



(19) REPUBLIKA HRVATSKA  
DRŽAVNI ZAVOD ZA  
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



HR P20041218 A2

(10) Identifikator  
dokumenta:

HR P20041218 A2

## (12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>: C 07 D 471/04  
C 07 D 487/04  
C 07 D 403/08  
C 07 D 473/00  
C 07 D 405/08  
A 61 K 31/41  
A 61 K 31/435  
A 61 K 31/52  
A 61 P 25/00  
A 61 P 9/00  
A 61 P 3/00

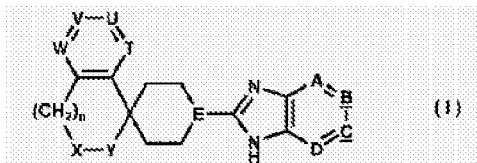
(21) Broj prijave u HR: P20041218A  
(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 28.12.2004.  
(43) Datum objave prijave patenta u HR: 30.04.2005.  
(86) Broj međunarodne prijave: PCT/JP03/008161  
Datum podnošenja međunarodne prijave: 26.06.2003.  
(87) Broj međunarodne objave: WO 04/002986  
Datum međunarodne objave: 08.01.2004.

(31) Broj prve prijave: 2002-190978 (32) Datum podnošenja prve prijave: 28.06.2002. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: JP

(71) Podnositelj prijave: Banyu Pharmaceutical Co., Ltd., 2-3 Nihombashi Honcho 2-chome, Chou-ku, Tokyo 103-8416, JP  
(72) Izumitelji: Norikazu Otake, Banyu Pharmaceutical Co., Ltd., Tsukuba Research Institute, 3, Okubo, Tsukuba-shi, 300-2611 Ibaraki, JP  
Minoru Moriya, Banyu Pharmaceutical Co., Ltd., Tsukuba Research Institute, 3, Okubo, Tsukuba-shi, 300-2611 Ibaraki, JP  
Yoshio Ogino, Banyu Pharmaceutical Co., Ltd., Tsukuba Research Institute, 3, Okubo, Tsukuba-shi, 300-2611 Ibaraki, JP  
Kenji Matsuda, Banyu Pharmaceutical Co., Ltd., 2-3, Nihombashi Honcho 2-chome, Chou-ku,, 103-8416 Tokyo, JP  
Yoshikazu Nagae, Banyu Pharmaceutical Co., Ltd., Tsukuba Research Institute, 3, Okubo, Tsukuba-shi, 300-2611 Ibaraki, JP  
Akio Kanatani, Banyu Pharmaceutical Co., Ltd., Tsukuba Research Institute, 3, Okubo, Tsukuba-shi, 300-2611 Ibaraki, JP  
Takehiro Fukami, Banyu Pharmaceutical Co., Ltd., Tsukuba Research Institute, 3, Okubo, Tsukuba-shi, 300-2611 Ibaraki, JP  
(74) Punomoćnik: Mladen Vukmir, Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: NOVI DERIVATI BENZIMIDAZOLA

(57) Sažetak: Spoj formule (I):



(gdje A, B, C i D su neovisno dušik ili opcionalno supstituiran metin; E je dušik, metin ili metin supstituiran hidroksi skupinom; n je 0 ili 1; T, U, V i W su neovisno dušik ili opcionalno supstituiran metin; X je -N(SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>)-, -N(COR<sup>5</sup>)- ili -CO-; Y je -C(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>)-, -O- ili -N(R<sup>8</sup>)-, uz iznimku da je isključen spoj (I) kada E je dušik, n je 0, X je -CO-, i Y je -O-) je koristan kao tvar za tretiranje različitih bolesti vezanih uz NPY, na primjer kardiovaskularnih poremećaja kao angina, akutno ili kongestivno zatajenje srca, infarkt miokarda, hipertenzija, nefropatija, poremećaj elektrolita, vazospazam, arterioskleroza, itd., poremećaja centralnog živčanog sustava kao bulimija, depresija, nemir, napadaj, epilepsija, demencija, bol, alkoholizam, odvikavanje od droge, poremećaji cirkadijanog ritma, shizofrenija, gubitak pamćenja, poremećaji u spavanju, gubitak kognicije, itd., bolesti metabolizma kao pretilost, dijabetes, hormonski poremećaj, hiperkolesterolemija, hiperlipidemija, giht, masna jetra, itd., poremećaja genitalnih ili reproduktivnih organa kao neplodnost, prerani porod, seksualna disfunkcija, itd., gastrointestinalnih poremećaja, poremećaja dišnih puteva, upalnih bolesti ili glaukoma, i slično, također na primjer, ateroskleroza, hipogonadizma, hiperandrogenizma, sindroma policističnih jajnika, hirsutizma, poremećaja gastrointestinalnog motiliteta, gastroezofagealnog refluksa povezanog s pretilosti, hipoventilacije kod pretilosti (Pickwickov sindrom), apnee u spavanju, upale, sistemskog vaskulitisa, osteoartritisa, otpornosti na inzulin, bronhokonstrikcije, sklonosti alkoholu, metaboličkog sindroma, Alzheimerove bolesti, hipertrofije srca, hipertrofije lijevog ventrikula, hipertrigliceridemije, niskog HDL kolesterola, kardiovaskularnih poremećaja kao koronarna bolest srca (CHD), cerebrovaskularne bolesti, udara, periferne vaskularne bolesti, iznenadne smrti, bolesti žuči, raka (grudi, endometrija, debelog crijeva), gubitka daha, hiperuricemije, gubitka plodnosti, boli u donjem dijelu leđa, i povećanog rizika od anestezije.

HR P20041218 A2

**OPIS IZUMA****Područje tehnike**

5 Predmetni izum koristan je u medicinskim područjima. Detaljnije, novi derivati benzimidazola predmetnog izuma djeluju kao antagonisti receptora neuropeptida Y i korisni su kao tvari za tretiranje različitih vrsta kardiovaskularnih poremećaja, poremećaja centralnog živčanog sustava, bolesti metabolizma i slično.

**Stanje tehnike**

10 Neuropeptid Y (od nadalje označavan kao NPY), peptid koji se sastoji od 36 aminokiselina, prvi su izolirali Tatemoto et al. iz mozga svinja u 1982 (NATURE, vol. 296, str. 659(1982)). NPY je široko distribuiran u centralnom živčanom sustavu i perifernom živčanom sustavu, i ima različite uloge kao jedan od najzastupljenijih peptida u živčanom sustavu. NPY djeluje kao tvar koja povećava apetit u centralnom živčanom sustavu i značajno promovira nakupljanje masti kroz  
15 djelovanje na izlučivanje različitih hormona ili djelovanje živčanog sustava. Poznato je da kontinuirana intracerebroventrikularna primjena NPY inducira pretilost i otpornost na inzulin uslijed tih djelovanja (INTERNATIONAL JOURNAL OF OBESITY, vol.19, str.517(1995); Endocrinology, vol.133, str.1753(1993)). Također je poznato da NPY ima centralna djelovanja kao što su depresija, nemir, shizofrenija, bol, demencija, kontrola cirkadijanog ritma i slično (DRUGS, vol.52, str.371(1996); THE JOURNAL OF NEUROSCIENCE, vol.18, str.3014(1998)). Nadalje, na periferiji, NPY koegzistira s norepinefrinom u terminalima simpatičkih živaca i povezan je  
20 s tonusom simpatičkog živčanog sustava. Poznato je da periferna primjena NPY uzrokuje vazokonstrikciju i pojačava aktivnost ostalih vazokonstriktivnih tvari kao što je norepinefrin (BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol.95, str.419(1988)). Također je opisano da NPY može sudjelovati u razvoju hipertrofije srca kao rezultat simpatičke stimulacije (PROCEEDING NATIONAL ACADEMIC SCIENCE USA, vol.97, str.1595(2000)).

25 S druge strane, opisano je da je NPY također uključen u funkciju izlučivanja spolnih hormona i hormona rasta, seksualno ponašanje i reproduktivne funkcije, gastrointestinalni motilitet, bronhokonstrikciju, upalu i sklonost prema alkoholu (LIFE SCIENCE, vol.55, str.551(1994); THE JOURNAL OF ALLERGY AND IMMUNOLOGY, vol.101, str.S345(1998); NATURE, vol.396, str.366(1998)).

30 NPY ima niz farmakoloških učinaka koji rezultiraju iz vezanja NPY na receptore NPY, na koje se vežu i neki drugi peptidi povezani s NPY uključivo peptid YY i također pankreasni polipeptid. Poznato je da su ti farmakološki učinci NPY kontrolirani djelovanjem najmanje pet receptora s ili bez sinergističkih interakcija (TRENDS IN NEUROSCIENCE, vol.20, str.294(1997)).

35 Opisano je da na centralni učinci u kojima sudjeluje receptor NPY Y1 uključuju značajni učinak povećanja apetita (ENDOCRINOLOGY, vol.137, str.3177(1996); ENDOCRINOLOGY, vol.141, str.1011(2000)). Nadalje, opisano je da je receptor NPY Y1 uključen u nemir i bol (NATURE, vol.259, str.528(1993); BRAIN RESEARCH, vol.859, str.361(2000)). Dodatno, također je opisan učinak povećanja tlaka kontroliran jakom vazokonstriksijskom aktivnošću na periferiji (FEBS LETTERS, vol.362, str.192(1995); NATURE MEDICINE, vol.4, str.722(1998)).

40 Poznato je da učinci u kojima sudjeluje receptor NPY Y2 uključuju inhibitorski učinak na otpuštanje različitih neurotransmitera u završetcima simpatičkih živaca (BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol.102, str.41(1991); SYNAPSE, vol.2, str.299(1988)). Na periferiji, NPY Y2 uzrokuje konstrikciju krvnih žila ili direktno vas deferensa ili putem kontrole otpuštanja različitih neurotransmitera (THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, vol.261, str.863(1992); BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol.100, str.190(1990)). Također je poznata inhibicija lipolize u adipoznim tkivima (ENDOCRINOLOGY, vol.131, str.1970(1992)). Nadalje, opisna je inhibicija izlučivanja iona u gastrointestinalnom traktu (BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol.101, str.247(1990)). S druge strane, poznat je također učinak na funkcije centralnog živčanog  
50 sustava kao što su memorija, nemir i slično. (BRAIN RESEARCH, vol.503, str.73(1989); PEPTIDES, vol.19, str.359(1998)).

Opisano je da receptor NPY Y3 uglavnom egzistira u moždanom deblu i srcu i da je povezan s regulacijom krvnog tlaka i brzine rada srca (THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, vol.258, str.633(1991); PEPTIDES, vol.11, str.545(1990)). Također je poznato da je NPY Y3 uključen u kontrolu izlučivanja katekolamina u nadbubrežnoj žlijezdi (THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, vol.244, str.468(1988); LIFE SCIENCE, vol.50, str.PL7(1992)).

60 Receptor NPY Y4 ima visoki afinitet posebno prema pankreasnom polipeptidu. Što se tiče farmakoloških učinaka NPY Y4, opisana je inhibicija egzokrinog izlučivanja pankreasa i gastrointestinalnog motiliteta (GASTROENTEROLOGY, vol.85, str.1411(1983)). Nadalje, opisano je da NPY pojačava izlučivanje spolnih hormona u centralnom živčanom sustavu (ENDOCRINOLOGY, vol.140, str.5171(1999)).

Što se tiče učinaka u kojima sudjeluje receptor NPY Y5, ističu su učinci nakupljanja masti uključivo učinak povećanja apetita (NATURE, vol. 382, str.168(1996); AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY, vol.277, str.R1428(1999)). Također je opisano da receptor NPY Y5 sudjeluje u nekim učincima centralnog živčanog sustava, kao što su napadaj i epilepsija, ili bol i simptomi odvikavanja od morfija, i kontrola cirkadijanog ritma (NATURE MEDICINE, vol.3, str.761(1997); PROCEEDING NATIONAL ACADEMIC SCIENCE USA, vol.96, str.13518(1999); THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, vol.284, str.633(1998); THE JOURNAL OF NEUROSCIENCE, vol.21, str.5367(2001)). Dodatno, opisani su diureticički učinak i hipoglikemijski učinak na periferiji (BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol. 120, str.1335(1998); ENDOCRINOLOGY, vol.139, str.3018(1998)). Također je opisano da NPY pojačava hipertrofiju srca kao rezultat naglašene simpatičke aktivnosti (PROCEEDING NATIONAL ACADEMIC SCIENCE USA, vol.97, str.1595 (2000)).

Učinci NPY se pokazuju kada se NPY veže na receptore NPY u centralnom ili perifernom živčanom sustavu. Stoga, prevencija djelovanja NPY može biti blokiranje njegovih vezanja na receptore NPY. Iz tog razloga, očekuje se da bi tvari koje djeluju antagonistički na vezanje NPY na receptore NPY bile korisne za profilaksu ili tretiranje različitih bolesti povezanih s NPY, na primjer kardiovaskularnih poremećaja kao što su angina, akutno ili kongestivno zatajenje srca, infarkt miokarda, hipertenzija, nefropatija, poremećaj elektrolita, vazospazam, ateroskleroza, itd., poremećaja centralnog živčanog sustava kao što su bulimija, depresija, nemir, napadaj, epilepsija, demencija, bol, alkoholizam, odvikavanje od droge, poremećaji cirkadijanog ritma, shizofrenija, gubitak pamćenja, poremećaji spavanja, gubitak kognicije, itd., bolesti metabolizma kao što su pretilost, dijabetes, hormonski poremećaj, giht, masna jetra, itd., poremećaja genitalnih i reproduktivnih organa kao što su neplodnost, prerani porod, seksualna disfunkcija, itd., gastrointestinalnih poremećaja, respiratornih poremećaja, upalnih bolesti ili glaukoma, i slično. (TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCE, vol.15, str.153(1994); LIFE SCIENCE, vol.55, str.551(1994); DRUGS, vol.52, str.371(1996); THE JOURNAL OF ALLERGY AND IMMUNOLOGY, vol.101, str.S345(1998); NATURE, vol.396, str.366(1998); THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, vol.284, str.633(1998); TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCE, vol.20, str.104(1999); PROCEEDING NATIONAL ACADEMIC SCIENCE USA, vol.97, str.1595(2000); THE JOURNAL OF NEUROSCIENCE, vol. 21, str.5367(2001); PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS, vol.65, str.397(1995)).

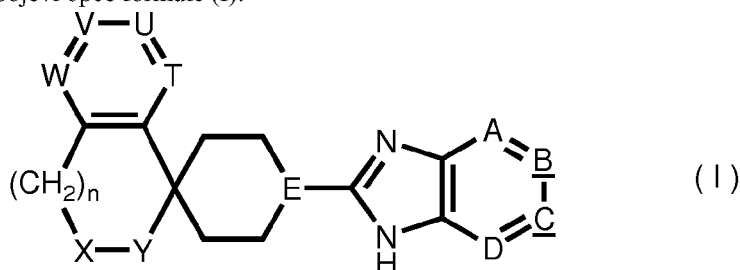
Nedavno je otkriveno, kao rezultat istraživanja ovih izumitelja, da je određeni antagonist receptora NPY koristan za profilaksu ili tretiranje hiperkolesterolemije, hiperlipidemije i arterioskleroze (publikacija internacionalne prijave WO99/27965).

Publikacija internacionalne prijave WO00/27845 i WO01/14376 donosi niz derivata karboksamida, i navodi da navedeni derivati imaju izuzetno antagonističko djelovanje na receptor NPY. Publikacija internacionalne prijave WO02/48152 donosi niz derivata spiro(izobenzofuran-1,4'-piperidin)-3-ona, i navodi da navedeni derivati djeluje na reguliranje vezanja NPY na receptore NPY5. Ipak, niti jedna od gore navedenih internacionalnih prijava ne opisuje spojeve predmetnog izum.

#### 40 Otkriće izuma

Predmet ovog izuma je dati nove lijekove koji pokazuju NPY antagonističku aktivnost.

Izumitelji su otkrili da spojevi opće formule (I):



45 (gdje A, B, C i D su neovisno metin ili dušik, navedeni metin je opcionalno supstituiran supstituentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, cijano, niži alkil, halogen-niži alkil, hidroksi, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, niži alkoksikarbonil, niži alkilsulfonil, niži alkilsulfoniloksi, -N(R<sup>1</sup>)R<sup>2</sup> i -Q<sup>1</sup>-Ar<sup>1</sup>, i najmanje jedan od A, B, C i D je navedena metin skupina;

50 Ar<sup>1</sup> je aril ili heteroaril, bilo koji je opcionalno supstituiran supstituentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, nitro, hidroksi, niži alkil, halogen-niži alkil, hidroksi-niži alkil, ciklo-niži alkil, niži alkenil, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, niži alkiltio, niži alkilsulfonil, karboksil, niži alkanoil, niži alkoksikarbonil, niži alkanoilamino i -Q<sup>2</sup>-Ar<sup>2</sup>;

Ar<sup>2</sup> je aril ili heteroaril, bilo koji je opcionalno supstituiran supstituentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, cijano, niži alkil, halogen-niži alkil, hidroksi-niži alkil, hidroksi, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, niži alkilamino, di-niži alkilamino, niži alkanoil i aril;

E je dušik, metin ili metin supstituiran hidroksi skupinom;

n je 0 ili 1;

Q<sup>1</sup> i Q<sup>2</sup> su neovisno jednostruka veza, kisik, karbonil ili -N(R<sup>3</sup>)-;

R<sup>1</sup> i R<sup>2</sup> su neovisno vodik ili niži alkil, ili R<sup>1</sup> i R<sup>2</sup>, uzeti zajedno, tvore niži alkilen na koji može biti promijenjen kisikom, sumporom ili imino;

R<sup>3</sup> je vodik ili niži alkil;

R<sup>4</sup> je niži alkil, aralkil ili aril;

R<sup>5</sup> i R<sup>8</sup> su neovisno vodik, niži alkil, aralkil ili aril;

R<sup>6</sup> i R<sup>7</sup> su neovisno vodik, hidroksi, niži alkil, aralkil ili aril;

T, U, V i W su neovisno metin ili dušik, navedeni metin je opcionalno supstituiran supstituentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, niži alkil, halogen-niži alkil, hidroksi, niži alkoksi i halogen-niži alkoksi, i najmanje dvoje od T, U,

V i W su navedene metin skupine;

X je -N(SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>)-, -N(COR<sup>5</sup>)- ili -CO-;

Y je -C(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>)-, -O- ili -N(R<sup>8</sup>)-, uz iznimku da je isključen spoj (I) kada E je dušik, n je 0, X je -CO- i Y je -O-)

pokazuju NPY antagonističku aktivnost posebno na NPY Y5 receptore, a i pokazuju izvrsnu farmakokinetiku kao transport u mozak ili transport u cerebrospinalnu tekućinu, itd., čime zaključuju predmetni izum.

Spojevi predmetnog izuma (I) imaju NPY antagonističke učinke posebno na receptore NPY Y5 i pokazuju izvrsnu farmakokinetiku kao što je transport u mozak ili transport u cerebrospinalnu tekućinu, itd. Također, spojevi predmetnog izuma (I) su korisni kao tvari za tretiranje različitih bolesti povezanih s NPY, na primjer, kardiovaskularnih poremećaja kao angina, akutno ili kongestivno zatajenje srca, infarkt miokarda, hipertenzija, nefropatija, poremećaj elektrolita, vazospazam, arterioskleroza, itd., poremećaja centralnog živčanog sustava kao bulimija, depresija, nemir, napadaj, epilepsija, demencija, bol, alkoholizam, odvikavanje od droge, poremećaji cirkadijanog ritma, shizofrenija, gubitak pamćenja, poremećaji spavanja, gubitak kognicije, itd., bolesti metabolizma kao pretilost, dijabetes, hormonski poremećaj, hiperkolesterolemija, hiperlipidemija, giht, masna jetra, itd., poremećaja genitalnih i reproduktivnih sustava kao neplodnost, prerani porod, seksualna disfunkcija, itd., gastrointestinalnih poremećaja, respiratornih poremećaja, upalnih bolesti ili glaukoma, i slično, također na primjer, ateroskleroze, hipogonadizma, hiperandrogenizma, sindroma policističnih jajnika, hirsutizma, poremećaja gastrointestinalnog motiliteta, gastroezofagealnog refluksa povezanog s pretilosti, hipoventilacije kod pretilosti (Pickwickov sindrom), apnee u spavanju, upale, sistemskog vaskulitisa, osteoartritisa, otpornosti na inzulin, bronhokonstrikcije, sklonosti alkoholu, metaboličkog sindroma, Alzheimerove bolesti, hipertrofije srca, hipertrofije lijevog ventrikula, hipertrigliceridemije, niskog HDL kolesterola, kardiovaskularnih poremećaja kao koronarna bolest srca (*coronary heart disease*, CHD), cerebrovaskularne bolest, udara, periferne vaskularne bolesti, iznenadne smrti, bolesti žuči, raka (grudi, endometrija, debelog crijeva), gubitka daha, hiperuricemije, gubitka plodnosti, boli u donjem dijelu leđa, ili povećanog rizika od anestezije, i slično.

Spojevi predmetnog izuma (I) su posebno korisni kao tvari za tretiranje bulimije, pretilosti, dijabetesa i slično.

Predmetni izum odnosi se na spojeve predstavljene općom formulom (I), ili pripadne soli, i pripadne metode priređivanja i upotrebe.

Značenja izraza korištenih u predmetnoj specifikaciji su definirana i detaljniji opis ovog izuma je opisan sljedećim.

“Halogen” se odnosi na fluor, klor, brom i jod.

“Niži alkil” se odnosi na ravnolančanu ili razgranatu alkilnu skupinu od C1 do C6, i pripadni primjeri su metil, etil, propil, izopropil, butil, izobutil, sec-butil, tert-butil, pentil, izopentil, heksil, izoheksil i slično.

“Halogen-niži alkil” se odnosi na navedeni niži alkil supstituiran s identičnim ili različitim jednim, dva ili više, poželjno jedan do tri navedena halogena, na za supstituciju dostupnim, proizvoljnim položajima, i pripadni primjeri su fluormetil, difluormetil, trifluormetil, 2-fluoretal, 1,2-difluoretal, klormetil, 2-kloretal, 1,2-dikloretal, brommetil, jodmetil i slično.

“Niži alkoksi” se odnosi na ravnolančan ili razgranat alkoksi od C1 do C6, i pripadni primjeri su metoksi, etoksi, propoksi, izopropoksi, butoksi, sec-butoksi, izobutoksi, tert-butoksi, pentiloksi, izopentiloksi, heksiloksi, izoheksiloksi i slično.

“Halogen-niži alkoksi” se odnosi na navedeni niži alkoksi supstituiran s identičnim ili različitim jednim, dva ili više, poželjno jedan do tri navedena halogena, na za supstituciju dostupnim, proizvoljnim položajima, i pripadni primjeri su

fluormetoksi, difluormetoksi, trifluormetoksi, 2-fluoretoksi, 1,2-difluoretoksi, klormetoksi, 2-kloretoksi, 1,2-dikloretoksi, brommetoksi, jodmetoksi i slično.

5 “Niži alkoksikarbonil” se odnosi na alkoksikarbonil skupinu koja sadrži navedeni niži alkoksi, koja je alkoksikarbonil skupina od C2 do C7, i pripadni primjeri su metoksikarbonil, etoksikarbonil, propoksikarbonil, izopropoksikarbonil, butoksikarbonil, izobutoksikarbonil, tert-butoksikarbonil, pentiloksikarbonil i slično.

10 “Niži alkilsulfonil” se odnosi na ravnolančanu ili razgranatu alkilsulfonil skupinu od C1 do C6, i pripadni primjeri su metilsulfonil, etilsulfonil, propilsulfonil, izopropilsulfonil, butilsulfonil, sec-butilsulfonil, izobutilsulfonil, tert-butilsulfonil, pentilsulfonil, izopentilsulfonil, heksilsulfonil, izoheksilsulfonil i slično.

15 “Niži alkilsulfoniloksi” se odnosi na ravnolančanu ili razgranatu alkilsulfoniloksi skupinu od C1 do C6, i pripadni primjeri su metilsulfoniloksi, etilsulfoniloksi, propilsulfoniloksi, izopropilsulfoniloksi, butilsulfoniloksi, sec-butilsulfoniloksi, izobutilsulfoniloksi, tert-butilsulfoniloksi, pentilsulfoniloksi, izopentilsulfoniloksi, heksilsulfoniloksi, izoheksilsulfoniloksi i slično.

20 “Hidroksi-niži alkil” se odnosi na navedeni niži alkil supstituiran s jednom, dvije ili više, poželjno jednom ili dvije hidroksi skupine na za supstituciju dostupnim, proizvoljnim položajima, i pripadni primjeri su hidroksimetil, 2-hidroksietil, 1-hidroksi-1-metiletil, 1,2-dihidroksietil, 3-hidroksipropil i slično.

“Ciklo-niži alkil” se odnosi na cikloalkil skupinu C3 do C6, i pripadni primjeri su ciklopropil, ciklobutil, ciklopentil, cikloheksil i slično.

25 “Niži alkenil” se odnosi na ravnolančanu ili razgranatu alkenil skupinu od C2 do C6, i pripadni primjeri su 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.

30 “Niži alkiltio” se odnosi na ravnolančanu ili razgranatu alkiltio skupinu od C1 do C6, i pripadni primjeri su metiltio, etiltio, propiltio, izopropiltio, butiltio, sec-butiltio, izobutiltio, tert-butiltio, pentiltio, izopentiltio, heksiltio, izoheksiltio i slično.

“Niži alkanoil” se odnosi na alkanoil skupinu koja sadrži navedeni niži alkil, koja je alkanoil skupina od C2 do C7, i pripadni primjeri su acetil, propionil, butiril, izobutiril, valeril, izovaleril, pivaloil i slično.

35 “Niži alkanoilamino” se odnosi na amino skupinu mono-supstituiranu s navedenim nižim alkanoilom, i pripadni primjeri su acetilamino, propionilamino, butirilamino, izobutirilamino, valerilamino, izovalerilamino, pivaloilamino i slično.

40 “Aril” se odnosi na fenil, naftil i slično.

45 “Heteroaril” se odnosi na 5- ili 6-članu monocikličku heteroaromatsku skupinu koja sadrži jedan, dva ili više, poželjno jedan do tri heteroatoma identičnih ili različitih odabranih iz skupine koja sadrži kisik, dušik i sumpor; ili kondenziranu cikličku heteroaromatsku skupinu, pri čemu je navedena monociklička heteroaromatska skupina kondenzirana s navedenom aril skupinom ili kondenzirana jedna s drugom istom ili različitom monocikličkom heteroaromatskom skupinom, i pripadni primjeri su pirolil, furil, tienil, imidazolil, pirazolil, tiazolil, izotiazolil, oksazolil, izoksazolil, 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, benzoimidazolil, benzoksazolil, benzoizoksazolil, benzotiazolil, benzoizotiazolil, indazolil, purinil, kinolil, izokinolil, ftalazinil, naftilidinil, kinoksalinil, kinazolinil, cinolinil, pteridinil, pirido[3,2-b]piridil i slično.

50 “Niži alkilamino” se odnosi na mono-supstituiranu amino skupinu s navedenim nižim alkilom, i pripadni primjeri su metilamino, etilamino, propilamino, izopropilamino, butilamino, sec-butilamino, tert-butilamino i slično.

55 “Di-niži alkilamino” se odnosi na di-supstituiranu amino skupinu s istim ili različitim nižim alkilom, i pripadni primjeri su dimetilamino, dietilamino, etilmetilamino, dipropilamino, metilpropilamino, diizopropilamino i slično.

60 “Niži alkilen koji može biti promijenjen kisikom, sumporom ili imino” se odnosi na alkilen skupinu C2 do C5, koja nije ili je promijenjena s jednim, dva ili više, poželjno jednim kisikom, sumporom ili imino na opcionalnim i za promjenu dostupnim položajima navedenog alkilenskog lanca, i pripadni primjeri su etilen, trimetilen, tetrametilen, pentametilen, 2-oksatetrametilen, 2-oksapentametilen, 3-oksapentametilen, 2-tiatetrametilen, 2-tiapentametilen, 3-tiapentametilen, 2-azatetrametilen, 2-azapentametilen, 3-azapentametilen i slično.

“Aralkil” se odnosi na navedeni niži alkil supstituiran s jednim, dva ili više, poželjno jednim navedenim arilom na za supstituciju dostupnim, proizvoljnim položajima, i pripadni primjeri su benzil, 1-feniletil, fenetil, 1-naftilmetil, 2-naftilmetil i slično.

5 Esteri spojeva formule (I) odnose se na, na primjer, farmaceutski prihvatljive, uobičajene estere navedenih karboksilnih skupina kada spoj ima karboksilnu skupinu, i pripadni primjeri su esteri s nižim alkilom (e.g. metil, etil, propil, izopropil, butil, sec-butil, tert-butil, pentil, izopentil, neopentil, ciklopropil, ciklobutil, ciklopentil), esteri s aralkilom (e.g. benzil, fenetil), esteri s nižim alkenilom (e.g. alil, 2-butenil), esteri s niži-alkoksi-niži-alkilom (e.g. metoksimetil, 2-metoksietil, 2-etoksietil), esteri s niži-alkanoiloksi-niži-alkilom (e.g. acetoksimetil, pivaloiloksimetil, 1-pivaloiloksietil),  
10 esteri s niži-alkoksikarbonil-niži-alkilom (e.g. metoksikarbonilmetil, izopropoksikarbonilmetil), esteri s karboksi-niži alkilom (e.g. karboksimetil), esteri s niži-alkoksikarboniloksi-niži-alkilom (e.g. 1-(etoksikarboniloksi)etil, 1-(cikloheksiloksikarboniloksi)etil), esteri s karbamoiloksi-niži-alkilom (e.g. karbamoiloksimetil), esteri s ftalidilom, esteri s (5-supstituiran-2-okso-1,3-dioksol-4-il)metilom (e.g. (5-metil-2-okso-1,3-dioksol-4-il)metil) i slično.

15 Soli spojeva formule (I) odnose se na farmaceutski prihvatljive, uobičajene soli i pripadni primjeri su soli nastale dodatkom baze na navedenu karboksilnu skupinu kada spoj ima karboksilnu skupinu, ili soli nastale dodatkom kiseline na navedenu amino skupinu ili bazični heterociklil kada spoj ima amino ili bazičnu heterociklil skupinu i slično.

20 Navedene soli nastale dodatkom baze uključuju soli s alkalijskim metalima (e.g. natrij, kalij); soli sa zemnoalkalijskim metalima (e.g. kalcij, magnezij); amonijeve soli; soli s organskim aminima (e.g. trimetilamin, trietilamin, dicitkloheksilamin, etanolamin, dictanolamin, trictanolamin, prokain, N,N'-dibenziletildiamin) i slično.

25 Navedene soli nastale dodatkom kiseline uključuju soli s anorganskim kiselinama (e.g. klorovodična kiselina, sumporna kiselina, dušična kiselina, fosforna kiselina, perkloratna kiselina), soli s organskim kiselinama (e.g. maleinska kiselina, fumarna kiselina, tartarna kiselina, limunska kiselina, askorbinska kiselina, trifluorocetna kiselina), soli sa sulfonskim kiselinama (e.g. metansulfonska kiselina, 2-hidroksi etansulfonska kiselina, benzensulfonska kiselina, p-toluensulfonska kiselina) i slično.

30 N-oksidi derivat spoja predstavljenog formulom (I) znači spoj u kojem je jedan ili više od jednog atoma dušika prisutnih u spoju formule (I) je ili oksidirano u oblik N-oksida ili N-oksida, i takav N-oksidi derivat uključuje, na primjer, spoj u kojem je atom dušika oksidiran u slučaju kada T, U, V ili/ i W u formuli (I) je ili su dušik.

“Tvar za tretiranje” se odnosi na lijek koji je upotrijebljen za tretiranje i/ili profilaksu različitih bolesti.

35 U svrhu određenijeg opisivanja gore navedenih spojeva opće formule (I) predmetnog izuma, različiti simboli korišteni u formuli (I) su opisani u više detalja kroz predstavljene poželjne izvedbe.

40 A, B, C i D su neovisno metin ili dušik, navedeni metin je opcionalno supstituiran supstituentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, cijano, niži alkil, halogen-niži alkil, hidroksi, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, niži alkoksikarbonil, niži alkilsulfonil, niži alkilsulfoniloksi,  $-N(R^1)R^2$  i  $-Q^1-Ar^1$ , i najmanje jedan od A, B, C i D je navedena metin skupina.

45 “Metin koji je opcionalno supstituiran supstituentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, cijano, niži alkil, halogen-niži alkil, hidroksi, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, niži alkoksikarbonil, niži alkilsulfonil, niži alkilsulfoniloksi,  $-N(R^1)R^2$  i  $-Q^1-Ar^1$ ” se odnosi na nesupstituiran metin ili metin koji ima supstituent, pri čemu navedeni supstituent može biti odabran iz skupine koja sadrži halogen, cijano, niži alkil, halogen-niži alkil, hidroksi, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, niži alkoksikarbonil, niži alkilsulfonil, niži alkilsulfoniloksi,  $-N(R^1)R^2$  i  $-Q^1-Ar^1$ . Halogen kao navedeni supstituent poželjno uključuje fluor, klor i slično.

50 Niži alkil kao navedeni supstituent poželjno uključuje metil, etil i slično.

Halogen-niži alkil kao navedeni supstituent poželjno uključuje difluormetil, trifluormetil i slično.

Niži alkoksi kao navedeni supstituent poželjno uključuje metoksi, etoksi i slično.

55 Halogen-niži alkoksi kao navedeni supstituent poželjno uključuje difluormetoksi, trifluormetoksi i slično.

Niži alkoksikarbonil kao navedeni supstituent poželjno uključuje metoksikarbonil, etoksikarbonil i slično.

60 Niži alkilsulfonil kao navedeni supstituent poželjno uključuje metilsulfonil, etilsulfonil i slično.

Niži alkilsulfoniloksi kao navedeni supstituent poželjno uključuje metilsulfoniloksi, etilsulfoniloksi i slično.

U skupini formule:  $-N(R^1)R^2$  kao navedeni supstituent,  $R^1$  i  $R^2$  su neovisno vodik ili niži alkil, ili  $R^1$  i  $R^2$ , uzeti zajedno, tvore niži alkilen na koji može biti promijenjen kisikom, sumporom ili imino.

5 Niži alkil kao  $R^1$  ili  $R^2$  poželjno uključuje metil, etil, propil i slično.

”Niži alkilen koji može biti promijenjen kisikom, sumporom ili imino” formiran uzimanjem  $R^1$  i  $R^2$  zajedno poželjno uključuje pentameten, 3-okso-pentameten i slično, i on, sa prvim susjednim dušikom, tvori piperidino, morfolino, itd.

10 Poželjna izvedba  $R^1$  i  $R^2$  uključuje slučaj gdje najmanje jedan od  $R^1$  ili  $R^2$  je niži alkil, ili slučaj gdje  $R^1$  i  $R^2$ , uzeti zajedno, tvore niži alkilen na koji može biti promijenjen kisikom, sumporom ili imino.

Stoga, skupina formule:  $-N(R^1)R^2$  uključuje, na primjer, amino, metilamino, etilamino, propilamino, dimetilamino, dietilamino, etilmetilamino, 1-azetidini, 1-pirolidini, piperidino, morfolino, tiomorfolino, 1-piperazini i slično, među  
15 kojima su poželjni metilamino, dimetilamino, piperidino, morfolino i slično.

U skupini formule:  $-Q^1-Ar^1$  kao navedeni supstituent,  $Ar^1$  je aril ili heteroaril, bilo koji je opcionalno supstituiran supstituentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, nitro, hidroksi, niži alkil, halogen-niži alkil, hidroksi-niži alkil, ciklo-niži alkil, niži alkenil, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, niži alkiltio, niži alkilsulfonyl, karboksil, niži alkanoil, niži alkoksikarbonil, niži alkanoilamino i  $-Q^2-Ar^2$ ;  $Q^1$  je jednostruka veza, kisik, karbonil ili  $-N(R^3)-$ .  
20

“Aril ili heteroaril, bilo koji je opcionalno supstituiran supstituentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, nitro, hidroksi, niži alkil, halogen-niži alkil, hidroksi-niži alkil, ciklo-niži alkil, niži alkenil, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, niži alkiltio, niži alkilsulfonyl, karboksil, niži alkanoil, niži alkoksikarbonil, niži alkanoilamino i  $-Q^2-Ar^2$ ” se odnosi na  
25 nesupstituiran navedeni aril ili navedeni heteroaril, ili navedeni aril ili navedeni heteroaril koji ima supstituent(e) na za supstituciju dostupnim, proizvoljnim položajima pri čemu navedeni supstituent(i) mogu biti jedan, dva ili više, poželjno jedan ili dva člana identična ili različita odabrana iz skupine koja sadrži halogen, nitro, hidroksi, niži alkil, halogen-niži alkil, hidroksi-niži alkil, ciklo-niži alkil, niži alkenil, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, niži alkiltio, niži alkilsulfonyl, karboksil, niži alkanoil, niži alkoksikarbonil, niži alkanoilamino i  $-Q^2-Ar^2$ .  
30

Halogen kao navedeni supstituent poželjno uključuje fluor, klor, brom i slično.

Niži alkil kao navedeni supstituent poželjno uključuje metil, etil, propil, izopropil i slično.

35 Halogen-niži alkil kao navedeni supstituent poželjno uključuje difluormetil, trifluormetil i slično.

Hidroksi-niži alkil kao navedeni supstituent poželjno uključuje hidroksimetil, 2-hidroksietil, 1-hidroksi-1-metiletil i slično.

40 Ciklo-niži alkil kao navedeni supstituent poželjno uključuje ciklopropil, ciklobutil i slično.

Niži alkenil kao navedeni supstituent poželjno uključuje vinil, 1-propenil, 2-metil-1-propenil i slično.

Niži alkoksi kao navedeni supstituent poželjno uključuje metoksi, etoksi i slično.

45 Halogen-niži alkoksi kao navedeni supstituent poželjno uključuje fluormetoksi, difluormetoksi, trifluormetoksi i slično.

Niži alkiltio kao navedeni supstituent poželjno uključuje metiltio, etiltio i slično.

50 Niži alkilsulfonyl kao navedeni supstituent poželjno uključuje metilsulfonyl, etilsulfonyl, propilsulfonyl i slično.

Niži alkanoil kao navedeni supstituent poželjno uključuje acetil, propionil i slično.

Niži alkoksikarbonil kao navedeni supstituent poželjno uključuje metoksikarbonil, etoksikarbonil i slično.

55 Niži alkanoilamino kao navedeni supstituent poželjno uključuje acetilamino, propanoilamino i slično.

U skupini formule:  $-Q^2-Ar^2$  kao navedeni supstituent,  $Ar^2$  je aril ili heteroaril, bilo koji je opcionalno supstituiran supstituentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, cijano, niži alkil, halogen-niži alkil, hidroksi-niži alkil, hidroksi, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, niži alkilamino, di-niži alkilamino, niži alkanoil i aril;  $Q^2$  je jednostruka veza, kisik, karbonil ili  $-N(R^3)-$ .  
60

"Aril ili heteroaril, bilo koji je opcionalno supstituiran supstituentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, cijano, niži alkil, halogen-niži alkil, hidroksi-niži alkil, hidroksi, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, niži alkilamino, di-niži alkilamino, niži alkanoil i aril" se odnosi na nesupstituiran navedeni aril ili navedeni heteroaril, ili navedeni aril ili navedeni heteroaril koji ima supstituent(e) na za supstituciju dostupnim, proizvoljnim položajima pri čemu navedeni supstituent(i) mogu biti jedan, dva ili više, poželjno one ili dva člana identična ili različita odabrana iz skupine koja sadrži halogen, cijano, niži alkil, halogen-niži alkil, hidroksi-niži alkil, hidroksi, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, niži alkilamino, di-niži alkilamino, niži alkanoil i aril.

Halogen kao navedeni supstituent poželjno uključuje fluor, klor i slično.

Niži alkil kao navedeni supstituent poželjno uključuje metil, etil, propil, izopropil i slično.

Halogen-niži alkil kao navedeni supstituent poželjno uključuje difluormetil, trifluormetil i slično.

Hidroksi-niži alkil kao navedeni supstituent poželjno uključuje hidroksimetil, 2-hidroksietil, 1-hidroksi-1-metiletal i slično.

Niži alkoksi kao navedeni supstituent poželjno uključuje metoksi, etoksi i slično.

Halogen-niži alkoksi kao navedeni supstituent poželjno uključuje fluormetoksi, difluormetoksi, trifluormetoksi i slično.

Niži alkilamino kao navedeni supstituent poželjno uključuje metilamino, etilamino i slično.

Di-niži alkilamino kao navedeni supstituent poželjno uključuje dimetilamino, dietilamino i slično.

Niži alkanoil kao navedeni supstituent poželjno uključuje acetil, propionil i slično.

Aril kao navedeni supstituent poželjno uključuje fenil i slično.

Supstituent(i)  $Ar^2$  poželjno uključuje(u) halogen, cijano, niži alkil, halogen-niži alkil, hidroksi-niži alkil, hidroksi, halogen-niži alkoksi i slično.

Aril kao  $Ar^2$  poželjno uključuje fenil i slično, i heteroaril kao  $Ar^2$  poželjno uključuje piridil, kinolil i slično.

U skupini formule:  $-N(R^3)-$  kao  $Q^1$  i  $Q^2$ ,  $R^3$  je vodik ili niži alkil.

$R^3$  poželjno uključuje vodik, metil, etil i slično.

$Q^2$  poželjno uključuje jednostruku vezu i slično.

Supstituent(i)  $Ar^1$  uključuje(u) poželjno halogen, hidroksi, niži alkil, halogen-niži alkil, niži alkenil, niži alkoksi, niži alkanoil,  $-Q^2-Ar^2$  i slično, još poželjnije halogen, hidroksi, halogen-niži alkil, niži alkoksi i slično.

Aril kao  $Ar^1$  poželjno uključuje fenil i slično, i heteroaril kao  $Ar^1$  uključuje poželjno imidazolil, furil, tienil, pirazolil, tiazolil, oksazolil, izoksazolil, 1,2,4-oksadiazol, 1,3,4-oksadiazol, piridil, pirazinil, pirimidinil, benzo[*b*]furanil, kinolil i slično, još poželjnije piridil, kinolil i slično, najpoželjnije piridil i slično.

Posljedično,  $Ar^1$  uključuje, na primjer, fenil, 2-fluorfenil, 3-fluorfenil, 4-fluorfenil, 2,3-difluorfenil, 2,4-difluorfenil, 2,6-difluorfenil, 3,5-difluorfenil, 2-klorfenil, 3-klorfenil, 4-klorfenil, 2-bromfenil, 3-bromfenil, 4-bromfenil, 2-klor-4-fluorfenil, 2-klor-5-fluorfenil, 2-klor-6-fluorfenil, 2-brom-4-fluorfenil, 2-brom-5-fluorfenil, 2-metilfenil, 3-metilfenil, 4-metilfenil, 5-fluor-2-metilfenil, 3-fluormetilfenil, 2-trifluormetilfenil, 3-trifluormetilfenil, 4-trifluormetilfenil, 2-metoksifenil, 3-metoksifenil, 4-metoksifenil, 5-fluor-2-metoksifenil, 3-fluormetoksifenil, 2-difluormetoksifenil, 3-difluormetoksifenil, 2-hidroksi-4-fluorfenil, 2-hidroksimetilfenil, 3-hidroksimetilfenil, 3-hidroksifenil, 4-hidroksifenil, 2-imidazolil, 2-furil, 2-tienil, 1,2,4-oksadiazol-5-il, 1,3,4-oksadiazol-2-il, 1,2,4-tiadiazol-5-il, 1,3,4-tiadiazol-2-il, 2-piridil, 3-piridil, 4-piridil, 2-fluor-5-piridil, 3-fluor-6-piridil, 2-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 i slično. Poželjno,  $Ar^1$  uključuje fenil, 2-fluorfenil, 4-fluorfenil, 2,4-difluorfenil, 2,5-difluorfenil, 2-klor-4-fluorfenil, 2-klor-5-fluorfenil, 2-trifluormetilfenil, 2-difluormetoksifenil, 3-difluormetoksifenil, 3-hidroksifenil, 4-hidroksifenil, 2-piridil, 2-fluor-5-piridil, 3-fluor-6-piridil, 7-benzo[*b*]furanil, 2-kinolil, 3-kinolil i slično.

$Q^1$  uključuje poželjno jednostruku vezu, kisik,  $-N(R^3)-$  i slično, još poželjnije jednostruka vezu i slično.

Supstituent(i) metina kao A, B, C ili D uključuje(u) poželjno halogen, halogen-niži alkil, niži alkoksikarbonil,  $-N(R^1)R^2$ ,  $-Q^1-Ar^1$  i slično, još poželjnije  $-Q^1-Ar^1$  i slično.

5 Poželjna izvedba A, B, C i D uključuje, na primjer, slučaj gdje su A i D isti ili različit nesupstituiran metin ili dušik, i jedan od B i C je metin koji ima  $-Q^1-Ar^1$  i drugi je nesupstituiran metin ili dušik, još poželjnije slučaj gdje A je nesupstituiran metin, B i/ili D s dušik, i C je metin koji ima  $-Q^1-Ar^1$ .

E je metin, metin supstituiran hidroksi skupinom ili dušik, poželjno metin.

10 n je 0 ili 1, poželjno 0.

T, U, V i W su neovisno metin ili dušik, navedeni metin je opcionalno supstituiran supstituentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, niži alkil, halogen-niži alkil, hidroksi, niži alkoksi i halogen-niži alkoksi, i najmanje dvoje od T, U, V i W su navedene metin skupine.

15 "Metin koji je opcionalno supstituiran supstituentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, niži alkil, halogen-niži alkil, hidroksi, niži alkoksi i halogen-niži alkoksi" se odnosi na nesupstituiran metin ili metin koji ima supstituent, pri čemu navedeni supstituent može biti odabran iz skupine koja se sastoji od halogen, niži alkil, halogen-niži alkil, hidroksi, niži alkoksi i halogen-niži alkoksi.

20 Halogen kao navedeni supstituent poželjno uključuje fluor, klor i slično.

Niži alkil kao navedeni supstituent poželjno uključuje metil, etil i slično.

25 Halogen-niži alkil kao navedeni supstituent poželjno uključuje difluormetil, trifluormetil i slično.

Niži alkoksi kao navedeni supstituent poželjno uključuje metoksi, etoksi i slično.

Halogen-niži alkoksi kao navedeni supstituent poželjno uključuje fluormetoksi, difluormetoksi, trifluormetoksi i slično.

30 Navedeni supstituent uključuje poželjno halogen, niži alkil, hidroksi, niži alkoksi i slično, još poželjnije halogen i slično.

Poželjna izvedba T, U, V i W uključuje, na primjer, slučaj gdje T, U, V i W su neovisno metin koji opcionalno ima navedeni supstituent, poželjno halogen, niži alkil, hidroksi i niži alkoksi, još poželjnije halogen; ili slučaj gdje jedan od T, U, V i W je dušik, poželjno slučaj gdje jedan od T, U, V i W je dušik i jedan od ostatka je metin koji ima navedeni supstituent, poželjno halogen, niži alkil, hidroksi i niži alkoksi, još poželjnije halogen; ili slučaj gdje jedan od T, U, V i W je dušik i svi ostali su nesupstituiran metin.

40 X je  $-N(SO_2R^4)-$ ,  $-N(COR^5)-$  ili  $-CO-$ . Y je  $-C(R^6)(R^7)-$ ,  $-O-$  ili  $-N(R^8)-$ .  $R^4$  je niži alkil, aralkil ili aril.  $R^5$  i  $R^8$  su neovisno vodik, niži alkil, aralkil ili aril.  $R^6$  i  $R^7$  su neovisno vodik, hidroksi, niži alkil, aralkil ili aril.

Niži alkil kao  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  ili  $R^8$ , svaki neovisno, poželjno uključuje metil, etil, propil i slično.

Aralkil kao  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  ili  $R^8$ , svaki neovisno, poželjno uključuje benzil i slično.

45 Aril kao  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  ili  $R^8$ , svaki neovisno, poželjno uključuje fenil i slično.

$R^4$  i  $R^5$  poželjno uključuju, na primjer, niži alkil i slično.

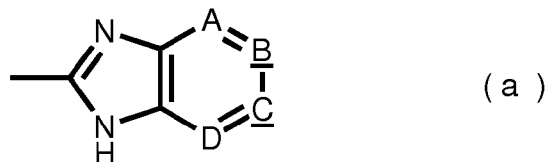
50 Poželjna izvedba  $R^6$  i  $R^7$  uključuje, na primjer, slučaj gdje su oba  $R^6$  i  $R^7$  vodik.

$R^8$  uključuje poželjno, na primjer, vodik, niži alkil i slično, još poželjnije vodik i slično.

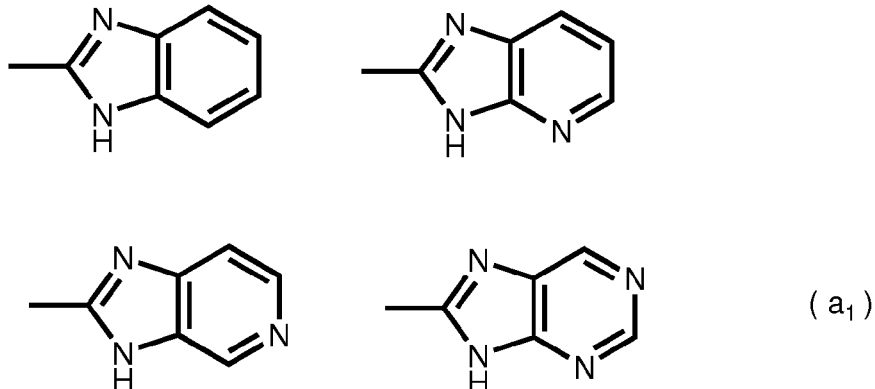
55 Poželjna izvedba n, X i Y uključuje, na primjer, slučaj gdje n je 0, X je  $-N(SO_2R^4)-$  ili  $-N(COR^5)-$ , poželjno  $-N(SO_2R^4)-$ , i Y je  $-C(R^6)(R^7)-$ ; ili slučaj gdje n je 0 ili 1, poželjno 0, X je  $-CO-$ , i Y je  $-O-$  ili  $-N(R^8)-$ , poželjno  $-O-$ . U zadnjem slučaju, poželjnije je kada X je  $-CO-$  i Y je  $-O-$  ili  $-NH-$ , i još poželjnije je kada X je  $-CO-$  i Y je  $-O-$ .

Predmetni izum isključuje spoj formule (I), kada u isto vrijeme E je dušik, n je 0, X je  $-CO-$  i Y je  $-O-$ .

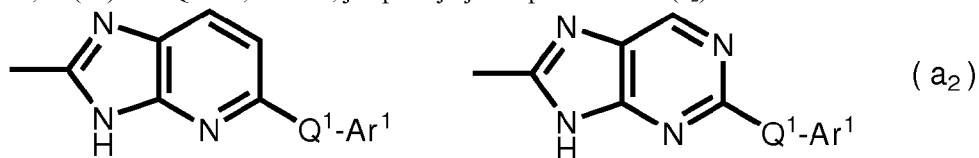
60 U više detalja, skupina formule (a):



u formuli (I) uključuje skupinu formule (a<sub>1</sub>):

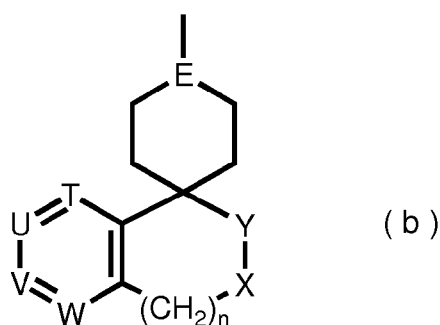


5 gdje metin u formuli (a<sub>1</sub>) je opcionalno supstituiran supstutentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, cijano, niži alkil, halogen-niži alkil, hidroksi, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, niži alkoksikarbonil, niži alkilsulfonil, niži alkilsulfoniloksi, -N(R<sup>1</sup>)R<sup>2</sup> i -Q<sup>1</sup>-Ar<sup>1</sup>, i slično, još poželjnije skupinu formule (a<sub>2</sub>)

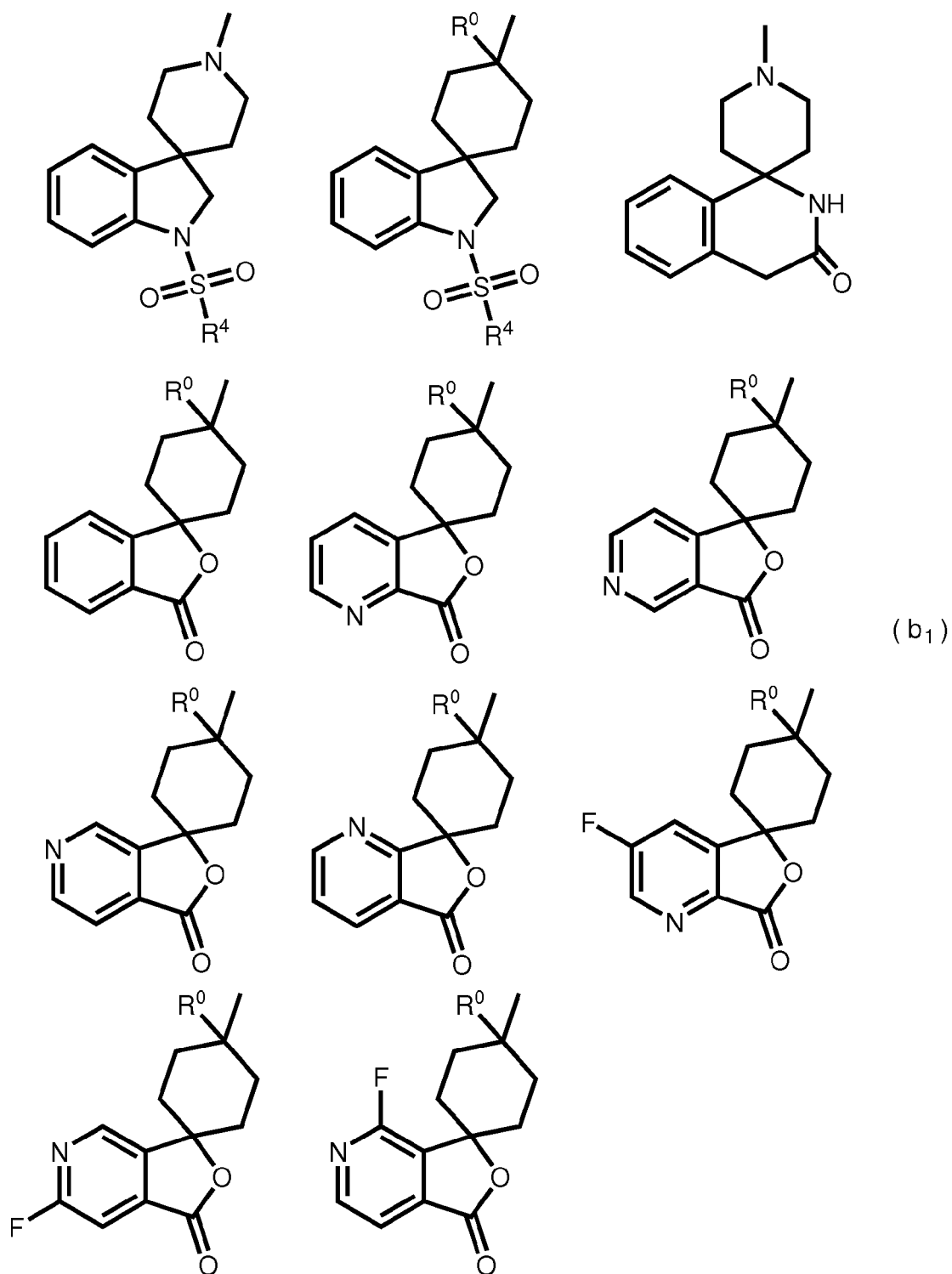


(gdje Ar<sup>1</sup> i Q<sup>1</sup> imaju ranije navedeno značenje), i slično.

10 Dodatno, skupina formule (b):

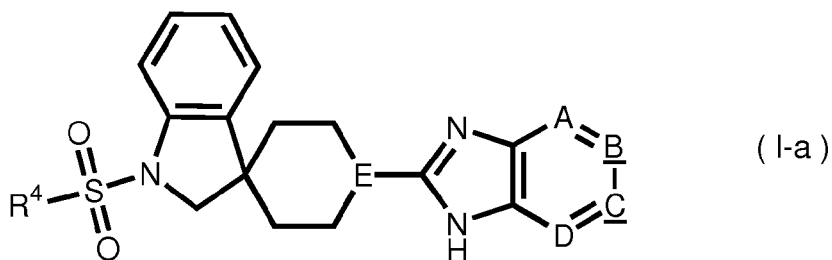


u formuli (I) uključuje skupinu formule (b<sub>1</sub>):

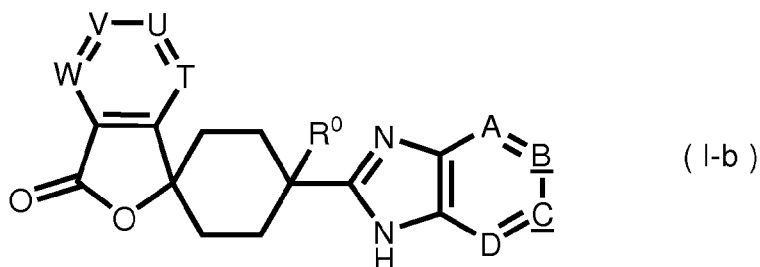


(gdje R<sup>0</sup> je vodik ili hidroksi; R<sup>4</sup> ima ranije navedeno značenje),  
i slično.

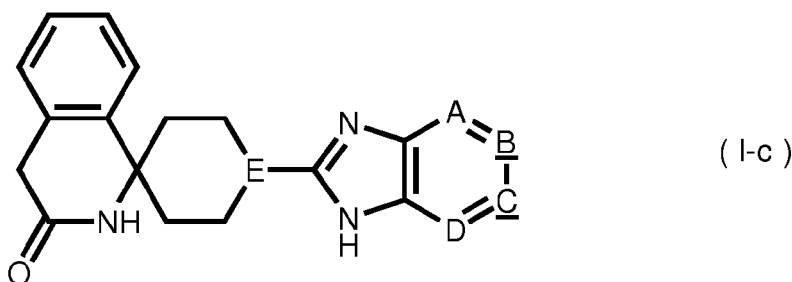
5 Poželjni spojevi formule (I) su, na primjer, spojevi formule (I-a):



(gdje A, B, C, D, E i R<sup>4</sup> imaju ranije navedeno značenje);  
spojevi formule (I-b):



5 (gdje A, B, C, D, R<sup>0</sup>, T, U, V i W imaju ranije navedeno značenje);  
spojevi formule (I-c):



(gdje A, B, C, D i E imaju ranije navedeno značenje);  
ili slično.

10

Među spojevima formule (I), formule (I-a), formule (I-b) ili formule (I-c), poželjni spojevi su, na primjer, spojevi u kojima A, B, C i D su ranije navedene izvedbe, Ar<sup>1</sup> je fenil ili heteroaril, još poželjnije fenil, bilo koji je opcionalno supstituiran supstituentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, nitro, hidroksi, niži alkil, halogen-niži alkil, hidroksi-niži alkil, ciklo-niži alkil, niži alkenil, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, niži alkiltio, niži alkilsulfonil, karboksil, niži alkanoil, niži alkoksikarbonil, niži alkanoilamino i -Q<sup>2</sup>-Ar<sup>2</sup>, i R<sup>0</sup> je vodik.

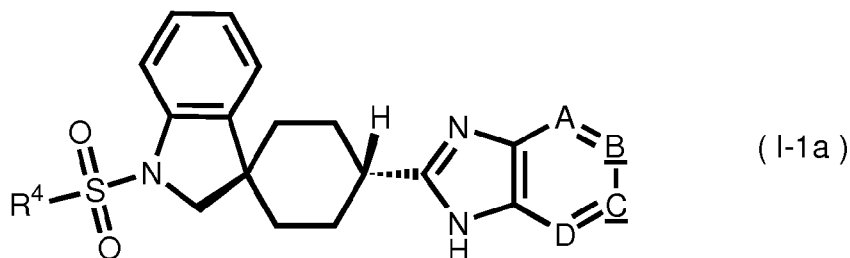
15

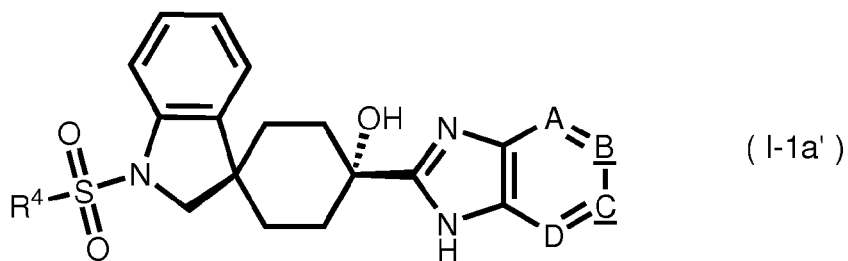
Nadalje, među spojevima formule (I-b), poželjni spojevi su, na primjer, spojevi u kojim svi od T, U, V i W su nesupstituiran metin; ili spojevi u kojima jedan od T, U, V i W je dušik, poželjno jedan od T, U, V i W je dušik i svi ostali su nesupstituiran metin ili jedan ostalih je metin koji ima fluor ili klor.

20

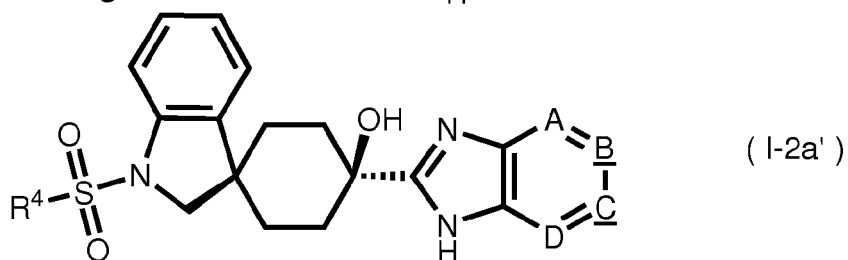
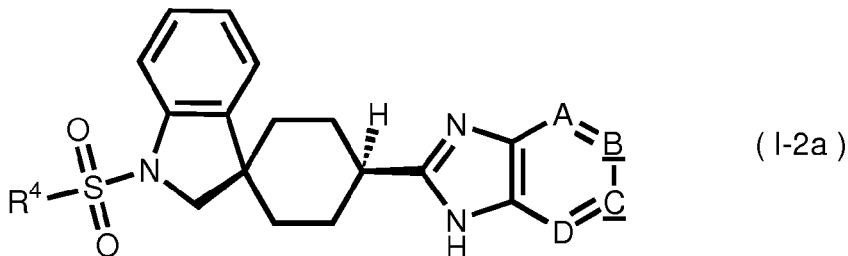
Spojevi predmetnog izuma mogu uključivati stereoisomere kao što su optički stereoisomeri, diastereoizomeri i geometrijski izomeri, ili tautomere ovisno o načinu supstituiranja. Spojevi predmetnog izuma uključuju sve stereoisomere, tautomere i njihove smjese.

25 Na primjer, spojevi formule (I-a) uključuju stereoisomere kao što su trans-oblik spoja formule (I-1a) ili (I-1a')



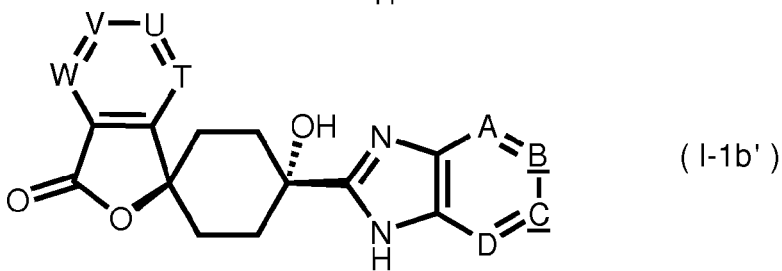
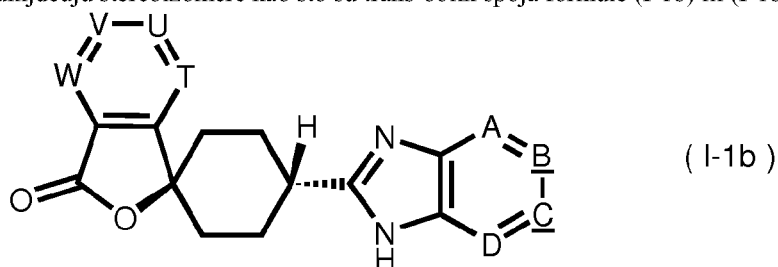


i cis-oblik spoja formule(I-2a) ili (I-2a'):

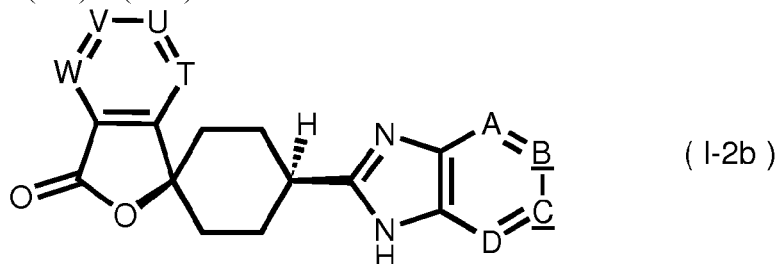


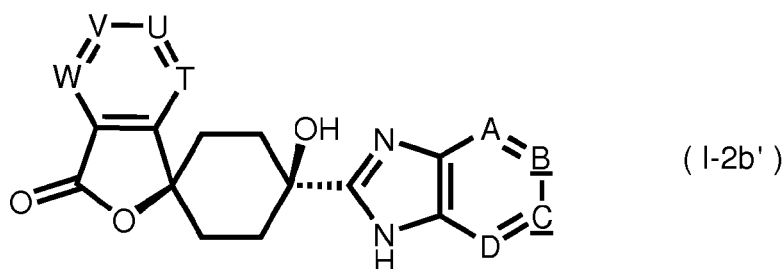
5 , i spojevi formule (I-1a) i (I-2a') su poželjni.

Spojevi formule (I-b) uključuju stereoizomere kao što su trans-oblik spoja formule (I-1b) ili (I-1b'):



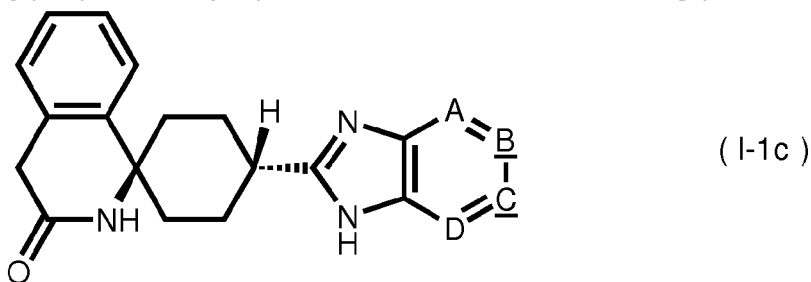
10 i cis-oblik spoja formule (I-2b) ili (I-2b'):



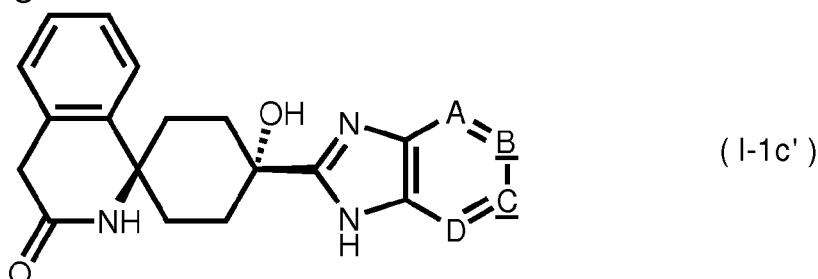


, i spojevi formule (I-1b) i (I-2b') su poželjni.

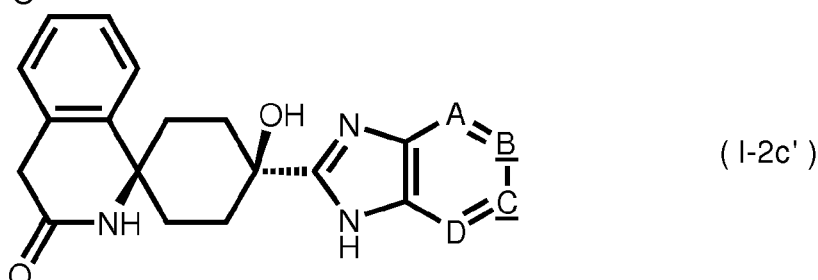
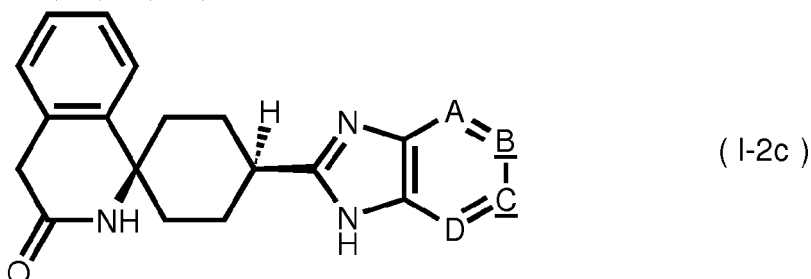
Spojevi formule (I-c) gdje E je metin, uključuju stereoizomere kao što su trans-oblik spoja formule (I-1c) ili (I-1c'):



5



i cis- oblik spoja formule (I-2c) ili (I-2c'):



10 , i spojevi formule (I-1c) i (I-2c') su poželjni.

Također uključeni u opseg izuma su polimorfi, hidrati i solvati spojeva predmetnog izuma.

15 Predmetni izum također uključuje prolijekove spoja ovog izuma u okviru njegova opsega. Općenito, takvi prolijekovi su funkcionalni derivati spojeva predmetnog izuma koji se lako prevode *in vivo* u potrebni spoj. Stoga, u postupcima tretiranja za različite bolesti prema predmetnom izumu, izraz "primjena" će obuhvatiti ne samo primjenu spoja specificiranog u ovom otkriću već također primjenu spoja koji je preveden *in vivo* u specifični spoj kada je primijenjen na pacijenta. Konvencionalni postupci odabira i priređivanja prikladnih derivata prolijekova su opisani, na primjer, u "Design of Prodrugs," urednik H. Bundgaard, Elsevier (1985), koja je u cijelosti uključena referencom u ovu

specifikaciju. Metaboliti tih spojeva uključuju aktivne spojeve proizvedene nakon uvođenja spojeva predmetnog izuma u biološki okoliš, i obuhvaćeni su opsegom predmetnog izuma.

Specifični spoj formule (I) je, na primjer,

- 5 2-[1-metilsulfonilspiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-5-klorbenzimidazol,  
 5,6-diklor-2-[1-metilsulfonilspiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]benzimidazol,  
 5-klor-2-[1-etilsulfonilspiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]benzimidazol,  
 trans-5-klor-2-[3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-il]-6-(trifluormetil)benzimidazol,  
 trans-5-(4-fluorfenil)-2-[3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-il]benzimidazol,  
 10 trans-2-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]-5-fenilbenzimidazol,  
 trans-5-(3-fluorfenil)-2-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]benzimidazol,  
 trans-5-(4-fluorfenil)-2-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]benzimidazol,  
 trans-2-[3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-il]-5-(2-piridil)imidazo[4,5-b]piridin,  
 trans-2-[3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-il]-6-(2-piridil)imidazo[4,5-b]piridin,  
 15 trans-5-(2-fluorfenil)-2-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]imidazo[4,5-b]piridin,  
 trans-2-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]-6-fenilimidazo[4,5-c]piridin,  
 trans-6-(2-fluorfenil)-2-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]imidazo[4,5-c]piridin,  
 trans-2-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]-5-fenilimidazo[4,5-b]pirazin,  
 trans-5-(4-fluorfenil)-2-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]imidazo[4,5-b]pirazin,  
 20 trans-6-(4-fluorfenil)-2-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]imidazo[4,5-c]piridazin,  
 trans-2-(2-fluorfenil)-8-[3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-il]purin,  
 trans-2-(3-fluorfenil)-8-[3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-il]purin,  
 trans-2-(4-fluorfenil)-8-[3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-il]purin,  
 trans-2-(2-metoksifenil)-8-[3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-il]purin,  
 25 trans-2-(4-metoksifenil)-8-[3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-il]purin,  
 trans-2-(2-metilfenil)-8-[3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-il]purin,  
 trans-8-[3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-il]-2-(2-trifluormetilfenil)purin,  
 trans-2-(2-klor-4-fluorfenil)-8-[3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-il]purin,  
 trans-2-(2-hidroksimetilfenil)-8-[3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-il]purin,  
 30 trans-2-(2-furil)-8-[3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-il]purin,  
 trans-8-[3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-il]-2-(2-tienil)purin,  
 trans-8-[3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-il]-2-(2-pirolil)purin,  
 trans-2-(3-fluorpiridin-6-il)-8-[3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-il]purin,  
 trans-2-(2-klorpiridin-6-il)-8-[3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-il]purin,  
 35 trans-2-(2-fluorfenoksi)-8-[3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-il]purin,  
 trans-2-(2,6-difluorfenoksi)-8-[3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-il]purin,  
 trans-8-[3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-il]-2-(1-piperidil)purin,  
 trans-8-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]-2-fenilpurin,  
 trans-2-(2-fluorfenil)-8-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]purin,  
 40 trans-2-(3-fluorfenil)-8-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]purin,  
 trans-2-(4-fluorfenil)-8-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]purin,  
 trans-2-(2-klorfenil)-8-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]purin,  
 trans-2-(3-klorfenil)-8-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]purin,  
 trans-2-(4-klorfenil)-8-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]purin,  
 45 trans-2-(2-klor-4-fluorfenil)-8-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]purin,  
 trans-2-(4-metoksifenil)-8-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]purin,  
 trans-2-(2-metilfenil)-8-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]purin,  
 trans-2-(2-difluormetoksifenil)-8-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]purin,  
 trans-2-(3-difluormetoksifenil)-8-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]purin,  
 50 trans-8-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]-2-(2-trifluormetilfenil)purin,  
 trans-2-(2,4-difluorfenil)-8-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]purin,  
 trans-2-(2,5-difluorfenil)-8-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]purin,  
 trans-2-(2-brom-4-fluorfenil)-8-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]purin,  
 trans-2-(4-klor-2-fluorfenil)-8-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]purin,  
 55 trans-8-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]-2-(3-kinolil)purin,  
 trans-8-[5-fluor-3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]-2-fenilpurin,  
 trans-8-[5-fluor-3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]-2-(2-fluorfenil)purin,  
 trans-2-(2,4-difluorfenil)-8-[5-fluor-3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]purin,  
 trans-2-(2,5-difluorfenil)-8-[5-fluor-3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]purin,  
 60 trans-2-(4-fluorfenil)-8-[7-hidroksi-3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]purin,  
 5,6-diklor-2-[3,4-dihidro-3-oksospiro[izokinolin-1(2H),4'-piperidin]-1'-il]benzimidazol,  
 2-[3,4-dihidro-3-oksospiro[izokinolin-1(2H),4'-piperidin]-1'-il]-5-fenilbenzimidazol,

8-[3,4-dihidro-3-oksospiro[izokinolin-1(2H),4'-piperidin]-1'-il]-2-fenilpurin,  
 8-[3,4-dihidro-3-oksospiro[izokinolin-1(2H),4'-piperidin]-1'-il]-2-(2-fluorfenil)purin,  
 8-[3,4-dihidro-3-oksospiro[izokinolin-1(2H),4'-piperidin]-1'-il]-2-(4-fluorfenil)purin,  
 trans-8-[3',4'-dihidro-3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(2'H)-izokinolin]-4-il]-2-fenilpurin,  
 5 trans-2-[3',4'-dihidro-3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(2'H)-izokinolin]-4-il]-5-fenilbenzimidazol,  
 trans-8-[3',4'-dihidro-3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(2'H)-izokinolin]-4-il]-2-(2-fluorfenil)purin,  
 trans-8-[3',4'-dihidro-3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(2'H)-izokinolin]-4-il]-2-(4-fluorfenil)purin,  
 trans-2-(4-fluorfenil)-8-[7-hidroksi-3-oksospiro[6-azaizo-benzofuran-1(3H), 1'-cikloheksan]-4'-il]purin,  
 trans-2-(4-fluorfenil)-8-[3-oksospiro[6-azaizo-benzofuran-1(3H), 1'-cikloheksan]-4'-il]purin 6-oksid,  
 10 trans-2-(4-fluor-2-hidroksifenil)-8-[3-oksospiro[6-azaizo-benzofuran-1(3H), 1'-cikloheksan]-4'-il]purin,  
 trans-2-(4-fluorfenil)-6-hidroksi-8-[3-oksospiro[6-azaizo-benzofuran-1(3H), 1'-cikloheksan]-4'-il]purin,  
 trans-2-(4-hidroksifenil)-8-[3-oksospiro[6-azaizo-benzofuran-1(3H), 1'-cikloheksan]-4'-il]purin,  
 trans-2-(4-fluor-3-hidroksifenil)-8-[3-oksospiro[6-azaizo-benzofuran-1(3H), 1'-cikloheksan]-4'-il]purin,  
 cis-2-(4-fluorfenil)-8-[4'-hidroksi-3-oksospiro[6-azaizo-benzofuran-1(3H), 1'-cikloheksan]-4'-il]purin,  
 15 i slično.

Među tim spojevima, poželjni spoj je, na primjer,

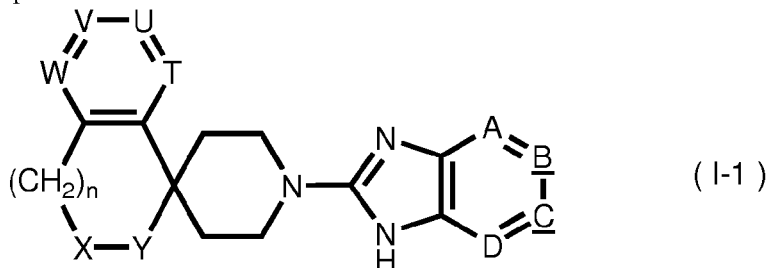
trans-8-[3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-il]-2-fenilpurin,  
 trans-2-(2-fluorfenil)-8-[3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-il]purin,  
 20 trans-2-(4-fluorfenil)-8-[3-oksospiro[6-azaizo-benzofuran-1(3H), 1'-cikloheksan]-4'-il]purin,  
 trans-2-(2,5-difluorfenil)-8-[3-oksospiro[6-azaizo-benzofuran-1(3H), 1'-cikloheksan]-4'-il]purin,  
 trans-8-[5-fluor-3-oksospiro[6-azaizo-benzofuran-1(3H), 1'-cikloheksan]-4'-il]-2-(2-fluorfenil)purin,  
 trans-5-(2-fluorfenil)-2-[3-oksospiro[6-azaizo-benzofuran-1(3H), 1'-cikloheksan]-4'-il]imidazo[4, 5-b]piridin,  
 i slično.

Postupak priređivanja spojeva predmetnog izuma je opisan kako slijedi.

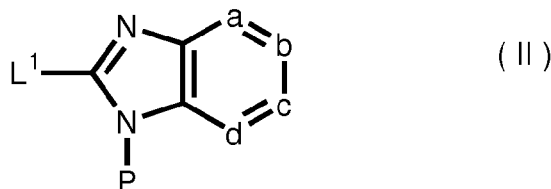
Spojevi (I) predmetnog izuma mogu se sintetizirati, na primjer, sljedećim postupcima priređivanja ili postupcima prikazanim u primjerima, na namjena ovih izvedbi nije ograničavanje postupaka priređivanja spojeva (1) ovog izuma.

#### Postupak priređivanja 1

Spoj formule (I-1) ili pripadni N-oksid derivat:



(gdje A, B, C, D, n, T, U, V, W, X i Y imaju svaki isto značenje kao definirano iznad) može se prirediti reakcijom spoja formule (II):



(gdje a, b, c i d su neovisno metin ili dušik, navedeni metin je opcionalno supstituiran supstituentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, cijano, niži alkil, halogen-niži alkil, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, niži alkoksikarbonil, niži alkilsulfonyl, niži alkilsulfonyloksi, -N(R<sup>1p</sup>)R<sup>2p</sup>, -Q<sup>1p</sup>-Ar<sup>1p</sup> i opcionalno zaštićen hidroksi, i najmanje jedan od a, b, c i d je navedeni metin;

Ar<sup>1p</sup> je aril ili heteroaril, bilo koji je opcionalno supstituiran supstituentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, nitro, niži alkil, halogen-niži alkil, ciklo-niži alkil, niži alkenil, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, niži alkiltio, niži alkilsulfonyl, niži alkanol, niži alkoksikarbonil, niži alkanolamino, -Q<sup>2p</sup>-Ar<sup>2p</sup>, opcionalno zaštićen hidroksi, opcionalno zaštićen hidroksi-niži alkil, i opcionalno zaštićen karboksil;

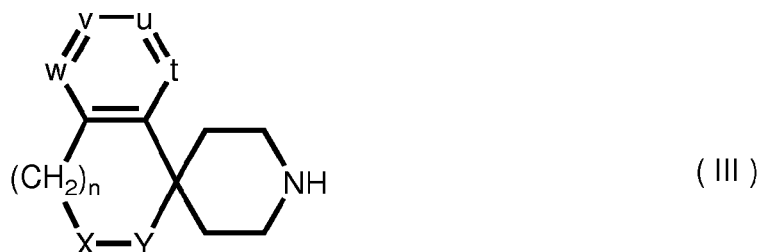
Ar<sup>2p</sup> je aril ili heteroaril, bilo koji je opcionalno supstituiran supstituentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, cijano, niži alkil, halogen-niži alkil, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, niži alkilamino, di-niži alkilamino, niži alkanol, aril, opcionalno zaštićen hidroksi-niži alkil i opcionalno zaštićen hidroksi;  
 L<sup>1</sup> je odlazeća skupina;

P je imino-zaštitna skupina;

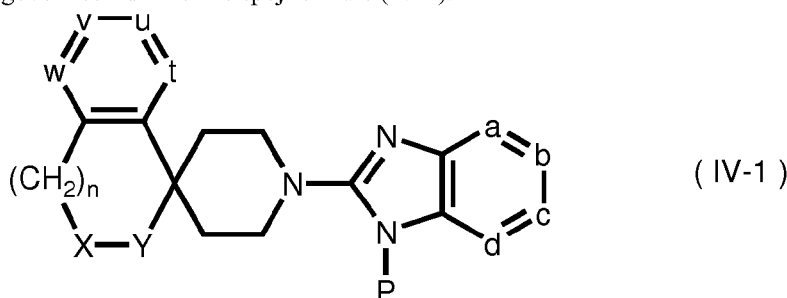
$Q^{1p}$  i  $Q^{2p}$  su neovisno jednostruka veza, kisik, opcionalno zaštićen karbonil ili  $-N(R^3)-$ ;

$R^{1p}$  i  $R^{2p}$  su neovisno amino-zaštitna skupina, imino-zaštitna skupina, vodik ili niži alkil, ili  $R^{1p}$  i  $R^{2p}$ , uzeti zajedno, tvore niži alkilen na koji može biti promijenjen kisikom, sumporom ili zaštićenim imino;

5  $R^3$  ima isto značenje kao definirano iznad)  
sa spojem formule (III):



(gdje n, X i Y imaju svaki isto značenje kao definirano iznad, s iznimkom da je isključen spoj (III) kada n je 0, X je  $-CO-$  i Y je  $-O-$ ) ili njegovom soli da nastane spoj formule (IV-1):



10 (gdje a, b, c, d, n, P, t, u, v, w, X i Y imaju svaki isto značenje kao definirano iznad), i opcionalno odstranjivanjem zaštitne(ih) skupine(a) i/ili oksidacijom atoma dušika spoja (IV-1).

15 Odlazeće skupine predstavljene s  $L^1$  uključuju, na primjer, halogen (e.g. klor, brom, jod), organski sulfonil (e.g. metansulfonil, etansulfonil, benzensulfonil), organski sulfoniloksi (e.g. metansulfoniloksi, trifluormetansulfoniloksi, p-toluensulfoniloksi) i slično.

Predmetni postupak se odnosi na postupak priređivanja spoja formule (I) gdje E je dušik, naime spoja formule (I-1).

20 U gornjoj reakciji, kada reaktant ima amino, imino, hidroksi, karboksil, karbonil skupinu ili slično koja ne sudjeluje u reakciji, reakcija se može provesti nakon zaštićivanja amino, imino, hidroksi, karboksil, karbonil skupine s amino- ili imino-zaštitnom skupinom, hidroksi-zaštitnom skupinom, karboksil-zaštitnom skupinom, ili karbonil-zaštitnom skupinom, koje slijedi uklanjanje zaštite po završetku reakcije.

25 "Amino- ili imino-zaštitna skupina" nije posebno ograničena, sve dok ima takvu zaštitnu funkciju. Upotrijebljene su, na primjer, aralkil (e.g. benzil, p-metoksibenzil, 3,4-dimetoksibenzil, o-nitrobenzil, p-nitrobenzil, benzhidril, tritil); niži alkanoil (e.g. formil, acetil, propionil, butiril, pivaloil); benzoil; arilalkanoil (e.g. fenilacetil, fenoksiacetil); niži alkoksikarbonil (e.g. metoksikarbonil, etoksikarbonil, propiloksikarbonil, tert-butoksikarbonil); aralkiloksikarbonil (e.g. benziloksikarbonil, p-nitrobenziloksikarbonil, fenetiloksikarbonil); niži alkilsilil (e.g. trimetilsilil, tert-butildimetilsilil); tetrahidropirani; trimetilsililetoksimetil; niži alkilsulfonil (e.g. metilsulfonil, etilsulfonil); arilsulfonil (e.g. benzensulfonil, toluenesulfonil) i slično, među kojima su posebno poželjni acetil, benzoil, tert-butoksikarbonil, trimetilsililetoksimetil, metilsulfonil i slično.

35 "Hidroksi-zaštitna skupina" nije posebno ograničena, sve dok ima takvu zaštitnu funkciju za hidroksi skupine. Upotrijebljene su, na primjer, niži alkil (e.g. metil, etil, propil, izopropil, tert-butil); niži alkilsilil (e.g. trimetil silil, tert-butildimetilsilil); niži alkoksimetil (e.g. metoksimetil, 2-metoksi- etoksimetil); tetrahidropirani; trimetilsililetoksimetil; aralkil (e.g. benzil, p-metoksibenzil, 2,3-dimetoksibenzil, o-nitrobenzil, p-nitrobenzil, tritil); i acil (e.g. formil, acetil), među kojima su posebno poželjni metil, metoksimetil, tetrahidropirani, tritil, trimetilsililetoksimetil, tert-butildimetilsilil, acetil i slično.

40 "Karboksil-zaštitna skupina" nije posebno ograničena, sve dok ima takvu zaštitnu funkciju za karboksil skupine. Upotrijebljeni su, na primjer, niži alkil (e.g. metil, etil, propil, izopropil, tert-butil); halogen-niži alkil (e.g. 2,2,2-trikloretil); niži alkenil (e.g. 2-propenil); aralkil (e.g. benzil, p-metoksibenzil, p-nitrobenzil, benzhidril, tritil) i slično, među kojima su posebno poželjni metil, etil, tert-butil, 2-propenil, benzil, p-metoksibenzil ili benzhidril i slično.

45

“Karbonil-zaštitna skupina” nije posebno ograničena, sve dok ima takvu zaštitnu funkciju za karbonil skupine. Upotrijebljeni su, na primjer, acetali ili ketali, kao etilen ketal, trimetilen ketal, i dimetil ketal i slično.

5 Reakcija između spoja formule (II) i spoja formule (III) se obično provodi korištenjem ekvivalenta do suviška količine, poželjno ekvivalent do 1,5 mol, spoja (III), relativno prema 1 mol spoja (II).

Reakcija se obično povodi u inertnom otapalu. Poželjni primjeri takvog otapala su metilen klorid, kloroform, tetrahidrofuran, dioksan, dimetilformamid, N-metilpirolidon, dimetil sulfoksid i slično, ili pripadna smjesa i slično.

10 Reakcija se poželjno provodi prisustvu baze kao organske baze (e.g. trietilamin, diizopropilamin, piridin, 4-dimetilaminopiridin), anorganske baze (e.g. natrijev hidrogenkarbonat, natrijev karbonat, kalijev karbonat, cezijev karbonat, natrijev hidroksid, kalijev hidroksid) i slično.

15 Baza se koristi u ekvimolarnoj količini ili u suvišku količine, poželjno 1 do 5 mol, relativno prema 1 mol spoja formule (II).

Reakcijska temperatura je obično od 0°C do 200°C, poželjno 20°C do 150°C.

20 Reakcijsko vrijeme je obično 5 minuta do 7 dana, poželjno 30 minuta do 24 sata.

Da bi se dobio sirovi produkt spoja formule (IV-1) provodi se obični tretman nakon završetka reakcije. Nastali spoj formule (IV-1) je, sa ili bez pročišćavanja prema uobičajenim postupcima, izložen opcionalnom odstranjivanju zaštitnih skupina za amino, hidroksi, karboksil, karbonil ili slično, čime se može prirediti spoj formule (I-1).

25 Iako postupak odstranjivanja navedenih zaštitnih skupina ovisi o vrsti zaštitnih skupina, stabilnosti željenog spoja (I-1) i slično, provodi se, na primjer, solvolizom pomoću kiseline ili baze, što je postupak pri kojem djeluje na primjer 0,01 mol do veliki suvišak kiseline, poželjno trifluorocetna kiselina, formijatna kiselina, klorovodična kiselina i slično, ili ekvivalentna količina do veliki suvišak baze, poželjno kalijev hidroksid, kalcijev hidroksid i slično; kemijskom redukcijom pomoću metal hidrid kompleksa; ili katalitičkom redukcijom pomoću paladij-ugljik katalizatora, Raney-nikal katalizatora, itd.; i slično, prema , na primjer, postupku opisanom u literaturi (Protective Groups in Organic Synthesis, T.W.Greene, John Wiley & Sons, (1981)) ili sličnim postupkom.

35 Oksidacija dušikovih atoma može se provesti korištenjem tvari za oksidaciju (na primjer m-klorperbenzojeva kiselina, dioksiran, natrijev perjodat i vodikov peroksid). Reakcija između spoja opće formule (IV-1) i tvari za oksidaciju se obično provodi upotrebom 0,5 mol do suviška količine, poželjno 1 mol do 5 mol tvari za oksidaciju prema 1 mol spoja (IV-1).

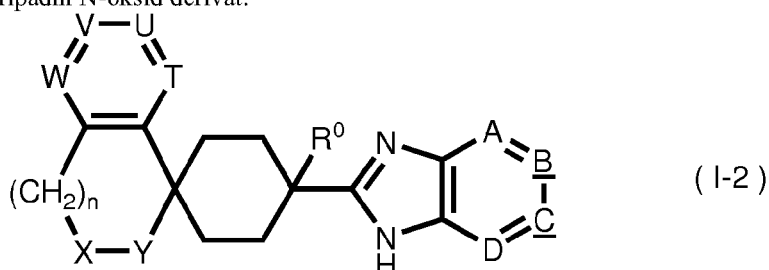
40 Reakcija se obično povodi u prikladnom otapalu koje ovisi o tvari za oksidaciju upotrijebljenoj u reakciji. Poželjni primjeri otapala uključuju metilen klorid i kloroform za m-klorperbenzojevu kiselinu, aceton i vodu za dioksiran.

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

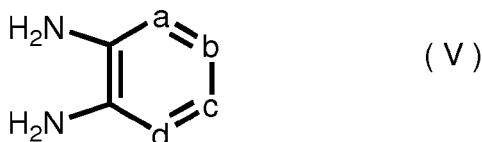
Reakcijsko vrijeme je obično 15 minuta do 7 dana, poželjno 30 minuta do 24 sata.

#### 45 Postupak priređivanja 2

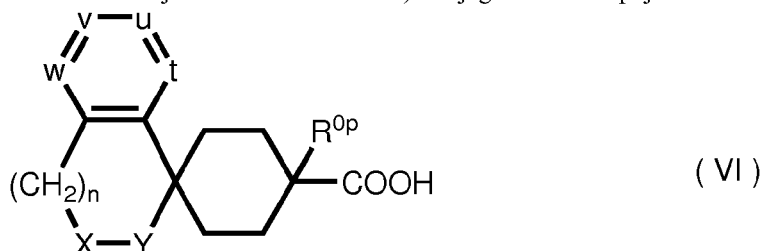
Spoj formule (I-2) ili pripadni N-oksid derivat:



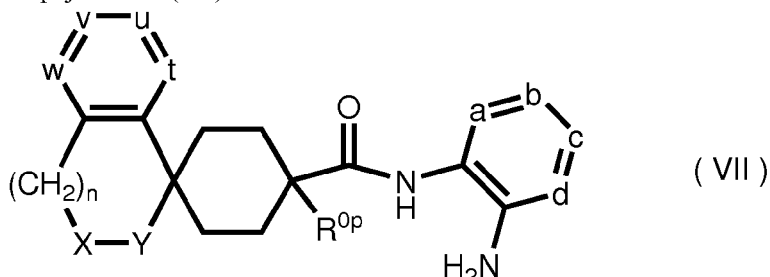
(gdje A, B, C, D, n, R<sup>0</sup>, T, U, V, W, X i Y imaju svaki isto značenje kao definirano iznad) može se prirediti reakcijom spoja formule (V):



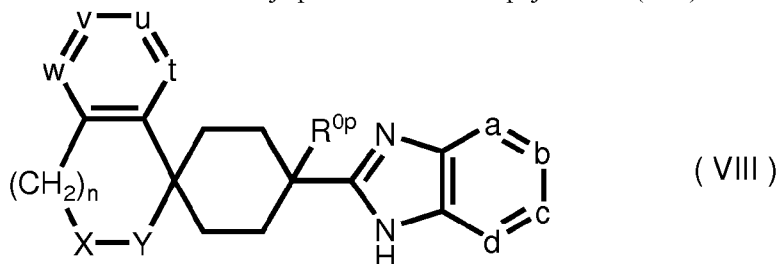
(gdje a, b, c i d imaju svaki isto značenje kao definirano iznad) ili njegove soli sa spojem formule (VI):



(gdje R<sup>Op</sup> je vodik ili opcionalno zaštićen hidroksi; n, t, u, v, w, X i Y imaju svaki isto značenje kao definirano iznad) ili njegovom soli da nastane spoj formule (VII):



(gdje a, b, c, d, n, R<sup>Op</sup>, t, u, v, w, X i Y imaju svaki isto značenje kao definirano iznad), nakon čega slijedi izlaganje spoja (VII) intramolekularnom dehidrativnom zatvaranju prstena da nastane spoj formule (VIII):



(gdje a, b, c, d, n, R<sup>Op</sup>, t, u, v, w, X i Y imaju svaki isto značenje kao definirano iznad), i opcionalno odstranjivanjem zaštitne(ih) skupine(a) i/ili oksidacijom atoma dušika spoja (VIII).

Predmetni postupak se odnosi na postupak priređivanja spoja formule (I) gdje E je metin ili metin supstituiran hidroksi skupinom, naime spoja formule (I-2).

Reakcija između spoja formule (V) i karboksilne kiseline formule (VI) se obično provodi upotrebljavajući 0,5 mol do suviška količine, poželjno 1 mol do 1,5 mol karboksilne kiseline (VI), relativno prema 1 mol spoja formule (V).

Reakcija se obično povodi u inertnom otapalu. Poželjni primjeri takvog otapala su metilen klorid, kloroform, tetrahidrofuran, dimetilformamid, piridin i slično, i pripadna smjesa i slično.

Gornja reakcija se poželjno provodi u prisustvu tvari za kondenzaciju uključivo, na primjer, N,N'-dicikloheksilkarbodiimid, N,N'-diizopropilkarbodiimid, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimid, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimid klorovodik, benzotriazol-1-iloksi-tris-(dimetilamino)fosfonij heksafluorfosfat, benzotriazol-1-iloksi-tris-pirolidino-fosfonij heksafluorfosfat, bromtris(dimetilamino)fosfonij heksafluorfosfat, difenilfosforni azid, 1,1'-karbonildiimidazol i slično.

Takve tvari za kondenzaciju mogu se obično upotrijebiti od 1 mol do suviška količine, poželjno 1 do 1,5 mol, relativno prema 1 mol spoja formule (VI).

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

Reakcijsko vrijeme je obično 30 minuta do 7 dana, poželjno 1 do 24 sata.

Umjesto karboksilne kiseline formule (VI), aktivirani derivat navedene karboksilne kiseline može reagirati sa spojem formule (V), čime se može prirediti spoj formule (I-2).

Primjeri takvih aktiviranih derivata karboksilne kiseline formule (VI) su kiselinski halogenidi, miješani anhidridi, aktivni esteri, aktivni amidi i slično.

Kiselinski halogenidi karboksilnih kiselina formule (VI) mogu se prirediti reakcijom karboksilne kiseline formule (VI) s tvari za halogenaciju na uobičajen način. Upotrijebljene tvari za halogenaciju uključuju, na primjer, tionil klorid, fosforni triklorid, fosforni pentaklorid, fosforni oksiklorid, fosforni tribromid, oksalil klorid, fosgen i slično.

5

Miješani anhidridi karboksilnih kiselina formule (VI) mogu se prirediti reakcijom karboksilne kiseline formule (VI) s alkil karbonatom (e.g. etil klorkarbonat), alifatskim kloridom karboksilne kiseline (e.g. pivaloil klorid) i slično prema uobičajenom postupku.

10 Aktivni esteri karboksilnih kiselina formule (VI) mogu se prirediti reakcijom karboksilne kiseline formule (VI) s N-hidroksi spojem (e.g. N-hidroksisukcinimid, N-hidroksiftalimid, 1-hidroksibenzotriazol); fenolnim spojem (e.g. 4-nitrofenol, 2,4-dinitrofenol, 2,4,5-triklorfenol, pentaklorfenol) i slično u prisustvu tvari za kondenzaciju (e.g. N,N'-dicikloheksil- karbodiimid, 1-(3-dimetilaminopropil)-3- etilkarbodiimid) prema uobičajenom postupku.

15 Aktivni amidi karboksilnih kiselina formule (VI) mogu se prirediti reakcijom karboksilne kiseline formule (VI) sa 1,1'-karbonildiimidazol, 1,1'-karbonilbis(2-metil-imidazol) i slično prema uobičajenom postupku.

20 Reakcija između spoja formule (V) i reaktivnog derivata karboksilne kiseline formule (VI) obično se provodi korištenjem 0,5 mol do suviška količine, poželjno 1 mol do 1,5 mol reaktivnog derivata karboksilne kiseline (VI), relativno prema 1 mol spoja (V).

Reakcija se obično povodi u inertnom otapalu. Poželjni primjeri takvog inertnog otapala su metilenklorid, kloroform, tetrahidrofuran, dimetilformamid, piridin i slično, i pripadna smjesa i slično.

25 Gornja reakcija može se provesti u odsustvu baze, ali poželjno je provesti reakciju u prisustvu baze da bi reakcija glatko napredovala.

Baze uključuju organske baze (e.g. trietilamin, diizopropiletilamin, piridin, 4-dimetilaminopiridin), ili anorganske baze (e.g. natrijev hidroksid, kalijev hidroksid, natrijev karbonat, kalijev karbonat, natrijev hidrogenkarbonat).

30

Poželjno je upotrijebiti 1 mol do suviška količine navedene baze prema 1 mol spoja formule (V). Kada je baza tekuća, takva se baza također može koristiti kao otapalo.

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

35

Reakcijsko vrijeme je obično 5 minuta do 7 dana, poželjno 30 minuta do 24 sata.

Uobičajeni tretman se provodi nakon završetka reakcije da bi se dobio sirovi produkt spoja formule (VII). Nastali spoj formule (VII) može biti, s ili bez pročišćavanja prema uobičajenim postupcima, izložen opcionalnoj kondenzaciji intramolekularnim zatvaranjem prstena.

40

Kondenzacija intramolekularnim zatvaranjem prstena za priređivanje spoja formule (VIII) iz spoja (VII) se obično provodi u prisustvu inertnog otapala ili bez ikakvog otapala.

45 Poželjni primjeri takvih inertnih otapala su etanol, propanol, butanol, pentanol, 1,4-dioksan, dimetoksietan, dimetilformamid, dimetil sulfoksid, benzen, toluen, ksilen, piridin i slično, i pripadna smjesa i slično.

Reakcijska temperatura je obično od sobne temperature do točke vrelišta upotrijebljenog otapala, poželjno 80°C do 190°C.

50

Reakcijsko vrijeme je obično od 5 sati do 7 dana, poželjno od 12 sati do 3 dana.

Gornje zatvaranje prstena može se provesti u prisustvu tvari za dehidrataciju ili katalitičke količine Lewisove kiseline. Tvar za dehidrataciju uključuje, na primjer, cezijev fluorid, fosforni oksiklorid, fosforni pentaklorid, polifosforna kiselina, tionil klorid i slično. Kao Lewisove kiseline, primjeri su skandijev trifluormetansulfonat, itrijev trifluormetansulfonat, lantanov trifluormetansulfonat, lantanid trifluormetansulfonat i slično. Zatvaranje prstena se poželjno provodi bez ikakvog otapala, ili u prisustvu otapala kao metilen klorid, kloroform, benzen, toluen, ksilen i slično ili pripadne smjese.

55

60 Količina tvari za dehidraciju koja se koristi je obično 1 mol do suviška količine, poželjno 2 do 10 mol, relativno prema 1 mol spoja formule (VII), i količina Lewisove kiseline je 10 do 200 % količine, poželjno 10 do 100 % količine.

Općenito, reakcijska temperatura je poželjno od sobne temperature do točke vrelišta upotrijebljenog otapala.

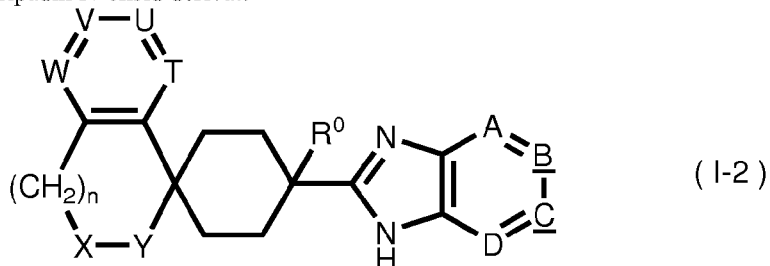
Reakcijsko vrijeme je od 1jedan sat do 7 dana, poželjno od 5 sati do 3 dana.

- 5 Spoj formule (I-2) može se prirediti tretiranjem reakcijske smjese na uobičajen način nakon odstranjivanja navedenih zaštitnih skupina kada produkt ima zaštitnu skupinu nakon završetka reakcije, ili direktnim tretiranjem smjese kada nema zaštitnih skupina.

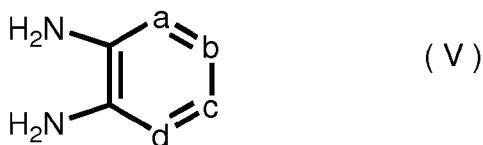
- 10 Odstranjivanje zaštitnih skupina, oksidacija dušikovih atoma i naknadni tretman može se provesti prema postupcima opisanim u gornjem postupku priređivanja 1.

### Postupak priređivanja 3

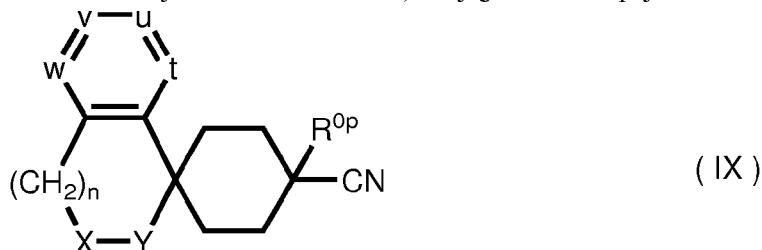
Spoj formule (I-2) ili pripadni N-oksid derivat:



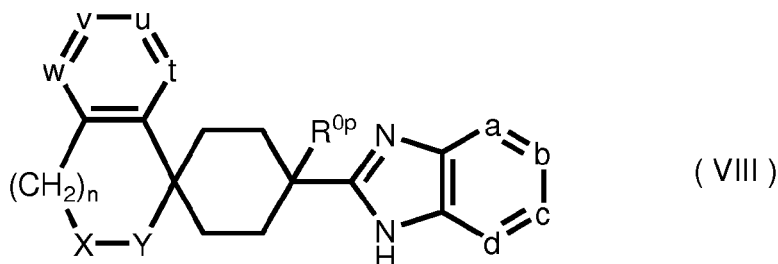
- 15 (gdje A, B, C, D, n, R<sup>0</sup>, T, U, V, W, X i Y imaju svaki isto značenje kao definirano iznad) može se prirediti reakcijom spoja formule (V):



(gdje a, b, c i d imaju svaki isto značenje kao definirano iznad) ili njegove soli sa spojem formule (IX):



- 20 (gdje n, t, R<sup>0p</sup>, u, v, w, X i Y imaju svaki isto značenje kao definirano iznad) ili njegovom soli da nastane spoj formule (VIII):



(gdje a, b, c, d, n, R<sup>0p</sup>, t, u, v, w, X i Y imaju svaki isto značenje kao definirano iznad), i opcionalno odstranjivanjem zaštitne(ih) skupine(a) i/ili oksidacijom atoma dušika spoja (VIII).

- 25 Predmetni postupak odnosi se na postupak priređivanja spoja formule (I) gdje E je metin ili metin supstituiran hidroksi skupinom, naime spoja formule (I-2).

- 30 Reakcija između spoja formule (V) i spoja formule (IX) se obično provodi korištenjem 0,5 do 5 mol, poželjno 0,7 do 3 mol spoja formule (IX), relativno prema 1 mol spoja formule (V).

Reakcija se obično provodi u odsustvu otapala ili u inertnom otapalu. Poželjni primjeri otapala su benzen, toluen, ksilen, metilen klorid, kloroform, heksan i slično, i pripadna smjesa i slično.

- 35 Reakcijska temperatura je obično od -20°C do točke vrelišta upotrijebljenog otapala, poželjno 20°C do 200°C.

Reakcijsko vrijeme je obično od 30 minuta do 7 dana, poželjno od 3 sata do 3 dana.

5 Gornja reakcija se poželjno provodi u prisustvu Lewisove kiseline kao cinkov diklorid, titanijev tetraklorid, skandijev trifluormetansulfonat, iterbijev trifluormetansulfonat, lantanov trifluormetansulfonat i slično.

Količina upotrijebljene Lewisove kiseline je 10 do 200 % mol, poželjno 20 do 100 % mol po molu spoja formule (V).

10 Kada se reakcija provodi u prisustvu Lewisove kiseline, poželjno je da djeluje na reakciju bez ikakvog otapala, ili u prisustvu otapala kao što je metilen klorid, kloroform, benzen, toluen, ksilen i slično, ili pripadne smjesa i slično.

Općenito, reakcijska temperatura je od 0°C do točke vrelišta upotrijebljenog otapala, poželjno od sobne temperature do 150°C.

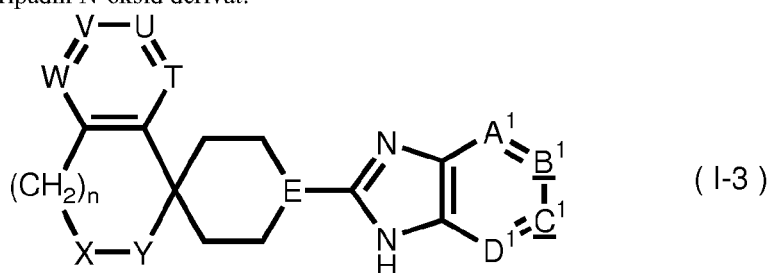
15 Reakcijsko vrijeme je obično od 1 sat do 7 dana, poželjno 12 sati do 3 dana.

Spoj formule (I-2) može se prirediti tretiranjem reakcijske smjese na uobičajen način nakon odstranjivanja navedene(ih) zaštitne(ih) skupine(a) kada produkt ima zaštitnu skupinu, nakon završetka reakcije, ili direktnim tretiranjem smjese kada nema zaštitnih skupina.

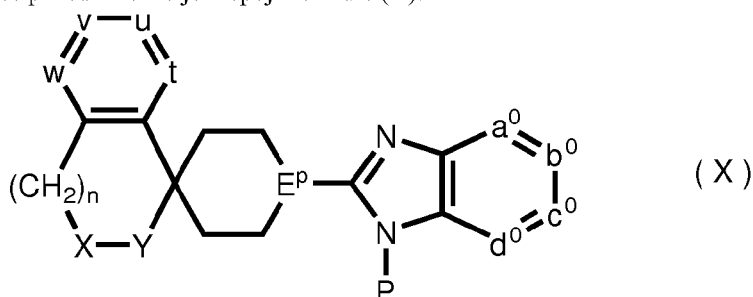
20 Odstranjivanje zaštitne(ih) skupine(a), oksidacija atoma dušika i naknadni tretman može se provesti prema postupcima opisanim u gornjem postupku priređivanja 1.

#### Postupak priređivanja 4

25 Spoj formule (I-3) ili pripadni N-oksid derivat:



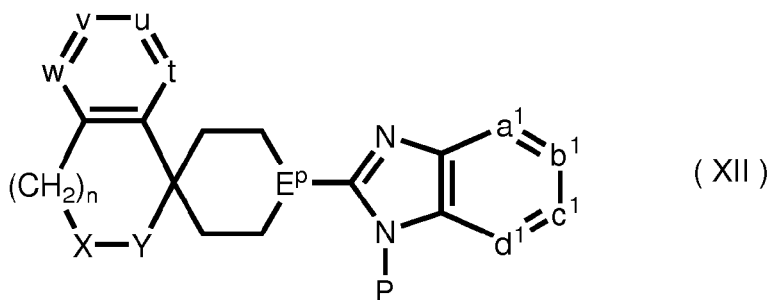
30 (gdje A<sup>1</sup>, B<sup>1</sup>, C<sup>1</sup> i D<sup>1</sup> su neovisno metin ili dušik, navedeni metin je opcionalno supstituiran supstituentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, cijano, niži alkil, halogen-niži alkil, hidroksi, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, niži alkoksikarbonil, niži alkilsulfonil, niži alkilsulfoniloksi, -N(R<sup>1</sup>)R<sup>2</sup> i -Ar<sup>1</sup>, i najmanje jedan od A<sup>1</sup>, B<sup>1</sup>, C<sup>1</sup> i D<sup>1</sup> je navedeni metin koji ima skupinu predstavljenu s -Ar<sup>1</sup>; Ar<sup>1</sup>, E, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, T, U, V, W, X i Y imaju svaki isto značenje kao definirano iznad) može se prirediti reakcijom spoja formule (X):



35 (gdje a<sup>0</sup>, b<sup>0</sup>, c<sup>0</sup> i d<sup>0</sup> su neovisno metin ili dušik, navedeni metin je opcionalno supstituiran supstituentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, cijano, niži alkil, halogen-niži alkil, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, niži alkoksikarbonil, niži alkilsulfonil, niži alkilsulfoniloksi, -N(R<sup>1p</sup>)R<sup>2p</sup> i opcionalno zaštićen hidroksi, i najmanje jedan od a<sup>0</sup>, b<sup>0</sup>, c<sup>0</sup> i d<sup>0</sup> je navedena metin skupina koja ima halogen ili trifluormetansulfoniloksi skupinu; E<sup>p</sup> je dušik, metin ili metin supstituiran s opcionalno zaštićenim hidroksi; i n, P, R<sup>1p</sup>, R<sup>2p</sup>, t, u, v, w, X i Y imaju svaki isto značenje kao definirano iznad) sa spojem formule (XI):



40 (gdje Met je uobičajeni organometalni atom, i Ar<sup>1p</sup> ima isto značenje kao definirano iznad) u prisustvu katalizatora da nastane spoj formule (XII):



(gdje  $a^1$ ,  $b^1$ ,  $c^1$  i  $d^1$  su neovisno metin ili dušik, navedeni metin je opcionalno supstituiran supstituentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, cijano, niži alkil, halogen-niži alkil, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, niži alkoksikarbonil, niži alkilsulfonyl, niži alkilsulfonyloksi,  $-N(R^{1p})R^{2p}$ ,  $-Ar^{1p}$  i opcionalno zaštićen hidroksi, i najmanje jedan od  $a^1$ ,  $b^1$ ,  $c^1$  i  $d^1$  je navedeni metin koji ima skupinu predstavljenu s  $-Ar^{1p}$ ; i  $Ar^{1p}$ ,  $E^p$ ,  $n$ ,  $P$ ,  $R^{1p}$ ,  $R^{2p}$ ,  $t$ ,  $u$ ,  $v$ ,  $w$ ,  $X$  i  $Y$  imaju svaki isto značenje kao definirano iznad), i opcionalno odstranjivanjem zaštitne(ih) skupine(a) sa spoja i/ili oksidacijom atoma dušika spoja (XII).

Predmetni postupak se odnosi na postupak priređivanja spoja formule (I) pri čemu najmanje jedan od A, B, C i D je metin koji ima skupinu predstavljenu s  $-Ar^1$ , naime spoj formule (I-3).

Uobičajeni organometalni atomi predstavljeni s Met su oni uobičajeno upotrijebljeni u reakcijama križnog vezanja, i uključuju, na primjer, litij, bor, silicij, magnezij, aluminij, cink, kositar i slično, među kojima su poželjni bor, cink, i kositar. Kao konkretna izvedba praktične upotrebe takvih atoma metala, bor je korišten u obliku boratne kiseline ili estera boratne kiseline, itd., cink je korišten u obliku cinkova klorida, cinkova bromida ili cinkova jodida, itd., i kositar je korišten u obliku tri-niži alkil kositar, itd.

Reakcija između spoja formule (X) i spoja formule (XI) se obično provodi korištenjem 0,5 do 5 mol, poželjno 0,7 do 3 mol spoja formule (XI), relativno prema 1 mol spoja formule (X).

Katalizator upotrijebljen u reakciji uključuje prijelazni metal općenito korišten u reakcijama križnog vezanja kao bakar, nikal, paladij i slično. Preciznije, poželjni primjeri takovog katalizatora su tetrakis(trifenilfosfin)paladij(0), paladijev(II) acetat, bis(trifenilfosfin)paladijev(II) klorid, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]paladijev(II) diklorid i slično.

Reakcija se obično povodi u inertnom otapalu. Poželjni primjeri takvih inertnih otapala su voda, benzen, toluen, ksilen, metilen klorid, kloroform, dimetoksietan, tetrahidrofuran, dioksan, dimetilformamid i slično, ili pripadna smjesa i slično.

Reakcijska temperatura je obično od sobne temperature do točke vrelišta upotrijebljenog otapala, poželjno  $20^{\circ}\text{C}$  do  $200^{\circ}\text{C}$ .

Reakcijsko vrijeme je obično 30 minuta do 7 dana, poželjno 3 sata do 2 dana.

Gornja reakcija se poželjno provodi u prisustvu baze kao anorganske baze (e.g. natrijev hidroksid, kalijev hidroksid, natrijev hidrogenkarbonat, natrijev karbonat, kalijev karbonat, cezijev karbonat), organske baze (e.g. trietilamin, diizopropilamin) i slično.

Količina upotrijebljene baze je obično 0,5 do 5 mol, poželjno 0,7 do 3 mol navedene baze, relativno prema 1 mol spoja formule (X).

Spoj formule (I-3) može se prirediti tretiranjem reakcijske smjese na uobičajen način nakon odstranjivanja navedene(ih) zaštitne(ih) skupine(a) kada produkt ima zaštitnu skupinu nakon završetka reakcije, ili direktnim tretiranjem smjese kada nema zaštitnih skupina.

Odstranjivanje zaštitne(ih) skupina, oksidacija dušikovih atoma i naknadni tretman može se provesti prema postupcima opisanim u gornjem postupku priređivanja 1.

Spojevi formule (I-1), (I-2) ili (I-3) mogu se lako izolirati i pročistiti konvencionalnim tehnikama separacije, i primjeri takvih tehnika su ekstrakcija otapalom, rekristalizacija, kromatografija na koloni, preparativna tankoslojna kromatografija i slično.

Ti spojevi se mogu prevesti u farmaceutski prihvatljive soli ili estere konvencionalnim postupcima, i obrnuto, konverzija soli i estera u slobodne spojeve može se provesti prema konvencionalnim postupcima.

Spojevi formule (II), (III), (V), (VI), (IX) i (XI) su komercijalno dostupni, ili se mogu prirediti prema uobičajenim postupcima ili njima sličnim postupcima, ili postupcima pokazanim u primjerima i referentnim primjerima, opcionalno primijenjenih u kombinaciji.

5

Soli spojeva formule (III), (V), (VI) i (IX) odnose se na uobičajene soli, na primjer, soli nastale dodatkom baze na karboksilnu skupinu kada spoj ima karboksilnu skupinu, ili soli nastale dodatkom kiseline na amino ili bazični heterocikl kada spoj ima amino ili bazični heterocikl skupinu(e), i slično.

10 Ranije navedene soli nastale dodatkom baze uključuju soli s alkalijskim metalima (na primjer natrij, kalij); zemnoalkaljskim metalima (na primjer kalcij, magnezij); amonijeve ili organske amine (na primjer trimetilamin, trietilamin, dicikloheksilamin, etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, prokain, N,N'-dibenziletilediamin), i slično.

15 Ranije navedene soli nastale dodatkom kiseline uključuju soli s anorganskim kiselinama (na primjer klorovodična kiselina, sumporna kiselina, dušična kiselina, fosforna kiselina, perkloratna kiselina), organskim kiselinama (na primjer maleinska kiselina, fumarna kiselina, tartarna kiselina, limunska kiselina, askorbinska kiselina, trifluorocetna kiselina), sulfonskim kiselinama (na primjer metansulfonska kiselina, 2-hidroksietansulfonska kiselina, benzensulfonska kiselina, p-toluensulfonska kiselina), i slično.

20 Korisnost spojeva predmetnog izuma kao lijekova dokazana je sljedećim farmakološkim ispitivanjima.

#### Farmakološko ispitivanje 1 (ispitivanje inhibicije vezanja NPY)

25 cDNA sekvenca koja kodira ljudski NPY Y5 receptor (usporedi s Internacionalna patentna publikacija broj WO96/16542) kloniran je u ekspresijske vektore pcDNA3, pRc/RSV (proizvođač Invitrogen Inc.) i pC<sub>1</sub>.neo (proizvođač Promega Inc.). Tako dobiveni ekspresijski vektori su postupkom transfekcije uneseni u stanice domačine COS-7, CHO i LM(tk-) (American Type Culture Collection) postupkom kationskih lipida (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 84: 7413(1987)) dajući stanice za ekspresiju NPY Y5 receptora.

30 Membranski uzorak priređen iz stanica u kojima je ekspimiran NPY Y5 receptor inkubiran je zajedno s ispitivanim spojem i [<sup>125</sup>I]peptidom YY (proizvođač NEN) (20,000cpm) u puferu (25 mM Tris pufer, pH 7,4, koji sadrži 10 mM magnezijev klorid, 1 mM fenilmetilsulfonil fluorid, 0,1% bacitracin i 0,5% albumin goveđeg seruma) pri 25°C tijekom 2 sata, filtriran kroz stakleni filter GF/C i ispran s 5 mM Tris puferom (pH 7,4) koji sadrži 0,3% BSA. Mjerena je radioaktivnost ostatka na staklenom filteru. Određeno je nespecifično vezanje mjereno u prisustvu 1 μM peptida YY, i pri 50% inhibirajuće koncentracije (IC<sub>50</sub>) ispitivanog spoja prema specifičnom peptidu YY (Endocrinology, 131: 35 2090(1992)). Rezultati su prikazani u Tablici 1.

Tablica 1	
Spojevi	IC <sub>50</sub> (nM)
Primjer 6	2,2
Primjer 8	1,8
Primjer 13	2,9
Primjer 17	2,7
Primjer 20	2,3
primjer 27	0,72

Kao što je prikazano iznad, spojevi ovog izuma potencijalno inhibiraju vezanje peptida YY (homolog NPY) na NPY Y5 receptore.

40

#### Farmakološko ispitivanje 2 (Antagonistički učinak na D-Trp<sup>34</sup>NPY-inducirano ponašanje u prehrani)

45 Kanula za trajno uvođenje (veličina 26, dužine 11 mm) uvedena je stereotaktički u treću moždanu komoru muških SD štakora (starost 7-8 tjedana, 200-300g) anesteziranih s ketamin/ksilazin (jednokratna intraperitonealna primjena od 74 i 11 mg/kg) i fiksirana s zubarskom smolom. Vrh kanule smješten je 2,2mm iza bregma, i na dubini od 8 mm od površine lubanje na sagitalnoj liniji. Nakon perioda oporavka od oko tjedan dana, injektiran je D-Trp<sup>34</sup>NPY (1 μg/0,4 μL/glava, sintetička cerebrospinalna tekućina koja sadrži 0,05% albumin goveđeg seruma) u treću moždanu komoru. Ispitivani spoj suspendiran u 0,5% vodenoj otopini metilceluloze davan je oralno 2 sata prije primjene D-Trp<sup>34</sup>NPY, i mjerena je konzumacije hrane 2 sata nakon primjene D-Trp<sup>34</sup>NPY.

50 Rezultati su pokazali da 10 mg/kg spoja ovog izuma značajno snižava povećanje u konzumaciji hrane inducirano s D-Trp<sup>34</sup>NPY (homolog NPY) koji je primijenjen na treću moždanu komoru.

Farmakološko ispitivanje 3 (Farmakokinetički test)

Ispitivan spoj je primijenjen oralno ili intravenozno na muške SD štakore (starost 7-10 tjedana, 200-400g) kojima je oduzeta hrana preko noći. Iz vene repa sakupljeno je u ranije određeno vrijeme oko 100 µL krvi pomoću heparinirane kapilare. Krv je centrifugirana (4°C, 6,000 r.p.m., 10 minuta) da se skupi plazma, u koju se doda trostruka količina etanola koji sadrži unutarnji standard. Smjesa se miješa, pusti odstajati 20 minuta pri -20°C, i potom centrifugira (4°C, 10,000 r.p.m., 10 minuta). Supernatantna otopina analizirana je s LC/MS/MS, i koncentracija ispitivanog spoja u plazmi izmjerena je pomoću relativne kalibracijske krivulje.

Rezultati su pokazali da biodostupnost spoja iz primjera iznosi 6 78% i pripadno vrijeme poluživota u krvi 3,0 sata.

Farmakološko ispitivanje 4 (Test transporta mozak/cerebrospinalna tekućina)

Ispitivani spoj primijenjen je oralno ili intravenozno na muške SD štakore (starost 7-10 tjedana, 200-400g), i sakupljena je sva krv iz abdominalne aorte navedenih štakora anesteziranih eterom u ranije određeno vrijeme pomoću injekcije tretirane heparinom. Potom je koža lubanje razrezana, i zubarska 30G igla umetnuta između vratne kralježnice, i dalje u subarahnoidni prostor. Nakon što je sakupljeno 50 do 100 µL cerebrospinalne tekućine injekcijom od 1 ml spojenom pomoću cjevčice na navedenu zubarsku 30G iglu, ekstrahiran je mozak. Uzorak krvi je centrifugiran (4°C, 6,000 r.p.m., 10 minuta) da se dobije plazma, kojoj je dodana trostruka količina etanola koji sadrži unutrašnji standard, i smjesa pomiješana. Uzorak mozga je homogeniziran nakon dodavanja 2 ml vode, uzet je alikvot homogenata u koji je dodana trostruka količina etanola koji sadrži unutrašnji standard i promiješan. Cerebrospinalna tekućina je miješana nakon dodatka trostruke količine etanola koji sadrži unutarnji standard. Tako dobiveni uzorci se puste odstajati 20 minuta pri -20°C, i potom centrifugiraju (4°C, 12,000 r.p.m., 10 minuta). Supernatantna otopina analizira se s LC/MS/MS, i koncentracija ispitivanog spoja u plazmi, mozgu i cerebrospinalnoj tekućini izmjerena je metodom korištenjem relativne kalibracijske krivulje.

Rezultati su pokazali da su, 2 sata nakon oralne primjene (10 mg/kg), koncentracije spoja iz primjera 6 u mozgu, cerebrospinalnoj tekućini i plazmi su redom 1,10 nmol/g, 0,033 µM i 2,77 µM.

Spojevi formule (I) mogu se primjenjivati oralno ili parenteralno i, formuliranjem u prikladnom obliku primjene, mogu se primijeniti kao terapijska tvar za različite bolesti uključivo, na primjer, kardiovaskularni poremećaji kao angina, akutno ili kongestivno zatajenje srca, infarkt miokarda, hipertenzija, nefropatija, poremećaj elektrolita, vazospazam, arterioskleroza, itd., poremećaji centralnog živčanog sustava kao bulimija, depresija, nemir, napadaj, epilepsija, demencija, bol, alkoholizam, odvikavanje od droge, poremećaji cirkadijanog ritma, shizofrenija, gubitak pamćenja, poremećaji u spavanju, gubitak kognicije, itd., bolesti metabolizma kao pretilost, dijabetes, hormonski poremećaj, hiperkolesterolemija, hiperlipidemija, giht, masna jetra, itd., genitalni ili reproduktivni poremećaji kao neplodnost, prerani porod, seksualna disfunkcija, itd., gastrointestinalni poremećaj, respiratorni poremećaji, upalne bolesti ili glaukom, i slično, također na primjer, ateroskleroza, hipogonadizam, hiperandrogenizam, sindrom policističnih jajnika, hirsutizam, poremećaji gastrointestinalnog motiliteta, gastroezofagealni refluks povezan s pretilosti, hipoventilacija kod pretilosti (Pickwickov sindrom), apnea kod spavanja, upala, sistemski vaskulitis, osteoartritis, otpornost na inzulin, bronhokonstrikcija, sklonost alkoholu, metabolički sindrom, Alzheimerova bolest, hipertrofija srca, hipertrofija lijevog ventrikula, hipertrigliceridemija, niski HDL kolesterol, kardiovaskularni poremećaji kao koronarna srčana bolest (CHD), cerebrovaskularna bolest, udar, periferna vaskularna bolest, iznenadna smrt, bolesti žuči, rak (prsa, endometrija, debelog crijeva), gubitak daha, hipercruricemija, gubitak plodnosti, bol u donjem dijelu leđa, ili povećan rizik kod anestezije, i slično. U kliničkoj upotrebi, spojevi ovog izuma mogu se primjenjivati nakon što su formulirani, zajedno s farmaceutski prihvatljivim dodacima, u prikladni pripravak prema načinu primjene. Što se tiče navedenih dodataka, mogu se koristiti oni koji se uobičajeno koriste u polju farmaceutskih formulacija, na primjer, želatina, laktoza, saharoza, titanijev oksid, škrob, kristalinična celuloza, hidroksipropil metilceluloza, karboksimetilceluloza, kukuruzni škrob, mikrokristalinični vosak, bijeli petrolej gel, magnezijev metasilikat aluminat, bezvodni kalcijev fosfat, limunska kiselina, trinatrijev citrat, hidroksipropil celuloza, sorbitol, sorbitan ester masne kiseline, polisorbit, saharoza ester masne kiseline, polioksietilen, hidrogenizirano ricinusovo ulje, polivinilpirolidon, magnezijev stearat, lagani anhidrid silikatne kiseline, talk, biljno ulje, benzil alkohol, gumirabika, propilen glikol, polialkilen glikol, ciklodekstrin ili hidroksipropil ciklodekstrin i slično.

Smjesa s navedenim dodacima može se formulirati u obliku krutih pripravaka (na primjer tableta, kapsula, granula, praška, supozitorija); ili tekućih pripravaka (na primjer sirupa, eliksira, injekcija). Takve preparacije mogu se prirediti tehnikama dobro poznatima u vještini farmaceutskih formulacija. Tekući pripravci mogu biti u obliku pripravaka koji se otapaju ili suspendiraju u vodi ili drugom prikladnom upotrijebljenom mediju, i posebno injektibilni pripravci mogu biti otopljeni u fiziološkoj otopini natrijeva klorida ili otopini glukoze ukoliko je to potrebno, opcijski zajedno s puferom i konzervansom.

Kada se spojevi ovog izuma koriste klinički, na primjer, dnevna doza za odraslog je 0,01-100 mg/kg, poželjno 0,03-1 mg/kg sa simultanom ili razdijeljenom primjenom kada se primjenjuje oralno, i 0,001-10 mg/kg, poželjno 0,001-0,1

mg/kg, još poželjnije 0,01-0,1 mg/kg sa simultanom ili razdijeljenom primjenom kada se primjenjuje parenteralno, kroz dozu i frekvenciju doziranja koje mogu ovisiti o spolu, starosti, tjelesnoj težini, stupnju simptoma i vrsti i rasponu željenih učinaka tretmana.

- 5 Uobičajeno vješt terapeut, veterinar ili kliničar mogu lako odrediti i propisati učinkovitu količinu lijeka potrebnog za prevenciju, supresiju ili zaustavljanje napretka bolesti.

Svi navedeni pripravci mogu sadržavati 1,0 do 100 % masenog udjela, poželjno 1,0 do 60 % masenog udjela spojeva ovog izuma i također mogu sadržavati druge terapeutske aktivne spojeve.

10

Spojevi predmetnog izuma mogu se koristiti u kombinaciji s drugim tvarima korisnim za tretiranje poremećaja metabolizma i/ili poremećaja u prehrani. Individualna komponenta takvih kombinacije može se primjenjivati odvojeno u različitim vremenima ili istovremeno u podijeljenim ili jednostrukim kombinacijama tijekom trajanja terapije. Stoga valja razumjeti da ovaj izum obuhvaća sve takve režime simultane ili podijeljene primjene i izraz "primjena" treba interpretirati u skladu s tim. Opseg kombinacija spojeva ovog izuma s drugim tvarima korisnim za tretiranje poremećaja metabolizma i/ili poremećaja u prehrani uključuje u principu bilo koju kombinaciju bilo kojeg farmaceutskog pripravka korisnu za tretiranje poremećaja metabolizma i/ili poremećaja u prehrani.

15

Dijabetes uzrokuje više faktora i najjednostavnije je karakteriziran povišenim nivoom glukoze u plazmi (hiperglikemija) u stanju gladovanja. Postoje dva općenito prepoznata oblika dijabetesa: dijabetes tip 1, ili o inzulinu ovisan dijabetes melitus (*insulin-dependent diabetes mellitus*, IDDM), kod kojeg pacijenti proizvode malo ili ništa inzulina, hormona koji regulira upotrebu glukoze, i dijabetes tip 2, ili o inzulinu neovisan dijabetes melitus (*noninsulin-dependent diabetes mellitus*, NIDDM), kod kojeg pacijent proizvodi inzulin i čak pokazuje hiperinzulinemiju (isti ili povišeni nivo inzulina u plazmi u odnosu na pojedince koji nisu dijabetičari), dok u isto vrijeme pokazuje hiperglikemiju. Dijabetes tip 1 se uobičajeno tretira egzogenim inzulinom koji se daje injekcijom. Ipak, dijabetičari tip 2 često razviju "otpornost na inzulin", tako da je umanjen učinak inzulina u stimulaciji glukoze i metabolizma lipida u glavnim tkivima osjetljivim na inzulin, odnosno mišićima, jetri i adipoznim tkivima. Pacijenti koji su otporni na inzulin, ali nisu dijabetičari imaju povišen nivo inzulina čime kompenziraju otpornost na inzulin, tako da nivoi glukoze u serumu nisu povišeni. Kod pacijenta s NIDDM, nivoi inzulina u plazmi, čak i kada su povišeni, nisu dovoljni da nadvladaju pojačanu otpornost prema inzulinu, što rezultira hiperglikemijom.

20

25

30

Otpornost na inzulin primarno nastaje zbog defekta pri vezanju na receptor koji još nije u potpunosti poznati. Otpornost prema inzulinu rezultira u nedovoljnoj aktivaciji ponovne pohrane glukoze, umanjenoj oksidaciji glukoze i pohranjivanju glikogena u mišiću, neadekvatnoj represiji lipolize inzulinom u adipoznom tkivu i neadekvatnoj proizvodnji glukoze i izlučivanju jetrom.

35

Dugotrajna ili nekontrolirana hiperglikemija koja se pojavljuje kod dijabetičara povezuje se s povišenim morbiditetom i preranom smrtnosti. Dijabetičari tip 2 imaju povećani rizik razvoja kardiovaskularnih komplikacija, e.g., ateroskleroze, koronarne srčane bolesti, udara, periferne vaskularne bolesti, hipertenzije, nefropatije, neuropatije i retinopatije.

40

O inzulinu neovisan dijabetes se također povezuje s hipertrofijom srca, posebno hipertrofijom lijevog ventrikula (Devereux, R. B., *Circulation*, 101:2271-2276 (2000)). Hipertrofija srca, kao što je hipertrofija lijevog ventrikula, nastaje kao posljedica odziva srca na kronično preopterećenje tlakom ili volumenom. Hipertrofija lijevog ventrikula (*left ventricular hypertrophy*, LVH) karakterizirana je debljanjem stijenke lijevog ventrikula, uključivo povećanje mase lijevog ventrikula i povećanje debljine stijenke lijevog ventrikula, i definirana je kao indeks mase lijevog ventrikula koji prelazi 131 g/m<sup>2</sup> površine tijela u muškaraca, i 100 g/m<sup>2</sup> u žena (Savage et al., *The Framingham Study, Circulation*, 75 (1 Pt 2): 26-33 (1987)).

45

Hipertrofija lijevog ventrikula se neovisno povezuje s povećanom učestalosti pojavljivanja kardiovaskularne bolesti, kao što su kongestivno zatajenje srca, ishemijska bolest srca, kardiovaskularna smrtnost i smrtnost od svih uzroka, iznenadna smrt, i udar. Regresija hipertrofije lijevog ventrikula se povezuje sa smanjenjem kardiovaskularnog rizika. Također je pronađeno da je učestalost pojavljivanja bolesti u pacijenata s progresijom hipertrofije lijevog ventrikula veća nego u pacijenata s regresijom hipertrofije lijevog ventrikula.

50

Trenutni tretmani hipertrofije koji uključuju nefarmakološke intervencije, kao što su smanjenje težine, smanjenje natrija, i aerobno fizičke vježbe mogu smanjiti masu lijevog ventrikula (Ghali, J.K. et al., *American Journal of Geriatric Cardiology*, 6:38-49 (1997)).

55

Mnogo pacijenata koji su otporni na inzulin ali nisu još razvili dijabetes tip 2 također imaju rizik razvijanja metaboličkog sindroma, također spominjanog kao sindrom X, sindrom otpornosti na inzulin, ili polimetabolički sindrom. Period od 5 do 10 godina prije razvoj gubitka tolerancije glukoze je povezan s brojnim hormonskim neravnotežama, koje povećavaju mogućnost pojave povećanja mase visceralnog masnog tkiva, hipertenzije, otpornosti

60

na inzulin, i hiperlipidemije (Bjornstop, P., Current Topics in Diabetes Research, eds. Belfore, F., Bergman, R. N., i Molinath, G. M., Front Diabetes, Basel, Karger, 12:182-192 (1993)). Slično tome, metabolički sindrom je karakteriziran otpornošću na inzulin, zajedno s pretilosti u području abdomena, hiperinzulinemijom, visokim krvnim tlakom, niskim HDL i visokim VLDL. I kako se još treba potvrditi uzročna veza između različitih komponenti metaboličkog sindroma, čini se da otpornost na inzulin ima važnu ulogu (Requen, G.M., et al., N. Eng. J. Med. 334:374-381 (1996); Despres, J-P., et al., N. Engl. J. Med. 334:952-957 (1996); Wajchenberg, B. L., et al., Diabetes /Metabolism Rev. 10:19-29 (1994)). Pacijenti s metaboličkim sindromom, bez obzira da li će razviti dijabetes melitus ili ne, imaju povećan rizik razvoja kardiovaskularnih komplikacija navedenih iznad. Pronađena je također povezanost između hipertrofije lijevog ventrikula i metaboličkog sindroma (Marcus, R. et al. Circulation, 90:928-936 (1994); Lind, L. et al., J Hypertens. 13:433-38 (1995); Paolisso, G et al., Am J Hypertens., 10:1250-1256 (1997)).

Dijabetes se tretira s nizom terapijskih tvari uključivo tvari koje povećavaju osjetljivost na inzulin, kao što su agonisti PPAR $\gamma$ , kao glitazoni; bigvanidi; inhibitori protein tirozin fosfataze-1B; inhibitori dipeptidil peptidaze IV; inzulin; mimetici inzulina; sulfoniluree; meglitinidi; inhibitori  $\alpha$ -glukozid hidrolaze; i inhibitori  $\alpha$ -amilaze.

Povećanje nivoa inzulina u plazmi primjenom sulfonilurea (e.g. tolbutamid i glipizid) ili meglitinida, koji stimuliraju  $\beta$ -stanice pankreasa da izlučuju više inzulina, i/ili injekcijama inzulina kada sulfoniluree ili meglitinidi postanu neučinkoviti, može rezultirati koncentracijama inzulina dovoljno visokim da stimuliraju tkiva otporna na inzulin. Ipak, mogu nastati opasno niski nivoi glukoze u plazmi, i može se pojaviti povećana otpornost na inzulin uslijed još viših nivoa inzulina u plazmi. Bigvanidi povećavaju osjetljivost na inzulin rezultirajući nekim korekcijama hiperglikemije. Monoterapija metforminom se često koristi za tretiranje pacijenata dijabetičara tip 2 koji su također pretili i/ili dislipidemični. Nedostatak odgovarajućeg odziva na metformin često slijedi tretman s sulfonilureama, tiazolidindionima, inzulinom, ili inhibitorima alfa glukozidaze. Ipak, dva bigvanida, fenformin i metformin, mogu također inducirati redom laktičnu acidozu i povraćanje/dijareju. Inhibitori alfa glukozidaze, kao akarboza, djeluju odgađanjem apsorpcije glukoze u crijevima. Inhibitori alfa-amilaze inhibiraju enzimatsku degradaciju škroba ili glikogena u maltozu, što također smanjuje količine biodostupnih šećera.

Glitazoni, također poznati kao tiazolidindioni (i.e. 5-benziltiazolidin-2,4-dioni), su nedavno opisan razred spojeva s potencijalom novog načina djelovanje u smanjenju mnogih simptoma dijabetesa tip 2. Te tvari supstancijalno povećavaju osjetljivost na inzulin u mišiću, jetri i adipoznom tkivu u više životinjskih modela dijabetesa tip 2 i rezultiraju djelomičnom ili potpunom korekcijom povišenih nivoa glukoze u plazmi bez pojave hipoglikemije. Glitazoni koji se trenutno prodaju su agonisti aktiviranog receptora peroksim proliferatora (*peroxisome proliferator activated receptor*, PPAR) podtip gama. Za agonizam PPAR-gama se općenito vjeruje da je odgovoran za poboljšanu osjetljivost na inzulin koja se primjećuje s glitazonima. Novi agonisti PPAR koji su razvijeni za tretiranje dijabetesa tip 2 i/ili dislipidemije su agonisti za jedan ili više PPAR alfa, gama i delta podtipova.

Ipak, tretman dijabetesa s agonistima PPAR  $\gamma$  povezan je sa hipertrofijom srca, ili povećanjem u težini srca. Nedavne revizije oznaka za Avandia (rosiglitazon maleat), agonist PPAR $\gamma$ , indicirale su da pacijenti mogu doživjeti nakupljanje tekućine i događaje vezane uz volumen kao što su edem i kongestivno zatajenje srca. Hipertrofija srca povezana s tretmanom agonistima PPAR $\gamma$  se tipično tretira odustajanjem od PPAR tretmana.

Tretiranje dijabetesa tip 2 također tipično uključuje fizičke vježbe, kontrolu težine i dijetu. Dok će fizičko vježbanje i smanjenje unosa kalorija u dijeti dramatično poboljšati stanje dijabetičara, pokoravanje ovom tretmanu je vrlo slabo uslijed dobro ukorijenjenog slabopokretnog načina života i suvišne potrošnje hrane, posebno hrane koja sadrži visoke količine zasićenih masti. Iz bilo kojeg razloga, smanjenje težine i povećano vježbanje su zahtjevni za većinu ljudi s dijabetesom.

Poremećena homeostaza glukoze je također povezana i direktno i indirektno s pretilosti, hipertenzijom i promjenama u metabolizmu lipida, lipoproteina i apolipoproteina. Pretilost povećava vjerojatnost otpornosti na inzulin, i povećava vjerojatnost da će se nastala otpornost na inzulin povećati s povećanjem tjelesne težine. Stoga, terapijska kontrola homeostaze glukoze, metabolizma lipida, pretilosti i hipertenzije su kritično značajne u kliničkom upravljanju i tretiranju dijabetesa melitusa.

Pretilost, koja se može definirati kao tjelesna težina više od 20 % iznad idealne težine tijela, je glavna zdravstvena briga u zapadnim društvima. Procjenjuje se da oko 97 milijuna odraslih u Sjedinjenim američkim državama ima prekomjernu težinu ili je pretilo. Pretilost je rezultat pozitivne energijske ravnoteže, kao posljedica povećanog omjera kalorijskog unosa prema potrošnji energije. Molekularni faktori koji reguliraju ravnotežu unosa hrane i tjelesne težine nisu u potpunosti razjašnjeni. [B. Staels et al., J. Biol. Chem. 270(27), 15958 (1995); F. Lonnquist et al., Nature Medicine 1(9), 950 (1995)]. Iako su genetički faktori i/ili faktori okoline koji vode do pretilosti slabo razjašnjeni, identificirano je više genetičkih faktora.

Epidemiološke studije pokazale su da su povećanje stupnja prekomjerne težine i pretilost važni prediktori očekivanog životnog vijeka. Pretilost uzrokuje ili pogoršava mnoge zdravstvene probleme, i neovisno i povezano s drugim bolestima. Medicinski problemi povezani s pretilosti, koji mogu biti ozbiljni i ugrožavati život, uključuju dijabetes melitus tip 2, hipertenziju, povišene koncentracije inzulina u plazmi, otpornost na inzulin, dislipidemiju, hiperlipidemiju, rak endometrija, grudi, prostate, bubrega i debelog crijeva, osteoartritis; respiratorne komplikacije, kao što su opstruktivna apnea u spavanju, žučni kamenci, arterioskleroza, bolest srca, abnormalni srčani ritam, i srčane aritmije (Kopelman, P.G., Nature 404, 635-643 (2000)). Pretilost je također povezana s metaboličkim sindromom, hipertrofijom srca, posebno hipertrofijom lijevog ventrikula, preuranjenom smrtni, i sa značajnim povećanjem u obolijevanju i smrtnosti od udara, infarkta miokarda, kongestivnog zatajenja srca, koronarne bolesti srca i iznenadne smrti.

Pretilost u području abdomena povezana je s puno višim rizikom bolesti koronarnih arterija, i sa tri njezina glavna faktora rizika: visok krvni tlak, dijabetes koji počne u odraslom dobu i visok nivo masti (lipida) u krvi. Gubljenje težine dramatično smanjuje te rizike. Pretilost u području abdomena je dalje blisko povezana s nepodnošenjem glukoze, hiperinzulinemijom, hipertrigliceridemijom, i drugim poremećajima povezanim sa metaboličkim sindromom (sindrom X), kao što su visoko povišen krvni tlak, sniženi nivoi lipoproteina visoke gustoće (*high density lipoproteins*, HDL) i povećani nivoi lipoproteina vrlo niske gustoće (*very low density lipoproteins*, VLDL) (Montague et al., Diabetes, 2000, 49: 883-888).

Pretilost i s pretilošću povezani poremećaji, kao što je dijabetes, se često tretiraju ohrabriranjem pacijenta da izgube težinu redukcijom unosa hrane ili povećanjem nivoa fizičke aktivnosti, čime povećavaju potrošnju energije. Za održivi gubitak težine od 5% do 10% tjelesne mase pokazano je da poboljšava stanje pratećih bolesti povezano s pretilošću, kao što je dijabetes, i može voditi poboljšanju poremećaja povezanih s pretilosti kao što su dijabetes, hipertrofija lijevog ventrikula, osteoartritis i pulmonalne i kardijalne disfunkcije.

Lijekovi za gubitak težine za tretiranje pretilosti uključuju orlistat (Davidson, M.H. et al. (1999) JAMA 281:235-42), deksfenfluramin (Guy Grand, B. et al. (1989) Lancet 2:1142-5), sibutramin (Bray, G. A. et al. (1999) Obes. Res. &:189-98) i fentermin (Douglas, A. et al. (1983) Int. J. Obes. 7:591-5). Ipak, nuspojave tih lijekova i tvari protiv pretilosti mogu ograničiti njihovu upotrebu. Deksfenfluramin je povučen s tržišta zbog sumnje na oštećenje srčanih zalistaka; orlistat je ograničen gastrointestinalnim nuspojavama; i korištenje sibutramina je ograničeno pripadnim kardiovaskularnim nuspojavama koje su dovele do izvješća o smrtima i povlačenja s tržišta u Italiji.

Izraz "dijabetes," kao korišten ovdje, uključuje i o inzulinu ovisan dijabetes melitus (i.e., IDDM, također poznat kao dijabetes tip 1) i o inzulinu neovisan dijabetes melitus (i.e., NIDDM, također poznat kao dijabetes tip 2). Dijabetes tip 1, ili o inzulinu ovisan dijabetes, je rezultat apsolutnog manjka inzulina, hormona koji regulira korištenje glukoze. Dijabetes tip 2, ili o inzulinu neovisan dijabetes često se pojavljuje uz normalne, ili čak povišene nivoe inzulina i čini se da je rezultat nestabilnosti tkiva da prikladno reagiraju na inzulin. Većina dijabetičara tip 2 su pretili. Pripravci predmetnog izuma su korisni za tretiranje i dijabetesa tip 1 i dijabetesa tip 2. Pripravci su posebno učinkoviti za tretiranje dijabetesa tip 2. Pripravci predmetnog izuma su također korisni za tretiranje i/ili prevenciju trudničkog dijabetesa melitusa.

Tretiranje dijabetesa melitusa se odnosi na primjenu spojeva ili kombinacija predmetnog izuma da bi se tretirao dijabetes. Jedan ishod tretmana može biti smanjenje nivoa glukoze u pojedinaca s povišenim nivoima glukoze. Jedan ishod tretmana može biti smanjenje nivoa inzulina u pojedinaca s povišenim nivoima inzulina. Jedan ishod tretmana je smanjenje triglicerida u plazmi u pojedinca s povišenim trigliceridima u plazmi. Jedan ishod tretmana je smanjenje LDL kolesterola u pojedinca s visokim nivoima LDL kolesterola. Jedan ishod tretmana je povećanje HDL kolesterola u pojedinca s niskim nivoima HDL kolesterola. Jedan ishod tretmana je povećanje osjetljivosti na inzulin. Jedan ishod tretmana može biti pojačavanje tolerancije glukoze u pojedinca koji ne podnosi glukozu. Još jedan ishod tretmana može biti smanjenje otpornosti na inzulin u pojedinca s povećanom otpornosti na inzulin ili povećanim nivoima inzulina.

Prevenција dijabetesa melitusa se odnosi na primjenu spoja ili kombinacije predmetnog izuma za prevenciju početka dijabetesa u pojedinaca kojima je to potrebno.

Izraz "hipertenzija" kao korišten ovdje uključuje esencijalnu, ili primarnu, hipertenziju kojoj nije poznat uzrok ili gdje je hipertenzija uzrokovana s više od jednog uzroka, kao što su promjene i u srecu i u krvnim žilama; i sekundarnu hipertenziju kod koje je poznat uzrok. Uzroci sekundarne hipertenzije uključuju, ali nisu ograničeni na, pretilost, bolest bubrega, hormonske poremećaje, korištenje određenih lijekova poput oralnih kontraceptiva, kortikosteroida, ciklosporina i slično. Izraz "hipertenzija" obuhvaća visok krvni tlak, kod kojeg su povišeni i sistolički i dijastolički tlak, i izoliranu sistoličku hipertenziju, kod koje je povišen samo sistolički tlak na više od ili jednako 140 mm Hg, dok je dijastolički tlak niži od 90 mm Hg. Jedan ishod tretmana je sniženje krvnog tlaka u pojedinaca s visokim krvnim tlakom.

Dislipidemije ili poremećaji metabolizma lipida, uključuju različita stanja karakterizirana abnormalnom koncentracijom jednog ili više lipida (i.e. kolesterola i triglicerida), i/ili apolipoproteina (i.e., apolipoprotein A, B, C i E), i/ili lipoproteina (i.e., makromolekularni kompleksi koje tvore lipidi i apolipoproteini koji omogućavaju cirkulaciju lipida u krvi, kao što su LDL, VLDL i IDL). Hiperlipidemija je povezana s abnormalno visokim nivoima lipida, LDL i VLDL kolesterola, i/ili triglicerida.

Izraz “metabolički sindrom”, također poznat kao sindrom X, je definiran u trećem izvještaju National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation i Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP-III). E.S. Ford et al., JAMA, vol. 287 (3), Jan. 16, 2002, str. 356-359. Ukratko, osoba je definirana da ima metabolički sindrom ako ima tri ili više sljedećih simptoma: pretilost u području abdomena, hipertrigliceridemiju, nizak HDL kolesterol, visok krvni tlak, i visoku glukozu u plazmi kod gladovanja. Kriteriji za to su definirani u ATP-III.

Izraz “hipertrofija lijevog ventrikula” (*left ventricular hypertrophy*, LVH) kao korišten ovdje uključuje tri uzorka hipertrofije lijevog ventrikula koji su identificirani na temelju indeksa mase lijevog ventrikula (*left ventricular mass index*, LVMI = masa lijevog ventrikula u gramima podijeljena s površinom površine tijela u kvadratnim metrima) i relativnom debljinom stijenke (*relative wall thickness*, RWT = 2 x debljina stijenke/promjer dijastoličkog kraja lijevog ventrikula). Koncentrični LVH je tipično izražen indeksom mase lijevog ventrikula od 144 i relativnom debljinom stijenke od 0,52; ekscentrični LVH je tipično izražen indeksom mase lijevog ventrikula od 136 i relativnom debljinom stijenke od 0,38; i preinačeni koncentrični lijevi ventrikul je tipično izražen s LVMI od 93 i relativnom debljinom stijenke od 0,49. Normalni LVMI su tipično 85 i normalni RWT otprilike 0,36. Pacijenti s preinačenim koncentričnim lijevim ventrikulom imaju kardiovaskularni rizik između onih s normalnom strukturom lijevog ventrikula i onih s hipertrofijom lijevog ventrikula.

Jedan ishod tretmana dijabetesa dok se smanjuje hipertrofija srca, ili hipertrofija lijevog ventrikula, može biti smanjenje u ventrikularnoj masi. Jedan ishod tretmana dijabetesa dok se smanjuje hipertrofija srca ili hipertrofija lijevog ventrikula može biti smanjenje u brzini porasta ventrikularne mase. Jedan ishod tretmana dijabetesa dok se smanjuje hipertrofija srca ili hipertrofija lijevog ventrikula može biti smanjenje debljine ventrikularne stijenke. Jedan ishod tretmana dijabetesa dok se smanjuje hipertrofija srca ili hipertrofija lijevog ventrikula može biti smanjenje brzine povećanja debljine ventrikularne stijenke.

Izraz “pretilost”, kao što je korišten ovdje, je stanje kada postoji suvišak tjelesne masti. Operativna definicija pretilosti temelji se na Indeksu tjelesne mase (*Body Mass Index*, BMI), koji se računa kao tjelesna masa po visini u kvadratnim metrima ( $\text{kg/m}^2$ ). “Pretilost” se odnosi na stanje pri kojem inače zdravi pojedinac ima Indeks tjelesne mase (BMI) veći ili jednak  $30 \text{ kg/m}^2$ , ili na stanje kada pojedinac s najmanje još jednom dodatnom pratećom bolesti ima BMI veći ili jednak  $30 \text{ kg/m}^2$ , ili na stanje kada pojedinac s najmanje još jednom dodatnom pratećom bolesti ima BMI veći ili jednak  $30 \text{ kg/m}^2$ , ili na stanje kada pojedinac s najmanje još jednom dodatnom pratećom bolesti ima BMI veći ili jednak  $30 \text{ kg/m}^2$ . “Osoba s rizikom od pretilosti” je inače zdravi pojedinac ima Indeks tjelesne mase (BMI) od  $25 \text{ kg/m}^2$  do manje od  $30 \text{ kg/m}^2$ , ili na stanje kada pojedinac s najmanje još jednom dodatnom pratećom bolesti ima BMI od  $25 \text{ kg/m}^2$  do manje od  $27 \text{ kg/m}^2$ .

Povećani rizici povezani s pretilosti pojavljuju se kod nižeg Indeksa tjelesne mase (BMI) u Azijata. U azijskim zemljama, uključivo Japan, “pretilost” se odnosi na stanje kada pojedinac s najmanje jednom uz pretilost vezanu ili s pretilošću uzrokovanom pratećom bolesti, koja zahtjeva smanjenje težine ili koja bi se poboljšala smanjenjem težine, ima BMI veći ili jednak  $25 \text{ kg/m}^2$ . U azijskim zemljama, uključivo Japan, “pretila osoba” se odnosi na pojedinca s najmanje jednom uz pretilost vezanu ili s pretilošću uzrokovanu prateću bolest, koja zahtjeva smanjenje težine ili koja bi se poboljšala smanjenjem težine, ima BMI veći ili jednak  $25 \text{ kg/m}^2$ . U azijsko-pacifičkom području “osoba s rizikom od pretilosti” je pojedinac s BMI većim od  $23 \text{ kg/m}^2$  i manjim od  $25 \text{ kg/m}^2$ .

Kao korišten ovdje, izraz “pretilost” znači da obuhvaća sve gore navedene definicije pretilosti.

Uz pretilost vezane ili s pretilošću uzrokovane prateće bolesti uključuju, ali nisu ograničene na, dijabetes, o inzulinu neovisan dijabetes melitus tip 2, dijabetes povezan s pretilošću, poremećena tolerancija glukoze, poremećena glukoza u gladovanju, sindrom otpornosti na inzulin, dislipidemija, hipertenzija, hipertenzija povezana s pretilošću, hiperuricemija, giht, koronarna srčana bolest, infarkt miokarda, angina pectoris, sindrom apnee u spavanju, Pickwickov sindrom, masna jetra; moždani udar, tromboza mozga, prolazni ishemijski napad, ortopedski poremećaji, artritis, lumbago, menstrualni poremećaji, i neplodnost. Preciznije, prateće bolesti uključuju: hipertenzija, hiperlipidemija, dislipidemija, nepodnošenje glukoze, kardiovaskularna bolest, apnea kod spavanja, dijabetes melitus, i ostala s pretilošću povezana stanja.

Tretiranje pretilosti i s pretilošću povezanih bolesti odnosi se na primjenu spojeva ili kombinacija predmetnog izuma da bi se smanjila ili održala tjelesna težina pretile osobe. Jedan ishod tretmana može biti redukcija tjelesne težine pretile osobe relativno u odnosu na tjelesnu težinu osobe neposredno prije primjene spojeva ili kombinacija predmetnog izuma.

Jedan ishod može biti prevencija ponovnog dobivanja tjelesne težine koja je prethodno izgubljena kao rezultat dijete, vježbe ili farmakoterapije. Jedan ishod tretmana može biti smanjenje pojavljivanja i/ili težine bolesti povezanih s pretilošću. Tretman može prikladno rezultirati smanjenjem unosa hrane ili kalorija, uključivo smanjenje ukupnog unosa hrane, ili redukcijom unosa specifičnih komponenti dijete kao što su ugljikohidrati ili masti; i/ili inhibicijom apsorpcije nutritijenata; i/ili inhibicijom redukcije brzine metabolizma; i redukcijom težine kod pacijenta kojima je to potrebno. Tretman također može rezultirati u promjeni brzine metabolizma, kao što je povećanje brzine metabolizma, umjesto ili dodatno na inhibiciju redukcije brzine metabolizma ; i/ili u minimizaciji otpornosti metabolizma koja normalno rezultira iz gubitka težine.

Prevenција pretilosti i s pretilošću povezanih poremećaja se odnosi na primjenu spojeva ili kombinacija predmetnog izuma da bi se reducirala ili održala tjelesna težina u pojedinca sa rizikom od pretilosti. Jedan ishod može biti redukcija u tjelesnoj težini u pojedinca s rizikom od pretilosti relativno prema tjelesnoj težini pojedinca neposredno prije primjene spojeva ili kombinacija predmetnog izuma. Jedan ishod prevencije može biti prevencija ponovnog dobivanja tjelesne težine prethodno izgubljene kao rezultat dijete, vježbe ili farmakoterapije. Jedan ishod prevencije može biti prevencija pojavljivanja pretilosti ukoliko se tretman primjeni prije početka pretilosti u pojedinca s rizikom od pretilosti. Jedan ishod prevencije može biti smanjenje pojavljivanja i/ili težine poremećaja povezanih s pretilošću ukoliko se tretman primjeni prije početka pretilosti u pojedinca s rizikom od pretilosti. Dodatno, ukoliko se tretman započne u već pretilih pojedinaca, takav tretman može spriječiti pojavljivanje, napredak ili težinu poremećaja vezanih uz pretilost, kao što su, ali ne ograničeni na, arterioskleroza, dijabetes tip 2, bolest policističnih jajnika, kardiovaskularne bolesti, osteoartritis, dermatološki poremećaji, hipertenzija, otpornost na inzulin, hiperkolesterolemija, hipertrigliceridemija i kolelitijaza.

Izraz "ateroskleroza" kao što se koristi ovdje obuhvaća bolesti krvnih žila i stanja koja prepoznaju i razumiju liječnici u praksi u relevantnim poljima medicine. Aterosklerotična kardiovaskularna bolest, koronarna srčana bolest (također poznata kao bolest koronarnih arterija ili ishemijska bolest srca), cerebrovaskularna bolest i bolest perifernih žila su sve kliničke manifestacije ateroskleroze i stoga su obuhvaćene izrazom "ateroskleroza" i "aterosklerotična bolest." Kombinacija koja sadrži terapijski učinkovitu količinu tvari protiv pretilosti u kombinaciji s terapijski učinkovitom količinom tvari protiv dijabetesa može se primjenjivati za prevenciju i smanjenje rizika pojavljivanja ili gdje postoji potencijal, ponovnog pojavljivanja, ishoda koronarne srčane bolesti, cerebrovaskularnog ishoda ili intermitentne klaudikacije. Smatra se da ishodi koronarne srčane bolesti uključuju smrt uslijed CHD, infarkt miokarda (i.e., srčani udar), i procese koronarne revaskularizacije. Cerebrovaskularni ishodi uključuju ishemijski ili hemoragijski udar (također poznati kao cerebrovaskularni incidenti) i prolazne ishemijske napade. Intermitentne klaudikacije su klinička manifestacija bolesti perifernih žila. Izraz "ishod aterosklerotične bolesti" kao korišten ovdje namijenjen je da obuhvati ishode koronarnih srčanih bolesti, cerebrovaskularne ishode, i intermitentne klaudikacije. Smatra se da su osobe koje su prethodno doživjele jedan ili više ne-fatalnih ishoda aterosklerotične bolesti one kod kojih postoji potencijal ponovnog pojavljivanja takvih ishoda.

Cirkadijani ritam utječe na niz fizioloških parametara: ciklusi odmora-aktivnost, san-budnost, tjelesna temperatura, ritam u nivoima hormona, opće psihološke oscilacije i slično. Kada su ti parametri van sinhronizacije s dnevnim satom, dolazi do gubitka ravnoteže cirkadijanog ritma koji može utjecati na psihologiju, izvedbu u nizu zadataka i emocionalno dobro pojedinca. Predmetni izum je koristan, na primjer, u prevenciji ili tretiranju stanja povezanih s cirkadijanom ritmičnošću kao i s mentalnim i fizičkim poremećajima povezanim s putovanjem kroz vremenske zone i promjenjivim rasporedom rada u smjenama.

U jednoj izvedbi, predmetni izum donosi postupak za prevenciju i tretiranje poremećaja cirkadijanog ritma kod sisavaca, uključivo sindrom brze promjene vremenske zone (*jet-lag*), poremećaj spavanja kod posla u smjenama, sindrom odgođene faze sna, sindrom uranjene faze spavanja, poremećaj stanja san–budnost van ritma 24 sata, koji uključuje primjenu učinkovite količine antagonista receptora NPY Y5 na sisavca.

U jednoj izvedbi, predmetni izum donosi postupak za skraćivanje vremena usklađivanja (povratka na normalni cirkadijani ritam sinhroniziran s ciklusima svjetlo-tama okoline) u pojedinaca nakon pomaka u ciklusu san-budnost koji uključuje primjenu prikladne količine antagonista receptora NPY Y5 na pojedinca.

U jednoj izvedbi, predmetni izum donosi postupak za olakšavanje učinaka sindroma brze promjene vremenske zone (*jet lag*) u putnika, posebno sisavaca, koji uključuje primjenu na putnika značajno povećanu količinu antagonista receptora NPY Y5. Svrha ove izvedbe je pomoći tijelu da se fiziološki prilagodi promjenama u spavanju i načinu prehrane prilikom prelaska više vremenskih zona.

U jednoj još poželjnijoj izvedbi, predmetni izum donosi postupak za ponovno uspostavljanje internog cirkadijanog sata u pojedinaca koji odgovara trenutnom ciklusu aktivnost-san pojedinca, na primjer radnici u smjenama koji prelaze s dnevne na noćnu smjenu, ili obrnuto, koji uključuje primjenu prikladne količine antagonista receptora NPY Y5 na pojedinca.

Predmetni izum je dalje usmjeren na upotrebu antagonista NPY Y5, za pojačanje ili poboljšanje kvalitete sna kao i za prevenciju i tretiranje poremećaja spavanja i smetnji pri spavanju u sisavaca. Posebno, predmetni izum donosi postupak za pojačanje ili poboljšanje kvalitete sna povećanjem efikasnosti sna i održavanja sna. Dodatno, predmetni izum donosi postupak za prevenciju i tretiranje poremećaja spavanja i smetnji pri spavanju sisavaca koji uključuje primjenu antagonista NPY Y5. Predmetni izum dalje donosi farmaceutske pripravke za povećanje ili poboljšanje kvalitete sna i povećanje efikasnosti sna i održavanja sna. Predmetni izum je koristan u tretiranju poremećaja spavanja, uključivo poremećaji započinjanja i održavanja sna (insomnije) (*Disorders of Initiating i Maintaining Sleep*, "DIMS") koje mogu nastati iz psihofizioloških uzroka, kao posljedica psihijatrijskih poremećaja (posebno povezanih s nemirom), kao posljedica korištenja i zloupotrebe alkohola i droga (posebno prilikom faza odvikavanja), DIMS započetih u djetinjstvu, sindroma nemirnih nogu i nespecifičnih REM smetnji vidljivih tijekom starenja.

Sljedeći ishodi u pojedinaca koje donosi predmetni izum mogu se korelirati sa poboljšanjem kvalitete sna: povećanje vrijednosti koja se računa iz vremena spavanja pojedinca podijeljenog sa vremenom u kojem pojedinac pokušava spavati; smanjenje latencije spavanja (vrijeme potrebno da se zaspe); smanjenje broja buđenja tijekom sna; smanjenje vremena provedenog budnim nakon početka spavanja; povećanje ukupne količine sna; povećanje količine i udjela REM faze sna; povećanje trajanja u broja pojavljivanja REM faze sna; redukcija fragmentacija REM faze sna; povećanje količine i udjela sporovalnog (i.e. faze 3 ili 4) sna; povećanje količine i udjela faze 2 sna; smanjenje broja buđenja, posebno u rano jutro; povećanje u budnosti tijekom dana; i povećano održavanje sna. Sekundarni ishodi koje bi mogao donijeti predmetni izum uključuju poboljšanu kognitivnu funkciju i povećano zadržavanje sjećanja. "Postupak za poboljšanje kvalitete sna" se odnosi na postupak koji u pojedinca rezultira ishodima koji se mogu korelirati s poboljšanjem kvalitete sna uključivo, ali ne ograničeno na, ishode korelacije s poboljšanjem kvalitete sna kao što su definirani iznad.

Predmetni izum je dalje koristan za prevenciju i tretiranje poremećaja spavanja i smetnji pri spavanju uključivo problemi povezani s nesanicom, hipersomnija, apnea kod spavanja, narkolepsija, sindrom nemirnih nogu, prekidu u REM fazi sna, sindrom brze promjene vremenske zone (*jet-lag*), poremećaj spavanja kod posla u smjenama, disomnije, noćne more, sindrom noćnog hranjenja, nesaniče povezane s depresijom ili emocionalnim poremećajima ili poremećajima raspoloženja, disfunkcije povezane sa spavanjem (parasomnije), kao i hodanje u snu i mokrenje tijekom spavanja, kao i poremećaji spavanja koji prate starenje. Poremećaji spavanja i smetnje pri spavanju su općenito karakterizirani poteškoćama u iniciranju ili održavanju sna ili u postizanju odmarajućeg ili dovoljno sna.

Dodatno, neki lijekovi mogu također izazvati kao nuspojavu smanjenje u REM fazi sna i predmetni izum se može upotrijebiti za korekciju i tog tipa poremećaja spavanja. Predmetni izum bi također bio koristan u tretiranju sindroma kao što su fibromialgija koja se manifestira kao neokrepljujući san i bol mišića ili apnea kod spavanja koja je povezana s respiratornim poremećajima tijekom sna. Pojedinu vještom u struci biti će jasno da predmetni izum nije ograničen samo na poremećaje spavanja i smetnje pri spavanju, već da je primjenljiv na široki raspon stanja koja rezultiraju iz smanjene kvalitete sna.

Predmetni izum također razmatra tretiranje i prevenciju tih stanja, i s upotrebom antagonista NPY Y5, pripadnih kombinacija, i pripravaka, za proizvodnju lijekova korisnih za tretiranje ili prevenciju tih stanja.

U predmetnom izumu, poželjno je da je tretirani sisavac čovjek. Iako je izum primjenljiv i na stare i na mlade ljude, može se pronaći veća primjena kod starijih osoba. Nadalje, iako se izum može upotrijebiti da izazove potrebu za snom u zdravih osoba, može biti posebno koristan u povećanju kvalitete sna u ljudi koji pate od poremećaja spavanja ili smetnji prilikom spavanja.

Pripravci predmetnog izuma mogu se koristiti u kombinaciji s drugim lijekovima koji mogu također biti korisni u tretiranju, prevenciji i kontroli poremećaja, kao što su hipertenzija, hipertenzija povezana s pretilosti, poremećaji vezani uz hipertenziju, hipertrofija srca, hipertrofija lijevog ventrikula, i metabolički sindrom, pretilost i poremećaji vezani uz pretilost, za koje su korisni spojevi koji čine pripravke. Takvi drugi lijekovi mogu se primjenjivati na za njih uobičajen način i u uobičajenoj količini, istovremeno ili sekvencijalno sa pripravcima predmetnog izuma. Kada se pripravak predmetnog izuma koristi istovremeno sa jednim ili više drugih lijekova, poželjan je farmaceutski pripravak u obliku jedinične doze koji sadrži takve druge lijekove i pripravak predmetnog izuma. Ipak, kombinirana terapija također uključuje terapije u kojima se pripravak predmetnog izuma i jedan ili više drugih lijekova primjenjuje različitim rasporedima koji se preklapaju. Promišljano je također da kada se koristi u kombinaciji s jednim ili više drugih aktivnih sastojaka, predmetni pripravak i drugi aktivni sastojci mogu se koristiti u nižim dozama nego kad svaki se koristi pojedinačno. U skladu s tim, farmaceutski pripravci predmetnog izuma uključuju one koji, dodatno uz pripravak predmetnog izuma, sadrže jedan ili više aktivnih sastojaka.

Primjeri ostalih aktivnih sastojaka koji se mogu primjenjivati u kombinaciji sa spojevima predmetnog izuma, i ili primjenjivati odvojeno ili u istom farmaceutskom pripravku, uključuju, ali nisu ograničeni na:

- (a) tvari protiv dijabetesa kao što su (i) agonisti PPAR $\gamma$  kao glitazoni (e.g. ciglitazon; darglitazon; englitazon; isaglitazon (MCC-555); pioglitazon; rosiglitazon; troglitazon; BRL49653; CLX-0921; 5-BTZD, i slično), i GW-0207, LG-100641, i LY-300512, i slično; (ii) bigvanidi kao buformin; metformin; i fenformin, i slično; (iii) inhibitori protein tirozin fosfataze-1B (PTP-1B); (iv) sulfoniluree kao što su acetoheksamid; klorpropamid; diabinese; glibenklamid; glipizid; gliburid; glimepirid; gliklazid; glipentid; glikidon; glisolamid; tolazamid; i tolbutamid, i slično; (v) meglitinidi kao repaglinid, i glisolamid, i slično; (vi) inhibitori alfa glukozid hidrolaze kao što su akarboza; adiposin; kamigliboza; emiglitat; miglitol; vogliboza; pradimicin-Q; salbostatin; CKD-711; MDL-25,637; MDL-73,945; i MOR 14, i slično; (vii) inhibitori alfa-amilaze kao tendamistat, trestatin, i A1-3688, i slično; (viii) tvari koje potiču izlučivanje inzulina kao linoglitrid; i A-4166, i slično; (ix) inhibitori oksidacije masnih kiselina, kao klomoksir, i etomoksir, i slično; (x) antagonisti A2, kao midaglizol; isaglidol; derigidol; idazoksan; earoksan; i fluparoksan, i slično; (xi) inzulin ili mimetici inzulina, kao biota, LP-100, novarapid, inzulin detemir, inzulin lispro, inzulin glargine, inzulin cink suspenzija (lente i ultralente); Lys-Pro inzulin, GLP-1 (73-7) (inzulintropin); i GLP-1 (7-36)-NH<sub>2</sub>, i slično; (xii) non-tiazolidindioni kao JT-501, i farglitazar (GW-2570/GI-262579), i slično; (xiii) dualni agonisti PPAR $\alpha/\gamma$  kao MK-0767, CLX-0940, GW-1536, GW1929, GW-2433, KRP-297, L-796449, LR-90, i SB 219994, i slično; (xiv) ostali lijekovi koji su osjetljivi na inzulin; i (xv) agonisti receptora VPAC2;
- (b) tvari koje snižavaju lipide kao što su (i) sekvestranti žučne kiseline kao kolestiramin, kolesevelem, kolestipol, dialkilaminoalkil derivati umreženog dekstrana; Colestid<sup>®</sup>; LoCholest<sup>®</sup>; i Questran<sup>®</sup>, i slično; (ii) inhibitori HMG-CoA reduktaze kao atorvastatin, itavastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, rivastatin, rosuvastatin, simvastatin, i ZD-4522, i slično; (iii) inhibitori HMG-CoA sintaze; (iv) inhibitori apsorpcije kolesterola kao stanol esteri, beta-sitosterol, sterol glikozidi kao tikezid; i azetidinoni kao ezetimib, i slično; (v) inhibitori acil koenzim A -kolesterol acil transferaze (ACAT) kao avasimib, eflucimib, KY505, SMP 797, i slično; (vi) inhibitori CETP kao JTT 705, torcetrapib, CP 532,632, BAY63-2149, SC 591, SC 795, i slično; (vii) inhibitori skvalen sintetaze; (viii) anti-oksidanti kao probukol, i slično; (ix) agonisti PPAR $\alpha$  kao beklofibrat, benzafibrat, ciprofibrat, klofibrat, etofibrat, fenofibrat, gemkaben, i gemfibrozil, GW 7647, BM 170744, LY518674; i ostali derivati fibrične kiseline, kao Atromid<sup>®</sup>, Lopid<sup>®</sup> i Tricor<sup>®</sup>, i slično; (x) modulatori receptora FXR kao GW 4064, SR 103912, i slično; (xi) receptor LXR kao GW 3965, T9013137, i XTCCO179628, i slično; (xii) inhibitori sinteze lipoproteina kao niacin; (xiii) inhibitori sustava renin angiotenzin; (xiv) djelomični agonisti PPAR $\delta$ ; (xv) inhibitori ponovne pohrane žučne kiseline, kao BARI 1453, SC435, PHA384640, S8921, AZD7706, i slično; (xvi) agonisti PPAR $\delta$  kao GW 501516, i GW 590735, i slično; (xvii) inhibitori sinteze triglicerida; (xviii) inhibitori transporta mikrosomalnih triglicerida (MTTP), kao implitapid, LAB687, i CP346086, i slično; (xix) modulatori transkripcije; (xx) inhibitori skvalen epoksidaze; (xxi) induktori receptora lipoproteina niske gustoće (LDL); (xxii) inhibitori agregacije trombocita; (xxiii) inhibitori 5-LO ili FLAP; i (xiv) agonisti receptora niacina; i
- (c) anti-hipertenzivne tvari kao što su (i) diuretici, kao tiazidi, uključivo klortalidon, klortiazid, diklorfenamid, hidroflumetiazid, indapamid, i hidrokloriazid; diuretici Henleove petlje, kao bumetanid, etakrinska kiselina, furosemid, i torsemid; tvari koje štede kalij, kao amilorid, i triamteren; i antagonisti aldosterona, kao spironolakton, epirenon, i slično; (ii) beta-adrenergični blokatori kao acebutolol, atenolol, betaksolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, karteolol, karvedilol, celiprolol, esmolol, indenolol, metaprolol, nadolol, nebivolol, penbutolol, pindolol, propanolol, sotalol, tertatolol, tilisolol, i timolol, i slično; (iii) blokatori kalcijevih kanala kao amlodipin, aranidipin, azelnidipin, barnidipin, benidipin, bepridil, cinaldipin, klevidipin, diltiazem, efonidipin, felodipin, galopamil, isradipin, lacidipin, lemildipin, lerkandipin, nikardipin, nifedipin, nilvadipin, nimodepin, nisoldipin, nitrendipin, manidipin, pranidipin, i verapamil, i slično; (iv) inhibitori enzima konverzije angiotenzina (ACE) kao benazepril; kaptopril; cilazapril; delapril; enalapril; fosinopril; imidapril; losinopril; moeksipril; kinapril; kinaprilat; ramipril; perindopril; perindopril; kanipril; spirapril; tenokapril;trandolapril, i zofenopril, i slično; (v) inhibitori neutralne endopeptidaze kao omapatrilat, kadoksatril i ekadotril, fosidotril, sampatrilat, AVE7688, ER4030, i slično; (vi) antagonisti endotelina kao tezoseptan, A308165, i YM62899, i slično; (vii) vazodilatatori kao hidralazin, klonidin, minoksidil, i nikotinil alkohol, i slično; (viii) antagonisti receptora angiotenzina II kao kandesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, prazosartan, tasosartan, telmisartan, valsartan, i EXP-3137, FI6828K, i RNH6270, i slično; (viv)  $\alpha/\beta$  adrenergični blokatori kao nipradilol, arotinolol i amosulalol, i slično; (x) alfa 1 blokatori, kao terazosin, urapidil, prazosin, bunazosin, trimazosin, doksazosin, naftopidil, indoramin, WHIP 164, i XEN010, i slično; (xi) alfa 2 agonisti kao lofeksidin, tiamenidin, moksonidin, rilmenidin i guanobenz, i slično; i (xii) inhibitori aldosterona, i slično; i
- (d) tvari protiv pretilosti, kao što su (i) inhibitori transportera 5HT (serotonin), kao paroksetin, fluoksetin, fenfluramin, fluvoksamin, sertralin, i imipramin; (ii) inhibitori transportera NE (norepinefrin), kao GW 320659, despiramin, talsupram, i nomifensin; (iii) antagonist/inverzni agonisti CB-1 (receptor kannabinoinda-1), kao rimonabant (Sanofi Synthelabo), SR-147778 (Sanofi Synthelabo), BAY 65-2520 (Bayer), i SLV 319 (Solvay), i oni opisani u U.S. patentima br. 5 532 237, 4 973 587, 5 013 837, 5 081 122, 5 112 820, 5 292 736, 5 624 941 i US 6 028 084; i WO 96/33159, WO 98/33765, WO98/43636, WO98/43635, WO 01/09120, WO 01,96330, WO98/31227, WO98/41519, WO98/37061, WO00/10967, WO00/10968, WO97/29079, WO99/02499, WO 01/58869, WO 02/076949, WO 01/64632, WO 01/64633, WO 01/64634, WO 03/006007, i WO 03/007887; i EPO prijava br. EP-658546; (iv) ghrelin antagonisti, kao oni opisani u WO 01/87335, i WO 02/08250; (v) antagonist/inverzni agonisti H3 (histamin H3), kao tioperamid, 3-(1H-imidazol-4-il)propil N-(4-pentenil)karbamat, klobenpropit, jodfenpropit, imoproksifan, GT2394 (Gliatech), i A331440, i oni opisani u WO 02/15905; i O-[3-(1H-imidazol-4-il)propanol]karbamati (Kiec-Kononowicz, K. et al., Pharmazie,

55:349-55 (2000)), histamin koji sadrži piperidin H3-receptor antagonisti (Lazewska, D. et al., *Pharmazie*, 56:927-32 (2001)), benzofenon derivati i povezani spojevi (Sasse, A. et al., *Arch. Pharm.(Weinheim)* 334:45-52 (2001)), supstituirani N-fenilkarbamati (Reidemeister, S. et al., *Pharmazie*, 55:83-6 (2000)), i proksifan derivati (Sasse, A. et al., *J. Med. Chem.* 43:3335-43 (2000)); (vi) antagonisti receptor melanin-koncentrirajućeg hormona 1 (MCH1R), kao T-226296 (Takeda), SNP-7941 (Synaptic), i oni opisani u WO 01/82925, WO 01/87834, WO 02/051809, WO 02/06245, WO 02/076929, WO 02/076947, WO 02/04433, WO 02/51809, WO 02/083134, WO 02/094799, WO 03/004027, i japanskoj patentnoj prijavi br. JP 13226269; (vii) agonist/antagonisti MCH2R (melanin koncentrirajući hormon 2R); (viii) antagonisti NPY1 (neuropeptid Y Y1), kao BIBP3226, 2-[1-(5-klor-3-izopropiloksikarbonilaminofenil)etilamino]-6-[2-(5-etil-4-metil-1,3-tiazol-2-il)etil]-4-morfolinopiridin, BIBO 3304, LY-357897, CP-671906, i GI-264879A; i oni opisani u U.S. patentu br. 6 001 836; i WO 96/14307, WO 01/23387, WO 99/51600, WO 01/85690, WO 01/85098, WO 01/85173, i WO 01/89528; (ix) antagonisti NPY5 (neuropeptid Y Y5), kao L-152,804, GW-569180A, GW-594884A, GW-587081X, GW-548118X; FR 235208; FR226928, FR 240662, FR252384; 1229U91, GI-264879A, CGP71683A, LY-377897, LY366377, PD-160170, SR-120562A, SR-120819A, JCF-104, i H409/22; i oni spojevi opisani u U.S. patentima br. 6 140 354, 6 191 160, 6 258 837, 6 313 298, 6 337 332, 6 329 395, i 6 340 683; U.S. patentima br. 6,326,375; 6,329,395; 6,337,332; 6,335,345; europskim patentima br. EP-01010691, i EP-01044970; i PCT internacionalnim patentnim publikacijama br. WO 97/19682, WO 97/20820, WO 97/20821, WO 97/20822, WO 97/20823, WO 98/27063, WO 00/107409, WO 00/185714, WO 00/185730, WO 00/64880, WO 00/68197, WO 00/69849, WO 01/09120, WO 01/14376, WO 01/85714, WO 01/85730, WO 01/07409, WO 01/02379, WO 01/02379, WO 01/23388, WO 01/23389, WO 01/44201, WO 01/62737, WO 01/62738, WO 01/09120, WO 02/20488, WO 02/22592, WO 02/48152, WO 02/49648 i WO 02/094789; i Norman et al., *J. Med. Chem.* 43:4288-4312 (2000); (x) leptin, kao rekombinantni ljudski leptin (PEG-OB, Hoffman La Roche) i rekombinantni metionil ljudski leptin (Amgen); (xi) leptin derivati, kao oni opisani u patentima br. 5 552 524; 5 552 523; 5 552 522; 5 521 283; i PCT internacionalnim publikacijama br. WO 96/23513; WO 96/23514; WO 96/23515; WO 96/23516; WO 96/23517; WO 96/23518; WO 96/23519; i WO 96/23520; (xii) opioid antagonisti, kao nalmefen (Revex<sup>®</sup>), 3-metoksinaltrekson, nalokson, i naltrekson; i oni opisani u WO 00/21509; (xiii) oreksin antagonisti, kao SB-334867-A; i oni opisani u WO 01/96302, WO 01/68609, WO 02/51232, WO 02/51838, i WO 03/023561; (xiv) agonisti BRS3 (receptor bombezina podtip 3); (xv) CCK-A (kolecistokinin-A) agonisti, kao AR-R 15849, GI 181771, JMV-180, A-71378, A-71623 i SR146131, i oni opisani u US 5 739 106; (xvi) CNTF (*ciliary neurotrophic factors*, cilijarni neurotrofni faktori), kao GI-181771 (Glaxo-SmithKline); SR146131 (Sanofi Synthelabo); butabindid; i PD170,292, PD 149164 (Pfizer); (xvii) CNTF derivati, kao aksokin (Regeneron); i WO 94/09134, WO 98/22128, i WO 99/43813; (xviii) agonisti GHS (*growth hormon secretagogue receptor*, receptor koji potiče izlučivanje hormona rasta), kao NN703, heksarelin, MK-0677, SM-130686, CP-424,391, L-692,429 i L-163,255, i oni opisani u U.S. patentu br. 6358951, U.S. patentnim prijavama br. 2002/049196 i 2002/022637; i WO 01/56592, i WO 02/32888; (xix) 5HT<sub>2c</sub> (serotonin receptor 2c) agonisti, kao BVT933, DPCA37215, IK264; PNU 22394; WAY161503, R-1065, i YM 348; i oni opisani u U.S. patentu br. 3 914 250; i WO 02/36596, WO 02/48124, WO 02/10169, WO 01/66548, WO 02/44152; WO 02/51844, WO 02/40456, i WO 02/40457; (xx) Mc3r (melanokortin 3 receptor) agonisti; (xxi) Mc4r (melanokortin 4 receptor) agonisti, kao CHIR86036 (Chiron); ME-10142, i ME-10145 (Melacure), i oni opisani u WO 99/64002, WO 00/74679, WO 01/991752, WO 01/74844, WO 01/70708, WO 01/70337, WO 01/91752, WO 02/059095, WO 02/059107, WO 02/059108, WO 02/059117, WO 02/12166, WO 02/11715, WO 02/12178, WO 02/15909, WO 02/068387, WO 02/068388, WO 02/067869, WO 03/007949, i WO 03/009847; (xxii) inhibitori ponovne pohrane monoamina, kao sibutratmin (Meridia<sup>®</sup>/Reductil<sup>®</sup>) i pripadne soli, i oni spojevi opisani u U.S. patentima br. 4 746 680, 4 806 570, i 5 436 272, i U.S. patentnim publikacijama br. 2002/0006964, i WO 01/27068, i WO 01/62341; (xxiii) inhibitori ponovne pohrane serotonina, kao deksfenfluramin, fluoksetin, i oni u U.S. patentu br. 6 365 633, i WO 01/27060, i WO 01/162341; (xxiv) GLP-1 (glukagonu sličan peptid 1) agonisti; (xxv) topirammat (Topimax<sup>®</sup>); (xxvi) fitofarm spoj 57 (CP 644,673); (xxvii) ACC2 (acetil-CoA karboksilaza-2) inhibitori; (xxviii) β3 (beta adrenergični receptor 3) agonisti, kao AD9677/TAK677 (Dainippon/ Takeda), CL-316,243, SB 418790, BRL-37344, L-796568, BMS-196085, BRL-35135A, CGP12177A, BTA-243, GW 427353, Trecadrine, Zeneca D7114, i SR 59119A, i oni opisani u U.S. patentnim prijavama br. 5,705,515, US 5,451677; i WO 01/74782, i WO 02/32897; (xxix) inhibitori DGAT1 (diacilglicerol aciltransferaza 1); (xxx) inhibitori DGAT2 (diacilglicerol aciltransferaza 2); (xxxi) inhibitori FAS (*fatty acid synthase*, sintaza masnih kiselina), kao Cerulenin i C75; (xxxii) inhibitori PDE (fosfodiesteraza), kao teofilin, pentoksifilin, zaprinast, sildenafil, amrinon, milrinon, cilostamid, rolipram, i cilomilast; (xxxiii) agonisti tiroidnog β hormona, kao KB-2611 (KaroBioBMS), i oni opisani u WO 02/15845; i japanskoj patentnoj prijavi br. JP 2000256190; (xxxiiii) UCP-1 (uncoupling protein 1), 2, ili 3 aktivatori, kao fitanska kiselina, 4-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-1-propenil]benzojeva kiselina (TTNPB), i retinoična kiselina; i oni opisani u WO 99/00123; (xxxv) acil-estrogeni, kao oleoil-estron, opisan u del Mar-Grasa, M. et al., *Obesity Research*, 9:202-9 (2001); (xxxvi) glukokortikoid antagonisti; (xxxvii) inhibitori 11β HSD-1 (11-beta hidroksi steroid dehidrogenaza tip 1), kao BVT 3498, BVT 2733, i oni spojevi opisani u WO 01/90091, WO 01/90090, WO 01/90092; (xxxviii) inhibitori SCD-1 (stearoil-CoA desaturaza-1); (xxxix) inhibitori dipeptidil peptidaze IV (DP-IV), kao izoleucin tiazolidid, valin pirolidid, NVP-DPP728, LAF237, P93/01, TSL 225, TMC-2A/2B/2C, FE 999011, P9310/K364, VIP 0177, SDZ 274-444; i spojevi opisani u WO 03/004498, WO 03/004496, EP 1 258 476, WO 02/083128, WO 02/062764, WO 03/000250, WO 03/002530, WO 03/002531, WO 03/002553, WO 03/002593, WO 03/000180, i WO 03/000181; (xxxviii) inhibitori

- lipaze, kao tetrahidrolipstatin (orlistat/Xenical<sup>®</sup>), Triton WR1339, RHC80267, lipstatin, teasaponin, i dietilumbeliferil fosfat, FL-386, WAY-121898, Bay-N-3176, valilakton, esteracin, ebelakton A, ebelakton B, i RHC 80267, i oni opisani u WO 01/77094, i U.S. patentima br. 4 598 089, 4 452 813, 5 512 565, 5 391 571, 5 602 151, 4 405 644, 4 189 438, i 4 242 453; (xxxix) inhibitori transportera masnih kiselina; (xxxx) inhibitori transportera dikarboksilata; (xxxxi) inhibitori transportera glukoze; (xxxxii) inhibitori transportera fosfata; (xxxxiii) melanokortin agonisti, kao Melanotan II ili opisani u WO 99/64002 i WO 00/746799; (xxxxiv) antagonisti melanin koncentrirajućeg hormona; (xxxxv) galanin antagonisti; (xxxxvi) CCK agonisti; (xxxxvii) agonisti kortikotropin-otpustajućeg hormona; i (xxxxviii) inhibitori fosfodiesteraze-3B (PDE3B); i slično.
- 10 Gornje kombinacije uključuju kombinacije pripravaka predmetnog izuma ne samo s jednim drugim aktivnim spojem, već također s dva ili više drugih aktivnih spojeva. Neograničavajući primjeri uključuju kombinacije pripravaka predmetnog izuma s jednim, dva ili više aktivna spoja odabranih između tvari koje snižavaju lipide i antihipertenzivnih tvari. Kombinacije pripravaka predmetnog izuma da jednim, dva ili više aktivnih spojeva odabranih između tvari koje snižavaju lipide i tvari protiv dijabetesa korisne su za tretiranje, kontrolu ili prevenciju metaboličkog sindroma.
- 15 Posebno, pripravci koji sadržavaju tvar protiv pretilosti, antihipertenzivnu tvar, dodatno uz tvar protiv dijabetesa i/ili tvar koja snižava lipide biti će korisni za sinergističko tretiranje, kontrolu ili prevenciju metaboličkog sindroma.

### Primjeri

- 20 Sljedeći primjeri i referentni primjeri dani su u svrhu ilustriranja predmetnog izuma, ali ne smiju se uzeti kao ograničenje izuma na bilo koji način.

Spektar masa određen je postupkom ionizacije udarom elektrona (electron spray ionization, ESI) koristeći Quattro II (produkt Micromass Ltd.).

- 25 Ukoliko nije drugačije naznačeno, točke taljenja dana je u ovoj specifikaciji bez korekcije.

#### Primjer 1

##### Priredivanje 5,6-diklor-2-[1-metilsulfonyl-spiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]benzimidazola

- 30 (1) Priredivanje 2,5,6-triklor-N-tetrahidropirani-benzimidazola  
U otopinu 2,5,6-triklorbenzimidazola (2,07 g, 9,33 mmol) u tetrahidrofuranu (20 mL) doda se 3,4-dihidro-2H-piran (2,55 mL, 28,0 mmol) i kamfor sulfonska kiselina (216 mg, 0,93 mmol). Smjesa se miješa pri sobnoj temperaturi tijekom 3 sata, i reakcijska smjesa se neutralizira dodavanjem 0,1 M vodenog natrijeva hidroksida, potom ekstrahira s etil acetatom. Organski sloj se ispere sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida, osuši iznad bezvodnog natrijeva sulfata, i koncentrira pod vakuumom. Ostatak se pročisti kromatografijom na koloni silike (C-300, heksan : etil acetat = 4 : 1) da se dobije spoj naveden u naslovu (487 mg, 9 %).

- 40 (2) Priredivanje 5,6-diklor-2-[1-metilsulfonyl-spiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]benzimidazola  
U otopinu 2,5,6-triklor-N-tetrahidropirani-benzimidazola (213 mg, 0,70 mmol) i 1-metilsulfonyl-spiro[indolin-3,4'-piperidin] klorovodika (168 mg, 0,56 mmol) u dioksanu (10 mL) doda se cezijev karbonat (562 mg, 0,47 mmol). Smjesa se miješa pri 150°C tijekom 14 sati u zataljenoj epruveti i potom ohladi. Nakon dodavanje vode, reakcijska smjesa se ekstrahira s etil acetatom. Organski sloj se osuši iznad natrijeva sulfata, i koncentrira pod vakuumom. Dobiveni ostatak se otopi u metanolu (10 mL), i u to se doda kamfor sulfonska kiselina (100 mg, 0,70 mmol), potom se miješa pri sobnoj temperaturi tijekom 12 sati. Reakcijska smjesa se koncentrira pod vakuumom, i ostatak se neutralizira s 0,1 M vodenim natrijevim hidroksidom, potom ekstrahira s kloroformom. Organski sloj se ispere s zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida, osuši iznad bezvodnog natrijeva sulfata, i koncentrira pod vakuumom. Precipitat koji nastane nakon dodatka etil acetata ostatku se skupi filtracijom i osuši da se dobije spoj naveden u naslovu (86 mg, 34 %).

- 50 <sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 1,73-1,79 (2H, m), 1,85-1,96 (2H, m), 3,05 (3H, s), 3,18-3,30 (2H, m), 3,96 (2H, s), 4,08-4,18 (2H, m), 7,00-7,05 (1H, m), 7,20-7,32 (5H, m); spektar masa (ESI): 452 (M+H)

Sljedeći spoj priređen je prema postupku opisanom u primjeru 1.

#### Primjer 2

##### 2-[1-Metilsulfonyl-spiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-5-klorbenzimidazol

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1,72-1,80 (2H, m), 1,87-1,98 (2H, m), 3,06 (3H, s), 3,12-3,28 (2H, m), 3,96 (2H, s), 4,08-4,17 (2H, m), 6,85-7,30 (7H, m), 11,51 (1H, s); spektar masa (ESI): 418 (M+H)

60

## Primjer 3

8-[3,4-dihidro-3-oksospiro[izokinolin-1(2H),4'-piperidin]-1'-il]-2-fenilpurin

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1,87(2H, d, J=13,8Hz), 2,15 (2H, m), 3,62 (4H, m), 4,20 (2H, brd, J=12,6Hz), 7,24 (3H, m), 7,43 (4H, m), 8,31 (1H, t, J=3,9Hz), 8,36 (2H, dd, J=6,9Hz), 8,50 (1H, brs); spektar masa (ESI): 411(M+H)

## Primjer 4

Priređivanje trans-5-metoksikarbonil-2-[3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-il]benzimidazola

(1) Priređivanje trans-N-[2-amino-5-metoksikarbonil-fenil]-3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-karboksamida

U otopinu trans-3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-karboksilne kiseline (20 mg, 0,081 mmol) i metil 3,4-diaminobenzoata (20 mg, 0,12 mmol) u piridinu (1 mL) doda se 1-(3-dimetilaminopropil)-3- etilkarbodiimid klorovodik (25 mg, 0,13 mmol). Smjesa se miješa pri sobnoj temperaturi tijekom jedan sat pod atmosferom dušika, i potom koncentrira. Nakon dodavanja zasićene vodene otopine natrijeva bikarbonata ostatku, smjesa se ekstrahira s etil acetatom. Organski sloj se osuši iznad bezvodnog magnezijeva sulfata, i koncentrira pod vakuumom. Ostatak se ispere sa smjesom etil acetat-heksan, i osuši da se dobije spoj naveden u naslovu (30,4 mg, 95 %).

(2) Priređivanje trans-5-metoksikarbonil-2-[3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-il]benzimidazola  
U otopinu trans-N-[2-amino-5-metoksikarbonil-fenil]-3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-karboksamida (27,7 mg, 0,070 mmol) u ksilenu (2 mL) doda se katalitička količina p-toluensulfonske kiseline monohidrata. Smjesa se zagrijava uz refluks 3 sata, ohladi na sobnu temperaturu, i koncentrira pod vakuumom. Ostatak se pročisti preparativnom tankoslojnom kromatografijom (kloroform : metanol=20 : 1) da se dobije spoj naveden u naslovu (20 mg, 75 %).

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD, δ ppm) : 1,78-2,55 (8H, m), 3,25-3,44 (1H, m), 3,93 (3H, s), 7,51-7,58 (4H, m), 7,85 (1H, dd, J=1,0Hz, 7,6Hz), 7,93 (1H, dd, J=1,6Hz, 8,6Hz), 8,27 (1H, s); spektar masa (ESI) : 377(M+H)

Sljedeći spoj priređen je prema postupku opisanom u primjeru 4.

## Primjer 5

Trans-2-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]-5-fenilbenzimidazol

<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1,80-2,02 (2H, m), 2,16-2,68 (6H, m), 3,30-3,44 (1H, m), 7,20-7,90 (9H, m), 8,85 (1H, d, J=4,8Hz), 8,97 (1H, s); spektar masa (ESI) : 396(M+H)

## Primjer 6

Priređivanje trans-8-[3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-il]-2-fenilpurina

(1) Priređivanje trans-N-[4-amino-2-fenil-5-pirimidil]-3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-karboksamida

U otopinu trans-3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-karboksilne kiseline (190 mg, 0,77 mmol) i 2-fenil-4,5-diaminopirimidina (130 mg, 0,70 mmol) u piridinu (3,5 mL) doda se 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimid klorovodik (25 mg, 0,13 mmol) pri 0°C. Smjesa se miješa pri sobnoj temperaturi tijekom 10 sati pod atmosferom dušika i potom koncentrira. Nakon dodavanja zasićene vodene otopine natrijeva bikarbonata ostatku, smjesa se ekstrahira s etil acetatom. Organski sloj se osuši iznad bezvodnog magnezijeva sulfata i koncentrira. Ostatak se pročisti kromatografijom na koloni silike (kloroform : metanol=10 : 1) da se dobije spoj naveden u naslovu (212 mg, 73 %).

(2) Priređivanje trans-8-[3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-il]-2-fenilpurina

U otopinu trans-N-[4-amino-2-fenil-5-pirimidil]-3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-karboksamida (100 mg, 0,24 mmol) u piridinu (3,5 mL) doda se fosforni oksiklorid (0,027 mL, 0,28 mmol). Smjesa se miješa pri 50°C tijekom 12 sati pod atmosferom dušika. Reakcijska smjesa se ohladi na sobnu temperaturu, i potom koncentrira pod vakuumom. Ostatak se razrijedi s etil acetatom, i smjesa se sukcesivno ispere sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva bikarbonata i zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida, osuši iznad bezvodnog magnezijeva sulfata, i koncentrira pod vakuumom. Dobiveni ostatak se pročisti preparativnom tankoslojnom kromatografijom (kloroform : metanol= 10 : 1) da se dobije spoj naveden u naslovu (87 mg, 91 %).

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1,70-1,90 (2H, m), 2,20-2,50 (6H, m), 3,25-3,40 (1H, m), 7,40-7,70 (6H, m), 7,89 (1H, d, J=7,8Hz), 8,40-8,50 (2H, m), 9,21 (1H, s); spektar masa (ESI) : 397 (M+H)

Sljedeći spojevi priređeni su prema postupku opisanom u primjeru 6.

## Primjer 7

Cis-8-[3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-il]-2-fenilpurin

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1,80-2,00 (2H, m), 2,05-2,45 (6H, m), 2,95-3,15 (1H, m), 7,36 (1H, d, J=7,8Hz), 7,45-7,65 (4H, m), 7,65-7,80 (1H, m), 7,99 (1H, d, J=7,5Hz), 8,42-8,55 (2H, m), 9,16 (1H, s); spektar masa (ESI) : 397 (M+H)

## Primjer 8

Trans-2-(2-fluorfenil)-8-[3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-il]purin

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1,60-1,90 (2H, m), 2,05-2,35 (6H, m), 3,00-3,10 (1H, m), 7,20-7,75 (6H, m), 7,88 (1H, d, J=7,5Hz), 8,09 (1H, t, J=6,0Hz), 9,28 (1H, s); spektar masa (ESI) : 415 (M+H)

## Primjer 9

Trans-2-[2-(difluormetoksi)fenil]-8-[3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-il]purin

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1,40-1,90 (2H, m), 2,00-2,55 (6H, m), 2,85-3,00 (1H, m), 6,70 (1H, t, J=7,5Hz), 7,20-7,75 (5H, m), 7,88 (1H, d, J=7,5Hz), 7,97 (1H, d, J=7,5Hz), 8,55-8,70 (1H, m), 9,25 (1H, s); spektar masa (ESI) : 463(M+H)

## Primjer 10

Trans-2-(2,6-difluorfenil)-8-[3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-il]purin

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1,75-1,88 (2H, m), 2,21-3,03 (6H, m), 3,41-3,52 (1H, br), 7,25 (2H, t, J=7,8Hz), 7,50-7,80 (5H, m), 7,82 (1H, d, J=7,8Hz), 9,18 (1H, s); spektar masa (ESI) : 433(M+H)

## Primjer 11

Trans-8-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]-2-fenilpurin

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1,50-1,90 (2H, m), 2,15-2,40 (4H, m), 3,10-3,24 (1H, m), 7,47-7,65 (3H, m), 7,77 (1H, d, J=4,8Hz), 8,35-8,50 (2H, m), 8,85 (1H, d, J=5,1Hz), 8,95 (1H, s), 9,23 (1H, s) ; spektar masa (ESI) : 398 (M+H)

## Primjer 12

Trans-2-(3-fluorfenil)-8-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]purin

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1,88-2,56 (8H, m), 3,38-3,50 (1H, m), 7,28-7,40 (1H, m), 7,50-7,65 (1H, m), 7,87 (1H, d, J=4,9Hz), 8,16 (1H, dd, J=1,1Hz, 10,8Hz), 8,29 (1H, d, J=7,8Hz), 8,87 (1H, d, J=4,9Hz), 9,15 (1H, s), 9,19 (1H, s); spektar masa (ESI) : 416 (M+H)

## Primjer 13

Trans-2-(4-fluorfenil)-8-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]purin

(1) Priređivanje trans-N-[4-amino-2-(4-fluorfenil)-5- pirimidinil]-3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamida

U otopinu trans-3-oksospiro[6-azaizobenzofuran- 1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksilne kiseline (4,96 g, 20,0 mmol) i 2-(4-fluorfenil)-4,5-diaminopirimidina (3,7 g, 18,1 mmol) u piridinu (60 mL) doda se 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimid klorovodik (4,5 g, 23,5 mmol) pri 0°C. Smjesa se miješa pri sobnoj temperaturi tijekom 4 sata pod atmosferom dušika, i u nju se doda voda (500 mL) i etil acetat (120 mL). Nastali precipitat se skupi filtracijom i osuši da se dobije spoj naveden u naslovu u obliku bezbojne krutine (3,97 g, 51 %). Filtrat se ekstrahira s etil acetatom, i ekstrakt osuši iznad bezvodnog magnezijeva sulfata, potom koncentrira. Ostatak se suspendira u etil acetatu, miješa neko vrijeme, odfiltrira, i osuši da dodatno da spoj naveden u naslovu (3,13 g, 39 %).

<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1,85-1,95 (2H, m), 2,00-2,30 (6H, m), 2,75-2,85 (1H, m), 6,82 (2H, brs), 7,25 (2H, t, J=7,2Hz), 7,84 (1H, d, J=5,2Hz), 8,25-8,35 (2H, m), 8,40 (1H, s), 8,86 (1H, d, J=5,2Hz), 9,11 (1H, s), 9,23 (1H, s); spektar masa (ESI) : 434 (M+H)

(2) Priređivanje trans-2-(4-fluorfenil)-8-[3- oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]purina

U otopinu trans-N-[4-amino-2-(4-fluorfenil)-5- pirimidinil]-3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksamida (6,89 g, 15,9 mmol) u piridinu (100 mL) doda se fosforni oksiklorid (2,3 mL, 24,6 mmol) pri 0°C. Nakon miješanja pri 50°C tijekom 16 sati pod atmosferom dušika, reakcijska smjesa se ohladi na sobnu temperaturu i koncentrira pod vakuumom. Ostatku se doda ledena voda, i smjesa se miješa neko vrijeme, potom ekstrahira s kloroformom. Organski sloj se osuši iznad bezvodnog magnezijeva sulfata, i koncentrira pod vakuumom. Ostatak se pročisti kromatografijom na koloni silike (C-300, kloroform : tetrahidrofuran = 4 : 1) da se dobije spoj naveden u naslovu (od ovdje nadalje označavat će se kao spoj br. 13) u obliku bezbojne krutine (3,0 g, 45 %).

<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1,44-2,58 (8H, m), 3,30-3,50 (1H, m), 7,19 (2H, t, J=8,8Hz), 7,80 (1H, d, J=4,8Hz), 8,46 (2H, dd, J=5,6Hz, 8,8Hz), 8,88 (1H, d, J=4,8Hz), 8,96 (1H, s), 9,18 (1H, s); spektar masa (ESI) : 416 (M+H)

(3) Priređivanje kristala (oblik-A) spoja br. 13

- 5 Spoju (5,0 g) dobivenom gornjim postupkom (2) doda se tetrahidrofuran (1,5 L). Smjesa se otopi zagrijavanjem uz refluks, i koncentrira dok se volumen otapala ne smanji na oko 30 mL. Otopina se ohladi na sobnu temperaturu, i istaloženi kristal koji nastane nakon miješanja sakupi se filtriranjem da se dobije bezbojni kristal (oblik-A, 4,1 g) spoja br. 13.

T.t. 285°C-288°C (Yanagimoto Seisakusho, MP-S3).

Raspršenje rendgenskih zraka na praškastom uzorku	
$2\theta$	Intenzitet(cps)
8,0	242
11,1	342
11,5	273
12,6	397
14,9	1497
16,0	808
16,2	728
17,7	1435
18,2	430
18,5	208
19,9	482
22,3	1103
22,6	1187
22,9	802
23,6	365
25,2	837
25,7	223
27,5	1585
27,9	178
28,2	202
28,7	362
29,6	165
30,2	538
33,8	163
34,1	185
35,5	153
36,6	135
41,5	147
41,6	153
45,3	178

- 10 Podaci raspršenja rendgenskih zraka na prahu mjerene su pomoću automatiziranog rendgenskog uređaja RINT-Ultima+system (2kW) (Rigaku International Corporation). Analiza je provedena kako slijedi:

- Izvor rendgenskog zračenja : Cu  
 15 Napon / struja cijevi : 40 kV/30 mA  
 monokromator : automatizirani monokromator  
 Goniometar : širokokutni goniometar  
 Korak skeniranja : 0,02 stupnja  
 Brzina skeniranja : 2,00 stupanj/min  
 20 Pukotina divergencije: 1°  
 Pukotina raspršenja : 1°  
 Upadna pukotina : 0,15 mm  
 Temperatura određivanja : 5°C do 40°C

(4) Priređivanje kristala (oblik-B) spoja br. 13

Kristal (oblik-A, 4,6 g) dobiven gornjim postupkom (3) doda se u tetrahidrofuran (1,5 L), i smjesa se otopi zagrijavanjem uz refluks. Otopina se potom ohladi na 0°C, i u nju se doda otopina maleinske kiseline (1,33 g) u etanolu (10 ml). Nakon što se otapalo koncentrira pod vakuumom, ostatak se ispere s etil acetatom da nastane maleat (6,0 g) spoja br. 13.

Maleat (6,0 g) se suspendira u vodi (300 ml), i suspenzija se jako miješa pri sobnoj temperaturi tijekom 9 sata. Nastali precipitat sakupi se filtriranjem da se dobije bezbojni kristal (oblik-B, 4,4 g) spoja br. 13.

T.t. 246°C-252°C (Yanagimoto Seisakusho, MP-S3).

Raspršenje rendgenskih zraka na praškastom uzorku	
$2\theta$	Intenzitet (cps)
9,5	447
10,8	1197
13,8	243
14,1	438
14,4	413
15,0	1408
16,0	457
16,1	528
16,9	795
17,2	1550
17,7	285
19,4	332
19,7	403
20,2	755
22,4	367
22,6	473
23,1	613
23,2	520
24,9	245
26,1	2600
26,5	695
27,1	527
27,8	657
28,3	488
28,8	457
29,8	438
30,3	350
31,7	250
32,0	333
48,8	277

Gornji podaci difrakcije rendgenskih zraka na praškastom uzorku mjereni su pod istom uvjetima kao u primjeru 13(3) osim što je struja cijevi promijenjena na 40 mA.

(5) Priređivanje kristala (oblik-C) spoja br. 13

Kristal (oblik-A, 680 mg) spoja br. 13 dobiven gornjim postupkom (3) suspendira se u vodi (35 mL). Suspenzija se miješa dok se zagrijava uz refluks tijekom 15 sati, i nastali precipitat se sakupi filtracijom da se dobije bezbojni kristal (oblik-C, 650 mg) spoja br. 13.

T.t. 267°C-270°C (Mettler hot stage FP82).

Raspršenje rendgenskih zraka na praškastom uzorku	
$2\theta$	Intenzitet (cps)
9,7	652
11,6	328
12,6	375
13,3	907
14,2	638
15,5	692
15,9	787
18,3	3808
18,7	1475
18,9	798
19,5	337
19,8	927
20,2	1453
21,2	705
23,9	733
24,7	4958
25,3	400
25,6	1140
25,9	538
26,6	390
27,1	668
27,3	375
28,3	2590
28,7	2395
29,9	805
31,4	927
32,2	363
34,0	393
41,1	378
43,7	330

Gornji podaci difrakcije rendgenskih zraka na praškastom uzorku mjereni su pod istom uvjetima kao u primjeru 13(3).

- 5 Priređivanje kristala (oblik-C) spoja br. 13 (alternativna metoda postupku (5)) (6-1) 2-Propanol (20 mL) i 1N vodena otopina kalijeva hidroksida (2,6 mL) sukcesivno se dodaju spoju br. 13 (1,0 g) pri 0°C, nakon čega slijedi miješanje pri istoj temperaturi tijekom 30 minuta. Nakon postepenog dodavanja 0,15N klorovodične kiseline (20 ml) u reakcijsku otopinu, nastali precipitat se sakupi filtracijom, i potom osuši da se dobije bezbojna krutina (740 mg).
- 10 Krutina (380 mg) dobivena iznad se suspendira u 1N klorovodičnoj kiselini (10 mL), i suspenzija se miješa na sobnoj temperaturi 12 sati. Nastali precipitat se sakupi filtracijom dajući bezbojni kristal (oblik-C, 290 mg) spoja br. 13.
- 15 Sljedeći spojevi priređeni su prema postupku opisanom u primjeru 6.

#### Primjer 14

#### Trans-2-(2-fluorfenil)-8-[3-oksospiro[4-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]purin

- 20 <sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1,60-1,90 (2H, m), 2,10-2,50 (6H, m), 2,97-3,10 (1H, m), 7,20-7,45 (6H, m), 7,45-7,63 (2H, m), 7,93 (1H, d, J=7,8Hz), 8,12 (1H, t, J=7,8Hz), 8,92 (1H, d, J=4,5Hz), 9,28 (1H, s); spektar masa (ESI) : 416 (M+H)

## Primjer 15

Trans-2-(2,4-difluorfenil)-8-[3-oksospiro[4-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]purin

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1,58-2,60 (8H, m), 3,10-3,80 (1H, m), 6,84-7,14 (2H, m), 7,78 (1H, d, J=4,8Hz), 8,17 (1H, dd, J=8,4Hz, J=14,8Hz), 8,87 (1H, d, J=4,8Hz), 8,94 (1H, s), 9,20 (1H, s); spektar masa (ESI) : 434 (M+H)

5

## Primjer 16

Trans-2-(4-fluorfenil)-8-[3-oksospiro[5-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]purin

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1,80-2,60 (8H, m), 2,96-3,48 (1H, m), 7,22-7,42 (2H, m), 7,81 (1H, d, J=4,2Hz), 8,38-8,54 (2H, m), 8,84 (1H, d, J=4,2Hz), 9,07(2H, s), 9,10 (2H, s); spektar masa (ESI) : 416 (M+H)

10

## Primjer 17

Priredivanje Trans-2-(2,5-difluorfenil)-8-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]purina

(1) Na isti način kao u primjeru 13 korištenjem trans-3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-karboksilne kiseline (24,0 g, 97,1 mmol) i 2-(2,5- difluorfenil)-4,5-diaminopirimidina (19,4 g, 87 mmol), dobiva se spoj naveden u naslovu (od nadalje naveden kao spoj br.17) u obliku bezbojne krutine (11,3 g, 30 %).

15

<sup>1</sup>HNMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1,83-2,02 (8H, m), 3,38-3,49 (1H, br), 7,31-7,48 (2H, m), 7,78-7,92 (2H, m), 8,88 (1H, d, J=4,9Hz), 9,19 (2H, s); spektar masa (ESI) : 434 (M+H)

20

(2) Priredivanje kristala (Oblik-A) spoja br. 17

Spoju br. 17 (3,9 g) dobivenom gornjim postupkom (1)doda se etanol (390 mL). Smjesa se otopi zagrijavanjem uz refluks, i koncentrira dok se volumen otapala ne smanji na 120 mL. Otopina se ohladi na sobnu temperaturu , i miješa 12 sati. Nastali precipitat se sakupi filtracijom da se dobije bezbojni kristal (oblik-A, 3,6 g) spoja br.17.

25

T.t. 265°C-270°C (Mettler hot stage FP82).

<b>Raspršenje rendgenskih zraka na praškastom uzorku</b>	
$2\theta$	Intenzitet (cps)
9,1	387
14,3	448
15,2	155
16,6	1155
17,2	263
18,0	1147
18,3	315
18,8	933
19,1	1002
19,3	1582
19,7	628
21,0	287
21,8	583
22,3	303
22,9	997
23,7	407
24,2	428
24,6	518
24,8	802
25,3	368
26,0	270
27,7	278
28,4	365
29,1	245
29,6	243
31,0	393
33,3	235
33,7	175
36,7	192
38,2	162

Gornji podaci raspršenja rendgenskih zraka na praškastom uzorku mjereni su pod istom uvjetima kao u primjeru 13(3).

- (3) Priredivanje kristala (oblik-B) spoja br.17
- 5 2-Propanol (10 mL) i 1N vodena otopina kalijeva hidroksida (1,2 mL) sukcesivno se dodaju spoju br. 17 (500 mg) pri 0°C, nakon čega slijedi miješanje tijekom 30 minuta. Nakon postepenog dodavanje 0,15N klorovodične kiseline (10 mL), smjesa se dodatno miješa tijekom 30 minuta. Nastali precipitat se sakupi filtracijom da se dobije bezbojni kristal (oblik-B, 390 mg) spoja br. 17.
- 10 T.t. 223°C-227°C (Mettler hot stage FP82).

**Raspršenje rendgenskih zraka na praškastom uzorku**

$2\theta$	Intenzitet (cps)
10, 2	103
11, 5	292
12, 6	708
13, 3	105
14, 8	202
15, 5	153
16, 4	137
16, 9	110
18, 2	212
18, 9	92
19, 0	122
19, 3	82
19, 4	80
20, 1	247
20, 2	213
21, 5	113
23, 3	282
25, 3	57
25, 9	368
26, 3	75
26, 9	102
27, 2	203
27, 6	338
27, 9	83
28, 1	68
30, 4	70
31, 6	55
32, 0	70
33, 2	58

Gornji podaci raspršenja rendgenskih zraka na praškastom uzorku mjereni su pod istom uvjetima kao u primjeru 13(3).

- 5 Sljedeći spojevi priređeni su prema postupku opisanom u primjeru 6.

**Primjer 18**

Trans-2-(5-klor-2-fluorfenil)-8-[3-oksospiro[6-aza-izobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]purin

- 10 <sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) : 1,70-1,95 (2H, m), 2,20-2,60 (6H, m), 3,20-3,40 (1H, m), 7,10-7,30 (1H, m), 7,40-7,55 (1H, m), 7,78 (1H, d, J=5,1Hz), 8,10-8,25 (1H, m), 8,87 (1H, d, J=5,1Hz), 8,93 (1H, s), 9,27 (1H, s); spektar masa (ESI) : 450 (M+H)

**Primjer 19**

Trans-8-[5-fluor-3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]-2-fenilpurin

- 15 <sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm) : 1,90-2,06 (2H, m), 2,10-2,28 (4H, m), 2,29-2,45 (2H, m), 3,35-3,45 (1H, m), 7,42-7,56 (3H, m), 7,70 (1H, d, J=3,3Hz), 8,44 (2H, dd, J=7,8Hz, J=1,8Hz), 8,82 (1H, s), 9,12 (1H, s); spektar masa (ESI) : 416 (M+H)

**Primjer 20**

Trans-8-[5-fluor-3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]-2-(2-fluorfenil)purin

- 20 <sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm) : 1,90-2,70 (8H, m), 3,08-3,60 (1H, m), 7,24-7,42 (2H, m), 7,42-7,60 (1H, m), 7,69 (1H, s), 8,00-8,14 (1H, m), 8,80 (1H, s), 9,13 (1H, s); spektar masa (ESI) : 434 (M+H)

## Primjer 21

Trans-2-(2,4-difluorfenil)-8-[5-fluor-3-okso-spiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]purin

<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1,90-2,06 (2H, m), 2,06-2,60 (6H, m), 3,16-3,50 (1H, m), 7,14-7,30 (1H, m), 7,30-7,42 (1H, m), 7,69 (1H, s), 8,02-8,18 (1H, m), 8,79 (1H, s), 9,12 (1H, s); spektar masa (ESI) : 459 (M+H)

## Primjer 22

Trans-2-klor-8-[3'-okso-spiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-il]purin

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1,73-1,82 (2H, m), 1,96-2,20 (4H, m), 2,23-2,35 (2H, m), 3,14-3,32 (1H, m), 7,56-7,65 (1H, m), 7,76-7,87 (3H, m), 8,82 (1H, s); spektar masa (ESI) : 355, 357 (M+H)

## Primjer 23

Priredivanje trans-2-(6-fluorpiridin-2-il)-8-[3'-okso-spiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-il]purina

(1) Priredivanje trans-2-klor-8-[3'-okso-spiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-il]-7-

(2-trimetilsililetoksimetil)purina

U otopinu trans-2-klor-8-[3'-okso-spiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-il]purina (205 mg, 0,49 mmol) u dimetilformamidu (5 mL) doda se 2-(trimetilsilil)etoksimetil klorid (0,12 mL, 0,59 mmol) i 60% natrijev hidroksid (30 mg, 0,75 mmol). Smjesa se miješa 3 dana pri 50°C, ohladi na sobnu temperaturu, i razrijedi s etil acetatom i vodom. Organski sloj se sukcesivno ispere s vodom i zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida, osuši iznad bezvodnog natrijeva sulfata, i koncentrira pod vakuumom. Ostatak se pročisti kromatografijom na koloni silike (C-300, heksan : etil acetat = 3 : 2) da se dobije spoj naveden u naslovu (115mg, 41%).

(2) Priredivanje trans-2-(6-fluorpiridin-2-il)-8-[3'-okso-spiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-il]purina

U otopinu trans-2-klor-8-[3'-okso-spiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-il]-7-(2-trimetilsililetoksimetil)purina (100 mg, 0,21 mmol) u toluenu (2 mL) doda se 6-fluor-2-trimetil-stanilpiridin (80 mg, 0,21 mmol) i [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]paladij(II) diklorid (17 mg, 0,02 mmol). Smjesa se miješa pod refluksum pri 120°C tijekom 15 sati pod atmosferom dušika. Nakon što se reakcijska smjesa ohladi na sobnu temperaturu, razrijedi se s etil acetatom i vodom. Organski sloj se sukcesivno ispere s vodom i zasićenom otopinom natrijeva klorida, osuši iznad bezvodnog magnezijeva sulfata, i potom koncentrira pod vakuumom. Ostatak se pročisti kromatografijom na koloni silike (C-300, heksan : etil acetat=2 : 3) da se dobije spoj naveden u naslovu (67 mg, 59 %).

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1,67-1,95 (2H, m), 2,15-2,36 (6H, m), 3,40-3,52 (1H, m), 7,03-7,11 (1H, m), 7,42-7,63 (3H, m), 7,87 (1H, d, J=7,5Hz), 8,04 (1H, q, J=7,7Hz), 8,56 (1H, d, J=7,7Hz), 9,23 (1H, s), 12,4 (1H, brs); spektar masa (ESI) : 416 (M+H)

Sljedeći spojevi priredeni su prema postupku opisanom u primjeru 23.

## Primjer 24

Trans-2-(2-furil)-8-[3'-okso-spiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-il]purin

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1,73-1,85 (2H, m), 2,25-2,47(6H, m), 3,40-3,48 (1H, m), 6,64-6,66 (1H, m), 7,35 (1H, d, J=3,5Hz), 7,43-7,55 (2H, m), 7,60-7,68 (2H, m), 7,89 (1H, d, J=7,6Hz), 9,16 (1H, s), 11,17 (1H, s); spektar masa (ESI) : 387 (M+H)

## Primjer 25

Trans-2-(indol-5-il)-8-[3-okso-spiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]purin

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1,70-1,82 (2H, m), 2,05-2,35 (6H, m), 3,13-3,22 (1H, m), 6,66 (1H, d, J=2,5Hz), 7,26-7,32 (1H, m), 7,55 (1H, d, J=8,5Hz), 7,79 (1H, d, J=5,0Hz), 8,24 (1H, d, J=8,5Hz), 8,69 (1H, s), 8,85 (1H, d, J=5,0Hz), 9,00 (1H, s), 9,17 (1H, s); spektar masa (ESI) : 437 (M+H)

## Primjer 26

Priredivanje trans-6-(4-fluorfenil)-2-[3'-okso-spiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-il]imidazo[4,5-b]piridina

(1) Priredivanje 2-amino-5-(4-fluorfenil)-3-nitropiridina

U suspenziju 2-amino-5-brom-3-nitropiridina (2,2 g, 10,1 mmol) u dimetoksietanu (20 mL) doda se 4-fluorfenilboronska kiselina (4,83 g, 13,1 mmol), tetrakis(trifenilfosfin)paladij (580 mg, 0,50 mmol) i 2N vodena otopina natrijeva karbonata (10 mL). Smjesa se miješa pri 80°C tijekom 9 sati pod atmosferom dušika. Nakon što se reakcijska smjesa ohladi na sobnu temperaturu, razrijedi se s etil acetatom da nastane precipitat koji se sakupi filtracijom, ispere s etil acetatom i potom osuši da se dobije spoj naveden u naslovu (1,76 g, 76 %).

(2) Priredivanje 2,3-diamino-5-(4-fluorfenil)piridina

2-Amino-5-(4-fluorfenil)-3-nitropiridin (200 mg, 0,86 mmol) se suspendira u smjesi metanola (5 mL), etil acetata (5 mL), tetrahidrofurana (5 mL) i trietilamina (2 mL). Nakon dodavanja 10% paladij na ugljiku (100 mg), smjesa se miješa pri sobnoj temperaturi tijekom 1,5 sati pod atmosferom vodika. Reakcijska smjesa se filtrira, i filtrat se koncentrira pod

vakuuumom. Ostatak se pročisti kromatografijom na koloni silike (C-300, kloroform : metanol=50 : 1) da se dobije spoj naveden u naslovu (76 mg, 44 %) u obliku bijele krutine.

(3) Priređivanje trans-N-[2-amino-5-(4-fluorfenil)-3-piridil]-3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-karboksamida

U otopinu 2,3-diamino-5-(4-fluorfenil)piridina (76 mg, 0,37 mmol) i trans-3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-karboksilne kiseline (92 mg, 0,37 mmol) u piridinu (1 mL) doda se 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimid klorovodik (86 mg, 0,45 mmol). Smjesa se miješa pri sobnoj temperaturi tijekom 28 sati pod atmosferom dušika, i koncentrira pod vakuuumom. Nakon dodavanja zasićene vodene otopine natrijeva bikarbonata ostatku, smjesa se ekstrahira s etil acetatom. Organski sloj se osuši iznad bezvodnog magnezijeva sulfata, i koncentrira pod vakuuumom. Ostatak se dalje ispere s etil acetatom i potom osuši da se dobije spoj naveden u naslovu (132 mg, 82 %).

(4) Priređivanje trans-6-(4-fluorfenil)-2-[3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-il]imidazo[4,5-b]piridina

U otopinu trans-N-[2-amino-5-(4-fluorfenil)-3-piridil]-3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-karboksamida (130 mg, 0,30 mmol) u piridinu (4 mL) doda se fosfori oksiklorid (0,15 mL, 1,5 mmol). Smjesa se miješa pri 50°C tijekom 16 sati. Nakon što se reakcijska smjesa ohladi na sobnu temperaturu, koncentrira se pod vakuuumom. Ostatku se doda vodena otopina amonijaka, i smjesa se ekstrahira s kloroformom. Organski sloj se osuši iznad bezvodnog magnezijeva sulfata, i koncentrira pod vakuuumom. Ostatak se pročisti preparativnom tankoslojnom kromatografijom (kloroform : metanol=10 : 1) da se dobije spoj naveden u naslovu (32 mg, 32 %).

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1,75-2,09 (2H, m), 2,23-2,75 (6H, m), 3,63 (1H, brs), 7,00-7,69 (7H, m), 7,88 (1H, d, J=7,4Hz), 8,29 (1H, brs), 8,53 (1H, brs), 13,2-13,6 (1H, br); spektar masa (ESI) : 414 (M+H)

Primjer 27

Trans-5-(2-fluorfenil)-2-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]imidazo[4,5-b]piridin

(1) Na isti način kao u primjeru 13 korištenjem trans-3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-karboksilne kiseline (13,1 g, 53 mmol) i 2,3-diamino-6-(2-fluorfenil)piridina (10,8 g, 53 mmol), dobiva se spoj naveden u naslovu (od ovdje nadalje označavat će se kao spoj br. 27) u obliku bezbojne krutine (7,4 g, 34 %).

<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1,70-2,80 (8H, m), 2,80-3,68 (1H, m), 7,20-7,50 (2H, m), 7,61 (1H, d, J=7,2Hz), 7,76-8,02 (2H, m), 7,85 (1H, d, J=4,8Hz), 8,08 (1H, d, J=8,4Hz), 8,86 (1H, d, J=4,8Hz), 9,21 (1H, s); spektar masa (ESI) : 415 (M+H)

(2) Priređivanje kristala (Oblik-A) spoja br. 27

Etil acetat (2,0 L) doda se spoju br. 27 (6,1 g) dobivenom gornjim postupkom (1). Smjesa se otopi zagrijavanjem do refluksa, i koncentrira dok se volumen otapala ne smanji na 30 mL. Otopina se ohladi na sobnu temperaturu i jako miješa. Nastali precipitat se sakupi filtracijom da se dobije bezbojni kristal (oblik-A, 5,7 g) spoja br. 27.

T.t. 242°C-244°C (BUCHI Melting Point B-545).

**Raspršenje rendgenskih zraka na praškastom uzorku**

$2\theta$	Intenzitet (cps)
8,0	1092
12,1	390
12,3	328
13,9	1273
15,2	312
15,4	320
16,2	937
17,4	537
18,3	177
19,4	303
20,2	288
20,3	355
20,9	760
21,3	580
21,8	690
22,5	167
23,4	193
24,4	552
25,3	258
25,9	165
26,0	167
26,5	458
26,6	527
27,0	472
27,9	222
28,1	217
28,9	168
29,1	190
29,3	215
29,6	213

Gornji podaci raspršenja rendgenskih zraka na praškastom uzorku mjereni su pod istom uvjetima kao u primjeru 13(3).

(3) Priređivanje kristala (oblik-B) spoja br. 27

- 5 Bezbojni kristal (oblik-A, 20 mg) spoja br. 27 dobiven gornjim postupkom suspendira se u vodi (2 ml). Suspenzija se miješa uz zagrijavanje pod refluksom tijekom 12 sati, i nastali precipitat se sakupi filtracijom da se dobije bezbojni kristal (oblik-B, 19 mg) spoja br. 27.

T.t. 255°C-256°C (BUCHI Melting Point B-545).

**Raspršenje rendgenskih zraka na praškastom uzorku**

$2\theta$	Intenzitet (cps)
8,2	255
9,7	767
11,5	1162
12,8	358
13,2	323
14,4	250
14,9	330
15,3	797
16,5	490
18,1	2052
19,5	1180
20,0	1012
21,0	1552
23,1	475
23,4	652
24,4	2197
25,1	357
25,3	262
25,9	770
27,2	553
27,6	810
28,0	773
28,2	920
28,6	250
29,0	525
30,4	318
32,9	243
34,9	252
37,0	255
44,5	247

Gornji podaci raspršenja rendgenskih zraka na praškastom uzorku mjereni su pod istom uvjetima kao u primjeru 13(3).

Sljedeći spojevi priređeni su prema postupku opisanom u primjeru 26.

5

Primjer 28

Trans-6-(2-fluorfenil)-2-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]imidazo[4,5-c]piridin

<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1,70-2,70 (8H, m), 2,70-3,60 (1H, m), 7,20-7,48 (3H, m), 7,48-8,12 (2H, m), 7,85 (2H, d, J=4,8Hz), 8,86 (1H, d, J=4,8Hz), 9,00 (1H, s), 9,16 (1H, s); spektar masa (ESI) : 415 (M+H)

10

Primjer 29

Trans-2-[3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-il]-5-fenilimidazo[4,5-b]pirazin

<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1,70-2,70 (8H, m), 3,22-3,60 (1H, m), 7,20-8,20 (9H, m), 8,70-9,00 (1H, m); spektar masa (ESI) : 397 (M+H)

15

Primjer 30

Trans-2-[3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-il]-6-fenilimidazo[4,5-b]piridazin

<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1,70-1,90 (2H, m), 2,00-2,80 (6H, m), 3,20-3,40 (1H, m), 7,40-8,00 (7H, m), 8,10-8,40 (3H, m); spektar masa (ESI) : 397 (M+H)

20

Primjer 31

Trans-2-(2-fluorfenoksi)-8-[3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-il]purin

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1,73-1,87 (2H, m), 2,04-2,25 (4H, m), 2,29-2,41 (2H, m), 3,25-3,50 (1H, m), 7,24-7,45 (4H, m), 7,59 (1H, d, J=7,6Hz), 7,64-7,80 (2H, m), 7,83 (1H, d, J=7,6Hz), 8,85 (1H, s), 13,28 (1H, brs); spektar masa (ESI) : 431 (M+H)

## 5 Primjer 32

Trans-2-(2,6-difluorfenoksi)-8-[3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-il]purin

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1,72-1,84 (2H, m), 2,03-2,25 (4H, m), 2,31-2,41 (2H, m), 3,23-3,49 (1H, m), 7,26-7,44 (3H, m), 7,59 (1H, d, J=7,3Hz), 7,65-7,80 (2H, m), 7,83 (1H, d, J=7,3Hz), 8,87 (1H, s), 13,38 (1H, brs); spektar masa (ESI) : 449 (M+H)

10

## Primjer 33

Trans-2-morfolino-8-[3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-il]purin

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1,72-1,86 (2H, m), 2,05-2,23 (4H, m), 2,24-2,38 (2H, m), 3,21-3,42 (1H, m), 3,65-3,74 (8H, m), 7,57-7,68 (2H, m), 7,73 (1H, d, J=7,7Hz), 7,84 (1H, d, J=7,7Hz), 8,67 (1H, s), 12,72 (1H, brs); spektar masa (ESI) : 406 (M+H)

15

## Primjer 34

Trans-2-(N-metilnilino)-8-[3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-il]purin

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1,71-1,87 (2H, m), 2,02-2,22 (4H, m), 2,23-2,38 (2H, m), 3,20-3,41 (1H, m), 3,51 (3H, s), 7,14-7,23 (1H, m), 7,33-7,44 (4H, m), 7,60 (1H, t, J=7,4Hz), 7,66 (1H, d, J=7,4Hz), 7,74 (1H, t, J=7,4Hz), 7,84 (1H, d, J=7,4Hz), 8,66 (1H, s), 12,81 (1H, brs); spektar masa (ESI) : 426 (M+H)

20

## Primjer 35

Trans-2-(4-fluorfenil)-8-[7-hidroksi-3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H), 1'-cikloheksan]-4'-il]purin

<sup>1</sup>HNMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD, δppm):2,22-2,50(2H, m), 2,50-2,80(6H, m), 3,42-3,70(1H, m), 6,62(1H, d, J=6,8Hz), 7,12-7,30(2H, m), 7,51(1H, d, J=6,8Hz), 8,40-8,58(2H, m), 8,98(1H, s); spektar masa(ESI):432(M+H)

25

## Primjer 36

Trans-2-(4-fluorfenil)-8-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H), 1'-cikloheksan]-4'-il]purin 6-oksid

<sup>1</sup>HNMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δppm):1,80-2,02(2H, m), 2,02-2,28(4H, m), 2,28-2,62(2H, m), 3,02-3,60(1H, m), 7,32(2H, t, J=8,8Hz), 7,82(1H, d, J=6,8Hz), 8,32(2H, d, J=6,8Hz), 8,42-8,54(2H, m), 8,84(1H, s), 9,08(1H, s), 9,18(1H, s); spektar masa(ESI):432(M+H)

30

## Primjer 37

Trans-2-(4-fluor-2-hidroksifenil)-8-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H), 1'-cikloheksan]-4'-il]purin

<sup>1</sup>HNMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD, δppm):1,94-2,10(2H, m), 2,22-2,58(6H, m), 3,42-3,58(1H, m), 6,62-6,78(2H, m), 7,82-7,90(1H, m), 8,50-8,62(1H, m), 8,83(1H, d, J=4,8Hz), 9,04(1H, s), 9,09(1H, s); spektar masa(ESI):432(M+H)

35

## Primjer 38

Trans-2-(4-fluorfenil)-6-hidroksi-8-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H), 1'-cikloheksan]-4'-il]purin

<sup>1</sup>HNMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD, δppm):1,94-2,10(2H, m), 2,22-2,46(6H, m), 3,22-3,40(1H, m), 7,29(2H, t, J=8,4Hz), 7,85(1H, d, J=4,4Hz), 8,08-8,18(2H, m), 8,83(1H, d, J=4,4Hz), 9,18(1H, s); spektar masa(ESI):432(M+H)

40

## Primjer 39

Trans-2-(4-hidroksifenil)-8-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H), 1'-cikloheksan]-4'-il]purin

<sup>1</sup>HNMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD, δppm):1,94-2,10(2H, m), 2,26-2,58(6H, m), 3,52-3,62(1H, m), 7,14(2H, d, J=8,8Hz), 7,88(1H, d, J=5,2Hz), 8,35(2H, d, J=8,8Hz), 8,85(1H, d, J=5,2Hz), 9,05(1H, s), 9,13(1H, s); spektar masa(ESI):414(M+H)

45

## Primjer 40

Trans-2-(4-fluor-3-hidroksifenil)-8-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H), 1'-cikloheksan]-4'-il]purin

<sup>1</sup>HNMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δppm):1,80-2,70(8H, m), 3,00-3,54(1H, m), 7,23(1H, d, J=7,6Hz), 7,80-8,00(2H, m), 8,07(1H, d, J=7,6Hz), 8,86(1H, d, J=5,2Hz), 9,06(1H, s), 9,16(1H, s); spektar masa(ESI):432(M+H)

50

## Primjer 41

Cis-2-(4-fluorfenil)-8-[4'-hidroksi-3-oksospiro[6-azaizo-benzofuran-1(3H), 1'-cikloheksan]-4'-il]purin

<sup>1</sup>HNMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD, δppm):1,94-3,42(8H, m), 7,10-7,26(2H, m), 7,80-7,98(1H, m), 8,20-8,40(2H, m), 8,80-8,96(1H, m), 9,01(1H, s), 9,09(1H, s); spektar masa(ESI):432(M+H)

55

60

## Referentni primjer 1

Priredivanje 2-fenil-4,5-diaminopirimidina

2-fenil-4-klor-5-nitro-6-aminopirimidin (367 mg, 1,46 mmol) koji je dobiven prema postupku opisanom u Journal of Chemical Society (C), 1408-1412 (1969) se suspendira u smjesi metanola (3 mL), etil acetata (2 mL) i trietilamina (0,21 mL). Nakon dodavanja 10% paladij na ugljiku (40 mg), smjesa se miješa pri sobnoj temperaturi tijekom 2 sata pod atmosferom vodika i potom filtrira. Filtrat se koncentrira pod vakuumom, i pročisti kromatografijom na koloni slika gela (C-300, kloroform : metanol=50 : 1) da se dobije spoj naveden u naslovu (175 mg, 64 %) u obliku smeđe krutine.

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 7,35-7,47 (3H, m), 7,97 (1H, s), 8,20-8,27 (1H, m); spektar masa (ESI) : 187 (M+H)

## Referentni primjer 2

Priredivanje 2-fenil-4,5-diaminopirimidina

U otopinu 2-fenil-5-nitropirimidina (50,1 g, 250 mmol), koji je dobiven prema postupku opisanom u Journal of American Chemical Society, 78, 1434-1437 (1956), u dimetil sulfoksidu (1 L) doda se trimetilamonijev hidrazin jodid (106 g) i kalijev t-butoksid (61,5 g). Smjesa se miješa pri sobnoj temperaturi tijekom 2,5 sati, i potom doda u 1N klorovodičnu kiselinu. Nastali precipitat se sakupi filtracijom da se dobije spoj i spoj se otopi u metanolu (700 mL). Nakon dodavanja 10% paladij na ugljiku (8 g) u otopinu, smjesa se miješa pri sobnoj temperaturi od atmosferom vodika preko noći. Reakcijska smjesa se filtrira i filtrat koncentrira pod vakuumom da se dobije spoj naveden u naslovu (25,9 g, 86 %) u obliku smeđe krutine.

## Referentni primjer 3

Priredivanje 2-fenil-4,5-diaminopirimidina

U otopinu 2-fenil-5-nitropirimidina (201 mg, 1,00 mmol), koji je priredjen prema postupku opisanom u Journal of American Chemical Society, 78, 1434-1437 (1956), u dimetil sulfoksidu (5 mL) sukcesivno se dodaju cink klorid (136 mg), kalijev t-butoksid (505 mg) i O-metilhidroksilamin monoklorovodik (125 mg). Smjesa se miješa pri sobnoj temperaturi tijekom 40 minuta, i u nju se doda zasićena vodena otopina amonijeva klorida, potom se smjesa ekstrahira s etil acetatom. Organski sloj se ispere s 5% vodenom otopinom natrijeva bikarbonata, osuši iznad bezvodnog natrijeva sulfata, i koncentrira pod vakuumom. Ostatak se otopi u metanolu (8 mL), i u to se doda 10% paladij na ugljiku (50 mg). Smjesa se miješa pri sobnoj temperaturi tijekom jednog sata pod atmosferom vodika, i potom filtrira. Filtrat se koncentrira pod vakuumom da se dobije spoj naveden u naslovu (148 mg, 80 %) u obliku smeđe krutine.

## Referentni primjer 4

Priredivanje 2,3-diamino-6-(2-fluorfenil)piridina

## (1) Priredivanje 6-amino-2-brom-5-nitropiridina

U otopinu komercijalno dostupnog 2,6-diklor-5-nitropiridina (20,0 g, 95,3 mmol) u etanolu (300 mL) doda se vodena otopina amonijaka (60 mL), i smjesa se miješa pri sobnoj temperaturi tijekom 10 sati. Nastali precipitat se filtrira, ispere s etanolom, i osuši pod vakuumom da nastane 6-amino-2-klor-5-nitropiridin (13,8 g, 83 %). Tako dobiven spoj se suspendira u 30% otopini bromovodika u octenoj kiselini (130 mL). Suspenzija se miješa pri 100°C tijekom 26 sati, ohladi na sobnu temperaturu, i koncentrira pod vakuumom. Dobiveni ostatak se ekstrahira s etil acetatom. Organski sloj se ispere s zasićenom vodenom otopinom natrijeva bikarbonata i zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida, osuši iznad bezvodnog magnezijeva sulfata, i koncentrira pod vakuumom. Tako dobiven ostatak se rekristalizira iz etil acetata da se dobije spoj naveden u naslovu (14,93 g, 86 %).

## (2) Priredivanje 2,3-diamino-6-(2-fluorfenil)piridina

U otopinu 6-amino-2-brom-5-nitropiridina (2,0 g, 9,2 mmol) i 2-fluorfenilboronske kiseline (2,57 g, 18 mmol) u dimetoksietanu (60 mL) doda se 2M vodena otopina natrijeva karbonata (18 mL) i tetrakistrifenilfosfin paladij(0) (106 mg, 0,092 mmol). Smjesa se miješa pri 105°C tijekom 16 sati pod atmosferom dušika. Nakon što se reakcijska smjesa ohladi na sobnu temperaturu, ekstrahira se s etil acetatom. Organski sloj se ispere sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida, osuši iznad bezvodnog magnezijeva sulfata, i koncentrira pod vakuumom. Ostatak se otopi u smjesi etil acetata (30 mL) i metanola (30 mL). U otopinu se doda 10% paladij na ugljiku (200 mg), i smjesa se miješa pri sobnoj temperaturi tijekom 14 sati pod atmosferom vodika. Nakon odstranjivanja paladijskog katalizatora filtriranjem, filtrat se koncentrira pod vakuumom. Ostatak se pročisti kromatografijom na koloni silike (kloroform : metanol=30 : 1) da se dobije spoj naveden u naslovu (1,87 g, 100 %) u obliku crvenkasto smeđeg ulja.

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD, δ ppm) : 6,89-6,96 (2H, m), 7,06-7,12 (1H, m), 7,15-7,20 (1H, m), 7,25-7,30 (1H, m), 7,65-7,70 (1H, m); spektar masa (ESI) : 204 (M+H)

## Referentni primjer 5

Priredivanje 4,5-diamino-2-(4-fluorfenil)pirimidina

## (1) Priredivanje 2-(4-fluorfenil)-4,6-dihidroksi-5- nitropirimidina

5 4,6-dihidroksi-2-(4-fluorfenil)pirimidin (11 g, 53 mmol) opisan u Europskom patentu br. 136976A postepeno se dodaje dimećoj dušičnoj kiselini (100 mL) pri 0°C. Reakcijska temperatura se povisi na sobnu temperaturu, i smjesa se miješa 15 sati. Reakcijska smjesa se prelijeva na smjesu led-voda (150 mL), i potom neutralizira s natrijevim karbonatom pri 0°C. Nastali precipitat se sakupi filtracijom i osuši da se dobije očekivani spoj u obliku krutine (9,2 g, 68 %).

## (2) Priredivanje 4,6-diklor-2-(4-fluorfenil)-5- nitropirimidina

10 Fosforni oksiklorid (17 mL) i N,N-dimetilanilin (4,21 mL) se dodaju u 2-(4-fluorfenil)-4,6-dihidroksi- 5-nitropirimidin (8,2 g, 32,6 mmol). Smjesa se zagrijava uz refluks tijekom 3 sata, ohladi na sobnu temperaturu, i koncentrira pod vakuumom da se dobije ostatak, u koji se dodaje smjesa led-voda. Nastali precipitat se sakupi filtracijom, ispere s vodom, i osuši da se dobije očekivani spoj u obliku krutine (9,0 g, 96 %).

## (3) Priredivanje 4-amino-6-klor-2-(4-fluorfenil)-5- nitropirimidina

15 28% vodena otopina amonijaka (3,1 mL) dodaje se u otopinu 4,6-diklor-2-(4-fluorfenil)-5-nitropirimidina (5,0 g, 17,4 mmol) u tetrahidrofuranu (50 mL) pri -50°C dok ne nestane početni materijal. Nakon dodavanja 3N klorovodične kiseline (5 mL) u reakcijsku otopinu pri istoj temperaturi, temperatura reakcije se povisi i potom se smjesa koncentrira pod vakuumom. Voda se dodaje ostatku, i nastala suspenzija se filtrira, pa osuši da se dobije očekivani spoj u obliku krutine (4,05 g, 87 %).

## (4) Priredivanje 4,5-diamino-2-(4-fluorfenil)pirimidina

25 4-amino-6-klor-2-(4-fluorfenil)-5-nitropirimidin (15,3 g, 57 mmol) se otopi u smjesi metanola (200 mL) i etil acetata (100 mL), i nakon dodavanja u to 10% paladij na ugljiku (2,88 g) i trietilamina (12 mL), smjesa se miješa u struji vodika 18 sati. Reakcijska smjesa se filtrira i filtrat se koncentrira pod vakuumom da se dobije ostatak, kojem se dodaje voda. Smjesa se ekstrahira s etil acetatom, i organski sloj se osuši iznad bezvodnog magnezijeva sulfata, potom koncentrira pod vakuumom. Ostatak se pročisti kromatografijom na koloni silike (C-300, kloroform : metanol = 20 : 1) da se dobije spoj naveden u naslovu u obliku smeđe krutine (7,16 g, 68 %).

30 <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 4,83 (2H, s), 6,36 (1H, s), 7,10-7,23 (2H, m), 7,64 (1H, s), 8,11-8,22 (2H, m); spektar masa (ESI) : 205 (M+H)

## Referentni primjer 6

35 Priredivanje 4,5-diamino-2-(2,5-difluorfenil)pirimidina

Na isti način kao u referentnom primjeru 5, dobiva se spoj naveden u naslovu (59,7 g) u obliku žute krutine iz 3,5-dihidroksi-2-(2,5-difluorfenil)pirimidina (125 g).

40 Spektar masa (ESI) : 223 (M+H)

## Primjer formulacije 1

U miješalici oblika V cilindra pomiješa se 20,0 g spoja iz primjera 6, 417 g laktoze, 80 g kristalinične celuloze i 80g škroba (dijelom alfa). Smjesi se dodaje 3,0 g magnezijeva stearata, i ponovo se promiješa. Dobiveni prah se komprimira u 3000 tableta kovencionalnim postupkom tako da je svaka tableta mase 150 mg i promjera 7,0 mm.

Sadržaj po jednoj tableti (150 mg)

spoj primjera 1	5,0 mg
Laktoza	104,25 mg
Kristalinična celuloza	20,0 mg
škrob (dijelom alfa)	20,0 mg
magnezijev stearat	0,75 mg

## Primjer formulacije 2

55 U 172,5 g pročišćene vode otopi se 10,8 g hidroksipropilceluloze 2910 i 2,1 g polietilen glikola 6000. Da se dobije tekućina za oblaganje, u otopini se dispergira 2,1 g titanijeva dioksida. 2,500 tableta odvojeno priređenih prema primjeru formulacije 1 se izloži oblaganju sprejanjem otopine za oblaganje pomoću HICOATER-MINI da nastanu tablete težine 155 mg obložene filmom.

Sadržaj po jednoj tableti (155 mg)

Tableta priredena u primjeru formulacije 1	150 mg
Hidroksipropilceluloza 2910	3,6 mg
Polietilen glikol 6000	0,7 mg

Titanijev dioksid

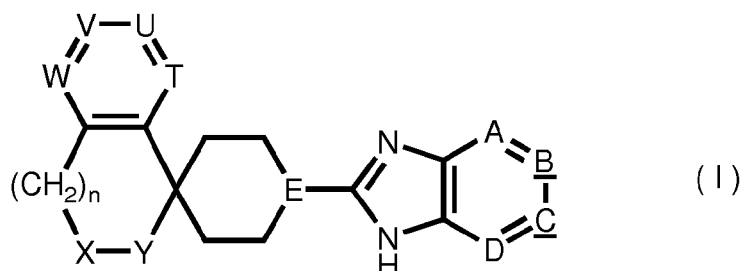
0,7 mg

**Industrijska primjenljivost**

- 5 Spojevi predmetnog izuma (I) imaju NPY antagonističke učinke, pokazuju izvrsnu farmakokinetiku kao što je transport u mozak ili transport u cerebrospinalnu tekućinu, itd., i vrlo su sigurni. Stoga, spojevi predmetnog izuma (I) su korisni kao tvari za tretiranje različitih bolesti povezanih s NPY, na primjer, kardiovaskularnih poremećaja kao angina, akutno ili kongestivno zatajenje srca, infarkt miokarda, hipertenzija, nefropatija, poremećaj elektrolita, vazospazam, arterioskleroza, itd., poremećaja centralnog živčanog sustava kao bulimija, depresija, nemir, napadaj, epilepsija, demencija, bol, alkoholizam, odvikavanje od droge, poremećaji cirkadijanog ritma, shizofrenija, gubitak pamćenja, poremećaji spavanja, gubitak kognicije, itd., bolesti metabolizma kao pretilost, dijabetes, hormonski poremećaj, hiperkolesterolemija, hiperlipidemija, giht, masna jetra, itd., poremećaja genitalnih i reproduktivnih sustava kao neplodnost, prerani porod, seksualna disfunkcija, itd., gastrointestinalnih poremećaja, respiratornih poremećaja, upalnih bolesti ili glaukoma, i slično, također na primjer, ateroskleroze, hipogonadizma, hiperandrogenizma, sindroma policističnih jajnika, hirsutizma, poremećaja gastrointestinalnog motiliteta, gastroezofagealnog refluksa povezanog s pretilosti, hipoventilacije kod pretilosti (Pickwickov sindrom), apnee u spavanju, upale, sistemskog vaskulitisa, osteoartritisa, otpornosti na inzulin, bronhokonstrikcije, sklonosti alkoholu, metaboličkog sindroma, Alzheimerove bolesti, hipertrofije srca, hipertrofije lijevog ventrikula, hipertrigliceridemije, niskog HDL kolesterola, kardiovaskularnih poremećaja kao koronarna bolest srca (CHD), cerebrovaskularne bolesti, udara, periferne vaskularne bolesti, iznenadne smrti, bolesti žuči, raka (grudi, endometrija, debelog crijeva), gubitka daha, hiperuricemije, gubitka plodnosti, boli u donjem dijelu leđa, ili povećanog rizika od anestezije, i slično.

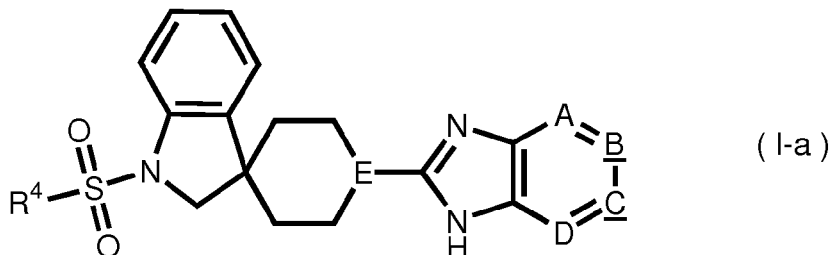
**PATENTNI ZAHTEJEVI**

- 25 1. Spoj formule (I),

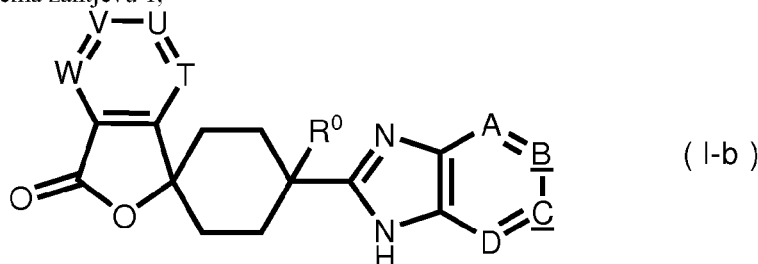


- 30 **naznačen time**, da A, B, C i D su neovisno metin ili dušik, navedeni metin je opcionalno supstituiran supstituentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, cijano, niži alkil, halogen-niži alkil, hidroksi, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, niži alkoksikarbonil, niži alkilsulfonil, niži alkilsulfoniloksi,  $-N(R^1)R^2$  i  $-Q^1-Ar^1$ , i najmanje jedan od A, B, C i D je navedena metin skupina;
- 35  $Ar^1$  je aril ili heteroaril, bilo koji je opcionalno supstituiran supstituentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, nitro, hidroksi, niži alkil, halogen-niži alkil, hidroksi-niži alkil, ciklo-niži alkil, niži alkenil, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, niži alkiltio, niži alkilsulfonil, karboksil, niži alkanoil, niži alkoksikarbonil, niži alkanoilamino i  $-Q^2-Ar^2$ ;
- 40  $Ar^2$  je aril ili heteroaril, bilo koji je opcionalno supstituiran supstituentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, cijano, niži alkil, halogen-niži alkil, hidroksi-niži alkil, hidroksi, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, niži alkilamino, di-niži alkilamino, niži alkanoil i aril;
- E je dušik, metin ili metin supstituiran hidroksi skupinom;
- 45 n je 0 ili 1;
- $Q^1$  i  $Q^2$  su neovisno jednostruka veza, kisik, karbonil ili  $-N(R^3)-$ ;
- $R^1$  i  $R^2$  su neovisno vodik ili niži alkil, ili  $R^1$  i  $R^2$ , uzeti zajedno, tvore niži alkilen koji može biti promijenjen kisikom, sumporom ili imino;
- $R^3$  je vodik ili niži alkil;
- 50  $R^4$  je niži alkil, aralkil ili aril;
- $R^5$  i  $R^8$  su neovisno vodik, niži alkil, aralkil ili aril;
- $R^6$  i  $R^7$  su neovisno vodik, hidroksi, niži alkil, aralkil ili aril;
- T, U, V i W su neovisno metin ili dušik, navedeni metin može opcionalno biti supstituiran supstituentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, niži alkil, halogen-niži alkil, hidroksi, niži alkoksi i halogen-niži alkoksi, i najmanje dvoje od T, U, V i W su navedene metin skupine;
- X je  $-N(SO_2R^4)-$ ,  $-N(COR^5)-$  ili  $-CO-$ ;
- Y je  $-C(R^6)(R^7)-$ ,  $-O-$  ili  $-N(R^8)-$ , s time da je isključen spoj (I) kada E je dušik, n je 0, X je  $-CO-$  i Y je  $-O-$ , i pripadna sol, ester ili N-oksid derivat.

2. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da n je 0, X je  $-\text{N}(\text{SO}_2\text{R}^4)-$  ili  $-\text{N}(\text{COR}^5)-$  i Y je  $-\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^7)-$ , ili X je  $-\text{CO}-$  i Y je  $-\text{O}-$  ili  $-\text{N}(\text{R}^8)-$ .
3. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da T, U, V i W su neovisno metin opcionalno supstituiran s halogenom, nižim alkilom, hidroksi ili nižim alkoksi.
- 5 4. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da najmanje jedan od T, U, V i W je dušik.
5. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da jedan od T, U, V i W je dušik, i jedan od ostatka je metin opcionalno supstituiran s halogenom, nižim alkilom, hidroksi ili nižim alkoksi.
6. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da X je  $-\text{CO}-$  i Y je  $-\text{O}-$  ili  $-\text{NH}-$ .
7. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da X je  $-\text{CO}-$  i Y je  $-\text{O}-$ .
- 10 8. Spoj formule (I-a) prema zahtjevu 1,



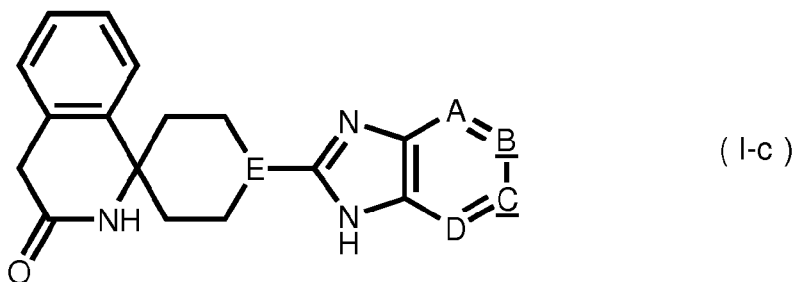
- naznačen time**, da A, B, C i D su neovisno metin ili dušik, navedeni metin je opcionalno supstituiran supstituentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, cijano, niži alkil, halogen-niži alkil, hidroksi, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, niži alkoksikarbonil, niži alkilsulfonil, niži alkilsulfoniloksi,  $-\text{N}(\text{R}^1)\text{R}^2$  i  $-\text{Q}^1-\text{Ar}^1$ , i najmanje jedan od A, B, C i D je navedena metin skupina;
- 15  $\text{Ar}^1$  je aril ili heteroaril, bilo koji je opcionalno supstituiran supstituentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, nitro, hidroksi, niži alkil, halogen-niži alkil, hidroksi-niži alkil, ciklo-niži alkil, niži alkenil, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, niži alkiltio, niži alkilsulfonil, karboksil, niži alkanoil, niži alkoksikarbonil, niži alkanoilamino i  $-\text{Q}^2-\text{Ar}^2$ ;
- 20  $\text{Ar}^2$  je aril ili heteroaril, bilo koji je opcionalno supstituiran supstituentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, cijano, niži alkil, halogen-niži alkil, hidroksi-niži alkil, hidroksi, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, niži alkilamino, di-niži alkilamino, niži alkanoil i aril;
- E je dušik, metin ili metin supstituiran hidroksi skupinom;
- $\text{Q}^1$  i  $\text{Q}^2$  su neovisno jednostruka veza, kisik, karbonil ili  $-\text{N}(\text{R}^3)-$ ;
- 25  $\text{R}^1$  i  $\text{R}^2$  su neovisno vodik ili niži alkil, ili  $\text{R}^1$  i  $\text{R}^2$ , uzeti zajedno, tvore niži alkilen koji može biti promijenjen kisikom, sumporom ili imino;
- $\text{R}^3$  je vodik ili niži alkil;
- $\text{R}^4$  je vodik, niži alkil, aralkil ili aril.
9. Spoj formule (I-b) prema zahtjevu 1,



- naznačen time**, da A, B, C i D su neovisno metin ili dušik, navedeni metin je opcionalno supstituiran supstituentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, cijano, niži alkil, halogen-niži alkil, hidroksi, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, niži alkoksikarbonil, niži alkilsulfonil, niži alkilsulfoniloksi,  $-\text{N}(\text{R}^1)\text{R}^2$  i  $-\text{Q}^1-\text{Ar}^1$ , i najmanje jedan od A, B, C i D je navedena metin skupina;
- 35  $\text{Ar}^1$  je aril ili heteroaril, bilo koji je opcionalno supstituiran supstituentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, nitro, hidroksi, niži alkil, halogen-niži alkil, hidroksi-niži alkil, ciklo-niži alkil, niži alkenil, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, niži alkiltio, niži alkilsulfonil, karboksil, niži alkanoil, niži alkoksikarbonil i  $-\text{Q}^2-\text{Ar}^2$ ;
- $\text{Ar}^2$  je aril ili heteroaril, bilo koji je opcionalno supstituiran supstituentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, cijano, niži alkil, halogen-niži alkil, hidroksi-niži alkil, hidroksi, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, niži alkilamino, di-niži alkilamino, niži alkanoil i aril;
- 40  $\text{Q}^1$  i  $\text{Q}^2$  su neovisno jednostruka veza, kisik, karbonil ili  $-\text{N}(\text{R}^3)-$ ;
- $\text{R}^0$  je vodik ili hidroksi;
- $\text{R}^1$  i  $\text{R}^2$  su neovisno vodik ili niži alkil, ili  $\text{R}^1$  i  $\text{R}^2$ , uzeti zajedno, tvore niži alkilen koji može biti promijenjen kisikom, sumporom ili imino;
- 45  $\text{R}^3$  je vodik ili niži alkil;

T, U, V i W su neovisno metin ili dušik, navedeni metin je opcionalno supstituiran supstituentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, niži alkil, halogen-niži alkil, hidroksi, niži alkoksi i halogen-niži alkoksi, i najmanje dvoje od T, U, V i W su navedene metin skupine.

10. Spoj prema zahtjevu 9, **naznačen time**, da svaki od T, U, V i W je nesupstituiran metin.  
 5 11. Spoj prema zahtjevu 9, **naznačen time**, da jedan od T, U, V i W je dušik.  
 12. Spoj prema zahtjevu 9, **naznačen time**, da jedan od T, U, V i W je dušik, i jedan od ostalih je metin koji ima supstituent odabran iz skupine koja sadrži halogen, niži alkil, hidroksi i niži alkoksi.  
 13. Spoj prema zahtjevu 9, **naznačen time**, da jedan od T, U, V i W je dušik, i jedan od ostalih je metin koji ima supstituent odabran iz skupine koja sadrži fluor i hidroksi.  
 10 14. Spoj formule (I-c) prema zahtjevu 1,



**naznačen time**, da A, B, C i D su neovisno metin ili dušik, navedeni metin je opcionalno supstituiran supstituentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, cijano, niži alkil, halogen-niži alkil, hidroksi, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, niži alkoksikarbonil, niži alkilsulfonyl, niži alkilsulfonyloksi,  $-N(R^1)R^2$  i  $-Q^1-Ar^1$ , i najmanje jedan od A, B, C i D je navedena metin skupina;

15  $Ar^1$  je aril ili heteroaril, bilo koji je opcionalno supstituiran supstituentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, nitro, hidroksi, niži alkil, halogen-niži alkil, hidroksi-niži alkil, ciklo-niži alkil, niži alkenil, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, niži alkiltio, niži alkilsulfonyl, karboksil, niži alkanoil, niži alkoksikarbonil, niži alkanoilamino i  $-Q^2-Ar^2$ ;

20  $Ar^2$  je aril ili heteroaril, bilo koji je opcionalno supstituiran supstituentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, cijano, niži alkil, halogen-niži alkil, hidroksi-niži alkil, hidroksi, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, niži alkilamino, di-niži alkilamino, niži alkanoil i aril;

E je dušik, metin ili metin supstituiran s hidroksi skupinom;

$Q^1$  i  $Q^2$  su neovisno jednostruka veza, kisik, karbonil ili  $-N(R^3)-$ ;

25  $R^1$  i  $R^2$  su neovisno vodik ili niži alkil, ili  $R^1$  i  $R^2$ , uzeti zajedno, tvore niži alkilen koji može biti promijenjen kisikom, sumporom ili imino; i

$R^3$  je vodik ili niži alkil.

15. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1, 8, 9, 10, 11, 12, 13 i 14, **naznačen time**, da  $Ar^1$  je fenil koji je opcionalno supstituiran supstituentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, nitro, hidroksi, niži alkil, halogen-niži alkil, hidroksi-niži alkil, ciklo-niži alkil, niži alkenil, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, niži alkiltio, niži alkilsulfonyl, karboksil, niži alkanoil, niži alkoksikarbonil, niži alkanoilamino i  $-Q^2-Ar^2$ .

30 16. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1, 8, 9, 10, 11, 12, 13 i 14, **naznačen time**, da  $Ar^1$  je heteroaril koji je opcionalno supstituiran supstituentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, nitro, hidroksi, niži alkil, halogen-niži alkil, hidroksi-niži alkil, ciklo-niži alkil, niži alkenil, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, niži alkiltio, niži alkilsulfonyl, karboksil, niži alkanoil, niži alkoksikarbonil, niži alkanoilamino i  $-Q^2-Ar^2$ .

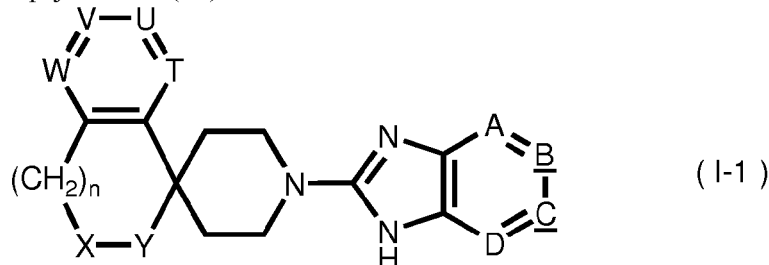
35 17. Spoj prema zahtjevu 16, **naznačen time**, da heteroaril je piridil.

18. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da je odabran iz skupine koja se sastoji od:

- 2-[1-metilsulfonylspiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-5-klorbenzimidazol,  
 5,6-diklor-2-[1-metilsulfonylspiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]benzimidazol,  
 40 5-klor-2-[1-etilsulfonylspiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]benzimidazol,  
 trans-5-klor-2-[3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-il]-6-(trifluormetil)benzimidazol,  
 trans-5-(4-fluorfenil)-2-[3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-il]benzimidazol,  
 trans-2-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]-5-fenilbenzimidazol,  
 trans-5-(3-fluorfenil)-2-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]benzimidazol,  
 45 trans-5-(4-fluorfenil)-2-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]benzimidazol,  
 trans-2-[3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-il]-5-(2-piridil)imidazo[4,5-b]piridin,  
 trans-2-[3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-il]-6-(2-piridil)imidazo[4,5-b]piridin,  
 trans-5-(2-fluorfenil)-2-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]imidazo[4,5-b]piridin,  
 trans-2-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]-6-fenilimidazo[4,5-c]piridin,  
 50 trans-6-(2-fluorfenil)-2-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]imidazo[4,5-c]piridin,  
 trans-2-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]-5-fenilimidazo[4,5-b]pirazin,  
 trans-5-(4-fluorfenil)-2-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]imidazo[4,5-b]pirazin,  
 trans-6-(4-fluorfenil)-2-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]imidazo[4,5-c]piridazin,

- trans-2-(2-fluorfenil)-8-[3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-il]purin,  
trans-2-(3-fluorfenil)-8-[3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-il]purin,  
trans-2-(4-fluorfenil)-8-[3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-il]purin,  
5 trans-2-(2-metoksifenil)-8-[3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-il]purin,  
trans-2-(4-metoksifenil)-8-[3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-il]purin,  
trans-2-(2-metilfenil)-8-[3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-il]purin,  
trans-8-[3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-il]-2-(2-trifluormetilfenil)purin,  
trans-2-(2-klor-4-fluorfenil)-8-[3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-il]purin,  
10 trans-2-(2-hidroksimetilfenil)-8-[3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-il]purin,  
trans-2-(2-furil)-8-[3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-il]purin,  
trans-8-[3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-il]-2-(2-tienil)purin,  
trans-8-[3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-il]-2-(2-pirolil)purin,  
trans-2-(3-fluorpiridin-6-il)-8-[3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-il]purin,  
trans-2-(2-klorpiridin-6-il)-8-[3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-il]purin,  
15 trans-2-(2-fluorfenoksi)-8-[3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-il]purin,  
trans-2-(2,6-difluorfenoksi)-8-[3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-il]purin,  
trans-8-[3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-il]-2-(1-piperidil)purin,  
trans-8-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]-2-fenilpurin,  
20 trans-2-(2-fluorfenil)-8-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]purin,  
trans-2-(3-fluorfenil)-8-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]purin,  
trans-2-(4-fluorfenil)-8-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]purin,  
trans-2-(2-klorfenil)-8-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]purin,  
trans-2-(3-klorfenil)-8-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]purin,  
trans-2-(4-klorfenil)-8-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]purin,  
25 trans-2-(2-klor-4-fluorfenil)-8-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]purin,  
trans-2-(4-metoksifenil)-8-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]purin,  
trans-2-(2-metilfenil)-8-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]purin,  
trans-2-(2-difluormetoksifenil)-8-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]purin,  
30 trans-2-(3-difluormetoksifenil)-8-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]purin,  
trans-8-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]-2-(2-trifluormetilfenil)purin,  
trans-2-(2,4-difluorfenil)-8-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]purin,  
trans-2-(2,5-difluorfenil)-8-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]purin,  
trans-2-(2-brom-4-fluorfenil)-8-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]purin,  
35 trans-2-(4-klor-2-fluorfenil)-8-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]purin,  
trans-8-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]-2-(3-kinolil)purin,  
trans-8-[5-fluor-3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]-2-fenilpurin,  
trans-8-[5-fluor-3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]-2-(2-fluorfenil)purin,  
trans-2-(2,4-difluorfenil)-8-[5-fluor-3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]purin,  
trans-2-(2,5-difluorfenil)-8-[5-fluor-3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]purin,  
40 trans-2-(4-fluorfenil)-8-[7-hidroksi-3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]purin,  
5,6-diklor-2-[3,4-dihidro-3-oksospiro[izokinolin-1(2H),4'-piperidin]-1'-il]benzimidazol,  
2-[3,4-dihidro-3-oksospiro[izokinolin-1(2H),4'-piperidin]-1'-il]-5-fenilbenzimidazol,  
8-[3,4-dihidro-3-oksospiro[izokinolin-1(2H),4'-piperidin]-1'-il]-2-fenilpurin,  
8-[3,4-dihidro-3-oksospiro[izokinolin-1(2H),4'-piperidin]-1'-il]-2-(2-fluorfenil)purin,  
45 8-[3,4-dihidro-3-oksospiro[izokinolin-1(2H),4'-piperidin]-1'-il]-2-(4-fluorfenil)purin,  
trans-8-[3',4'-dihidro-3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(2'H)-izokinolin]-4-il]-2-fenilpurin,  
trans-2-[3',4'-dihidro-3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(2'H)-izokinolin]-4-il]-5-fenilbenzimidazol,  
trans-8-[3',4'-dihidro-3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(2'H)-izokinolin]-4-il]-2-(2-fluorfenil)purin,  
trans-8-[3',4'-dihidro-3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(2'H)-izokinolin]-4-il]-2-(4-fluorfenil)purin,  
50 trans-2-(4-fluorfenil)-8-[7-hidroksi-3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]purin,  
trans-2-(4-fluorfenil)-8-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]purin 6-oksid,  
trans-2-(4-fluor-2-hidroksifenil)-8-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]purin,  
trans-2-(4-fluorfenil)-6-hidroksi-8-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]purin,  
trans-2-(4-hidroksifenil)-8-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]purin,  
55 trans-2-(4-fluor-3-hidroksifenil)-8-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]purin, i  
cis-2-(4-fluorfenil)-8-[4'-hidroksi-3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]purin.
19. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da je trans-8-[3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-il]-2-fenilpurin.
20. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da je trans-2-(2-fluorfenil)-8-[3'-oksospiro[cikloheksan-1,1'(3'H)-izobenzofuran]-4-il]purin.
- 60 21. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da je trans-2-(4-fluorfenil)-8-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H),1'-cikloheksan]-4'-il]purin.

22. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da je trans-2-(2,5-difluorfenil)-8-[3-oksospiro[6-azaizo-benzofuran-1(3H), 1'-cikloheksan]-4'-il]purin.
23. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da je trans-8-[5-fluor-3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H), 1'-cikloheksan]-4'-il]-2-(2-fluorfenil)purin.
- 5 24. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da je trans-5-(2-fluorfenil)-2-[3-oksospiro[6-azaizobenzofuran-1(3H), 1'-cikloheksan]-4'-il]imidazo[4, 5-b]piridin.
25. Postupak priređivanja spoja formule (I-1):



(gdje A, B, C i D su neovisno metin ili dušik, navedeni metin je opcionalno supstituiran supstituentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, cijano, niži alkil, halogen-niži alkil, hidroksi, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, niži alkoksikarbonil, niži alkilsulfonyl, niži alkilsulfonyloksi,  $-N(R^1)R^2$  i  $-Q^1-Ar^1$ , i najmanje jedan od A, B, C i D je navedena metin skupina;

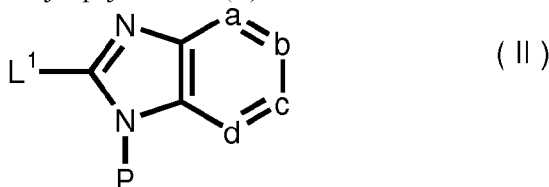
Ar<sup>1</sup> je aril ili heteroaril, bilo koji je opcionalno supstituiran supstituentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, nitro, hidroksi, niži alkil, halogen-niži alkil, hidroksi-niži alkil, ciklo-niži alkil, niži alkenil, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, niži alkiltio, niži alkilsulfonyl, karboksil, niži alkanoil, niži alkoksikarbonil, niži alkanoilamino i  $-Q^2-Ar^2$ ;

Ar<sup>2</sup> je aril ili heteroaril, bilo koji je opcionalno supstituiran supstituentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, cijano, niži alkil, halogen-niži alkil, hidroksi-niži alkil, hidroksi, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, niži alkilamino, di-niži alkilamino, niži alkanoil i aril; Q<sup>1</sup> i Q<sup>2</sup> su neovisno jednostruka veza, kisik, karbonil ili  $-N(R^3)-$ ;

R<sup>1</sup> i R<sup>2</sup> su neovisno vodik ili niži alkil, ili R<sup>1</sup> i R<sup>2</sup>, uzeti zajedno, tvore niži alkilen na koji može biti promijenjen kisikom, sumporom ili imino;

T, U, V i W su neovisno metin ili dušik, navedeni metin je opcionalno supstituiran supstituentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, niži alkil, halogen-niži alkil, hidroksi, niži alkoksi i halogen-niži alkoksi, i najmanje dvoje od T, U, V i W su navedene metin skupine; i

25 n, R<sup>3</sup>, X i Y imaju svaki isto značenje kao definirano ispod), ili pripadne soli, estera ili N-oksid derivata, **naznačen time**, da uključuje reakciju spoja formule (II):



(gdje a, b, c i d su neovisno metin ili dušik, navedeni metin je opcionalno supstituiran supstituentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, cijano, niži alkil, halogen-niži alkil, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, niži alkoksikarbonil, niži alkilsulfonyl, niži alkilsulfonyloksi,  $-N(R^{1p})R^{2p}$ ,  $-Q^{1p}-Ar^{1p}$  i opcionalno zaštićen hidroksi, i najmanje jedan od a, b, c i d je navedena metin skupina;

Ar<sup>1p</sup> je aril ili heteroaril, bilo koji je opcionalno supstituiran supstituentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, nitro, niži alkil, halogen-niži alkil, ciklo-niži alkil, niži alkenil, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, niži alkiltio, niži alkilsulfonyl, niži alkanoil, niži alkoksikarbonil, niži alkanoilamino,  $-Q^{2p}-Ar^{2p}$ , opcionalno zaštićen hidroksi, opcionalno zaštićen hidroksi-niži alkil i opcionalno zaštićen karboksil;

Ar<sup>2p</sup> je aril ili heteroaril, bilo koji je opcionalno supstituiran supstituentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, cijano, niži alkil, halogen-niži alkil, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, niži alkilamino, di-niži alkilamino, niži alkanoil, aril, opcionalno zaštićen hidroksi-niži alkil i opcionalno zaštićen hidroksi;

L<sup>1</sup> je odlazeća skupina;

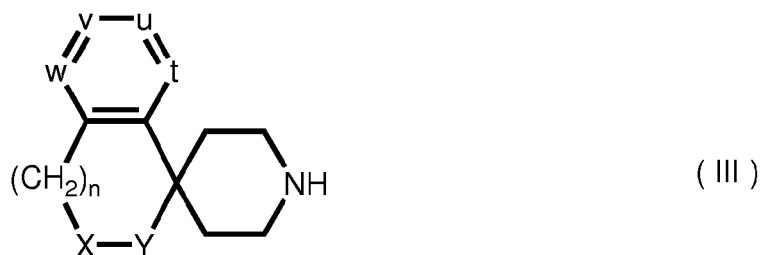
P je imino-zaštitna skupina;

Q<sup>1p</sup> i Q<sup>2p</sup> su neovisno jednostruka veza, kisik, opcionalno zaštićen karbonil ili  $-N(R^3)-$ ;

R<sup>1p</sup> i R<sup>2p</sup> su neovisno amino-zaštitna skupina, imino-zaštitna skupina, vodik ili niži alkil, ili R<sup>1p</sup> i R<sup>2p</sup>, uzeti zajedno, tvore niži alkilen na koji može biti promijenjen kisikom, sumporom ili opcionalno zaštićenim imino; i

R<sup>3</sup> je vodik ili niži alkil)

45 sa spojem formule (III) ili njegovom soli:



(gdje n je 0 ili 1;

R<sup>4</sup> je niži alkil, aralkil ili aril;

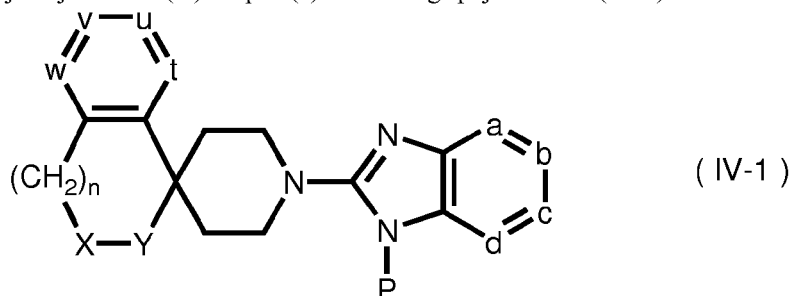
R<sup>5</sup> i R<sup>8</sup> su neovisno vodik, niži alkil, aralkil ili aril;

5 R<sup>6</sup> i R<sup>7</sup> su neovisno vodik, hidroksi, niži alkil, aralkil ili aril;

t, u, v i w su neovisno metin ili dušik, navedeni metin je opcionalno supstituiran supstituentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, niži alkil, halogen-niži alkil, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi i opcionalno zaštićen hidroksi, i najmanje dvoje od t, u, v i w su navedene metin skupine;

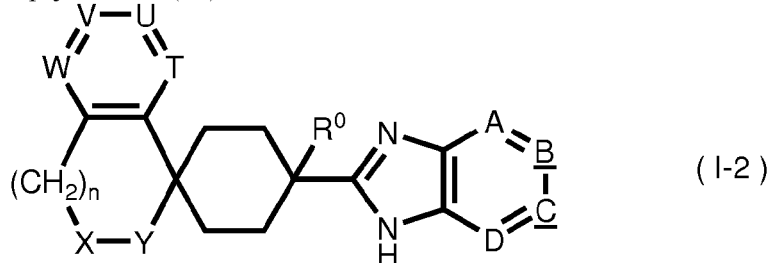
X je -N(SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>)-, -N(COR<sup>5</sup>)- ili -CO-;

10 Y je -C(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>)-, -O- ili -N(R<sup>8</sup>)-, uz uvjet da je isključen spoj (III) kada n je 0, X je -CO- i Y je -O-), i opcionalno odstranjivanje zaštitne(ih) skupine(a) sa nastalog spoja formule (IV-1):



(gdje a, b, c, d, n, P, t, u, v, w, X i Y imaju svaki isto značenje kao definirano iznad) i/ili oksidaciju atoma dušika spoja (IV-1).

15 26. Postupak priređivanja spoja formule (I-2):



(gdje A, B, C i D su neovisno metin ili dušik, navedeni metin je opcionalno supstituiran supstituentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, cijano, niži alkil, halogen-niži alkil, hidroksi, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, niži alkoksikarbonil, niži alkilsulfonil, niži alkilsulfoniloksi, -N(R<sup>1</sup>)R<sup>2</sup> i -Q<sup>1</sup>-Ar<sup>1</sup>, i najmanje jedan od A, B, C i D je navedena metin skupina;

20 Ar<sup>1</sup> je aril ili heteroaril, bilo koji je opcionalno supstituiran supstituentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, nitro, hidroksi, niži alkil, halogen-niži alkil, hidroksi-niži alkil, ciklo-niži alkil, niži alkenil, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, niži alkiltio, niži alkilsulfonil, karboksil, niži alkanoil, niži alkoksikarbonil, niži alkanoilamino i -Q<sup>2</sup>-Ar<sup>2</sup>;

25 Ar<sup>2</sup> je aril ili heteroaril, bilo koji je opcionalno supstituiran supstituentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, cijano, niži alkil, halogen-niži alkil, hidroksi-niži alkil, hidroksi, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, niži alkilamino, di-niži alkilamino, niži alkanoil i aril;

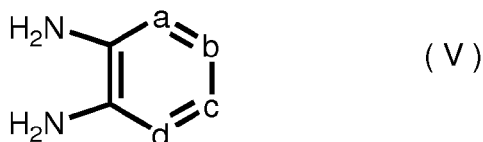
Q<sup>1</sup> i Q<sup>2</sup> su neovisno jednostruka veza, kisik, karbonil ili -N(R<sup>3</sup>)-;

R<sup>0</sup> je vodik ili hidroksi;

30 R<sup>1</sup> i R<sup>2</sup> su neovisno vodik ili niži alkil, ili R<sup>1</sup> i R<sup>2</sup>, uzeti zajedno, tvore niži alkilen na koji može biti promijenjen kisikom, sumporom ili imino;

T, U, V i W su neovisno metin ili dušik, navedeni metin je opcionalno supstituiran supstituentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, niži alkil, halogen-niži alkil, hidroksi, niži alkoksi i halogen-niži alkoksi, i najmanje dvoje od T, U, V i W su navedene metin skupine;

35 n, R<sup>3</sup>, X i Y imaju svaki isto značenje kao definirano ispod), ili pripadne soli, estera ili N-oksida derivata, **naznačen time**, da uključuje reakciju spoja formule (V):



(gdje a, b, c i d su neovisno metin ili dušik, navedeni metin je opcionalno supstituiran supstutentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, cijano, niži alkil, halogen-niži alkil, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, niži alkoksikarbonil, niži alkilsulfonil, niži alkilsulfoniloksi,  $-N(R^{1p})R^{2p}$ ,  $-Q^{1p}-Ar^{1p}$  i opcionalno zaštićen hidroksi, i najmanje jedan od a, b, c i d je navedena metin skupina;

$Ar^{1p}$  je aril ili heteroaril, bilo koji je opcionalno supstituiran supstutentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, nitro, niži alkil, halogen-niži alkil, ciklo-niži alkil, niži alkenil, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, niži alkiltio, niži alkilsulfonil, niži alkanoil, niži alkoksikarbonil, niži alkanoilamino,  $-Q^{2p}-Ar^{2p}$ , opcionalno zaštićen hidroksi, opcionalno zaštićen hidroksi-niži alkil i opcionalno zaštićen karboksil;

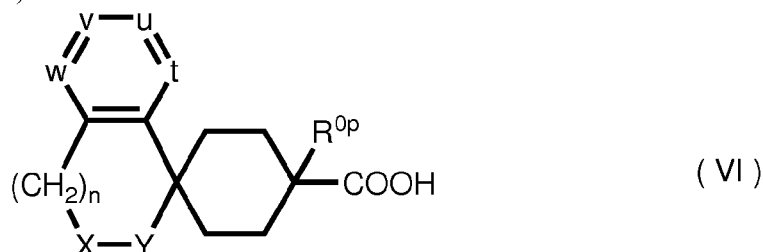
$Ar^{2p}$  je aril ili heteroaril, bilo koji je opcionalno supstituiran supstutentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, cijano, niži alkil, halogen-niži alkil, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, niži alkilamino, di-niži alkilamino, niži alkanoil, aril, opcionalno zaštićen hidroksi-niži alkil i opcionalno zaštićen hidroksi;

$Q^{1p}$  i  $Q^{2p}$  su neovisno jednostruka veza, kisik, opcionalno zaštićen karbonil ili  $-N(R^3)$ ;

$R^{1p}$  i  $R^{2p}$  su neovisno amino-zaštitna skupina, imino-zaštitna skupina, vodik ili niži alkil, ili  $R^{1p}$  i  $R^{2p}$ , uzeti zajedno, tvore niži alkilen na koji može biti promijenjen kisikom, sumporom ili opcionalno zaštićenim imino; i

$R^3$  je vodik ili niži alkil) ili njegove soli

sa spojem formule (VI):



(gdje n je 0 ili 1;

$R^{0p}$  je vodik ili opcionalno zaštićen hidroksi;

$R^4$  je niži alkil, aralkil ili aril;

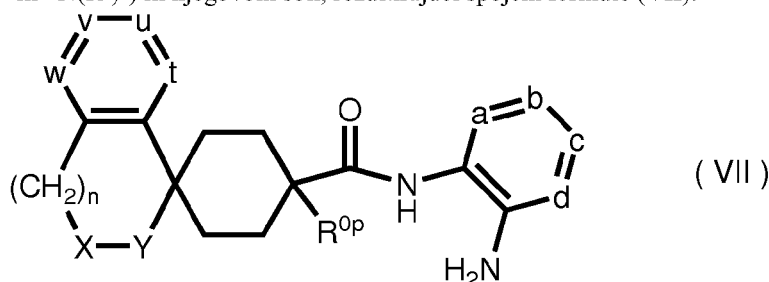
$R^5$  i  $R^8$  su neovisno vodik, niži alkil, aralkil ili aril

$R^6$  i  $R^7$  su neovisno vodik, hidroksi, niži alkil, aralkil ili aril;

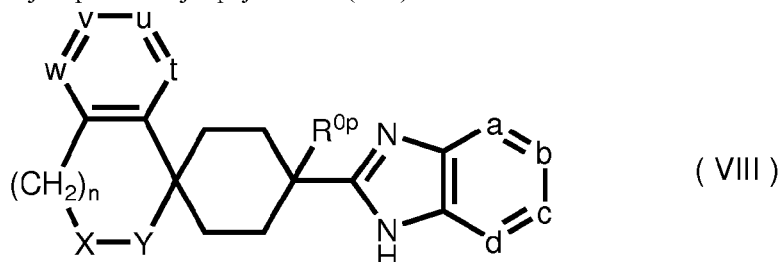
t, u, v i w su neovisno metin ili dušik, navedeni metin je opcionalno supstituiran supstutentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, niži alkil, halogen-niži alkil, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi i opcionalno zaštićen hidroksi, i najmanje dvoje od t, u, v i w su navedene metin skupine;

X je  $-N(SO_2R^4)$ -,  $-N(COR^5)$ - ili  $-CO$ -;

Y je  $-C(R^6)(R^7)$ -,  $-O$ - ili  $-N(R^8)$ -) ili njegovom soli, rezultirajući spojem formule (VII):

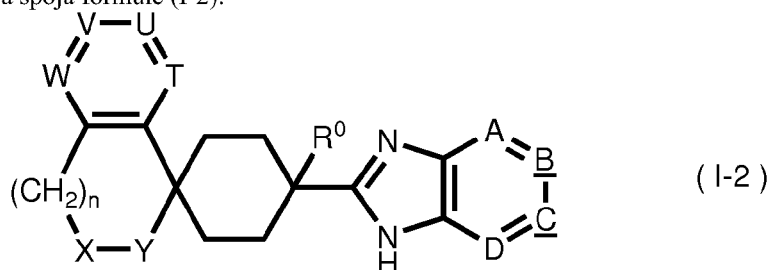


(gdje a, b, c, d, n,  $R^{0p}$ , t, u, v, w, X i Y imaju svaki isto značenje kao definirano iznad) koji intramolekularnim dehidrativnim zatvaranjem prstena daje spoj formule (VIII):



(gdje a, b, c, d, n,  $R^{0p}$ , t, u, v, w, X i Y imaju svaki isto značenje kao definirano iznad), i opcionalno odstranjivanje zaštitne(ih) skupine(a) sa spoja (VIII) i/ili oksidaciju atoma dušika spoja (VIII).

27. Postupak priređivanja spoja formule (I-2):



(gdje A, B, C i D su neovisno metin ili dušik, navedeni metin je opcionalno supstituiran supstituentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, cijano, niži alkil, halogen-niži alkil, hidroksi, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, niži alkoksikarbonil, niži alkilsulfonyl, niži alkilsulfonyloksi,  $-N(R^1)R^2$  i  $-Q^1-Ar^1$ , i najmanje jedan od A, B, C i D je navedena metin skupina;

$Ar^1$  je aril ili heteroaril, bilo koji je opcionalno supstituiran supstituentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, nitro, hidroksi, niži alkil, halogen-niži alkil, hidroksi-niži alkil, ciklo-niži alkil, niži alkenil, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, niži alkiltio, niži alkilsulfonyl, karboksil, niži alkanoil, niži alkoksikarbonil, niži alkanoilamino i  $-Q^2-Ar^2$ ;

$Ar^2$  je aril ili heteroaril, bilo koji je opcionalno supstituiran supstituentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, cijano, niži alkil, halogen-niži alkil, hidroksi-niži alkil, hidroksi, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, niži alkilamino, di-niži alkilamino, niži alkanoilamino i aril;

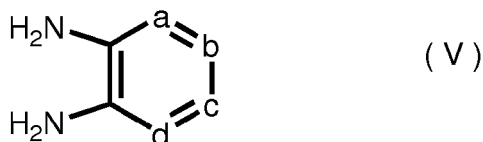
$Q^1$  i  $Q^2$  su neovisno jednostruka veza, kisik, karbonil ili  $-N(R^3)-$ ;

$R^0$  je vodik ili hidroksi;

$R^1$  i  $R^2$  su neovisno vodik ili niži alkil, ili  $R^1$  i  $R^2$ , uzeti zajedno, tvore niži alkilen na koji može biti promijenjen kisikom, sumporom ili imino;

T, U, V i W su neovisno metin ili dušik, navedeni metin je opcionalno supstituiran supstituentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, niži alkil, halogen-niži alkil, hidroksi, niži alkoksi i halogen-niži alkoksi, i najmanje dvoje od T, U, V i W su navedene metin skupine;

n,  $R^3$ , X i Y imaju svaki isto značenje kao definirano ispod), ili pripadne soli, estera ili N-oksida derivata, **naznačen time**, da uključuje reakciju spoja formule (V):



(gdje a, b, c i d su neovisno metin ili dušik, navedeni metin je opcionalno supstituiran supstituentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, cijano, niži alkil, halogen-niži alkil, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, niži alkoksikarbonil, niži alkilsulfonyl, niži alkilsulfonyloksi,  $-N(R^{1p})R^{2p}$ ,  $-Q^{1p}-Ar^{1p}$  i opcionalno zaštićen hidroksi, i najmanje jedan od a, b, c i d je navedena metin skupina;

$Ar^{1p}$  je aril ili heteroaril, bilo koji je opcionalno supstituiran supstituentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, nitro, niži alkil, halogen-niži alkil, ciklo-niži alkil, niži alkenil, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, niži alkiltio, niži alkilsulfonyl, niži alkanoil, niži alkoksikarbonil, niži alkanoilamino,  $-Q^{2p}-Ar^{2p}$ , opcionalno zaštićen hidroksi, opcionalno zaštićen hidroksi-niži alkil i opcionalno zaštićen karboksil;

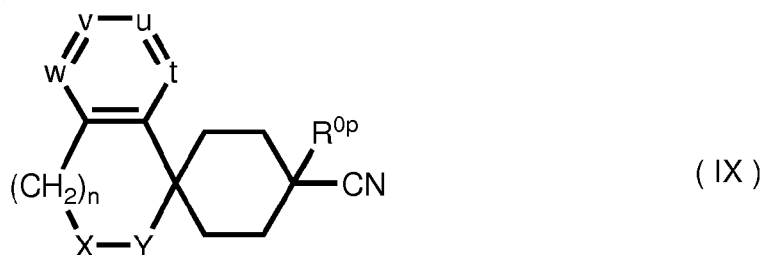
$Ar^{2p}$  je aril ili heteroaril, bilo koji je opcionalno supstituiran supstituentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, cijano, niži alkil, halogen-niži alkil, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, niži alkilamino, di-niži alkilamino, niži alkanoil, aril, opcionalno zaštićen hidroksi-niži alkil i opcionalno zaštićen hidroksi;

$Q^{1p}$  i  $Q^{2p}$  su neovisno jednostruka veza, kisik, opcionalno zaštićen karbonil ili  $-N(R^3)-$ ;

$R^{1p}$  i  $R^{2p}$  su neovisno amino-zaštitna skupina, imino-zaštitna skupina, vodik ili niži alkil, ili  $R^{1p}$  i  $R^{2p}$ , uzeti zajedno, tvore niži alkilen na koji može biti promijenjen kisikom, sumporom ili zaštićenim imino;

$R^3$  je vodik ili niži alkil) ili njegove soli

sa spojem formule (IX):



(gdje n je 0 ili 1;

$R^{0p}$  je vodik ili opcionalno zaštićen hidroksi

$R^4$  je niži alkil, aralkil ili aril;

$R^5$  i  $R^8$  su neovisno vodik, niži alkil, aralkil ili aril;

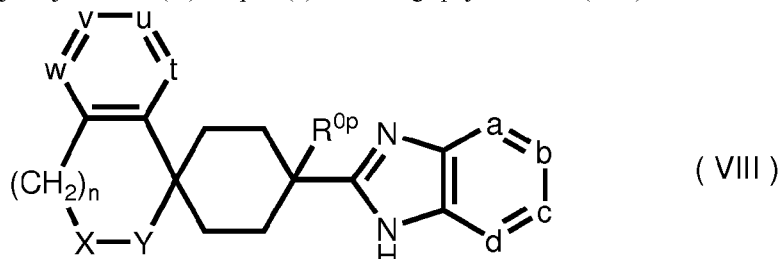
$R^6$  i  $R^7$  su neovisno vodik, hidroksi, niži alkil, aralkil ili aril;

t, u, v i w su neovisno metin ili dušik, navedeni metin je opcionalno supstituiran supstutentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, niži alkil, halogen-niži alkil, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, i opcionalno zaštićen hidroksi, i najmanje dvoje od t, u, v i w su navedene metin skupine;

X je  $-N(SO_2R^4)-$ ,  $-N(COR^5)-$  ili  $-CO-$ ;

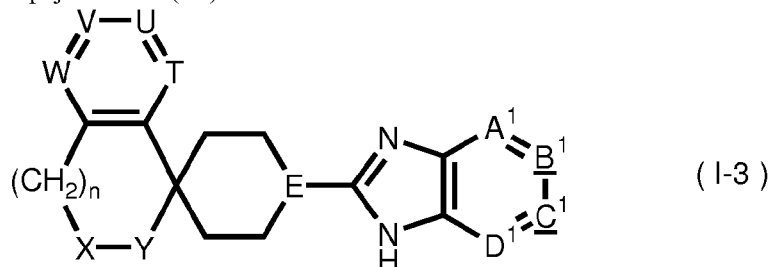
Y je  $-C(R^6)(R^7)-$ ,  $-O-$  ili  $-N(R^8)-$ , ili njegovom soli,

i opcionalno odstranjivanje zaštitne(ih) skupine(a) s nastalog spoja formule (VIII):



(gdje a, b, c, d, n,  $R^{Op}$ , t, u, v, w, X i Y imaju svaki isto značenje kao definirano iznad) i/ili oksidaciju atoma dušika spoja (VIII).

28. Postupak priređivanja spoja formule (I-3):



(gdje  $A^1$ ,  $B^1$ ,  $C^1$  i  $D^1$  su neovisno metin ili dušik, navedeni metin je opcionalno supstituiran supstutentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, cijano, niži alkil, halogen-niži alkil, hidroksi, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, niži alkoksikarbonil, niži alkilsulfonil, niži alkilsulfoniloksi,  $-N(R^1)R^2$  i  $-Ar^1$ , i najmanje jedan od  $A^1$ ,  $B^1$ ,  $C^1$  i  $D^1$  je navedeni metin koji ima skupinu predstavljenu s  $-Ar^1$ ;

$Ar^1$  je aril ili heteroaril, bilo koji je opcionalno supstituiran supstutentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, nitro, hidroksi, niži alkil, halogen-niži alkil, hidroksi-niži alkil, ciklo-niži alkil, niži alkenil, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, niži alkiltio, niži alkilsulfonil, karboksil, niži alkanoil, niži alkoksikarbonil, niži alkanoilamino i  $-Q^2-Ar^2$ ;

$Ar^2$  je aril ili heteroaril, bilo koji je opcionalno supstituiran supstutentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, cijano, niži alkil, halogen-niži alkil, hidroksi-niži alkil, hidroksi, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, niži alkilamino, di-niži alkilamino, niži alkanoil i aril;

E je dušik, metin ili metin supstituiran hidroksi skupinom;

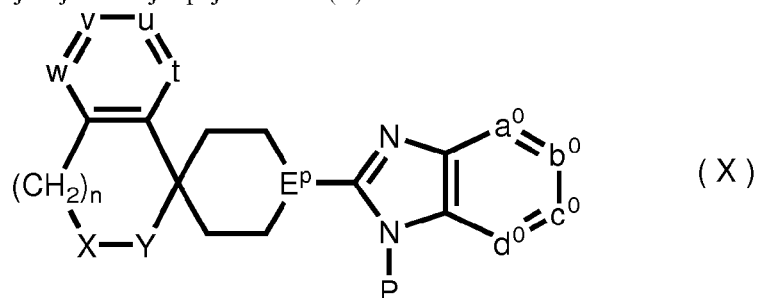
$Q^2$  je jednostruka veza, kisik, karbonil ili  $-N(R^3)-$ ;

$R^1$  i  $R^2$  su neovisno vodik ili niži alkil, ili  $R^1$  i  $R^2$ , uzeti zajedno, tvore niži alkilen na koji može biti promijenjen kisikom, sumporom ili imino;

T, U, V i W su neovisno metin ili dušik, navedeni metin je opcionalno supstituiran supstutentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, niži alkil, halogen-niži alkil, hidroksi, niži alkoksi i halogen-niži alkoksi, i najmanje dvoje od T, U, V i W su navedeni metin;

n,  $R^3$ , X i Y imaju svaki isto značenje kao definirano ispod), ili pripadne soli, estera ili N-oksid derivata,

**naznačen time**, da uključuje reakciju spoja formule (X):



(gdje  $a^0$ ,  $b^0$ ,  $c^0$  i  $d^0$  su neovisno metin ili dušik, navedeni metin je opcionalno supstituiran supstutentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, cijano, niži alkil, halogen-niži alkil, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, niži alkoksikarbonil, niži alkilsulfonyl, niži alkilsulfonyloksi,  $-N(R^{1p})R^{2p}$  i opcionalno zaštićen hidroksi, i najmanje jedan od  $a^0$ ,  $b^0$ ,  $c^0$  i  $d^0$  je navedena metin skupina koja ima atom halogena ili trifluorometansulfonyloksi skupinu;  $E^p$  je dušik, metin ili metin supstituiran s opcionalno zaštićenom hidroksi skupinom;

$n$  je 0 ili 1;

$P$  je imino-zaštitna skupina;

$R^{1p}$  i  $R^{2p}$  su neovisno amino-zaštitna skupina, imino-zaštitna skupina, vodik ili niži alkil, ili  $R^{1p}$  i  $R^{2p}$ , uzeti zajedno, tvore niži alkilen na koji može biti promijenjen kisikom, sumporom ili opcionalno zaštićenim imino;

$R^4$  je niži alkil, aralkil ili aril;

$R^5$  i  $R^8$  su neovisno vodik, niži alkil, aralkil ili aril;

$R^6$  i  $R^7$  su neovisno vodik, hidroksi, niži alkil, aralkil ili aril;

$t$ ,  $u$ ,  $v$  i  $w$  su neovisno metin ili dušik, navedeni metin je opcionalno supstituiran supstutentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, niži alkil, halogen-niži alkil, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi i opcionalno zaštićen hidroksi, i najmanje dvoje od  $t$ ,  $u$ ,  $v$  i  $w$  su navedene metin skupine;

$X$  je  $-N(SO_2R^4)$ -,  $-N(COR^5)$ - ili  $-CO$ -;

$Y$  je  $-C(R^6)(R^7)$ -,  $-O$ - ili  $-N(R^8)$ -, uz uvjet da je isključen spoj ( $X$ ) kada  $E$  je dušik,  $n$  je 0,  $X$  je  $-CO$ - i  $Y$  je  $-O$ -) sa spojem formule (XI):



(gdje  $\text{Ar}^{1p}$  je aril ili heteroaril, bilo koji je opcionalno supstituiran supstutentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, nitro, niži alkil, halogen-niži alkil, ciklo-niži alkil, niži alkenil, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, niži alkiltio, niži alkilsulfonyl, niži alkanoil, niži alkoksikarbonil, niži alkanoilamino,  $-Q^{2p}-\text{Ar}^{2p}$ , opcionalno zaštićen hidroksi, opcionalno zaštićen hidroksi-niži alkil i opcionalno zaštićen karboksil;

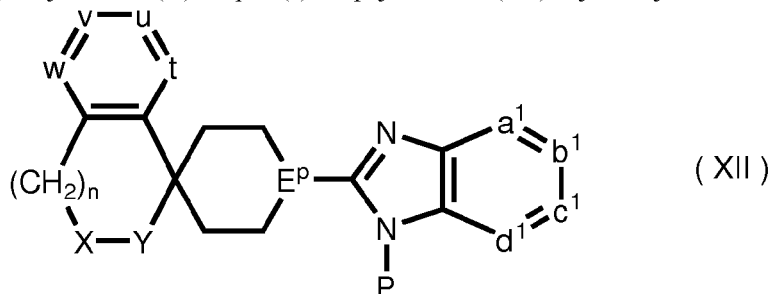
$\text{Ar}^{2p}$  je aril ili heteroaril, bilo koji je opcionalno supstituiran supstutentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, cijano, niži alkil, halogen-niži alkil, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, niži alkilamino, di-niži alkilamino, niži alkanoil, aril, opcionalno zaštićen hidroksi-niži alkil i opcionalno zaštićen hidroksi;

$Q^{2p}$  je jednostruka veza, kisik, opcionalno zaštićen karbonil ili  $-N(R^3)$ -;

$R^3$  je vodik ili niži alkil;

$\text{Met}$  je uobičajeni organometalni atom) u prisustvu katalizatora,

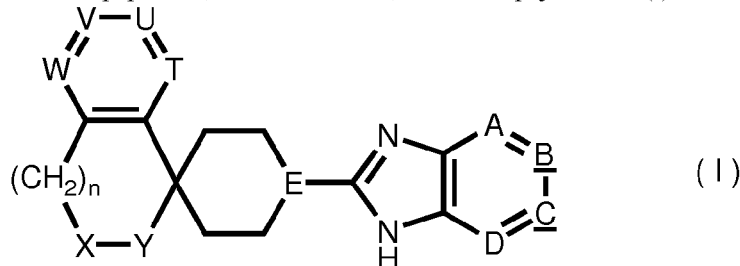
i opcionalno odstranjivanje zaštitne(ih) skupine(a) sa spoja formule (XII) koji nastaje:



(gdje  $a^1$ ,  $b^1$ ,  $c^1$  i  $d^1$  su neovisno metin ili dušik, navedeni metin je opcionalno supstituiran supstutentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, cijano, niži alkil, halogen-niži alkil, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, niži alkoksikarbonil, niži alkilsulfonyl, niži alkilsulfonyloksi,  $-N(R^{1p})R^{2p}$ ,  $-\text{Ar}^{1p}$  i opcionalno zaštićen hidroksi, i najmanje jedan od  $a^1$ ,  $b^1$ ,  $c^1$  i  $d^1$  je navedeni metin koji ima skupinu predstavljenu s  $-\text{Ar}^{1p}$ ;

$\text{Ar}^{1p}$ ,  $E^p$ ,  $n$ ,  $P$ ,  $R^{1p}$ ,  $R^{2p}$ ,  $t$ ,  $u$ ,  $v$ ,  $w$ ,  $X$  i  $Y$  imaju svaki isto značenje kao definirano iznad i/ili oksidaciju atoma dušika spoja (XII).

29. Tvar antagonist receptora neuropeptida  $Y$ , **naznačena time**, da sadrži spoj formule (I):



(gdje  $A$ ,  $B$ ,  $C$  i  $D$  su neovisno metin ili dušik, navedeni metin je opcionalno supstituiran supstutentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, cijano, niži alkil, halogen-niži alkil, hidroksi, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, niži alkoksikarbonil, niži alkilsulfonyl, niži alkilsulfonyloksi,  $-N(R^1)R^2$  i  $-Q^1-\text{Ar}^1$ , i najmanje jedan od  $A$ ,  $B$ ,  $C$  i  $D$  je navedena metin skupina;

Ar<sup>1</sup> je aril ili heteroaril, bilo koji je opcionalno supstituiran supstutuentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, nitro, hidroksi, niži alkil, halogen-niži alkil, hidroksi-niži alkil, ciklo-niži alkil, niži alkenil, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, niži alkiltio, niži alkilsulfonyl, karboksil, niži alkanoil, niži alkoksikarbonil, niži alkanoilamino i -Q<sup>2</sup>-Ar<sup>2</sup>;

Ar<sup>2</sup> je aril ili heteroaril, bilo koji je opcionalno supstituiran supstutuentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, cijano, niži alkil, halogen-niži alkil, hidroksi-niži alkil, hidroksi, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, niži alkilamino, di-niži alkilamino, niži alkanoil i aril;

E je dušik, metin ili metin supstituiran hidroksi skupinom;

n je 0 ili 1;

Q<sup>1</sup> i Q<sup>2</sup> su neovisno jednostruka veza, kisik, karbonil ili -N(R<sup>3</sup>)-;

R<sup>1</sup> i R<sup>2</sup> su neovisno vodik ili niži alkil, ili R<sup>1</sup> i R<sup>2</sup>, uzeti zajedno, tvore niži alkilen na koji može biti promijenjen kisikom, sumporom ili imino;

R<sup>3</sup> je vodik ili niži alkil;

R<sup>4</sup> je niži alkil, aralkil ili aril;

R<sup>5</sup> i R<sup>8</sup> su neovisno vodik, niži alkil, aralkil ili aril;

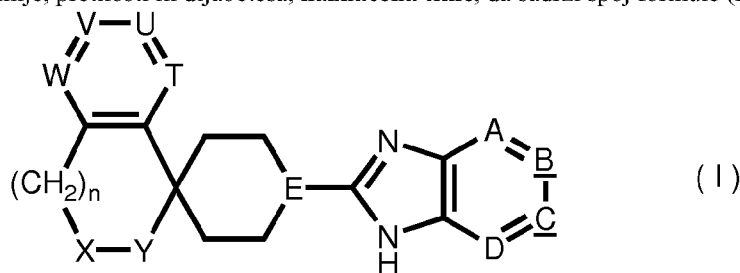
R<sup>6</sup> i R<sup>7</sup> su neovisno vodik, hidroksi, niži alkil, aralkil ili aril;

T, U, V i W su neovisno metin ili dušik, navedeni metin je opcionalno supstituiran supstutuentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, niži alkil, halogen-niži alkil, hidroksi, niži alkoksi i halogen-niži alkoksi, i najmanje dvoje od T, U, V i W su navedene metin skupine;

X je -N(SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>)-, -N(COR<sup>5</sup>)- ili -CO-;

Y je -C(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>)-, -O- ili -N(R<sup>8</sup>)-, uz iznimku da je isključen spoj (I) kada E je dušik, n je 0, X je -CO- i Y je -O-), ili pripadnu sol, ester ili N-oksid derivat kao aktivni sastojak.

30. Tvar za tretiranje bulimije, pretilosti ili dijabetesa, **naznačena time**, da sadrži spoj formule (I):



(gdje A, B, C i D su neovisno metin ili dušik, navedeni metin je opcionalno supstituiran supstutuentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, cijano, niži alkil, halogen-niži alkil, hidroksi, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, niži alkoksikarbonil, niži alkilsulfonyl, niži alkilsulfonyloksi, -N(R<sup>1</sup>)R<sup>2</sup> i -Q<sup>1</sup>-Ar<sup>1</sup>, i najmanje jedan od A, B, C i D je navedena metin skupina;

Ar<sup>1</sup> je aril ili heteroaril, bilo koji je opcionalno supstituiran supstutuentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, nitro, hidroksi, niži alkil, halogen-niži alkil, hidroksi-niži alkil, ciklo-niži alkil, niži alkenil, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, niži alkiltio, niži alkilsulfonyl, karboksil, niži alkanoil, niži alkoksikarbonil, niži alkanoilamino i -Q<sup>2</sup>-Ar<sup>2</sup>;

Ar<sup>2</sup> je aril ili heteroaril, bilo koji je opcionalno supstituiran supstutuentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, cijano, niži alkil, halogen-niži alkil, hidroksi-niži alkil, hidroksi, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, niži alkilamino, di-niži alkilamino, niži alkanoil i aril;

E je dušik, metin ili metin supstituiran hidroksi skupinom;

n je 0 ili 1;

Q<sup>1</sup> i Q<sup>2</sup> su neovisno jednostruka veza, kisik, karbonil ili -N(R<sup>3</sup>)-;

R<sup>1</sup> i R<sup>2</sup> su neovisno vodik ili niži alkil, ili R<sup>1</sup> i R<sup>2</sup>, uzeti zajedno, tvore niži alkilen na koji može biti promijenjen kisikom, sumporom ili imino;

R<sup>3</sup> je vodik ili niži alkil;

R<sup>4</sup> je niži alkil, aralkil ili aril;

R<sup>5</sup> i R<sup>8</sup> su neovisno vodik, niži alkil, aralkil ili aril;

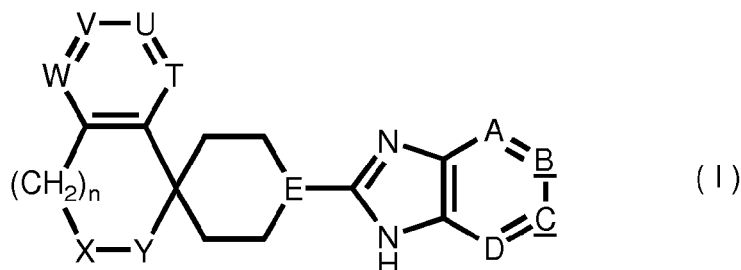
R<sup>6</sup> i R<sup>7</sup> su neovisno vodik, hidroksi, niži alkil, aralkil ili aril;

T, U, V i W su neovisno metin ili dušik, navedeni metin je opcionalno supstituiran supstutuentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, niži alkil, halogen-niži alkil, hidroksi, niži alkoksi i halogen-niži alkoksi, i najmanje dvoje od T, U, V i W su navedene metin skupine;

X je -N(SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>)-, -N(COR<sup>5</sup>)- ili -CO-;

Y je -C(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>)-, -O- ili -N(R<sup>8</sup>)-, uz iznimku da je isključen spoj (I) kada E je dušik, n je 0, X je -CO- i Y je -O-), ili pripadnu sol, ester ili N-oksid derivat kao aktivni sastojak.

31. Postupak tretiranja bulimije, pretilosti ili dijabetesa, **naznačen time**, da uključuje primjenu na pacijenta koji treba takav tretman terapeutski učinkovitu količinu spoja formule (I):



(gdje A, B, C i D su neovisno metin ili dušik, navedeni metin je opcionalno supstituiran supstituentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, cijano, niži alkil, halogen-niži alkil, hidroksi, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, niži alkoksikarbonil, niži alkilsulfonil, niži alkilsulfoniloksi,  $-N(R^1)R^2$  i  $-Q^1-Ar^1$ , i najmanje jedan od A, B, C i D je navedena metin skupina;

$Ar^1$  je aril ili heteroaril, bilo koji je opcionalno supstituiran supstituentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, nitro, hidroksi, niži alkil, halogen-niži alkil, hidroksi-niži alkil, ciklo-niži alkil, niži alkenil, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, niži alkiltio, niži alkilsulfonil, karboksil, niži alkanoil, niži alkoksikarbonil, niži alkanoilamino i  $-Q^2-Ar^2$ ;

$Ar^2$  je aril ili heteroaril, bilo koji je opcionalno supstituiran supstituentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, cijano, niži alkil, halogen-niži alkil, hidroksi-niži alkil, hidroksi, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, niži alkilamino, di-niži alkilamino, niži alkanoil i aril;

E je dušik, metin ili metin supstituiran hidroksi skupinom;  
n je 0 ili 1;

$Q^1$  i  $Q^2$  su neovisno jednostruka veza, kisik, karbonil ili  $-N(R^3)-$ ;

$R^1$  i  $R^2$  su neovisno vodik ili niži alkil, ili  $R^1$  i  $R^2$ , uzeti zajedno, tvore niži alkilen na koji može biti promijenjen kisikom, sumporom ili imino;

$R^3$  je vodik ili niži alkil;

$R^4$  je niži alkil, aralkil ili aril;

$R^5$  i  $R^8$  su neovisno vodik, niži alkil, aralkil ili aril;

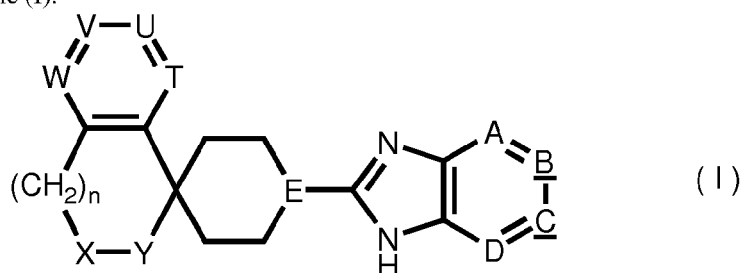
$R^6$  i  $R^7$  su neovisno vodik, hidroksi, niži alkil, aralkil ili aril;

T, U, V i W su neovisno metin ili dušik, navedeni metin je opcionalno supstituiran supstituentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, niži alkil, halogen-niži alkil, hidroksi, niži alkoksi i halogen-niži alkoksi, i najmanje dvoje od T, U, V i W su navedene metin skupine;

X je  $-N(SO_2R^4)-$ ,  $-N(COR^5)-$  ili  $-CO-$ ;

Y je  $-C(R^6)(R^7)-$ ,  $-O-$  ili  $-N(R^8)-$ , uz iznimku da je isključen spoj (I) kada E je dušik, n je 0, X je  $-CO-$  i Y je  $-O-$ , ili pripadne soli, estera ili N-oksida derivata.

32. Upotreba spoja formule (I):



(gdje A, B, C i D su neovisno metin ili dušik, navedeni metin je opcionalno supstituiran supstituentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, cijano, niži alkil, halogen-niži alkil, hidroksi, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, niži alkoksikarbonil, niži alkilsulfonil, niži alkilsulfoniloksi,  $-N(R^1)R^2$  i  $-Q^1-Ar^1$ , i najmanje jedan od A, B, C i D je navedena metin skupina;

$Ar^1$  je aril ili heteroaril, bilo koji je opcionalno supstituiran supstituentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, nitro, hidroksi, niži alkil, halogen-niži alkil, hidroksi-niži alkil, ciklo-niži alkil, niži alkenil, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, niži alkiltio, niži alkilsulfonil, karboksil, niži alkanoil, niži alkoksikarbonil, niži alkanoilamino i  $-Q^2-Ar^2$ ;

$Ar^2$  je aril ili heteroaril, bilo koji je opcionalno supstituiran supstituentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, cijano, niži alkil, halogen-niži alkil, hidroksi-niži alkil, hidroksi, niži alkoksi, halogen-niži alkoksi, niži alkilamino, di-niži alkilamino, niži alkanoil i aril;

E je dušik, metin ili metin supstituiran hidroksi skupinom;  
n je 0 ili 1;

$Q^1$  i  $Q^2$  su neovisno jednostruka veza, kisik, karbonil ili  $-N(R^3)-$ ;

$R^1$  i  $R^2$  su neovisno vodik ili niži alkil, ili  $R^1$  i  $R^2$ , uzeti zajedno, tvore niži alkilen na koji može biti promijenjen kisikom, sumporom ili imino;

R<sup>3</sup> je vodik ili niži alkil;

R<sup>4</sup> je niži alkil, aralkil ili aril;

R<sup>5</sup> i R<sup>8</sup> su neovisno vodik, niži alkil, aralkil ili aril;

R<sup>6</sup> i R<sup>7</sup> su neovisno vodik, hidroksi, niži alkil, aralkil ili aril;

5 T, U, V i W su neovisno metin ili dušik, navedeni metin je opcionalno supstituiran supstutientom odabranim iz skupine koja sadrži halogen, niži alkil, halogen-niži alkil, hidroksi, niži alkoksi i halogen-niži alkoksi, i najmanje dvoje od T, U, V i W su navedene metin skupine;

X je -N(SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>)-, -N(COR<sup>5</sup>)- ili -CO-;

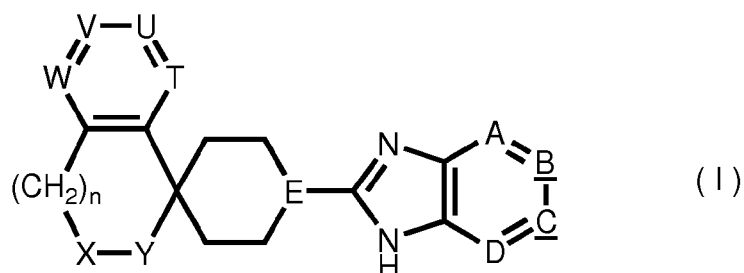
10 Y je -C(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>)-, -O- ili -N(R<sup>8</sup>)-, uz iznimku da je isključen spoj (I) kada E je dušik, n je 0, X je -CO- i Y je -O-), ili pripadne soli, estera ili N-oksida derivata,

**naznačena time**, da se koristi za proizvodnju lijekova za tretiranje bulimije, pretilosti ili dijabetesa.

## SAŽETAK

15

Spoj formule (I):



(gdje A, B, C i D su neovisno dušik ili opcionalno supstituiran metin; E je dušik, metin ili metin supstituiran hidroksi skupinom; n je 0 ili 1; T, U, V i W su neovisno dušik ili opcionalno supstituiran metin; X je -N(SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>)-, -N(COR<sup>5</sup>)- ili -CO-; Y je -C(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>)-, -O- ili -N(R<sup>8</sup>)-, uz iznimku da je isključen spoj (I) kada E je dušik, n je 0, X je -CO-, i Y je -O-) je koristan kao tvar za tretiranje različitih bolesti vezanih uz NPY, na primjer kardiovaskularnih poremećaja kao angina, akutno ili kongestivno zatajenje srca, infarkt miokarda, hipertenzija, nefropatija, poremećaj elektrolita, vazospazam, arterioskleroza, itd., poremećaja centralnog živčanog sustava kao bulimija, depresija, nemir, napadaj, epilepsija, demencija, bol, alkoholizam, odvikavanje od droge, poremećaji cirkadijanog ritma, shizofrenija, gubitak pamćenja, poremećaji u spavanju, gubitak kognicije, itd., bolesti metabolizma kao pretilost, dijabetes, hormonski poremećaj, hiperkolesterolemija, hiperlipidemija, giht, masna jetra, itd., poremećaja genitalnih ili reproduktivnih organa kao neplodnost, prerani porod, seksualna disfunkcija, itd., gastrointestinalnih poremećaja, poremećaja dišnih puteva, upalnih bolesti ili glaukoma, i slično, također na primjer, ateroskleroze, hipogonadizma, hiperandrogenizma, sindroma policističnih jajnika, hirsutizma, poremećaja gastrointestinalnog motiliteta, gastroezofagealnog refluksa povezanog s pretilosti, hipoventilacije kod pretilosti (Pickwickov sindrom), apnee u spavanju, upale, sistemskog vaskulitisa, osteoartritisa, otpornosti na inzulin, bronhokonstrikcije, sklonosti alkoholu, metaboličkog sindroma, Alzheimerove bolesti, hipertrofije srca, hipertrofije lijevog ventrikula, hipertrigliceridemije, niskog HDL kolesterola, kardiovaskularnih poremećaja kao koronarna bolest srca (CHD), cerebrovaskularne bolesti, udara, periferne vaskularne bolesti, iznenadne smrti, bolesti žuči, raka (grudi, endometrija, debelog crijeva), gubitka daha, hiperuricemije, gubitka plodnosti, boli u donjem dijelu leđa, i povećanog rizika od anestezije.

20

25

30

35