



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20041209 A2

HR P20041209 A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.⁷: C 07 H 19/167
A 61 K 31/70

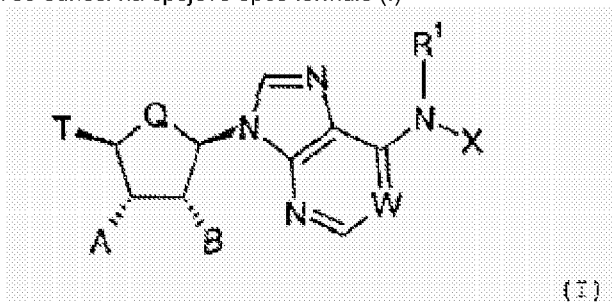
(21) Broj prijave u HR: P20041209A
(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 24.12.2004.
(43) Datum objave prijave patenta u HR: 31.08.2005.
(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP03/006749
Datum podnošenja međunarodne prijave: 26.06.2003.
(87) Broj međunarodne objave: WO 04/003002
Datum međunarodne objave: 08.01.2004.

(31) Broj prve prijave: 02014324.4 (32) Datum podnošenja prve prijave: 27.06.2002. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: EP

(71) Podnositelj prijave: Aventis Pharma Deutschland GmbH, Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt, DE
(72) Izumitelji: Antony Bigot, 8 rue Jean Rostand, 91300 Massy, FR
Siegfried Stengelin, Sachsenring 27, 65817 Eppstein, DE
Gerhard Jaehne, Seebachstrasse 22, 65929 Frankfurt, DE
Andreas Herling, Am Walberstück 5, 65520 Bad Camberg, DE
Günter Müller, Im Haindell 1b, 65843 Sulzbach, DE
Franz Jakob Hock, Altstadt 19, 64807 Dieburg, DE
Michael R. Myers, 11227 Windemere Boulevard, Fishers, 46038 IN, US
(74) Punomoćnik: CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.d., ZAGREB, HR

(54) Naziv izuma: PRIMJENA NOVIH ANALOGA ADENOZINA U FARMACEUTSKIM PRIPRAVCIMA

(57) Sažetak: Prikazani izum se odnosi na spojeve opće formule (I)

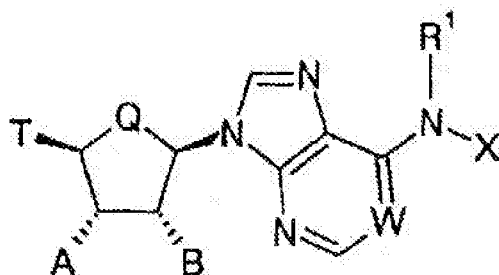


u kojoj R¹, A, B, Q, T, W i X imaju značenja navedena u opisu izuma. Navedeni su spojevi se koriste u proizvodnji lijeka za liječenje inzulinske rezistencije, tipa 2 dijabetesa, metaboličkog sindroma, poremećaja lipida ili kardiovaskularne bolesti ili za postizanje anti-lipolitičkog učinka.

HR P20041209 A2

OPIS IZUMA

Prikazani se izum odnosi na spojeve podrijetlom iz adenzina i njegovih derivata prikazanih općom formulom (I), a definicije R¹, A, B, Q, T, W i X su navedene u tekstu kao što slijedi i njihovu primjenu u farmaceutskim sredstvima.



(I)

Izum se nadalje odnosi na međuprodukte spojeva prikazanih općom formulom (III), u skladu sa specifikacijom.

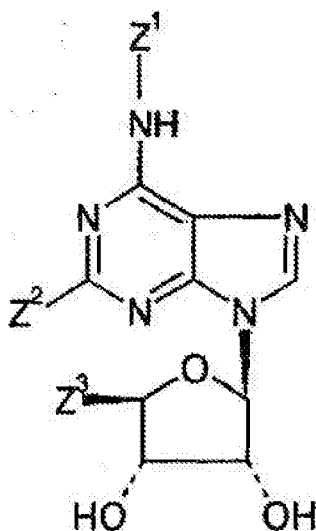
Fiziološko i farmakološko djelovanje adenzina i njegovih analoga posredovano je specifičnim receptorima lokaliziranim na staničnim površinama. Identificirane su četiri podvrste adenzinskih receptora, označeni kao A₁, A_{2A}, A_{2B} i A₃ receptori. Sintetizirano je nekoliko potentnih metabolički stabilnih analoga adenzina različitog stupnja selektivnosti za pojedine podvrste receptora.

Postoji velik broj adenzinskih analoga različitog fiziološkog i farmakološkog djelovanja uključujući promjene funkcije kardiovaskularnih, bubrežnih i masnih stanica.

Na primjer, derivati adenzina antihipertenzivnog, kardioprotektivnog, anti-ishemijskog i antilipolitičkog djelovanja, poznati su iz US-A 5,561,134, WO 98/01426 i WO 00/23447. Navedeni adenzinski derivati ne sadrže supstituente sa halogenom, a vezani su na tetrahidrofuranske ili ciklopentanske fragmente, za razliku od spojeva prikazanog izuma.

Derivati adenzina sadrže supstituente halogena koji su vezani na tetrahidrofuranske fragmente prikazane općom formulom (II), a prikazani su WO 99/24449 i WO 99/24450.

Prikazani se spojevi mogu koristiti, na primjer, kao inhibitori lipolize, kardioprotektivi ili se mogu primijeniti u liječenju dijabetesa.



(II)

Ako drugačije nije navedeno, supstituenti gore prikazane formule su definirani za WO 99/24449 i WO 99/24450 kao što slijedi:

Pored tri daljnje alternative (4-6) koje nisu ovdje specificirane, Z¹ predstavlja grupu odabranu iz skupine koja sadrži (1) -(alk)_n-(C₃₋₇) cikloalkil, uključujući premošteni cikloalkil, a navedena je cikloalkilna skupina po izboru supstituirana s jednim ili više supstituenata odabranih između OH, halogena, - (C₁₋₃) alkoksi, u kojem alk predstavlja C₁₋₃alkilen, a n predstavlja O ili 1.

(2) alifatsku heterocikličku skupinu sa 4 do 6 članim prstenovima koji sadrže najmanje jedan heteroatom odabran između 0, N ili S, po izboru supstituiran s jednim ili više supstituenata odabrana iz skupine koja sadrži $-(C_{1-3})$ alkil, $-CO_2-(C_{1-4})$ alkil, $-CO(C_{1-3})$ alkil, $-S(=O)_n-(C_{1-3})$ alkil, $-CONR^aR^b$ (u kojem R^a i R^b nezavisno predstavljaju H ili C_{1-3} alkil) ili $=O$; gdje je a atom sumpora u heterocikličkom prstenu, a navedeni je sumpor po izboru supstituiran sa $(=O)_n$, u kojem n predstavlja 1 ili 2.

(3) ravni ili razgranati C_{1-12} alkil, po izboru uključujući jednu ili više O, $S(-O)_n$ (gdje n predstavlja O, 1 ili 2) ili N skupina supstituiranih alkilnim lancem, a navedeni alkil je po izboru supstituiran s jednom ili više slijedećih skupina, fenilom, halogenom, hidroksi ili NR^aR^b gdje R^a i R^b predstavljaju C_{1-3} alkil ili vodik.

Z^2 predstavlja C_{1-3} -alkil, halogen ili vodik;

Z^3 predstavlja fluoriranu alkilnu skupinu ravnog ili razgranatog lanca od 1 do 6 atoma ugljika (u slučaju WO 99/24449) ili fluoriranu alkilnu skupinu vezanu na fragment furana putem $-OCH_2$ -veze (u slučaju WO 99/24450);

Obzirom na definicije Z^1 do Z^3 , navedeno je u WO 99/24449 i WO 99/24450 da:

Prikladno, Z^1 može predstavljati $(alk)_n-C_{3-6}$ -cikloalkil u kojem n predstavlja O ili 1, a navedeni cikloalkil je supstituiran najmanje jednim supstituentom odabranim između halogena, osobito fluora i OH ili nije supstituiran. Prikladno n predstavlja nulu. Prikladnije, cikloalkilna skupina je monosupstituirana sa OH ili fluorom, a prikladnije cikloalkilni prsten se sastoji od 5 članova.

Na drugi način, Z^1 može predstavljati supstituiranu ili nesupstituiranu alifatsku heterocikličku skupinu, a supstituent je odabran iz skupine koja sadrži $-CO_2-(C_{1-4})$ alkil, $-CO(C_{1-3})$ alkil, $-S(=O)_n-(C_{1-3})$ alkil, $CONR^aR^b$, a kada postoji heteroatom S u prstenu, heteroatom može po izboru biti supstituiran sa $(=O)_n$ u kojem n predstavlja 1 ili 2. Prikladnije je heterociklički prsten nesupstituiran ili supstituenti predstavljaju $-CO_2-(C_{1-4})$ alkil ili u slučaju kada je heteroatom S, supstituent $(=O)_n$ je vezan heterociklički atom sumpora. Prikladnije u slučaju WO 99/24450, kada se heteroatom sumpora nalazi u prstenu, S nije supstituiran.

Prikladno, alifatske heterocikličke skupine nisu supstituirane ili kada supstituent predstavlja $-CO_2-(C_{1-4})$ alkil, heteroatom je N, a supstituent je izravno vezan na navedeni atom dušika prstena.

Prikladno je heterociklički prsten šesteročlani, a prikladnije sadrži samo jedan O, N ili S heteroatom.

Na drugi način, Z^1 može predstavljati ravni ili razgranati alkilni lanac s 1 do 6 atoma ugljika (WO 99/24449) ili 1 do 5 atoma ugljika (WO 99/24450), po izboru s najmanje jednim $S(=O)_n$ i/ili N supstituentom u lancu, a kada je $S(=O)_n$ u lancu, prikladno n predstavlja 1 ili 2. Alkilna skupina može prikladno biti nesupstituirana ili supstituirana najmanje jednom OH skupinom.

Z^2 prikladno predstavlja vodik, metil ili halogen, prikladnije vodik, klor ili (samo u WO 99/24450) metil.

Z^3 prikladno predstavlja C_{1-3} fluoroalkilnu skupinu, osobito fluorometil ili (samo u WO 99/24449) fluoroetilnu skupinu, prikladnije $F_2C(Me)-$, FCH_2- (WO 99/24449) ili F_3C- (WO 99/24450).

Primjeri iz WO 99/24449 su 5'-deoksi-5'-fluoro-N-(2S-hidroksi-ciklopent-(S)-il)-adenozin i 5'-deoksi-5'-fluoro-N-(2,2-dimetil-propil)-adenozin, a primjeri iz WO 99/24450 su slijedeći, N-(2-piridin-4-il-etil)-5'-O-trifluorometil-adenozin, N-(2S-fluoro-ciklopent-(S)-il)-5'-O-trifluorometil-adenozin, N-terc-butil-5'-O-trifluorometil-adenozin, N-(2S-hidroksi-ciklopent-(S)-il)-5'-O-trifluorometil-adenozin, N-(rel-2,3-dihidroksi-propil)-5'-O-trifluorometil-adenozin, N-ciklopentil-5'-O-(2,2,2-trifluoro-etil)adenozin i N-(2R-hidroksi-ciklopent-(R)-il)-5'-O-(2,2,2-trifluoro-etil)-adenozin.

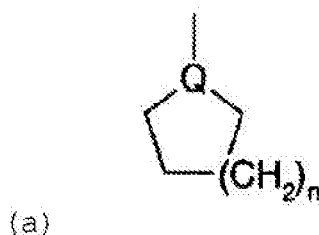
Spojevi izričito otkriveni u WO 99/24449 ili WO 99/24450 kao takvi nisu predmet prikazanog izuma.

WO 95/07921 prikazuje derivate adenzina prikazane općom formulom (II) u kojoj Z^2 predstavlja halogen, amino, perhalometil, cijano, C_{1-6} -alkoksi, C_{1-6} -alkiltio ili C_{1-6} -alkilamino. Navedeni se spojevi mogu koristiti u liječenju lakših bolesti središnjeg živčanog sustava.

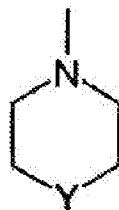
WO 97/33591 otkriva primjenu derivata adenzina prikazanih općom formulom (II) u liječenju bolesti čovjeka povezanih sa citokinima uključujući autoimune bolesti, upalu, artritis, tip I ili II dijabetesa, multiplu sklerozu, moždani udar, osteoporozu, septički šok ili komplikacije menstruacije.

U skladu sa WO 97/33591, spojevi opće formule (II) slijedećih su definicija:

Z^1 je odabran iz skupine koja sadrži



u kojoj Q predstavlja atom dušika ili ugljika, n je 1 do 3, a skupina (a) može biti po izboru supstituirana sa jednom ili dvije C_{1-6} -alkilne skupine, C_{2-6} -alkenilnom, C_{2-6} -alkinilnom, fenoksi, fenilsulfonilnom, feniltio, hidroksi, fenilnom, $C_{1-\beta}$ -alkoksi ili C_{1-6} -alkoksi, C_{1-6} -alkilnom ili feniltioalkilnom skupinom ili



u kojoj Y predstavlja O, S ili NZ^4 , gdje Z^4 predstavlja H, C_{1-6} -alkil ili fenil, a gdje skupina (b) može biti po izboru supstituirana sa C_{1-6} -alkilnom skupinom, C_{2-6} -alkenilnom, C_{2-6} -alkinilnom, fenoksi, fenilnom, C_{1-6} -alkoksi ili C_{1-6} -alkoksi- C_{1-6} -alkilnom skupinom ili

Z^1 predstavlja $-NR^2R^3$ ili $-YR^4$,

u kojem Y predstavlja kisik;

R^2 predstavlja C_{1-6} -alkil;

R^3 je fenil ili C_{1-6} -alkil koji može biti supstituiran fenilom ili fenoksi;

R^4 predstavlja ravni lanac C_{1-6} -alkil, razgranati C_{3-8} -alkil, C_{2-8} -alkenil ili C_{3-8} -cikloalkil koji mogu biti supstituirani fenilom ili fenoksi, a koji mogu biti dalje supstituirani s nitro, halogenom ili aminom;

Z^2 predstavlja vodik, halogen, amino, perhalometil, cijano, C_{1-6} -alkil, C_{1-6} -alkoksi, C_{1-6} -alkiltio, C_{1-6} -alkilamino ili fenil;

Z^3 predstavlja hidroksimetil, metil, klorometil, bromometil, fluorometil, cijanometil, aminometil, vinil, metiltiometil ili metoksimetil.

Prikladno, Z^1 predstavlja $-OR^4$, u kojem R^4 predstavlja ravni lanac C_{1-6} -alkila, razgranati C_{3-8} -alkenil ili C_{3-8} -cikloalkil, a koji mogu biti supstituirani fenilom ili fenoksi koji nadalje mogu biti supstituirani s nitro, halogenom ili aminom.

Spojevi opće formule (I) prikazanog izuma nisu posebno prikazani u WO 97/33591. Spojevi izričito prikazani u WO 97/33591 kao takvi nisu predmet prikazanog izuma.

Patofiziologija inzulinske rezistencije i tipa 2 dijabetesa:

Inzulinska rezistencija, definirana kao stanje smanjenog odgovora na normalne, cirkulirajuće koncentracije inzulina u krvi, karakteristika je dijabetesa tipa 2, a dovodi do patoloških promjena u mišićima, masnom tkivu i jetri. Inzulinska rezistencija prethodi nastanku dijabetesa tipa 2, a nastaje kada postoje dodatni poremećaji na razini beta stanica pankreasa. Sve dok se periferna inzulinska rezistencija može kompenzirati povećanom proizvodnjom inzulina, homeostaza glukoze je održana. Čak i u odsustvu tipa 2 dijabetesa, inzulinska rezistencija je glavna karakteristika drugih stanja ljudskog organizma. Poremećeno djelovanje inzulina zajedno s hiperinzulinemijom dovodi do brojnih abnormalnosti u organizmu, uključujući povišenu koncentraciju triglicerida u krvi, niske razine HDL (lipoproteini visoke gustoće), pojačano izlučivanje VLDL (lipoproteini vrlo niske gustoće), poremećaje koagulacije, povećanje otpora u krvnim žilama, promjene koncentracije steroidnih hormona, smanjenje perifernog krvnog protoka i dobivanje na težini. Zbog toga je inzulinska rezistencija često povezana sa centralnim tipom debljine, hipertenzijom, sindromom policističkih jajnika, dislipidemijom i aterosklerozom (JCI 106, 163-164, 2000).

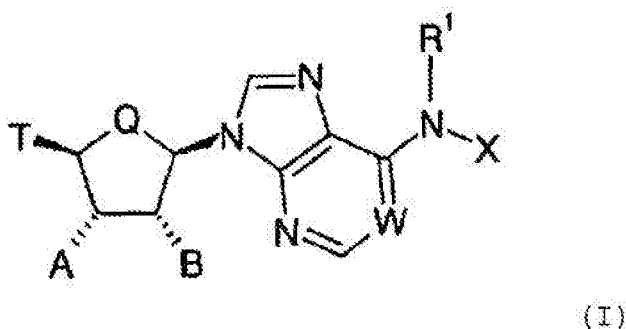
Inzulinska rezistencija je karakterizirana pojačanom lipolizom u masnom tkivu, što dovodi do povišenja razina slobodnih masnih kiselina u krvi, a koje smanjuju utrošak glukoze u mišićima, a povećava i dotok masnih kiselina u jetru sa posljedičnom povećanom proizvodnjom VLDL i poremećaja izlučivanja inzulina iz beta stanica pankreasa. U jetri, zbog povećane proizvodnje glukoze i pojačanog izlučivanja VLDL dolazi do razvoja hiperglikemije i hipertigliceridemije, odnosno u mišićima smanjenom potrošnjom glukoze dolazi do hiperglikemije.

Inhibicija periferne lipolize agonistima adenozienskog A1 receptora smanjuje koncentraciju slobodnih masnih kiselina u plazmi (primarni farmakološki učinak). Smanjena koncentracija slobodnih masnih kiselina u mišiću povećava trošenje glukoze i snižava proizvodnju VLDL u jetri što utječe na smanjenje koncentracije triglicerida u plazmi (sekundarni farmakološki učinak).

Zbog toga postoji velika potreba za spojevima koji bi se primjenjivali u liječenju inzulinske rezistencije i tipa 2 dijabetesa. Cilj prikazanog izuma je predstaviti spojeve navedenih karakteristika.

Cilj je ostvaren otkrićem razreda metabolički stabilnih analoga adenoзина i njihovih derivata, a koji posjeduju neočekivano prikladna farmakološka svojstva, tj. predstavljaju antilipolitička sredstva jedinstvenog terapijskog profila, specifičnog za masne stanice, a bez izravnog pozitivnog kronotropnog učinka na srce. Zbog specifičnog antilipolitičkog djelovanja spojeva i na taj način ostvarenog smanjenja koncentracije lipida u plazmi (npr. slobodnih masnih kiselina i triglicerida), spojevi snižavaju i kardiovaskularne i metaboličke faktore rizika, a mogu se koristiti i u liječenju kardiovaskularnih bolesti.

Dakle, izum se odnosi na analoge adenoзина prikazane općom formulom (I)



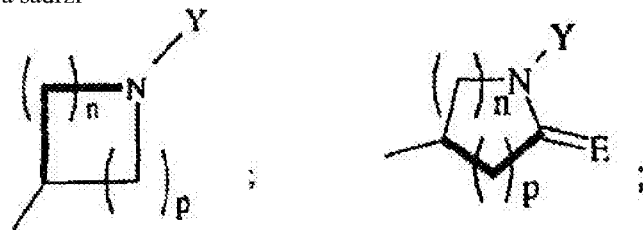
u kojoj:

W predstavlja N, N → O ili CH;

Q je CH₂ ili O;

R' je odabran iz skupine koja sadrži vodik, C₁-C₁₀-alkil, alil, 2-metilalil, 2-butenil i C₁-C₁₀-cikloalkil;

X je odabran iz skupine koja sadrži



u kojoj n i p nezavisno predstavljaju 0, 1, 2 ili 3, pod uvjetom da n+p iznosi najmanje 1;

i nesupstituirani ili barem monosupstituirani C₁-C₁₀-alkilen-Y, C₁-C₁₀-alkenilen-Y, C₃-C₁₀-cikloalkilen-Y i C₃-C₁₀-cikloalkenilen-Y, supstituenti kojih su odabrani iz skupine koja sadrži halogene, pseudohalogene, CF₃, C₁-C₆-alkil i C₁-C₆-alkoksi;

E predstavlja O ili S;

Y je odabran iz skupine koja sadrži vodik; i nesupstituirani ili barem monosupstituirani C₁-C₁₀-alkil, aril, heterociklil, aril-(C₁-C₁₀-alkilen) - i heterociklil-(C₁-C₁₀-alkilen), supstituenti kojih su odabrani iz skupine koja sadrži halogene, pseudohalogene, C₁-C₆-alkil, C₂-C₆-alkenil, C₂-C₆-alkinil, aril, heterociklil, C₁-C₆-alkoksi, NH₂, (C₁-C₆-alkil)amino, di(C₁-C₆-alkil)amino, C₁-C₆-alkoksi-(C₁-C₆-alkilen)-, nitro, karboksi, karbalkoksi, karboksi-(C₁-C₆-alkilen)-, karbalkoksi-(C₁-C₆-alkilen)-, hidroksi, hidroksi-(C₁-C₆-alkilen)-, merkpto, (C₁-C₆-alkil)tio, merkpto-(C₁-C₆-alkilen)-, C₁-C₆-alkil supstituiran s najmanje jednim halogenom, (C₁-C₆-alkil)sulfonil-, aminosulfonil-, (C₁-C₆-alkil)aminosulfonil-, (C₁-C₆-alkil)sulfonilamino-, (C₁-C₆-alkil) -sulfonil- (C₁-C₆-alkilen) amino-, HO₃S- (C₁-C₆-alkilen) -, karbamoil-(C₁-C₆-alkilen)-, (C₁-C₆-alkil) -karbamoil, (C₁-C₆-alkil)-C(O)O-, (C₁-C₆-alkil)-CO-, -SO₃H i karbamoil;

T predstavlja ostatak odabran iz skupine koja sadrži C₁-C₁₀-alkil, C₁-C₁₀-cikloalkil, aril-(C₁-C₁₀-alkilen)- i heterociklil-(C₁-C₁₀-alkil), čiji su ostaci monosupstituirani halogenom ili OR₂, a mogu biti i po izboru supstituirani s najmanje jednim ili više supstituenata odabrana između halogena, pseudohalogena, merkpto, NH₂, nitro, hidroksi, nesupstituirani

ili monosupstituirani C_1 - C_6 -alkilom, C_1 - C_6 -alkoksi, (C_1 - C_6 -alkil) amino, (C_1 - C_6 -alkil) tio, arilom i heterociklilom, supstituenti kojih su odabrani iz skupine koja sadrži halogene, pseudohalogene, C_1 - C_3 -alkil, C_1 - C_3 -alkoksi i hidroksi;

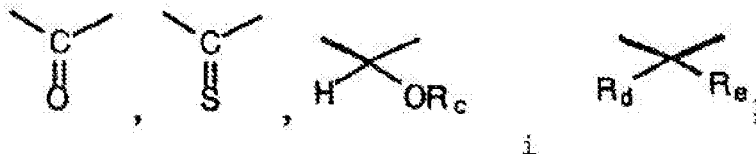
R predstavlja C_1 - C_{10} -alkil supstituiran s najmanje jednim halogenom;

A predstavlja vodik, C_1 - C_{10} -alkil, hidroksi- (C_1 - C_{10} -alkilen) -, C_1 - C_{10} -alkoksi- (C_1 - C_{10} -alkilen)-, ili OR';

B predstavlja vodik, C_1 - C_{10} -alkil, hidroksi- (C_1 - C_{10} -alkilen)-, C_1 - C_{10} -alkoksi- (C_1 - C_{10} -alkilen)-, ili OR'';

R' i R'' su nezavisno odabrani iz skupine koja sadrži vodik, C_1 - C_6 -alkil, aril- (C_1 - C_6 -alkilen)-, (C_1 - C_6 -alkil)-CO, karbalkoksi, aril- (C_1 - C_6 -alkilen)-CO- i aril-O-CO-;

kada A i B predstavljaju OR' ili OR'', odnosno R' ili R'' zajedno tvore supstituent odabran iz skupine koja sadrži



RC predstavlja vodik ili C_1 - C_6 -alkil;

R_d i R_e nezavisno predstavljaju vodik, C_1 - C_{10} -alkil ili zajedno s atomom ugljika na koji su vezani tvore 1,1-cikloalkilnu skupinu;

heterociklil predstavlja 4 do 10 člani mono- ili biciklički heterocikl koji sadrži od jednog do više heteroatoma odabrana iz skupine koja sadrži N, O ili S;

aril predstavlja fenil, indan-1-il, indan-2-il, naft-1-il ili naft-2-il;

ili njihove farmaceutske prihvatljive soli, farmaceutske prihvatljive predlijeke, N-oksid, njihov hidrat ili solvat;

uz uvjet da kada Q predstavlja O, a Y je vodik, X ne predstavlja C_3 - C_6 -cikloalkilen ili C_3 - C_6 -cikloalkilen supstituiran s najmanje jednim halogenom; u slučaju kada Q predstavlja O, a Y je vodik, C_1 - C_{10} -alkil ili C_1 - C_{10} -alkil supstituiran s najmanje jednom hidroksi skupinom, X nije supstituiran C_1 - C_{10} -alkilen; u slučaju kada Q predstavlja O, a Y-X je 2-pirid-4-il-etil, T ne predstavlja CF_3OCH_2 -; u slučaju kada Q predstavlja O, a T je metil monosupstituiran halogenom, Y-X nije nesupstituiran i supstituirani C_1 - C_{10} -alkil, C_1 - C_{10} -alkenil, 2-feniletal ili (C_3 - C_{10} -cikloalkil)metil.

Kao što je prethodno navedeno i ako nije drugačije specificirano, nazivi imaju slijedeća značenja:

Ako su u spojevima formule (I), skupina ili supstituenti, kao što su, na primjer, aril, heteroaril, alkil itd. prisutni nekoliko puta, tada imaju međusobno nezavisno prethodno navedena značenja koja u svakom pojedinom slučaju mogu biti identična ili se međusobno razlikovati. Jedan je primjer di(C_1 - C_6 -alkil)amino skupina u kojoj alkinilni supstituenti mogu biti identični ili različiti.

Alkilni, alkinski, alkenilni, alkenilski i alkinilni ostaci su aciklički, a mogu biti linearni ili razgranati. To se isto odnosi na situaciju kada su dio drugih skupina, na primjer u alkoksi skupinama, alkoksikarbonilnim skupinama ili amino skupinama ili kada su supstituirani.

Primjeri alkinskih skupina su metil, etil, propil, butil, pentil, heksil, heptil, oktil, nonil, decil, n-izomeri navedenih ostataka, izopropil, izobutil, izopentil, sek-butil, terc-butil, neopentil, 3,3-dimetilbutil. Nadalje, ako drugačije nije navedeno, naziv alkil isto tako obuhvaća nesupstituirane alkinske ostatke, kao i alkinske ostatke supstituirane jednim ili više, na primjer jednim, dva, tri ili četiri, identična ili različita ostatka, na primjer arilnim skupinama. U supstituiranim alkinskim ostacima, na primjer arilalkilu, hidroksialkilu kao što je - (C_1 - C_3)-alkil-OH ili alkoksialkilu kao što je - (C_1 - C_3)-alkil-O- (C_1 - C_4)-alkil, supstituenti mogu biti prisutni na bilo kojem očekivanom položaju.

Primjeri alkenilnih i alkinilnih skupina su vinilni ostatak, 1-propenilni ostatak, 2-propenilni ostatak (alilni ostatak), 2-butenilni ostatak, 2-metil-2-propenilni ostatak, 3-metil-2-butenilni ostatak, etinilni ostatak, 2-propinilni ostatak (propargilni ostatak), 2-butenilni ostatak ili 3-butenilni ostatak.

Primjeri alkinskih skupina su metilen, etilen, propilen, butilen, pentilen, heksilen, heptilen, oktilen, nonilen, decilen. Nadalje, ako drugačije nije navedeno, naziv alkenil isto tako obuhvaća nesupstituirane alkinske ostatke kao i

alkilenske ostatke supstituirane s jednim ili više, na primjer, jednim, dva, tri ili četiri, identična ili različita ostatka, na primjer arilnim skupinama, a supstituenti mogu biti prisutni na bilo kojem željenom položaju.

Primjeri cikloalkilnih ostataka koji sadrže najmanje tri atoma ugljika, nazivaju se ciklopropil, ciklobutil, ciklopentil, cikloheksil, cikloheptil ili ciklooktil. Sve cikloalkilne skupine mogu biti supstituirane jednim ili više, identičnih ili različitih (C_1 - C_4)-alkilnih ostataka, osobito metilom. Primjeri supstituiranih cikloalkilnih ostataka su 4-metilcikloheksil, 4-terc-butilcikloheksil ili 2,3-dimetilciklopentil.

Primjeri cikloalkenilnih ostataka su ciklopentenil, cikloheksenil, cikloheptenil i ciklooktenil. Sve cikloalkenilne skupine mogu biti supstituirane jednim ili više identičnih ili različitih (C_1 - C_4)-alkilnih ostataka, osobito metilom.

Ako nije drugačije navedeno, prethodno navedeni fenilni ostaci, naftilni ostaci i indanilni ostaci mogu biti nesupstituirani ili mogu nositi jedan ili više, na primjer jedan, dva, tri ili četiri supstituenta, iz prethodno opisanih definicija, a koji se mogu nalaziti na bilo kojem položaju. Ako su u spojevima formule (I) nitro skupine prisutne kao supstituenti, smatra se prikladnim prisustvo najviše do dvije nitro skupine u molekuli. U monosupstituiranim fenilnim ostacima, supstituent se može nalaziti na 2-položaju, 3-položaju ili 4-položaju, a u disupstituiranim fenilnim ostacima, supstituenti se mogu nalaziti na 2,3-položaju, 2,4-položaju, 2,5-položaju, 2,6-položaju, 3,4-položaju ili 3,5-položaju. U trisupstituiranim fenilnim ostacima, supstituenti se mogu nalaziti na 2,3,4-položaju, 2,3,5-položaju, 2,3,6-položaju, 2,4,5-položaju, 2,4,6-položaju ili 3,4,5-položaju. U četverostruko supstituiranim fenilnim ostacima, supstituenti se mogu nalaziti na 2,3,4,5-položaju, 2,3,4,6-položaju ili 2,3,5,6-položaju. Tolil (=metilfenil) može predstavljati 2-tolil, 3-tolil ili 4-tolil. Naftil može biti 1-naftil ili 2-naftil. U monosupstituiranim 1-naftilnim ostacima, supstituent se može nalaziti na 2-položaju, 3-položaju, 4-položaju, 5-položaju, 6-položaju, 7-položaju ili 8-položaju. U monosupstituiranim 2-naftilnim ostacima na 1-položaju, 3-položaju, 4-položaju, 5-položaju, 6-položaju, 7-položaju ili 8-položaju. U višim supstituiranim naftilnim radikalima, na primjer, 1-naftilnim ili 2-naftilnim radikalima koji sadrže dva ili tri supstituenta, supstituenti se mogu nalaziti na svim mogućim položajima. Indanilni ostaci obuhvaćaju indan-1-il ostatke i indan-2-il ostatke koji mogu biti nesupstituirani ili nositi jedan ili više navedenih supstituenata. U slučaju kada su indanilni ostaci supstituirani, supstituent ili supstituenti se mogu nalaziti na bilo kojem mogućem položaju.

Prethodno navedene definicije monovalentnih ostataka, kao i definicije koje slijede, a odnose se i na sve dvovalentne ostatke kao što su fenilen, naftilen i heteroarilen. Navedeni dvovalentni ostaci se mogu vezati na susjedne skupine putem ugljikova atoma iz prstena. U slučaju fenilenskog ostatka, to se može ostvariti na 1,2-položaju (orto-fenilen), 1,3-položaju (meta-fenilen) ili 1,4-položaju (para-fenilen). U slučaju naftilenskog ostatka slobodne veze se mogu nalaziti na 1,2-položaju (=1,2-naftilen ili 1,2-naftalinedil) ili 1,3-položaju, 1,4-položaju, 1,5-položaju, 1,6-položaju, 1,7-položaju, 1,8-položaju, 2,3-položaju, 2,6-položaju ili 2,7-položaju. U slučaju 5-članih aromatskih prstenova koji sadrže heteroatom kao što je, na primjer, tiofen ili furan, svije slobodne veze se mogu nalaziti na 2,3-položaju, 2,4-položaju, 2,5-položaju ili 3,4-položaju. Dvovalentni ostatak podrijetlom iz piridina može biti 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ili 3,5-piridinedilni ostatak. U slučaju asimetričnih dvovalentnih ostataka, prikazani izum obuhvaća sve položajne izomere, tj. u slučaju 2,3-piridinedilnog ostatka, na primjer, obuhvaća spoj u kojem je jedna susjedna skupina prisutna na 2-položaju, a druga susjedna skupina na 3-položaju, kao i spoj u kojem je jedna susjedna skupina prisutna na 3-položaju, a druga susjedna skupina na 2-položaju.

Ako drugačije nije navedeno, heterociklični ostaci obuhvaćaju heteroarilne ostatke, heteroarilenske ostatke i prstenove nastale iz dvije skupine vezane preko dušika, a potječu iz heterocikla koji sadrže jedan, dva, tri ili četiri identična ili različita heteroatoma. Ako drugačije nije navedeno, heterocikli mogu biti monociklički ili policiklički, na primjer, monociklički, biciklički ili triciklički. Prikladno su monociklički ili biciklički. Prstenovi su prikladno 5-članici, 6-članici ili 7-članici prstenovi. Primjeri monocikličkih i bicikličkih heterocikla iz kojih potječu ostaci prisutni u spojevima formule (I) mogu biti podrijetlom iz pirola, furana, tiofena, imidazola, pirazola, 1,2,3-triazola, 1,2,4-triazola, 1,3-dioksola, 1,3-oksazola (= oksazol), 1,2-oksazola (= izoksazol), 1,3-tiazol (=tiazol), 1,2-tiazola (= izotiazol), tetrazola, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, pirana, tiopirana, 1,4-dioksina, 1,2-oksazina, 1,3-oksazina, 1,4-oksazina, 1,2-tiazina, 1,3-tiazina, 1,4-tiazina, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,4,5-tetrazina, azepina, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, 1,3-oksazepina, 1,3-tiazepina, indola, benzotiofena, benzofurana, benzotiazola, benzimidazola, benzodioksola, kinolina, izokinolina, cinolina, kinoksalina, ftalazina, tienotiofena, morfolinila, 1,8-naftiridina i drugih naftiridina, pteridina ili fenotijazina, a svaki od navedenih spojeva dolazi u zasićenom obliku (perhidro oblik) kao što su piperidin, pirolidin, tetrahidrofuran ili tetrahidropiran ili u djelomično nezasićenom obliku (na primjer u dihidro ili tetrahidro obliku) ili u maksimalno nezasićenom obliku, u slučaju da se nalaze u dobro poznatom i stabilnom obliku. Naziv «aril» i naziv «heteroaril» obuhvaćaju bicikličke ostatke u kojima su oba prstena aromatska, kao i bicikličke ostatke u kojima je samo jedan prsten aromatski. Prikladni heterocikli obuhvaćaju, na primjer, zasićene heterocikle kao što su pirolidin, piperidin, piperazin, morfolin i tiomorfolin. Stupanj zasićenosti heterocikličkih skupina je naznačen u njihovim pojedinačnim definicijama. Nezasićeni heterocikli mogu sadržavati, na primjer, jednu, dvije ili tri dvostruke veze u sustavu prstenova. Aromatski su osobito 5-članici i 6-članici prstenovi.

Supstituenti podrijetlom iz heterocikla mogu se vezati putem bilo kojeg prikladnog atoma ugljika. Ostaci podrijetlom iz dušikovih heterocikla mogu nositi atom vodika ili supstituent na atomu dušika prstena, primjeri kojih su pirol, imidazol, pirolidin, morfolin, piperazin, itd. Navedeni dušikovi heterociklički ostaci se isto tako mogu vezati putem atoma dušika u prstenu, osobito ako je heterociklički ostatak vezan na atom ugljika. Na primjer, tienilni ostatak može biti prisutan kao 2-tienilni ostatak ili 3-tienilni ostatak, a furilni ostatak je prisutan kao 2-furilni ili 3-furilni ostatak, piridilni ostatak postoji kao 2-piridilni, 3-piridilni ili 4-piridilni ostatak, piperidinilni ostatak dolazi u obliku 1-piperidinilnog ostatka (= piperidino ostatak), 2-piperidinilnog, 3-piperidinilnog ili 4-piperidinilnog ostatka, (tio)morfolinilni ostatak dolazi kao 2-(tio)morfolinilni, 3-(tio)morfolinilni ili 4-(tio)morfolinilni ostatak (– tiomorfolino ostatak). Ostatak podrijetlom iz 1,3-tiazola ili imidazola, može biti vezan putem atoma ugljika na 2-položaju, 4-položaju ili 5-položaju.

U slučaju kada su heterocikličke skupine supstituirane, mogu sadržavati jedan ili više, na primjer jedan, dva, tri ili četiri, identična ili različita supstituenta. Supstituenti u heterociklima nalaze se na bilo kojem željenom položaju, na primjer u 2-tienilnom ostatku ili 2-furilnom ostatku, na 3-položaju i/ili na 4-položaju i/ili na 5-položaju, u 3-tienilnom ostatku ili 3-furilnom ostatku na 2-položaju i/ili na 4-položaju i/ili na 5-položaju, u 2-piridilnom ostatku na 3-položaju i/ili 4-položaju i/ili 5-položaju i/ili β -položaju, u 3-piridilnom ostatku na 2-položaju i/ili 4-položaju i/ili 5-položaju i/ili β -položaju, u 4-piridilnom ostatku na 2-položaju i/ili 3-položaju i/ili 5-položaju i/ili β -položaju. Prikladni dušikovi heterocikli isto tako mogu doći u obliku N-oksida ili kvaternih soli koje sadrže suprotni ion podrijetlom iz farmaceutski prihvatljive kiseline. Piridilni ostaci mogu biti, na primjer, piridin-N-oksidi.

Halogen predstavlja fluor, klor, brom ili jod, prikladno fluor ili klor.

Primjeri pseudohalogeni su CN i N₃, prikladan pseudohalogen je CN.

«Alkoksi» označava alkil-O skupinu u kojoj je «alkil» u skladu s prethodno navedenom definicijom. Primjeri su metoksi, etoksi, n-propoksi, i-propoksi i n-butoksi. «Karbalkoksi» označava karboksilni supstituent esterificiran alkoholom formule C_nH_{2n+1}OH, u kojem n označava broj od 1 do 6.

«Predlijek» označava spoj koji se brzo pretvara in vivo u spoj formule (I), na primjer hidrolizom u krvi. «Farmaceutski prihvatljivi predlijek» označava spoj koji je u skladu sa dobrom kliničkom praksom, prikladan za farmaceutsku primjenu, ne izaziva toksične nuspojave, iritaciju, alergijske reakcije i slično, a učinkovito djeluje u indikaciji u kojoj se primjenjuje, uključujući, gdje je moguće, farmaceutski prihvatljivi ester kao i «zwitter» ionski oblik, peptidnih spojeva izuma. Farmaceutski prihvatljivi predlijekovi izuma, opisani su u A.C.S. Symposium Series i u Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, od kojih su oba obuhvaćena referencama.

«Solvat» označava fizičku vezu spoja izuma s jednom ili više molekula solventa. Fizička povezanost uključuje različite stupnjeve inonskih i kovalentnih veza, uključujući vodikovu vezu. U određenim slučajevima, solvat se može izolirati, na primjer kada je jedna ili više molekula solvenata inkorporirana u kristalnu rešetku kristalne krute tvari. «Solvat» obuhvaća fazu otopine i netopljive solvate. Primjeri solvata su etanolati, metanolati i slično. «Hidrat» je solvat u kojem je molekula solventa H₂O.

Spojevi Formule I sadrže kiralne (asimetrične) centre. Izum obuhvaća pojedinačne stereoizomere u obliku enantiomera i diastereoizomera i smjese stereoizomera. Pojedinačni izomeri su pripremljeni ili izolirani dobro poznatim postupcima iz struke ili postupcima opisanim u prikazanom izumu.

Spojevi prikazanog izuma se mogu koristiti u obliku slobodne baze, u obliku kiselinske adicijske soli ili hidrata. Svi navedeni oblici pripadaju doseg izuma. Kiselinske adicijske soli su prikladniji oblik za primjenu. U praksi, primjena oblika soli automatski određuje i količinu korištene baze. Kiseline koje se koriste u pripremljanju kiselinskih adicijskih soli prikladno su one koje proizvode, u kombinaciji sa slobodnom bazom, farmaceutski prihvatljive soli, odnosno, soli čiji anioni nisu toksični za bolesnika u farmaceutskim dozama za soli, tako da povoljni antilipolitički učinci dobiveni djelovanjem slobodne baze nisu narušeni nuspojavama od strane aniona. Premda se farmaceutski prihvatljive soli spojeva izuma smatraju prikladnima, sve kiselinske adicijske soli su korisni izvori slobodnih baza, čak i ako je određena sol, sama po sebi, poželjna samo kao međuprodukt, na primjer, kada se sol stvara samo zbog pročišćavanja i identifikacije, ili kada se koristi kao međuprodukt u pripremljanju farmaceutski prihvatljive soli postupcima izmjenjivanja iona. Farmaceutski prihvatljive soli u doseg izuma su soli podrijetlom iz slijedećih kiselina: mineralne kiseline kao što su klorovodična, sumporna, fosfatna kiselina i sulfonska, organske kiseline kao što su octena kiselina, limunska kiselina, mliječna kiselina, vinska kiselina, malonska kiselina, metansulfonska kiselina, fumarinska kiselina, etansulfonska kiselina, benzensulfonska kiselina, p-toluensulfonska kiselina, cikloheksilsulfonska kiselina, kininska kiselina i slične. Odgovarajuće kiselinske adicijske soli su: hidroklorid, sulfat, fosfat, sulfamat, acetat, citrat, laktat, tartarat, metansulfonat, fumarat, etansulfonat, benzensulfonat, p-toluensulfonat, cikloheksilsulfonat i kinat.

Kiselinske adicijske soli spojeva izuma prikladno se pripremaju bilo otapanjem slobodne baze u vodenoj ili vodenoj-alkoholnoj otopini ili drugim prikladnim solventima koji sadrže odgovarajuću kiselinu i izolacijom soli uparavanjem otopine ili reakcijom slobodne baze i kiseline u organskom solventu kada dolazi do izravnog taloženja soli ili se sol može dobiti koncentriranjem otopine.

U doseg izuma formule I nalazi se skupina spojeva koji se općenito mogu opisati kao N6-supstituirani adenzini; N6-supstituirani karbociklički adenzini (ili, alternativno, dihidroksi[N6-supstituirani-9-adenil]ciklopentani) i njihovi N-oksidi. Isto tako su formulom I obuhvaćeni i derivati spojeva prethodno navedenih skupina u kojima su supstituirane jedna ili obje 2- ili 3-hidroksilne skupine ciklopentanskog prstena, ili u slučaju spojeva koji sadrže ribozu, supstituirane su 2'- ili 3'-hidroksilne skupine riboznog prstena. Opisani derivati mogu sadržavati biološki aktivne kemijske sastojke korisne u liječenju inzulinske rezistencije koji djeluju kao antilipolitička sredstva, ili mogu djelovati kao predlijekovi biološki aktivnih spojeva iz kojih nastaju u fiziološkim uvjetima.

Prikladni spojevi formule (I) su spojevi u kojima jedan ili više ostataka ima prethodno navedena značenja, a predmet izuma su i sve kombinacije prikladnih prethodno definiranih supstituenata. Obzirom na sve prikladne spojeve formule (I), prikazani izum isto tako obuhvaća njihove farmaceutski prihvatljive soli, farmaceutski prihvatljive predlijekove, njihove N-oksidi, hidrate ili njihove solvate.

U prikladnim ostvarenjima prikazanog izuma, supstituenti R^1 , A, B, Q, T, W, X i Y formule (I) međusobno nezavisno imaju slijedeća značenja. Tako jedan ili više supstituenata R^1 , A, B, Q, T, W, X i Y mogu imati prikladno značenje, prikladnije značenje, još prikladnije značenje, značajno prikladnije značenje i/ili najprikladnije značenje kao što slijedi.

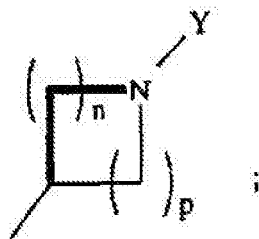
W prikladno predstavlja N;

Q prikladno predstavlja CH_2 ;

R^1 prikladno predstavlja vodik ili C_1 - C_6 -alkil;

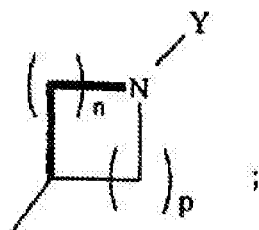
R^1 je naprikladnije vodik;

X je prikladno odabran iz skupine koja sadrži



nesupstituirani i najmanje monosupstituirani C_1 - C_{10} -alkilen-Y i C_3 - C_{10} -cikloalkilen-Y, supstituenti kojih su odabrani iz skupine koja sadrži halogene, pseudohalogene, CF_3 , C_1 - C_6 -alkil i C_1 - C_6 -alkoksi;

X je prikladnije odabran iz skupine koja sadrži



i nesupstituirani i najmanje monosupstituirani C_1 - C_6 -alkilen-Y, supstituenti kojih su odabrani iz skupine koja sadrži CH_3 , CH_3 - CH_2 , Cl, F, CF_3 i CH_3 -O;

$n+p$ prikladno predstavlja 3 ili 4;

Y je prikladno odabran iz skupine koja sadrži vodik; i nesupstituirani i najmanje monosupstituirani C_1 - C_{10} -alkil, aril i heterociklil, supstituenti kojih su odabrani iz skupine koja sadrži halogene, pseudohalogene, C_1 - C_6 -alkil, C_1 - C_6 -alkoksi, NH_2 , (C_1 - C_6 -alkil)amino, di (C_1 - C_6 -alkil) amino, C_1 - C_6 -alkoksi- $(C_1$ - C_6 -alkilen)-, nitro, karboksi, karbalkoksi, hidroksi, hidroksi- $(C_1$ - C_6 -alkilen), merkpto, (C_1 - C_6 -alkil) tio, merkpto- $(C_1$ - C_6 -alkilen) -, C_1 - C_6 -alkil supstituiran s najmanje jednim halogenom, (C_1 - C_6 -alkil)sulfonyl-, aminosulfonyl-, (C_1 - C_6 -alkil)-aminosulfonyl-, (C_1 - C_6 -alkil)sulfonylamido-, SO_3H i karbamoil;

Y prikladnije pripada skupini koja sadrži nesupstituirani i najmanje monosupstituirani aril i heterociklil, supstituenti kojih su odabrani iz skupine koja sadrži halogene, pseudohalogene, C_1C_3 -alkil, C_1C_3 -alkoksi, NH_2 , (C_1C_3 -alkil) amino, di (C_1C_3 -alkil) amino, C_1C_3 -alkoksi-(C_1C_3 -alkilen)-, nitro, karboksi, hidroksi, hidroksi-(C_1C_3 -alkilen)-, merkpto, (C_1C_3 -alkil)tio, merkpto- (C_1C_3 -alkilen)- i CF_3 ;

Y najprikladnije je odabran iz skupine koja sadrži nesupstituirani ili najmanje monosupstituirani fenil, piridil i tienil, supstituenti kojih su odabrani iz skupine koja sadrži halogene, C_1C_3 -alkil, C_1C_3 -alkoksi, hidroksi, merkpto i CF_3 ;

T prikladno predstavlja C_1C_{10} -alkil monosupstituiran halogenom ili OR^2 , a C_1C_{10} -alkil može nadalje biti po izboru supstituiran najmanje jednim supstituentom odabranim iz skupine koja sadrži halogene, pseudohalogene, merkpto, NH_2 , nitro, hidroksi, nesupstituirani ili najmanje monosupstituirani C_1C_6 -alkil, C_1C_6 -alkoksi, (C_1C_6 -alkil) amino, (C_1C_6 -alkil) tio, aril i heterociklil, supstituenti kojih su odabrani iz skupine koja sadrži halogene, pseudohalogene, C_1C_3 -alkil, C_1C_3 -alkoksi i hidroksi;

T prikladnije predstavlja C_1C_{10} -alkil supstituiran najmanje jednim supstituentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen ili OR^2 ;

T još prikladnije predstavlja C_1C_6 -alkil supstituiran najmanje jednim supstituentom odabranim iz skupine koja sadrži fluor i OR^2 ;

T izrazito prikladno predstavlja fluorometil, trifluorometoksimetil ili difluorometoksimetil; T najprikladnije predstavlja fluorometil;

R^2 je prikladno C_1C_{10} -alkil supstituiran najmanje jednim atomom fluora;

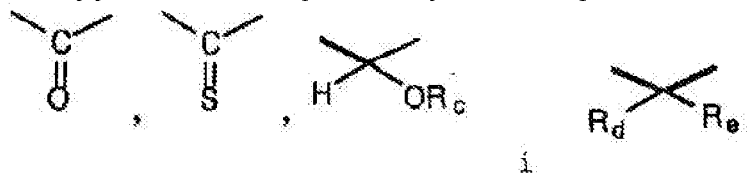
R^2 je prikladnije C_1C_3 -alkil supstituiran s najmanje jednim atomom fluora;

R^2 je najprikladnije CF_3 ;

A prikladno predstavlja OR' ;

B prikladno predstavlja OR'' ;

Prikladno R' i R'' oba predstavljaju vodik, ili R' i R'' prikladno zajedno tvore supstituent odabran iz skupine koja sadrži



R' i R'' zajedno tvore



RC je prikladno vodik ili metil;

R_d i R_e prikladno međusobno nezavisno predstavljaju vodik, ili C_1C_6 -alkil; R_d i R_e su prikladnije C_1C_3 -alkil; R_d i R_e još prikladnije oba predstavljaju metil;

A i B najprikladnije predstavljaju hidroksi skupinu;

heterociklil je prikladno odabran iz skupine koja sadrži piridil, piridazinil, pirimidinil, izokinolinil, kinolinil, kinazolinil, imidazolil, pirolil, furanil, tienil, tiazolil, benzotiazolil, piperidinil, pirolidinil, tetrahydrofuranil, tetrahidropiranil i morfolinil;

heterociklil je prikladnije odabran iz skupine koja sadrži piridil, piridazinil, pirimidinil, imidazolil, tienil, tiazolil, benzotiazolil, piperidinil, pirolidinil, tetrahydrofuranil i morfolinil;

heterociklil najprikladnije predstavlja piridil ili tienil;

aril je prikladno fenil, nafta-1-il ili nafta-2-il; aril je najprikladnije fenil.

5 Spojevi formule (I) u kojima sve ili neke od prethodno navedenih skupina imaju prikladna značenja, prikladnija značenja, još prikladnija značenja, značajno prikladnija značenja ili najprikladnija značenja, isto su tako predmet prikazanog izuma.

10 Najprikladniji spojevi opće formule (I) su odabrani iz skupine koja sadrži (1R,2S,3R,5S)-3-{6-[1-(3-kloro-fenil-1-il)-pirolidin-3(S)-ilamino]-purin-9-il}-5-fluorometil-ciklopentan-1,2-diol, (1R,2S,3R,5S)-3-{6-[(R)-1-(3-kloro-tiofen-2-ilmetil)-propilamino]-purin-9-il}-5-fluorometil-ciklopentan-1,2-diol i (1R,2S,3R,5R)-3-{6-[1-(3-kloro-fenil-1-il)-pirolidin-3(S)-ilamino]-purin-9-il}-5-fluorometoksimetil-ciklopentan-1,2-diol;

ili njihova farmaceutski prihvatljiva sol, farmaceutski prihvatljivi predlijek, njihov N-oksid, njihov hidrat ili solvat.

15 Spojevi prikazanog izuma se mogu pripremiti poznatim postupcima u skladu s opisanim reakcijskim slijedovima. Korišteni početni materijali u pripremanju spojeva izuma su poznati ili na tržištu dostupni, ili se mogu pripremiti poznatim postupcima ili specifičnim, prethodno opisanim, reakcijskim shemama.

20 Prikazani izum se isto tako odnosi na spojeve prikazane općom formulom (I), njihove farmaceutski prihvatljive soli, njihove farmaceutski prihvatljive predlijeke, njihove N-okside, njihove hidrate ili solvate, a definicije R', A, B, Q, T, W i Y su prethodno navedene, za primjenu u obliku farmaceutika.

25 Farmaceutici koji sadrže spojeve formule (I), u kojima jedna ili više, uključujući sve, od prethodno navedenih skupina imaju prikladna značenja, prikladnija značenja, još prikladnije značenja, značajno prikladnija značenja i/ili najprikladnija značenja, isto su tako predmet prikazanog izuma.

Spojevi formule (I) se mogu koristiti u liječenju inzulinske rezistencije ili djeluju anti-lipolitički. U kontekstu prikazanog izuma, obuhvaćeno je liječenje i profilaksa navedenih bolesti.

30 Primjeri bolesti koje se mogu liječiti spojevima prikazanog izuma obuhvaćaju dijabetes tipa 2, metabolički sindrom, inzulinsku rezistenciju, poremećaje metabolizma lipida kao što je hipertrigliceridemija ili kardiovaskularne bolesti. Prikladno, spojevi formule (I) se mogu koristiti u liječenju dijabetesa tipa 2 ili inzulinske rezistencije.

35 Spojevi formule (I) i njihove farmaceutski prihvatljive soli, po izboru u kombinaciji sa drugim farmaceutski aktivnim spojevima, mogu se primijeniti kod životinja, prikladno sisavaca, a osobito kod ljudi, kao farmaceutici, u smjesama jedni s drugima ili u obliku farmaceutskih pripravaka. Daljnji predmet prikazanog izuma su spojevi formule (I) i njihove farmaceutski prihvatljive soli za primjenu u farmaceuticima, a posebno za primjenu u liječenju i profilaksi prethodno navedenih bolesti i sindroma kao i njihova primjena u pripremanju lijekova. Nadalje, predmet prikazanog izuma su farmaceutski pripravci (ili farmaceutski preparati) koji sadrže učinkovitu količinu najmanje jednog spoja formule (I) i/ili njegove farmaceutski prihvatljive soli i farmaceutski prihvatljivog nosača, tj. jednog ili više farmaceutski prihvatljivih supstancu nosača i/ili aditiva.

40 Količina spoja formule (I) neophodna za postizanje željenog biološkog učinka ovisi o broju čimbenika, na primjer odabranom spoju, indikaciji, načinu primjene i kliničkom stanju bolesnika. Općenito, dnevna doza se kreće u rasponu od 0.3 mg do 100 mg (uobičajeno od 3 mg do 50 mg) na dan po kilogramu tjelesne težine, na primjer 3 do 10 mg/kg/dan. Intravenska doza se može kretati, na primjer, u rasponu od 0.3 mg do 1.0 mg/kg, a najprikladnije se primjenjuje u infuziji u rasponu doza od 10 ng do 100 ng po kilogramu i po minuti. Prikladne infuzijske otopine mogu sadržavati, na primjer, od 0.1 ng do 10 mg, obično od 1 ng do 10 mg spoja po mililitru. Pojedinačne doze mogu sadržavati, na primjer od 1 mg do 10 g aktivnog sastojka. Ampule za injekcije sadrže, na primjer od 1 mg do 100 mg aktivnog sastojka, a pojedinačni oblik doze koja se može primijeniti oralno, kao što su na primjer, tablete ili kapsule, sadrži od 1.0 do 1000 mg, obično od 10 do 600 mg aktivnog sastojka. U slučaju farmaceutski prihvatljivih soli, prethodno navedeni podaci težina su izračunati iz težine soli spoja formule (I).

55 U profilaksi ili liječenju prethodno navedenih stanja, spojevi formule (I) se mogu koristiti kao takvi, no prikladno se nalaze u obliku farmaceutskog pripravka sa prihvatljivim nosačem. Nosač mora biti prihvatljiv u smislu da je kompatibilan sa drugim sastojcima pripravka i da ne šteti bolesnikovu zdravlju. Nosač može biti u krutom ili tekućem stanju ili u oba stanja, a prikladno je formuliran sa spojem u obliku pojedinačne doze, na primjer kao tableta koja može sadržavati od 0.05% do 95% težine aktivnog sastojka.

60 U prikazanom izumu, naziv kombinirani pripravak označava kombinaciju najmanje jednog spoja opće formule (I) s najmanje jednom farmaceutski aktivnom supstancom. Takvi kombinirani pripravci isto su tako predmet prikazanog izuma. U kombiniranim pripravcima prikazanog izuma, koriste se slijedeće farmaceutski aktivne supstance:

Svi antidijabetici navedeni u Rote Liste 2002, Kapitel (poglavlje) 12 [Antidiabetika (antidijabetici)] (Rote Liste 2002, Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen und bestimmter Medizinprodukte); izdavač: Rote Liste[®] Service GmbH, Frankfurt/Main, Njemačka; ECV Editio Cantor Verlag, Aulendorf, Njemačka; ISBN 3-87193-252-3), a navedeni antidijabetici se osobito mogu kombinirati sa spojevima opće formule (I) za sinergističko poboljšanje učinkovitosti. Primjena farmaceutski aktivnih supstanci u kombinaciji sa spojevima opće formule (I), može se ostvariti pojedinačno ili u obliku kombiniranih pripravaka. Većina opisanih farmaceutski aktivnih supstanci je opisana u USP Dictionary of USAN i International Drug Names, US Pharmacopeia Rockville 2001.

U antidijabetike ubrajamo inzulin, derivate inzulina kao što su Lantus[®] ili HMR 1964, brzodjelujuće inzuline prikazane u US 6,221,663, GLP-1-derivate kao što je opisano u WO 98/08871 (Novo Nordisk A/S) i peroralne hipoglikemike.

Peroralni hipoglikemici su sulfonilureja, bigvanidi, meglitinidi, oksadiazolidindioni, tiazolidindioni, inhibitori glukozidaze, antagonisti glukagona, GLP-1-agonisti i otvarači kalijevih kanala kao što je opisano, na primjer, u WO 97/26265 ili WO 99/03861 (Novo Nordisk A/S), inzulinski senzibilizatori, inhibitori jetrenih enzima koji sudjeluju u stimulaciji glukoneogeneze i/ili glikogenolize, modulatori apsorpcije glukoze, kao što su inhibitori resorpcije glukoze u crijevu (npr. inhibitori o natriju ovisnog transportera za glukozu 1 (SGLT-1), inhibitori bubrežne resorpcije glukoze (npr. inhibitori o natriju ovisnog transportera za glukozu 2 (SGLT-2)), inhibitori izlučivanja glukoze iz jetre (npr. inhibitori glikogen fosforilaze), spojevi koji mijenjaju metabolizam lipida kao što su antihiperlipemični i antilipemični spojevi, spojevi koji smanjuju unos hrane (sva sredstva za mršavljenje/anoreksici navedeni u «Rote Liste 2002, poglavlje 01 [Abmagerungsmittel/Appetitizügler // sredstva za mršavljenje/anoreksici] (Rote Liste 2002, Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen und bestimmter Medizinprodukte); izdavač Rote Liste[®] Service GmbH, Frankfurt/Main, Njemačka; ECV Editio Cantor Verlag, Aulendorf, Njemačka; ISBN 3-87193-252-3))», spojevi koji reguliraju potrošnju energije (npr. β 3 agonisti), PPAR- i PXR-agonisti i spojevi s djelovanjem na ATP ovisne kalijeve kanale beta stanica pankreasa.

U jednom ostvarenju prikazanog izuma spojevi opće formule (I) se primjenjuju u kombinaciji s inhibitorima HMGCoA reduktaze kao što su simvastatin, fluvastatin, pravastatin, lovastatin, atorvastatin, cerivastatin ili rosuvastatin.

U drugom ostvarenju prikazanog izuma spojevi opće formule (I) poboljšano djeluju u kombinaciji s inhibitorima resorpcije kolesterola kao što su ezetimibi, tiqesidi ili pamaquesidi.

U drugom ostvarenju prikazanog izuma spojevi opće formule (I) se primjenjuju u kombinaciji sa PPAR gama agonistom kao što je rosiglitazon, pioglitazon, JTT-501 ili GI 262570.

U drugom ostvarenju prikazanog izuma spojevi opće formule (I) se primjenjuju u kombinaciji sa PPAR alfa agonistima kao što su GW 9578 ili GW 7674.

U drugom ostvarenju prikazanog izuma spojevi opće formule (I) se primjenjuju u kombinaciji sa miješanim PPAR alfa/gama agonistima kao što su GW 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847 ili kao što je opisano u WO 00/11833, W 00/11490 i DE 101 42 734.4.

U drugom ostvarenju prikazanog izuma spojevi opće formule (I) se primjenjuju u kombinaciji s fibratima kao što su fenofibrat, klofibrat ili bezafibrat.

U drugom ostvarenju prikazanog izuma spojevi opće formule (I) se primjenjuju u kombinaciji s MTP inhibitorom kao što su implitapide, BMS-201038 ili R-103757.

U drugom ostvarenju prikazanog izuma spojevi opće formule (I) se primjenjuju u kombinaciji s inhibitorom resorpcije kolne kiseline u skladu s US 6,245,744 ili US 6,221,897 kao što je HMR 1741.

U drugom ostvarenju prikazanog izuma spojevi opće formule (I) se primjenjuju u kombinaciji sa CETP inhibitorom, kao što je JTT-705.

U drugom ostvarenju prikazanog izuma spojevi opće formule (I) se primjenjuju u kombinaciji s polimerskim apsorberom kolne kiseline, kao što su kolestiramin ili kolesevelam.

U drugom ostvarenju prikazanog izuma spojevi opće formule (I) se primjenjuju u kombinaciji s induktorom LDL-receptora u skladu s US 6,342,512, kao što su HMR 1171 ili HMR 1586.

U drugom ostvarenju prikazanog izuma spojevi opće formule (I) se primjenjuju u kombinaciji s ACAT inhibitorom, poput avasimiba.

U drugom ostvarenju prikazanog izuma spojevi opće formule (I) se primjenjuju u kombinaciji s antioksidansom, kao što je OPC-14117.

- 5 U drugom ostvarenju prikazanog izuma spojevi opće formule (I) se primjenjuju u kombinaciji s inhibitorom lipoprotein lipaze, kao što je NO-1886.

U drugom ostvarenju prikazanog izuma spojevi opće formule (I) se primjenjuju u kombinaciji s ATP-citrat liaznim inhibitorom, kao što je SB-204990.

10

U drugom ostvarenju prikazanog izuma spojevi opće formule (I) se primjenjuju u kombinaciji s inhibitorom skvalen sintetaze, kao što je BMS-188494.

- 15 U drugom ostvarenju prikazanog izuma spojevi opće formule (I) se primjenjuju u kombinaciji s antagonistom lipoproteina, kao što su C₁₋₁₀27 ili nikotinska kiselina.

U drugom ostvarenju prikazanog izuma spojevi opće formule (I) se primjenjuju u kombinaciji s inhibitorom lipaze, kao što je orlistat.

- 20 U drugom ostvarenju prikazanog izuma spojevi opće formule (I) se primjenjuju u kombinaciji s inzulinom.

U drugom ostvarenju prikazanog izuma spojevi opće formule (I) se primjenjuju u kombinaciji sa spojevima sulfonilureje, kao što su tolbutamid, glibenklamid, glipicid ili glimepirid.

- 25 U drugom ostvarenju prikazanog izuma spojevi opće formule (I) se primjenjuju u kombinaciji s bigvanidom, kao što je metformin.

U drugom ostvarenju prikazanog izuma spojevi opće formule (I) se primjenjuju u kombinaciji s meglitinidom, kao što je repaglinid.

30

U drugom ostvarenju prikazanog izuma spojevi opće formule (I) se primjenjuju u kombinaciji s tiazolidindionom, kao što je troglitazon, ciglitazon, pioglitazon, rosiglitazon ili spojevima u skladu s WO 97/41097 (Dr. Reddy's Research Foundation), osobito 6-[[4-[(3,5-dihidro-3-metil-4-okso-2-kinazolinil-metoksi]fenil]metil]-2,4-tiazolidindion.

- 35 U drugom ostvarenju prikazanog izuma spojevi opće formule (I) se primjenjuju u kombinaciji s inhibitorom α -glukozidaze, kao što su miglitol ili akaraboza.

U drugom ostvarenju prikazanog izuma spojevi opće formule (I) se primjenjuju u kombinaciji s lijekovima koji djeluju na ATP ovisne kalijeve kanale beta stanica pankreasa, kao što su tolbutamid, glibenklamid, glipicid, glimepirid ili repaglinid.

40

U drugom ostvarenju prikazanog izuma spojevi opće formule (I) se primjenjuju u kombinaciji s jednim ili više prethodno navedenih farmaceutski aktivnih spojeva, npr. u kombinaciji sa sulfonilurejom i metforminom, sulfonilurejom i akarbozom, repaglinidom i metforminom, inzulinom i sulfonilurejom, inzulinom i metforminom, inzulinom i troglitazonom, inzulinom i lovastatinom.

45

U drugom ostvarenju prikazanog izuma spojevi opće formule (I) se primjenjuju u kombinaciji s CART-modulatorima (u skladu s «kokain-amfetamin-reguliranim transkriptom utjecajem na energetske metabolizam, anksioznost i pražnjenje želuca kod miševa» Asakawa, A, i sur, M: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), NPY-antagonistima kao što su naftalin-1-sulfonska kiselina {4-[(4-amino-kinazolin-2-ilamino)-metil]-cikloheksilmetil}-amid; (hidroklorid (CGP 71683-A)), MC4-agonistima kao što je 1-amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-karboksilna kiselina [2-(3a-benzil-2-metil-3-okso-2,3,3a,4,6,7-heksahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(4-kloro-fenil)-2-okso-etil]-amid; (WO 01/91752)), oreksin antagonistima, kao što je 1-(2-metil-benzoksazol-6-il)-3-[1,5]naftiridin-4-il-ureja; (hidroklorid (SB-334867-A)), H₃ agonistima, kao što je 3-cikloheksil-1-(4,4-dimetil-1,4,6,7-tetrahidro-imidazol-[4,5-c]piridin-5-il)-propan-1-ol, sol oksalatne kiseline (WO 00 / 63208)), TNF agonistima, CRF antagonistima, kao što je [2-metil-9-(2,4,6-trimetil-fenil)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-il]-dipropil-amin (WO 00/66585), CRF BP antagonistima, kao što su urokortin, agonistima urokortina, beta 3-agonistima, kao što su 1-(4-kloro-3-metansulfonilmetil-fenil)-2-[[2-(2,3-dimetil-1-H-indol-6-iloksi)-etilamino]-etanol; hidroklorid (WO 01/83451), agonistima MSH (stimulirajući hormon melanocita), agonistima CCK-A, kao što je {2-[4-(4-Kloro-2,5-dimetoksi-fenil)-5-(2-cikloheksil-etil)-tiazol-2-ilkarbamoi]-5,7-dimetil-indol-1-il}-octena kiselina sol trifluorooctene kiseline (WO 99/15525), inhibitori resorpcije serotonina, kao što su deksfenfluramini, kombinirani spojevi serotonina i noradrenalina u skladu s WO 00/71549, 5HT-agonistima, kao što su 1-(3-etil-benzofuran-7-il)-piperazin sol oksalatne kiseline (WO 01/09111), bombesinskim agonistima, galaninskim

60

antagonistima, hormonima rasta, kao što su ljudski hormon rasta, na primjer, 6-benziloksi-1-(2-diizopropilamino-etilkarbamoil)-3, 4-dihidro-1H-izokinolin-2-karboksilna kiselina terc-butil ester (WO 01/85695), TRH agonistima u skladu s EP 0 462 844, modulatorima nevezanih proteina 2 ili 3, leptinagonistima u skladu s Lee, Daniel W; Leinung, Matthew C; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia; Leptin agonistima kao potencijalnim tvarima u liječenju debljine; Drugs of the Future (2001), 26(9), 873-81, DA agonistima kao što su bromokriptin ili dopreksin, inhibitorima lipaze/amilaze u skladu s WO 00/40569, PPAR modulatorima u skladu s WO 00/78312, RXR modulatorima ili TR agonistima.

U drugom ostvarenju prikazanog izuma spojevi opće formule (I) se primjenjuju u kombinaciji s farmaceutski aktivnim spojem leptinom u skladu sa, na primjer, «perspectives in the therapeutic use of leptin», Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001, 2(10), 1615-1622.

U drugom ostvarenju prikazanog izuma spojevi opće formule (I) se primjenjuju u kombinaciji sa farmaceutski aktivnim supstancama deksamfetaminom ili amfetaminom.

U drugom ostvarenju prikazanog izuma spojevi opće formule (I) se primjenjuju u kombinaciji sa farmaceutski aktivnim supstancama fenfluraminom ili deksfenfluraminom.

U drugom ostvarenju prikazanog izuma spojevi opće formule (I) se primjenjuju u kombinaciji sa farmaceutski aktivnim spojem sibutraminom.

U drugom ostvarenju prikazanog izuma spojevi opće formule (I) se primjenjuju u kombinaciji sa farmaceutski aktivnim spojem orlistatom.

U drugom ostvarenju prikazanog izuma spojevi opće formule (I) se primjenjuju u kombinaciji sa farmaceutski aktivnim spojevima mazindolom ili fenterminom.

U drugom ostvarenju prikazanog izuma spojevi opće formule (I) se primjenjuju u kombinaciji sa metalima, prikladno netopljivom masom metala (u skladu sa, na primjer, Carob/Caromax® (Zunft H J; i sur, Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 ruj-an-listopad), 18(5), 230-6). Caromax predstavlja produkt koji sadrži carob kompanije Nutrinova, Nutrition Specialities & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt/Main, Njemačka). Spojevi prikazanog izuma u skladu s općom formulom I i Caromax® mogu se primjeniti bilo u kombinaciji ili u monoterapiji. Caromax® se isto tako može primjeniti u obliku hrane, na primjer u kolačićima ili prutićima od žitarica.

U drugom ostvarenju prikazanog izuma spojevi opće formule (I) se primjenjuju u kombinaciji s najmanje jednim spojem odabranim iz skupine koja sadrži: ACE-inhibitore, AT1-antagoniste, Ca-antagoniste, beta blokatore, vitamine, osobito vitamin C, vitamin B6 i niacin.

Predmet prikazanog izuma su isto tako i kombinirani pripravci koji sadrže najmanje jedan spoj opće formule (I), najmanje jednu prethodno opisanu farmaceutski aktivnu supstancu, a pored toga i farmaceutski aktivne supstance koje nisu prethodno navedene.

Farmaceutski pripravci prikazanog izuma se mogu pripremiti jednom od poznatih farmaceutskih metoda koje obuhvaćaju miješanje sastojaka sa farmakološki prihvatljivim nosačima i/ili ekscipijensima.

Pored spojeva prikazanog izuma i nosača, farmaceutski pripravci mogu isto tako sadržavati aditive, na primjer filere, dezintegranse, sredstva za vezanje, lubrikante, sredstva za vlaženje, stabilizatore, emulzifikatore, disperzanse, konzervanse, zaslađivače, sredstva za bojenje, sredstva za poboljšanje okusa, arome, sredstva za povećanje gustoće, diluense, puferske supstance, solvente, sredstva za otapanje, sredstva za postizanje depot učinka, soli za promjenu osmotskog tlaka, sredstva za oblaganje ili antioksidanse.

Farmaceutski pripravci u skladu s izumom, prikladni su za oralnu, rektalnu, lokalnu, peroralnu (na primjer sublingvalnu) i parenteralnu (na primjer supkutanu, intramuskularnu, intradermalnu ili intravensku) primjenu, premda najprikladniji način primjene u svakom pojedinačnom slučaju ovisi o prirodi i težini bolesti koja se liječi i prirodi primijenjene vrste spoja formule (I). Obložene formulacije i obložene formulacije produženog otpuštanja isto tako pripadaju u doseg izuma. Formulacije otporne na djelovanje kiselina i želučanog soka, smatraju se prikladnima. Prikladna sredstva za oblaganje otporna na djelovanje želučane kiseline su celulozni acetatni ftalat, polivinil acetat, hidroksipropilmetilcelulozni ftalat i anionski polimeri metakrilne kiseline i metilnog metakrilata.

Prikladni farmaceutski pripravci za oralnu primjenu mogu biti u obliku zasebnih jedinica, na primjer, kapsula, vrećica, tableta za otapanje u ustima ili tableta, a svaki od oblika sadrži točno definiranu količinu spoja formule (I), zatim u

obliku prašaka ili granula, otopina ili suspenzija u vodenoj ili nevodenoj otopini, ili u obliku emulzije ulje u vodi ili voda u ulju. Navedeni se spojevi mogu pripremiti, kao što je prethodno navedeno, bilo kojim prikladnim farmaceutskim postupkom, a koji obuhvaća korak u kojem su pomiješani aktivni sastojak i nosač (koji može sadržavati jedan ili više dodatnih sastojaka). Općenito, pripravci se proizvode uniformnim i homogenim miješanjem aktivnog sastojka sa tekućim i/ili sitno razdijeljenim krutim nosačem, nakon čega se po potrebi produkt oblikuje. Tako, na primjer, tableta se može proizvesti komprimiranjem ili mljevenjem praha ili granula spoja, a gdje je prikladno uz dodatak jednog ili više sastojka. Komprimirane tablete se mogu proizvesti tabletiranjem spoja u obliku slobodnog strujanja, kao što su, na primjer, prašci ili granule, a gdje je prikladno spoj se miješa sa sredstvom za vezanje, lubrikansom, inertnim diluensom i/ili (mnoštvom) površinski aktivnih/dispergentnih agensa u prikladnom uređaju. Oblikovane tablete se mogu proizvesti stavljanjem u kalup spoja u obliku praška koji se zatim navlaži inertnim tekućim diluensom u prikladnom uređaju.

Farmaceutski pripravci prikladni za peroralnu (sublingvalnu) primjenu obuhvaćaju tablete za otapanje u ustima koje sadrže spoj formule (I) u kombinaciji sa sredstvom za poboljšanje okusa, obično sukrozom i arabičnom gumom ili tragakantom, a pastile sadrže spoj u inertnoj bazi kao što je gelatina i glicerol ili sukrozu i arabičnu gumu.

Prikladni farmaceutski pripravci za parenteralnu primjenu sadrže prikladno sterilne vodene pripravke spoja formule (I) koji su prikladno izotonični s krvi primaoca. Prikladno se primjenjuju intravenskim putem, premda se mogu isto tako primijeniti supkutanom, intramuskularnom ili intradermalnom injekcijom. Navedeni se pripravci prikladno pripremaju miješanjem spoja sa vodom do nastanka sterilne otopine izotonične s krvlju. Injektibilni pripravci u skladu s izumom općenito sadrže od 0.1 do 5% mase aktivnog spoja.

Prikladni farmaceutski pripravci za rektalnu primjenu su u obliku pojedinačnih supozitorija. Proizvode se miješanjem spoja formule (I) sa jednim ili više uobičajenih krutih nosača, na primjer kakao maslacem, te oblikovanjem dobivene smjese.

Prikladni farmaceutski pripravci za lokalnu primjenu na koži nalaze se u obliku masti, kreme, losiona, paste, raspršivača ili ulja. Nosači koji se mogu koristiti su petrolatum, lanolin, polietilen glikoli, alkoholi i kombinacije dvije ili više navedenih spojeva. Aktivni sastojak je prisutan općenito u koncentraciji od 0.1 do 15% mase pripravka, na primjer od 0.5 do 2%.

Moguća je i transdermalna primjena. Prikladni farmaceutski pripravci za transdermalnu primjenu može biti u obliku pojedinačnih naljepaka povoljnih za dugotrajni kontakt s epidermisom bolesnika. Opisani naljepci prikladno sadrže aktivni sastojak u optimalno puferiranoj vodenoj otopini, otopljen i/ili dispergiran u adhezivu ili dispergiran u polimeru. Aktivni sastojak dolazi u koncentraciji od približno 1% do 35%, prikladno od približno 3% do 15%. Posebnu mogućnost predstavlja otpuštanje aktivnog sastojka kao što je opisano, na primjer, u Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986), putem elektrotransporta ili iontoforeze.

Nadalje, prikladni farmaceutski pripravci koji sadrže spoj formule (I), mogu se isto tako primijeniti u obliku pilule, lakirane tablete, šećerom obložene tablete, tvrdih ili mekih gelatinskih kapsula, sirupa, tinkture, kreme, losiona, nazalnog raspršivača, smjese aerosola, mikrokapsule, implantata ili štapića.

Slijedeći pripravci ilustriraju izum ne ograničavajući ga.

Primjer A

Meke gelatinske kapsule sadrže 100 mg aktivnog sastojka po kapsuli:

	po kapsuli
Aktivni sastojak	100 mg
Frakcionirana smjesa triglicerida iz masti kokosova oraha	400 mg
Sadržaj kapsule	500 mg

Primjer B

Emulzija sadrži 60 mg aktivnog sastojka na 5 ml:

	na 100 ml emulzije
Aktivni sastojak	1.2 g
Neutralno ulje	q.s.
Natrijeva karboksimetilceluloza	0.6 g
Polioksietilen stearat	q.s.
Glicerol, čisti	0.2 do 2.0 g
Sredstvo za okus	q.s.
Voda (deionizirana ili destilirana)	ad 100 ml

Primjer C

Farmaceutski oblik za rektalnu primjenu sadrži 40 mg aktivnog sastojka po supozitoriju:

	Aktivni sastojak	po supozitoriju
	Baza supozitorija	40 mg
5		ad 2 g

Primjer D

Tablete sadrže 40 mg aktivnog sastojka po tableti:

		po tableti
10	Laktoza	600 mg
	Kukuruzni škrob	300 mg
	Topivi škrob	20 mg
	Magnezijev stearat	40 mg
		100 mg

Primjer E

Obložene tablete sadrže 50 mg aktivnog sastojka po obloženoj tableti:

		po obloženoj tableti
	Aktivni sastojak	50 mg
	Kukuruzni škrob	100 mg
20	Laktoza	60 mg
	Sec. kalcijev fosfat	30 mg
	Topivi škrob	5 mg
	Magnezijev stearat	10 mg
	Koloidalni silicij	5 mg
25		260 mg

Primjer F

Slijedeće formule su prikladne za proizvodnju sadržaja tvrdih gelatinskih kapsula:

	a) Aktivni sastojak	100 mg
	Kukuruzni škrob	300 mg
30		400 mg

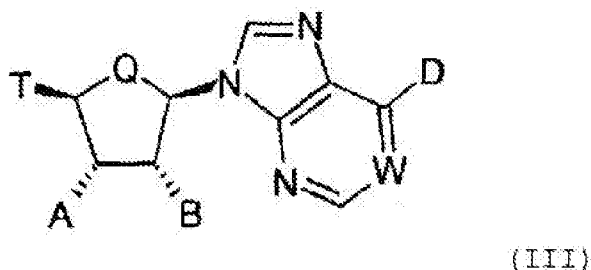
	b) Aktivni sastojak	140 mg
	Laktoza	180 mg
	Kukuruzni škrob	180 mg
35		500 mg

Primjer G

Kapi se mogu proizvesti u skladu sa slijedećom formulom (100 mg aktivnog sastojka u 1 ml = 20 kapi):

	Aktivni sastojak	10 g
	Metil benzoat	0.07 g
40	Etil benzoat	0.03 g
	Etanol 96% čistoće	ad 100 ml

Prikazani izum se isto tako odnosi na međuprodukte spojeva opće formule (I). Međuprodukti prikazanog izuma, opisani su općom formulom (III),



45

u kojoj:

W predstavlja N, N → O ili CH;

Q je CH₂ ili O; D je halogen;

50

T predstavlja ostatak odabran iz skupine koja sadrži C₁-C₁₀-alkil, C₁-C₁₀-cikloalkil, aril- (C₁-C₁₀-alkilen) - i heterociklil- (C₁-C₁₀-alkilen), čiji su ostaci monosupstituirani halogenom ili OR₂, a mogu biti i po izboru supstituirani s najmanje jednim ili više supstituenata odabrana između halogena, pseudohalogena, merkpto, NH₂, nitro, hidroksi, nesupstituirani

ili monosupstituirani C₁-C₆-alkilom, C₁-C₆-alkoksi, (C₁-C₆-alkil)amino, arilom i heterociklilom, supstituenti kojih su odabrani iz skupine koja sadrži halogene, pseudohalogene, C₁-C₃-alkil, C₁-C₃-alkoksi i hidroksi;

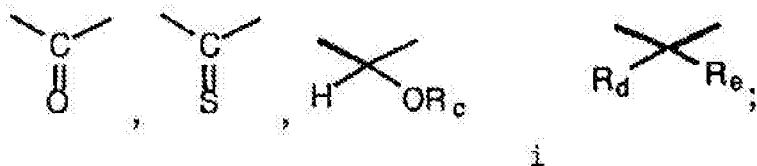
R² je odabran iz skupine koja sadrži C₁-C₁₀-alkil supstituiran s najmanje jednim supstituentom odabranim iz skupine halogena, C₁-C₆-alkil-S(O)₂- i (C₁-C₆-alkil) tio-C (S) -;

A predstavlja vodik, C₁-C₁₀-alkil, hidroksi- (C₁-C₁₀-alkilen) -, C₁-C₁₀-alkoksi-(C₁-C₁₀-alkilen)-, ili OR';

B predstavlja vodik, C₁-C₁₀-alkil, hidroksi- (C₁-C₁₀-alkilen) -, C₁-C₁₀-alkoksi-(C₁-C₁₀-alkilen)-, ili OR'';

R' i R'' su nezavisno odabrani iz skupine koja sadrži vodik, C₁-C₆-alkil, aril-(C₁-C₆-alkilen)-, (C₁-C₆-alkil)-CO, karbalkoksi, aril-(C₁-C₆-alkilen)-CO- i aril-O-CO-;

kada A i B predstavljaju OR' ili OR'', odnosno R' ili R'' zajedno tvore supstituent odabran iz skupine koja sadrži



RC predstavlja vodik ili C₁-C₆-alkil;

R_d i R_e nezavisno predstavljaju vodik, C₁-C₁₀-alkil ili zajedno s atomom ugljika na koji su vezani tvore 1,1-cikloalkilnu skupinu;

heterociklil predstavlja 4 do 10 člani mono- ili biciklički heterocikl koji sadrži jedan ili više heteroatoma odabrana iz skupine koja sadrži N, O ili S;

aril predstavlja fenil, indan-1-il, indan-2-il, naft-1-il ili naft-2-il;

ili njihove farmaceutski prihvatljive soli, farmaceutski prihvatljivi predlijekovi, N-oksidi, njihovi hidrati ili solvati;

uz uvjet da kada Q predstavlja O, a D predstavlja klor, T ne predstavlja metil monosupstituiran halogenom; u slučaju kada Q predstavlja O, A i B su oba hidroksi, a D je klor, T ne predstavlja C₁-C₆-alkil supstituiran fluorom; u slučaju kada Q predstavlja O, A i B su hidroksi, a D je klor, R² ne predstavlja C₁-C₆-alkil supstituiran fluorom.

Prikladni spojevi formule (III) su spojevi u kojima jedan ili više ostataka imaju prethodno navedena značenja, a predmetom izuma se smatraju i sve kombinacije prikladnih definiranih supstituenata. Obzirom na prikladne spojeve formule (III), prikazani izum isto tako obuhvaća sve njihove farmaceutski prihvatljive soli, farmaceutski prihvatljive predlijekove, njihove N-oksidi, hidrate ili solvate.

U prikladnim ostvarenjima prikazanog izuma, supstituenti A, B, D, Q, T i W formule (III) međusobno nezavisno imaju slijedeća značenja. Tako jedan ili više supstituenata A, B, D, Q, T i W imaju prikladna značenja, prikladnija značenja, još prikladnija značenja, izrazito prikladnija značenja i najprikladnija značenja.

W prikladno predstavlja N;

Q je prikladno CH₂;

D je prikladno klor ili fluor, a D najprikladnije predstavlja klor;

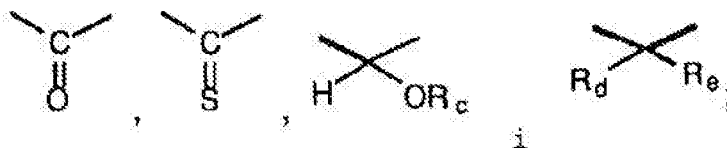
T je prikladno C₁-C₁₀-alkil, monosupstituiran halogenom ili OR₂, a može biti nadalje supstituiran s najmanje jednim supstituentom odabranim između halogena, pseudohalogena, merkpto, NH₂, nitro, hidroksi, nesupstituiranog ili monosupstituiranog C₁-C₆-alkila, C₁-C₆-alkoksi, (C₁-C₆-alkil)amino, arila i heterocikla, supstituenti kojih su odabrani iz skupine koja sadrži halogene, pseudohalogene, C₁-C₃-alkila, C₁-C₃-alkoksi i hidroksi;

T prikladnije predstavlja C₁-C₁₀-alkil, supstituiran s najmanje jednim supstituentom odabranim između halogenom ili OR₂; T još prikladnije predstavlja fluorometil, trifluorometoksimetil, difluorometoksimetil, CH₃SC (S) -O-CH₂- ili CH₃S(O)₂-O-CH₂-; T je izrazito prikladno fluorometil, trifluorometoksimetil ili difluorometoksimetil; T je najprikladnije fluorometil;

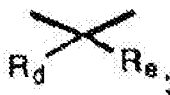
A prikladno predstavlja OR';

B je prikladno OR";

Prikladno R i R" predstavljaju vodik ili R' i R" zajedno tvore supstituent odabran iz skupine koja sadrži



5 R' i R" zajedno prikladno tvore



RC je prikladno vodik ili metil;

10 R_d i R_e međusobno nezavisno predstavljaju vodik, C₁-C₆-alkil, R_d i R_e su prikladnije C₁-C₃-alkil; R_d i R_e izrazito prikladno predstavljaju metil.

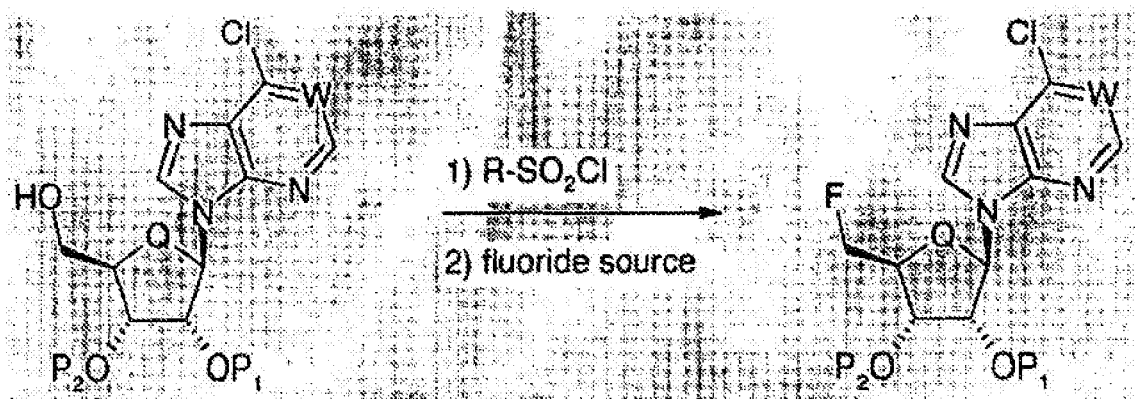
Spojevi formule (III) u kojima sve ili samo neke od navedenih skupina imaju prethodno definirana prikladna značenja, prikladnija značenja ili najprikladnija značenja, isto su tako predmet prikazanog izuma.

15 Najprikladniji spojevi opće formule (III) su odabrani iz skupine koja sadrži 6-kloro-9-((3aS, 4R, 6S, 6aR)-6-fluorometil-2,2-dimetil-tetrahydro-ciklopenta-1,3-dioksol-4-il)-9H-purin, 6-fluoro-9-((3aS, 4R, 6S, 6aR)-6-fluorometil-2,2-dimetil-tetrahydro-ciklopenta-1,3-dioksol-4-il)-9H-purin, 6-kloro-9-((1R, 2S, 3R, 5R)-5-fluorometil-1,2-dihidroksi-ciklopent-3-il)-9H-purin, 6-fluoro-9-((1R, 2S, 3R, 5R)-5-fluorometil-1,2-dihidroksi-ciklopent-3-il)-9H-purin, 6-kloro-9-((3aS, 4R, 6S, 6aR)-6-trifluorometoksimetil-2,2-dimetil-tetrahydro-ciklopenta-1,3-dioksol-4-il)-9H-purin, 6-fluoro-9-((3aS, 4R, 6S, 6aR)-6-trifluorometoksimetil-2,2-dimetil-tetrahydro-ciklopenta-1,3-dioksol-4-il)-9H-purin, 6-kloro-9-((1R, 2S, 3R, 5R)-5-trifluorometoksi-metil-1,2-dihidroksi-ciklopent-3-il)-9H-purin i 6-fluoro-9-((1R, 2S, 3R, 5R)-5-trifluorometoksi-metil-1,2-dihidroksi-ciklopent-3-il)-9H-purin, ili njihove farmaceutski prihvatljive soli, farmaceutski prihvatljive predlijeckove, N-okside, hidrate ili njihove solvate.

25 Spojevi prikazanog izuma se mogu pripremiti na način kao što je prikazano u slijedećoj shemi:

30 Spojevi formule I, u kojima W = N, Q predstavlja CH₂, a T predstavlja CH₂F, pripremljeni su počevši od produkta iz Reakcijske Sheme A. U navedenoj reakciji, 6-kloroaristeromicin, sa i i 2 hidroksilnim skupinama zaštićenog karbocikla (zaštitna skupina P), je obrađen sa sulfonilnim derivatom, na primjer metansulfonilnim kloridom, a sulfonatni produkt je obrađen sa prikladnim izvorom fluorida, na primjer tetrabutylamonijevim fluoridom, do nastanka 5-fluorometilnog derivata.

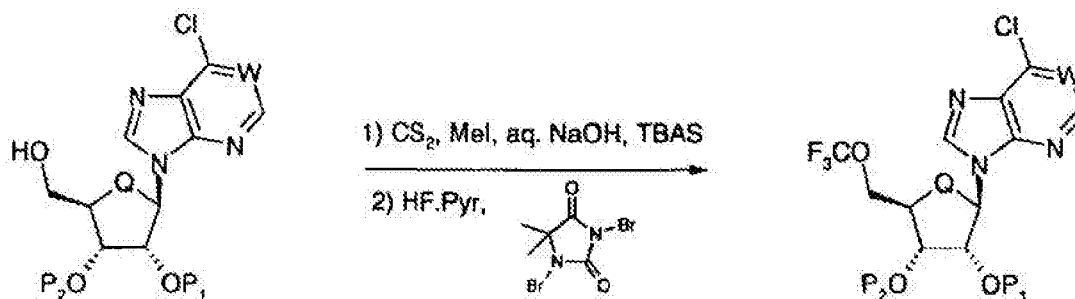
REAKCIJSKA SHEMA A



(P = zaštitna skupina)

- 5 Spojevi formule I, u kojima $W = N$, Q je CH_2 , a T je CH_2OCF_3 su pripremljeni počevši od produkta Reakcijske Sheme B. U opisanoj reakciji, 6-kloroaristeromicin, koji sadrži 1 ili 2 hidroksilne skupine zaštićenog karbocikličkog prstena, je obrađen sa CS_2 i alkilirajućim agensom, na primjer CH_3I , u prisustvu vodene otopine alkalnog hidroksida, na primjer u 50% otopini $NaOH$ i sredstva za transfer faze, na primjer tetrabutilamonijeva hidrogensulfata, a dobiveni produkt tiokarbonat je obrađen sa prikladnim izvorom fluorida, na primjer kompleksom hidrogen fluorid piridina i prikladnim elektrofilnim izvorom, na primjer, 1,3-dibromo-5,5-dimetil hidantoinom, do nastanka 5-trifluorometilnog derivata.

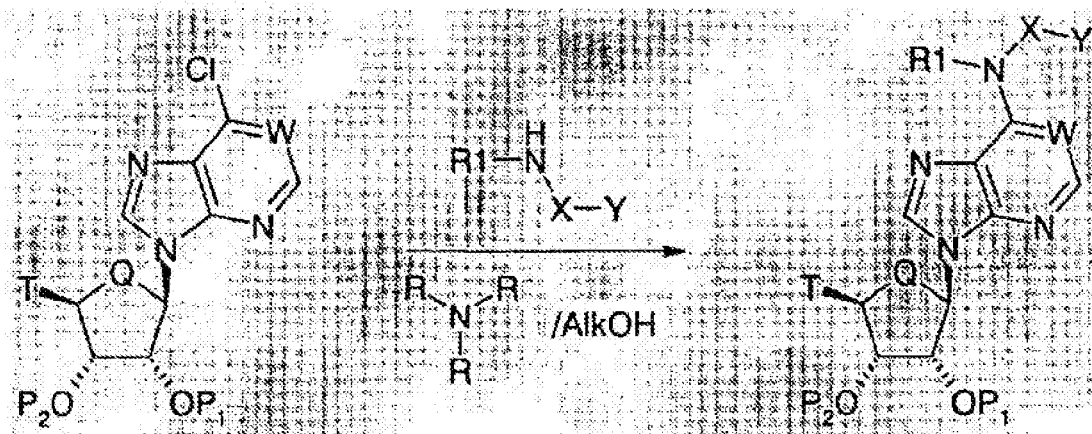
REAKCIJSKA SHEMA B



(P = zaštitna skupina)

- 15 N6 supstituirani adenzin i analozi karbocikličkog adenzina izuma, mogu se pripremiti reakcijom 6-halopurin ribozida ili produkata iz Reakcijskih Shema A ili B s različitim prikladnim aminima, kao što je prikazano u Reakcijskoj Shemi C. 6-halopurin prikladno predstavlja β -fluoropurin ili 6-kloropurin.

REAKCIJSKA SHEMA C



U kojoj X i Y su u skladu s prethodno navedenim definicijama, ili njihovi zaštićeni derivati.

Spojevi prikazanog izuma u kojima W predstavlja N -> 0, tj. N-oksidi, mogu se pripremiti poznatim postupcima oksidacije odgovarajućeg adenzina ili analoga karbocikličkog adenzina, na primjer, obradom s vodikovim peroksidom u octenoj kiselini.

Funkcionalne skupine početnih spojeva i međuprodukata koje su korištene u pripremanju spojeva izuma, mogu biti zaštićene zaštitnim skupinama (P) poznatim u struci. Uobičajene zaštitne skupine amino i hidroksilnih funkcionalnih skupina su opisane, na primjer, u T.W. Greene, «Protective Groups in Organic Synthesis», Wiley, New York (1984).

Hidroksilne skupine mogu biti zaštićene u obliku esteri, na primjer acilni derivati, ili u obliku etera. Hidroksilne skupine na susjednim atomima ugljika mogu prikladno biti zaštićene u obliku ketala ili acetala. U praksi, susjedne 1 i 2 hidroksilne skupine početnih spojeva iz Reakcijskih Shema A i B su prikladno zaštićene tvoreći 1,2-izopropilidenske derivate. Slobodni hidroksili se mogu vratiti kiseliom hidrolizom, ili drugim solvolizama ili hidrogenolizama koje se uobičajeno koriste u organskoj kemiji.

Po završetku sinteze, spojevi izuma se uobičajeno pročišćavaju srednje tlačnom tekućom kromatografijom (MPLC), fleš kromatografijom ili kromatografijom na stupcu silikagela ili Florisil matriksu, a zatim kristalizacijom. Za spojeve formule I, uobičajeni su sustavi otapala kloroform:metanol, etilni acetat:heksan i metilenski klorid:metanol. Eluati mogu kristalizirati iz metanola, etanola, etilnog acetata, heksana ili kloroforma, itd.

Spojevi koje je potrebno neutralizirati, neutraliziraju se slabom bazom kao što je natrijev bikarbonat, zatim se ispiru metilenskim kloridom i fiziološkom otopinom. Produkti koji su pročišćeni u ulja, ponekad su triturirani sa heksanom/etanolom prije završne kristalizacije.

Prikazani izum je ilustriran i objašnjen u slijedećim primjerima.

Primjer 1

Pripremanje (1R,2S,3R,5S)-3-{6-[1-(3-kloro-fenil-1-il)-pirolidin-3(S)-ilamino]-purin-9-il}-5-fluorometil-ciklopentan-1,2-diol

Korak 1: Pripremanje 3(S)-3-(1,3-diokso-1,3-dihidro-izoindol-2-il-pirolidin)-terc-butiloksikarbamata:

Hladnoj (0°C) otopini 3(R)-hidroksi-pirolidin-1-karboksilne kiseline, terc-butil estera (5 g, 24.03 mmola) u THF (15 ml), dodan je PPH₃ (7.25 g, 27.64 mmol) i ftalimid (4.07 g, 27.64 mmol). Dobivena bijela suspenzija je dodavana kap po kap otopini DIAD (5.73 ml, 27.64 mmol) u THF (15 ml), do nastanka žute otopine koja je zatim zagrijavana do sobne temperature i miješana tijekom 17 sati. Otopina je zatim obrađena vodom (30 ml) i 100 ml zasićene vodene otopine K₂CO₃, vodeni sloj je odvojen i ekstrahiran dva puta s EtOAc. Kombinirani organski slojevi su isprani fiziološkom otopinom i isušeni na magnezijevom sulfatu. Filtrat je koncentriran pod sniženim tlakom do nastanka ostatka koji je zatim pročišćen fleš kromatografijom na silikagelu eluiranjem sa 25% do 35% EtOAc u cikloheksanu do nastanka 3(S)-3-(1,3-diokso-1,3-dihidro-izoindol-2-il-pirolidin)-terc-butiloksikarbamata u obliku bijele krute tvari.

Korak 2: 3(S)-3-(1,3-diokso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-pirolidin hidroklorid

3(S)-3-(1,3-diokso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-pirolidin terc-butiloksikarbamat (6.2 g, 17.64 mmola) je otopljen u 4 M otopini HCl u dioksanu (60 ml) i suspenzija je miješana tijekom 2 sata na sobnoj temperaturi. Dodan je Et₂O, a kruta tvar je sakupljena filtracijom, isprana 4 puta s Et₂O i isušena pod vakuumom do nastanka 3(S)-3-(1,3-diokso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-pirolidin hidroklorida u obliku bijele krute tvari.

Korak 3: 3(S)-3-[1-(3-klorofenil)-pirolidin-3-il]-izoindol-1,3-dion

3(S)-3-(1,3-diokso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-pirolidin hidroklorid (500 mg, 1.98 mmola), NEt₃ (833 µl, 5.94 mmola), 3-klorofenil-boronska kiselina (638 mg, 3.96 mmola) i Cu(OAc)₂ (359 mg, 1.98 mmola) su kombinirani u CH₂Cl₂ (11 ml), a dobivena plava suspenzija je miješana na zraku tijekom 17 sati. Zelena suspenzija je zatim obrađena zasićenom vodenom otopinom NH₄Cl (30 ml), vodeni sloj je odvojen i ekstrahiran tri puta s EtOAc. Kombinirani organski slojevi su isprani zasićenom vodenom otopinom NH₄Cl i isušeni na magnezijevom sulfatu. Filtrat je koncentriran pod sniženim tlakom do nastanka ostatka koji je zatim pročišćen fleš kromatografijom na silikagelu eluiranjem sa 22% EtOAc u cikloheksanu do nastanka 3(S)-3-[1-(3-klorofenil)-pirolidin-3-il]-izoindol-1,3-diona u obliku žutog ulja.

Korak 4: Pripremanje 1-(3-Kloro-fenil)-pirolidin-3(S)-ilamin hidroklorida

3(S)-3-[1-(3-klorofenil)-pirolidin-3-il]-izoindol-1,3-dion (630 mg, 1.74 mmola) i hidrazinski hidrat (252 µl, 5.21 mmola) su kombinirani u EtOH (25 ml) i zagrijavani do refluksa tijekom 3 sata. Suspenzija je zatim ohlađena do sobne temperature, kruta tvar je filtracijom odvojena, isprana 3 puta s EtOH, filtrat je uparen do isušivanja, razdijeljen između vodene otopine 1N HCl (10 ml), vode (30 ml) i EtOAc, vodeni sloj je odvojen i ekstrahiran tri puta s EtOAc, učinjen alkalnim s 5N vodenom otopinom NaOH, ekstrahiran tri puta s EtOAc, a bazični ekstrakt je ispran fiziološkom otopinom i isušen magnezijevim sulfatom. Filtrat je koncentriran pod sniženim tlakom do nastanka ostatka koji je zatim obrađen u

10 ml 4N HCl otopine u dioksanu i Et₂O (10 ml); otopina je uparena do isušenja, a ostatak je isušen pod vakuumom do nastanka 1-(3-Kloro-fenil)-pirolidin-3(S)-ilamin hidroklorida u obliku smeđe pjene.

Korak 5: Pripravljajanje metansulfonske kiseline

- 5 (3aR,4R, 6R,6aS)-6-(6-kloro-purin-9-il)-2,2-dimetil-tetrahidro-ciklopenta-1,3-dioksol-4-ilmetil estera
6-Kloroaristeromicin acetamid (324 mg, 1 mmol) je otopljen u 8 ml piridina, otopina je ohlađena na 0°C i metansulfonski klorid (120 µl, 1.5 mmol) je dodavan kap po kap. Reakcijska smjesa je zatim miješana tijekom 1 sata na temperaturi od 0°C, ostavljena da se ugrije do sobne temperature i suspenzija je snažno miješana tijekom 1 sata. Solvent je zatim uparen do isušenja, a ostatak je razdijeljen između vode i EtOAc, vodeni sloj je odvojen i ekstrahiran dva puta s EtOAc. Kombinirani organski slojevi su isprani fiziološkom otopinom i isušeni na magnezijevom sulfatu. Filtrat je koncentriran pod sniženim tlakom do nastanka metansulfonske kiseline (3aR,4R, 6R, 6aS)-6-(6-kloro-purin-9-il)-2,2-dimetil-tetrahidro-ciklopenta-1,3-dioksol-4-ilmetil estera u obliku žutog uljnog ostatka, a koji je izravno korišten u slijedećem koraku.

- 15 **Korak 6:** Pripravljajanje 6-kloro-9-((3aS,4R, 6S,6aR)-6-fluorometil-2,2-dimetil-tetrahidro-ciklopenta-1, 3-dioksol-4-il)-9H-purin

- Metansulfonska kiselina (3aR,4R,6R,6aS)-6-(6-kloro-purin-9-il)-2,2-dimetil-tetrahidro-ciklopenta-1,3-dioksol-4-ilmetil ester (402 mg, 1 mmol) je pripravljena kao što je prethodno opisano i tetrabvutilamonijev fluorid (skraćeno TBAF) u obliku IM otopine u THF (3 ml, 3 mmola) je kombiniran u THF (10 ml), a dobivena smeđa otopina je miješana preko noći na sobnoj temperaturi. Solvent je zatim uparen do isušenja, a ostatak je razdijeljen između vode i EtOAc, vodeni sloj je razdvojen i ekstrahiran dva puta s EtOAc. Kombinirani organski slojevi su isprani fiziološkom otopinom i isušeni na magnezijevom sulfatu. Filtrat je koncentriran pod sniženim tlakom do nastanka ostatka koji je pročišćen fleš kromatografijom na silikagelu eluiranjem sa 40% EtOAc u cikloheksanu do nastanka 6-kloro-9-((3aS,4R,6S,6aR)-6-fluorometil-2,2-dimetil-tetrahidro-ciklopenta-1,3-dioksol-4-il)-9H-purina zajedno sa 6-fluoro-9-((3aS,4R,6S, 6aR)-6-fluorometil-2,2-dimetil-tetrahidro-ciklopenta-1,3-dioksol-4-il)-9H-purina u obliku smjese omjera spojeva 1 na 1, a koja se dalje koristi u slijedećem koraku.

Korak 7: Pripravljajanje [(S)-1-(3-kloro-fenil)-pirolidin-3-il]-[9-((3aS,4R,6S,6aR)-6-fluorometil-2,2-dimetil-tetrahidro-ciklopenta-1,3-dioksol-4-il)-9H-purin-6-il]-amina

- 30 1-(3-Kloro-fenil)-pirolidin-3(S)-ilamin hidroklorid (300 mg, 1.29 mmola), pripremljen kao u koraku 4, primjera 1 i 6-kloro-9-((3aS,4R,6S,6aR)-6-fluorometil-2,2-dimetil-tetrahidro-ciklopenta-1,3-dioksol-4-il)-9H-purin (420 mg, 1.29 mmola), pripremljen kao što je prethodno opisano, kombinirani su u EtOH (12 ml), zatim je dodan NEt₃ (730 µl, 5.15 mmola) i dobivena smeđa otopina je miješana na refluksu pod atmosferom argona. Nakon 22 sata, reakcijska smjesa je ohlađena na sobnu temperaturu, uparena je do isušenja, a ostatak je razdijeljen između vode i EtOAc. Vodeni sloj je odvojen i ekstrahiran dva puta s EtOAc. Kombinirani organski slojevi su isprani fiziološkom otopinom i isušeni na magnezijevom sulfatu. Filtrat je koncentriran pod sniženim tlakom do nastanka ostatka koji je zatim pročišćen fleš kromatografijom na silikagelu eluiranjem sa 40% EtOAc u cikloheksanu, a zatim s 5% MeOH u CH₂Cl₂ do nastanka [(S)-1-(3-kloro-fenil)-pirolidin-3-il]-[9-((3aS,4R,6S,6aR)-6-fluorometil-2,2-dimetil-tetrahidro-ciklopenta-1,3-dioksol-4-il)-9H-purin-6-il]-amina.

- 40 **Korak 8:** (1R,2S,3R,5S)-3-{6-[1-(3-kloro-fenil-1-il)-pirolidin-3(S)-ilamino]-purin-9-il}-5-fluorometil-ciklopentan-1,2-diol [(S)-1-(3-kloro-fenil)-pirolidin-3-il]-[9-

- 45 ((3aS,4R,6S,6aR)-6-fluorometil-2,2-dimetil-tetrahidro-ciklopenta-1,3-dioksol-4-il)-9H-purin-6-il]-amin (250 mg, 0.5 mmola), pripremljen kao što je prethodno opisano, stavljen je u otopinu THF (8 ml), a dobivena je otopina obrađena sa 12 N HCl u vodi (500 µl, 6 mmola) i miješana tijekom 2 sata na sobnoj temperaturi. Solvent je zatim uparen do isušenja, a ostatak je isušen pod vakuumom do nastanka (1R,2S,3R,5S)-3-{6-[1-(3-kloro-fenil-1-il)-pirolidin-3(S)-ilamino]-purin-9-il}-5-fluorometil-ciklopentan-1,2-diola u obliku dihidroklorida. ¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, na 353K, δ u ppm): od 1.75 do 1.95 (mt: 1H); od 2.15 do 2.55 (mt: 4H); od 3.30 do 3.50 (mt: 2H); 3.54 (mt: 1H); 3.73 (dd, J = 10 i 6.5 Hz: 1H); 3.96 (mt: 1H); 4.38 (dd, J = 9 i 6 Hz: 1H); 4.56 (d mt, JHF = 47.5 Hz: 2H); 4.86 (mt: 1H); 5.18 (mf: 1H); 6.54 (široko d, J = 8 Hz: 1H); 6.57 (široko s: 1H); 6.65 (široko d, J = 8 Hz: 1H); 7.18 (t, J = 8 Hz: 1H); 8.47 (s: 1H); 8.63 (s: 1H); od 9.10 do 9.50 (mf: 1H).

Primjer 2:

- 55 Pripravljajanje (1R,2S,3R,5S)-3-{6-[(R)-1-(3-kloro-tiofen-2-ilmetil)-propilamino]-purin-9-il}-5-fluorometil-ciklopentan-1,2-diol:

- Korak 1:** Pripravljajanje [(R)-1-(3-kloro-tiofen-2-ilmetil)-propil]-[9-((3aS,4R,6S,6aR)-6-fluorometil-2,2-dimetil-tetrahidro-ciklopenta-1,3-dioksol-4-il)-9H-purin-6-il]-amina (R)-1-(3-Kloro-tiofen-2-ilmetil)-propilamin hidroklorid (1.36 g, 6 mmola) i 6-kloro-9-((3aS,4R,6S,6aR)-6-fluorometil-2,2-dimetil-tetrahidro-ciklopenta-1,3-dioksol-4-il)-9H-purin (1.63 g, 5 mmola) pripremljen u skladu s prethodno navedenim opisom, kombinirani su u nBuOH (40 ml), Pr₂NEt (3.5 ml, 20 mmola) je zatim dodano i dobivena otopina je miješana pod refluksom pod atmosferom argona. Nakon 5 sati, reakcijska smjesa je ohlađena na sobnu temperaturu, razdijeljena je između vode, fiziološke otopine i EtOAc,

vodeni sloj je odvojen i ekstrahiran dva puta s EtOAc. Kombinirani organski slojevi su isprani fiziološkom otopinom isušeni na natrijevom sulfatu. Filtrat je koncentriran pod sniženim tlakom do nastanka ostatka koji je zatim pročišćen fleš kromatografijom na silikagelu eluiranjem sa 2% MeOH u CH₂Cl₂ do nastanka [(R)-1-(3-kloro-tiofen-2-ilmetil)-propil]-[9-((3aS, 4R, 6S,6aR)-6-fluorometil-2,2-dimetil-tetrahidro-ciklopenta-1, 3-dioksol-4-il)-9H-purin-6-il]-amina

Korak 2: (1R,2S,3R,5S)-3-{6-[(R)-1-(3-kloro-tiofen-2-ilmetil)-propilamino]-purin-9-il}-5-fluorometil-ciklopentan-1,2-diol: [(R)-1-(3-kloro-tiofen-2-ilmetil)-propil]-[9-((3aS,4R,6S,6aR)-6-fluorometil-2,2-dimetil-tetrahidro-ciklopenta-1,3-dioksol-4-il)-9H-purin-6-il]-amin (1.23 g, 2.56 mmola) pripravljen u skladu s prethodno navedenim opisom, stavljen je u otopinu THF (31 ml) i dobivena je otopina obrađena sa 12 N HCl u vodi (2.56 ml, 30.7 mmola) i miješana tijekom 2 sata na sobnoj temperaturi. Solvent je zatim uparen do isušnja, a ostatak je razdijeljen između vode i AcOEt i neutraliziran zasićenom otopinom bikarbonata, vodeni sloj je odvojen i ekstrahiran dva puta sa EtOAc. Kombinirani organski slojevi su isprani fiziološkom otopinom i isušeni na natrijevom sulfatu. Filtrat je koncentriran pod sniženim tlakom do nastanka ostatka koji je zatim obrađen u ¹Pr₂O, a dobivena je otopina razrijeđena pentanom, kruta tvar je filtrirana, isprana pentanom 3 puta i isušena do nastanka (1R,2S,3R,5S)-3-{6-[(R)-1-(3-kloro-tiofen-2-ilmetil)-propilamino]-purin-9-il}-5-fluorometil-ciklopentan-1,2-diola.

¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, na 353K, δ u ppm) : 0.92 (t, J = 7,5 Hz: 3H); 1.68 (mt: 2H); 1.84 (mt: 1H); 2.31 (mt: 2H); 3.13 (mt: 2H); 3.92 (mt: 1H); 4.40 (mt: 1H); 4.51 (mf: 1H); 4.55 (d mt, JHF = 48 Hz: 2H); 4.75 (mt: 1H); 4.94 (d, J = 3,5 Hz: 1H); 5.10 (d, J = 6 Hz: 1H); 6.98 (d, J = 5 Hz: 1H); 7.43 (d, J = 5 Hz: 1H); 7.72 (široko d, J = 8 Hz: 1H); 8.18 (mf: 1H); 8.23 (s: 1H). Točka taljenja = 143°C.

Primjer 3:

Pripravljanje (1R,2S,3R,5R)-3-{6-[1-(3-kloro-fenil-1-il)-pirolidin-3(s)-ilamino]-purin-9-il}-5-trifluorometoksimetil-ciklopentan-1, 2-diola

Korak 1: Pripravljanje ditiokarbonske kiseline O-[(3aR,4R,6R,6aS)-6-(6-kloro-purin-9-il)-2,2-dimetil-tetrahidro-ciklopenta-1,3-dioksol-4-ilmetil] ester S-metil estera:

Otopini 6-kloroaristeromicin acetonida (1 g, 3.08 mmola) u toluenu (12 ml) je u slijedu dodavan CS₂ (3.1 ml, 51.3 mmola), Bu₄NHSO₃ (1.05 g, 3.08 mmola), Mel (211 μl, 3.39 mmola) i NaOH (3.08 ml u 50% vodene otopine, 38.5 mmola). Dobivena bijela suspenzija je snažno miješana na sobnoj temperaturi tijekom 90 minuta. Zatim je dodano 10 ml toluena i 30 ml vode, vodeni sloj je odvojen i ekstrahiran tri puta s EtOAc. Kombinirani organski slojevi su isprani vodom i isušeni na magnezijevom sulfatu. Filtrat je koncentriran pod sniženim tlakom do nastanka ostatka koji je zatim isušen pod vakuumom do nastanka ditiokarbonske kiseline O-[(3aR,4R,6R,6aS)-6-(6-kloro-purin-9-il)-2,2-dimetil-tetrahidro-ciklopenta-1,3-dioksol-4-ilmetil] ester S-metil estera u obliku gumaste žute krute tvari.

Korak 2: Pripravljanje (1R,2S,3R,5R)-3-(6-kloro-purin-9-il)-5-trifluorometoksimetil-ciklopentan-1,2-diola

Ohladenoj (-78°C) suspenziji 1,3-dibromo-5,5-dimetil hidantoina (1.26 g, 9.24 mmola) u CH₂Cl₂ (25 ml) dodan je HF x Piridinski kompleks (6 ml) i ditiokarbonska kiselina O-[(3aR,4R, 6R, 6aS)-6-(6-kloro-purin-9-il)-2,2-dimetil-tetrahidro-ciklopenta-1,3-dioksol-4-ilmetil] ester S-metil ester (1.28 g, 3.08 mmola), pripravljen kao što je opisano u koraku 1, u CH₂Cl₂ (10 ml). Dobivena smjesa je miješana tijekom 15 minuta na -78°C, zatim je zagrijavana na 0°C tijekom 1 sata. Reakcijska smjesa je zatim izlivena na smjesu od 180 ml zasićene vodene otopine NaHCO₃ i 50 ml 50% vodene otopine Na₂SO₃, miješana tijekom 20 minuta, zatim je ekstrahirana četiri puta sa CH₂Cl₂. Kombinirani organski slojevi su isprani vodom i isušeni na magnezijevom sulfatu. Filtrat je koncentriran pod sniženim tlakom do nastanka ostatka koji je pročišćen fleš kromatografijom na silikagelu eluiranjem sa 14% cikloheksanom u EtOAc, zatim sa 10% MeOH u CH₂Cl₂ do nastanka (1R,2S,3R,5R)-3-(6-kloro-purin-9-il)-5-trifluorometoksimetil-ciklopentan-1,2-diola u obliku smeđe pjene.

Korak 3: Pripravljanje (1R,2S,3R,5R)-3-{6-[1-(3-kloro-fenil-1-il)-pirolidin-3(S)-ilamino]-purin-9-il}-5-trifluorometoksimetil-ciklopentan-1,2-diola

Otopini 1-(3-Kloro-fenil)-pirolidin-3(S)-ilamin hidroklorida (130 mg, 0.55 mmol) pripravljen kao u koraku 4 primjera 1, u EtOH (14 ml) je dodan NEt₃ (196 μl, 1.4 mmola), potom (1R,2S,3R,5R)-3-(6-kloro-purin-9-il)-5-trifluorometoksimetil-ciklopentan-1,2-diol, kao što je prethodno pripravljen (182 mg, 0.46 mmola), a dobivena je otopina miješana pod refluksom tijekom 24 sata. Solvent je zatim uparen do isušnja, a ostatak je razdijeljen između vode i AcOEt. Vodeni sloj je razdvojen i ekstrahiran dva puta sa EtOAc. Kombinirani organski slojevi su isprani fiziološkom otopinom i isušeni na magnezijevom sulfatu do nastanka ostatka koji je pročišćen fleš kromatografijom na silikagelu eluiranjem sa EtOAc, potom s 8% MeOH u CH₂Cl₂ do nastanka krute tvari koja je ponovno pročišćena preparativnom LC-MS. Frakcije koje sadrže spoj su obrađene u vodi i NaHCO₃ otopini i ekstrahirane dva puta s EtOAc. Kombinirani organski slojevi su isprani fiziološkom otopinom i isušeni na magnezijevom sulfatu do nastanka (1R,2S,3R,5R)-3-{6-[1-(3-kloro-fenil-1-il)-pirolidin-3(S)-ilamino]-purin-9-il}-5-trifluorometoksimetil-ciklopentan-1,2-diola u obliku žutog uljnog ostatka. ¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ u ppm) : 1.82 (mt: 1H); 2.21 (mt: 1H); od 2.25 do 2.45 (mt: 3H); od 3.25 do 3.40 (mt: 2H); 3.48 (mt: 1H); 3.66 (mt: 1H); 3.91 (mt: 1H); 4.23 (mt: 2H); 4.43 (mt: 1H); 4.77 (mt: 1H); od 4.80 do 5.05 (široko mf: 1H); 5.01 (d, J = 4.5 Hz: 1H); 5.12 (d, J = 6 Hz: 1H); 6.51 (mt: 2H); 6.62 (široko d, J = 8 Hz: 1H); 7.18 (t, J = 8 Hz: 1H); 8.05 (mf: 1H); 8.27 (s: 2H).

Primjer 4:

(1R,2S,3R,5S)-3-{6-[1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-pirolidin-3(S)-ilamino]-purin-9-il}-5-trifluorometil-ciklopentan-1,2-diol. ¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ u ppm): od 1.75 do 1.95 (mt: 1H); od 2.20 do 2.55 (mt: 4H); od 3.60 do 3.85 (mt: 3H); od 3.90 do 4.05 (mt: 2H); 4.37 (dd, J = 9 i 5.5 Hz: 1H); 4.55 (dd, J = 47.5 i 5.5 Hz: 2H); od 4.80 do 5.00 (mt: 2H); 6.79 (široko d, J = 9 Hz: 1H); 7.93 (široko d, J = 9 Hz: 1H); 8.41 (široko s: 1H); 8.51 (mf: 1H); 8.69 (s: 1H); od 9.50 do 10.00 (mf: 1H).

Primjer 5:

(1R,2S,3R,5S)-3-{6-[1-ciklopent-1-ilamino]-purin-9-il}-5-fluorometil-ciklopentan-1,2-diol

Primjer 6:

(1R,2S,3R,5S)-3-{6-[1-(5-kloro-piridin-2-il)-pirolidin-3(S)-ilamino]-purin-9-il}-5-trifluorometil-ciklopentan-1,2-diol. ¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ u ppm): od 1.75 do 1.95 (mt: 1H); od 2.20 do 2.55 (mt: 4H); od 3.55 do 3.80 (mt: 3H); 3.92 (mt: 2H); 4.37 (dd, J = 9 i 6 Hz: 1H); 4.53 (dd, J = 47.5 i 5 Hz: 2H); 4.87 (mt: 1H); 4.96 (mf: 1H); 6.84 (široko d, J = 8.5 Hz: 1H); 7.81 (široko d, J = 8.5 Hz: 1H); 8.13 (d, J = 2.5 Hz: 1H); 8.50 (mf: 1H); 8.69 (s: 1H); od 9.40 do 10.00 (mfs: 1H).

Primjer 7:

(1R,2S,3R,5S)-3-{6-[1-(4-trifluorometil-fenil-1-il)-pirolidin-3(S)-ilamino]-purin-9-il}-5-fluorometil-ciklopentan-1,2-diol, točka taljenja 178°C

Primjer 8:

(1R,2S,3R,5R)-3-{6-[1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-pirolidin-3(S)-ilamino]-purin-9-il}-5-fluorometil-ciklopentan-1,2-diol, točka taljenja 142°C

Primjer 9:

(1R,2S,3R,5R)-3-{6-[1-(5-kloro-piridin-2-il)-pirolidin-3 (S)-ilamino]-purin-9-il}-5-trifluorometoksimetil-ciklopentan-1,2-diol, točka taljenja 130°C

Primjer 10:

(1R,2S,3R,5R)-3-{6-[1-(4-trifluorometil-fenil-1-il) -pirolidin-3(S)-ilamino]-purin-9-il}-5-trifluorometoksimetil-ciklopentan-1,2-diol, točka taljenja 153°C

Primjer 11:

(1R,2S,3R,5R)-3-{6-[(R)-1-(3-kloro-tiofen-2-ilmetil)-propilamino]-purin-9-il}-5-trifluorometoksimetil-ciklopentan-1,2-diol, točka taljenja 140°C

Primjer 12:

6-Kloro-9-((3aS,4R,6R,βaR)-β-difluorometoksimetil-2,2-dimetil-tetrahidro-ciklopenta-1,3-dioksol-4-il)-9H-purin: 6-Kloroaristicromicin acetamid (5 g, 15.4 mmola), 8 g (122 mmola) cinkova praška i 10 g molkulskih sita veličine okna 3A je miješano sa 100 ml diklorometana na sobnoj temperaturi tijekom 30 minuta. Dodano je 4.5 g (15.4 mmola) ZnBrCF₃x2 CH₃CN i smjesa je miješana preko noći na sobnoj temperaturi. Dodatnih 2.2 g (7.5 mmola) ZnBrCF₃x2 CH₃CN je dodano i smjesa je miješana tijekom dodatnih osam sati. Na kraju je dodano još 2.2 g ZnBrCF₃x2 CH₃CN i smjesa je zagrijavana na 50°C tijekom pet sati. Smjesa je ohlađena na sobnu temperaturu, dodan je diklorometan, a organska faza je isprana vodenom otopinom NaHCO₃. Organski sloj je isušen na MgSO₄, filtriran i koncentriran in vacuo. Ostatak je kromatografski pročišćen (silicij; n-heptan/etilni acetat 5/1) i dobiveno je 6-kloro-9-((3aS,4R,6R,6aR)-6-difluorometoksimetil-2,2-dimetil-tetrahidro-ciklopenta-1,3-dioksol-4-il)-9H-purina. ¹H NMR (500 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ u ppm): 1.35 (s, 3H); 1.6 (s, 3H), 2.55 (m, 3H), 4.05 (m, 2H), 4.7 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 6.30 (t, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.75 (s, 1H). Navedena je reakcija izvedena primjenom teflonskog uređaja.

Biološki podaci:

A.

Mjerenje lipida u plazmi (slobodne masne kiseline, trigliceridi, kolesterol) u anestetiziranih štakora:

Koncentracija lipida u plazmi je izmjerena u anestetiziranih štakora. Ukratko, štakori su anestetizirani intraperitonealnom injekcijom natrijeva pentobarbitala (60 mg/kg), traheotomirani, a jedna jugularna vena po štakoru je kanulirana za intravensku primjenu (bolus injekcija ili infuzija). Anestezija je održavana do 7 sati supkutanim infuzijom natrijeva pentobarbitala (prilagođen dubini anestezije pojedinačne životinje; približno 24 mg/kg/h). Tjelesna temperatura je monitorirana rektalnim termometrom i održavana je na 37°C putem zagrijane kirurške ploče. Štakori su nakon operativnog zahvata ostavljeni do 2 sata kako bi došlo do stabilizacije volumena krvi, a zatim je intraperitonealno injiciran ispitivani spoj. Uzorci krvi za analizu glukoze (10 µl) su dobiveni iz vrška repa životinja svakih 15 minuta. Za

analizu lipida u plazmi, uzorci krvi (0.3 ml) su dobiveni iz jugularne vene bilo svakih 10 do 15 minuta tijekom 2 sata, ili svaki sat tijekom 5 sati nakon primjene spoja. Standardni enzimski postupci su korišteni u određivanju koncentracije glukoze u krvi (Bergmeyer, 1974).

B.

Mjerenje inzulinske osjetljivosti kod štakora pri svijesti:

Inzulin rezistentni Zucker Fatty štakori ili Zucker Diabetic Fatty (ZDF) štakori su obrađivani do 3 tjedna oralnom primjenom ispitivanog spoja jedanput dnevno. Uzorci plazme su dobiveni retroorbitalnim krvarenjem tijekom inhalacijske anestezije u danima provođenja ispitivanja. Na kraju ispitivanja štakori su izgladnjeli preko noći, a zatim su primili bolus injekciju inzulina (3 U/kg s.c.) i praćeno je smanjenje koncentracije glukoze u krvi tijekom 6 sati. U slučaju poboljšanja inzulinske osjetljivosti nakon primjene ispitivanog spoja, sniženje glukoze u krvi je izraženije i dužeg trajanja od onog zabilježenog u kontrolnoj skupini.

C.

In vitro funkcionalni testovi rekombinantnih staničnih linija:

Funkcionalni testovi su izvedeni detekcijom agonistom induciranih promjena intracelularne koncentracije Ca^{2+} u rekombinantnim staničnim linijama u kojima su prisutne podvrste adenozijskih receptora primjenom FLIPR™ (čitač ploče fluorescentne slike, Molecular Devices) tehnologije. Kako bi se postigao optimalan prijenos signala kroz Ca^{2+} , stanice jajnika kineskog hrčka (CHO) su stabilno dvostruko transfektirane sa cDNK kako bi se ostvarila ekspresija prikladnih kombinacija podvrsta adenozijskog receptora (A1, A2a, A2b ili A3) bilo sa G-proteinom Ga_{16} ili hibridnim proteinom $\text{Ga}_{6qi4myr}$ (njemačka patentna prijava br. 100333532.2). Optimalni signali su ostvareni primjenom sljedećih kombinacija:

- (1.) CHO - Adenozin A1 receptor - $\text{Ga}_{6qi4myr}$
- (2.) CHO - Adenozin A2a receptor - Ga_{16}
- (3.) CHO - Adenozin A2b receptor - Ga_{16}
- (4.) CHO - Adenozin A3 receptor - $\text{Ga}_{5qi4myr}$

U ispitivanjima, rekombinantne stanice su nasadene u 96-jažične ploče (50000 stanica/jažici) i ostavljene da rastu preko noći. Medij je zatim uklonjen, a stanice su inkubirane tijekom 1 sata u puferu koji sadrži boju Fluo-4. Nakon inkubacije s bojom, stanice su isprane, ispitivani spoj je dodan, a promjene u intracelularnoj koncentraciji Ca^{2+} su izmjerene FLIPR. Izmjerene vrijednosti su izražene u % promjene u odnosu na kontrolu (0%: bez dodatka ispitivanog spoja; 100%: 1 μM dodanog Adenozina) i korištene u izračunavanju krivulja odgovora ovisnog o dozi, a zatim određivanja EC_{50} vrijednosti.

EC_{50} vrijednosti (agonistička aktivnost na adenozijskim receptorima; μM):

Primjer	A1	A2A	A2B	A3
1	0.15	inaktivan	>30	>50
2	0.02	inaktivan	3.4	>40
3	3.69	>30	inaktivan	inaktivan
4	1.61	inaktivan	>30	>50
6	1.25	inaktivan	>30	inaktivan
7	1.25	inaktivan	>30	>50
10	15.4	inaktivan	inaktivan	>50

D.

Učinak na izolirani atrij zamorca:

Zamorci oba spoja su žrtvovani na stražnjoj strani vrata i pušteni da iskrvare. Srce im je izvađeno, a atriji izvađeni. Pripravak (atrij) je odmah prebačen u Ringerovu otopinu (JT 431) na temperaturu od 32°C i pomiješan je sa smjesom od 95% O_2 i 5% CO_2 . Sastav otopine u g/ml iznosi: NaCl 9.0; KCl 0.42 CaCl_2 0.24; NaHCO_3 0.2; glukoza 1.0. Otkucaji atrija sponatno s unutarnjom napetosti od 500 mg. Snaga kontrakcije i frekvencija srca su zabilježene kompjutorskim programom i automatski izračunate (B-mon i A-mon PC programi. Fa. Jackel. Hanau. NJEMAČKA). Nakon ekvilibracije, ispitivani spoj je dodan ukupnoj koncentraciji kupke. N je iznosio 4 do 6 po koncentracij i.

Učinak na snagu kontrakcije i frekvencije srca:

Primjer	Snaga kontrakcije	Frekvencija srca
1	$\pm 0\%$ pri 30 μM	bez učinka na 1 - 100 μM
2	- 4% pri 10 μM	- 4% pri 10 μM
4	- 7% pri 10 μM	bez učinka na 1 - 100 μM
6	- 3% pri 30 μM	bez učinka na 1 - 100 μM
7	- 1% pri 30 μM	bez učinka na 1 - 100 μM

10	+ 3% pri 30 μ M	bez učinka na 1 - 100 μ M
----	---------------------	-------------------------------

E.

Antilipolitički učinak u izoliranim adipocitima štakora:

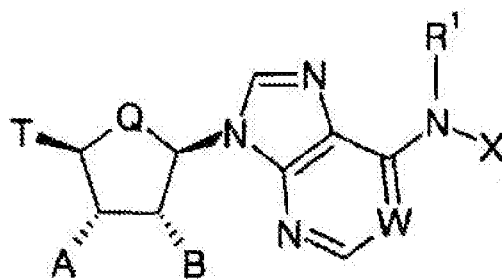
U pripremljanju izoliranih adipocita štakora, masni jastučići epididimisa su dobiveni iz mužjaka Sprague-Dawley štakora (150-180 g) žrtvovanih dekapitacijom. Glavna krvna žila iz masnog režnja je uklonjena forcepsom, a jastučići su izrezani u male dijelove. Digestija je izvedena na 37°C u vodenoj kupelji uz tresenje obradom s 1 g izrezanog jastučića tijekom 20 minuta s 3 ml 1 mg/ml kolagenaze (tip I, CLS, Worthington) u 1% BSA, frakcija V, u KRH (Krebs-Ringerova otopina puferirana sa 25 mM HEPES/KOH, pH 7.4, sadržaja 2.5 mM CaCl_2 , 2 mM glukoze, 1 mM natrijeva piruvata, 0.5 jedinica/ml adenzin deaminaze i 200 nM fenilzopropil adenozina). Adipociti su filtrirani kroz najlonsku mrežicu, dovoljne veličine pora da nije potrebno primijeniti nikakav drugi tlak, osim laganog potiskivanja plastičnom spatulom tijekom prolaska adipocita kroz sito. Nakon tri ciklusa centrifugiranja (500 g, 1 min), aspiracije infranatanta i resuspenzije u KRH sadržaja 1% BSA, stanice su suspendirane u KRH sadržaja 4% bezmasnog BSA. Mali alikvoti završne suspenzije su aspirirani u kapilarne hematokritne cijevi i centrifugirani tijekom 1 minute u Mikrohematokrit centrifugi kako bi se odredila frakcija suspenzije koja sadrži masne stanice. Rezultati su prikazani kao aktivnosti po jedinici volumena pakiranih adipocita (odgovaraju ekvivalentnom broju stanica), a temelje se na opisanom postupku centrifugiranja. Lipoliza je započeta dodatkom 100 μ l alikvota suspenzije adipocita u 700 μ l inkubacijskog medija [prethodno zagrijan na 37°C i sadrži KRH, 4% bezmasni BSA i 1 U/ml adenzin deaminaze (tip I, Sigma)], s ili bez dodavanja 8 μ l otopine odgovarajuće ispitivane supstance u 100% DMSO (pri koncentraciji koja odgovara 100 puta njezine koncentracije u konačnoj smjesi). Tako, konačna koncentracija DMSO u inkubacijskoj smjesi nije veća od 1% i ne utječe na sposobnost za život stanice (određena putem senzibilnosti adipocita u pogledu izoproterenolom inducirane lipolize i njezine inhibicije inzulinom). Inkubacije su izvedene u 5 ml polipropilenskim ampulama koje su tresene u vodenoj kupelji (140 ciklusa/min, amplituda 4.5 cm) na 37°C tijekom 20, 40 i 60 minuta. Inkubiranje je završeno dodatkom 200 μ l 50 mM EDTA puferirana do pH 7.4 primjenom Tris. U određivanju glicerola, cijela je smjesa brzo miješana i homogenizirana osnovnom staklenom miješalicom u 1 ml osnovne staklene cijevi za homogenizaciju (10 pulseva). Homogenat je odmah prebačen u 1.5 ml Eppendorf zdjelu prethodno ohlađenu na 4°C, a temperatura ekstrakata je dalje održavana na 4°C. Homogenat je zatim centrifugiran (10,000 g, 15 min), a infranatant ispod masnog kolača je uklonjen staklenom Pasteurovom pipetom, pazeći da se ne aspirira membranska kuglica i prebačen u drugu Eppendorf zdjelu. Dodano je 300 μ l alikvota infranatanta u 300 μ l volumena 10% (w/v) HClO_4 . Precipitat je u svakom slučaju uklonjen centrifugiranjem (10,000 g, 2 min), a supernatant je neutraliziran sa 20% (w/v) KOH, potom je dodano 50 μ l 1 M Tris/HCl, pH 7.4, potom je 50 μ l uzorka inkubirano (5 min, 37°C) sa 1 ml 0.1 M HEPES/KOH, pH 7.5, sadržaja 2 mM ATP, 0.5 mM 4-aminoantipirina, 1 mM EDTA, 0.5 U glicerol kinaze, 4 U glicerol-3-fosfat oksidaze, 2 U peroksidaze, 2.7 mM p-klorofenola, 0.04% Triton X-100 i 2 mM $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, a sadržaj glicerola je određen iz absorbance na 505 nm. Za određivanje slobodnih masnih kiselina, dodano je 300 μ l alikvota inkubacijske smjese u 3 ml kloroforma/heptana (1:1 v/v) sadržaja 2% (v/v) metanola, a oslobođene masne kiseline su određene bakrenim reagensom i batokuproinom. Inhibitorne aktivnosti ciklistina su izračunate kombinacijom rezultata (otpuštanje glicerola i slobodnih masnih kiselina) izračunavanjem log doze naspram postotku odgovora (adenozin deaminazom inducirana lipoliza na 100%). Podaci linearnog dijela log(doza)-postotak odgovora krivulja su analizirani primjenom paralelnih linija bio ispitivačkih tehnika.

Antilipolitički učinak:

Primjer	IC_{50} [nM]
1	5
2	20
4	100
6	10
7	5
10	100

PATENTNI ZAHTJEVI

- Spoj, **naznačen time**, da se bira iz skupine spojeva prikazanih općom formulom (I)



(I)

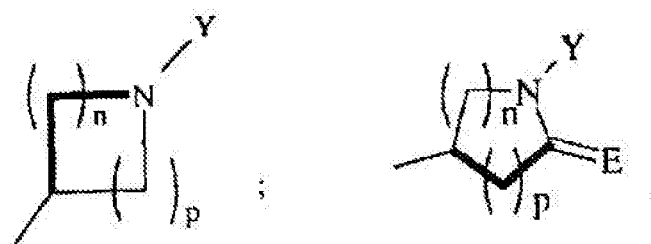
u kojoj:

W predstavlja N, N → O ili CH;

Q je CH₂ ili O;

R¹ je odabran iz skupine koja sadrži vodik, C₁-C₁₀-alkil, alil, 2-metilalil, 2-butenil i C₁-C₁₀-cikloalkil;

X je odabran iz skupine koja sadrži



u kojoj n i p nezavisno predstavljaju 0, 1, 2 ili 3, pod uvjetom da n+p iznosi najmanje 1;

i nesupstituirani ili barem monosupstituirani C₁-C₁₀-alkilen-Y, C₁-C₁₀-alkenilen-Y, C₃-C₁₀-cikloalkilen-Y i C₃-C₁₀-cikloalkenilen-Y, supstituenti kojih su odabrani iz skupine koja sadrži halogene, pseudohalogene, CF₃, C₁-C₆-alkil i C₁-C₆-alkoksi;

E predstavlja O ili S;

Y je odabran iz skupine koja sadrži vodik; i nesupstituirani ili barem monosupstituirani C₁-C₁₀-alkil, aril, heterociklil, aril-(C₁-C₁₀-alkilen) - i heterociklil-(C₁-C₁₀-alkilen), supstituenti kojih su odabrani iz skupine koja sadrži halogene, pseudohalogene, C₁-C₆-alkil, C₂-C₆-alkenil, C₂-C₆-alkinil, aril, heterociklil, C₁-C₆-alkoksi, NH₂, (C₁-C₆-alkil)amino, di (C₁-C₆-alkil)amino, C₁-C₆-alkoksi-(C₁-C₆-alkilen)-, nitro, karboksi, karbalkoksi, karboksi-(C₁-C₆-alkilen)-, karbalkoksi-(C₁-C₆-alkilen)-, hidroksi, hidroksi-(C₁-C₆-alkilen)-, merkaptio, (C₁-C₆-alkil)tio, merkaptio-(C₁-C₆-alkilen)-, C₁-C₆-alkil supstituiran s najmanje jednim halogenom, (C₁-C₆-alkil)sulfonil-, aminosulfonil-, (C₁-C₆-alkil) aminosulfonil-, (C₁-C₆-alkil) sulfonilamino-, (C₁-C₆-alkil) -sulfonil- (C₁-C₆-alkilen) amino-, HO₃S- (C₁-C₆-alkilen) -, karbamoil-(C₁-C₆-alkilen)-, (C₁-C₆-alkil) -karbamoil, (C₁-C₆-alkil)-C(O)O-, (C₁-C₆-alkil)-CO-, -SO₃H i karbamoil;

T predstavlja ostatak odabran iz skupine koja sadrži C₁-C₁₀-alkil, C₁-C₁₀-cikloalkil, aril-(C₁-C₁₀-alkilen) - i heterociklil-(C₁-C₁₀-alkil), čiji su ostaci monosupstituirani halogenom ili OR₂, a mogu biti i po izboru supstituirani s najmanje jednim ili više supstituenata odabrana između halogena, pseudohalogena, merkaptio, NH₂, nitro, hidroksi, nesupstituirani ili monosupstituirani C₁-C₆-alkilom, C₁-C₆-alkoksi, (C₁-C₆-alkil) amino, (C₁-C₆-alkil) tio, arilom i heterociklilom, supstituenti kojih su odabrani iz skupine koja sadrži halogene, pseudohalogene, C₁-C₃-alkil, C₁-C₃-alkoksi i hidroksi;

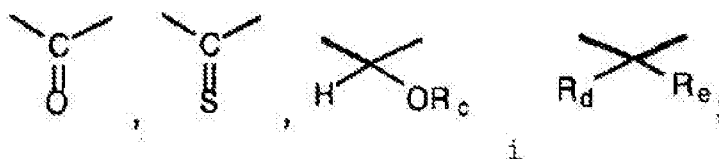
R² predstavlja C₁-C₁₀-alkil supstituiran s najmanje jednim halogenom;

A predstavlja vodik, C₁-C₁₀-alkil, hidroksi-(C₁-C₁₀-alkilen)-, C₁-C₁₀-alkoksi-(C₁-C₁₀-alkilen)-, ili OR¹;

B predstavlja vodik, C₁-C₁₀-alkil, hidroksi- (C₁-C₁₀-alkilen) -, C₁-C₁₀-alkoksi-(C₁-C₁₀-alkilen)-, ili OR²;

R¹ i R² su nezavisno odabrani iz skupine koja sadrži vodik, C₁-C₆-alkil, aril-(C₁-C₆-alkilen)-, (C₁-C₆-alkil)-CO, karbalkoksi, aril- (C₁-C₆-alkilen) -CO- i aril-O-CO-;

kada A i B predstavljaju OR¹ ili OR², odnosno R¹ ili R² zajedno tvore supstituent odabran iz skupine koja sadrži



R_c predstavlja vodik ili C₁-C₆-alkil;

R_d i R_e nezavisno predstavljaju vodik, C₁-C₁₀-alkil ili zajedno s atomom ugljika na koji su vezani tvore 1,1-cikloalkilnu skupinu;

heterociklil predstavlja 4 do 10 člani mono- ili biciklički heterocikl koji sadrži od jednog do više heteroatoma odabrana iz skupine koja sadrži N, O ili S;

aril predstavlja fenil, indan-1-il, indan-2-il, naft-1-il ili naft-2-il;

ili njihove farmaceutski prihvatljive soli, farmaceutski prihvatljive predlijeckove, N-oksid, njihov hidrat ili solvat;

uz uvjet da kada Q predstavlja O, a Y je vodik, X ne predstavlja C₃-C₆-cikloalkilen

ili C₃-C₆-cikloalkilen supstituiran s najmanje jednim halogenom; u slučaju kada Q predstavlja O, a Y je vodik, C₁-C₁₀-alkil ili C₁-C₁₀-alkil supstituiran s najmanje jednom hidroksi skupinom, X nije supstituiran C₁-C₁₀-alkilen; u slučaju kada Q predstavlja O, a Y-X je 2-pirid-4-il-etil, T ne predstavlja CF₃OCH₂-; u slučaju kada Q predstavlja O, a T je metil monosupstituiran halogenom, Y-X nije nesupstituiran i supstituirani C₁-C₁₀-alkil, C₁-C₁₀-alkenil, 2-feniletal ili (C₃-C₁₀-cikloalkil) metil.

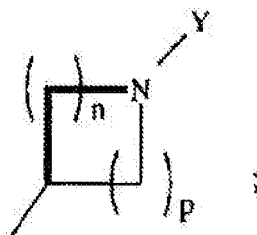
2. Spoj u skladu sa zahtjevom 1, **naznačen time**, da u formuli (I)

W predstavlja N;

Q je CH₂;

R¹ predstavlja vodik ili C₁-C₆-alkil;

X je odabran iz skupine koja sadrži



i nesupstituirani i najmanje monosupstituirani C₁-C₁₀-alkilen-Y i C₃-C₁₀-cikloalkilen-Y, supstituenti kojih su odabrani iz skupine koja sadrži halogene, pseudohalogene, CF₃, C₁-C₆-alkil i C₁-C₆-alkoksi;

n+p prikladno predstavlja 3 ili 4;

Y je odabran iz skupine koja sadrži vodik; i nesupstituirani i najmanje monosupstituirani C₁-C₁₀-alkil, aril i heterociklil, supstituenti kojih su odabrani iz skupine koja sadrži halogene, pseudohalogene, C₁-C₆-alkil, C₁-C₆-alkoksi, NH₂, (C₁-C₆-alkil)amino, di (C₁-C₆-alkil)amino, C₁-C₆-alkoksi-(C₁-C₆-alkilen)-, nitro, karboksi, karbalkoksi, hidroksi, hidroksi-(C₁-C₆-alkilen), merkapt, (C₁-C₆-alkil)tio, merkapt- (C₁-C₆-alkilen)-, C₁-C₆-alkil supstituiran s najmanje jednim halogenom, (C₁-C₆-alkil)sulfonyl-, aminosulfonyl-, (C₁-C₆-alkil) -aminosulfonyl-, (C₁-C₆-alkil)sulfonylamido-, SO₃H i karbamoil;

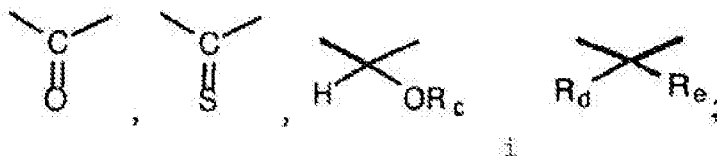
T predstavlja C₁-C₁₀-alkil monosupstituiran halogenom ili OR², a C₁-C₁₀-alkil može nadalje biti po izboru supstituiran najmanje jednim supstituentom odabranim iz skupine koja sadrži halogene, pseudohalogene, merkapt, NH₂, nitro, hidroksi, nesupstituirani ili najmanje monosupstituirani C₁-C₆-alkil, C₁-C₆-alkoksi, (C₁-C₆-alkil) amino, (C₁-C₆-alkil) tio, aril i heterociklil, supstituenti kojih su odabrani iz skupine koja sadrži halogene, pseudohalogene, C₁-C₃-alkil, C₁-C₃-alkoksi i hidroksi;

R² je C₁-C₁₀-alkil supstituiran najmanje jednim atomom fluora;

A predstavlja OR';

B predstavlja OR'';

R' i R'' oba predstavljaju vodik, ili R' i R'' zajedno tvore supstituent odabran iz skupine koja sadrži



R_c je vodik ili metil;

R_d i R_e međusobno nezavisno predstavljaju vodik, ili C₁-C₆-alkil;

heterociklil je odabran iz skupine koja sadrži piridil, piridazinil, pirimidinil, izokinolinil, kinolinil, kinazolinil, imidazolinil, pirolil, furanil, tienil, tiazolinil, benzotiazolinil, piperidinil, pirolidinil, tetrahidrofuranil, tetrahidropiridinil i morfolinil;

aril predstavlja fenil, nafta-1-il ili nafta-2-il;

ili njihove farmaceutski prihvatljive soli, farmaceutski prihvatljivi predlijeckovi, N-oksidi, njihovi hidrati ili solvati.

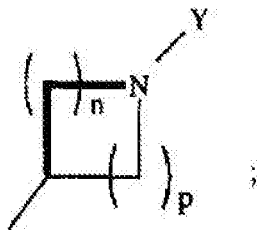
3. Spoj u skladu sa zahtjevom 1 ili 2, **naznačen time**, da se bira iz skupine spojeva prikazanih formulom (I) u kojoj,

W predstavlja N;

Q je CH₂;

R¹ predstavlja vodik;

X je odabran iz skupine koja sadrži



i nesupstituirani i najmanje monosupstituirani $C_1.C_6$ -alkilen-Y, supstituenti kojih su odabrani iz skupine koja sadrži CH_3 , CH_3-CH_2 , Cl, F, CF_3 i CH_3-O ;

$n+p$ predstavlja 3 ili 4;

Y pripada skupini koja sadrži nesupstituirani i najmanje monosupstituirani aril i heterociklil, supstituenti kojih su odabrani iz skupine koja sadrži halogene, pseudohalogene, $C_1.C_3$ -alkil, $C_1.C_3$ -alkoksi, NH_2 , ($C_1.C_3$ -alkil) amino), di ($C_1.C_3$ -alkil)amino, $C_1.C_3$ -alkoksi-($C_1.C_3$ -alkilen)-, nitro, karboksi, hidroksi, hidroksi-($C_1.C_3$ -alkilen)-, merkaptio, ($C_1.C_3$ -alkil)tio, merkaptio-($C_1.C_3$ -alkilen) - i CF_3 ;

T predstavlja $C_1.C_{10}$ -alkil supstituiran s najmanje jednim supstituentom odabranim iz skupine koja sadrži halogen i OR^2 ;

R^2 je $C_1.C_{10}$ -alkil supstituiran s najmanje jednim atomom fluora; A i B predstavljaju hidroksi;

heterociklil je odabran iz skupine koja sadrži piridil, piridazinil, pirimidinil, imidazolil, tienil, tiazolil, benzotiazolil, piperidinil, pirolidinil, tetrahidrofuranil i morfolinil;

aril predstavlja fenil;

ili njihove farmaceutske prihvatljive soli, farmaceutske prihvatljivi predlijekovi, N-oksidi, njihovi hidrati ili solvati.

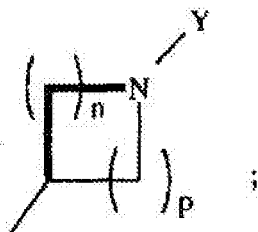
4. Spoj u skladu s bilo kojim od zahtjeva 1 do 3, **naznačen time**, da se bira iz skupine spojeva prikazanih formulom (I) u kojoj

W predstavlja N;

Q je CH_2 ;

R^1 je vodik;

X je odabran iz skupine koja sadrži



i nesupstituirani i najmanje monosupstituirani $C_1.C_6$ -alkilen-Y, supstituenti kojih su odabrani iz skupine koja sadrži CH_3 , CH_3-CH_2 , Cl, F, CF_3 i CH_3-O ;

$n + p$ predstavljaju 3 ili 4;

Y je odabran iz skupine koja sadrži nesupstituirani ili najmanje monosupstituirani fenil, piridil i tienil, supstituenti kojih su odabrani iz skupine koja sadrži halogene, $C_1.C_3$ -alkil, $C_1.C_3$ -alkoksi, hidroksi, merkaptio i CF_3 ;

T predstavlja fluorometil, trifluorometoksimetil ili difluorometoksimetil;

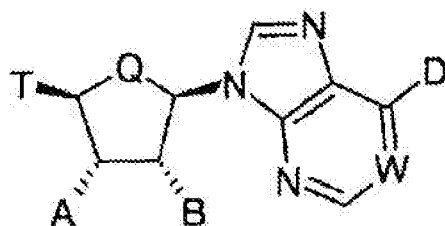
A i B oba predstavljaju hidroksi;

ili njihove farmaceutske prihvatljive soli, farmaceutske prihvatljivi predlijekovi, N-oksidi, njihovi hidrati ili solvati.

5. Spoj u skladu s bilo kojim od zahtjeva 1 do 4, **naznačen time**, da se bira iz skupine koja sadrži:
 (1R,2S,3R,5S)-3-{6-[1-(3-kloro-fenil-1-il)-pirolidin-3(S)-ilamino]-purin-9-il}-5-fluorometil-ciklopentan-1,2-diol;
 (1R,2S,3R,5S)-3-{6-[(R)-1-(3-kloro-tiofen-2-ilmetil)-propilamino]-purin-9-il}-5-fluorometil-ciklopentan-1,2-diol; i
 (1R,2S,3R,5R)-3-{6-[1-(3-kloro-fenil-1-il)-pirolidin-3 (S)-ilamino]-purin-9-il}-5-fluorometoksimetil-ciklopentan-1,2-diol;

ili njihovu farmaceutske prihvatljivu sol, farmaceutske prihvatljivi predlijek, njihov N-oksid, njihov hidrat ili solvat.

6. Spoj, **naznačen time**, da se bira iz skupine spojeva prikazanih općom formulom (III)



(III)

u kojoj:

W predstavlja N, $N \rightarrow O$ ili CH;

Q je CH_2 ili O;

D je halogen;

T predstavlja ostatak odabran iz skupine koja sadrži $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alkil, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -cikloalkil, aril-($\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alkilen) - i heterociklil-($\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alkilen), čiji su ostaci monosupstituirani halogenom ili OR_2 , a mogu biti i po izboru supstituirani s najmanje jednim ili više supstituenata odabrana između halogena, pseudohalogena, merkapt, NH_2 , nitro, hidroksi, nesupstituirani ili monosupstituirani $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkilom, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkoksi, ($\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkil)amino, arilom i heterociklilom, supstituenti kojih su odabrani iz skupine koja sadrži halogene, pseudohalogene, $\text{C}_1\text{-C}_3$ -alkil, $\text{C}_1\text{-C}_3$ -alkoksi i hidroksi;

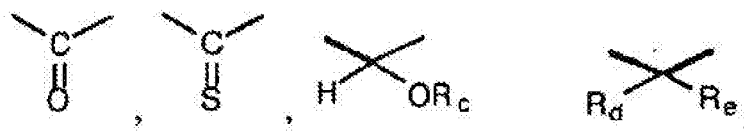
R^2 je odabran iz skupine koja sadrži $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alkil supstituiran s najmanje jednim supstituentom odabranim iz skupine halogena, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkil- $\text{S}(\text{O})_2$ - i ($\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkil) tio-C(S) -;

A predstavlja vodik, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alkil, hidroksi- ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alkilen)-, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alkoksi-($\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alkilen)-, ili OR' ;

B predstavlja vodik, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alkil, hidroksi- ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alkilen) -, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alkoksi-($\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alkilen)-, ili OR'' ;

R' i R'' su nezavisno odabrani iz skupine koja sadrži vodik, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkil, aril-($\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkilen)-, ($\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkil) -CO, karbalkoksi, aril- ($\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkilen)-CO- i aril-O-CO-;

kada A i B predstavljaju OR' ili OR'' , odnosno R' ili R'' zajedno tvore supstituent odabran iz skupine koja sadrži



i

RC predstavlja vodik ili $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkil;

R_d i R_e nezavisno predstavljaju vodik, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alkil ili zajedno s atomom ugljika na koji su vezani tvore 1,1-cikloalkilnu skupinu;

heterociklil predstavlja 4 do 10 člani mono- ili biciklički heterocikl koji sadrži jedan ili više heteroatoma odabrana iz skupine koja sadrži N, O ili S;

aril predstavlja fenil, indan-1-il, indan-2-il, naft-1-il ili naft-2-il;

ili njihove farmaceutski prihvatljive soli, farmaceutski prihvatljivi predlijekovi, N-oksidi, njihovi hidrati ili solvati; uz uvjet da kada Q predstavlja O, a D predstavlja klor, T ne predstavlja metil monosupstituiran halogenom; u slučaju kada Q predstavlja O, A i B su oba hidroksi, a D je klor, T ne predstavlja $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkil supstituiran fluorom; u slučaju kada Q predstavlja O, A i B su hidroksi, a D je klor, R^2 ne predstavlja $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkil supstituiran fluorom.

7. Spoj u skladu sa zahtjevom 6, **naznačen time**, da se bira iz skupine spojeva prikazanih formulom (III) u kojoj

W predstavlja N;

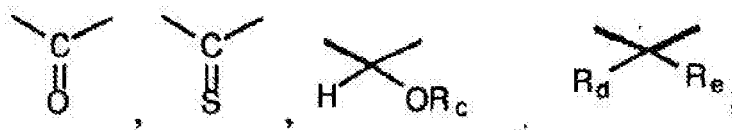
Q je CH_2 ;

D je klor ili fluor;

T je fluorometil, trifluorometoksimetil, difluorometoksimetil, $\text{CH}_3\text{SC}(\text{S})\text{-O-CH}_2\text{-}$ ili $\text{CH}_3\text{S}(\text{O})_2\text{-O-CH}_2\text{-}$;

A predstavlja OR' ; B je OR'' ;

R i R'' predstavljaju vodik ili R' i R'' zajedno tvore supstituent odabran iz skupine koja sadrži



i

RC je prikladno vodik ili $\text{C}_1\text{-C}_3$ -alkil;

R_d i R_e međusobno nezavisno predstavljaju vodik ili $\text{C}_1\text{-C}_3$ -alkil;

ili njihovih farmaceutski prihvatljivih soli, farmaceutski prihvatljivih predlijekova, N-oksida, njihovih hidrata ili solvata.

8. Spoj u skladu sa zahtjevom 6 ili 7, **naznačen time**, da se bira iz skupine koja sadrži:

6-kloro-9-((3aS,4R,6S,6aR)-6-fluorometil-2,2-dimetil-tetrahydro-ciklopenta-1,3-dioksol-4-il)-9H-purin, 6-fluoro-9-((3aS,4R,6S,6aR)-6-fluorometil-2,2-dimetil-tetrahydro-ciklopenta-1,3-dioksol-4-il)-9H-purin, 6-kloro-9-((1R,2S,3R,5R)-5-fluorometil-1,2-dihidroksi-ciklopent-3-il)-9H-purin, 6-fluoro-9-((1R,2S,3R,5R)-5-fluorometil-1,2-dihidroksi-ciklopent-3-il)-9H-purin, 6-kloro-9-((3aS,4R,6S,6aR)-6-trifluorometoksimetil-2,2-dimetil-tetrahydro-ciklopenta-1,3-dioksol-4-il)-9H-purin, 6-fluoro-9-((3aS,4R,6S,6aR)-6-trifluorometoksimetil-2,2-dimetil-tetrahydro-ciklopenta-1,3-dioksol-4-il)-9H-purin, 6-kloro-9-((1R,2S,3R,5R)-5-trifluorometoksi-metil-1,2-dihidroksi-ciklopent-3-il)-9H-purin i 6-fluoro-9-((1R,2S,3R,5R)-5-trifluorometoksi-metil-1,2-dihidroksi-ciklopent-3-il)-9H-purin, ili njihove farmaceutske prihvatljive soli, farmaceutske prihvatljive predlijekove, N-okside, hidrate ili njihove solvate.

9. Spoj opće formule (I) u skladu s bilo kojim od zahtjeva 1 do 5 ili njegova farmaceutske prihvatljiva sol, njegov farmaceutske prihvatljiv predlijek, njegov N-oksid, hidrat ili njegov solvat, **naznačeni time**, da se primjenjuju u obliku farmaceutika.

10. Primjena spoja u skladu s definicijom iz bilo kojeg od zahtjeva 1 do 5 ili njegove farmaceutske prihvatljive soli, farmaceutske prihvatljivog predlijeka, N-okside, njegova hidrata ili solvata, **naznačenih time**, da su za proizvodnju lijeka za liječenje inzulinske rezistencije, tipa 2 dijabetesa, metaboličkog sindroma, poremećaja lipida ili kardiovaskularnih bolesti ili za postizanje antilipolitičkog učinka.

11. Primjena spoja u skladu sa zahtjevom 10, **naznačenog time**, da je za proizvodnju lijeka za liječenje inzulinske rezistencije ili dijabetesa tipa 2.

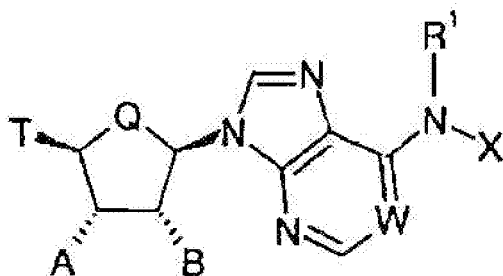
12. Farmaceutski pripravak, **naznačen time**, da sadrži farmaceutske prihvatljivi nosač i učinkovitu dozu najmanje jednog spoja formule (I) u skladu s bilo kojim od zahtjeva 1 do 5 ili njegove farmaceutske prihvatljive soli, njegova farmaceutske prihvatljivog predlijeka, njegova N-okside, hidrata ili solvata.

13. Farmaceutski pripravak u skladu sa zahtjevom 12, **naznačen time**, da se nalazi u obliku pilula, tableta, lakiranih tableta, šećerom obloženih tableta, tableta za otapanje u ustima, granula, kapsula, tvrdih ili mekih gelatinskih kapsula, vodenih, alkoholnih ili uljnih otopina, sirupa, emulzija ili suspenzija, supozitorija, otopina za injekciju ili infuziju, masti, tinkture, kreme, losiona, praška, raspršivača, transdermalnih terapijskih sustava, nazalnog raspršivača, smjese aerosola, mikrokapsula, implantata, štapića ili naljepka.

14. Postupak sinteze spoja u skladu s bilo kojim od zahtjeva 1 do 5, **naznačen time**, da obuhvaća reakciju 6-kloropurina i/ili 6-fluoropurina s odgovarajućim aminom, a potom, po izboru funkcionalizaciju na taj način dobivenog spoja.

SAŽETAK

Prikazani izum se odnosi na spojeve opće formule (I)



(I)

u kojoj R¹, A, B, Q, T, W i X imaju značenja navedena u opisu izuma.

Navedeni su spojevi se koriste u proizvodnji lijeka za liječenje inzulinske rezistencije, tipa 2 dijabetesa, metaboličkog sindroma, poremećaja lipida ili kardiovaskularne bolesti ili za postizanje anti-lipolitičkog učinka.