

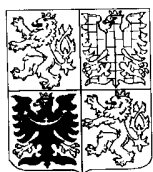
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

1999 - 2681

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **23.01.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **28.01.1997 12.03.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/036760 1997/9705041**

(33) Země priority: **US GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.01.2000**

(Věstník č. 1/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/US98/01317**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO98/32753**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 417/12

C 07 D 417/14

A 61 K 31/4406

A 61 K 31/47

A 61 P 3/04

A 61 P 3/06

A 61 P 3/10

A 61 P 1/04

A 61 P 11/00

A 61 P 25/24

(71) Přihlašovatel:

MERCK AND CO., INC., Rahway, NJ,
US;

(72) Původce:

Mathvink Robert J., Rahway, NJ, US;
Parmee Emma R., Rahway, NJ, US;
Tolman Samuel, Rahway, NJ, US;
Weber Ann E., Rahway, NJ, US;

(74) Zástupce:

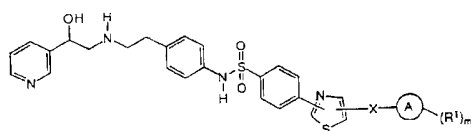
Korejzová Zdenka JUDr., Spálená 29, Praha 1,
110 00;

(54) Název přihlášky vynálezu:

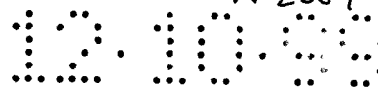
**Thiazolbenzensulfonamidy a farmaceutický
prostředek**

(57) Anotace:

Benzensulfonamidy substituované thiazolem obecného vzorce I mají agonistický účinek na β_3 adrenergní receptor současně s velmi malým účinkem na β_1 a β_2 adrenergní receptory. Tyto sloučeniny jsou tedy schopny zvýšit lipolýzu a výdej energie v buňkách. Sloučeniny mají vysokou aktivitu při léčení diabetes II a obezity nebo mohou být použity pro snížení hladin triglyceridů a cholesterolu, zvýšení hladiny lipoproteinů s vysokou hustotou nebo pro snížení pohyblivosti střev. Navíc je možno tyto sloučeniny použít pro snížení neurogenního zánětu nebo jako antidepressivních prostředků. Uvedené sloučeniny se připravují reakcí aminoalkylfenylsulfonamidu s vhodně substituovaným epoxidem. Popisují se také farmaceutické prostředky s obsahem uvedených sloučenin.



(I)



Thiazolbenzensulfonamidy a farmaceutický prostředek

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká benzensulfonamidů substituovaných thiazolem použitelných jako sloučeniny proti obezitě a antidiabetické látky. Dalším předmětem vynálezu jsou specifické výhodné stereoizomery substituovaných sulfonamidů. Dalším předmětem vynálezu je popis způsobů výroby těchto sloučenin. Dalším předmětem je popis prostředků, ve kterých jsou uvedené sloučeniny obsaženy jako aktivní účinná složka.

Dosavadní stav techniky

β -adrenoceptory se od roku 1967 třídí do skupin β_1 a β_2 . Hlavním důsledkem stimulace β_1 -receptoru je zvýšená tepová frekvence, zatímco důsledkem stimulace receptoru β_2 je bronchodilatace a relaxace hladkého svalstva. Předpokládalo se, že lipolýza adipocytů je proces zprostředkovaný výlučně receptorem β_1 . Poslední studie však ukazují, že lipolýza zprostředkovaná receptorem není v přírodě typická. Tyto atypické receptory, které byly později nazvány β_3 -adrenoceptory, nacházíme na povrchu buněk jak bílých, tak i hnědých adipocytů, kde jejich stimulace podporuje jak lipolýzu (odbourávání tuků), tak i vydávání energie.

V této oblasti byly vyvinuty nejdříve sloučeniny s většími agonistickými účinky pro stimulaci lipolýzy (aktivita β_3) než pro stimulaci síňové frekvence (β_1) a tracheální relaxace (β_2). Tyto první objevy, které se popisují v Ainsworth a další, US patenty 4,478,849 a 4,396,627, se zabývaly deriváty fenylethanolaminů.



Tato selektivita vůči β_3 -adrenoceptorům umožňuje potenciální použitelnost těchto sloučenin jako prostředků proti obezitě. Navíc bylo zjištěno, že tyto sloučeniny mají u zvířecích modelů diabetes mellitus nezávislé na inzulinu antihyperglykemické účinky.

Hlavní nevýhodou léčení chronických onemocnění agonisty β_3 receptorů jsou následné vedlejší účinky. Mezi tyto vedlejší účinky patří zejména svalový třes (β_2) a zvýšená srdeční frekvence (β_1). I když mají tyto fenylethanolaminové deriváty určitou selektivitu vůči β_3 receptorům, u zdravých dobrovolníků byly pozorovány tyto vedlejší účinky. Dá se očekávat, že tyto vedlejší účinky vznikají v důsledku částečného agonismu vůči receptorům β_1 a/nebo β_2 .

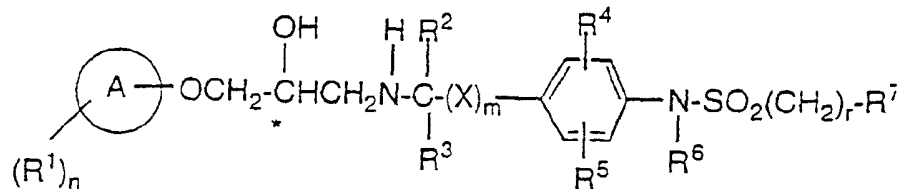
Poslední výzkumy v této oblasti se popisují v Ainsworth a další, US patent 5,153,210, Caulkett a další, US patent 4,999,377, Alig a další, US patent 5,017,619, Lecount a další, evropský patent 427480 a Bloom a další, evropský patent 455006.

Ačkoliv tyto nejnovější výzkumy popisují sloučeniny s větší selektivitou vůči receptoru β_3 , než jsou účinky na receptory β_1 a β_2 , tato selektivita byla určována na hlodavcích, zvláště krysách použitých jako testovací zvířata. Protože i sloučeniny s nejvyšší selektivitou stanovenou pomocí těchto testů mají určité známky vedlejších účinků v důsledku zbytkové agonistické aktivity vůči receptorům β_1 a β_2 , při testech těchto sloučenin na lidech se ukázalo, že pro předpovídání selektivity vůči lidským receptorům β_3 není hlodavec dobrý model.

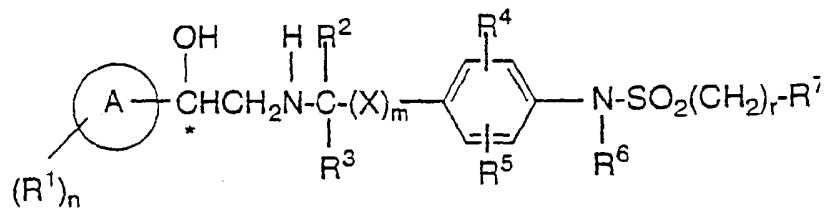
Nedávno byly vyvinuty testy, které předpovídají očekávané účinky u lidí přesněji. Tyto testy využívají klonované lidské receptory β_3 , které byly exprimovány v buňkách vaječnicků čínského křečka (viz Emorin a další, *Science*, 1989, 245: 1118 - 1121; Liggett, *Mol. Pharmacol.*, 1992, 42: 634 - 637; a Grannemann a další, *Mol. Pharmacol.*, 1992, 4: 964 - 970. Agonistické a antagonistické účinky

různých sloučenin na kultivovaných buňkách potom naznačují antiobeztní a antidiabetické účinky sloučenin u lidí.

US patent 5,451,677 popisuje selektivní agonisty receptoru β_3 vzorce:



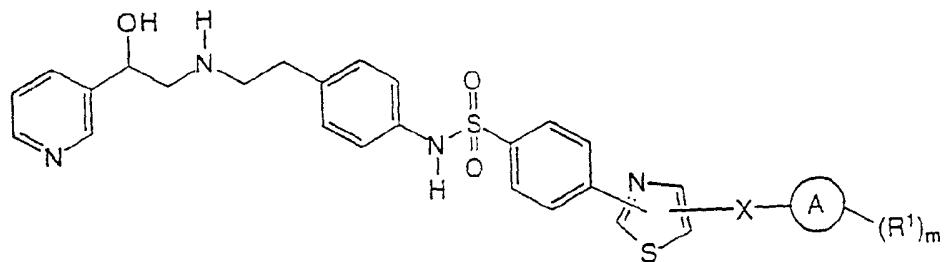
US patent 5,561,142 publikovaný 2. 11. 1995 popisuje selektivní agonisty receptoru β_3 vzorce



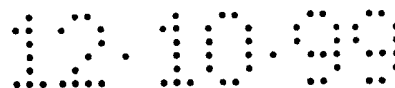
Nové sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou postaveny na obecném základu US patentu 5,561,142.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález poskytuje sloučeniny vzorce I:



I



kde

- X je (1) vazba,
(2) C₁-C₃ alkylen, popřípadě substituovaný 1 nebo 2 skupinami zvolenými ze skupiny methyl a halogen,
(3) C₁-C₃ alkylen, kde uvedený alkylen obsahuje atom kyslíku, popřípadě substituovaný 1 nebo 2 skupinami zvolenými ze skupiny methyl a halogen;
- m je 0 až 5;
- A je (1) fenyl,
(2) 5 nebo 6-členný heterocyklický kruh s 1 až 4 heteroatomy zvolenými ze skupiny atom kyslíku, síry a dusíku,
(3) benzenový kruh fuzovaný k C₅-C₁₀ karbocyklickému kruhu,
(4) 5 nebo 6-členný heterocyklický kruh s 1 až 4 heteroatomy zvolenými ze skupiny kyslík, síra a dusík fuzovaný k 5 nebo 6-člennému heterocyklickému kruhu s 1 až 4 heteroatomy zvolenými ze skupiny kyslík, síra a dusík, nebo
(5) 5 nebo 6-členný heterocyklický kruh s 1 až 4 heteroatomy zvolenými ze skupiny kyslík, síra a dusík, fuzovaný k C₅-C₁₀ karbocyklickému kruhu;
- R¹ je (1) C₁-C₁₀ alkyl popřípadě substituovaný až 5 skupinami zvolenými ze skupiny
- (a) hydroxy,
 - (b) halogen,
 - (c) kyano,
 - (d) QR²,
 - (e) C₃-C₈ cykloalkyl,



(f) skupina A popřípadě substituovaný až 5 skupinami zvolenými ze skupiny halogen, C₁-C₁₀ alkyl a C₁-C₁₀ alkoxy,

(g) Q'COR³,

(h) S(O)_nR³, kde n je 0 až 2,

(i) NR²SO₂R³,

(j) NR²CO₂R², a

(k) CO₂R²,

(2) C₃-C₈ cykloalkyl,

(3) oxo,

(4) halogen,

(5) kyano,

(6) QR²,

(7) S(O)_nR³, kde n je 0 až 2,

(8) Q'COR³,

(9) NR²SO₂R³,

(10) NR²CO₂R²,

(11) skupina A popřípadě substituovaná až 5 skupinami zvolenými nezávisle ze skupiny

(a) R²,

(b) QR²,

(c) halogen, a

(d) oxo; nebo

(12) CO₂R²;

R² je (1) atom vodíku,

(2) C₁-C₁₀ alkyl popřípadě substituovaný až 5 skupinami zvolenými ze skupiny

(a) hydroxy,

(b) halogen,

(c) CO₂R⁴,



- (d) $S(O)_n-C_1-C_{10}$ alkyl, kde n je 0 až 2,
- (e) C_3-C_8 cykloalkyl,
- (f) C_1-C_{10} alkoxy, a
- (g) skupina A popřípadě substituovaná až 5 skupinami zvolenými ze skupiny halogen, C_1-C_{10} alkyl a C_1-C_{10} alkoxy,

(3) C_3-C_8 cykloalkyl, nebo

(4) skupina A popřípadě substituovaná až 5 skupinami zvolenými ze skupiny

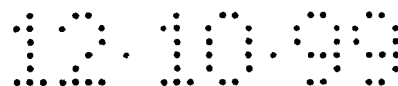
- (a) halogen,
- (b) nitro,
- (c) oxo,
- (d) NR^4R^4 ,
- (e) C_1-C_{10} alkoxy,
- (f) $S(O)_n-C_1-C_{10}$ alkyl, kde n je 0 až 2, a
- (g) C_1-C_{10} alkyl popřípadě substituovaný až 5 skupinami zvolenými ze skupiny hydroxy, halogen, CO_2R^4 , $S(O)_n-C_1-C_{10}$ alkyl, kde n je 0 až 2, C_3-C_8 cykloalkyl, C_1-C_{10} alkoxy a skupina A popřípadě substituovaná až 5 skupinami zvolenými ze skupiny halogen, C_1-C_{10} alkyl a C_1-C_{10} alkoxy;

R^3 je (1) R^2 nebo
(2) NR^2R^2 ;

R^4 je (1) H, nebo
(2) C_1-C_{10} alkyl;

Q je (1) $N(R^2)$,
(2) O nebo
(3) $S(O)_n$, a n je 0 až 2;

Q' je (1) $N(R^2)$,



- (2) O nebo
- (3) vazba; nebo

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo prekurzory.

Mezi výhodnou podskupinu sloučenin vzorce I patří sloučeniny, ve kterých

- X je
- (1) vazba,
 - (2) CH₂
 - (3) CH₂O, kde C je navázaný na thiazol, a O je navázaný na A;

Další podskupinou sloučenin vzorce I jsou sloučeniny, ve kterých

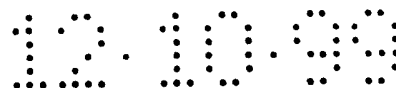
- R¹ je
- (1) C₁-C₁₀ alkyl popřípadě substituovaný až 5 atomy halogenu;
 - (2) halogen,
 - (3) QR²,
 - (4) Q'COR³,
 - (5) fenyl;

- R² je
- (1) atom vodíku,
 - (2) C₁-C₁₀ alkyl popřípadě substituovaný až 5 atomy halogenu;

- R³ je (1) C₁-C₁₀ alkyl; a

- Q je (1) O.

Existuje podskupina sloučenin vzorce I, ve kterých je thiazolylová skupina připojena na benzensulfonamidovou část přes atom uhlíku v poloze 2 (C2) thiazolového kruhu. Existuje další podskupina sloučenin vzorce I, ve kterých je thiazolylová skupina navázána na X, nebo kde X je vazba, přímo na skupinu A přes atom uhlíku v poloze 2 thiazolového kruhu. S výhodou je na C2 thiazolového kruhu, popřípadě na C4 thiazolového kruhu připojena buď benzensulfonamidová skupina nebo X (nebo A, jestliže X je vazba).



Další podskupinou vzorce I jsou látky, ve kterých A je zvoleno ze skupiny fenyl, naftyl 5 nebo 6-členný heterocyklický kruh s 1 až 4 heteroatomy zvolenými z atomu kyslíku, síry nebo dusíku fuzovanými k benzenovému kruhu a 5 nebo 6-členný heterocyklický kruh s 1 až 4 heteroatomy zvolenými ze skupiny atom kyslíku, síry a dusíku. S výhodou je skupina A zvolena ze skupiny fenyl, naftyl, thienyl, pyridinyl, benzothienyl, chinoliny, indolyl a benzofuranyl.

Ve výhodném provedení sloučenin vzorce I

- X je (1) vazba,
(2) CH₂,
(3) CH₂O, kde C je navázán na thiazol, a O je navázán na A;
- m je 0 až 5;
- A je (1) fenyl,
(2) 5 nebo 6-členný heterocyklický kruh s 1 až 4 heteroatomy zvolenými ze skupiny atom kyslíku, síry a dusíku,
(3) benzenový kruh fuzovaný k C₅-C₁₀ karbocyklickému kruhu,
(4) 5 nebo 6-členný heterocyklický kruh s 1 až 4 heteroatomy ze skupiny atom kyslíku, síry a dusíku fuzovaný k 5 nebo 6-člennému heterocyklickému kruhu obsahujícímu 1 až 4 heteroatomy zvolené ze skupiny atom kyslíku, síry a dusíku, nebo
(5) 5 nebo 6-členný heterocyklický kruh s 1 až 4 heteroatomy zvolenými ze skupiny atom kyslíku, síry a dusíku fuzovaný k C₅-C₁₀ karbocyklickému kruhu;
- R¹ je (1) C₁-C₁₀ alkyl popřípadě substituovaný až 5 atomy halogenu;

(2) halogen,

(3) QR^2 ,

(4) $Q'COR^3$,

(5) fenyl;

R^2 je (1) atom vodíku,
(2) C_1 - C_{10} alkyl popřípadě substituovaný až 5 atomy halogenu;

R^3 je (1) C_1 - C_{10} alkyl; a

Q je (1) O; nebo

jejich farmaceuticky přijatelné soli.

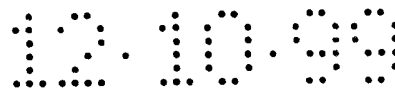
Ve výhodnějším provedení jsou sloučeniny vzorce I látky, ve kterých

X je (1) vazba,
(2) CH_2 ,
(3) C_2O , kde C je navázaný na thiazol, a O je navázaný na A;

m je 0 až 5;

A je (1) fenyl,
(2) 5 nebo 6-členný heterocyklický kruh s 1 až 4 heteroatomy zvolenými ze skupiny atom kyslíku, síry a dusíku,
(3) naftyl, nebo
(4) 5 nebo 6-členný heterocyklický kruh s 1 až 4 heteroatomy zvolenými ze skupiny kyslík, síra a dusík fuzovaný k benzenovému kruhu;

R^1 je (1) C_1 - C_{10} alkyl popřípadě substituovaný až 5 atomy halogenu;
(2) halogen,
(3) QR^2 ,



(4) Q'COR³,

(5) fenyl;

R² je (1) atom vodíku,
(2) C₁-C₁₀ alkyl popřípadě substituovaný až 5 atomy halogenu;

R³ je (1) C₁-C₁₀ alkyl; a

Q je (1) O; a

bud' benzensulfonamidová část nebo X (nebo A, jestliže X je vazba) je navázána na C2 thiazolového kruhu a druhá část na polohu C4 thiazolového kruhu; nebo

jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

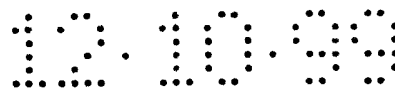
Sloučeniny podle předkládaného vynálezu, které jsou postaveny na generické struktuře popsané v US patentu 5,561,142 představují novou volbu těchto sloučenin. Předkládané sloučeniny mají mocný agonistický účinek na receptor β_3 a mají zlepšenou biologickou dostupnost u zvířat při podání ústy.

Mezi sloučeniny s antiobezitním a antidiabetickým účinkem podle předkládaného vynálezu patří následující látky:

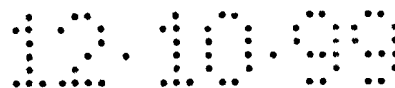
1. N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]fenyl)-4-[4-(2-naftylmethyl)thiazol-2-yl]benzensulfonamid;
2. N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-(trifluormethyl)fenyl]thiazol-2-yl]benzensulfonamid;
3. N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-(trifluormethoxy)fenyl]thiazol-2-yl]benzensulfonamid;
4. N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-(3,4-difluorfenylmethyl)thiazol-2-yl]benzensulfonamid;



5. N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-(3-pyridyl)thiazol-2-yl]benzensulfonamid;
6. N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-(4-fluorfenylmethyl)thiazol-2-yl]benzensulfonamid;
7. N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-(3,4-difluorfenyl)thiazol-2-yl]benzensulfonamid;
8. N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-[4-(trifluormethyl)fenylmethyl]thiazol-2-yl]benzensulfonamid;
9. N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-(2-pyridyl)thiazol-2-yl]benzensulfonamid;
10. N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-[1-(2-fenyl)ethyl]thiazol-2-yl]benzensulfonamid;
11. N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-(4-fluorfenyl)thiazol-2-yl]benzensulfonamid;
12. N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-(2-naftyl)thiazol-2-yl]benzensulfonamid;
13. N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-(3,4,5-trifluorfenyl)thiazol-2-yl]benzensulfonamid;
14. N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-(4-hexylfenyl)thiazol-2-yl]benzensulfonamid;
15. N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-[4-(trifluormethoxy)fenylmethyl]thiazol-2-yl]benzensulfonamid;
16. N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-[4-(trifluormethoxy)fenoxymethyl]thiazol-2-yl]benzensulfonamid;
17. N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-(2-benzo[*b*]thienyl)thiazol-2-yl]benzensulfonamid;
18. N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-(3-chinolinyl)thiazol-2-yl]benzensulfonamid;



19. N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-(6-chinoliny)thiazol-2-yl]benzensulfonamid;
20. N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-(2-benzo[*b*]furyl)thiazol-2-yl]benzensulfonamid;
21. N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-(3-indoly)thiazol-2-yl]benzensulfonamid;
22. N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-(2,4-difluorfenyl)thiazol-2-yl]benzensulfonamid;
23. N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-(3,5-difluorfenyl)thiazol-2-yl]benzensulfonamid;
24. N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-[4-(1,1-dimethylethyl)fenyl]thiazol-2-yl]benzensulfonamid;
25. N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-(2,3-difluorfenyl)thiazol-2-yl]benzensulfonamid;
26. N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-[3-(trifluormethyl)fenyl]thiazol-2-yl]benzensulfonamid;
27. N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-[4-(difluormethyl)fenyl]thiazol-2-yl]benzensulfonamid;
28. N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-(2,4-dichlorfenyl)thiazol-2-yl]benzensulfonamid;
29. N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-[2-(trifluormethyl)fenyl]thiazol-2-yl]benzensulfonamid;
30. N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-[2-fluor-4-(trifluormethyl)fenyl]thiazol-2-yl]benzensulfonamid;
31. N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-[4-fluor-2-(trifluormethyl)fenyl]thiazol-2-yl]benzensulfonamid;
32. N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-[2,4-bis(trifluormethyl)fenyl]thiazol-2-yl]benzensulfonamid;

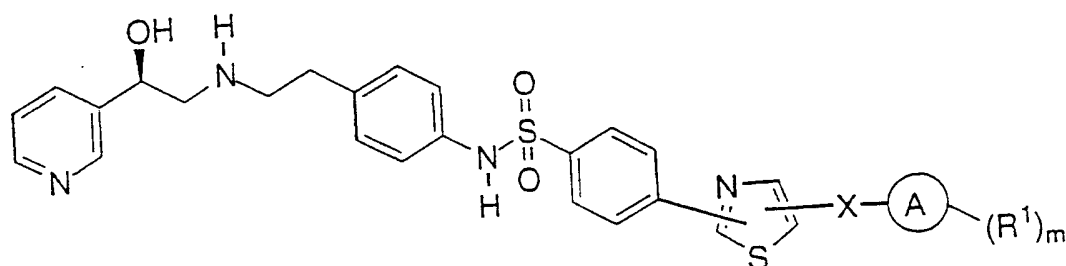


33. N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[5-(4-fluorfenyl)thiazol-2-yl]benzensulfonamid;
34. N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[2-(4-trifluormethylfenyl)thiazol-4-yl]benzensulfonamid;
35. N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[2-(4-trifluormethylfenyl)thiazol-5-yl]benzensulfonamid;
36. N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-(4-fenylfenyl)thiazol-2-yl]benzensulfonamid;
37. N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-(3,4-dihydroxyfenyl)thiazol-2-yl]benzensulfonamid;
38. N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-(4-hydroxyfenyl)thiazol-2-yl]benzensulfonamid;
39. N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-(4-acetoxifenyl)thiazol-2-yl]benzensulfonamid;
40. N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-(4-acetamidofenyl)thiazol-2-yl]benzensulfonamid;
41. N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[2-(4-trifluormethoxyfenyl)thiazol-4-yl]benzensulfonamid.

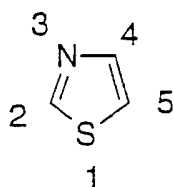
Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mají všechny alespoň jedno asymetrické centrum jak je ukázáno ve strukturním vzorci I hvězdičkou. V molekule mohou být přítomna další asymetrická centra. Každé takové asymetrické centrum bude poskytovat dva optické izomery, přičemž všechny tyto optické izomery, ať už v oddělené, čisté nebo částečně vyčištěné formě nebo ve formě racemické směsi spadají do rámce předkládaného vynálezu. V případě asymetrického centra vyjádřeného ve vzorci I hvězdičkou bylo zjištěno, že sloučeniny, ve kterých je hydroxylový substituent nad rovinou struktury jak je vidět

ve vzorci Ic, je aktivnější a tedy výhodnější než sloučenina, u které je hydroxylový substituent umístěn pod rovinou struktury.

Výhodné stereoizomery podle předkládaného vynálezu představují následující stereospecifické struktury:



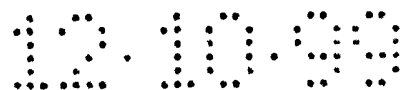
Thiazolylová skupina se čísluje následujícím způsobem:



V předkládané přihlášce mají dále definované termíny následující významy:

"Alkylen" znamená $-(CH_2)_p-$, kde p je uvedený počet atomů uhlíku; jeden nebo dva atomy vodíku mohou být popřípadě nahrazeny skupinou methyl nebo halogen. Jestliže popřípadě substituovaný alkylen obsahuje atom kyslíku, může být tento atom kyslíku na jakémkoliv konci alkylenového řetězce nebo může být přítomen uvnitř řetězce. Příklady těchto skupin jsou skupiny OCH_2 , CH_2O , CH_2OCH_2 , $C(CH_3)_2O$ atd.

Alkylové skupiny uvedené výše mají zahrnovat alkylové skupiny s uvedenou délkou, které jsou buď přímé nebo rozvětvené. Jako příklady takových alkylových skupin je možno uvést methyl, ethyl, propyl, izopropyl, butyl, sek-butyl, terciární butyl, pentyl, izopentyl, hexyl, izohexyl apod.



Alkoxylové skupiny uvedené výše mají zahrnovat alkoxylové skupiny uvedené délky s přímým nebo rozvětveným řetězcem. Příklady těchto alkoxylových skupin jsou skupiny methoxy, ethoxy, propoxy, izopropoxy, butoxy, izobutoxy, terciární butoxy, pentoxy, izopentoxy, hexoxy, izohexoxy apod.

Termín "halogen" má označovat atomy halogenu fluor, chlor, brom a jod.

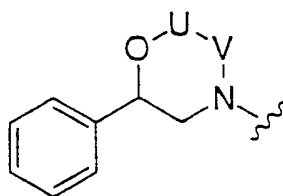
Termín "karbocyklický kruh" označuje jak aromatické, tak i nearomatické kruhy obsahující pouze atomy uhlíku. Tak například benzenový kruh fuzovaný k C_5 - C_{10} karbocyklickému kruhu může být například naftyl, tetrahydronaftyl, indanyl a indenyl. Mezi 5 nebo 6-členný heterocyklický kruh s 1 až 4 heteroatomy zvolenými ze skupiny kyslík, síra a dusík, fuzovaný k C_5 - C_{10} karbocyklickému kruhu patří benzen fuzovaný k heterocyklickému kruhu stejně jako nearomatický karbocyklický kruh fuzovaný k heterocyklickému kruhu. Karbocyklickým kruhem je s výhodou kruh C_5 - C_7 .

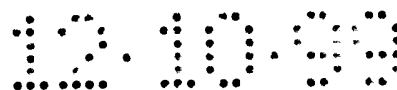
Aromatickými a nenasycenými nearomatickými heterocykly může být 5 a 6-členný heterocyklický kruh, ať už izolovaný nebo jako část fuzovaného kruhového systému; kde je heterocykl částí fuzovaného kruhu, alespoň jeden z kruhů je aromatický. Mezi příklady 5- nebo 6-členného kruhu patří pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolyl, furyl, thienyl, imidazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, tetrazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, imidazolidinyl, pyrazolyl, izoxazolyl. Mezi příklady benzenového kruhu fuzovaného k 5 nebo 6-člennému heterocyklickému kruhu patří benzothiadiazolyl, indolyl, indolinyl, benzodioxolyl, benzodioxanyl, benzothiofenyl, benzofuranyl, benzimidazolyl, benzoxazinyl, benzizoxazolyl, benzothiazolyl, 2,3-dihydrobenzofuranyl, chinolinyl, benzotriazolyl, benzoxazolyl, 1,2,3,4-tetrahydroizochinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydrochinolinyl. Příklady 5 nebo 6-členných heterocyklických kruhů fuzovaných k 5- nebo 6-člennému heterocyklickému kruhu jsou purinyl, furopyridin a thienopyridin. Příklady 5- nebo 6-členného

heterocyklického kruhu fuzovaného k nearomatickému karbocyklickému kruhu jsou tetrahydrobenzothiazolyl, 5,6,7,8-tetrahydrochinoliny, 2,3-cyklopentenpyridyl, 4,5,6,7-tetrahydroindolyl, 5,6,7,8-tetrahydroizochinolyl, 5,6,7,8-tetrahydrochinoxalinyl.

Termín „farmaceutický prostředek“ má zahrnovat výrobek obsahující aktivní složku (složky) a inertní složku (složky), která tvoří nosič stejně jako jakýkoli produkt, který je přímým nebo nepřímým výsledkem kombinace, tvorby komplexu nebo agregace jakýchkoli dvou nebo více složek, nebo vzniká disociací jedné nebo více složek nebo jinými typy reakcí nebo interakcí jedné nebo více těchto složek. Farmaceutické prostředky podle předkládaného vynálezu tedy zahrnují jakýkoli farmaceutický prostředek vyrobený smísením sloučeniny podle předkládaného vynálezu a farmaceuticky přijatelného nosiče.

Kde se v předkládané přihlášce mluví o „sloučeninách vzorce I“, tyto sloučeniny mají zahrnovat farmaceuticky přijatelné soli a prekurzory, pokud není uvedeno jinak. Prekurzory jsou deriváty sloučenin vzorce I, které se in vivo přeměňují na aktivní molekulu léčiva; mezi prekurzory patří deriváty volných hydroxylových, aminových nebo karboxylových skupin jako jsou estery, ethery, amidy, karbonáty, karbamáty a N-alkylové deriváty. Konkrétními příklady prekurzorů sloučenin vzorce I jsou: (a) deriváty sekundárního aminu jako jsou N-alkylované (methyl, ethyl, izopropyl a 2-methoxyethyl), a N-acylované (1-pyrrolidinylacetyl, 4-morfolinylacetyl, (1-acetoxy)ethoxykarbonyl; a dimethylaminoacetyl) deriváty; (b) deriváty sekundární hydroxylové skupiny jako O-alkylované (ethyl) a O-acylované (acetyl, t-butoxykarbonyl, benzoyl, cyklopropylkarbonyl) deriváty; a (c) vicinálně umístěné sekundární aminy a sekundární hydroxyly tvořící spolu skupinu vzorce



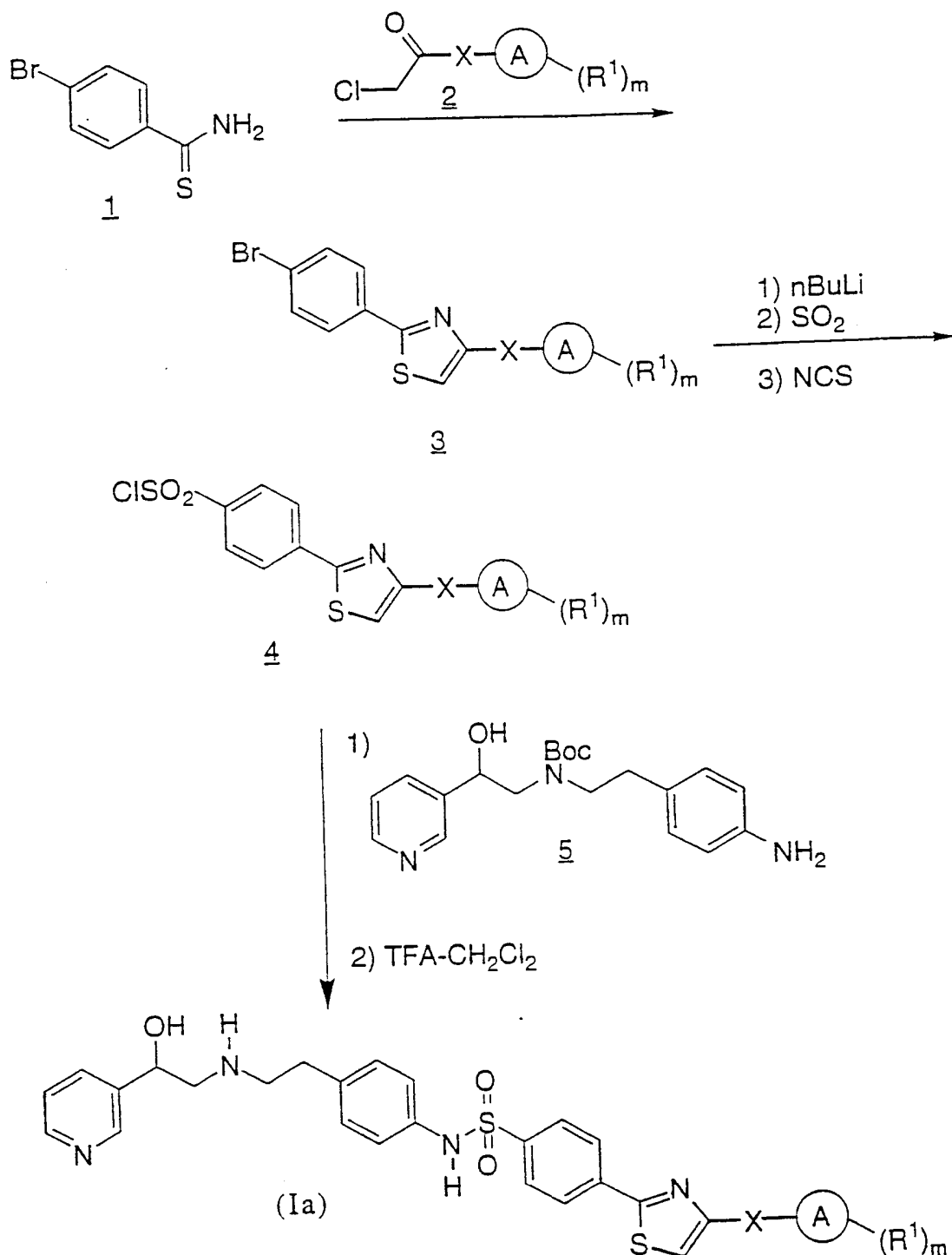


kde U a V jsou nezávisle vazba, karbonyl, methylen, CH(OH) nebo C(OH)(CH₃). Prekurzory výše uvedených typů je možno snadno vyrobit ze sloučenin vzorce I použitím způsobů, které jsou známé odborníkům v oboru.

Některé z výše uvedených skupin se mohou vyskytovat v uvedeném vzorci více než jednou a v takovém případě bude každý takový výskyt každé skupiny definován nezávisle na jiných výskytech; tak například NR²R² může znamenat NH₂, NHCH₃, N(CH₃)CH₂CH₃ apod.

Sloučeniny (I) podle předkládaného vynálezu mohou být vyrobeny podle popisu v následujících schématech. Thiazoly Ia, Ib a Ic se připravují Hantzschovou thiazolovou syntézou (Sainsbury, M. v "Rodd's Chemistry of Karbon Compounds", Coffey, S., Ausell, M. F., ed.; Elsevier: Amsterdam, 1986; díl IV C, 399 - 455) z vhodného thioamidu a 2-halokarbonylového derivátu. Jak je uvedeno ve schématu 1 pro thiazoly Ia, 4-bromthiobenzamid (E. P. Papadopoulos, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 962) se kondenzuje s vhodným chlorketonem 2, typicky zahříváním v ethanolu pod zpětným chladičem 6 až 24 hod, za získání bromfenylthiazolu 3. Působením n-butyllithia, pohodlně v tetrahydrofuranu při -78 °C a poté oxidu siřičitého s ohřátím na pokojovou teplotu vznikne výsledný lithiumsulfínát. Ten může být snadno převeden na odpovídající sulfonylchlorid 4 působením chloračnického činidla jako je N-chlorsukcinimid. Chráněný anilinový derivát 5 (Fisher, a další, US 5,561,142, 1. říjen, 1996) se působením sulfonylchloridu 4, a báze jako je pyridin v bezvodém rozpouštědle jako dichlormethan nebo chloroform po dobu 0,5 až 24 hod při teplotě od -20 do 50 °C, s výhodou 0 °C, s následným odstraněním ochranné skupiny, v případě terc-butyلكarbamátu kyselinou jako je kyselina trifluoroctová nebo methanolvý roztok chlorovodíku, převede na thiazol Ia.

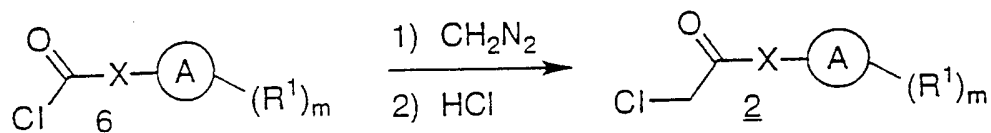
Schéma 1



Chlorketony **2** jsou komerčně dostupné, známé z literatury nebo se snadno připravují známými způsoby. Na odpovídající chlorid

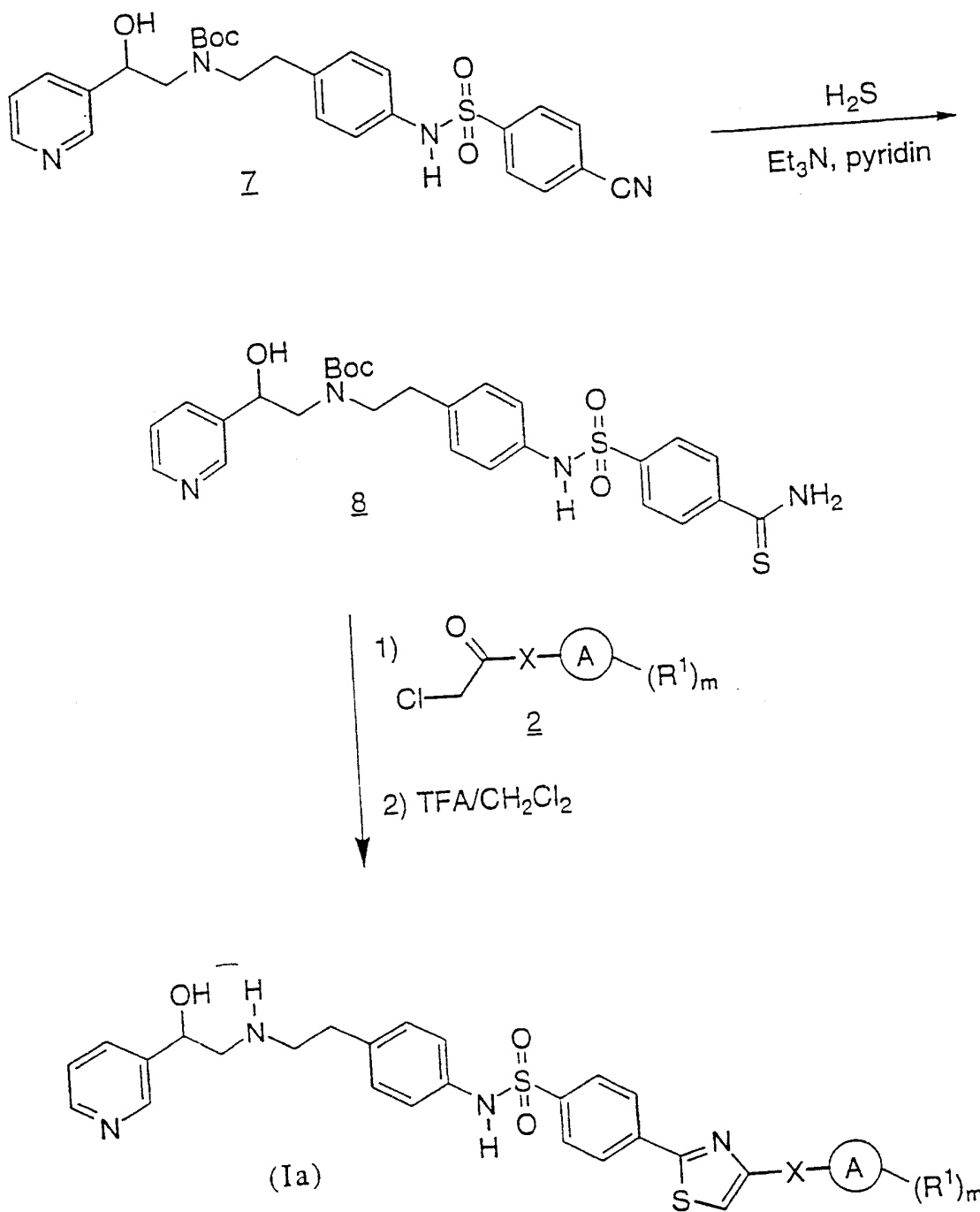
kyseliny 6 se vhodně působí diazomethanem a potom chlorovodíkem za poskytnutí chlorketonu 2, jak je uvedeno ve schématu 2.

Schéma 2



Alternativní přístup k syntéze thiazolů 1a je ilustrován na schématu 3. Nitril 7 (Fisher, a další, US 5,561,142, 1. říjen 1996) se převádí na odpovídající thiamid působením sirovodíku v přítomnosti báze jako je triethylamin. Thiazol se vytvoří z chlorketonu 2 jak je uvedeno výše. Odstraněním t-butoxykarbonylové ochranné skupiny (Boc) působením kyseliny jako je kyselina trifluoroctová v dichlormethanu nebo roztok chlorovodíku v methanolu se získá požadovaný thiazol (1a).

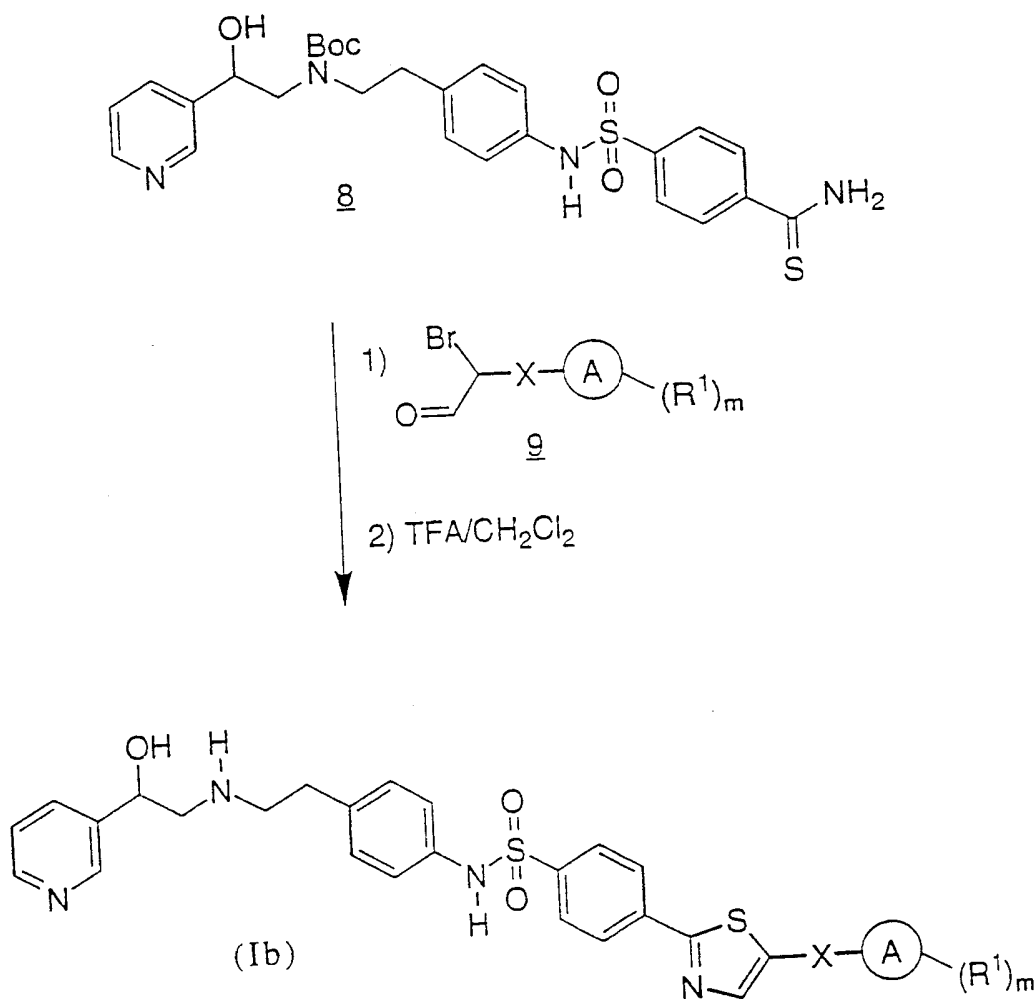
Schéma 3



Thiazoly Ib se připravují jak je znázorněno na schématu 4. Thioamid **8** se smísí s vhodným 2-bromaldehydem **9** při zvýšených teplotách vhodně v inertním rozpouštědle jako acetonitril nebo směs

acetonitril/chloroform při teplotě varu pod zpětným chladičem za získání, po odstranění ochranných skupin, jak bylo popsáno výše, thiazolu Ib.

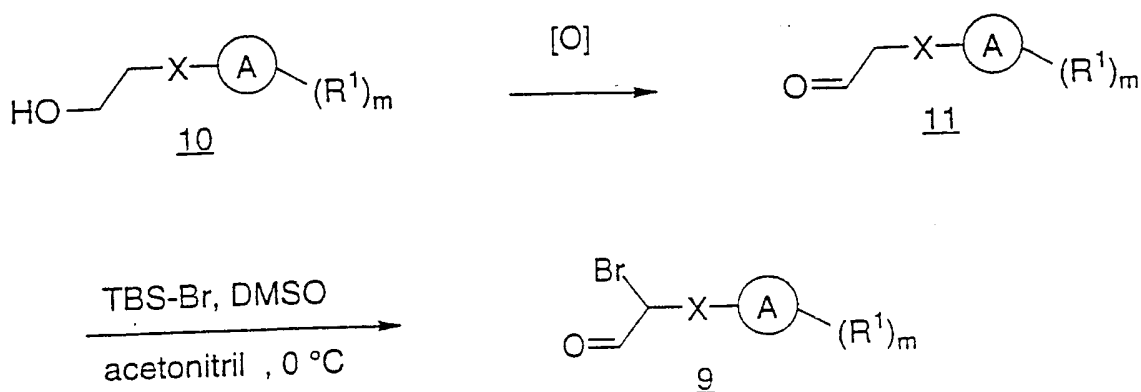
Schéma 4



Bromaldehydy **9** jsou známy z literatury nebo se snadno vyrábějí v oboru známými způsoby. Příslušný alkohol **10** se s výhodou oxiduje na aldehyd, **11**, například působením kyseliny *o*-jodoxybenzoové v DMSO (Frigerio a Santagostino, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 8019).

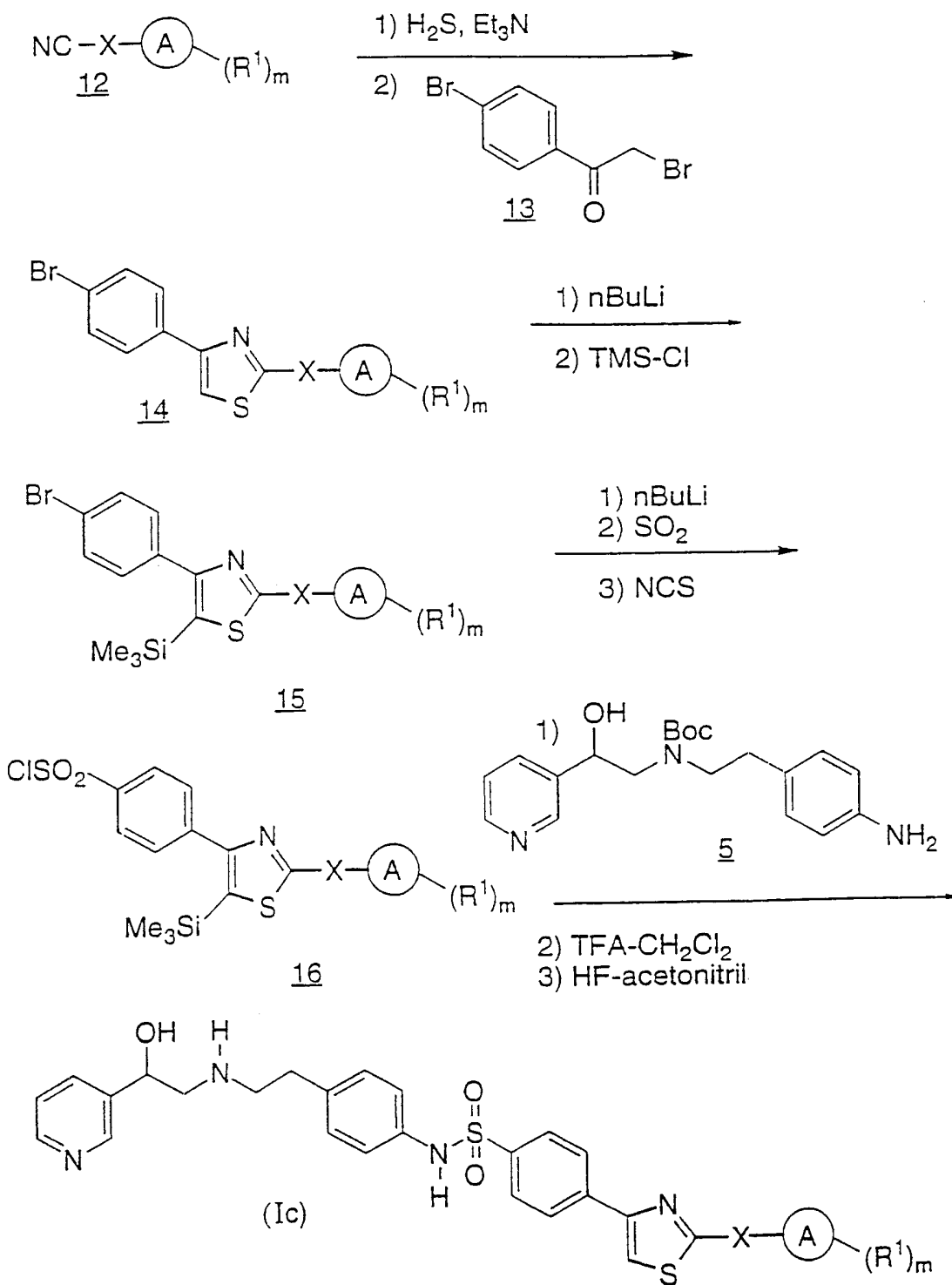
Bromace může být prováděna působením bromačního činidla, s výhodou směsi t-butyldimethylsilylbromid/DMSO (Bellesia, a další, *J. Chem. Research (S)*, 1986, 428), za poskytnutí požadovaných bromaldehydů 9.

Schéma 5



Thiazoly 1c se syntetizují jak je znázorněno ve schématu 6. Příslušný nitril 12, který je běžně dostupný, známý z literatury, nebo může být snadno v oboru známými způsoby syntetizován, se mísí se sirovodíkem v přítomnosti báze jako je triethylamin a získaný thioamid se smísí s α ,4-dibromacetfenonem (13) při zvýšené teplotě, s výhodou při varu ethanolu pod zpětným chladičem, za poskytnutí thiazolu 14. Tato sloučenina se potom chrání v poloze 5, například formou 5-trimethylsilylového derivátu působením n-butyllithia a potom trimethylsilylchloridu. Přeměna získaného bromderivátu 15 na odpovídající sulfonylchlorid s následným vytvořením sulfonamidu působením anilinu 5 a odstranění ochranné skupiny Boc působením TFA probíhá jak bylo popsáno výše pro schéma 1. Potom se odstraní silylová skupina, s výhodou působením fluorovodíku v acetonitrilu za poskytnutí požadovaného thiazolu 1c.

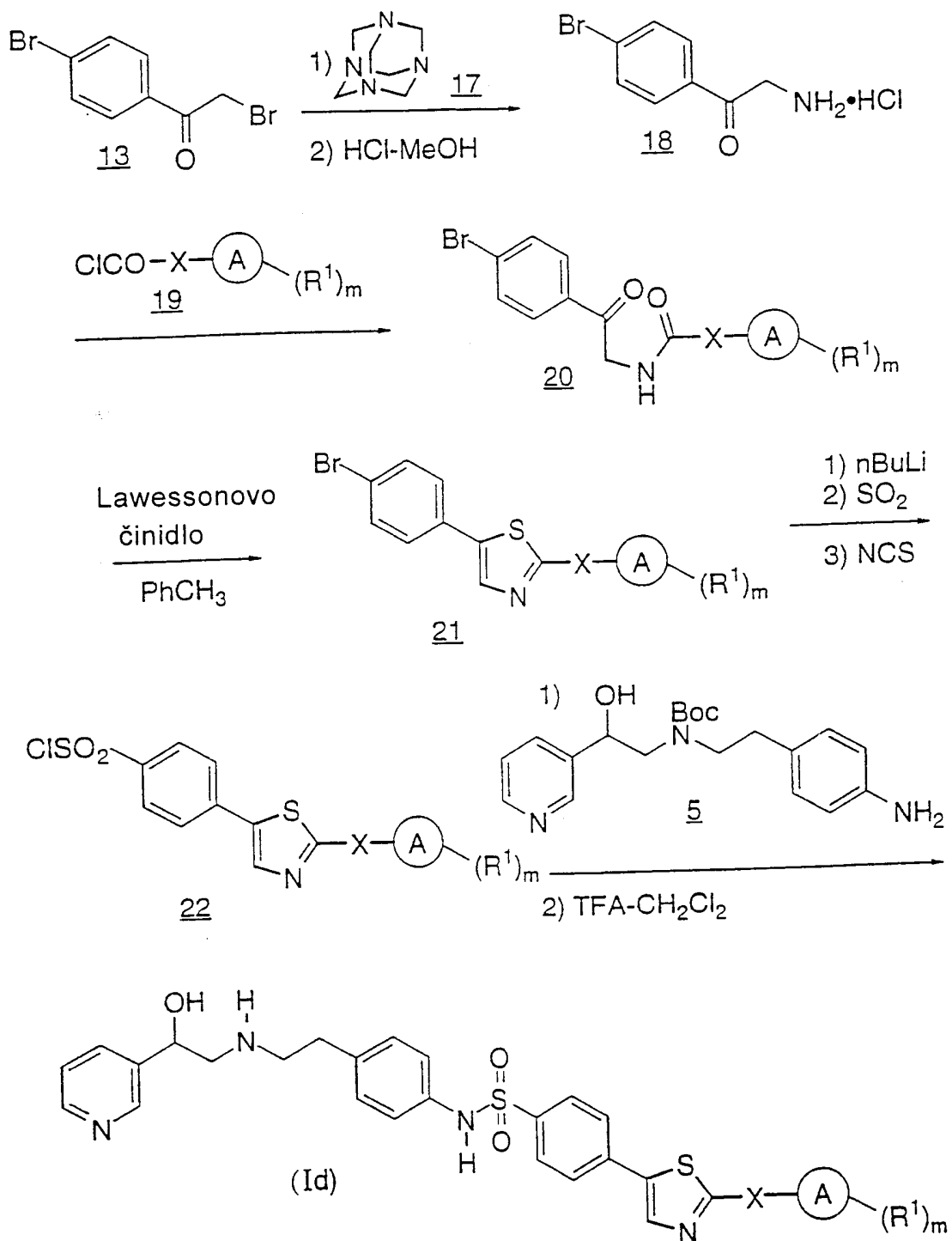
Schéma 6



Thiazoly Id mohou být vyrobeny jak je znázorněno ve schématu 7. Aminoacetofenon 18 se připraví z bromderivátu 13 modifikovanou Delepinovou reakcí (Goddard, C. J. *J. Heterocyclic Chem.*, **1991**, 28, 17), reakcí sloučeniny 13 s hexamethylentetraminem 17 a potom působením kyselinou chlorovodíkovou v methanolu. Amin 18 se potom ponechá reagovat s vhodným chloridem kyseliny za získání ketonu 20. Tvorba thiazolu se provádí působením Lawessonova činidla při zvýšené teplotě, s výhodou v toluenu za varu pod zpětným chladičem. Získaný bromderivát 21 se převádí na požadovaný thiazol Id jak je popsáno výše ve schématu 1 pro thiazol Ia.

Chloridy kyseliny 19 jsou komerčně dostupné, známé z literatury, nebo mohou být snadno vyrobeny v oboru známými způsoby.

Schéma 7





V některých případech je možno produkt I získaný reakcemi ve schématech 1 až 7 dále modifikovat, například odstraněním ochranných skupin nebo změnou substituentů na R¹. Tyto úpravy mohou bez omezení zahrnovat redukční, oxidační, alkylační, acylační a hydrolytické reakce, které jsou známé odborníkům v oboru.

Sloučeniny vzorce I obsahují jedno nebo více asymetrických center a mohou se tedy vyskytovat ve formě racemátů a racemických směsí, jednotlivých enantiomerů, diastereomerních směsí a jednotlivých diastereomerů. Předkládaný vynález má zahrnovat všechny tyto izomerní formy sloučenin vzorce I.

Některé z výše popsaných sloučenin obsahují olefinické dvojně vazby a pokud není uvedeno jinak, mají zahrnovat geometrické izomery E i Z.

Některé z popsaných sloučenin mohou existovat jako tautomery, jako například keto-enolové tautomery. Do rámce sloučenin vzorce I podle vynálezu patří jednotlivé tautomery i jejich směsi.

Sloučeniny vzorce I mohou být rozděleny do diastereomerních párů enantiomerů například frakční krystalizací z vhodného rozpouštědla, jako je například methanol nebo ethylacetát, nebo jejich směsí. Takto získaný pár enantiomerů je možno rozdělit na jednotlivé stereoizomery běžnými způsoby, například použitím opticky aktivní kyseliny jako rozdělovacího činidla.

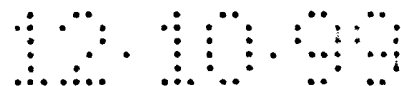
Jakýkoli enantiomer nebo sloučenina obecného vzorce I nebo Ia může být alternativně získán stereospecifickou syntézou použitím opticky čistých výchozích materiálů známé konfigurace.

Termín "farmaceuticky přijatelné soli" označuje soli vyrobené z farmaceuticky přijatelných netoxických bází nebo kyselin včetně anorganických nebo organických bází a anorganických nebo organických kyselin. Mezi soli odvozené z anorganických bází patří soli hlinité, amonné, vápenaté, měďnaté, železnaté a železité, lithné,

hořečnaté, manganaté, manganičité, draselné, sodné, zinečnaté apod. Zvláště výhodné jsou soli amonné, vápenaté, hořečnaté, draselné a sodné. Soli odvozené z farmaceuticky přijatelných organických netoxických bází zahrnují soli primárních, sekundárních a terciárních aminů, substituovaných aminů včetně přirozeně se vyskytujících substituovaných aminů, cyklických aminů a bazických iontoměničových pryskyřic, jako je arginin, betain, kofein, cholin, N,N'-dibenzylethylendiamin, diethylamin, 2-diethylaminoethanol, 2-dimethylaminoethanol, ethanolamin, ethylendiamin, N-ethylmorfolin, N-ethylpiperidin, glukamin, glukosamin, histidin, hydrabamin, izopropylamin, lyzin, methylglukamin, morfolin, piperazin, piperidin, polyaminové pryskyřice, prokain, puriny, theobromin, triethylamin, trimethylamin, tripropylamin, tromethamin apod.

Jestliže je sloučenina podle předkládaného vynálezu bázická, lze připravit soli z farmaceuticky přijatelných netoxických kyselin, včetně anorganických a organických kyselin. Mezi tyto kyseliny patří kyselina octová, benzensulfonová, benzoová, kafrsulfonová, citronová, ethansulfonová, fumarová, glukonová, glutamová, bromovodíková, chlorovodíková, isethionová, mléčná, maleinová, jablečná, mandlová, methansulfonová, slizová, dusičná, pamová, pantothenová, fosforečná, jantarová, sírová, vinná, p-toluensulfonová apod.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mají silný agonistický účinek na β_3 -adrenoreceptor a jako takové jsou použitelné při léčení nebo prevenci onemocnění poruch nebo stavů podmíněných aktivací β_3 -adrenoreceptoru. Sloučeninami podle předkládaného vynálezu je možno léčit, omezovat nebo předcházet onemocněním nebo stavům u savců podáváním savcům v terapeuticky účinném množství. Termín „savec“ zahrnuje člověka i zvířata jako jsou psi a kočky apod. Onemocnění, poruchy nebo stavy, pro které jsou sloučeniny podle předkládaného vynálezu použitelné jako léčebné nebo preventivní prostředky, jsou bez omezení (1) diabetes mellitus, (2) hyperglykemie,



(3) obezita, (4) hyperlipidemie, (5) hypertriglyceridemie, (6) hypercholesterolemie, (7) ateroskleróza srdečních, cerebrovaskulárních a periferních tepen, (8) gastrointestinální poruchy včetně peptického vředu, esofagitidy, gastritidy a duodenitidy, (včetně onemocnění indukovaných H. pylori), střevní ulcerace (včetně zánětlivých onemocnění střev, ulcerativní kolitidy, Crohnovy nemoci a proktitidy) a gastrointestinálních ulcerací, (9) neurogení zánět dýchacích cest včetně kašle a astmatu, (10) deprese, (11) onemocnění prostaty jako je benigní hyperplazie prostaty, (12) syndrom dráždivého střeva a jiná onemocnění s nutností snížit pohyblivost střev a (13) zvýšený nitrooční tlak a glaukom.

Pro podávání savci, zejména člověku může být zvolena jakákoli vhodná cesta podávání účinné dávky sloučeniny podle předkládaného vynálezu. Je možno použít například cesty orální, rektální, topické, parenterální, okulární, pulmonární, nazální apod. Mezi dávkovací formy patří tablety, pastilky, disperze, suspenze, roztoky, kapsle, krémy, masti, aerosoly apod. Sloučeniny vzorce I se s výhodou podávají orálně.

Účinná dávka aktivní složky použitá při léčení se může měnit v závislosti na konkrétní použité sloučenině, způsobu podávání, druhu léčeného savce, léčeném stavu a vážnosti onemocnění. Dávkování může snadno určit odborník v oboru humánního nebo veterinárního lékařství.

Při léčení obezity (ve spojení s diabetes a/nebo hyperglykemií nebo samotné) u lidí nebo zvířat jako jsou psi a kočky, se obecně získají uspokojivé výsledky při podávání sloučenin podle předkládaného vynálezu v denní dávce od 0,01 mg do přibližně 100 mg na kg tělesné hmotnosti živočicha, s výhodou podaných v jedné dávce nebo rozdělených dávkách dva až šestkrát denně nebo ve formě se zpožděným uvolňováním. V případě dospělého člověka o hmotnosti 70 kg bude celková denní dávka obecně od přibližně



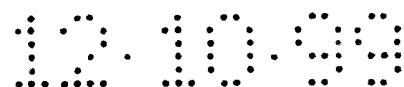
0,7 mg do přibližně 3500 mg. Tento dávkovací režim může být upraven pro dosažení optimální terapeutické odpovědi.

Při léčení diabetes mellitus a/nebo hyperglykemie stejně jako při léčení jiných onemocnění nebo poruch léčitelných sloučeninami vzorce I se obecně získají uspokojivé výsledky při podávání sloučenin podle vynálezu v denní dávce od přibližně 0,001 mg do přibližně 100 mg na kilogram tělesné hmotnosti zvířete, s výhodou podaných v jediné dávce nebo v rozdělených dávkách dva až šestkrát denně nebo ve formě s opožděným uvolňováním. V případě dospělého člověka o hmotnosti 70 kg bude celková denní obecně od přibližně 0,07 mg do přibližně 350 mg. tento dávkovací režim může být upraven pro dosažení optimální terapeutické odpovědi.

Další hledisko předkládaného vynálezu poskytuje farmaceutické prostředky s obsahem sloučeniny vzorce I a farmaceuticky přijatelného nosiče. Farmaceutické prostředky podle předkládaného vynálezu obsahují sloučeninu vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl jako aktivní složku a mohou také obsahovat farmaceuticky přijatelný nosič a popřípadě jiné terapeutické složky. Termín „farmaceuticky přijatelné soli“ označuje soli vyrobené z farmaceuticky přijatelných netoxických bází nebo kyselin včetně anorganických bází nebo kyselin a organických bází nebo kyselin.

Mezi farmaceutické prostředky patří prostředky vhodné pro orální, rektální, topické, parenterální (včetně subkutánního, intramuskulárního a intravenózního), okulární (oftalmické), pulmonární (nazální nebo bukalní inhalace), nebo nazální podávání, ačkoliv nejvhodnější cesta v jakémkoli uvedeném případě bude záviset na léčeném stavu, vážnosti a povaze onemocnění a povaze aktivní složky. Aktivní složky mohou být vhodně podávány ve formě jednotkové dávky vyrobené jakýmkoli v oboru známým způsobem.

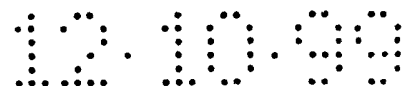
Při praktickém použití mohou být sloučeniny vzorce I kombinovány jako aktivní složky důkladným smísením



s farmaceutickým nosičem obvyklými farmaceutickými postupy. Nosič může být v řadě forem v závislosti na formě podání požadovaného preparátu, například orální nebo parenterální (včetně intravenózního). Při výrobě farmaceutických prostředků pro orální dávkovací formy mohou být použita jakákoli farmaceutická média jako například voda, glykoly, oleje, alkoholy, ochucující prostředky, ochranné látky, barviva apod. v případě orálních kapalných prostředků jako jsou například suspenze, elixíry a roztoky; nebo nosiče jako škroby, cukry, mikrokrystalická celulóza, diluenty, granulační prostředky, kluzné látky, pojiva, rozvolňovadla apod. v případě orálních pevných preparátů, jako jsou například prášky, tvrdé a měkké kapsle a tablety, přičemž pevné orální preparáty jsou výhodnější než preparáty kapalné.

Pro snadnost podávání jsou tablety a kapsle nejvýhodnější dávkovací jednotkou pro podávání ústí a v tomto případě se běžně používají pevné farmaceutické nosiče. V případě potřeby mohou být tablety potahovány pomocí standardních způsobů s použitím vody nebo bez použití vody. Tyto farmaceutické prostředky a preparáty by měly obsahovat alespoň 0,1 % hmotnostního aktivní sloučeniny. Množství aktivní sloučeniny v těchto prostředcích bude samozřejmě kolísat a může být mezi přibližně 2 až přibližně 60 % hmotnostními, vztaženo na jednotku jako celek. Množství aktivní sloučeniny v těchto terapeuticky použitelných farmaceutických prostředcích je takové, aby se dosáhlo účinné dávky. Aktivní sloučeniny mohou být také podávány intranazálně, jako například ve formě tekutých kapek nebo rozprašovače.

Tablety, pilulky, kapsle apod. mohou také obsahovat pojivo ze skupiny gum jako je tragakant, akácie, kukuřičný škrob nebo želatinu; pomocné látky jako hydrogenfosforečnan vápenatý a rozvolňovadla jako kukuřičný škrob, bramborový škrob, kyselinu alginovou; kluznou látku jako stearan hořečnatý; a sladidlo jako je sacharóza, laktóza nebo sacharin. Pokud je dávkovací jednotkou kapsle, může obsahovat navíc k výše uvedeným materiálům kapalným nosič jako je mastný olej.

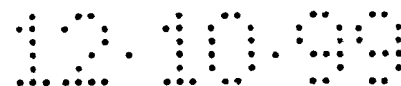


Jako potahovací látky nebo pro modifikaci fyzikální formy dávkovací jednotky mohou být použity různé jiné materiály. Tablety mohou být například potahovány šelakem, cukrem nebo oběma. Sirup nebo elixír může obsahovat navíc k aktivní složce sacharózu jako sladidlo, methyl- a propylparabeny jako ochranné látky, barvivo a ochucovací látky jako je třešňová nebo pomerančová příchut.

Sloučeniny vzorce I mohou být také podávány parenterálně. Roztoky nebo suspenze těchto aktivních sloučenin mohou být připravovány ve vodě ve vhodné směsi s povrchově aktivní látkou jako je hydroxypropylcelulóza. Disperze je možno také připravit v glycerolu, kapalných polyethylenglykolech a jejich směsích v olejích. Za obvyklých podmínek skladování a použití obsahují tyto preparáty ochranné látky pro zabránění růstu mikroorganismů.

Farmaceutické formy vhodné pro injekční použití zahrnují sterilní vodné roztoky nebo disperze a sterilní prášky pro přípravu injekčních sterilních roztoků nebo disperzí bezprostředně před použitím. Ve všech případech musí být forma sterilní a musí být do té míry kapalná, že může být dávkována injekční stříkačkou. Musí být stabilní za podmínek výroby a skladování a musí být chráněna proti kontaminujícímu působení mikroorganismů jako jsou bakterie a houby. Nosičem může být rozpouštědlo nebo dispergační médium obsahující například vodu, ethanol, polyol (například glycerol, propylenglykol a kapalně polyethylenglykoly), jejich vhodné směsi a rostlinné oleje.

Sloučeniny vzorce I mohou být používány v kombinaci s jinými léčivy, která se používají při léčení/prevenzi/potlačení nebo zlepšení onemocnění nebo stavů, pro které jsou užitečné sloučeniny vzorce I. Tato další léčiva mohou být podávána pro tyto sloučeniny obvyklým způsobem a v obvyklém množství, současně se sloučeninou vzorce I nebo postupně. Pokud se sloučenina vzorce I používá s jedním nebo více jinými léčivy, výhodný je farmaceutický prostředek obsahující takové další léčivo spolu se sloučeninou vzorce I. Farmaceutické



prostředky podle předkládaného vynálezu tedy zahrnují takové prostředky, které obsahují také jednu nebo více dalších účinných složek navíc ke sloučenině vzorce I. Příklady dalších aktivních složek, které mohou být kombinovány se sloučeninou vzorce I podávanou odděleně nebo ve stejném farmaceutickém prostředku, jsou bez omezení:

(a) látky zvyšující citlivost na inzulin včetně (i) agonistů PPAR γ jako jsou glitazony (např. troglitazon, pioglitazon, englitazon, MCC-555, BRL49653 apod.), a sloučeniny popsané ve WO97/27857, 97/28115, 97/28137 a 97/27847; (ii) biguanidy jako je metformin a fenformin;

(b) inzulin nebo látky napodobující účinky inzulinu;

(c) sulfonylmočoviny jako je tolbutamid a glipizid;

(d) inhibitory α -glukosidázy (jako je akarbóza);

(e) látky snižující hladinu cholesterolu jako jsou (i) inhibitory HMG-CoA reductázy (lovastatin, simvastatin a pravastatin, fluvastatin, atorvastatin a jiné statiny), (ii) sekvestranty (cholestyramin, colestipol a dialkylaminoalkylové deriváty zesítěného dextranu), (iii) nikotinylalkohol, kyselina nikotinová nebo jejich soli, (iv) proliferační aktivátor agonistů receptoru α jako deriváty kyseliny fenofibrové (gemfibrozil, clofibrat, fenofibrát a benza fibrát), (v) inhibitory absorpce cholesterolu, např. beta-sitosterol a (acyl CoA:cholesterol acyltransferáza) inhibitory například melinamid, (vi) probucol, (vii) vitamin E, a (viii) thyromimetické látky;

(f) agonisté PPAR δ jako jsou látky popsané ve WO 97/28149;

(g) sloučeniny působící proti obezitě jako je fenfluramin, dexfenfluramin, fentermin, sibutramin, orlistat a jiné látky s agonistickým účinkem na β_3 adrenergní receptor;

(h) látky modifikující chování při přijímání potravy jako jsou látky s antagonistickým účinkem na neuropeptid Y (např. neuropeptid Y5)

jako jsou látky popsané ve WO 97/19682, WO 97/20820, WO 97/20821, WO 97/20822 a WO 97/20823;

(i) látky s agonistickým účinkem na PPAR α popsané ve WO 97/36579 firmy Glaxo;

(j) látky s antagonistickým účinkem na PPAR γ popsané ve WO 97/10813; a

(k) inhibitory zpětného přijímání serotoninu jako je fluoxetin a sertralin.

Pro testování sloučenin na β_3 -agonistické účinky a pro stanovení selektivity pro β_3 receptor proti receptorům β_1/β_2 :

Funkční test: Měří se odpověď produkce cAMP na ligand podle publikace Barton a další (1991, Agonist-induced desensitization of D2 dopamine receptors in human Y-79 retinoblastoma cells. Mol. Pharmacol. v3229: 650 - 658) s následující modifikací. Buňky vaječníků čínského křečka (CHO) stabilně transfekované klonovaným β -adrenergním receptorem (β_1 , β_2 nebo β_3) se sklídí 3 dny po subkultivaci. Sklizení buněk se provádí médiem Enzyme-free Dissociation Media (Specialty Media). Buňky se počítají a po resuspendování v pufru Tris (pufr ACC:75 mM Tris, pH 7,4, 250 mM sacharóza, 12,5 mM MgCl₂, 1,5 mM EDTA, 0,2 mM disiřičitan sodný, 0,6 mM IBMX) s obsahem antioxidantu a inhibitoru fosfodiesteráty se počítají. Reakce se zahájí smísením 200 000 buněk ve 100 μ l s 20 μ l 6 x koncentrovaného zásobního roztoku ligand/neznámá látka pro testování. Zkumavky se třepají při 275 ot/min 45 min při pokojové teplotě. Reakce se ukončí varem zkumavek 3 minuty. Buněčný lyzát se pětikrát zředí v 0,1 N HCl a potom se acetyluje směsí 150 μ l vzorku zředěného kyselinou s 6 μ l acetylační směsí (acetanhydrid/triethylamin, 1:2,5). cAMP vyprodukovaný jako odpověď na ligand se měří v lyzátu kompetitivním testem proti ¹²⁵I-cAMP na vazbu protilátky proti ¹²⁵I-cAMP s použitím automatického přístroje RIA

(ATTOFLO, Atto Instruments, Baltimore, MD, Brooker a další, 1979, Radioimmunoassay of Cyclic AMP a Cyclic GMP. Advances v Cyclic Nucleotide Research. díl 10: 1 - 32.). Neznámá hladina cAMP se určí porovnáním hodnot se standardní křivkou. cAMP se alternativně měří použitím kitu cAMP SPA (číslo výrobku RPA 556) firmy Amersham podle instrukcí výrobce. Vzorky testované tímto způsobem není třeba acetylovat.

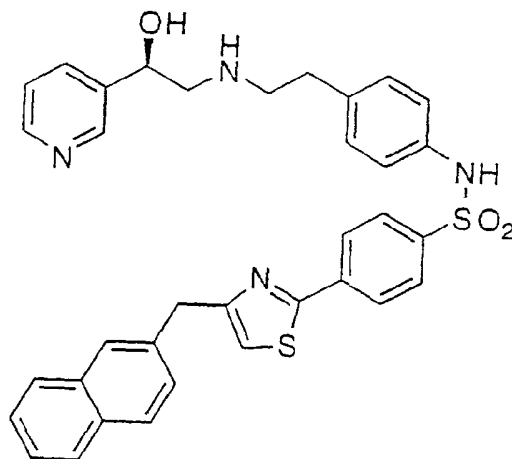
Pro určení maximální stimulace se používá u všech tří receptorů neselektivní, úplně agonistický β -adrenergní ligand izoproterenol. Jako kontrola se u všech testů používá ligand selektivní na lidský β_3 adrenergní receptor (AR) sloučenina (S)-N-[4-[2-[[2-hydroxy-3-(4-hydroxyfenoxi)propyl]amino]ethyl]-fenyl]-4-jodbenzensulfonamid. Izoproterenol se titruje při konečné koncentraci v testu 10^{-10} M až 10^{-5} M na β_3 AR a koncentraci 10^{-11} M až 10^{-6} M na β_1 AR a β_2 AR. (S)-N-[4-[2-[[2-hydroxy-3-(4-hydroxyfenoxi)propyl]amino]ethyl]-fenyl]-4-jodbenzensulfonamid se titruje jako β_3 receptor při koncentraci 10^{-11} M až 10^{-6} M. U β_1 AR jsou použité koncentrace 10^{-8} M, 10^{-7} M, 3×10^{-7} M, 10^{-6} M, 3×10^{-6} M a 10^{-5} M. Pro β_2 AR se používá jediné koncentrace 10^{-5} M.

Neznámé ligandy se nejdříve testují na β_3 AR při konečné koncentraci v testu 10^{-7} M. Sloučeniny, které mají aktivaci při této koncentraci stejnou nebo vyšší než 35 % hodnoty při stimulaci izoproterenolem se titrují na β_3 AR při koncentracích stejných jako koncentrace použité pro titraci kontrolního (S)-N-[4-[2-[[2-hydroxy-3-(4-hydroxyfenoxi)propyl]amino]ethyl]fenyl]-4-jodbenzensulfonamidu pro určení hodnoty EC_{50} . Hodnota EC_{50} se definuje jako koncentrace sloučeniny, která poskytne 50 % aktivaci ve srovnání s maximální možnou hodnotou aktivace dosažitelnou danou sloučeninou. Údaje se analyzují programem Prism program (GraphPan, San Diego, CA).

Vazebný test: Sloučeniny se také testují na receptorech β_1 a β_2 pro zjištění selektivity. Test se provádí pro všechny sloučeniny

použitím šestibodového vazebného testu provedeného následujícím způsobem. Buňky CHO exprimující receptory β_1 a β_2 se ponechají růst 3 až 4 dny po rozdělení. Přichycené buňky se promyjí PBS a lyzují v 1 mM Tris, pH 7,2 10 min v ledu. Láhve se oškrábou a membrány se centrifugují při 38 000 x g 15 min při 4 °C. Membrány se resuspendují v pufru TME (75 mM Tris, pH 7,4, 12,5 mM MgCl₂ 1,5 mM EDTA) v koncentraci 1 mg protein/ml. Je možno připravit najednou větší množství membrán, které se rozdělí na alikvoty a skladují při -70 °C až jeden rok bez ztráty účinnosti. Vazebný test se provádí společnou inkubací membrán (20 - 50 μ g proteinu), radioaktivně značené sondy ¹²⁵I-kyanopindololu (¹²⁵I-CYP, 45 pM), a testovacích sloučenin při konečných koncentracích od 10⁻¹⁰ M do 10⁻⁵ M v konečném objemu 250 μ l pufru TME. Zkumavky se inkubují 1 hodinu za třepání při pokojové teplotě a vzorky se filtrují na zařízení IMSCO 96-well cell harvester. Filtry se odečítají na čítači Gamma counter a data se analyzují programem v RS1 s proložením pomocí čtyř parametrů (vlastní program vyvinutý s použitím dobře popsanych programů statistické analýzy) pro určení hodnoty IC₅₀. Hodnota IC₅₀ je definována jako koncentrace sloučeniny schopná inhibovat 50 % vazby radioaktivně značené sondy (¹²⁵I-CYP). Selektivita sloučeniny k β_3 receptoru může být určena výpočtem poměru (IC₅₀ β_1 AR, β_2 AR)/(EC₅₀ β_3 AR).

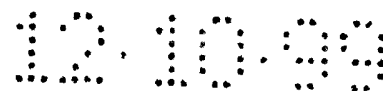
Pro úplné porozumění vynálezu budou uvedeny následující příklady. Tyto příklady však nemají být považovány za jakékoli omezení vynálezu.

Příklady provedení vynálezu**Příklad 1**

(R)-N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-(2-naftylmethyl)thiazol-2-yl]benzensulfonamid

Krok A. 2-naftylmethylchlormethylketon

Směs kyseliny 2-naftyloctové (0,75 g) a 5 ml thionylchloridu byla vařena pod zpětným chladičem 1 hod. Nadbytek thionylchloridu byl odstraněn za sníženého tlaku a potom byla provedena azeotropická destilace s dvěma díly benzenu. Zbývá žlutá tekutina byla rozpuštěna v 10 ml suchého etheru a po kapkách byla přidána do ledového roztoku nadbytku diazomethanetherátu (vyrobeného z materiálu Diazald a vodného hydroxidu draselného při 0 °C). Reakční směs byla míchána při 0 °C 1 hod a potom byla zakoncentrována za sníženého tlaku. Žlutý olejovitý zbytek byl rozpuštěn ve 40 ml suchého etheru, ochlazen v ledu a po kapkách byl přidán roztok kyseliny chlorovodíkové v methanolu (připravený z 0,30 ml acetylchlorid a 2,0 ml methanolu při 0 °C). Po 1 hod byl roztok koncentrován za sníženého tlaku. Voskovitý pevný zbytek byl rekrystalizován z hexanu za poskytnutí 0,81 g v názvu uvedené sloučeniny, teplota tání 78 - 79 °C: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) β 7,80 (m, 3H), 7,68 (s, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,31 (dd, J = 8,4 a 1,8 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H), 4,04 (s, 2H).



Krok B. 2-(4-bromfenyl)-4-(2-naftylmethyl)thiazol

Roztok 0,50 g 4-bromthiobenzamidu (E. P. Papadopoulos, J. Org. Chem., 1976, 41, 962) a 0,44 g 2-naftylmethylchloromethylketonu získaného výše v 10 ml absolutního ethanolu byl vařen pod zpětným chladičem 18 hod. Směs byla ochlazená v ledu a pevná látka byla oddělena a promyta chladným ethanolem za poskytnutí 0,53 g světle hnědého prášku, teplota tání 136 - 138 °C: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) β 7,85 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,74-7,84 (m, 4H), 7,67 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,44 (m, 3H), 7,28 (s, 1H), 4,40 (s, 2H).

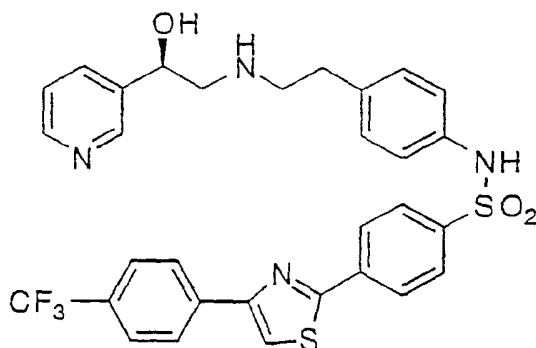
Krok C. 4-[4-(2-naftylmethyl)thiazol-2-yl]benzensulfonylchlorid

Roztok arylbromidu připraveného výše (0,53 g) v 10 ml suchého tetrahydrofuranu byl ochlazen na -78 °C a po kapkách byl přidán roztok n-butyllithia (1,0 ml 1,6 M v hexanech). Po 30 min byl zaváděn souvislý proud oxidu siřičitého na povrch tmavě hnědočerveného roztoku po dobu 5 min. Získaný žlutý roztok byl míchán při -78 °C 10 min a byl potom ponechán ohřát na pokojovou teplotu. Po 1 hod byla směs zakoncentrována pod sníženým tlakem a zbytek byl míchán s 20 ml směsí 1:1 ether:hexan. Supernatant byl dekantován a získaný bělavý prášek byl sušen za sníženého tlaku a potom suspendován v 10 ml dichlormethanu a ochlazen v ledové lázni. Najednou byl přidán N-chlorsukcinimid (0,175 g) a směs byla míchána při 0 °C 15 min. Chladicí lázeň byla odstraněna a po 30 min byla směs zředěna dichlormethanem a zfiltrována přes krátké lože celitu. Zbytek získaný po odpaření byl čištěn bleskovou chromatografií na koloně silikagelu (8 % ethylacetát/hexan), za poskytnutí 0,042 g v názvu uvedené sloučeniny jako bělavé pevné látky: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,93 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,70-7,85 (m, 4H), 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,40 (m, 3H), 7,26 (s, 1H), 4,43 (s, 2H).

Krok D. (R)-N-[4-[2-[2-hydroxy-2-pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-(2-naftylmethyl)thiazol-2-yl]benzensulfonamid

Roztok 0,035 g 1,1-dimethylethylesteru kyseliny (R)-N-[2-[4-(aminofenyl)]ethyl]-2-hydroxy-2-(pyrid-3-yl)ethylkarbamové (Fisher, a další, US 5,561,142, 1. říjen 1996) v 1,5 ml dichlormethanu byl smísen se sulfonylchloridem (0,042 g) připraveným výše a pyridinem (0,015 ml). Roztok byl míchán při 25 °C 18 hod a byla přidána kyselina trifluoroctová (3 ml). Po míchání 1,5 hod byl roztok koncentrován pod sníženým tlakem. Azeotropní destilace s methanolem (10 ml) poskytla oranžový viskózní olej, který byl čištěn bleskovou chromatografií na silikagelu (eluent 9:1 dichloromethan : 10 % hydroxid amonný/ methanol) za získání 0,083 g v názvu uvedené sloučeniny jako žluté pěny. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,50 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,41 (dd, $J = 4,9$ a 1,6 Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,64-7,80 (m, 4H), 7,58 (s, 1H), 7,3-7,5 (m, 7H), 7,04 (dva překrývající se d, $J = 8,6$ Hz, 4H), 4,79 (dd, $J = 7,3$ a 5,7 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 2,4-2,9 (m, 6H). FAB MS m/z 621.

Příklad 2



(R)-N-[4-[2-[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-(4-trifluormethylfenyl)thiazol-2-yl]benzensulfonamid a soli

Krok A. (R)-N-[4-[2-[N-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-N-[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-aminothiokarbonyl)benzen sulfonamid

Souvislý proud sirovodíku byl probubláván roztokem 10,2 g (R)-N-[4-[2-[N-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-N-[2hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-kyanobenzensulfonamidu (Fisher, a další, US 5,561,142, 1. říjen, 1996) a triethylaminu (2,9 ml) ve 100 ml pyridinu při 25 °C 15 min. Zelený roztok byl míchán 2,5 hod a potom byl roztokem probubláván 30 min dusík. Reakční směs byla zakoncentrována za sníženého tlaku a zbytek byl čištěn bleskovou chromatografií na silikagelu (eluent 8 % methanolu v dichlormethanu) za získání 9,31 g v názvu uvedené sloučeniny jako zářivě žluté pěny. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,45 (m, 2H), 7,87 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,01 (překrývající se s, 4H a m, 1H), 4,84 (m, 1H), 3,15-3,45 (m, 4H), 2,7 (m, 2H), 1,30 (s, 9H).

Krok B. (R)-N-[4-[2-[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-(4-trifluormethylfenyl)thiazol-2-yl]benzensulfonamid

Směs 1,77 g thioamidu z kroku A výše a 1,02 g 4-(trifluormethyl)fenylchlormethylketonu (syntetizovaný z 4-(trifluormethyl)benzoylchloridu a diazomethanu jak je popsáno v příkladu 1, krok A) v absolutním ethanolu (10 ml) byla vařena pod zpětným chladičem 18 hod. Ochlazená reakční směs byla koncentrována pod sníženým tlakem a zbytek byl rozpuštěn v 8 ml dichlormethanu a 2 ml kyseliny trifluoroctové (TFA). Po míchání 1 hod při pokojové teplotě byl roztok koncentrován za sníženého tlaku. Zbytková TFA byla odstraněna azeotropní destilací dichlormethanem a zbytek byl čištěn bleskovou chromatografií (eluent 9:1 dichlormethan/10 % NH₄OH v methanolu), za získání v názvu uvedené sloučeniny (1,36 g) jako

bílého prášku. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,49 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,40 (dd, $J = 5,0$ a $1,5$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 8,12 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,77 (m, 1H), 7,71 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,35 (dd, $J = 7,9$ a $5,0$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,04 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H),), 4,80 (dd, $J = 7,3$ a $5,7$ Hz, 1H), 2,70-2,90 (m, 6H). FAB MS m/z 625.

Dihydrochloridová sůl v názvu uvedené sloučeniny

Volná báze z kroku B výše (2,50 g) byla krátce míchána s methanolickým roztokem kyseliny chlorovodíkové (vyrobený přídavkem 0,64 ml acetylchloridu k 10 ml methanolu při $0\text{ }^\circ\text{C}$ 15 min). Koncentrace za sníženého tlaku a sušení ve vakuu poskytlo 2,81 g světle žlutého prášku, který byl rozpuštěn ve 35 ml absolutního ethanolu, zfiltrován, zaočkován a ponechán pomalu odpařit při pokojové teplotě. Získaná krystalická látka byla oddělena, promyta chladným ethanolem a sušena ve vakuu za poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny (2,60 g), teplota tání $215 - 218\text{ }^\circ\text{C}$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,96 (s, 1H), 8,82 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,68 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 8,14 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,08 (dd, $J = 8,0$ a $5,7$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,73 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,20 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,13 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 5,30 (dd, $J = 10,0$ a $2,9$ Hz, 1H), 3,44 (dd, $J = 12,7$ a $2,9$ Hz, 1H), 3,20-3,35 (m, 4H), 2,97 (t, $J = 8,3$ Hz, 2H). FAB MS m/z 625 (M+1).

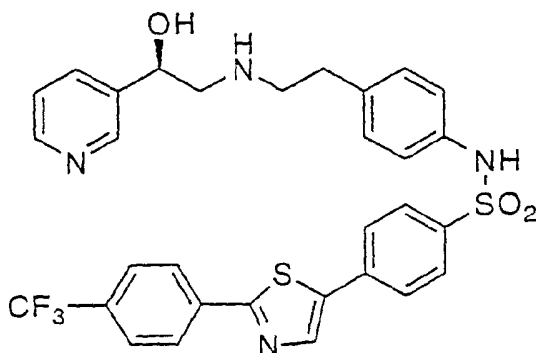
Dihydrobromidová sůl v názvu uvedené sloučeniny

Volná báze v methanolu byla smísena s 2,2 ekvivalenty methanolického roztoku bromovodíku, míchána 30 min při pokojové teplotě, zfiltrována a filtrát byl koncentrován a sušen pod sníženým tlakem. Získaný prášek byl suspendován v 2-propanolu a vařen pod zpětným chladičem 18 hod. Roztok byl pomalu ochlazen na pokojovou

teplotu za míchání a potom byl ochlazen v ledové lázni. Bleděžlutý krystalický prášek byl oddělen, promyt chladným 2-propanolem a sušen ve vakuu za poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny, teplota tání 199 - 202 °C. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,97 (s, 1H), 8,82 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,14 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,08 (dd, J = 8,0 a 5,7 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,31 (dd, J = 10,0 a 3,1 Hz, 1H), 3,44 (dd, J = 12,8 a 3,1 Hz, 1H), 3,20-3,35 (m, 4H), 2,98 (t, J = 8,3 Hz, 2H).

Dimaleátová sůl v názvu uvedené sloučeniny

Volná báze byla suspendována v 2-propanolu a smíšena s 2,0 ekvivalenty kyseliny maleinové. Suspenze byla zahřívána pod zpětným chladičem až do rozpuštění veškerých pevných podílů, zfiltrována, ponechána mírně ochladit, potom byla zaočkována a ponechána stát při pokojové teplotě přes noc. Vysrážená pevná látka byla oddělena, promyta 2-propanolem a sušena ve vakuu za získání v názvu uvedené sloučeniny jako bělavého krystalického prášku, teplota tání 154 - 156 °C. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,60 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,51 (dd, J = 4,9 a 1,6 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 8,14 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,86 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,49 (dd, J = 7,8 a 4,7 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,27 (4 H, s, kyselina maleinová), 5,02 (dd, J = 10,1 a 3,3 Hz, 1H), 3,15-3,35 (m, 4H), 2,95 (m, 2H).

Příklad 3

(R)-N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[2(4-trifluormethylfenyl)thiazol-5-yl]benzensulfonamid

Krok A. α -amino-4-bromacetofenonhydrochlorid

Bylo použito modifikovaného postupu Delepinovy reakce (Goddard, C. J. *J. Heterocyclic Chem.*, **1991**, 28, 17). Směs α ,4-dibromacetofenonu (2,78 g) a hexamethylentetraminu (1,47 g) ve 40 ml chloroformu byla důkladně míchána přes noc. Vysrážená pevná látka byla oddělena, promyta chloroformem, sušena ve vakuu a potom suspendována ve směsi 6 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a 30 ml methanolu a míchána přes noc. Vysrážená pevná látka byla oddělena, promyta methanolem a sušena ve vakuu za poskytnutí 1,38 g bílého prášku, který byl použit bez dalšího čištění.

Krok B. 4-(trifluormethyl)benzamid α -amino-4-bromacetofenonu

Směs hydrochloridové soli vyrobené výše (1,38 g) a triethylaminu (1,50 ml) ve 40 ml chloroformu byla ochlazená v lázni led-voda a po kapkách byl přidán roztok 4-(trifluormethyl)benzoylchloridu (1,21 g) v 5 ml chloroformu. Směs byla míchána při 0 °C 1 hod, zředěna 30 ml chloroformu a promyta postupně vodou, 5 % vodnou kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným a nasyceným roztokem soli.

Sušení a odstranění rozpouštědla za sníženého tlaku poskytlo bělavou pevnou látku, která byla rozetřena se směsí ethylacetát:hexan (6:1), oddělena a sušena za získání 1,20 g v názvu uvedené sloučeniny jako bílo pevné látky: teplota tání 173 - 174 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,96 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,87 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,92 (zdánlivý d, J = 4,3 Hz, 2H); FAB MS m/z 387,4 (M+1).

Krok C. 5-(4-bromfenyl)-2-(4-trifluormethylfenyl)thiazol

Směs amidu z kroku B výše (0,386 g) a Lawessonova činidla (0,410 g) v 6 ml suchého toluenu byla vařena pod zpětným chladičem 1,5 hod. Roztok byl ochlazen a nanesen přímo na kolonu silikagelu. Postupná eluce hexanem a potom 10 % směsí ethylacetát:hexan poskytla 0,380 g v názvu uvedené sloučeniny jako bílé pevné látky: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,05 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,6 Hz, 2H); FAB MS m/z 385,9 (M+1).

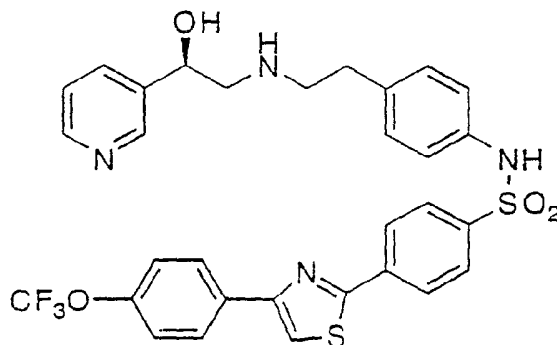
Krok D. 5-(4-chlorsulfonylfenyl)-2-(4-trifluormethylfenyl)thiazol

Roztok výše uvedeného arylbromidu (0,356 g) v 6 ml suchého THF byl smísen s n-butyllithiem (0,63 ml 1,6 M v hexanech), a potom byl přidán oxid siřičitý a potom N-chlorsukcinimid, jak je popsáno v příkladu 1, krok C výše. Získaný surový sulfonylchlorid (0,171 g) byl použit bez dalšího čištění: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,09 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,58 (m, 4H), 7,45 (d, J = 8,6 Hz, 2H).

Krok E. (R)-N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[2-(4-trifluormethylfenyl)thiazol-5-yl]benzensulfonamid

Roztok 0,131 g 1,1-dimethylethylesteru kyseliny (R)-N-[2-[4-(aminofenyl)]ethyl]-2-hydroxy-2(pyrid-3-yl)ethylkarbamové v 1,6 ml dichlormethanu byl smísen s výše uvedeným sulfonylchloridem (0,171 g) a 0,040 ml pyridinu, s následným přidáním kyseliny trifluoroctové jak je popsáno v příkladu 1, krok D. Surový produkt byl čištěn bleskovou chromatografií na silikagelu (eluent 9:1 dichloromethan: 10 % NH₄OH/MeOH) za získání 0,227 g v názvu uvedené sloučeniny jako světle žluté pěny: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,50 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,40 (dd, J = 5,0 a 1,6 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,79 (m, 7H), 7,09 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,78 (dd, J = 7,3 a 5,2 Hz, 1H), 2,7-2,9 (m, 6H). FAB MS m/z 625,3 (M + 1).

Příklad 4



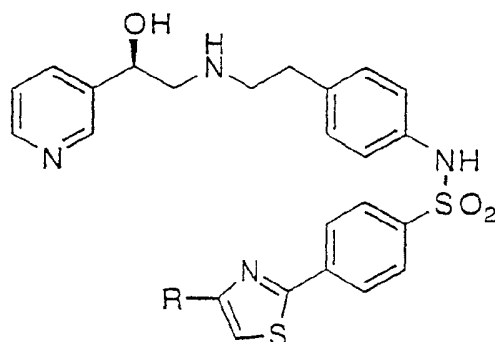
(R)-N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4(4-trifluormethoxyfenyl)thiazol-2-yl]benzensulfonamid

V názvu uvedená sloučenina byla vyrobena způsobem uvedeným v příkladu 2: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,52 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,43 (dd, J = 4,9 a 1,6 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,10 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,83 (překrývající se d, J = 8,5 Hz, 2H a m, 1H), 7,38 (dd, J = 7,9 a 5,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,6 Hz, 2H),

7,12 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,07 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,85 (dd, $J = 8,8$ a 4,2 Hz, 1H), 2,7-3,1 (m, 6H). FAB MS m/z 641 (M+1).

Postupy popsánymi pro příklady 1 a 2 byly vyrobeny sloučeniny uvedené v tabulce 1.

Tabulka 1



| Příklad | R | Vybrané ^1H NMR (CD_3OD) |
|---------|-------------------------|---|
| 5 | 3,4- difluorfenylmethyl | 7,97 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,76 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,24 (s, 1H), 7,12-7,2 (překrývající se m, 2H, a d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,86 (s, 2H). |
| 6 | 3-pyridyl | 9,16 (s,1H), 8,49 (m, 2H), 8,40 (m, 2H), 8,11 (překrývající se d, $J = 8,5$ Hz, 2H a s,1H), 7,82 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,78 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 8,4$ a 4,8 Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 7,9$ a 5,0 Hz, 1H). |
| 7 | 4-fluorfenylmethyl | 7,98 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,77 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,28 (dd, $J = 8,5$ a 5,5 Hz, 2H), 7,18 (s, 1H), 6,96-7,10 (m, 6H), 4,11 (s, 2H). |

| | | |
|----|--------------------------------|---|
| 8 | 3,4-difluorfenyl | 8,09 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,75-7,85 (překrývající se d, J = 8,6 Hz, 2H a m, 2H), 7,25-7,38 (m, 2H). |
| 9 | 4-(trifluormethyl)-fenylmethyl | 7,99 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,27 (s, 1H), 4,22 (s, 2H). |
| 10 | 2-pyridyl | 8,56 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,21 (překrývající se s, 1H a m, 1H), 8,12 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,88 (m, 1H), 7,80 (překrývající se d, J = 8,6 Hz, 2H a m, 1H), 7,36 (m, 2H). |
| 11 | 1-(2-fenyl)ethyl | 8,01 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,78 (překrývající se d, J = 8,3 Hz, 2H a m, 1H), 7,15-7,25 (m, 6H), 3,06 (m, 4H). |
| 12 | 4-fluorfenyl | 8,10 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 8,00 (dd, J = 8,8 a 5,4 Hz, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,14 (zdánlivý t, J = 8,8 Hz, 2H). |
| 13 | 2-naftyl | 8,12 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,04 (dd, J = 8,6 a 1,7 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,80-7,95 (překrývající se d, J = 8,6 Hz, 2H a m, 4H), 7,77 (d J = 7,9 Hz, 1H), 7,46 (m, 2H). |
| 14 | 3,4,5-trifluorfenyl | 8,07 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,76 (dd, J = 9,3 a 6,7 Hz, 2H). |

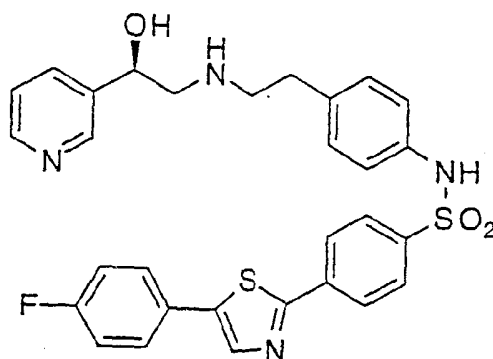
| | | |
|----|----------------------------------|---|
| 15 | 4-hexylfenyl | 8,06 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,94 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,79 (m, 3H), 7,23 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 2,62 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,27 (m, 6H), 0,89 (t, J = 7,3 Hz, 3H). |
| 16 | 4-(trifluormethoxy)-fenylmethyl | 7,99 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,16 (s, 2H). |
| 17 | 4-(trifluormethoxy)-fenoxymethyl | 8,05 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,07 (m, 6H), 5,22 (s, 2H) |
| 18 | 2-benzo[b]thienyl | 8,08 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,80 (m, 5H), 7,32 (m, 3H). |
| 19 | 3-chinolinyl | 9,42 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,97 (m, 2H), 7,83 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,73 (zdánlivý t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,60 (zdánlivý t, J = 7,0 Hz, 1H). |
| 20 | 6-chinolinyl | 8,84 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,40 (m, 2H), 8,18 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,08 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,56 (m, 1H). |
| 21 | 2-benzo[b]furyl | 8,06 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,58 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,22 (s, 1H). |

| | | |
|----|-----------------------------|---|
| 22 | 3-indolyl | 8,10 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,05 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,40 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,16 (m, 2H). |
| 23 | 2,4-difluorfenyl | 8,27 (m, 1H), 8,10 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,05 (m, 6H). |
| 24 | 3,5-difluorfenyl | 8,12 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,62 (dd, J = 8,8 a 2,3 Hz, 2H), 6,93 (tt, J = 8,8 a 2,3 Hz, 1H). |
| 25 | 4-(1,1-dimethylethyl)-fenyl | 8,05 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 1,32 (s, 9H). |
| 26 | 2,3-difluorfenyl | 8,12 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,03 (m, 1H), 8,01 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,25 (m, 2H). |
| 27 | 3-(trifluormethyl)fenyl | 8,31 (s, 1H), 8,25 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,62 (m, 2H). |
| 28 | 4-(difluormethyl)fenyl | 8,12 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,03 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,87 (t, J = 73 Hz, 1H). |
| 29 | 2,4-dichlorofenyl | 8,09 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,81 |

| | | |
|----|---------------------------------|---|
| | | (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,40 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H). |
| 30 | 2-(trifluormethyl)fenyl | 8,08 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,84 (m, 2H), 7,82 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,69 (m, 3H) 7,61 (m, 1H). |
| 31 | 2-fluor-4-(trifluormethyl)fenyl | 8,47 (m, 1H), 8,13 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 8,11 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H) 7,59 (s, 1H), 7,56 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H). |
| 32 | 4-fluor-2-(trifluormethyl)fenyl | 8,07 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,80 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,73 (dd, $J = 8,4$ a 5,5 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H) 7,59 (dd, $J = 9,2$ a 2,8 Hz, 1H), 7,46 (zdánlivý td, $J = 8,6$ a 2,8 Hz, 1H). |
| 33 | 2,4-bis(trifluormethyl)-fenyl | 8,10 (m, 3H), 8,02 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,81 (m, 4H). |
| 34 | 4-bifenyl | 8,08 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 8,00 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 7,80 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 7,70-7,73 (m, 2H), 7,64 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 7,61 (d, $J=7,2$ Hz, 2H), 7,42 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 7,25-7,35 (m, 2H). |
| 35 | 3,4-dihydroxyfenyl | 8,07 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 7,79-7,83 (m, 3H), 7,79 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,41 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J=8,2$ a 2,1 Hz, 1H), 6,81 (d, $J=8,2$ Hz, 2H). |
| 36 | 4-hydroxyfenyl | 8,09 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 7,77-7,83 (m, 4H), 7,67 (s, 1H), 6,82 (d, $J=8,7$ Hz, 2H). |

| | | |
|----|------------------|---|
| 37 | 4-acetoxyfenyl | 8,08 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,97 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,80 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,14 (d, J=8,8 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H). |
| 38 | 4-acetamidofenyl | 8,11 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,93 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,77-7,83 (m, 4H), 7,62 (d, J=8,7 Hz, 2H), 2,14 (s, 3H). |

Příklad 39



(R)-N-[4-[2-[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[5(4-fluorfenyl)thiazol-2-yl]benzensulfonamid

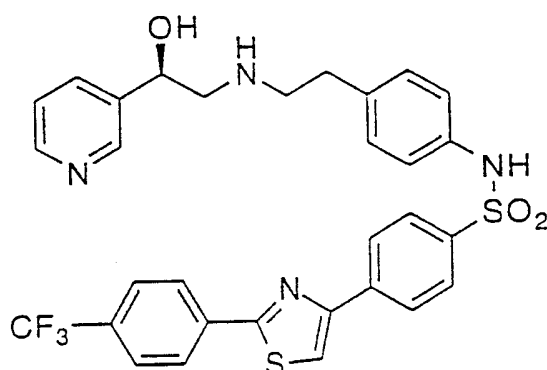
Krok A. 2-brom-2-(4-fluorfenyl)ethanal

K roztoku 672 mg kyseliny *o*-jodoxybenzoové v methylsulfoxidu (5 ml) bylo přidáno 250 μ l 2(4-fluorfenyl)ethanolu a míchání pokračovalo 3 hod. Byla přidána voda (20 ml) a reakční směs byla zfiltrována, filtrát byl extrahován etherem (3 x 20 ml), promyt roztokem soli (10 ml), sušen nad síranem hořečnatým a koncentrován za získání 2-(4-fluorfenyl)ethanalů jako nestabilního oleje. Materiál byl ihned rozpuštěn v acetonitrilu (3,5 ml) při 0 °C a bylo přidáno 264 μ l bromtrimethylsilanu a 142 μ l methylsulfoxidu. Po míchání 1 hod byla přidána voda (10 ml) a reakční směs byla extrahována etherem (3 x

20 ml), promyta roztokem soli (10 ml), sušena nad síranem hořečnatým, a koncentrována za poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny (220 mg) jako nestabilního oleje, který byl ihned použit bez dalšího čištění.

Krok B. (R)-N-[4-[2-[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[5-(4-fluorfenyl)thiazol-2-yl]benzensulfonamid

Směs 50 mg thioamidu z příkladu 2, krok A a 220 mg 2-brom-2-(4-fluorfenyl)ethanalů ve směsi chloroform/acetonitril (2/1 1,5 ml) byla vařena pod zpětným chladičem 16 hod. Ochlazená reakční směs byla koncentrována za sníženého tlaku a čištěna preparativní tenkovrstvou chromatografií (9:1 eluent dichlormethan/methanol) za získání (R)-N-[4-[2-[N-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-N-[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[5-(4-fluorfenyl)thiazol-2-yl]benzen-sulfonamidu (12 mg). Ten byl rozpuštěn ve 2 ml dichlormethanu a 2 ml kyseliny trifluoroctové (TFA). Po míchání 2 hod při pokojové teplotě byl roztok koncentrován za sníženého tlaku. Zbytková TFA byla odstraněna azeotropní destilací dichlormethanem a zbytek byl čištěn preparativní tenkovrstvou chromatografií (eluent 9:1 dichlormethan/10 % NH₄OH, methanol) a potom preparativní HPLC s reverzní fází (eluent 65/35 methanol/10 % TFA ve vodě) za poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny (5,0 mg). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,75 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,79-7,69 (m, 3H), 7,22-7,09 (m, 6H), 5,16-5,10 (m, 1H), 3,30-3,17 (m, 4H), 2,98-2,91 (m, 2H).

Příklad 40

(R)-N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[2(4-trifluormethylfenyl)thiazol-4-yl]benzenesulfonamid

Krok A. 4-(trifluormethyl)thiobenzamid

4-(trifluormethyl)benzonitril (3,42 g) byl smísen s triethylaminem (2,12 g) a roztokem sirovodíku v pyridinu, jak je popsáno v příkladu 2, krok A. Surový produkt byl rozetřen s hexanem (150 ml) a oddělen za získání 3,80 g žlutého prášku: teplota tání 133 - 136 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,92 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,64 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H).

Krok B. 4-(4-bromfenyl)-2-(4-trifluormethylfenyl)thiazol

Roztok výše popsaného thioamidu (0,41 g) a $\alpha,4$ -dibromacetofenonu (0,56 g) v 5 ml absolutního ethanolu byl zahříván pod zpětným chladičem 14 hod. Reakční směs byla ochlazená v ledu a pevná látka byla oddělena a promyta ethanolem za poskytnutí 0,67 g bílé krystalické látky: teplota tání 143 - 144 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,12 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,85 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,70 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,56 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,53 (s, 1H); FAB MS m/z 386,1 (M+1).

Krok C. 4-(4-bromfenyl)-2-(4-trifluormethylfenyl)-5-(trimethylsilyl)thiazol

Roztok arylbromidu získaného výše (0,576 g) v 10 ml suchého tetrahydrofuranu (THF) byl ochlazen v lázni suchý led-aceton a po kapkách byl přidán roztok n-butyllithia (1,0 ml 1,6 M v hexanech). Po dalších 10 min byl najednou přidán trimethylsilylchlorid (0,196 g, 0,23 ml). Po dalších 15 min byla chladicí lázeň odstraněna a reakční směs byla ponechána ohřát na pokojovou teplotu v průběhu 1 hod. Byl přidán nasycený vodný chlorid amonný (1 ml) a směs byla koncentrována za sníženého tlaku. Rozdělování-promývání směsí ether-voda poskytlo bílou voskovitou pevnou látku, která byla čištěna bleskovou chromatografií na koloně silikagelu (eluent 5% ethylacetát-hexan) za získání 0,49 g v názvu uvedené sloučeniny jako bílé pevné látky: teplota tání 88 - 89 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,09 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 0,25 (s, 9H); FAB MS m/z 458,0 (M+1).

Krok D. 4-(4-chlorsulfonylfenyl)-2-(4-trifluormethylfenyl)-5-(trimethylsilyl)thiazol

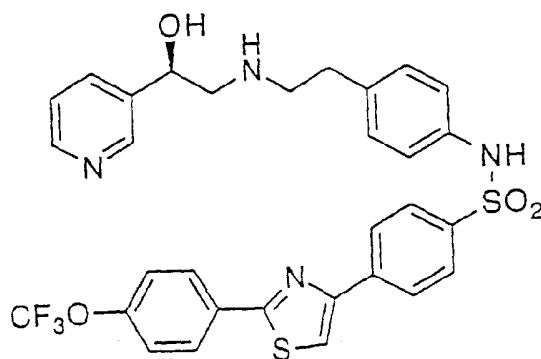
Arylbromid připravený výše (0,456 g) byl smísen s n-butyllithiem, a potom byl přidán oxid siřičitý a potom N-chlorsukcinimid jak je popsáno v příkladu 1, krok C výše. Surový produkt (0,223 g) byl použit bez dalšího čištění.

Krok E. (R)-N-[4-[2-[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[2-(4-trifluormethylfenyl)thiazol-4-yl]benzensulfonamid

Roztok 0,150 g 1,1-dimethylethylesteru kyseliny (R)-N-[2-[4-(aminofenyl)]ethyl]-2-hydroxy-2-(pyrid-3yl)ethylkarbamové (Fisher, a další, US 5,561,142, 1. říjen 1996) v 1,6 ml dichlormethanu byl smísen se sulfonylchloridem (0,223 g) připraveným výše a 0,040 ml

pyridinu a potom byla přidána kyselina trifluoroctová jak je popsáno v příkladu 1, krok D. Surový produkt byl čištěn bleskovou chromatografií na silikagelu (eluent 9:1 dichlormethan:10 % hydroxid amonný/methanol) za poskytnutí 0,171 g světle žluté pěny, která byla rozpuštěna ve 2 ml acetonitrilu a smísená s 15 % roztokem HF v acetonitrilu. Směs byla míchána při pokojové teplotě 1,5 hod a potom byla koncentrována za sníženého tlaku. Surový produkt byl čištěn bleskovou chromatografií na koloně silikagelu (eluent 9:1 dichlormethan:10 % hydroxid amonný/methanol) za poskytnutí 0,091 g v názvu uvedené sloučeniny jako světle žluté pěny: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,49 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,40 (dd, $J = 4,9$ a 1,6 Hz, 1H), 8,19 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 8,11 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,78 (zdánlivý t, $J = 8,5$ Hz, 4H), 7,35 (dd, $J = 5,0$ a 7,9, 1H), 7,09 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,04 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 4,77 (dd, $J = 7,4$ a 5,2 Hz, 1H), 2,7-2,9 (m, 6H); FAB MS m/z 625,3 ($M + 1$).

Příklad 41



(R)-N-[4-[2-[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[2(4-trifluormethoxyfenyl)thiazol-4-yl]benzensulfonamid

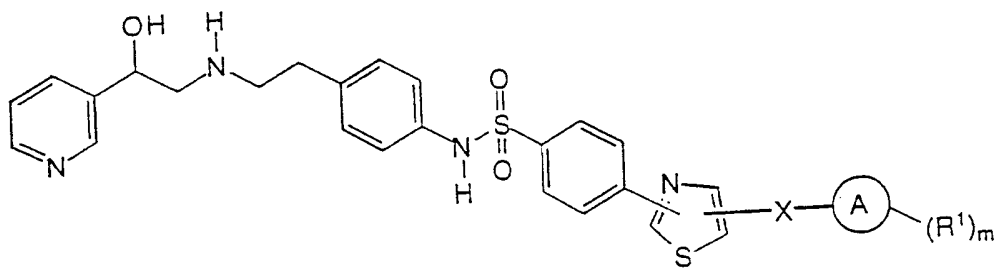
V názvu uvedená sloučenina byla vyrobena postupem uvedeným v příkladu 40: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,50 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,40 (dd, $J = 4,9$ a 1,6 Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 2,9$ Hz, 2H), 8,09 (d, $J = 2,9$ Hz, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,78 (zdánlivý d, $J = 8,7$ Hz, 3H), 7,37

(zdánlivý d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,09 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,04 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,76 (dd, $J = 7,4$ a 5,1 Hz, 1H), 2,7-2,9 (m, 6H); FAB MS m/z 641,3 ($M + 1$).

Zastupuje:

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučenina vzorce I



I

kde

- X je (1) vazba,
 (2) C₁-C₃ alkylen, popřípadě substituovaný 1 nebo 2 skupinami zvolenými ze skupiny methyl a halogen,
 (3) C₁-C₃ alkylen, kde uvedený alkylen obsahuje atom kyslíku, popřípadě substituovaný 1 nebo 2 skupinami zvolenými ze skupiny methyl a halogen;
- m je 0 až 5;
- A je (1) fenyl,
 (2) 5 nebo 6-členný heterocyklický kruh s 1 až 4 heteroatomy zvolenými ze skupiny atom kyslíku, síry a dusíku,
 (3) benzenový kruh fuzovaný s C₅-C₁₀ karbocyklickým kruhem,
 (4) 5 nebo 6-členný heterocyklický kruh s 1 až 4 heteroatomy zvolenými ze skupiny kyslík, síra a dusík fuzovaný s 5 nebo 6-členným

heterocyklickým kruhem s 1 až 4 heteroatomy zvolenými ze skupiny kyslík, síra a dusík, nebo (5) 5 nebo 6-členný heterocyklický kruh s 1 až 4 heteroatomy zvolenými ze skupiny kyslík, síra a dusík, fuzovaný s C₅-C₁₀ karbocyklickým kruhem;

- R¹ je (1) C₁-C₁₀ alkyl popřípadě substituovaný až 5 skupinami zvolenými ze skupiny
- (a) hydroxy,
 - (b) halogen,
 - (c) kyano,
 - (d) QR²,
 - (e) C₃-C₈ cykloalkyl,
 - (f) skupina A popřípadě substituovaná až 5 skupinami zvolenými ze skupiny halogen, C₁-C₁₀ alkyl a C₁-C₁₀ alkoxy,
 - (g) Q'COR³,
 - (h) S(O)_nR³, kde n je 0 až 2,
 - (i) NR²SO₂R³,
 - (j) NR²CO₂R², a
 - (k) CO₂R²,
- (2) C₃-C₈ cykloalkyl,
- (3) oxo,
- (4) halogen,
- (5) kyano,
- (6) QR²,
- (7) S(O)_nR³, kde n je 0 až 2,
- (8) Q'COR³,
- (9) NR²SO₂R³,
- (10) NR²CO₂R²,
- (11) skupina A popřípadě substituovaná až 5 skupinami zvolenými nezávisle ze skupiny

- (a) R^2 ,
- (b) QR^2 ,
- (c) halogen, a
- (d) oxo; nebo

(12) CO_2R^2 ;

R^2 je (1) atom vodíku,
(2) C_1 - C_{10} alkyl popřípadě substituovaný až 5 skupinami zvolenými ze skupiny

- (a) hydroxy,
- (b) halogen,
- (c) CO_2R^4 ,
- (d) $S(O)_n$ - C_1 - C_{10} alkyl, kde n je 0 až 2,
- (e) C_3 - C_8 cykloalkyl,
- (f) C_1 - C_{10} alkoxy, a
- (g) skupina A popřípadě substituovaná až 5 skupinami zvolenými ze skupiny halogen, C_1 - C_{10} alkyl a C_1 - C_{10} alkoxy,

(3) C_3 - C_8 cykloalkyl, nebo

(4) skupina A popřípadě substituovaná až 5 skupinami zvolenými ze skupiny

- (a) halogen,
- (b) nitro,
- (c) oxo,
- (d) NR^4R^4 ,
- (e) C_1 - C_{10} alkoxy,
- (f) $S(O)_n$ - C_1 - C_{10} alkyl, kde n je 0 až 2, a
- (g) C_1 - C_{10} alkyl popřípadě substituovaný až 5 skupinami zvolenými ze skupiny hydroxy, halogen, CO_2R^4 , $S(O)_n$ - C_1 - C_{10} alkyl, kde n je 0 až 2, C_3 - C_8 cykloalkyl, C_1 - C_{10} alkoxy a skupina A popřípadě substituovaná až 5

skupinami zvolenými ze skupiny halogen,
C₁-C₁₀ alkyl a C₁-C₁₀ alkoxy;

- R³ je (1) R² nebo
(2) NR²R²;
- R⁴ je (1) H, nebo
(2) C₁-C₁₀ alkyl;
- Q je (1) N(R²),
(2) O nebo
(3) S(O)_n, a n je 0 až 2;
- Q' je (1) N(R²),
(2) O nebo
(3) vazba; nebo

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo prekurzor.

2. Sloučenina podle nároku 1, kde

- X je (1) vazba,
(2) CH₂
(3) CH₂O, kde C je navázaný na thiazol, a O je navázaný na skupinu A.

3. Sloučenina podle nároku 1, kde

- R¹ je (1) C₁-C₁₀ alkyl popřípadě substituovaný až 5 atomy halogenu;
(2) halogen,
(3) QR²,
(4) Q'COR³,
(5) fenyli;
- R² je (1) atom vodíku,

(2) C₁-C₁₀ alkyl popřípadě substituovaný až 5 atomy halogenu;

R³ je (1) C₁-C₁₀ alkyl; a

Q je (1) O.

4. Sloučenina podle nároku 1, kde

X je (1) vazba,
(2) CH₂,
(3) CH₂O, kde C je navázán na thiazol, a O je navázán na A;

m je 0 až 5;

A je (1) fenyl,
(2) 5 nebo 6-členný heterocyklický kruh s 1 až 4 heteroatomy zvolenými ze skupiny atom kyslíku, síry a dusíku,
(3) benzenový kruh fuzovaný s C₅-C₁₀ karbocyklickým kruhem,
(4) 5 nebo 6-členný heterocyklický kruh s 1 až 4 heteroatomy ze skupiny atom kyslíku, síry a dusíku fuzovaný s 5 nebo 6-členným heterocyklickým kruhem obsahujícím 1 až 4 heteroatomy zvolené ze skupiny atom kyslíku, síry a dusíku, nebo
(5) 5 nebo 6-členný heterocyklický kruh s 1 až 4 heteroatomy zvolenými ze skupiny atom kyslíku, síry a dusíku fuzovaný s C₅-C₁₀ karbocyklickým kruhem;

R¹ je (1) C₁-C₁₀ alkyl popřípadě substituovaný až 5 atomy halogenu;
(2) halogen,

- (3) QR^2 ,
- (4) $Q'COR^3$,
- (5) fenyl;

R^2 je (1) atom vodíku,
(2) C_1-C_{10} alkyl popřípadě substituovaný až 5 atomy halogenu;

R^3 je (1) C_1-C_{10} alkyl; a

Q je (1) O.

5. Sloučenina podle nároku 1, kde buď benzensulfonamidová část nebo skupina X (nebo skupina A, jestliže X je vazba), je navázána na polohu C2 thiazolového kruhu a druhá skupina na polohu C4 thiazolového kruhu.

6. Sloučenina podle nároku 5, kde

X je (1) vazba,
(2) CH_2 ,
(3) C_2O , kde C je navázaný na thiazol, a O je navázaný na A;

m je 0 až 5;

A je (1) fenyl,
(2) 5 nebo 6-členný heterocyklický kruh s 1 až 4 heteroatomy zvolenými ze skupiny atom kyslíku, síry a dusíku,
(3) naftyl, nebo
(4) 5 nebo 6-členný heterocyklický kruh s 1 až 4 heteroatomy zvolenými ze skupiny kyslík, síra a dusík fuzovaný s benzenovým kruhem;

- R¹ je (1) C₁-C₁₀ alkyl popřípadě substituovaný až 5 atomy halogenu;
 (2) halogen,
 (3) QR²,
 (4) Q'COR³,
 (5) fenyl;
- R² je (1) atom vodíku,
 (2) C₁-C₁₀ alkyl popřípadě substituovaný až 5 atomy halogenu;
- R³ je (1) C₁-C₁₀ alkyl; a
- Q je (1) O.

7. Sloučenina podle nároku 6, kde A je zvolena ze skupiny fenyl, naftyl, thienyl, pyridinyl, benzothienyl, chinoliny, indolyl a benzofuranyl.

8. Sloučenina podle některého z předcházejících nároků, kterou je:

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-(2-naftylmethyl)thiazol-2-yl]benzensulfonamid;

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-(trifluormethyl)fenyl]thiazol-2-yl]benzensulfonamid;

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-(trifluormethoxy)fenyl]thiazol-2-yl]benzensulfonamid;

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-(3,4-difluorfenylmethyl)thiazol-2-yl]benzensulfonamid;

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-(3-pyridyl)thiazol-2-yl]benzensulfonamid;

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-(4-fluorfenylmethyl)thiazol-2-yl]benzensulfonamid;

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-(3,4-difluorfenyl)thiazol-2-yl]benzensulfonamid;

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-[4-(trifluormethyl)fenylmethyl]thiazol-2-yl]benzensulfonamid;

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-(2-pyridyl)thiazol-2-yl]benzensulfonamid;

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-[1-(2-fenyl)ethyl]thiazol-2-yl]benzensulfonamid;

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-(4-fluorfenyl)thiazol-2-yl]benzensulfonamid;

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-(2-naftyl)thiazol-2-yl]benzensulfonamid;

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-(3,4,5-trifluorfenyl)thiazol-2-yl]benzensulfonamid;

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-(4-hexylfenyl)thiazol-2-yl]benzensulfonamid;

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-[4-(trifluormethoxy)fenylmethyl]thiazol-2-yl]benzensulfonamid;

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-[4-(trifluormethoxy)fenoxymethyl]thiazol-2-yl]benzensulfonamid;

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-(2-benzo[b]thienyl)thiazol-2-yl]benzensulfonamid;

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-(3-chinoliny)thiazol-2-yl]benzensulfonamid;

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-(6-chinoliny)thiazol-2-yl]benzensulfonamid;

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-(2-benzo[b]furyl)thiazol-2-yl]benzensulfonamid;

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-(3-indolyl)thiazol-2-yl]benzensulfonamid;

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-(2,4-difluorfenyl)thiazol-2-yl]benzensulfonamid;

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-(3,5-difluorfenyl)thiazol-2-yl]benzensulfonamid;

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-[4-(1,1-dimethylethyl)fenyl]thiazol-2-yl]benzensulfonamid;

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-(2,3-difluorfenyl)thiazol-2-yl]benzensulfonamid;

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-[3-(trifluormethyl)fenyl]thiazol-2-yl]benzensulfonamid;

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-[4-(difluormethyl)fenyl]thiazol-2-yl]benzensulfonamid;

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-(2,4-dichlorfenyl)thiazol-2-yl]benzensulfonamid;

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-[2-(trifluormethyl)fenyl]thiazol-2-yl]benzensulfonamid;

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-[2-fluor-4-(trifluormethyl)fenyl]thiazol-2-yl]benzensulfonamid;

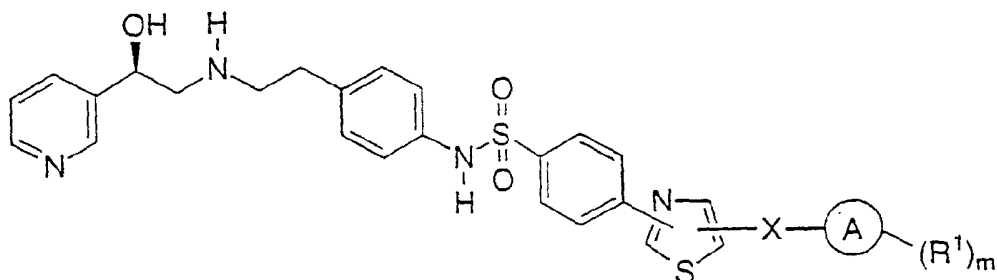
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-[4-fluor-2-(trifluormethyl)fenyl]thiazol-2-yl]benzensulfonamid;

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-[2,4-bis(trifluormethyl)fenyl]thiazol-2-yl]benzensulfonamid;

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[5-(4-fluorfenyl)thiazol-2-yl]benzensulfonamid;

- N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[2-(4-trifluormethylfenyl)thiazol-4-yl]benzensulfonamid;
- N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[2-(4-trifluormethylfenyl)thiazol-5-yl]benzensulfonamid;
- N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-(4-fenylfenyl)thiazol-2-yl]benzensulfonamid;
- N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-(3,4-dihydroxyfenyl)thiazol-2-yl]benzensulfonamid;
- N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-(4-hydroxyfenyl)thiazol-2-yl]benzensulfonamid;
- N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-(4-acetoxifenyl)thiazol-2-yl]benzensulfonamid;
- N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[4-(4-acetamidofenyl)thiazol-2-yl]benzensulfonamid;
- N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]fenyl]-4-[2-(4-trifluormethoxyfenyl)thiazol-4-yl]benzensulfonamid.

9. Sloučenina podle nároku 1, vzorce



10. Způsob léčení cukrovky, který zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny podle nároku 1 diabetikovi.

11. Způsob léčení obezity u savců, který zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny podle nároku 1 pacientovi.
12. Způsob snížení hladin triglyceridů a cholesterolu nebo zvýšení hladin lipoproteinů s vysokou hustotou, který zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny podle nároku 1 pacientovi, který potřebuje snížit hladinu triglyceridů a cholesterolu nebo snížit hladiny lipoproteinů s vysokou hustotou.
13. Způsob zvýšení pohyblivosti střev, který zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny podle nároku 1 pacientovi, který potřebuje zvýšit pohyblivost střev.
14. Způsob snížení neurogenního zánětu dýchacích cest, který zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny podle nároku 1 pacientovi, který potřebuje snížit neurogenní zánět.
15. Způsob snížení deprese, který zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny podle nároku 1 pacientovi s depresí.
16. Způsob léčení gastrointestinálních poruch, který zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny podle nároku 1 pacientovi s gastrointestinálními poruchami.
17. Farmaceutický prostředek pro léčení diabetu nebo obezity nebo pro snížení hladin triglyceridů nebo cholesterolu nebo zvýšení hladin lipoproteinů s vysokou hustotou nebo pro snížení pohyblivosti střev nebo pro snížení neurogenního

zánětu nebo pro léčení deprese nebo pro léčení gastrointestinálních poruch, v y z n a č u j í c í s e t í m ,
ž e obsahuje účinné množství sloučeniny podle nároku 1
spolu s inertním nosičem.

18. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m ,
ž e obsahuje sloučeninu I spolu s farmaceuticky přijatelným
nosičem.

Zastupuje: