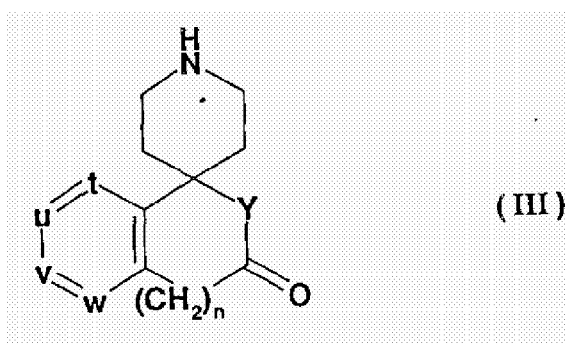


pri čemu Ar^{1ᵖ} predstavlja aril ili heteroaril koji može biti supstituiran, a supstituent je odabran iz skupine koja se sastoji od halogen, nitro, niži alkil, halo(niži)alkil, ciklo(niži)alkil, niži alkenil, niži alkoksi, halo(niži)alkoksi, niži alkiltio, niži alkanoil, niži alkoksikarbonil, skupina formule: -Q^p-Ar^{2ᵖ}, i neobavezno zaštićeni, niži alkilen neobavezno supstituiran s okso, hidroksi(niži)alkil ili karboksilnom skupinom;

Ar^{2ᵖ} predstavlja aril ili heteroaril koji može biti supstituiran, a supstituent je odabran iz skupine koja se sastoji od halogen, cijano, niži alkil, halo(niži)alkil, niži alkoksi, halo(niži)alkoksi, di-niži alkilamino, niži alkanoil, aril, i neobavezno zaštićeni hidroksi(niži)alkil, hidroksi ili niža alkil amino skupina;

Ar³ predstavlja fenil koji može biti supstituiran s halogen ili nitro;

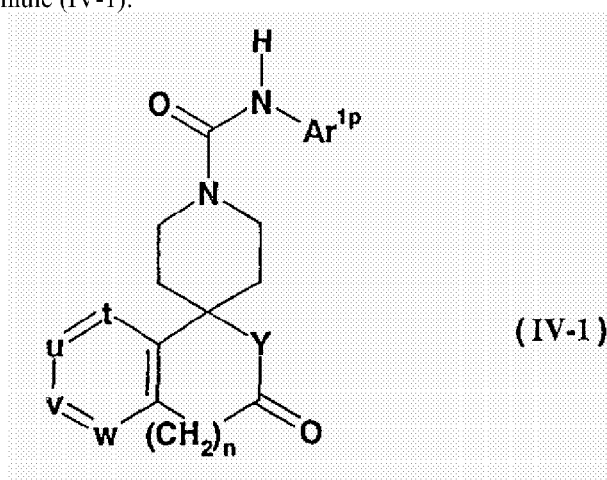
Q^p predstavlja jednostruku vezu ili neobavezno zaštićeni karbonil; sa spojem formule (III):



pri čemu n predstavlja 0 ili 1;

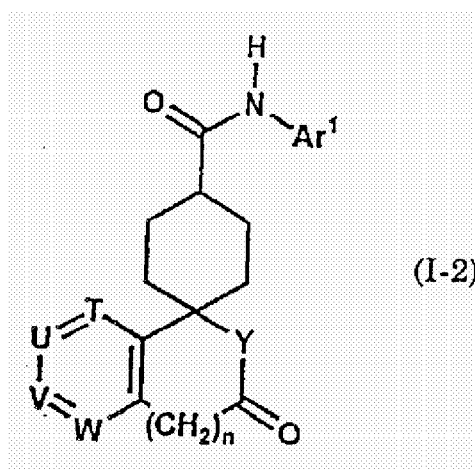
t, u, v i w predstavljaju neovisno dušikov atom ili metinsku skupinu koja može imati supstituent odabran iz skupine koja se sastoji od halogen, niži alkil, niži alkoksi i neobavezno zaštićeni hidroksi, pri čemu najmanje dva od navedenih predstavljaju spomenutu metinsku skupinu;

Y predstavlja imino koji može biti supstituiran s nižim alkilom ili atomom kisika; čime se dobije spoj opće formule (IV-1):



pri čemu Ar^{1p}, n, t, u, v, w i Y imaju ista značenja kao što je gore navedeno; nakon čega neobavezno slijedi uklanjanje zaštitne skupine.

31. Postupak za dobivanje spoja opće formule (I-2):



naznačen time, što Ar¹ predstavlja aril ili heteroaril koji može biti supstituiran, a supstituent je odabran iz skupine koja se sastoji od halogen, nitro, niži alkil, halo(niži)alkil, hidroksi(niži)alkil, ciklo(niži)alkil, niži alkenil, niži alkoksi, halo(niži)alkoksi, niži alkiltio, karboksil, niži alkanoil, niži alkoksikarbonil, niži alkilen neobavezno supstituiran s okso, i skupina predstavljena formulom -Q-Ar²;

Ar² predstavlja aril ili heteroaril koji može biti supstituiran, a supstituent je odabran iz skupine koja se sastoji od halogen, cijano, niži alkil, halo(niži)alkil, hidroksi(niži)alkil, hidroksi, niži alkoksi, halo(niži)alkoksi, niži alkilamino, di-niži alkilamino, niži alkanoil i aril;

Q predstavlja jednostruku vezu ili karbonil;

T, U, V i W predstavljaju neovisno dušikov atom ili metinsku skupinu koja može imati supstituent odabran iz skupine koja se sastoji od halogen, niži alkil, hidroksi i niži alkoksi, pri čemu najmanje dva od navedenih predstavljaju spomenutu metinsku skupinu;

n i Y imaju ista značenja kao ona opisana u nastavku;

njegove soli ili estera, koji obuhvaća reakciju spoja formule (V):

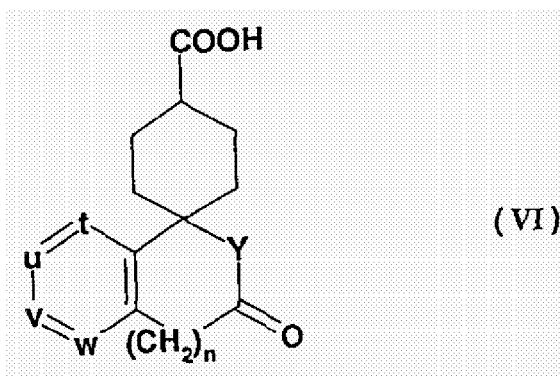


pri čemu Ar^{1p} predstavlja aril ili heteroaril koji može biti supstituiran, a supstituent je odabran iz skupine koja se sastoji od halogen, nitro, niži alkil, halo(niži)alkil, ciklo(niži)alkil, niži alkenil, niži alkoksi, halo(niži)alkoksi, niži alkiltio, niži alkanoil, niži alkoksikarbonil, skupina formule: $-\text{Q}^p - \text{Ar}^{2p}$, i neobavezno zaštićeni, niži alkilen neobavezno supstituiran s okso, hidroksi(niži)alkil ili karboksilnom skupinom;

Ar^{2p} predstavlja aril ili heteroaril koji može biti supstituiran, a supstituent je odabran iz skupine koja se sastoji od halogen, cijano, niži alkil, halo(niži)alkil, niži alkoksi, halo(niži)alkoksi, di-niži alkilamino, niži alkanoil, aril, i neobavezno zaštićeni hidroksi(niži)alkil, hidroksi ili niža alkil amino skupina;

Q^p predstavlja jednostruku vezu ili neobavezno zaštićeni karbonil;

s karboksilnom kiselinom opće formule (VI):

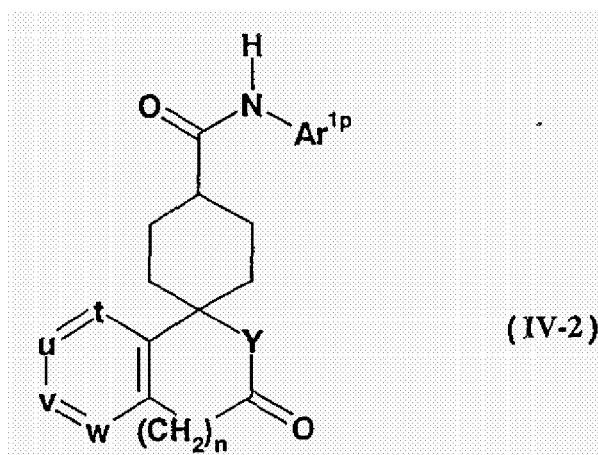


pri čemu n predstavlja 0 ili 1;

t, u, v i w predstavljaju neovisno dušikov atom ili metinsku skupinu koja može imati supstituent odabran iz skupine koja se sastoji od halogen, niži alkil, niži alkoksi i neobavezno zaštićeni hidroksi, pri čemu najmanje dva od navedenih predstavljaju spomenutu metinsku skupinu;

Y predstavlja imino koji može biti supstituiran s nižim alkilom ili atomom kisika;

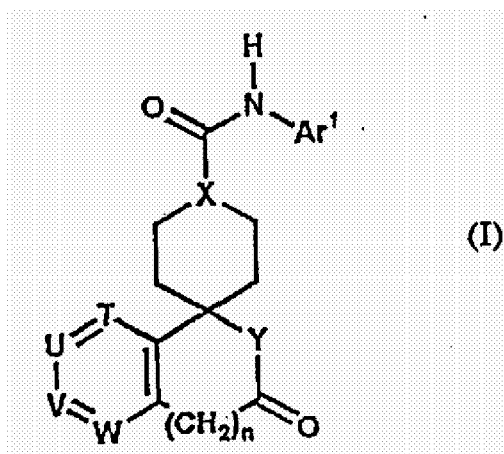
ili njezinim reaktivnim derivatom, čime se dobije spoj opće formule (IV-2):



pri čemu Ar^{1p} , n, t, u, v, w i Y imaju ista značenja kao što je gore navedeno;

nakon čega neobavezno slijedi uklanjanje zaštitne skupine.

32. Antagonist receptora za neuropeptid Y, **naznačen time**, što sadrži spoj opće formule (I):



pri čemu Ar^1 predstavlja aril ili heteroaril koji može biti supstituiran, a supstituent je odabran iz skupine koja se sastoji od halogen, nitro, niži alkil, halo(niži)alkil, hidroksi(niži)alkil, ciklo(niži)alkil, niži alkenil, niži alkoksi, halo(niži)alkoksi, niži alkiltio, karboksil, niži alkanol, niži alkoksikarbonil, niži alkilen neobavezno supstituiran s okso, i skupina predstavljena formulom $-Q-Ar^2$;

Ar^2 predstavlja aril ili heteroaril koji može biti supstituiran, a supstituent je odabran iz skupine koja se sastoji od halogen, cijano, niži alkil, halo(niži)alkil, hidroksi(niži)alkil, hidroksi, niži alkoksi, halo(niži)alkoksi, niži alkilamino, di-niži alkilamino, niži alkanol i aril;

n predstavlja 0 ili 1;

Q predstavlja jednostruku vezu ili karbonil;

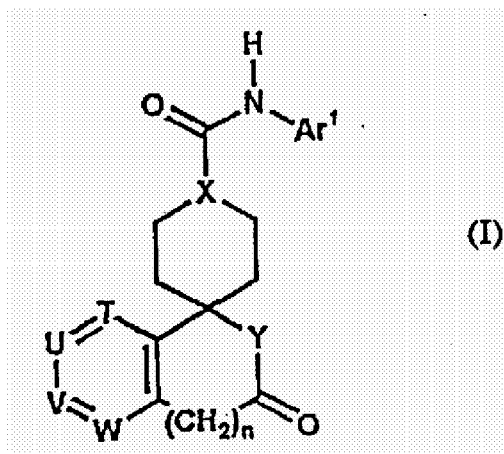
T, U, V i W predstavljaju neovisno dušikov atom ili metinsku skupinu koja može imati supstituent odabran iz skupine koja se sastoji od halogen, niži alkil, hidroksi i niži alkoksi, pri čemu najmanje dva od navedenih predstavljaju spomenutu metinsku skupinu;

X predstavlja metin ili dušik;

Y predstavlja imino koji može biti supstituiran s nižim alkilom ili kisikom;

njegovu sol ili ester, kao aktivni sastojak.

33. Sredstvo za liječenje bulimije, pretilosti ili dijabetesa, **naznačeno time**, što sadrži spoj opće formule (I):



pri čemu Ar^1 predstavlja aril ili heteroaril koji može biti supstituiran, a supstituent je odabran iz skupine koja se sastoji od halogen, nitro, niži alkil, halo(niži)alkil, hidroksi(niži)alkil, ciklo(niži)alkil, niži alkenil, niži alkoksi, halo(niži)alkoksi, niži alkiltio, karboksil, niži alkanol, niži alkoksikarbonil, niži alkilen neobavezno supstituiran s okso, i skupina predstavljena formulom $-Q-Ar^2$;

Ar^2 predstavlja aril ili heteroaril koji može biti supstituiran, a supstituent je odabran iz skupine koja se sastoji od halogen, cijano, niži alkil, halo(niži)alkil, hidroksi(niži)alkil, hidroksi, niži alkoksi, halo(niži)alkoksi, niži alkilamino, di-niži alkilamino, niži alkanol i aril;

n predstavlja 0 ili 1;

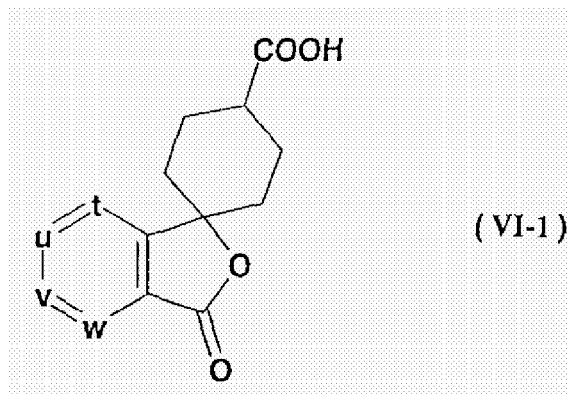
Q predstavlja jednostruku vezu ili karbonil;

T, U, V i W predstavljaju neovisno dušikov atom ili metinsku skupinu koja može imati supstituent odabran iz skupine koja se sastoji od halogen, niži alkil, hidroksi ili niži alkoksi, pri čemu najmanje dva od navedenih predstavljaju spomenutu metinsku skupinu;

X predstavlja metin ili dušik;

5 Y predstavlja imino koji može biti supstituiran s nižim alkilom ili kisikom; njegovu sol ili ester, kao aktivni sastojak.

34. Spoj opće formule (VI-1):



naznačen time, što t, u, v i w predstavljaju neovisno dušikov atom ili metinsku skupinu koja može imati supstituent odabran iz skupine koja se sastoji od halogen, niži alkil, niži alkoksi i neobavezno zaštićeni hidroksi, pri čemu najmanje dva od navedenih predstavljaju spomenutu metinsku skupinu;

35. Spoj predmetnog produkta iz Zahtjeva 1, **naznačen time**, da je isti trans-3-okso-N-(5-fenil-2-pirimidinil)spiro[4-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid.

36. Spoj predmetnog produkta iz Zahtjeva 1, **naznačen time**, da je isti trans-N-[5-(2-metilfenil)-2-pirimidinil]-3-okso-4-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid.

37. Spoj predmetnog produkta iz Zahtjeva 1, **naznačen time**, da je isti trans-3-okso-N-(5-fenil-2-pirimidinil)spiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid.

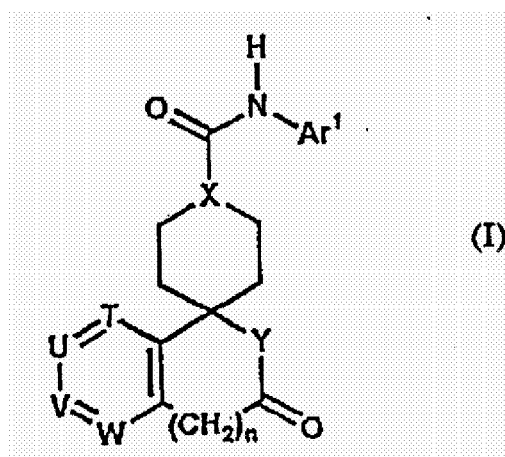
38. Spoj predmetnog produkta iz Zahtjeva 1, **naznačen time**, da je isti trans-3-okso-N-(1-fenil-4-pirazolil)spiro[7-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid.

39. Spoj predmetnog produkta iz Zahtjeva 1, **naznačen time**, da je isti trans-N-[1-(3-fluorofenil)-4-pirazolil]-3-okso-4-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid.

40. Spoj predmetnog produkta iz Zahtjeva 1, **naznačen time**, da je isti trans-N-[1-(2-fluorofenil)-3-pirazolil]-3-okso-6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamid.

SAŽETAK

30 Ovaj izum odnosi se na Spojeve opće formule (I):



pri čemu Ar¹ predstavlja neobavezno supstituirani aril ili heteroaril;

n predstavlja 0 ili 1;

T, U, V i W predstavljaju neovisno dušikov atom ili neobavezno supstituiranu metinsku skupinu, pri čemu najmanje dva od navedenih predstavljaju spomenutu metinsku skupinu;

X predstavlja metin ili dušik;

Y predstavlja neobavezno supstituirani imino ili kisikov atom;

5 i slično.

10 Spojevi ovog izuma pokazuju NPY antagonistička djelovanja i korisni su kao sredstva za liječenje različitih bolesti povezanih s NPY, na primjer, srčanožilni poremećaji poput hipertenzije, nefropatije, srčane bolesti, vazospazma, arterioskleroze i sličnih, poremećaji središnjeg živčanog sustava poput bulimije, depresije, anksioznosti, konvulzija, epilepsije, demencije, boli, alkoholizma, ustezanja od droga i sličnih, metaboličke bolesti poput pretilosti, dijabetesa, hormonskih poremećaja, hiperkolesterolemije, hiperlipidemije i sličnih, spolna i reproduksijska disfunkcija, gastrointestinalni poremećaj, dišni poremećaj, upala ili glaukom, i slično.