PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19) ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **22.06.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **25.06.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/9914977**

(33) Země priority: **GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.03.2002**
(Věstník č. 3/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/EP00/05720**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/00603**

(21) Číslo dokumentu:
2001 - 4664

(13) Druh dokumentu: **A3**

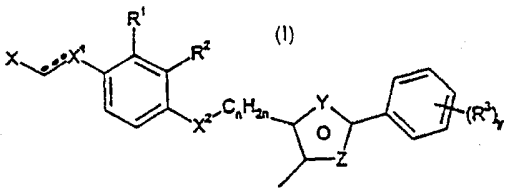
(51) Int. Cl.[7]:

C 07 D 277/24
C 07 D 277/26
C 07 D 263/32
C 07 D 413/12
C 07 D 417/12
A 61 K 31/421
A 61 K 31/426
A 61 P 3/10

(71) Přihlašovatel:
GLAXO GROUP LIMITED, Greenford, GB;

(72) Původce:
Chao Esther Yu-Hsuan, Research Triangle Park, NC, US;
Gellibert Francoise Jeanne, Les Ulis, FR;
Haffner Curt Dale, Research Triangle Park, NC, US;
Lambert Millard Hurst III., Research Triangle Park, NC, US;
Maloney Patrick Reed, Research Triangle Park, NC, US;
Sierra Michael Lawrence, Les Ulis, FR;
Sternbach Daniel David, Research Triangle Park, NC, US;
Sznaidman Marcos Luis, Durham, NC, US;
Willson Timothy Mark, Research Triangle Park, NC, US;
Xu Huaqiang Eric, Research Triangle Park, NC, US;

(74) Zástupce:
Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000;



(54) Název přihlášky vynálezu:

Thiazolové a oxazolové deriváty a jejich farmaceutické použití

(57) Anotace:

Popisují se thiazolové a oxazolové sloučeniny obecného vzorce I. Tyto sloučeniny zahrnují látky se selektivním aktivačním účinkem na lidský PPARδ (delta peroxisome proliferator activated receptor). Zahrnuty jsou také farmaceutické prostředky s obsahem těchto sloučenin a jejich použití, například při léčbě dyslipidemie, hypercholesterolemie, kardiovaskulárních onemocnění, diabetes mellitus, obezity nebo anorexie.

CZ 2001 - 4664 A3

Thiazolové a oxazolové deriváty a jejich farmaceutické použití

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká určitých nových sloučenin. Vynález se zvláště týká sloučenin, které aktivují subtyp delta lidského peroxisomového receptoru aktivovaného proliferátorem (human peroxisome proliferator activated receptor, „hPPARδ"). Předkládaný vynález se také týká způsobu výroby a použití těchto nových sloučenin a způsobů použití aktivátorů hPPARδ.

Dosavadní stav techniky

S kardiovaskulárním onemocněním je spojováno několik nezávislých rizikových faktorů. Mezi tyto faktory patří zvýšený krevní tlak, zvýšené hladiny fibrinogenu, vysoké hladiny triglyceridů, zvýšený LDL cholesterol, zvýšený celkový cholesterol a nízké hladiny HDL cholesterolu. Inhibitory HMG CoA reduktázy („statiny") jsou použitelné pro léčení stavů charakterizovaných vysokými hladinami LDL-c. Bylo ukázáno, že snížení LDL-c není u některých pacientů dostatečné pro snížení rizika kardiovaskulárního onemocnění, zvláště u pacientů s normálními hladinami LDL-c. Tato skupina populace je identifikována nezávislým rizikovým faktorem nízké hladiny HDL-c. Zvýšené riziko kardiovaskulárních onemocnění spojených s nízkými hladinami HDL-c nebylo dosud ještě úspěšně řešeno lékovou terapií (tj. v současnosti nejsou na trhu k dispozici žádné léky, které jsou použitelné pro zvýšení HDL-c) (Bisgaier, C. L.; Pape, M. E. *Curr. Pharm. Des.* 1998, 4, 53 - 70).

Syndrom X (včetně metabolického syndromu) se volně definuje jako soubor abnormalit včetně hyperinzulinemie, obezity, zvýšených

21.12.01

hladin triglyceridů, močové kyseliny, fibrinogenu, částic LDL s nízkou hustotou a inhibitoru plasminogenového aktivátoru 1 (PAI-1), a zvýšených hladin HDL-c.

NIDDM (diabetes mellitus typu 2 nezávislá na inzulinu) se popisuje jako odolnost k inzulinu, která způsobuje anomální výstup glukózy a snižuje příjem glukózy kosterními svaly. Tyto faktory popřípadě mohou vést k nesprávné glukózové toleranci (IGT) a hyperinzulinemii.

Dosud byly izolovány tři savčí peroxisomové receptory aktivované proliferátorem, které byly nazvány PPAR-alfa, PPAR-gama a PPAR-delta (známý také jako NUC1 nebo PPAR-beta). Tyto PPAR řídí expresi cílových genů vazbou na elementy sekvence DNA nazývané elementy reagující na PPAR (PPAR response elements, PPRE). Dosud byly elementy PPRE identifikovány v zesilujících sekvencích celé řady genů kódujících proteiny regulující metabolismus tuků, což ukazuje na to, že PPAR mají klíčovou úlohu v kaskádě adipogenní signalizace a homeostáze tuků (H. Keller a W. Wahli, *Trends Endoodn. Met.* 291 - 296, 4 (1993)).

Nyní bylo ukázáno, že thiazolidindiony jsou silné a selektivní aktivátory PPAR-gama a vážou se přímo na receptor PPAR-gama (J. M. Lehmann a další, *J. Biol. Chem.* 12953 - 12956, 270 (1995)), což poskytuje důkaz, že PPAR-gama je možným cílem pro terapeutické účinky thiazolidindionů.

Aktivátory jaderného receptoru PPARγ, například troglitazon, mají podle výzkumů klinické účinky zvyšující působení inzulinu, snižující hladiny glukózy v séru a mají malé, ale významné účinky na snížení hladin triglyceridů v séru pacientů s diabetem typu 2, viz například D. E. Kelly a další, *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes*, 90 - 96, 5 (2), (1998); M. D. Johnson a další, *Ann. Pharmacother.*, 337 - 348, 32 (3), (1997); a M. Leutenegger a další, *Curr. Ther. Res.*, 403 - 416, 58 (7), (1997).

21.12.01

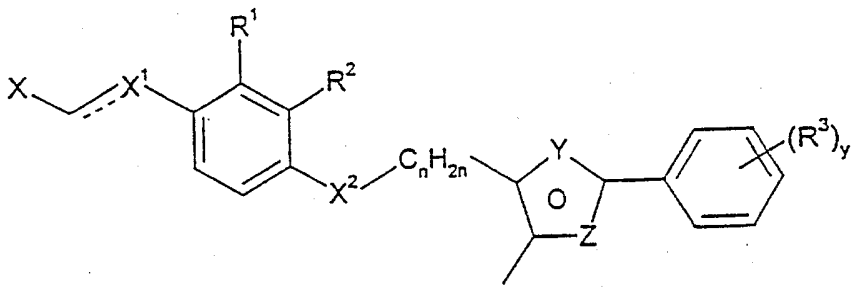
Zdá se, že mechanismem účinku na snižování hladiny triglyceridů je převážně zvýšené vylučování lipoproteinů s velmi nízkou hustotou (VLDL) indukcí exprese genu lipoproteinlipázy (LPL), viz například B. Staels a další, *Arterioscler. Thromb., Vasc. Biol.*, 1756 - 1764, 17 (9), (1997).

Fibráty jsou skupina léčiv, která mohou snižovat hladiny triglyceridů v séru o 20 až 50 %, snižovat LDLc o 10 až 15 %, posouvat velikost částic LDL od aterogennějších částic s nízkou hustotou k LDL s normální hustotou a zvyšovat HDLc o 10 až 15 %. Experimentální důkazy ukazují, že účinky fibrátů na hladiny lipidů v séru jsou zprostředkovány aktivací PPARα, viz například B. Staels a další, *Curr. Pharm. Des.*, 1 - 14, 3 (1), (1997). Aktivace PPAR alfa vede k transkripci enzymů, které zvyšují intenzitu katabolismu mastných kyselin a snižují syntézu mastných kyselin de novo v játrech, což vede ke snížení syntézy triglyceridů a produkce/sekrece VLDL. Navíc snižuje aktivace PPAR alfa produkci apoC-III. Snížení apoC-III, inhibitoru aktivity LPL, zvyšuje vylučování VLDL, viz například J. Auwerx a další, *Atherosclerosis*, (Shannon, Irel.), S29 - S37, 124 (dod.), (1996).

Předpokládá se, že některé sloučeniny, které aktivují nebo jinak interagují s jedním nebo více prvky PPAR, se účastní regulace hladin triglyceridů a cholesterolu ve zvířecích modelech, viz například US patenty 5,847,008 (Doebber a další) a 5,859,051 (Adams a další) a zveřejněné PCT přihlášky WO 97/28149 (Leibowitz a další) a WO 99/04815 (Shimokawa a další). V nedávné zprávě (Berger a další, *J. Biol. Chem.* 1999), díl 274, str. 6718 - 6725) bylo uvedeno, že není pravděpodobné, že by aktivace PPAR delta modulovala hladiny glukózy nebo triglyceridů.

Podstata vynálezu

V jednom provedení poskytuje předkládaný vynález sloučeniny vzorce (I) a jejich farmaceuticky přijatelné soli a solváty



kde

X znamená COOH (nebo její hydrolyzovatelný ester) nebo tetrazolovou skupinu;

X^1 znamená NH, NCH_3, O, S, vazbu (tj. není přítomen), CH_2 nebo CH, kde tečkovaná čára označuje, že pokud X^1 je CH, znázorněná vazba je dvojná vazba;

X^2 znamená O nebo S;

R^1 a R^2 nezávisle znamenají H, CH_3, OCH_3 nebo halogen;

n je 1 nebo 2;

jedna ze skupin Y a Z je N a druhá je S nebo O;

y je 0, 1, 2, 3, 4 nebo 5;

každá ze skupin R^3 nezávisle znamená CF_3 nebo halogen.

V dalším provedení poskytuje předkládaný vynález způsob prevence nebo léčení onemocnění nebo stavu podmíněného lidským PPAR delta („hPPARδ"), který zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle vynálezu. Mezi onemocnění nebo stavy podmíněné hPPARδ patří dyslipidemie včetně související diabetické dyslipidemie a smíšené dyslipidemie, syndrom X (podle

21.12.01

definice v předkládané přihlášce zahrnuje metabolický syndrom), selhání srdce, hypercholesteremie, kardiovaskulární onemocnění včetně aterosklerózy, arteriosklerózy a hypertriglyceridemie, diabetes mellitus typu 2, diabetes typu 1, rezistence na inzulin, hyperlipidemie a ovlivňování chuti a příjmu potravy u pacientů trpících poruchami jako je obesita, anorexia bulimia a anorexia nervosa. Sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou použitelné zvláště při léčení a prevenci kardiovaskulárních onemocnění a stavů včetně aterosklerózy, arteriosklerózy, hypertriglyceridemie a smíšené dyslipidemie.

V dalším provedení poskytuje předkládaný vynález farmaceutické prostředky obsahující sloučeninu podle vynálezu, s výhodou spolu s farmaceuticky přijatelným ředivem nebo nosičem.

V dalším provedení poskytuje předkládaný vynález sloučeninu podle vynálezu pro použití v lékařství, zejména v humánním lékařství.

V dalším provedení poskytuje předkládaný vynález použití sloučeniny podle vynálezu pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení onemocnění nebo stavu podmíněného hPPARδ.

V dalším provedení poskytuje předkládaný vynález způsob snížení hladiny triglyceridů podáváním agonisty hPPARδ. Agonistou hPPARδ je s výhodou selektivní agonista.

V dalším provedení poskytuje předkládaný vynález použití agonisty hPPARδ pro výrobu farmaceutického prostředku pro snížení hladin triglyceridů. Agonistou hPPARδ je s výhodou selektivní agonista.

V dalším provedení poskytuje předkládaný vynález způsob léčení diabetu typu 2, snížení rezistence na inzulin nebo snížení krevního tlaku, který zahrnuje podávání agonisty hPPARδ. Agonistou hPPARδ je s výhodou selektivní agonista.

V dalším provedení se poskytuje použití agonisty hPPARδ pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení diabetu typu 2, snížení

21.12.01

odolnosti na inzulin nebo snížení krevního tlaku. Agonistou hPPARδ je s výhodou selektivní agonista.

V dalším provedení poskytuje předkládaný vynález způsob snížení hladin fibrinogenu, který zahrnuje podávání agonisty hPPARδ. Agonistou hPPARδ je s výhodou selektivní agonista.

V dalším provedení se poskytuje použití agonisty hPPARδ pro výrobu farmaceutického prostředku pro snížení hladin fibrinogenu. Agonistou hPPARδ je s výhodou selektivní agonista.

V dalším provedení poskytuje předkládaný vynález způsob snížení hladin LDLc, který zahrnuje podávání agonisty hPPARδ. Agonistou hPPARδ je s výhodou selektivní agonista.

V dalším provedení poskytuje předkládaný vynález použití agonisty hPPARδ pro výrobu farmaceutického prostředku pro snížení hladin LDLc. Agonistou hPPARδ je s výhodou selektivní agonista.

V dalším provedení poskytuje předkládaný vynález způsob posunu velikosti částic LDL od částic s malou hustotou k LDL s normální hustotou, který zahrnuje podávání agonisty hPPARδ. Agonistou hPPARδ je s výhodou selektivní agonista.

V dalším provedení poskytuje předkládaný vynález použití agonisty hPPARδ pro výrobu farmaceutického prostředku pro posun velikosti částic LDL od částic s malou hustotou k LDL s normální hustotou. Agonistou hPPARδ je s výhodou selektivní agonista.

Jak se zde používá, „sloučenina podle vynálezu" znamená sloučeninu vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl nebo solvát.

I když jsou do rámce předkládaného vynálezu zahrnuty hydrolyzovatelné estery a tetrazolové deriváty, kyseliny jsou výhodné, protože naměřené údaje ukazují, že přestože jsou estery použitelné sloučeniny, mohou být ve skutečnosti aktivními sloučeninami, na které

se estery hydrolyzují, kyseliny. Estery, které se snadno hydrolyzují, mohou poskytovat za podmínek testu nebo in vivo karboxylovou kyselinu. Karboxylová kyselina je obecně účinná jak při testu vazby, tak i přechodové transfekce, zatímco ester se obvykle dobře neváže, ale při testu přechodové transfekce je účinný pravděpodobně v důsledku hydrolýzy. Výhodné hydrolyzovatelné estery jsou C_{1-6}-alkylestery, kde alkylová skupina může mít přímý nebo rozvětvený řetězec. Výhodnější jsou methyl- nebo ethylestery.

Je proto výhodné, jestliže X znamená COOH.

Je výhodné, jestliže X^1 je O, S, nebo je nepřítomná. Výhodněji znamená skupina X^1 O.

Je výhodné, jestliže X^2 je S.

Je výhodné, jestliže R^1 je H nebo CH_3, výhodněji CH_3.

Je výhodné, jestliže R^2 je H.

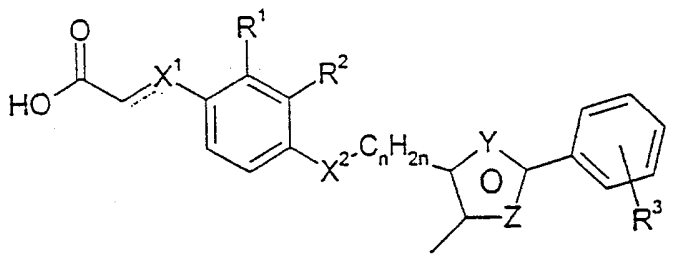
Je výhodné, jestliže Z je N.

Je výhodné, jestliže Y je S.

Je výhodné, jestliže n je 1.

Je výhodné, jestliže y je 1 nebo 2. Jestliže y je 2, s výhodou jeden ze substituentů je halogen; výhodněji je jeden substituent halogen a druhý je CF_3. Výhodněji je y 1. Jestliže y je 1, substituent je s výhodou v poloze para na kruhu a výhodněji znamená CF_3.

Zvláštní skupinou sloučenin jsou sloučeniny vzorce (II), a jejich farmaceuticky přijatelné soli, solváty a hydrolyzovatelné estery, kde



(II)

21.12.01

X^1 je NH, NCH_3, O, S, vazba (tj. je nepřítomná), CH_2 nebo CH, kde čárkovaná čára označuje stav, kdy jestliže X^1 je CH, znázorněná vazba je dvojná vazba;

X^2 je O nebo S;

R^1 je H, CH_3, OCH_3, nebo halogen;

R^2 je H, OCH_3, nebo halogen;

n je 1 nebo 2;

jedna ze skupin Y a Z je N a druhá je S nebo O;

R^3 je H, CF_3 nebo halogen.

I když byly výhodné skupiny pro každou proměnnou obecně uvedeny výše odděleně pro každou proměnnou, výhodné sloučeniny podle předkládaného vynálezu zahrnují látky, ve kterých několik nebo každá proměnná ve vzorci (I) je zvolena z výhodných, výhodnějších nebo nejvýhodnějších skupin pro každou proměnnou. Proto má předkládaný vynález zahrnovat všechny kombinace výhodných, výhodnějších a nejvýhodnějších skupin.

Sloučeniny vzorce (I) jsou s výhodou agonisté hPPARδ. Jak se zde používá, termín „agonista" nebo „aktivační sloučenina" nebo „aktivátor" apod. znamená takové sloučeniny, které mají hodnotu pKi alespoň 6,0, s výhodou alespoň 7,0, vzhledem k příslušnému PPAR, například hPPARδ, v dále popsaném testu vazby, a které dosahují alespoň 50% aktivace příslušného PPAR vzhledem k vhodně uvedené pozitivní kontrole při transfekčním testu popsaném níže, při koncentracích 10^{-5}M nebo nižších. Agonista podle předkládaného vynálezu s výhodou dosahuje 50% aktivace lidského PPARδ při transfekčním testu s koncentracemi 10^{-7}M nebo méně, výhodněji 10^{-9}M nebo méně.

Nejvýhodnější je, jestliže sloučeniny vzorce (I) jsou látky se selektivním agonistickým účinkem na hPPARδ. Jak se zde používá, „selektivní agonista hPPARδ" je agonista hPPARδ, jehož hodnota EC50 pro PPARδ je alespoň desetkrát nižší než jeho hodnota EC50

21.12.01

pro PPARγ a PPARα. Takové selektivní sloučeniny mohou být označovány jako „sloučeniny s desetinásobnou selektivitou". Hodnota EC50 je definována v dále popsaném transfekčním testu a znamená koncentraci, při které sloučenina dosahuje 50 % své maximální aktivity. Většina výhodných sloučenin má více než stonásobný selektivní agonistický účinek na hPPARδ.

Sloučeniny se selektivními účinky na PPARδ podle předkládaného vynálezu zvyšují hladiny HDL-c v modelech myší db/db a primátů a snižují hladinu fibrinogenu v modelech primátů. Tyto látky se selektivním agonistickým účinkem na PPARδ neočekávaně snižují hladiny triglyceridů a inzulinu u primátů.

Protože v literatuře se navrhuje, že tyto účinky na snížení hladiny triglyceridů a fibrinogenu jsou způsobeny agonistickými účinky na PPAR alfa, nebylo by zřejmé, že přidání agonistickézho účinku na PPAR delta k další aktivitě na PPAR jako je aktivita alfa nebo gama nebo duální aktivita alfa/gama, by poskytlo jakékoli další prospěšné účinky ve smyslu snížení hladin triglyceridů nebo fibrinogenu. Autoři vynálezu překvapivě zjistili, že přidání aktivity PPAR delta k jiné aktivitě PPAR včetně aktivity PPAR alfa, by mohlo vést k dalším prospěšným účinkům ve smyslu snižování hladin LDLc nebo fibrinogenu stejně jako ke snížení rezistence na inzulin.

Mezi výhodné sloučeniny podle předkládaného vynálezu patří:

kyselina 2-[2-methyl-4-({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-oxazol--5-yl}methoxy)fenoxy]octová;

kyselina 3-[2-methyl-4-({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-thiazol--5-yl}methoxy)fenyl]propanová;

kyselina 3-[2-methyl-4-({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-oxazol--5-yl}methoxy)fenyl]propanová;

kyselina 2-{4-[({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-oxazol-5-yl}--methyl)sulfanyl]fenyl}octová;

21.12.01

kyselina 2-[2-methyl-4-({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-thiazol--5-yl}methoxy)fenoxy]octová;

kyselina 3-[4-({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-thiazol-5-yl}--methoxy)fenyl]propanová;

kyselina (E)-3-[2-methyl-4-({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3--oxazol-5-yl}methoxy)fenyl]-2-propenová;

methyl3-[4-({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-thiazol-5-yl}--methoxy)fenyl]propanoát

kyselina 2-{4-[({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-thiazol-5-yl}--methyl)sulfanyl]fenyl}octová;

kyselina 2-({4-[({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-oxazol-5-yl}--methyl)sulfanyl]fenyl}sulfanyl)octová;

kyselina 2-[methyl-4-({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-thiazol-5--yl}methoxy)anilino]octová;

kyselina 2-{3-chlor-4-[({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-oxazol--5-yl}methyl)sulfanyl]fenyl}octová;

kyselina 2-[2-chlor-4-({4-methyl-2-[4-trifluormethyl)fenyl]-1,3-oxazol-5--yl}methoxy)fenoxy]octová;

kyselina 2-[3-chlor-4-({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-thiazol-5--yl}methoxy)fenyl]octová;

kyselina 2-{4-[({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-oxazol-5-yl}--methyl)sulfanyl]fenoxy}octová;

kyselina (E)-3-[4-({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-oxazol-5-yl}--methoxy)fenyl]-2-propenová;

kyselina 2-[4-({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-oxazol-5-yl}--methoxy)fenoxy]octová;

kyselina 2-[3-fluor-4-({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-thiazol-5--yl}methoxy)fenyl]octová;

21.12.01

methyl-2-[3-chlor-4-({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-oxazol-5--yl}methoxy)fenyl]acetát;

kyselina 2-{2-methyl-4-[({4-methyl-2-[4-bromfenyl]-1,3-thiazol-5-yl}--methyl)sulfanyl]fenoxy}octová;

ethyl-2-{2-methyl-4[({4-methyl-2-[4-bromfenyl]-1,3-thiazol-5-yl}--methyl)sulfanyl]fenoxy}acetát;

kyselina 2-{2-methyl-4-[({4-methyl-2-[4-chlorfenyl]-1,3-thiazol-5-yl}--methyl)sulfanyl]fenoxy}octová;

ethyl-2-{2-methyl-4-[({4-methyl-2-[4-chlorfenyl]-1,3-thiazol-5-yl}--methyl)sulfanyl]fenoxy}acetát;

kyselina 2-{2-methyl-4-[({4-methyl-2-[4-fluorfenyl]-1,3-thiazol-5-yl}--methyl)sulfanyl]fenoxy}octová;

ethyl-2-{2-methyl-4-[({4-methyl-2-[4-fluorfenyl]-1,3-thiazol-5-yl}--methyl)sulfanyl]fenoxy}acetát;

kyselina 2-{2-methyl-4-[({4-methyl-2-[3,4-difluorfenyl]-1,3-thiazol-5-yl}--methyl)sulfanyl]fenoxy}octová;

ethyl-2-{2-methyl-4-[({4-methyl-2-[3,4-difluorfenyl]-1,3-thiazol-5-yl}--methyl)sulfanyl]fenoxy}acetát;

kyselina 2-{2-methyl-4-[({4-methyl-2-[3,4-dichlorfenyl]-1,3-thiazol-5-yl}--methyl)sulfanyl]fenoxy}octová;

ethyl-2-{2-methyl-4-[({4-methyl-2-[3,4-dichlorfenyl]-1,3-thiazol-5-yl}--methyl)sulfanyl]fenoxy}acetát;

kyselina 2-{2-methyl-4-[({4-methyl-2-[3,5-bis(trifluormethyl)fenyl]-1,3--thiazol-5-yl}methyl)sulfanyl]fenoxy}octová;

ethyl-2-{2-methyl-4-[({4-methyl-2-[3,5-bis(trifluormethyl)fenyl]-1,3--thiazol-5-yl}methyl)sulfanyl]fenoxy}acetát;

ethyl-2-{2-methyl-4-[({4-methyl-2-[3-fluor-4-(trifulormethyl)fenyl]-1,3--thiazol-5-yl}methyl)sulfanyl]fenoxy}acetát;

21.12.01

5-[4-({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-oxazol-5-yl}-methoxy)--fenoxymethyl]-2H-tetrazol;

5-[4-({4-mehtyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-oxazol-5-yl}methoxy)--benzyl]-2H-tetrazol;

5-[4-({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-thiazol-5-yl}sulfanyl)--benzyl]-2H-tetrazol;

5-[4-({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-oxazol-5-yl}sulfanyl)--benzyl]-2H-tetrazol;

5-[2-methyl-4-({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-thiazol-5-yl}--methoxy)benzyl]-2H-tetrazol;

5-[2-methyl-4-({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-thiazol-5-yl}--sulfanyl)benzyl]-2H-tetrazol.

Výhodnější sloučeniny podle vynálezu jsou následující látky:

kyselina 2-{2-methyl-4-[({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3--thiazol-5-yl}methyl)sulfanyl]fenoxy}octová;

kyselina 2-{2-methyl-4-[({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3--oxazol-5-yl}methyl)sulfanyl]fenoxy}octová;

methyl-2-{4-[({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-thiazol-5-yl}--methyl)sulfanyl]fenoxy}acetát;

kyselina 2-{4-[({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-thiazol-5-yl}--methyl)sulfanyl]fenoxy}octová;

kyselina (E)-3-[2-methyl-4-({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3--thiazol-5-yl}methoxy)fenyl]-2-propenová;

kyselina 2-{3-chlor-4-[({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-thiazol--5-yl}methyl)sulfanyl]fenyl}octová;

kyselina 2-{2-methyl-4-[({4-methyl-2-[3-fluor-4-(trifluormethyl)fenyl]--1,3-thiazol-5-yl}methyl)sulfanyl]fenoxy}octová;

21.12.01

Zvláště výhodná sloučenina podle vynálezu je:

kyselina 2-{2-methyl-4-[({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3--thiazol-5-yl}methyl)sulfanyl]fenoxy}octová.

Všechny výhodné a nejvýhodnější sloučeniny uvedené výše mají selektivní agonistické účinky na hPPARδ.

Odborníkům v oboru bude také zřejmé, že sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou být rovněž používány ve formě svých farmaceuticky přijatelných solí nebo solvátů. Mezi fyziologicky přijatelné soli sloučenin vzorce (I) patří běžné soli vytvořené z farmaceuticky přijatelných anorganických nebo organických kyselin nebo bází stejně jako kvarterních amoniových adičních solí s kyselinami. Mezi konkrétnější příklady vhodných solí s kyselinami patří soli s kyselinou chlorovodíkovou, bromovodíkovou, sírovou, fosforečnou, dusičnou, chloristou, fumarovou, octovou, propionovou, jantarovou, glykolovou, mravenčí, mléčnou, maleinovou, vinnou, citronovou, palmovou, malonovou, hydroxymaleinovou, fenyloctovou, glutamovou, benzoovou, salicylovou, fumarovou, toluensulfonovou, methansulfonovou, naftalen-2-sulfonovou, benzensulfonovou, hydroxynaftoovou, jodovodíkovou, jablečnou, sterovou, třískovou apod. Další kyseliny jako je kyselina šťavelová, i když nejsou farmaceuticky přijatelné, mohou být použitelné při výrobě solí využitelných jako meziprodukty při získání sloučenin podle vynálezu a jejich farmaceuticky přijatelných solí. Mezi zvláštní příklady vhodných solí s bázemi patří soli se sodíkem, lithiem, draslíkem, hořčíkem, hliníkem, vápníkem, zinkem, N,N'-dibenzylethylendiaminem, chlorprokainem, cholinem, diethanolaminem, ethylendiaminem, N-methylglukaminem a prokainem. Odborníkům v oboru organické chemie bude zřejmé, že mnoho organických sloučenin může tvořit komplexy s rozpouštědly, ve kterých se provádějí reakce nebo ze kterých se tyto sloučeniny srážejí nebo rekrystalují. Tyto komplexy jsou známé jako „solváty". Například

21.12.01

komplex s vodou je známý jako „hydrát". Solváty sloučeniny vzorce (I) patří rovněž do rámce vynálezu. Dále uvedené odkazy na sloučeninu podle vynálezu zahrnují jak sloučeniny vzorce (I), tak jejich farmaceuticky přijatelné soli a solváty.

Odborníkům v oboru bude zřejmé, že jestliže se mluví o léčení, je zahrnuta jak prevence, tak i léčení již vyvinutých onemocnění nebo příznaků. Navíc bude zřejmé, že množství sloučeniny podle vynálezu vyžadované pro použití při léčení se bude lišit v závislosti na povaze léčeného stavu a věku a stavu pacienta, a konečné rozhodnutí bude na ošetřujícím lékaři nebo veterinárním lékaři. Obecně však budou používané dávky pro léčení dospělého člověka typicky v rozmezí 0,02 až 5000 mg za den, s výhodou 1 až 1500 mg za den. Požadovaná dávka může být vhodně přítomna v jediné dávce nebo jako rozdělené dávky podávané ve vhodných intervalech, například jako dvě, tři, čtyři nebo větší počet dílčích dávek za den.

I když je možné, že se sloučeniny podle předkládaného vynálezu pro terapeutické účely podávají ve formě surové chemické látky, je výhodné předkládat účinnou složku ve formě farmaceutického prostředku (formulace). Předkládaný vynález tedy dále poskytuje farmaceutický prostředek obsahující sloučeninu vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl nebo solvát, spolu s jedním nebo více farmaceuticky přijatelnými nosiči, a popřípadě dalšími terapeutickými a/nebo profylaktickými složkami.

Mezi prostředky podle předkládaného vynálezu patří prostředky zvláště sestavené pro orální, bukální, parenterální, transdermální, inhalační, intranazální, transmukosální, implantační nebo rektální podávání, ale výhodné je orální podávání. Pro bukální podávání může být prostředek ve formě tablet nebo pastilek sestavených běžným způsobem. Tablety a kapsle pro orální podávání mohou obsahovat běžné pomocné látky jako jsou pojiva (například sirup, akácie, želatina, sorbitol, tragakant, sliz nebo škrob nebo polyvinylpyrrolidon),

21.12.01

plnidla (například laktóza, cukr, mikrokrystalická celulóza, kukuřičný škrob, fosforečnan vápenatý nebo sorbitol), kluzné látky (například stearan hořečnatý, kyselina stearová, talek, polyethylenglykol nebo oxid křemičitý), rozvolňovadla (například bramborový škrob nebo sodná sůl glykolátu škrobu) nebo smáčedla jako je laurylsulfát sodný. Tablety mohou být potahovány způsoby známými v oboru.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou být alternativně přidávány do orálních kapalných preparátů jako jsou například vodné nebo olejové suspenze, roztoky, emulze, sirupy nebo elixíry. Navíc mohou být prostředky s obsahem těchto složek předkládány ve formě suchého produktu pro rekonstituci s vodou nebo jiným vhodným vehikulem před použitím. Takové kapalné preparáty mohou obsahovat běžná aditiva jako jsou suspendující prostředky jako je sorbitolový sirup, methylcelulóza, glukózový/sacharózový sirup, želatina, hydroxyethylcelulóza, karboxymethylcelulóza, gel stearanu hlinitého nebo hydrogenované jedlé tuky; emulgační látky jako je lecitin, sorbitanmonooleát nebo akácie; nevodná vehikula (mezi která mohou patřit jedlé oleje), jako je mandlový olej, frakcionovaný kokosový olej, estery olejů, propylenglykol nebo ethylalkohol; a ochranné látky jako jsou methyl- nebo propyl-p-hydroxybenzoáty nebo kyselina sorbová. Tyto prostředky mohou být také formulovány jako čípky, například s obsahem běžných čípkových základů jako je kakaové máslo nebo jiné glyceridy.

Farmaceutické prostředky podle předkládaného vynálezu mohou být dále formulovány pro parenterální podávání injekcí nebo spojitou infuzí. Formulace pro injekce může být ve formě suspenze, roztoku nebo emulze v olejových nebo vodných vehikulech, a může obsahovat pomocné formulační látky jako jsou suspendující, stabilizující a/nebo dispergující látky. Alternativně může být účinná složka ve formě prášku pro rekonstituci s vhodným vehikulem, například sterilní apyrogenní vodou před použitím,

21.12.01

Formulace podle vynálezu mohou být také sestaveny jako depotní prostředek. Tyto dlouhodobě působící prostředky mohou být podávány například implantací (například subkutánně nebo intramuskulárně) nebo intramuskulární injekcí. Sloučeniny podle vynálezu mohou být tedy formulovány s vhodnými polymerními nebo hydrofobními materiály (například jako emulze v přijatelném oleji), iontoměničovými pryskyřicemi nebo jako obtížne rozpustné deriváty, například obtížně rozpustná sůl.

Formulace podle vynálezu mohou obsahovat mezi 0,1 až 99 % účinné složky, vhodně od 30 do 95 % pro tablety a kapsle a 3 až 50 % pro kapalné preparáty.

Sloučenina vzorce (I) pro použití v předkládaném vynálezu může být použita v kombinaci například s jinými terapeutickými látkami, statiny a/nebo jinými léky pro snížení hladiny tuků, například inhibitory MTP a látkami zvyšujícími koncentraci LDLR. Sloučeniny podle vynálezu mohou být také používány v kombinaci s antidiabetickými prostředky, například metforminem, sulfonylmočovinami nebo agonisty PPAR gama, PPAR alfa a PPAR alfa/gama (například thiazolidindiony jako je například pioglitazon a rosiglitazon). Sloučeniny mohou být také používány v kombinaci s antihypertenzivními látkami jako jsou látky antagonizující angiotensin, například telmisartan, látkami s antagonistickými účinky na vápníkové kanály, například lacidipinem a inhibitory ACE, například enalaprilem. Vynález tedy v dalším provedení poskytuje použití kombinace obsahující sloučeninu vzorce (I) s dalším terapeutickým prostředkem při léčení onemocnění podmíněných hPPAR delta.

Jestliže se sloučeniny vzorce (I) používají v kombinaci s dalšími terapeutickými látkami, sloučeniny mohou být podávány buď postupně nebo současně, jakoukoli vhodnou cestou.

Kombinace uvedené výše mohou být vhodně předkládány pro použití ve formě farmaceutického prostředku, a další provedení

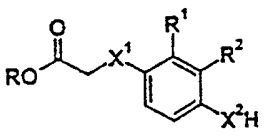
21.12.01

vynálezu tedy tvoří farmaceutické prostředky obsahující kombinaci definovanou výše, v optimálním případě spolu s farmaceuticky přijatelným nosičem nebo pomocnou látkou. Jednotlivé složky těchto kombinací mohou být podávány buď postupně nebo současně v oddělených nebo kombinovaných farmaceutických prostředcích.

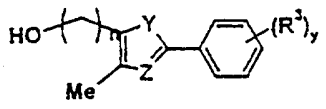
Jestliže se používá kombinace ve stejném prostředku bude zřejmé, že tyto dvě sloučeniny musí být stabilní a vzájemně kompatibilní, a musí být kompatibilní také s dalšími složkami formulace. Jestliže se používá oddělené formulace, mohou být poskytovány v jakémkoli vhodném prostředku, výhodně takovým způsobem, jaký je pro tyto sloučeniny v oboru známý.

Jestliže se sloučenina vzorce (I) používá v kombinaci s druhým účinným terapeutickým prostředkem proti stejnému onemocnění, může být dávka každé sloučeniny odlišná od dávky používané v případě samostatného použití. Vhodné dávky budou odborníkům v oboru snadno zřejmé.

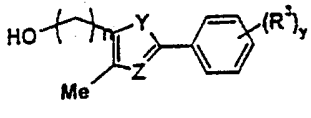
Sloučeniny podle předkládaného vynálezu se mohou pohodlně připravovat obecným postupem, při kterém se skupina jako je A váže na alkohol (B) podle Mitsunobuova protokolu (O. Mitsunobu, 1981, Synthesis, str. 1) nebo alkylací sloučeniny A použitím vhodné nenukleofilní báze jako je K_2CO_3, Cs_2CO_3 nebo NaH, s alkylhalogenidem (C). Je třeba zdůraznit, že tato syntéza se s výhodou provádí se skupinou kyseliny chráněnou skupinou R. Skupinou R je s výhodou 1-6 alkyl, který je možno odhydrolyzovat za poskytnutí kyseliny vzorce (I), nebo může být v případě snadné hydrolyzovatelnosti přímo podáván výsledný ester.



A



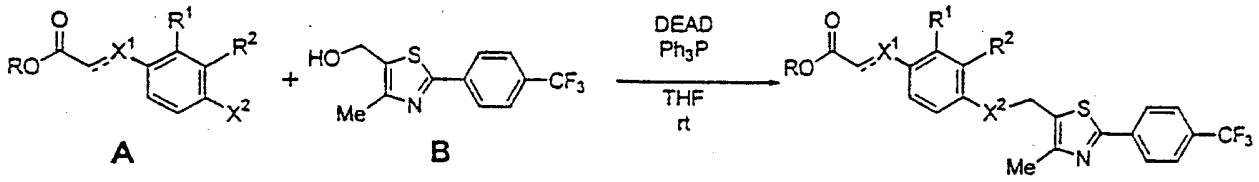
B

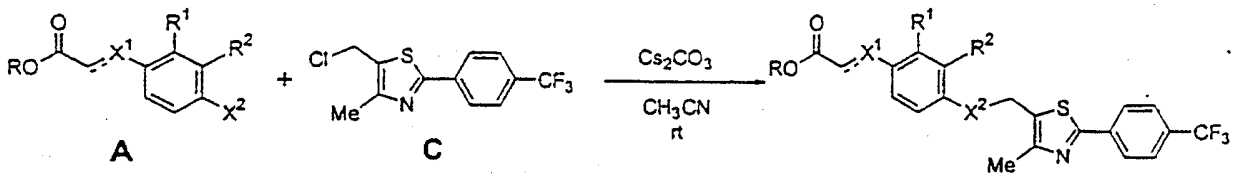


C

21.12.01

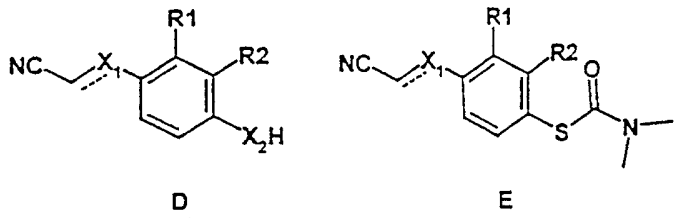
Například jestliže n je 1, Y je S, Z je N a R^3 je para-CF_3:





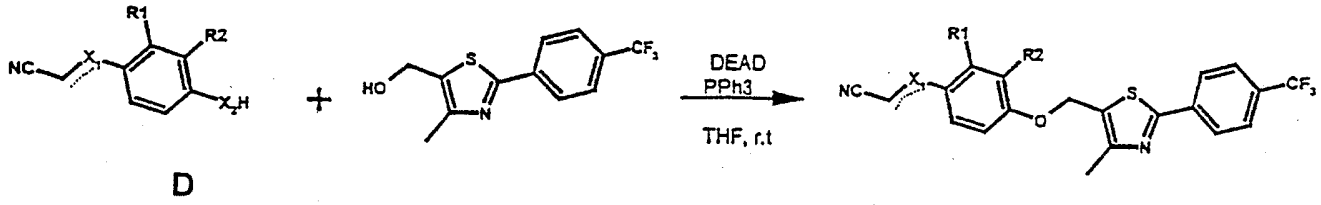
Některé z meziproduktů typu A jsou komerčně dostupné, zatímco jiné mohou být syntetizovány výše uvedeným postupem. Syntéza meziproduktů typu B je také ukázána níže.

Tetrazolové deriváty mohou být dále vhodně připravovány obecným postupem, kdy se skupina jako je D váže na alkohol (B) použitím Mitsunobuova protokolu (O. Mitsunobu, 1981, Synthesis, str. 1), alkylací skupiny D použitím vhodné nenukleofilní báze jako je K_2CO_3, Cs_2CO_3 nebo NaH, s alkylhalogenicem (C), nebo vazbou skupiny jako je E s alkylhalogenidem (C) s použitím vhodné nenukleofilní báze jako je NaOH.

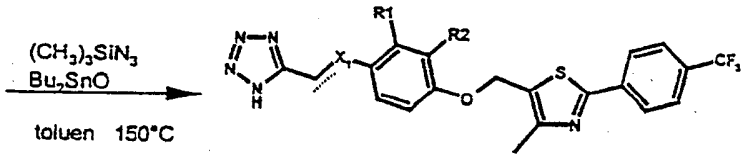


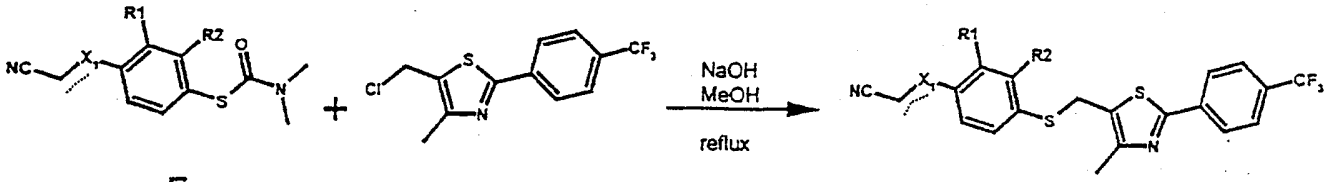
Například jestliže n je 1, Y je S, Z je N, a R^3 je para-CF_3:

21.12.01

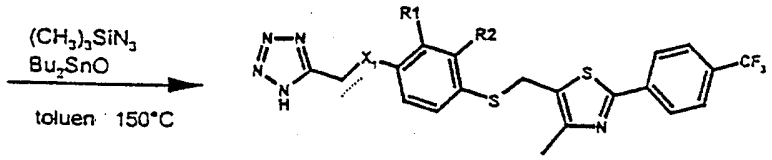


D





E

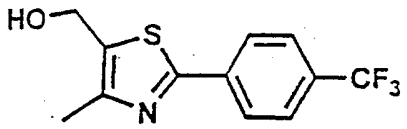


Vynález bude dále ilustrován na následujících meziproduktech a příkladech, které by však neměly být považovány za omezující.

Příklady provedení vynálezu

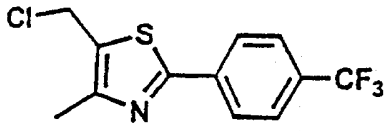
Meziprodukty

Meziprodukt 1



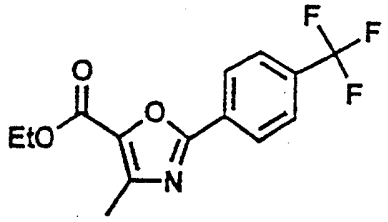
K dobře míchanému roztoku $LiAlH_4$ (1,52 g, 40 mmol) v suchém THF (50 ml) při 0 °C, byl pomalu přidáván roztok ethyl 4-methyl-2-[4--(trifluormethyl)fenyl]-thiazol-5-karboxylátu (12,6 g, 40 mmol) v suchém THF (50 ml). Směs byla míchána při teplotě laboratoře 2 hod. Reakce byla ukončena pomalým přidáním vody (2 ml) při 0 °C, 5N NaOH (2 ml) a vody (6 ml). Sraženina byla odfiltrována, promyta EtOAc, MeOH, CH_2Cl_2 a THF. Po odpaření byla získána žlutá pevná látka, která byla krystalizována z MeOH-voda za získání meziproduktu 1 uvedeného výše (9,90 g, 36 mmol, 90%) jako žluté pevné látky, teplota tání 120 - 122 °C.

Meziprodukt 2



Ke studenému (0 °C) míchanému roztoku meziproduktu 1 (8,2 g, 30 mmol) a Et_3N (6,07 g, 8,36 ml, 60 mmol) v suchém CH_2Cl_2 (120 ml), byl pomalu přidáván $MeSO_2Cl$ (5,49 g, 3,71 ml, 48 mmol). Po 2 hod při 0 °C byl přidán další Et_3N (6 mmol) a $MeSO_2Cl$ (4,8 mmol). Po dalších 2 hod TLC (hexan : EtOAc, 1 : 1) ukázala ukončení reakce. Reakční směs byla zředěna CH_2Cl_2 (120 ml) a promyta $NaHCO_3$ (nasycený) (2 x 240 ml) a vodou (2 x 240 ml), sušena, zfiltrována a odpařena za získání meziproduktu 2 (8,0 g, 27 mmol, 90 %) jako žluté pevné látky.

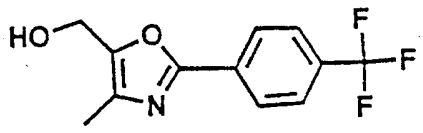
Meziprodukt 3



21.12.01

Čistá směs methyl-2-chloracetoacetátu (9,88 g, 8,0 ml, 65,6 mmol) a kyseliny 4-(trifluormethyl)benzamidové (5,67 g, 30 mmol) byla zahřívána v olejové lázni při 120 °C 48 hod. Tmavá směs byla ochlazena na teplotu laboratoře a zředěna EtOAc (100 ml) a postupně promyta: $NaHCO_3$ (nasycený) (3 x 100 ml) a vodou (3 x 100 ml), sušena, zfiltrována a odpařena na sirup. Sirup byl rozpuštěn v acetonu a vysrážen hexanem. Pevné podíly (nezreagovaná kyselina 4--(trifluormethyl)benzamidová) byly odfiltrovány a promyty dalším hexanem. Roztok byl odpařen ve vakuu při 60 °C pro odstranění stop methyl-2-chloracetoacetátu. Získaná směs byla čištěna bleskovou chromatografií na koloně (hexan : EtOAc, 95 : 5) za získání meziproduktu 3 (2,2 g, 7,7 mmol, 25 %) jako bílé pevné látky.

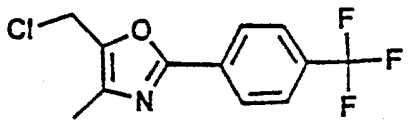
Meziprodukt 4



K dobře míchanému roztoku $LiAlH_4$ (213 mg, 5,6 mmol) v suchém THF (7,0 ml) při 0 °C, byl pomalu přidáván roztok meziproduktu 3 (1,6 g, 5,6 mmol) v suchém THF (7,0 ml). Směs byla míchána při teplotě laboratoře 2 hod. Reakce byla ukončena pomalým přidáním vody (0,3 ml) při 0 °C, 5N NaOH (0,3 ml) a vody (0,9 ml). Sraženina byla odfiltrována, promyta EtOAc, MeOH, CH_2Cl_2 a THF. Po odpaření byl meziprodukt 4 (1,1 g, 4,3 mmol, 77 %) získán jako žlutá pevná látka.

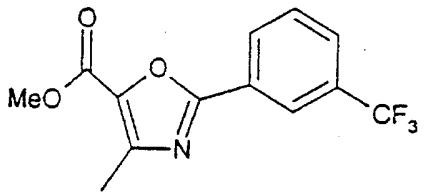
Meziprodukt 5

21.12.01



Ke studenému (0 °C) míchanému roztoku meziproduktu 4 (2,57 g, 10 mmol) a Et_3N (2,02 g, 2,78 ml, 20 mmol), v suchém CH_2Cl_2 (40 ml) byl pomalu přidáván $MeSO_2Cl$ (1,83 g, 1,24 ml, 16 mmol). Po 2 hod při 0 °C byly přidány další Et_3N (4 mmol) a $MeSO_2Cl$ (3,2 mmol). Po dalších 2 hod TLC (hexan : EtOAc, 1 : 1), ukázala ukončení reakce. Reakční směs byla zředěna CH_2Cl_2 (40 ml) a promyta $NaHCO_3$ (nasycený) (2 x 80 ml) a vodou (2 x 80 ml), sušena, zfiltrována a odpařena za získání meziproduktu 5 (2,8 g, 10 mmol, 100 %) jako žluté pevné látky.

Meziprodukt 6

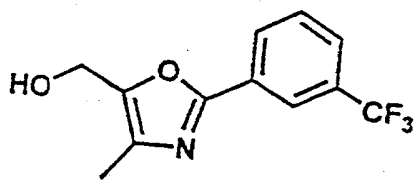


Roztok kyseliny 3-(trifluormethyl)benzoové (570 mg, 3,0 mmol) v suchém DMF (10 ml) byl zahříván při 55 °C. Byl přidán pevný K_2CO_3 (220 mg, 1,53 mmol), potom methyl-2-chloracetoacetát (452 mg, 3,0 mmol). Suspenze byla míchána 1,5 hod při 55 °C. Reakční směs byla potom rozdělena mezi vodu (40 ml) a ether (50 ml). Organická vrstva byla dále promyta roztokem soli (2 x 40 ml), sušena, zfiltrována a odpařena na žlutý olej. Roztok tohoto oleje v AcOH (10 ml) byl přidán k suspenzi NH_4OAc (0,64 g, 8,3 mmol) v suchém toluenu (10 ml). Reakční směs byla vařena pod zpětným chladičem přes noc. Byla vlita do směsi led/voda (60 ml) a extrahována etherem (4 x 30 ml). Organická vrstva byla promyta roztokem soli (2 x 60 ml),

21.12.01

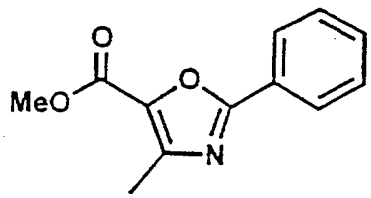
sušena, zfiltrována a odpařena na surový materiál, který byl čištěn bleskovou chromatografií na koloně (CH_2Cl_2) za získání meziproduktu 6 (320 mg, 1,12 mmol, 37 %) jako bílé pevné látky.

Meziprodukt 7



K dobře míchanému roztoku $LiAlH_4$ (38 mg, 1,0 mmol) v suchém THF (1,5 ml) při 0 °C, byl pomalu přidáván roztok meziproduktu 6 (285 mg, 1,0 mmol) v suchém THF (1,5 ml). Směs byla míchána při teplotě laboratoře 2 hod. Reakce byla ukončena pomalým přidáním vody (100 µl) při 0 °C, 5N NaOH (100 l) a vody (300 µl). Sraženina byla odfiltrována, promyta EtOAc, MeOH, CH_2Cl_2 a THF za získání meziproduktu 7 (210 mg, 0,82 mmol, 82 %) jako bílé pevné látky.

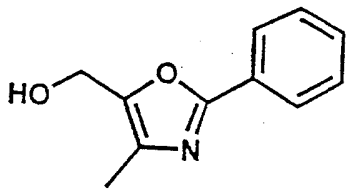
Meziprodukt 8



Roztok kyseliny benzoové (1,22 g, 10,0 mmol) v suchém DMF (20 ml) byl zahřívám při 55 °C. Byl přidán pevný K_2CO_3 (691 mg, 5,0 mmol), potom methyl-2-chloracetoacetát (1,50 g, 10,0 mmol). Suspenze byla míchána 1,5 hod při 55 °C. Reakční směs byla potom rozdělena mezi vodu (150 ml) a ether (150 ml). Organická vrstva byla dále promyta roztokem soli (2 x 150 ml), sušena, zfiltrována a

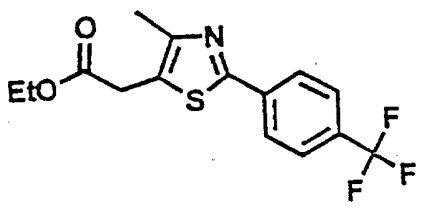
odpařena na žlutý olej. Roztok tohoto oleje v AcOH (20 ml), byl přidán k suspenzi NH_4OAc (2,13 g, 28 mmol) v suchém toluenu (20 ml). Reakční směs byla vařena pod zpětným chladičem přes noc. Byla vlita do směsi led/voda (200 ml) a extrahována etherem (4 x 100 ml). Organická vrstva byla promyta roztokem soli (2 x 200 ml), sušena, zfiltrována a odpařena na surový materiál, který byl čištěn bleskovou chromatografií na koloně (hexan : EtOAc, 4 : 1) za získání meziproduktu 8 (720 mg, 3,13 mmol, 32 %) jako bílé pevné látky.

Meziprodukt 9



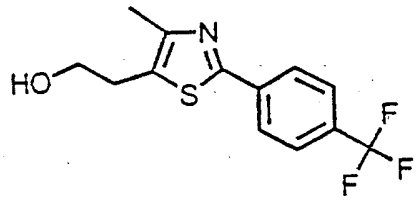
K dobře míchanému roztoku $LiAlH_4$ (76 mg, 2,0 mmol) v suchém THF (2,5 ml) při 0 °C, byl pomalu přidáván roztok meziproduktu 8 (434 mg, 2,0 mmol) v suchém THF (2,5 ml). Směs byla míchána při teplotě laboratoře 2 hod. Reakce byla ukončena pomalým přidáním vody (100 µl) při 0 °C, 5N NaOH (100 µl) a vody (300 µl). Sraženina byla odfiltrována, promyta EtOAc, MeOH, CH_2Cl_2 a THF za získání meziproduktu 9 (349 mg, 0,92 mmol, 46 %), který byl použit bez dalšího čištění.

Meziprodukt 10



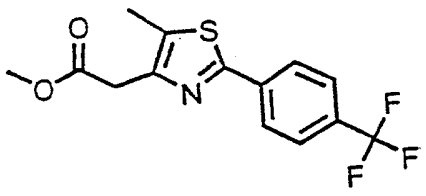
Roztok ethyl-3-brom-4-oxopentanoátu (670 mg, 3,0 mmol) a 4--(trifluormethyl)thiobenzamidu (677 mg, 3,3 mmol) v EtOH (5 ml) byl vařen pod zpětným chladičem přes noc. Po ochlazení na teplotu laboratoře byl roztok zředěn AcOEt. Po přidání hexanu se objevila sraženina. Ta byla zfiltrována a promyta hexanem za získání meziproduktu 10 (300 mg, 0,91 mmol) jako bílé pevné látky. Matečné louhy byly odpařeny na sirup, který byl čištěn bleskovou chromatografií na koloně (hexan : EtOAc, 9 : 1) za poskytnutí dalšího meziproduktu 10 (300 mg, 0,91 mmol). Celkový výtěžek byl 60 %.

Meziprodukt 11



K dobře míchanému roztoku $LiAlH_4$ (31 mg, 0,8 mmol) v suchém THF (1,0 ml) při 0 °C, byl pomalu přidáván roztok meziproduktu 10 (264 mg, 0,8 mmol) v suchém THF (1,5 ml) a dry CH_2Cl_2 (1,5 ml). Směs byla míchána při teplotě laboratoře 2 hod. Reakce byla ukončena pomalým přidáním vody (50,0 µl) při 0 °C, 5N NaOH (50,0 µl) a vody (150 µl). Sraženina byla odfiltrována, promyta EtOAc, MeOH, CH_2Cl_2 a THF. Po odpaření byl meziprodukt 11 (133 mg, 0,46 mmol, 57 %) získán jako žlutá pevná látka.

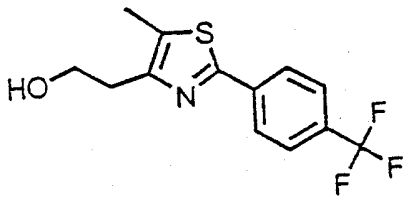
Meziprodukt 12



21.12.01

Roztok methyl-4-brom-3-oxopentanoátu (890 mg, 4,0 mmol) a 4--(trifluormethyl)thiobenzamidu (820 mg, 4,0 mmol) v EtOH (10 ml) byl vařen pod zpětným chladičem přes noc. Po ochlazení na teplotu laboratoře byl roztok zředěn AcOEt a postupně promyt (nasyceným) $NaHCO_3$ (3 x 50 ml) a roztokem soli (2 x 50 ml), sušen, zfiltrován a odpařen do sucha. Byla získána žlutá pevná látka, která byla čištěna bleskovou chromatografií na koloně (hexan : EtOAc, 1 : 1) za poskytnutí sloučeniny uvedené v názvu (1,32 g, 4,0 mmol, 100 %), jako bílé pevné látky.

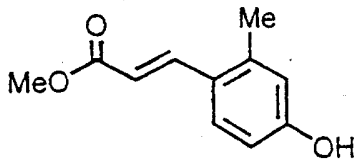
Meziprodukt 13



K dobře míchanému roztoku $LiAlH_4$ (76 mg, 2,0 mmol) v suchém THF (2,5 ml) při 0 °C, byl pomalu přidáván roztok meziproduktu 12 (659 mg, 2,0 mmol) v suchém THF (2,5 ml). Směs byla míchána při teplotě laboratoře 2 hod. Reakce byla ukončena pomalým přidáním vody (100 µl) při 0 °C, 5N NaOH (100 µl) a vody (300 µl). Sraženina byla odfiltrována, promyta EtOAc, MeOH, CH_2Cl_2 a THF. Po odpaření byla získána v názvu uvedená sloučenina jako žlutá pevná látka (472 mg, 1,64 mmol, 82 %).

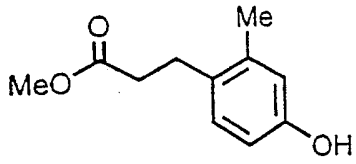
Meziprodukt 14

21.12.01



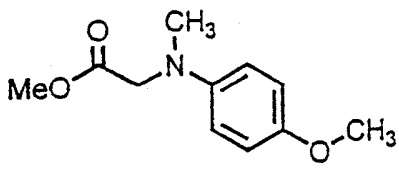
Methylakrylát a 4-brom-3-methylfenol byly navázány za podmínek Heckovy reakce, jak je popsáno v obecném postupu 4. Surový materiál byl krystalizován ze směsi aceton : hexan za získání sloučeniny uvedené v názvu (40 %) jako amorfní pevné látky.

Meziprodukt 15



Roztok meziproduktu 14 (1,92 g, 10 mmol) v EtOAc (50 ml) byl hydrogenován při 50 až 60 psi (345 až 414 kPa) při teplotě laboratoře, v přítomnosti Pd/C 10% (500 mg). Po 15 min byla směs zfiltrována přes celit, promyta EtOAc a odpařena, za získání sloučeniny uvedené v názvu (1,94 g, 10 mmol, 100 %) jako bezbarvého sirupu.

Meziprodukt 16



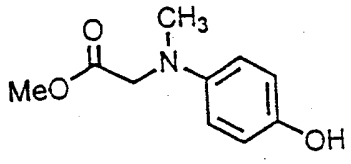
N-Methylanisidin (2,0 g, 15 mmol), methylbromacetát (2,25 g, 15 mmol), DMAP (0,04 g, 2 % hmotnostní), a Net_3 (2,25 g, 15 mmol)

21.12.01

v EtOH (50 ml) byly vařeny pod zpětným chladičem 1 hod. Rozpouštědla byla odpařena. Zbývající látky byly čištěny na koloně silikagelu s 10% EtOAc v hexanech za získání sloučeniny uvedené v názvu (70 %) jako žlutého oleje: NMR (DMSO-d6) δ 2,97 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 4,18 (s, 2H), 6,68 (d, 2H), 6,85 (d, 2H)

MS m/z 210 $(M+1)^-$

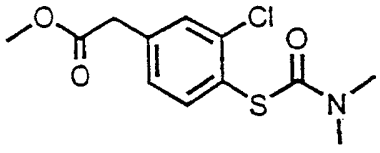
Meziprodukt 17



Meziprodukt 16 (1,9 g, 9,0 mmol) v CH_2Cl_2 (10 ml) byl přidán k 1M BBr_3 v CH_2Cl_2 (28 ml), pomalu, při 0 °C. Získaný roztok byl míchán při nízké teplotě 2 hod a vlit na směs led-voda. Směs byla extrahována CH_2Cl_2 (2 x 50 ml), sušena a odpařena. Roztok tohoto zbytku a acetylchlorid (1,4 g, 18 mmol) v MeOH byl vařen pod zpětným chladičem 18 hod. Rozpouštědla byla odpařena. Zbytek byl čištěn chromatografií na silikagelu, za získání sloučeniny uvedené v názvu (45 %), jako žlutého oleje: NMR (MeOH-d4) δ 3,39 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 4,51 (s, 2H), 6,87 (d, 2H), 7,48 (d, 2H).

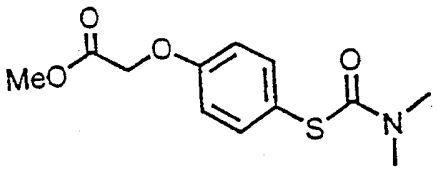
MS m/z 196 $(M+1)^-$

Meziprodukt 18



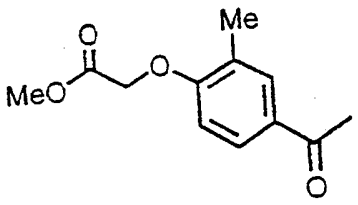
Methyl-3-chlor-4-hydroxyfenylacetát byl smísen s dimethylthio--karbamoylchloridem podle popisu v obecném postupu 5, za získání, po chromatografii na koloně (hexan : EtOAc, 4 : 1), hnědého oleje (95 %). Zbytek byl vařen pod zpětným chladičem v tetradekanu, za poskytnutí, po čištění chromatografií na koloně (hexan : EtOAc, 4 : 1), sloučeniny uvedené v názvu (77 %), jako žlutého oleje.

Meziprodukt 19



Methyl-2-(4-hydroxyfenoxy)acetát byl smísen s dimethylthio--karbamoylchloridem podle popisu v obecném postupu 5, za získání, po čištění chromatografií na koloně (hexan : EtOAc, 4 : 1), (84 %) žlutého oleje. Olej byl vařen pod zpětným chladičem v tetradekanu, za poskytnutí, po chromatografii na koloně (hexan : EtOAc, 4 : 1), v názvu uvedené sloučeniny (53 %) jako žlutého oleje.

Meziprodukt 20

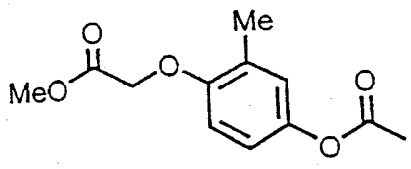


Směs methylbromacetátu (3,80 g, 2,35 ml, 25,0 mmol), 4--hydroxy-3-methylacetofenonu (4,13 g, 27,5 mmol) a Cs_2CO_3 (17,9 g, 55 mmol) v suchém acetonitrilu (125 ml) byla míchána přes noc při

21.12.01

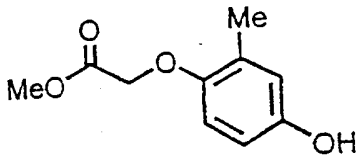
teplotě laboratoře. Směs byla zfiltrována, promyta acetonitrilem a rozpouštědlo bylo odpařeno. Zbylý sirup byl znovu rozpuštěn v EtOAc (400 ml), promyt 1N NaOH (3 x 400 ml) a vodou (2 x 400 ml), sušen, zfiltrován a odpařen za poskytnutí čisté v názvu uvedené sloučeniny (5,50 g, 24,7 mmol, 99 %), jako bílé pevné látky.

Meziprodukt 21



Roztok meziproduktu 20 (5,33 g, 24 mmol), mCPBA (7,25 g, 42 mmol) a p-TsOH (480 mg) v suchém dichlormethanu (120 ml) byl vařen pod zpětným chladičem 48 hod. Reakční směs byla zředěna dichlormethanem (120 ml), a postupně promyta: vodným KI (2 x 200 ml), $NaHSO_3$ (2 x 200 ml), sušena, zfiltrována a odpařena za získání sloučeniny uvedené v názvu (5,0 g, 21 mmol, 87 %) jako sirupu.

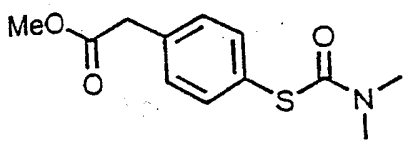
Meziprodukt 22



Roztok meziproduktu 21 (4,76 g, 20 mmol) v suchém methanolu (180 ml) byl smísen s 0,5N roztokem $NaOCH_3$ v MeOH (40 ml, 20 mmol). Po 1 hod při teplotě laboratoře byl roztok neutralizován 1N HCl (20 ml). Roztok byl odpařen, zbytek byl rozdělen mezi

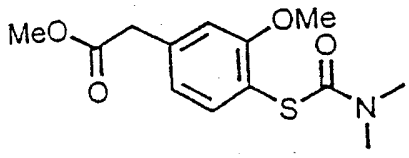
dichlormethan (300 ml) a vodu (300 ml). Organický roztok byl oddělen, promyt vodou (300 ml), sušen, zfiltrován a odpařen za získání sloučeniny uvedené v názvu (3,3 g, 16,8 mmol, 84 %) jako hnědé pevné látky.

Meziprodukt 23



Methyl-4-hydroxyfenylacetát byl smísen s dimethylthiokarbamo--ylchloridem podle popisu v obecném postupu 5, za získání, po chromatografii na koloně (hexan : EtOAc, 4 : 1) (90 %) žluté pevné látky. Pevná látka byla vařena pod zpětným chladičem v tetradekanu, za získání, po chromatografii na koloně (hexan : EtOAc, 4 : 1), v názvu uvedené sloučeniny (74 %) jako hnědého oleje.

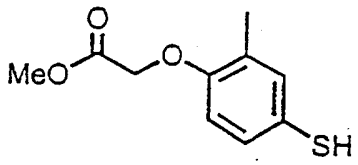
Meziprodukt 24



Methyl-3-methoxy-4-hydroxyfenylacetát byl smísen s dimethyl--thiokarbamoylchloridem podle popisu v obecném postupu 5, za získání, po chromatografii na koloně (hexan : EtOAc, 4 : 1), hnědého oleje (95 %). Olej byl vařen pod zpětným chladičem v tetradekanu za získání, po chromatografii na koloně (hexan : EtOAc, 4 : 1), v názvu uvedené sloučeniny (17 %), jako žlutého oleje.

21.12.01

Meziprodukt 25

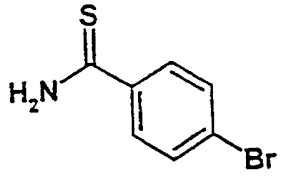


Meziprodukt 22 byl smísen s dimethylthiokarbamoylchloridem, podle popisu v obecném postupu 5, za získání tmavého oleje (100 %). Tmavý olej byl vařen pod zpětným chladičem v tetradekanu, za získání, po chromatografii na koloně (hexan : EtOAc, 2 : 1), sloučeniny jako hnědé pevné látky (47%). Hnědá pevná látka byla smísena s NaOMe/HOMe, za získání, po chromatografii na koloně (hexan : EtOAc, 4 : 1), v názvu uvedené sloučeniny (34 %) jako bezbarvého sirupu.

Obecný postup A pro přípravu substituovaných thiobenzamidů

K roztoku P_4S_{10} (0,2 mmol) v toluenu (100 ml) byl přidán $NaHCO_3$ (2 mmol) a směs byla zahřívána pod zpětným chladičem přibližně 30 min. Byl přidán substituovaný benzamid (1 mmol) a reakční směs byla míchána při 90 °C 1 hod. Reakční směs byla potom odpařena do sucha, smísena s roztokem soli (100 ml) a extrahována CH_2Cl_2 (2 x 50 ml). Organická fáze byla sušena, zfiltrována a odpařena za získání konečného produktu.

Meziprodukt 26

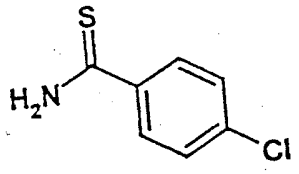


21.12.01

Sloučenina uvedená v názvu byla připravena podle popisu v obecném postupu A za získání oranžové pevné látky (88 %).

MS m/z 217 (M+1)

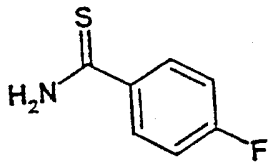
Meziprodukt 27



Sloučenina uvedená v názvu byla připravena podle popisu v obecném postupu A za získání oranžové pevné látky (99 %).

MS m/z 171

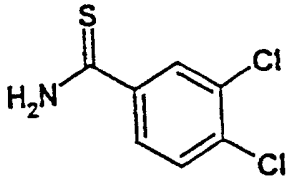
Meziprodukt 28



Sloučenina uvedená v názvu byla připravena podle popisu v obecném postupu A za získání oranžové pevné látky (58 %).

MS m/z 155

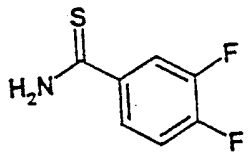
Meziprodukt 29



Sloučenina uvedená v názvu byla připravena podle popisu v obecném postupu A za získání žluté pevné látky (87 %).

MS m/z 207 (M+1)

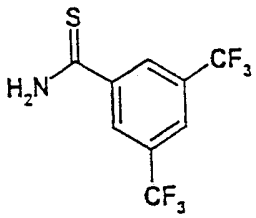
Meziprodukt 30



Sloučenina uvedená v názvu byla připravena podle popisu v obecném postupu A za získání hnědooranžové pevné látky (78 %).

MS m/z 173

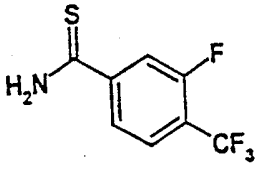
Meziprodukt 31



Sloučenina uvedená v názvu byla připravena podle popisu v obecném postupu A za získání žluté polotuhé látky (55 %).

MS m/z 273

Meziprodukt 32



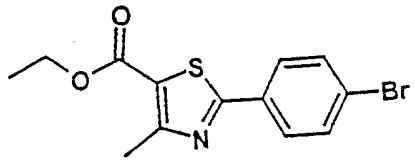
Sloučenina uvedená v názvu byla připravena podle popisu v obecném postupu A za získání žluté pevné látky (50 %).

MS m/z 223

Obecný postup B pro přípravu ethylesterů kyseliny 2-substituovaný fenyl-4-methyl-1,3-thiazol-5-karboxylové

K roztoku substituovaného thiobenzamidu (1 mmol) v EtOH (100 ml) byl přidán ethyl-2-chloracetoacetát (1,1 mmol) a směs byla zahřívána pod zpětným chladičem přes noc. Reakční směs byla ochlazena na teplotu laboratoře a rozpouštědlo bylo odpařeno. Pevná látka krystalizovala z Et_2O nebo hexanu za získání konečného produktu.

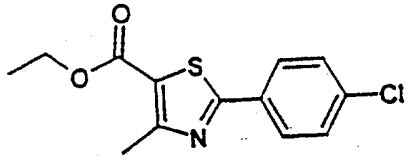
Meziprodukt 33



Meziprodukt 26 byl ponechán reagovat podle popisu v obecném postupu B za získání sloučeniny uvedené v názvu jako bělavé pevné látky (41 %).

MS m/z 327 (M+1)

Meziprodukt 34

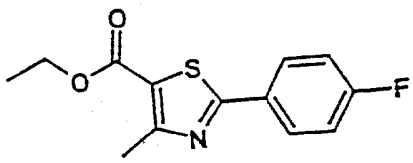


21.12.01

Meziprodukt 27 byl ponechán reagovat podle popisu v obecném postupu B za získání sloučeniny uvedené v názvu jako bělavé pevné látky (29 %).

MS m/z 281

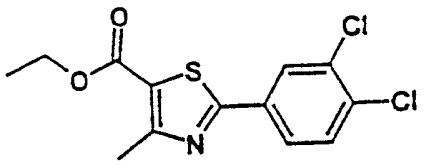
Meziprodukt 35



Meziprodukt 28 byl ponechán reagovat jak bylo popsáno v obecném postupu B za získání sloučeniny uvedené v názvu jako bělavé pevné látky (25 %).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,35 (t, 3H), 2,75 (s, 3H), 4,35 (q, 2H), 7,15 (t, 2H), 7,95 (dd, 2H).

Meziprodukt 36

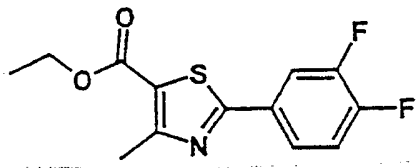


Meziprodukt 29 byl ponechán reagovat podle popisu v obecném postupu B za získání sloučeniny uvedené v názvu jako bělavé pevné látky (46 %).

MS m/z 315

21.12.01

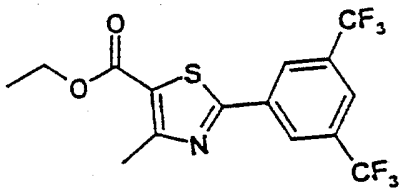
Meziprodukt 37



Meziprodukt 30 byl ponechán reagovat podle popisu v obecném postupu B za získání sloučeniny uvedené v názvu jako bělavé pevné látky (41 %).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,35 (t, 3H), 2,75 (s, 3H), 4,35 (q, 2H), 7,25 (dd, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,75 (ddd, 1H).

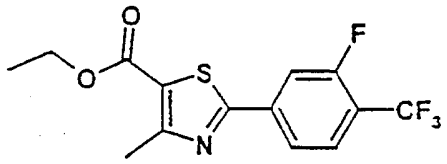
Meziprodukt 38



Meziprodukt 31 byl ponechán reagovat podle popisu v obecném postupu B za získání sloučeniny uvedené v názvu jako bělavé pevné látky (58 %).

MS m/z 383

Meziprodukt 39



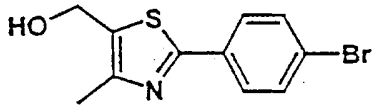
Meziprodukt 32 byl ponechán reagovat podle popisu v obecném postupu B za získání sloučeniny uvedené v názvu jako bělavé pevné látky (56 %).

MS m/z 333

Obecný postup C pro přípravu 2-substituovaný fenyl-5-hydroxymethyl-4-methyl-1,3-thiazolů

K roztoku $LiAlH_4$ (2 mmol) v THF (100 ml) při 0 °C byl přidán ethylester kyseliny 2-substituovaný fenyl-4-methyl-1,3-thiazol-5-karboxylové. Reakční směs byla míchána, zatímco byla ponechána ohřát na teplotu laboratoře. Po zreagování a vymizení veškerého výchozího materiálu byla reakční směs opatrně smísena s vodou (5 ml), potom s 1N NaOH (10 ml). Směs byla zfiltrována přes celit. Filtrát byl extrahován CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). Organická fáze byla sušena, zfiltrována a odpařena za získání konečného produktu.

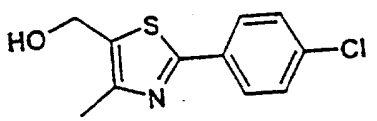
Meziprodukt 40



Meziprodukt 33 byl ponechán reagovat podle popisu v obecném postupu C za získání sloučeniny uvedené v názvu jako bělavé pevné látky (75 %).

MS m/z 285 (M+1)

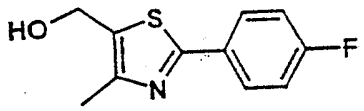
Meziprodukt 41



Meziprodukt 34 byl ponechán reagovat podle popisu v obecném postupu C za získání sloučeniny uvedené v názvu jako bělavé pevné látky (87 %).

MS m/z 239

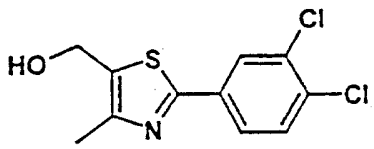
Meziprodukt 42



Meziprodukt 35 byl ponechán reagovat podle popisu v obecném postupu C za získání sloučeniny uvedené v názvu jako bělavé pevné látky (89 %).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,7 (bs, 1H), 2,35 (s, 3H), 4,75 (s, 2H), 7,05 (t, 2H), 7,80 (dd, 2H).

Meziprodukt 43

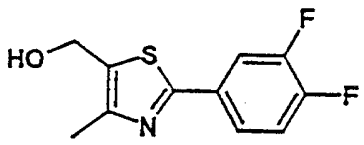


Meziprodukt 36 byl ponechán reagovat podle popisu v obecném postupu C za získání sloučeniny uvedené v názvu jako bělavé pevné látky (56 %).

MS m/z 275 (M+1)

21.12.01

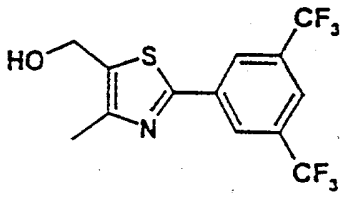
Meziprodukt 44



Meziprodukt 37 byl ponechán reagovat podle popisu v obecném postupu C za získání sloučeniny uvedené v názvu jako bělavé pevné látky (52 %).

MS m/z 241

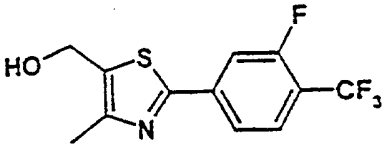
Meziprodukt 45



Meziprodukt 38 byl ponechán reagovat podle popisu v obecném postupu C za získání sloučeniny uvedené v názvu jako bělavé pevné látky (27 %).

MS m/z 341

Meziprodukt 46



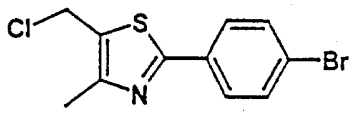
Meziprodukt 39 byl ponechán reagovat podle popisu v obecném postupu C za získání sloučeniny uvedené v názvu jako bělavé pevné látky (63 %).

MS m/z 291

Obecný postup D pro přípravu 2-substituovaný fenyl-5-chlormethyl-4--methyl-1,3-thiazolů

K roztoku 2-substituovaný fenyl-5-hydroxymethyl-4-methyl-1,3--thiazolu (1 mmol) a Et_3N (2 mmol) v CH_2Cl_2 (100 ml) při 0 °C byl po kapkách přidán methansulfonylchlorid (1,6 mmol). Po 2 až 4 hod byla reakce u konce. Byl přidán CH_2Cl_2 (50 ml) a organická fáze byla promyta nasyceným roztokem $NaHCO_3$ (2 x 50 ml), vodou(2 x 50 ml), sušena, zfiltrována a potom odpařena za získání konečného produktu.

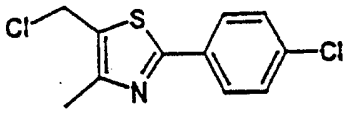
Meziprodukt 47



Meziprodukt 40 byl ponechán reagovat podle popisu v obecném postupu D za získání sloučeniny uvedené v názvu jako bílé pevné látky (40 %).

MS m/z 303

Meziprodukt 48

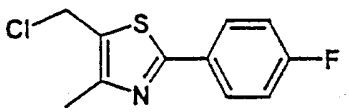


21.12.01

Meziprodukt 41 byl ponechán reagovat podle popisu v obecném postupu D za získání sloučeniny uvedené v názvu jako bílé pevné látky (80 %).

MS m/z 259 (M+1)

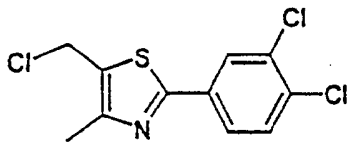
Meziprodukt 49



Meziprodukt 42 byl ponechán reagovat podle popisu v obecném postupu D za získání sloučeniny uvedené v názvu jako bledě žluté pevné látky (100 %).

MS m/z 241

Meziprodukt 50

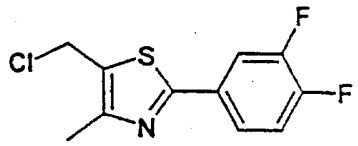


Meziprodukt 43 byl ponechán reagovat podle popisu v obecném postupu D za získání sloučeniny uvedené v názvu jako bledě žluté pevné látky (74 %).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 2,40 (s, 3H), 4,70 (s, 2H), 7,40 (dd, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,90 (d, 1H).

21.12.01

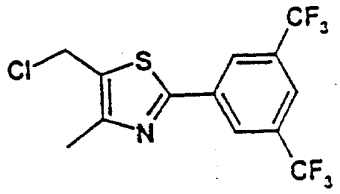
Meziprodukt 51



Meziprodukt 44 byl ponechán reagovat podle popisu v obecném postupu D za získání sloučeniny uvedené v názvu jako bledě žluté pevné látky (83 %).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 2,30 (s, 3H), 4,60 (s, 2H), 7,00 (dd, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,50 (m, 1H).

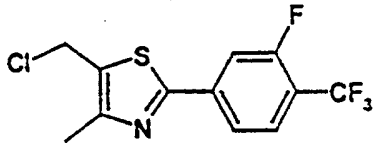
Meziprodukt 52



Meziprodukt 45 byl ponechán reagovat podle popisu v obecném postupu D za získání sloučeniny uvedené v názvu jako bledě žluté pevné látky (100 %).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 2,40 (s, 3H), 4,70 (s, 2H), 7,80 (s, 1H), 8,30 (s, 2H).

Meziprodukt 53

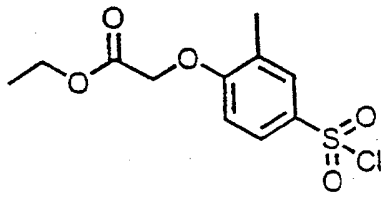


21.12.01

Meziprodukt 46 byl ponechán reagovat podle popisu v obecném postupu D za získání sloučeniny uvedené v názvu jako bledě žluté pevné látky (100 %).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 2,40 (s, 3H), 4,70 (s, 2H), 7,55 - 7,75 (m, 3H).

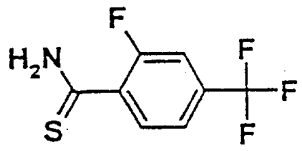
Meziprodukt 54



Kyselina chlorsulfonová (15 ml) byla ochlazena na 0 °C. Potom bylo přidáno 10,0 g (0,05M) ethyl-(2-methylfenoxyacetátu v průběhu 10 min. Reakční směs byla míchána při 0 až 5 °C 30 min, lázeň byla odstraněna a míchání pokračovalo 2 hod. Reakční směs byla vlita do ledu, utvořila se bílá pevná látka, která byla promyta ledovou vodou a sušena ve vysokém vakuu, za získání v názvu uvedené sloučeniny (12,846 g, 86 %).

Meziprodukt 55

2-Fluor-4-(trifluormethyl)benzenkarbothioamid

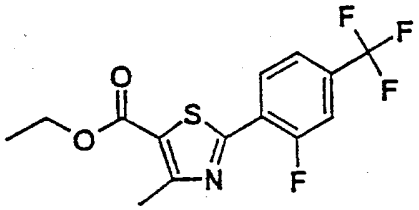


K roztoku 2-fluor-4-(trifluormethyl)benzonitrilu (5,2 g, 27,5 mmol) v 50 ml methanolu bylo přidáno 10 ml vody a NaSH x H_2O (7,71 g, 137,5 mmol). Po zahřívání při 50 °C 12 hod bylo rozpouštědlo

odstraněno ve vakuu a zbytek byl smísen s vodou (200 ml) a extrahován ethylacetátem (2 x 150 ml). Organické vrstvy byly sušeny ($MgSO_4$) a rozpouštědlo bylo odpařeno za získání surového zbytku, který byl čištěn metodou Biotage FlashElute s patronou silikagelu 40M a s elucí směsí hexany/ethylacetát (4 : 1). Bylo získáno 3,27 g (53 %) 2-fluor-4-(trifluormethyl)benzenkarbothioamidu, meziproduktu 55, jako žluté pevné látky.

MS m/z 223 (M+1)

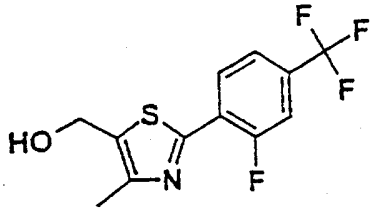
Meziprodukt 56



Meziprodukt 55 byl ponechán reagovat podle popisu v obecném postupu B za získání sloučeniny uvedené v názvu jako nažloutlé pevné látky (71 %)

MS m/z 333 (M+1)

Meziprodukt 57

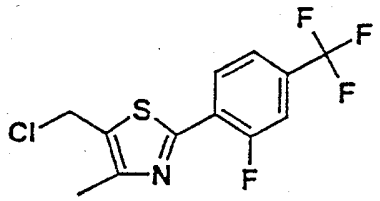


Meziprodukt 56 byl ponechán reagovat podle popisu v obecném postupu C za získání sloučeniny uvedené v názvu jako nažloutlé pevné látky (83%)

21.12.01

MS m/z 291 (M+1)

Meziprodukt 58

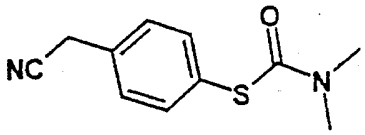


Meziprodukt 57 byl ponechán reagovat podle popisu v obecném postupu D za získání sloučeniny uvedené v názvu jako nažloutlé pevné látky (100 %).

Rf výchozího alkoholu ve směsi 3 : 1 hexany/ethylacetát je 0,25

Rf chloridu ve směsi 3 : 1 hexany/ethylacetát je 0,75

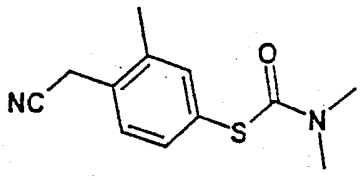
Meziprodukt 59



4-hydroxybenzylkyanid byl smísen s dimethylthiokarbamoyl--chloridem podle popisu v obecném postupu 5, za získání, po chromatografii na koloně (DCM), žluté pevné látky (78 %). Pevná látka byla vařena pod zpětným chladičem v tetradekanu, za získání, po chromatografii na koloně (DCM : MeOH) v názvu uvedené sloučeniny (40 %) jako bělavé pevné látky.

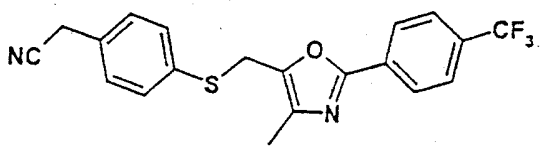
21.12.01

Meziprodukt 60



4-hydroxy-2-methylbenzylkyanid byl smísen s dimethylthio--karbamoylchloridem podle popisu v obecném postupu 5, za získání, po chromatografii na koloně (DCM), žluté pevné látky (48 %). Pevná látka byla vařena pod zpětným chladičem v tetradekanu, za získání, po chromatografii na koloně (DCM) v názvu uvedené sloučeniny (60 %) jako bělavé pevné látky.

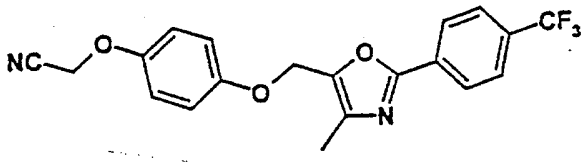
Meziprodukt 61



Roztok meziproduktu 59 (1 g, 4,5 mmol) a NaOH (0,2 g, 5 mmol) v suchém MeOH (20 ml) byl zahřívám při 70 °C 5 hod. Potom byl přidán meziprodukt 5 (1,25 g, 4,5 mmol) a reakční směs byla míchána při 70 °C ještě hodinu a 18 hod při teplotě laboratoře. Po odpaření rozpouštědla byl zbytek čištěn bleskovou chromatografií na koloně (DCM) za získání sloučeniny uvedené v názvu (71 %) jako žlutého oleje.

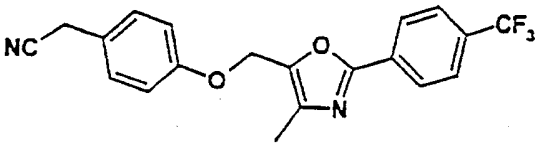
Meziprodukt 62

21.12.01



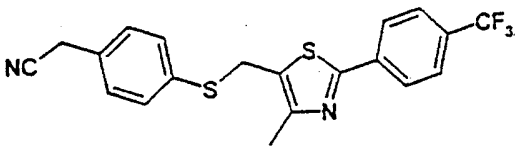
Meziprodukt 4 a 4-hydroxyfenylacetonitril byly ponechány reagovat podle popisu v obecném postupu 1, za získání sloučeniny uvedené v názvu (56 %) jako žlutého oleje.

Meziprodukt 63



Meziprodukt 4 a 4-hydroxybenzylkyanid byly ponechány reagovat podle popisu v obecném postupu 1 za získání sloučeniny uvedené v názvu (39 %) světležluté pevné látky.

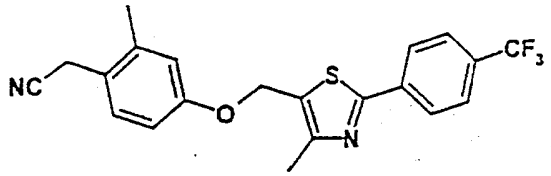
Meziprodukt 64



Roztok meziproduktu 59 (1 g, 4,5 mmol) a NaOH (0,2 g, 5 mmol) v suchém MeOH (20 ml) byl zahříván při 70 °C 5 hod. Potom byl přidán meziprodukt 2 (1,65 g, 4,5 mmol) a reakční směs byla míchána při 70 °C jednu hodinu a 18 hod při teplotě laboratoře. Po odpaření rozpouštědla byl zbytek čištěn bleskovou chromatografií (DCM) za získání sloučeniny uvedené v názvu (75 %) jako žlutého oleje.

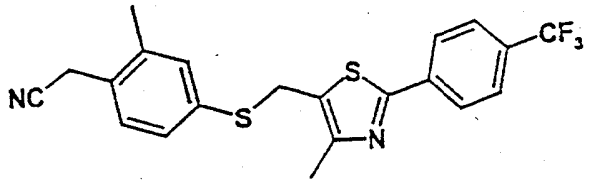
21.12.01

Meziprodukt 65



Meziprodukt 2 a 4-hydroxy-2-methylbenzylkyanid byly ponechány reagovat podle popisu v obecném postupu 1, za získání sloučeniny uvedené v názvu (26 %), jako bíložluté pevné látky.

Meziprodukt 66



Roztok meziproduktu 60 (1,67 g, 7,1 mmol) a NaOH (0,32 g, 7,8 mmol) v suchém MeOH (20 ml) byl zahříván při 85 °C 5 hod. Potom byl přidán meziprodukt 2 (1,65 g, 4,5 mmol) a reakční směs byla míchána při 85 °C jednu hodinu hod a 18 hod při teplotě laboratoře. Po odpaření rozpouštědla byl zbytek čištěn bleskovou chromatografií na koloně (DCM), za získání sloučeniny uvedené v názvu (20 %) jako žlutého oleje.

Příklady

Obecný postup #1 pro Mitsunobuovu reakci sloučenin struktury A se sloučeninami struktury B

K dobře míchanému roztoku A (kde X = O) (1,0 mmol), B (0,8 mmol) a PPh_3 (262 mg, 1,0 mmol) v suchém THF (8,0 ml) při 0 °C, byl pomalu přidáván diethylazodikarboxylát (DEAD) (174 mg, 157 µl, 1,0 mmol). Reakční směs byla potom míchána 48 hod při teplotě laboratoře. Po odpaření byla surová směs čištěna bleskovou chromatografií na koloně, za získání požadovaného produktu.

Obecný postup #2 pro reakci sloučeniny A s alkylhalogenidy jako C

Roztok A (1,1 mmol), C (1,0 mmol) a Cs_2CO_3 (2,2 mmol) v suchém acetonitrilu (5,0 ml) byl míchán přes noc při teplotě laboratoře. Reakční směs byla zředěna CH_2Cl_2- (50 ml) a vodou (50 ml). Organická fáze byla oddělena a potom promyta 1N NaOH (2 x 50 ml), a vodou (3 x 50 ml), sušena, zfiltrována a odpařena za získání konečného produktu.

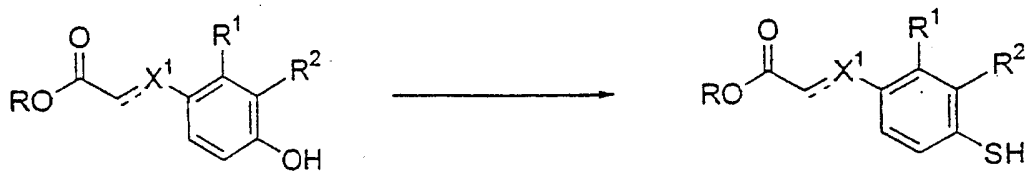
Obecný postup #3 pro hydrolýzu esterů

Roztok odpovídajícího esteru (1 mmol) v THF (10 ml) (v některých případech bylo přidáno pro dosažení zlepšeného rozpuštění několik kapek MeOH), byl smísen s 1N LiOH ve vodě (2 ml, 2 mmol), a míchán 16 hod při teplotě laboratoře (jestliže byly průběhy reakcí pomalé, teplota byla zvýšena na 50 °C). Roztok byl neutralizován 1N HCl (2 ml, 2 mmol) a organické rozpouštědlo odpařeno za získání vodného roztoku s nerozpuštěným produktem. Jestliže nerozpuštěný produkt byla pevná látka, tato látka byla odfiltrována a vysušena za získání konečného produktu. Jestliže byla nerozpuštěná látka ve formě oleje, byl extrahován EtOAc (30 ml).

Organický roztok byl oddělen, promyt vodou (2 x 30 ml), sušen, zfiltrován a odpařen za získání konečného produktu.

Obecný postup #4 pro provádění Heckových reakcí

Suspenze odpovídajícího α,β-nenasyceného esteru (44,0 mmol, 1,75 ekv.), odpovídajícího halogenfenolu (25,0 mmol, 1,0 ekv.), P(o-Tol)$_3$ (0,76 g, 2,5 mmol, 0,1 ekv.), $Pd_2(dba)_3$ (0,57 g, 0,63 mmol, 0,025 ekv.) a Et_3N (2,78 g, 3,83 ml, 27,5 mmol, 1,1 ekv.) v suchém DMF (10 ml) byla míchána přes noc při 110 °C (olejová lázeň). Po ochlazení na teplotu laboratoře byla směs rozdělena mezi EtOAc (100 ml) a 2N HCl (100 ml), zfiltrována přes celit, promyta dalším EtOAc. Organická fáze byla oddělena a potom promyta vodou (2 x 100 ml), sušena, zfiltrována a odpařena. Zbytek byl čištěn bleskovou chromatografií na koloně a/nebo krystalizací.



A

Obecný postup #5 pro konverzi fenoxyesterů na thiofenoxyestery

Roztok odpovídajícího esteru fenoxykyseliny (15 mmol), Et_3N (3,04 g, 4,18 ml, 30 mmol), 4-dimethylaminopyridinu (184 mg, 1,5 mmol) a dimethylthiokarbamoylchloridu (2,22 g, 18 mmol) v suchém dioxanu (22,5 ml) byl vařen pod zpětným chladičem 16 hod. Po ochlazení na teplotu laboratoře byla směs rozdělena mezi EtOAc (300 ml) a vodu (300 ml). Organická vrstva byla oddělena, promyta vodou (2 x 300 ml), sušena, zfiltrována a odpařena za získání

surového 4-dimethylthiokarbamoyloxyfenylesteru, který byl použit v následujícím kroku bez dalšího čištění.

Suspenze odpovídajícího surového 4-dimethylthiokarbamoyl--oxyfenylesteru (15 mmol) v tetradekanu (45 ml) byla vařena pod zpětným chladičem 16 hod. Po ochlazení na teplotu laboratoře bylo rozpouštědlo dekantováno a zbylý olej byl několikrát promyt hexanem. Směs byla čištěna bleskovou chromatografií na koloně, za získání surového 4-dimethylkarbamoylsulfanylfenylesteru.

Roztok odpovídajícího surového 4-dimethylkarbamoylsulfanyl--fenylesteru (5,0 mmol) v suchém MeOH (10 ml) a 0,5N NaOMe v MeOH (11 ml, 5,5 mmol) byl vařen pod zpětným chladičem 16 hod. Po ochlazení na teplotu laboratoře byl roztok použit bez dalšího čištění v následujícím kroku, nebo bylo provedeno čištění následujícím způsobem: byla provedena neutralizace 1N HCl (5,5 ml), a rozdělení mezi EtOAc (200 ml) a vodu (200 ml). Organická vrstva byla promyta vodou (2 x 200 ml), sušena, zfiltrována a odpařena za poskytnutí surového materiálu. Směs byla čištěna bleskovou chromatografií na koloně, za získání thiofenoxyesteru.

Obecný postup #6 pro reakci 4-dimethylkarbamoylsulfanyl--fenylacetonitrilu s alkylhalogenidy (C)

K roztoku odpovídajícího surového 4-dimethylkarbamoylsulfanyl--fenylacetonitrilu (4,5 mmol) v suchém MeOH (10 ml) byl přidán NaOH (0,2 g, 5 mmol). Směs byla vařena pod zpětným chladičem 5 hod. Potom byl přidán alkylhalogenid a získaná směs byla vařena pod zpětným chladičem 1 hod a míchána při teplotě laboratoře 18 hod. Rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku a surový produkt byl čištěn bleskovou chromatografií na koloně, za poskytnutí derivátu nitrilu.

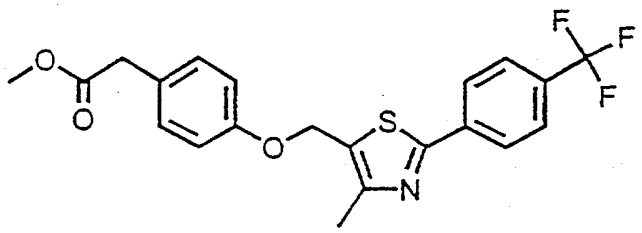
21.12.01

Obecný postup #7 pro přeměnu nitrilů na tetrazoly

Směs odpovídajícího nitrilu (1,14 g, 3,6 mmol, 1ekv.), dibutylcínoxidu (0,36 g, 1,44 mmol, 0,4 ekv.) a trimethylsilylazidu (0,53 ml, 3,96 mmol, 1,1 ekv.) v toluenu (30 ml) byla míchána přes noc při 150 °C (olejová lázeň) 4 hod. Rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku a opláchnuto methanolem. Zbytek byl promyt diethyletherem za získání pevné látky, která byla čištěna bleskovou chromatografií na koloně a/nebo krystalizací, za získání konečného produktu.

Příklad 1

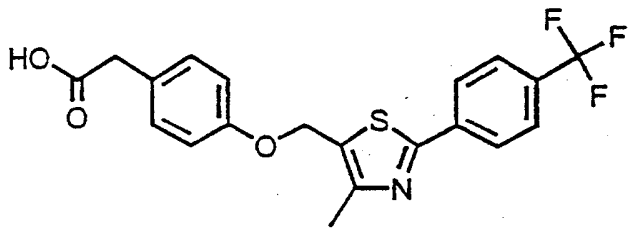
Methyl-2-[4-({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-thiazol-5-yl}-
-methoxy)fenyl]acetát



Meziprodukt 2 a methyl 4-hydroxyfenylacetát byly ponechány reagovat podle popisu v obecném postupu 2 za získání sloučeniny uvedené v názvu (52 %) jako bílé pevné látky.

Příklad 2

Kyselina 2-[4-({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-thiazol-5-yl}-
-methoxy)fenyl]octová



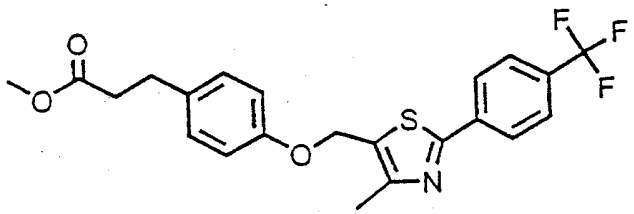
21.12.01

Sloučenina získaná v příkladu 1 byla hydrolyzována podle popisu v obecném postupu 3 za získání sloučeniny uvedené v názvu (74 %) jako pevné látky: teplota tání 149 - 150 °C.

Analýza: Vypočteno pro: $C_{20}H_{16}NO_3F_3S$: C, 58,96; H, 3,96; N, 3,44; S, 7,87. Nalezeno: C, 58,88; H, 4,04; N, 3,37; S, 7,94.

Příklad 3

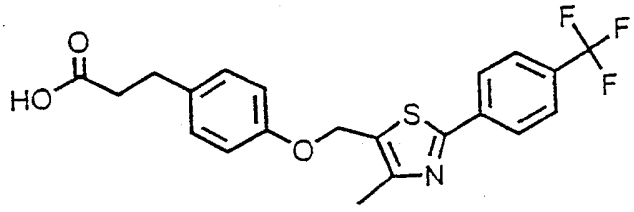
Methyl-3-[4-({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-thiazol-5-yl}-methoxy)fenyl]propanoát



Meziprodukt 1 a methyl-3-(4'-hydroxyfenyl)-propanoát byly ponechány reagovat podle popisu v obecném postupu 1, za získání sloučeniny uvedené v názvu (23 %).

Příklad 4

Kyselina 3-[4-({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-thiazol-5-yl}-methoxy)fenyl]propanová



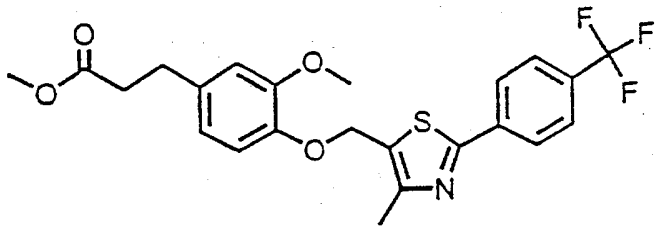
Sloučenina získaná v příkladu 3 byla hydrolyzována podle popisu v obecném postupu 3, za získání sloučeniny uvedené v názvu (72 %) jako pevné látky: teplota tání 172 - 174 °C.

21.12.01

Analýza: Vypočteno pro: $C_{21}H_{18}NO_3F_3S$: C, 59,85; H, 4,31; N, 3,32. Nalezeno: C, 59,79; H, 4,38; N, 3,36.

Příklad 5

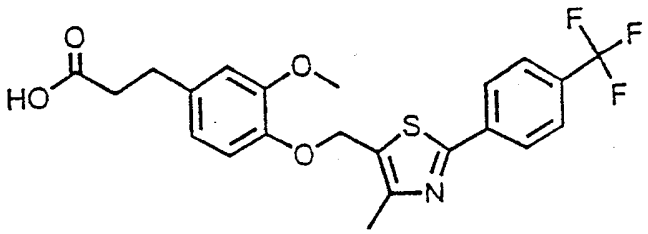
Methyl-3-[3-methoxy-4-({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3--thiazol-5-yl}methoxy)fenyl]propanoát



Meziprodukt 1 a methyl-3-(3'-methoxy-4'-hydroxyfenyl)--propanoát byly ponechány reagovat podle popisu v obecném postupu 1, za získání sloučeniny uvedené v názvu (22 %).

Příklad 6

Kyselina 3-[3-methoxy-4-(4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3--thiazol-5-yl}methoxy)fenyl]propanová



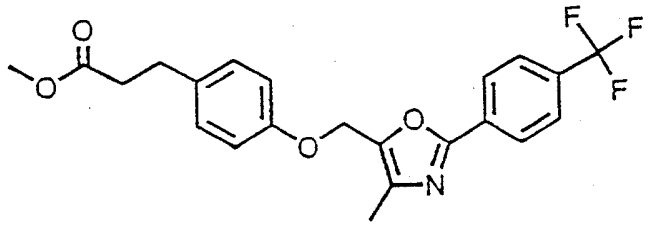
Sloučenina získaná v příkladu 5 byla hydrolyzována podle popisu v obecném postupu 3 za získání sloučeniny uvedené v názvu (73 %) jako pevné látky: teplota tání 150 - 152 °C.

Analýza: Vypočteno pro: $C_{22}H_{20}NO_4F_3S$: C, 58,53; H, 4,47; N, 3,10; S, 7,10. Nalezeno: C, 58,31; H, 4,45; N, 3,07; S, 6,98.

21.12.01

Příklad 7

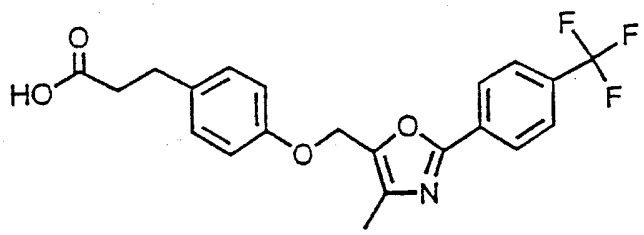
Kyselina methyl-3-[4-({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-oxazol-5--yl}methoxy)fenyl]propanová



Meziprodukt 4 a methyl-3-(4-hydroxyfenyl)-propanoát byly ponechány reagovat podle popisu v obecném postupu 1, za získání sloučeniny uvedené v názvu (60 %) jako žluté pevné látky.

Příklad 8

Kyselina 3-[4-({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-oxazol-5-yl}--methoxy)fenyl]propanová



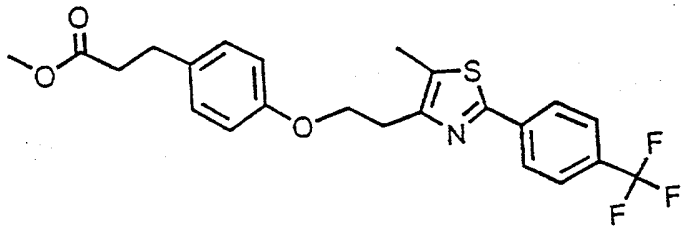
Sloučenina získaná v příkladu 7 byla hydrolyzována podle popisu v obecném postupu 3. Surový materiál byl krystalizován ze směsi aceton : hexan, za získání sloučeniny uvedené v názvu (85 %) jako bílé pevné látky: teplota tání 98 - 100 °C.

Analýza: Vypočteno pro: $C_{21}H_{18}NO_4F_3$: C, 62,22; H, 4,48; N, 3,46. Nalezeno: C, 62,03; H, 4,51; N, 3,46.

21.12.01

Příklad 9

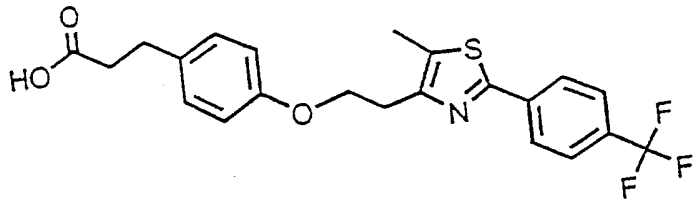
Methyl-3-[4-(2-{5-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-thiazol-4-yl}-ethoxy)fenyl]propionát



Meziprodukt 13 a methyl-3-(4'-hydroxyfenyl)propanoát byly ponechány reagovat podle popisu v obecném postupu 1, za získání, po chromatografii na koloně (hexan : EtOAc, 4 : 1) sloučeniny uvedené v názvu (20 %) jako bílé pevné látky.

Příklad 10

Kyselina 3-[4-(2-{5-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-thiazol-4-yl}-ethoxy)fenyl]propanová



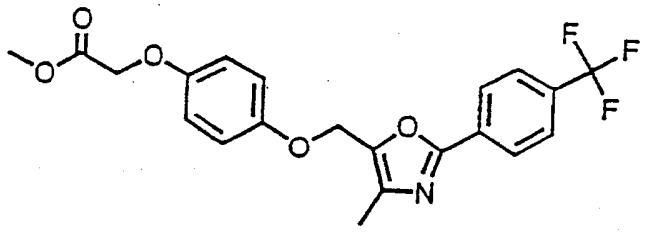
Sloučenina z příkladu 9 byla hydrolyzována podle popisu v obecném postupu, za získání sloučeniny uvedené v názvu (45 %) jako bílé pevné látky: teplota tání 142 - 147 °C. HPLC ukázala jeden vrchol v čase 3,942 min.

Vypočtená molekulová hmotnost pro: $C_{22}H_{20}NO_3F_3S$: $(M+1)^+$: 436,1194. Nalezeno: (HRMS): 436,1173.

21.12.01

Příklad 11

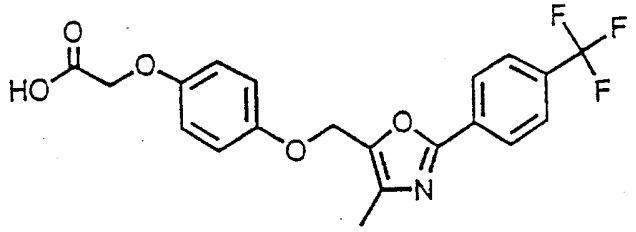
Methyl-2-[4-({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-oxazol-5-yl}-
-methoxy)fenoxy]acetát



Meziprodukt 4 a methyl 4-hydroxyfenoxyacetát byly ponechány reagovat podle popisu v obecném postupu, 1 za získání sloučeniny uvedené v názvu (33 %).

Příklad 12

Kyselina 2-[4-(4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-oxazol-5-yl}-
-methoxy)fenoxy]octová



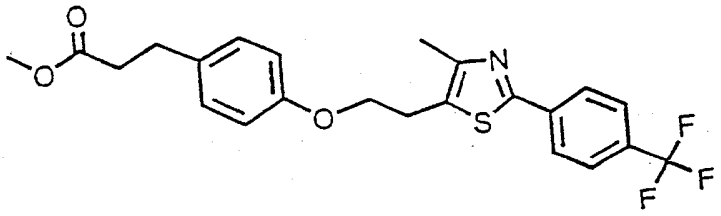
Sloučenina získaná v příkladu 11 byla hydrolyzována podle popisu v obecném postupu 3, za získání sloučeniny uvedené v názvu (43 %) jako bílé pevné látky: teplota tání 136 - 138 °C.

Analýza: Vypočteno pro: $C_{20}H_{16}NO_5F_3$: C, 58,87; H, 3,96; N, 3,44. Nalezeno: C, 58,88; H, 4,00; N, 3,37.

21.12.01

Příklad 13

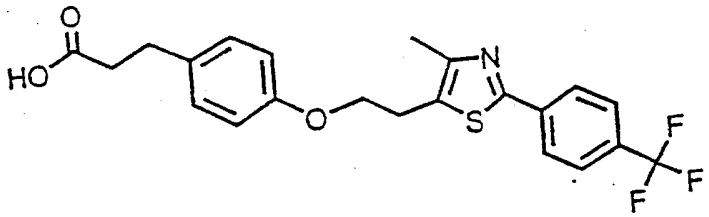
Methyl-3-[4-(2-{4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-thiazol-5-yl}--ethoxy)fenyl]propanoát



Meziprodukt 11 a methyl-3-(4'-hydroxyfenyl)propanoát byly ponechány reagovat podle popisu v obecném postupu 1, za získání, po bleskové chromatografii na koloně (hexan : EtOAc, 4 : 1), sloučeniny uvedené v názvu (40 %) jako bílé pevné látky.

Příklad 14

Kyselina 3-[4-(2-{4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-thiazol-5-yl}--ethoxy)fenyl]propanová



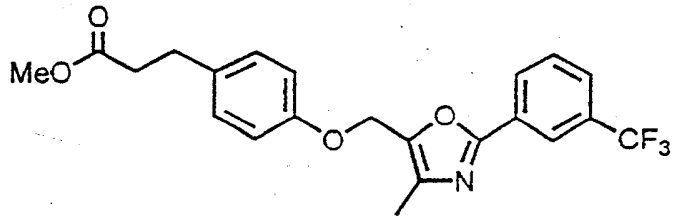
Sloučenina získaná v příkladu 13 byla hydrolyzována podle popisu v obecném postupu 3, za získání sloučeniny uvedené v názvu (85 %) jako bílé pevné látky: teplota tání 128 - 130 °C.

Analýza: Vypočteno pro: $C_{22}H_{20}NO_3F_3S$: C, 60,68; H, 4,63; N, 3,22; S, 7,36. Nalezeno: C, 60,56; H, 4,65; N, 3,22; S, 7,28.

21.12.01

Příklad 15

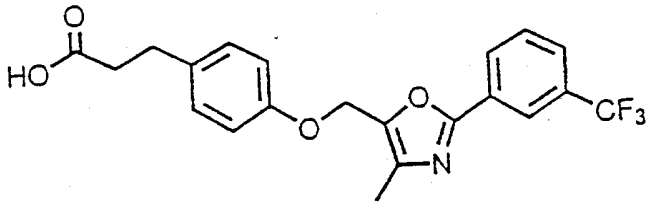
Methyl-3-[4-({4-methyl-2-[3-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-oxazol-5-yl}-
-methoxy)fenyl]propanoát



Meziprodukt 7 a 3-(4'-hydroxyfenyl)propanoát byly ponechány reagovat podle popisu v obecném postupu 1, za získání, po chromatografii na koloně (hexan : AcOEt, 2 : 1) v názvu uvedené sloučeniny (45 %) jako bezbarvého oleje.

Příklad 16

Kyselina 3-[4-({4-methyl-2-[3-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-oxazol-5-yl}-
-methoxy)fenyl]propanová



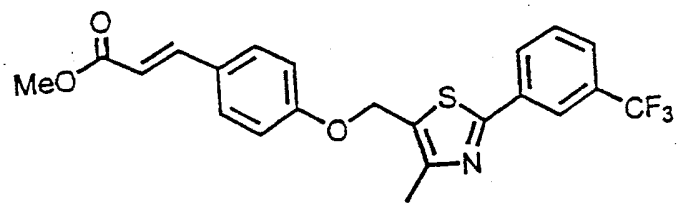
Sloučenina získaná v příkladu 15 byla hydrolyzována podle popisu v obecném postupu 3, za získání sloučeniny uvedené v názvu (82 %) jako bílé pevné látky: teplota tání 134 - 135 °C.

Analýza: Vypočteno pro: $C_{21}H_{18}NO_4F_3$: C, 62,22; H, 4,48; N, 3,46. Nalezeno: C, 62,31; H, 4,55; N, 3,41.

21.12.01

Příklad 17

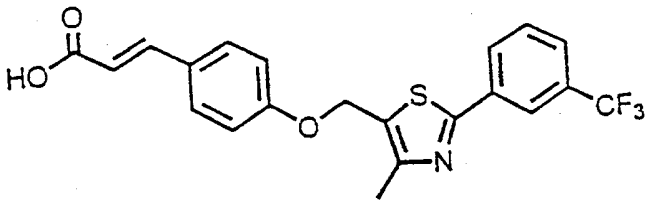
Methyl-(E)-3-[4-({4-methyl-2-[3-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-thiazol-5-yl}--methoxy)fenyl]-2-propenoát



Meziprodukt 2 a methyl 4-hydroxycinnamát byly ponechány reagovat podle popisu v obecném postupu 2, za získání sloučeniny uvedené v názvu (92 %) jako žluté pevné látky.

Příklad 18

Kyselina (E)-3-[4-({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-thiazol-5-yl}--methoxy)fenyl]-2-propenová



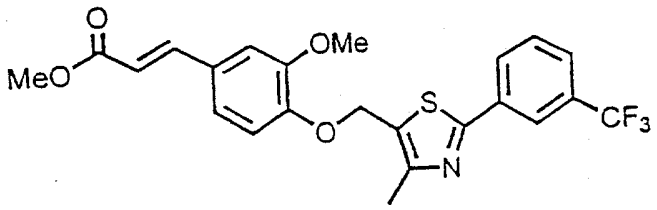
Sloučenina získaná v příkladu 17 byla hydrolyzována podle popisu v obecném postupu. Surový materiál byl krystalizován ze směsi aceton : voda, za získání sloučeniny uvedené v názvu (85 %) jako bílé pevné látky: teplota tání 226 - 228 °C.

Analýza: Vypočteno pro: $C_{21}H_{16}NO_3F_3S$: C, 60,14; H, 3,85; N, 3,34; S, 7,65. Nalezeno: C, 60,07; H, 3,75; N, 3,39; S, 7,65.

21.12.01

Příklad 19

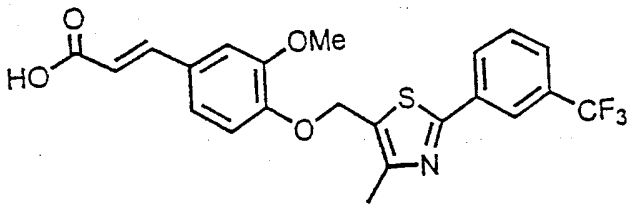
Methyl-(E)-3-[3-methoxy-4-({4-methyl-2-[3-(trifluormethyl)fenyl]-1,3--thiazol-5-yl}methoxy)fenyl]-2-propenoát



Meziprodukt 2 a methyl-4-hydroxy-3-methoxycinnamát byly ponechány reagovat podle popisu v obecném postupu 2 za získání sloučeniny uvedené v názvu (100 %) jako žluté pevné látky.

Příklad 20

Kyselina (E)-3-[3-methoxy-4-({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3--thiazol-5-yl}methoxy)fenyl]-2-propenová



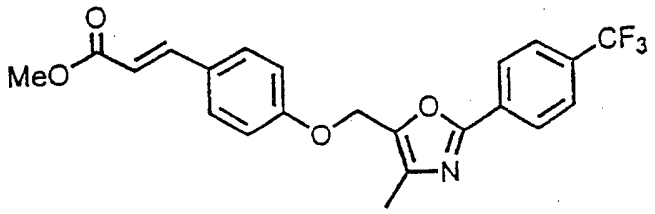
Sloučenina získaná v příkladu 19 byla hydrolyzována podle popisu v obecném postupu 3. Surový materiál krystalizoval ze směsi aceton : voda za získání sloučeniny uvedené v názvu (62 %) jako bílé pevné látky: teplota tání 235 - 237 °C.

Analýza: Vypočteno pro: $C_{22}H_{18}NO_4F_3S$: C, 58,79; H, 4,04; N, 3,12; S, 7,13. Nalezeno: C, 59,03; H, 4,09; N, 3,13; S, 7,03.

21.12.01

Příklad 21

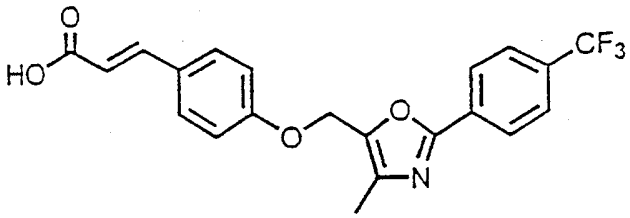
Methyl-(E)-3-[4-({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-oxazol-5-yl}-methoxy)fenyl]-2-propenoát



Meziprodukt 5 a methyl-4-hydroxycinnamát byly ponechány reagovat podle popisu v obecném postupu 2, za získání sloučeniny uvedené v názvu (60 %) jako pevné látky.

Příklad 22

Kyselina (E)-3-[4-({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-oxazol-5-yl}-methoxy)fenyl]-2-propenová



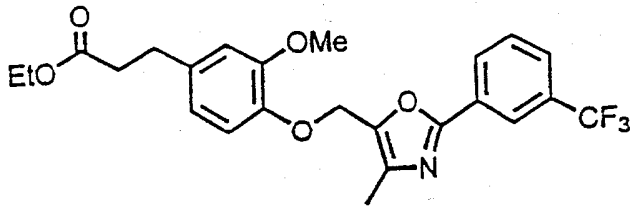
Sloučenina získaná v příkladu 21 byla hydrolyzována podle popisu v obecném postupu 3 za získání sloučeniny uvedené v názvu (92 %) jako bílé pevné látky: teplota tání 193 °C. HPLC ukázala jeden vrchol v čase 3,689 min.

Vypočtená molekulová hmotnost pro: $C_{21}H_{16}NO_4F_3$: $(M+1)^+$: 404,1110. Nalezeno: (HRMS): 404,1098.

21.12.01

Příklad 23

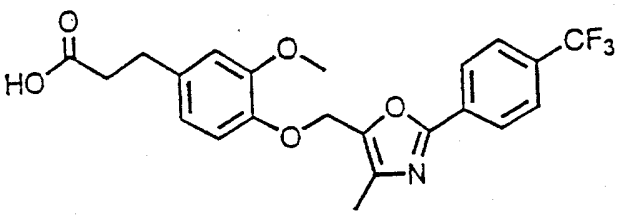
Ethyl-3-[3-methoxy-4-({4-methyl-2-[3-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-oxazol--5-yl}methoxy)fenyl]propanoát



Meziprodukt 5 a ethyl-3-(4-hydroxy-3-methoxyfenyl)propanoát byly ponechány reagovat podle popisu v obecném postupu 2, za získání sloučeniny uvedené v názvu (89 %) jako oleje.

Příklad 24

Kyselina 3-[3-methoxy-4-({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3--oxazol-5-yl}methoxy)fenyl]propanová



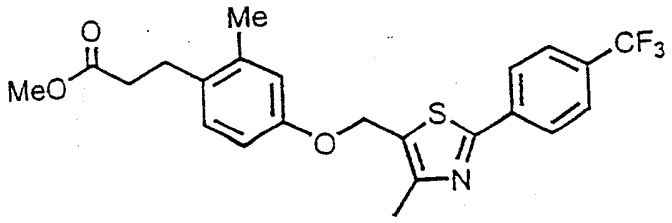
Sloučenina získaná v příkladu 23 byla hydrolyzována podle popisu v obecném postupu 3, za získání sloučeniny uvedené v názvu (67 %) jako pevné látky: teplota tání 162 - 163 °C.

Analýza: Vypočteno pro: $C_{22}H_{20}NO_5F_3$: C, 60,69; H, 4,63; N, 3,22. Nalezeno: C, 60,52; H, 4,71; N, 3,21.

21.12.01

Příklad 25

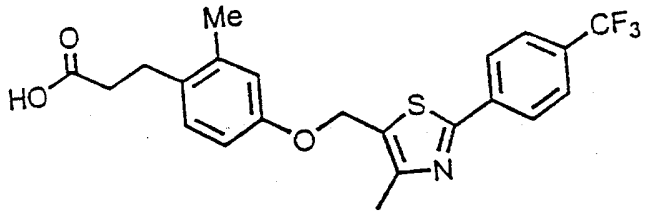
Methyl-3-[2-methyl-4-({4-methyl-2-[4-trifluormethyl)fenyl-1,3-thiazol-5--yl}methoxy)fenyl]propanoát



Meziprodukt 2 a meziprodukt 15 byly ponechány reagovat podle popisu v obecném postupu 2, za získání sloučeniny uvedené v názvu (94 %) jako hnědé pevné látky.

Příklad 26

Kyselina 3-[2-methyl-4-({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-thiazol--5-yl}methoxy)fenyl]propanová



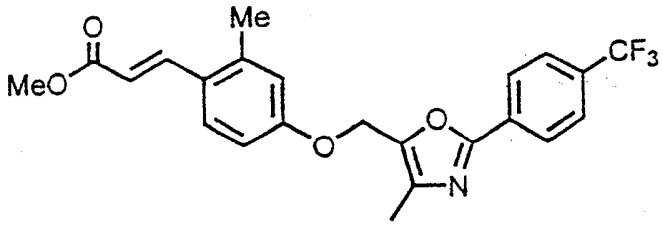
Sloučenina získaná v příkladu 25 byla hydrolyzována podle popisu v obecném postupu 3. Surový materiál krystalizoval ze směsi EtOAc : hexan za získání sloučeniny uvedené v názvu (40 %) žluté pevné látky: teplota tání 141 - 143 °C.

Analýza: Vypočteno pro: $C_{22}H_{20}NO_3F_3S$: C, 60,68; H, 4,63; N, 3,22; S, 7,36. Nalezeno: C, 60,44; H, 4,78; N, 3,17; S, 7,25.

21.12.01

Příklad 27

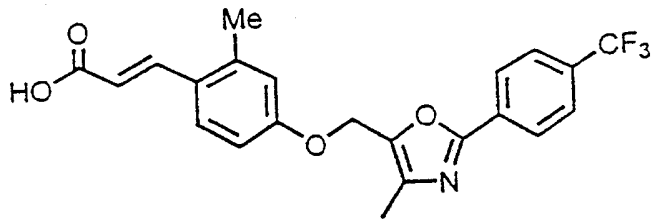
Methyl-(E)-3-[2-methyl-4-({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3--oxazol-5-yl}methoxy)fenyl]-2-propenoát



Meziprodukt 5 a meziprodukt 14 byly ponechány reagovat podle popisu v obecném postupu 2, za získání sloučeniny uvedené v názvu jako bílé pevné látky: teplota tání 124 - 126 °C (72 %).

Příklad 28

Kyselina (E)-3-[2-methyl-4-({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3--oxazol- 5-yl}methoxy)fenyl]-2-propenová



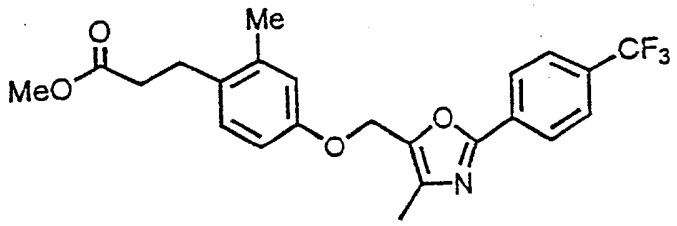
Sloučenina získaná v příkladu 27 byla hydrolyzována podle popisu v obecném postupu, za získání sloučeniny uvedené v názvu (97 %) jako bílé pevné látky: teplota tání 155 - 165 °C. HPLC ukázala jeden vrchol v čase 3,579 min.

Vypočtená molekulová hmotnost pro: $C_{22}H_{18}NO_4F_3$: $(M+1)^+$: 418,1266. Nalezeno: (HRMS): 418,1278.

21.12.01

Příklad 29

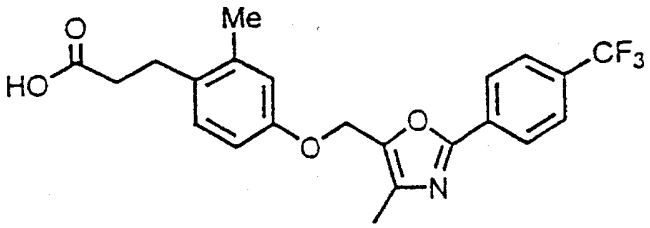
Methyl-3-[2-methyl-4-({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-oxazol-5--yl}methoxy)fenyl]propanoát



Meziprodukt 5 a meziprodukt 15 byly ponechány reagovat podle popisu v obecném postupu 2, za získání sloučeniny uvedené v názvu (80 %) jako oleje.

Příklad 30

Kyselina 3-[2-methyl-4-({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-oxazol--5-yl}methoxy)fenyl]propanová



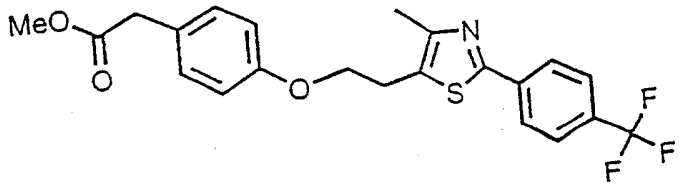
Sloučenina získaná v příkladu 29 byla hydrolyzována podle popisu v obecném postupu 3. Surový materiál krystalizoval ze směsi aceton : hexan, za získání sloučeniny uvedené v názvu (50 %) jako žluté pevné látky: teplota tání 113 - 115 °C.

Analýza: Vypočteno pro: $C_{22}H_{20}NO_4F_3$: C, 63,00; H, 4,81; N, 3,34. Nalezeno: C, 63,07; H, 4,83; N, 3,43.

21.12.01

Příklad 31

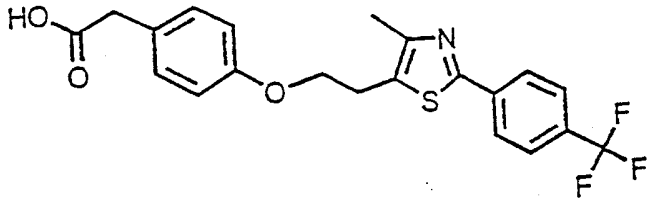
Methyl-2-[4-(2-{4-methyl-2-[4-trifluormethyl)fenyl]-1,3-thiazol-5-yl}--ethoxy)fenyl]acetát



Meziprodukt 11 a methyl-4-hydroxylfenylacetát byly ponechány reagovat podle popisu v obecném postupu 1, za získání, po chromatografii na koloně (hexan : EtOAc, 4 : 1) sloučeniny uvedené v názvu (42 %) jako bílé pevné látky.

Příklad 32

Kyselina 2-[4-(2-{4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-thiazol-5-yl}--ethoxy)fenyl]octová



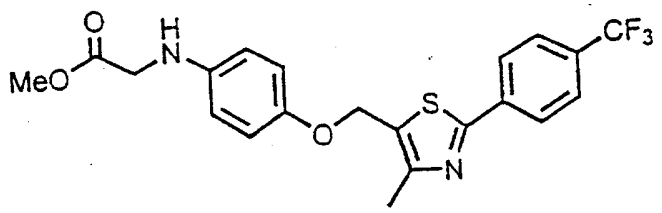
Sloučenina získaná v příkladu 31 byla hydrolyzována podle popisu v obecném postupu 3. Surový materiál krystalizoval ze směsi aceton : voda, za získání sloučeniny uvedené v názvu (97 %) jako bílé pevné látky: teplota tání 128 - 130 °C.

Analýza: Vypočteno pro: $C_{21}H_{18}NO_3F_3S$: C, 59,85; H, 4,31; N, 3,32; S, 7,61. Nalezeno: C, 59,92; H, 4,41; N, 3,26; S, 7,52.

21.12.01

Příklad 33

Methyl-N-[4-(2-[4-trifluromethylfenyl]-4-methylthiazol-5-ylmethoxy)--anilino]acetát

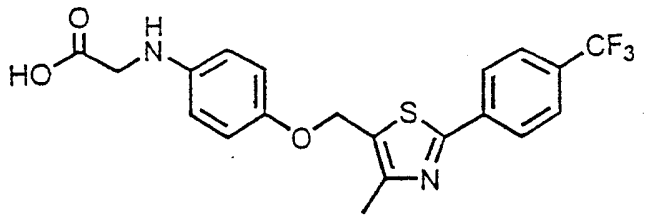


Methyl-N-(4-hydroxyfenyl)glycinát a meziprodukt 2 byly ponechány reagovat podle popisu v obecném postupu 2, za získání sloučeniny uvedené v názvu (25%) jako žluté pevné látky.

^{1}H-NMR (aceton-d6) δ 2,32 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 5,08 (s, 2H), 6,43 (d, 2H), 6,72 (d, 2H), 7,68 (d, 2H), 8,02 (d, 2H). MS m/z 437 (M+1)

Příklad 34

Kyselina 2-[4-({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-thiazol-5-yl}--methoxy)anilino]octová



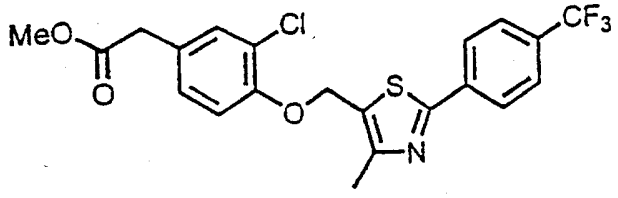
Sloučenina získaná v příkladu 33 byla hydrolyzována podle popisu v obecném postupu 3, za získání sloučeniny uvedené v názvu (20 %) jako žluté pevné látky.

^{1}H-NMR (aceton-d6) δ 2,47 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 5,09 (s, 2H), 6,51 (d, 2H), 6,73 (d, 2H), 7,83 (d, 2H), 8,06 (d, 2H). MS m/z 437 $(M+1)^-$.

21.12.01

Příklad 35

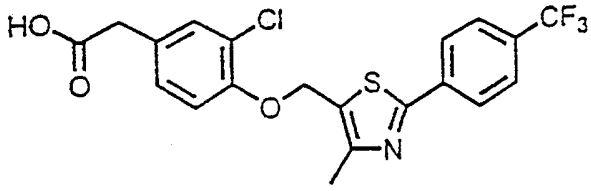
Methyl-2-[3-chlor-4-({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-thiazol-5--yl}methoxy)fenyl]acetát



Meziprodukt 2 a methyl-3-chlor-4-hydroxyfenylacetát byly ponechány reagovat podle popisu v obecném postupu 2, za získání sloučeniny uvedené v názvu (70 %) jako žluté pevné látky.

Příklad 36

Kyselina 2-[3-chlor-4-({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-thiazol--5-yl}methoxy)fenyl]octová



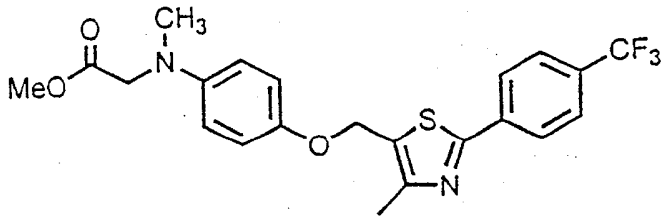
Sloučenina získaná v příkladu 35 byla hydrolyzována podle popisu v obecném postupu 3, za získání sloučeniny uvedené v názvu (90 %) jako bílé pevné látky: teplota tání 126 - 127 °C.

Analýza: Vypočteno pro: $C_{20}H_{15}NO_3F_3SCl$: C, 54,37; H, 3,42; N, 3,17. Nalezeno: C, 54,41; H, 3,41; N, 3,24.

21.12.01

Příklad 37

Methyl-N-methyl-N-[4-(2-[4-trifluromethylfenyl]-4-methylthiazol-5-yl--methoxy)anilino]acetát

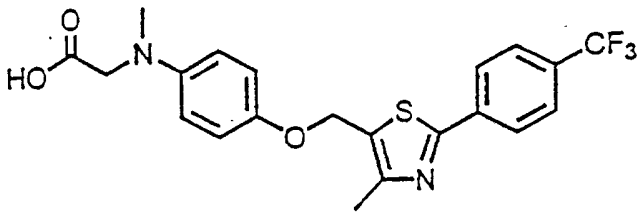


Meziprodukt 17 a meziprodukt 2 byly ponechány reagovat podle popisu v obecném postupu 2, za získání sloučeniny uvedené v názvu (35 %) jako žluté pevné látky: ^{1}H-NMR (aceton-d6) δ 2,46 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 4,10 (s, 3H), 5,25 (s, 2H), 6,80 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 7,82 (d, 2H), 8,18 (d, 2H).

MS m/z 451 (M+1)

Příklad 38

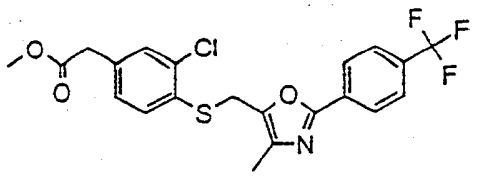
Kyselina N-methyl-N-[4-(2-[4-trifluromethylfenyl]-4-methylthiazol-5-yl--methoxy)fenyl]octová



Sloučenina z příkladu 37 byla hydrolyzována podle popisu v obecném postupu 3, za získání sloučeniny uvedené v názvu (45 %) jako žluté pevné látky: teplota tání 124 - 126 °C; ^{1}H-NMR (aceton-d6) δ 2,47 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 408 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 6,70 (d, 2H), 6,91 (d, 2H), 7,83 (d, 2H), 8,16 (d, 2H); MS m/z 437 $(M+1)^-$. Tato sloučenina byla nestabilní a při laboratorní teplotě se pomalu rozkládala.

Příklad 39

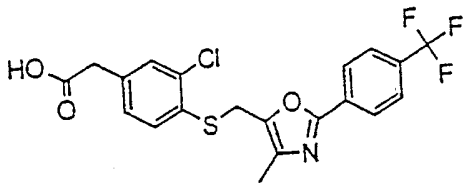
Methyl-2-{3-chlor-4-[({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-oxazol-5--yl}methyl)sulfanyl]fenyl}acetát



Roztok meziproduktu 18 (200 mg, 0,8 mmol) v suchém MeOH (2 ml) a 0,5N NaOMe v MeOH (1,6 ml, 0,8 mmol) byl zahříván při 70 °C 3 hod. Potom byl přidán meziprodukt 5 (184 mg, 0,63 mmol) a reakční směs byla míchána při 70 °C ještě hodinu. Po odpaření rozpouštědla byl zbytek čištěn bleskovou chromatografií na koloně (hexan : EtOAc, 9 : 1) za získání sloučeniny uvedené v názvu (34 %) jako žluté pevné látky.

Příklad 40

Kyselina 2-{3-chlor-4-[({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-oxazol--5-yl}methyl)sulfanyl]fenyl}octová

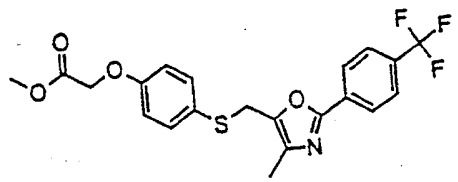


Sloučenina získaná v příkladu 39 byla hydrolyzována podle popisu v obecném postupu 3, za získání sloučeniny uvedené v názvu (46 %) jako bílé pevné látky: teplota tání 158 - 160 °C.

Analýza: Vypočteno pro: $C_{20}H_{15}NO_3F_3SCl$ 0,20 HCl: C, 53,48; H, 3,42; N, 3,12; S, 7,20. Nalezeno: C, 53,55; H, 3,42; N, 3,08; S, 7,17.

Příklad 41

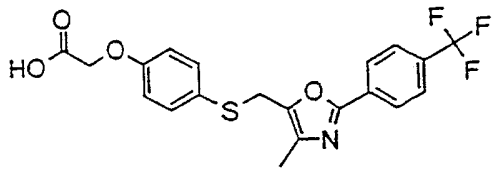
Methyl-2-{4-[({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-oxazol-5-yl}-methyl)sulfanyl]fenoxy}acetát



Roztok meziproduktu 19 (200 mg, 0,8 mmol) v suchém MeOH (2 ml) a 0,5N NaOMe v MeOH (1,6 ml, 0,8 mmol) byl zahřívám při 70 °C 3 hod. Potom byl přidán meziprodukt 5 (184 mg, 0,63 mmol) a reakční směs byla míchána při 70 °C ještě hodinu. Po odpaření rozpouštědla byl zbytek čištěn bleskovou chromatografií na koloně (hexan : EtOAc, 9 : 1) za získání sloučeniny uvedené v názvu (14 %) jako žluté pevné látky.

Příklad 42

Kyselina 2-{4-[({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-oxazol-5-yl}-methyl)sulfanyl]fenoxy}octová



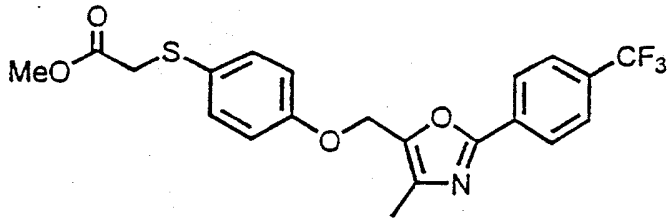
Sloučenina získaná v příkladu 41 byla hydrolyzována podle popisu v obecném postupu 3 za získání sloučeniny uvedené v názvu (68 %) jako žluté pevné látky: teplota tání 131 - 133 °C.

Analýza: Vypočteno pro: $C_{20}H_{16}NO_4F_3S$: C, 56,73; H, 3,81; N, 3,31. Nalezeno: C, 57,03; H, 4,05; N, 3,28.

21.12.01

Příklad 43

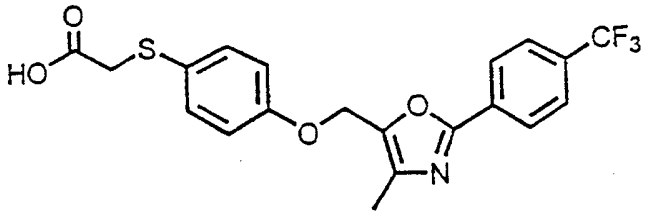
Methyl-2-{[4-({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-oxazol-5-yl}-
-methoxy)fenyl]sulfanyl}acetát



Meziprodukt 5 a methyl-2-(4-hydroxyfenylthio)acetát byly ponechány reagovat podle popisu v obecném postupu 2, za získání sloučeniny uvedené v názvu (69 %) jako oleje.

Příklad 44

Kyselina 2-{[4-({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-oxazol-5-yl}-
-methoxy)fenyl]sulfanyl}octová



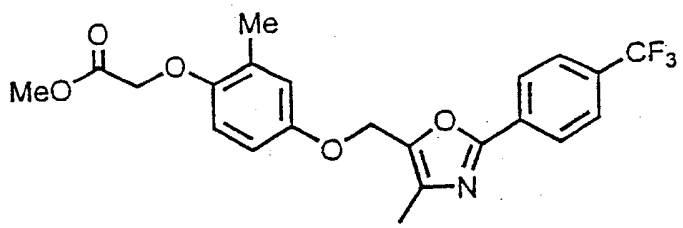
Sloučenina získaná v příkladu 43 byla hydrolyzována podle popisu v obecném postupu 3, za získání surového materiálu, který byl čištěn bleskovou chromatografií na koloně ($CHCl_3$: MeOH, 9 : 1) a potom krystalizoval z etheru, za získání sloučeniny uvedené v názvu (50 %) jako bílé pevné látky: teplota tání 138 - 140 °C. HPLC ukázala jeden vrchol v čase 3,580 min.

Vypočtená molekulová hmotnost pro: $C_{20}H_{16}NO_4F_3S$: $(M+1)^+$: 424,0830. Nalezeno: (HRMS): 424,0821.

21.12.01

Příklad 45

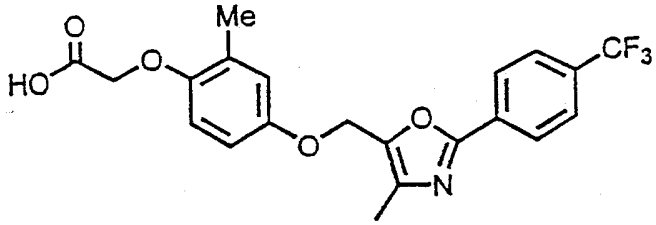
Methyl-2-[2-methyl-4-({4-methyl-2-[4-trifluormethyl)fenyl]-1,3-oxazol-5--yl}methoxy)fenoxy]acetát



Meziprodukt 5 a meziprodukt 22 byly ponechány reagovat podle popisu v obecném postupu 1, za získání sloučeniny uvedené v názvu (70 %) jako pevné hnědé látky.

Příklad 46

Kyselina 2-[2-methyl-4-({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-oxazol--5-yl}methoxy)fenoxy]octová



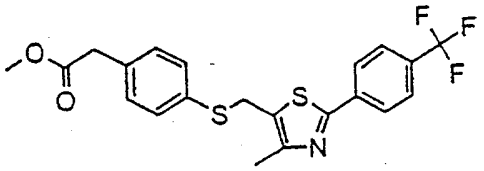
Sloučenina získaná v příkladu 45 byla hydrolyzována podle popisu v obecném postupu 3. Surový materiál krystalizoval ze směsi MeOH : voda za získání sloučeniny uvedené v názvu (90 %) jako žluté pevné látky: teplota tání 136 - 137 °C.

Analýza: Vypočteno pro: $C_{21}H_{18}NO_5F_3$: C, 59,86; H, 4,31; N, 3,32. Nalezeno: C, 59,77; H, 4,45; N, 3,32.

21.12.01

Příklad 47

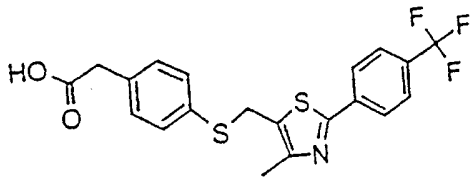
Methyl-2-{4-[({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-thiazol-5-yl}-
-methyl)sulfanyl]fenyl}acetát



Roztok meziproduktu 23 (200 mg, 0,8 mmol) v suchém MeOH (2 ml) a 0,5N NaOMe v MeOH (1,6 ml, 0,8 mmol) byl zahříván při 70 °C 3 hod. Potom byl přidán meziprodukt 2 (184 mg, 0,63 mmol) a reakční směs byla míchána při 70 °C ještě hodinu. Po odpaření rozpouštědla byl zbytek čištěn bleskovou chromatografií na koloně (hexan : EtOAc, 9 : 1) za získání sloučeniny uvedené v názvu (36 %) jako žluté pevné látky.

Příklad 48

Kyselina 2-{4-[({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-thiazol-5-yl}-
-methyl)sulfanyl]fenyl}octová



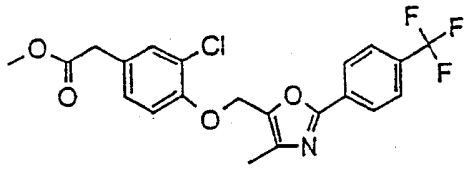
Sloučenina získaná v příkladu 47 byla hydrolyzována podle popisu v obecném postupu 3, za získání sloučeniny uvedené v názvu (78 %) jako bílé pevné látky: teplota tání 202 - 203 °C

Analýza: Vypočteno pro: $C_{20}H_{16}NO_2F_3S_2$ 0,85 HCl: C, 52,86; H, 3,74; N, 3,08. Nalezeno: C, 52,85; H, 3,93; N, 3,11.

21.12.01

Příklad 49

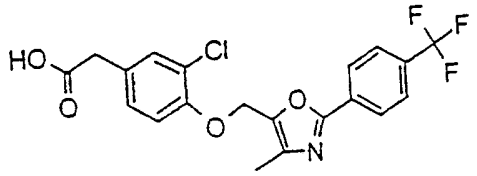
Methyl-2-[3-chlor-4-({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-oxazol-5--yl}methoxy)fenyl]acetát



Meziprodukt 5 a methyl-3-chlor-4-hydroxyfenylacetát byly ponechány reagovat podle popisu v obecném postupu 2, za získání sloučeniny uvedené v názvu (65 %) jako žluté pevné látky.

Příklad 50

Kyselina 2-[3-chlor-4-({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-oxazol--5-yl}methoxy)fenyl]octová



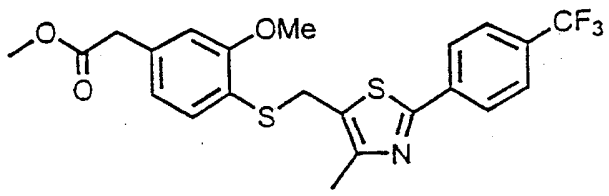
Sloučenina získaná v příkladu 49 byla hydrolyzována podle popisu v obecném postupu 3, za získání sloučeniny uvedené v názvu (73 %) jako bílé pevné látky: teplota tání 189 - 191 °C.

Analýza: Vypočteno pro: $C_{20}H_{15}NO_4F_3Cl$ 1,0 HCl: C, 51,96; H, 3,49; N, 3,03. Nalezeno: C, 51,67; H, 3,65; N, 3,03.

21.12.01

Příklad 51

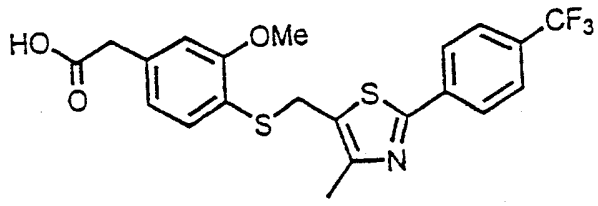
Methyl-2-{3-methoxy-4-[({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3--thiazol-5-yl}methyl)sulfanyl]fenyl}acetát



Roztok meziproduktu 24 (200 mg, 0,8 mmol) v suchém MeOH (2 ml) a 0,5N NaOMe v MeOH (1,6 ml, 0,8 mmol) byl zahříván při 70 °C 3 hod. Potom byl přidán meziprodukt 2 (184 mg, 0,63 mmol) a reakční směs byla míchána při 70 °C ještě hodinu. Po odpaření rozpouštědla byl zbytek čištěn bleskovou chromatografií na koloně (hexan : EtOAc, 4 : 1) za získání sloučeniny uvedené v názvu (32 %) jako žluté pevné látky.

Příklad 52

Kyselina 2-{3-methoxy-4-[({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3--thiazol-5-yl}methyl)sulfanyl]fenyl}octová



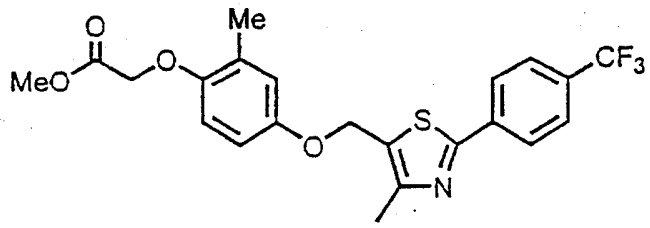
Sloučenina získaná v příkladu 51 byla hydrolyzována podle popisu v obecném postupu 3 za získání sloučeniny uvedené v názvu (21 %) jako pevné bílé látky: teplota tání 181 - 182 °C.

Analýza: Vypočteno pro: $C_{21}H_{18}NO_3F_3S_2$ 0,25 HCl: C, 54,52; H, 3,98; N, 3,03. Nalezeno: C, 54,53; H, 4,23; N, 2,79.

21.12.01

Příklad 53

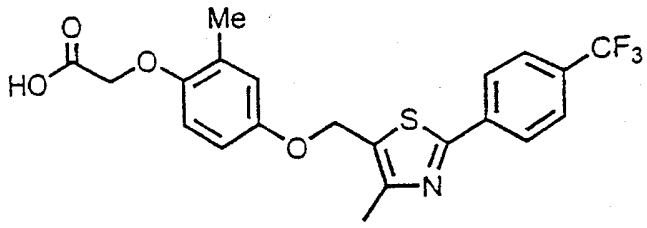
Methyl-2-[2-methyl-4-({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3 thiazol-5--yl}methoxy)fenoxy]acetát



Meziprodukt 2 a meziprodukt 22 byly ponechány reagovat podle popisu v obecném postupu 2 za získání sloučeniny uvedené v názvu (74 %) jako žluté pevné látky.

Příklad 54

Kyselina 2-[2-methyl-4-({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-thiazol--5-yl}methoxy)fenoxy]octová



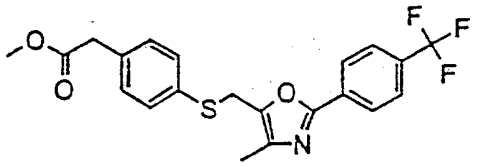
Sloučenina získaná v příkladu 53 byla hydrolyzována podle popisu v obecném postupu 3 za získání sloučeniny uvedené v názvu (64 %) jako žluté pevné látky: teplota tání 174 - 176 °C.

Analýza: Vypočteno pro: $C_{21}H_{18}NO_4F_3S$: C, 57,66; H, 4,15; N, 3,20; S, 7,33. Nalezeno: C, 57,67; H, 4,18; N, 3,15; S, 7,30.

21.12.01

Příklad 55

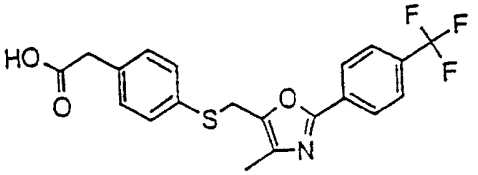
Methyl-2-{4-[({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-oxazol-5-yl}--methyl)sulfanyl]fenyl}acetát



Roztok meziproduktu 23 (200 mg, 0,8 mmol) v suchém MeOH (2 ml) a 0,5N NaOMe v MeOH (1,6 ml, 0,8 mmol) byl zahříván při 70 °C 3 hod. Potom byl přidán meziprodukt 5 (184 mg, 0,63 mmol) a reakční směs byla míchána při 70 °C ještě hodinu. Po odpaření rozpouštědla byl zbytek čištěn bleskovou chromatografií na koloně (hexan : EtOAc, 4 : 1) za získání sloučeniny uvedené v názvu (10 %) jako žluté pevné látky.

Příklad 56

Kyselina 2-{4-[({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-oxazol-5-yl}--methyl)sulfanyl]fenyl}octová



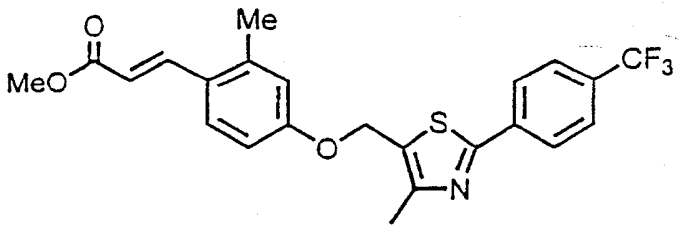
Sloučenina získaná v příkladu 55 byla hydrolyzována podle popisu v obecném postupu 3 za získání sloučeniny uvedené v názvu (92 %) jako bílé pevné látky: teplota tání 135 - 136 °C.

Analýza: Vypočteno pro: $C_{20}H_{16}NO_3F_3S$ 0,50 HCl: C, 56,44; H, 3,91; N, 3,29. Nalezeno: C, 56,14; H, 3,85; N, 3,10.

21.12.01

Příklad 57

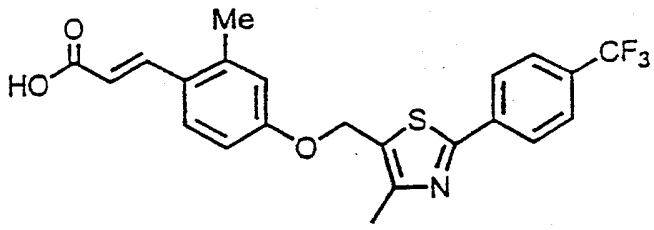
Methyl-(E)-3-[2-methyl-4-({4-methyl-2-[4-trifluormethyl)fenyl]-1,3--thiazol-5-yl}methoxy)fenyl]-2-propenoát



Meziprodukt 2 a meziprodukt 14 byly ponechány reagovat podle popisu v obecném postupu 2 za získání sloučeniny uvedené v názvu (100 %) jako hnědé pevné látky.

Příklad 58

Kyselina (E)-3-[2-methyl-4-({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3--thiazol-5-yl}methoxy)fenyl]-2-propenová



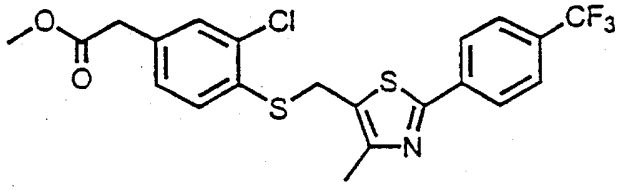
Sloučenina z příkladu 57 byla hydrolyzována podle popisu v obecném postupu 3. Surový materiál krystalizoval ze směsi EtOAc : hexan za získání sloučeniny uvedené v názvu (25 %) jako bílé pevné látky: teplota tání 200 - 203 °C.

Analýza: Vypočteno pro: $C_{22}H_{18}NO_3F_3S$: C, 60,96; H, 4,19; N, 3,23. Nalezeno: C, 60,74; H, 4,23; N, 3,20.

21.12.01

Příklad 59

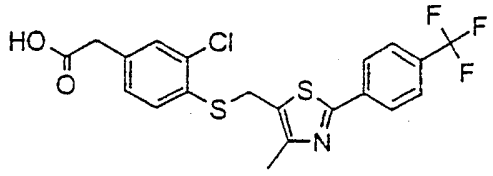
Methyl-2-{3-chlor-4-[({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-thiazol-5--yl}methyl)sulfanyl]fenyl}acetát



Roztok meziproduktu 18 (200 mg, 0,8 mmol) v suchém MeOH (2 ml) a 0,5N NaOMe v MeOH (1,6 ml, 0,8 mmol) byl zahříván při 70 °C 3 hod. Potom byl přidán meziprodukt 2 (184 mg, 0,63 mmol) a reakční směs byla míchána při 70 °C ještě hodinu. Po odpaření rozpouštědla byl zbytek čištěn bleskovou chromatografií na koloně (hexan : EtOAc, 9 : 1) za získání v názvu uvedené sloučeniny (54 %) jako žluté pevné látky.

Příklad 60

Kyselina 2-{3-chlor-4-[({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-thiazol--5-yl}methyl)sulfanyl]fenyl}octová

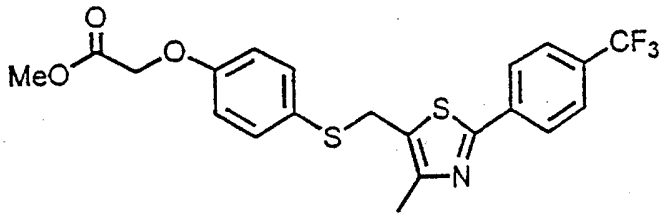


Sloučenina získaná v příkladu 59 byla hydrolyzována podle popisu v obecném postupu. Surový materiál krystalizoval ze směsi aceton : hexan za získání sloučeniny uvedené v názvu (96 %) jako bílé pevné látky.

Analýza: Vypočteno pro: $C_{20}H_{15}NO_2F_3S_2Cl$: C, 52,46; H, 3,30; N, 3,06; Cl, 7,74; S, 14,01. Nalezeno: C, 52,44; H, 3,35; N, 3,01; Cl, 7,83; S, 13,88.

Příklad 61

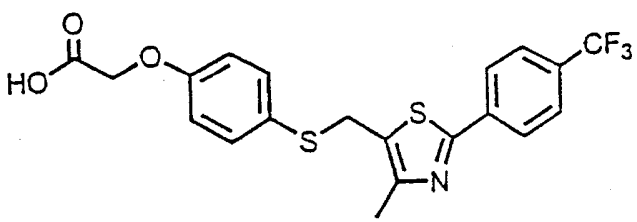
Methyl-2-{4-[({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-thiazol-5-yl}--methyl)sulfanyl]fenoxy}acetát



Roztok meziproduktu 19 (200 mg, 0,8 mmol) v suchém MeOH (2 ml) a 0,5N NaOMe v MeOH (1,6 ml, 0,8 mmol) byl zahříván při 70 °C 3 hod. Potom byl přidán meziprodukt 2 (184 mg, 0,63 mmol) a reakční směs byla míchána při 70 °C ještě hodinu. Po odpaření rozpouštědla byl zbytek čištěn bleskovou chromatografií na koloně (hexan : EtOAc, 4 : 1) za získání sloučeniny uvedené v názvu (15 %) jako žluté pevné látky.

Příklad 62

Kyselina 2-{4-[({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-thiazol-5-yl}--methyl)sulfanyl]fenoxy}octová



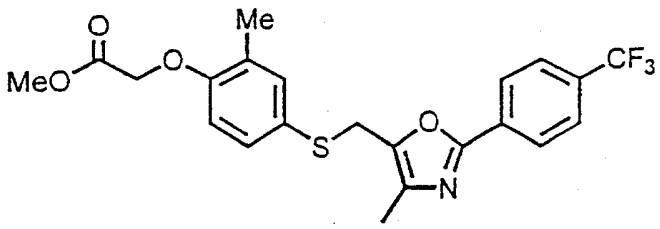
Sloučenina získaná v příkladu 61 byla hydrolyzována podle popisu v obecném postupu 3. Surový materiál krystalizoval ze směsi

aceton : hexan za získání sloučeniny uvedené v názvu (50 %) jako žluté pevné látky. Teplota tání 190 °C.

Analýza: Vypočteno pro: $C_{20}H_{16}NO_3F_3S_2$: C, 54,66; H, 3,67; N, 3,19; S, 14,59. Nalezeno: C, 54,45; H, 3,71; N, 3,02; S, 14,83.

Příklad 63

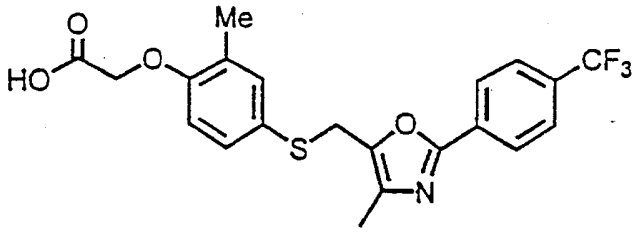
Methyl2-{2-methyl-4-[({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-oxazol-5--yl}methyl)sulfanyl]fenoxy}acetát



Meziprodukt 5 a meziprodukt 25 byly ponechány reagovat podle popisu v obecném postupu 2, za získání sloučeniny uvedené v názvu (85 %) jako hnědé pevné látky.

Příklad 64

Kyselina 2-{2-methyl-4-[({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3--oxazol-5-yl}methyl)sulfanyl]fenoxy}octová

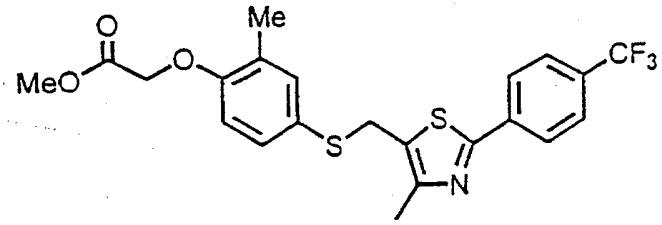


Sloučenina získaná v příkladu 63 byla hydrolyzována podle popisu v obecném postupu 3. Surový materiál krystalizoval ze směsi MeOH : voda, za získání sloučeniny uvedené v názvu (67 %), jako bílé pevné látky: teplota tání 156 - 157 °C

Analýza: Vypočteno pro: $C_{21}H_{18}NO_4F_3S$: C, 57,66; H, 4,15; N, 3,20; S, 7,33. Nalezeno: C, 57,47; H, 4,14; N, 3,13; S, 7,26.

Příklad 65

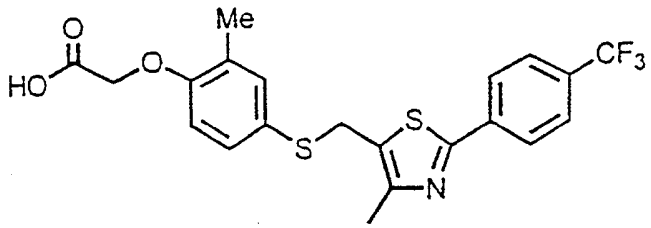
Methyl-2-{2-methyl-4-[({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-thiazol--5-yl}methyl)sulfanyl]fenoxy}acetát



Meziprodukt 2 a meziprodukt 25 byly ponechány reagovat podle popisu v obecném postupu 2 za získání sloučeniny uvedené v názvu (87 %) jako hnědé pevné látky.

Příklad 66

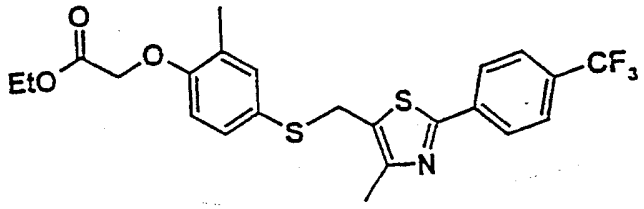
Kyselina 2-{2-methyl-4-[({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3--thiazol-5-yl}methyl)sulfanyl]fenoxy}octová



Sloučenina získaná v příkladu 65 byla hydrolyzována podle popisu v obecném postupu 3. Surový materiál krystalizoval ze směsi MeOH : voda, za získání sloučeniny uvedené v názvu (60 %) jako žluté pevné látky: teplota tání 139 - 141 °C.

Analýza: Vypočteno pro: $C_{21}H_{18}NO_3F_3S_2$: C, 55,62; H, 4,00; N, 3,09; S, 14,14. Nalezeno: C, 55,52; H, 4,11; N, 3,13; S, 14,29.

Alternativní způsob přípravy sloučeniny z příkladu 66:



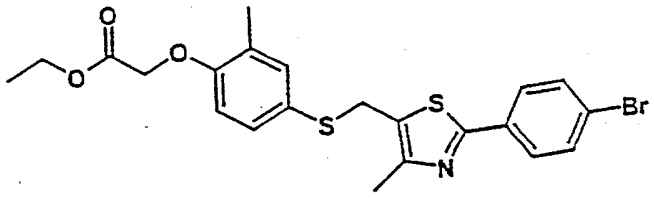
Příklad 67

Kyselina 2-{2-methyl-4-[({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3--thiazol-5-yl}methyl)sulfanyl]fenoxy}octová

Meziprodukt 54 (4,68 g, 16 mM) byl vařen pod zpětným chladičem s 9,6 g práškového cínu v ethanolu (20 ml) a směsi dioxan/HCl (20 ml). Po 3 hod byla reakční směs vlita do ledu a CH_2Cl_2 (200 ml) a zfiltrována. Fáze byly odděleny a vodná vrstvy byla extrahována 2 x 50 ml CH_2Cl_2. Spojené organické vrstvy byly sušeny ($MgSO_4$), zfiltrovány a odpařeny za získání 3,5 g (97 %). Tento materiál snadno tvoří disulfidy a proto byl ihned použit. Byl rozpuštěn v acetonitrilu (50 ml) s meziproduktem 2 (4,0 g, 14,0 mM) a Cs_2CO_3 (10,1 g, 31,0 mM) a míchán 1 hod, potom zředěn etherem (200 ml) a vodou (200 ml). Fáze byly odděleny a organická fáze byla promyta 2 x NaOH 0,1N (50 ml), sušena ($MgSO_4$), zfiltrována a odpařena, za získání surového produktu (6,57 g,) který byl rozmíchán na kaši ve směsi hexan : ether (1 : 1) a zfiltrován za získání v názvu uvedené sloučeniny (5,0 g, 74 %). Tento materiál mohl být hydrolyzován jak bylo popsáno výše (za získání sloučeniny z příkladu 66).

Příklad 68

Ethyl-2-{2-methyl-4-[({4-methyl-2-[4-bromfenyl]-1,3-thiazol-5-yl}--methyl)sulfanyl]fenoxy}acetát

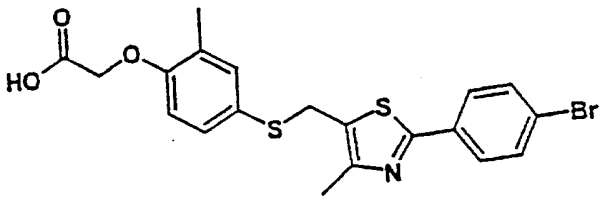


Meziprodukt 47 a meziprodukt 54 byly ponechány reagovat podle popisu pro příklad 67. Surový materiál byl čištěn chromatografií s mobilní fází cyklohexan/EtOAc (85 : 15), za získání sloučeniny uvedené v názvu (61 %) jako čirého oleje.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,45 (t, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 4,30 (s, 2H), 4,45 (q, 2H), 4,80 (s, 2H), 6,75 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,95 (d, 2H).

Příklad 69

Kyselina 2-{2-methyl-4-[({4-methyl-2-[4-bromfenyl]-1,3-thiazol-5-yl}--methyl)sulfanyl]fenoxy}octová

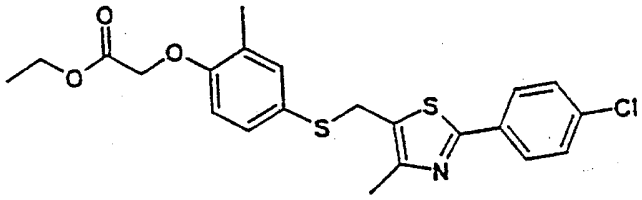


Sloučenina získaná v příkladu 68 byla hydrolyzována podle popisu v obecném postupu 3. Surový materiál byl čištěn chromatografií s mobilní fází CH_2Cl_2/MeOH (85 : 15) za získání sloučeniny uvedené v názvu (59 %) jako bílé pevné látky: teplota tání >250 °C.

MS m/z 465 (M+1)

Příklad 70

Ethyl-2-{2-methyl-4-[({4-methyl-2-[4-chlorfenyl]-1,3-thiazol-5-yl}--methyl)sulfanyl]fenoxy}acetát



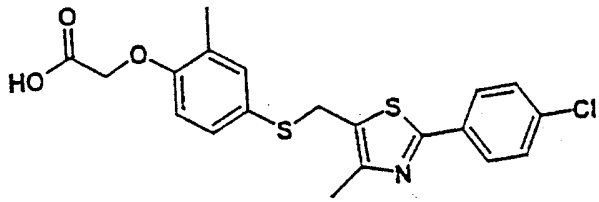
Meziprodukt 48 a meziprodukt 54 byly ponechány reagovat podle popisu pro příklad 67. Surový materiál byl čištěn chromatografií s mobilní fází petrolether/EtOAc (90 : 10) za získání sloučeniny uvedené v názvu (53 %) jako čirého oleje, který stáním ztuhnul.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,15 (t, 3H), 2,00 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 4,05 (q, 2H), 4,45 (s, 2H), 6,45 (d, 1H), 6,95 (dd, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,65 (d, 2H).

MS m/z 447

Příklad 71

Kyselina 2-{2-methyl-4-[({4-methyl-2-[4-chlorfenyl]-1,3-thiazol-5-yl}--methyl)sulfanyl]fenoxy}octová



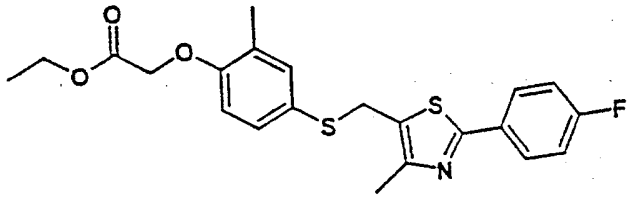
Sloučenina získaná v příkladu 70 byla hydrolyzována podle popisu v obecném postupu 3. Surový materiál krystalizoval

z acetonitrilu za získání sloučeniny uvedené v názvu (73 %) jako bledě žluté pevné látky: teplota tání 109 °C.

MS m/z 420

Příklad 72

Ethyl-2-{2-methyl-4-[({4-methyl-2-[4-fluorfenyl]-1,3-thiazol-5-yl}-methyl)sulfanyl]fenoxy}acetát



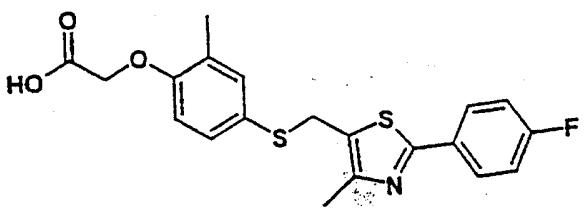
Meziprodukt 49 a meziprodukt 54 byly ponechány reagovat podle popisu pro příklad 67. Surový materiál byl čištěn chromatografií s mobilní fází CH_2Cl_2 (100 %) za získání sloučeniny uvedené v názvu (72 %) jako čirého oleje, který stáním ztuhnul.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 1,45 (t, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 4,25 (s, 2H), 4,35 (q, 2H), 4,80 (s, 2H), 6,75 (d, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,40 (d, 1H), 8,05 (m, 2H).

MS m/z 431

Příklad 73

Kyselina 2-{2-methyl-4-[({4-methyl-2-[4-fluorfenyl]-1,3-thiazol-5-yl}-methyl)sulfanyl]fenoxy}octová



21.12.01

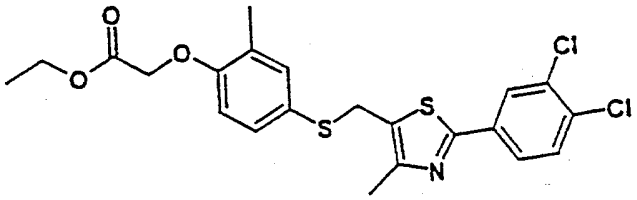
Sloučenina získaná v příkladu 72 byla hydrolyzována podle popisu v obecném postupu 3 za získání sloučeniny uvedené v názvu (73 %) jako žluté pěny: teplota tání 45 - 46 °C.

Analýza: Vypočteno pro: $C_{20}H_{18}FNO_3S_2$: C, 59,53; H, 4,50; N, 3,47; S, 15,89. Nalezeno: C, 59,67; H, 5,11; N, 3,38; S, 15,96.

MS m/z 404 (M+1)

Příklad 74

Ethyl-2-{2-methyl-4-[({4-methyl-2-[3,4-dichlorfenyl]-1,3-thiazol-5-yl}--methyl)sulfanyl]fenoxy}acetát

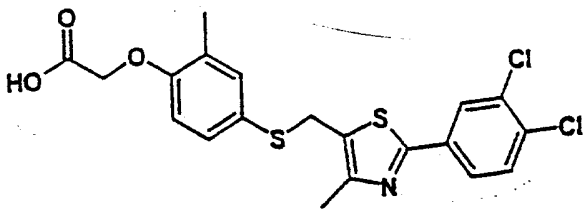


Meziprodukt 50 a meziprodukt 54 byly ponechány reagovat podle popisu pro příklad 67. Surový materiál byl čištěn chromatografií s mobilní fází CH_2Cl_2 (100 %) za získání sloučeniny uvedené v názvu (49 %) jako čirého oleje, který stáním ztuhnul.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,25 (t, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 4,05 (s, 2H), 4,15 (q, 2H), 4,55 (s, 2H), 6,50 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,90 (d, 1H).

Příklad 75

Kyselina 2-{2-methyl-4-[({4-methyl-2-[3,4-dichlorfenyl]-1,3-thiazol-5-yl}--methyl)sulfanyl]fenoxy}octová

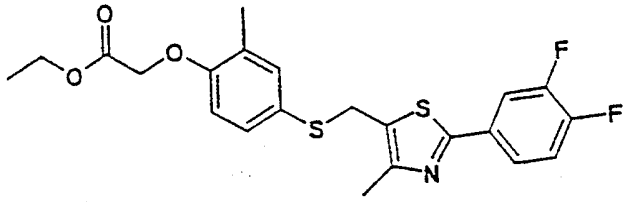


Sloučenina získaná v příkladu 74 byla hydrolyzována podle popisu v obecném postupu 3. Surový materiál byl vysrážen z etheru za získání sloučeniny uvedené v názvu (75 %) jako bílé pevné látky: teplota tání 143 °C.

Analýza: Vypočteno pro: $C_{20}H_{17}Cl_2NO_3S_2.0,2H_2O$: C, 52,03; H, 3,75; N, 3,03; S, 13,89. Nalezeno: C, 52,00; H, 3,321; N, 2,96; S, 12,76.

Příklad 76

Ethyl-2-{2-methyl-4-[({4-methyl-2-[3,4-difluorfenyl]-1,3-thiazol-5-yl}--methyl)sulfanyl]fenoxy}acetát



Meziprodukt 51 a meziprodukt 54 byly ponechány reagovat podle popisu pro příklad 67. Surový materiál byl čištěn chromatografií s mobilní fází heptan/EtOAc (8/2) za získání sloučeniny uvedené v názvu (79 %) jako žluté pevné látky.

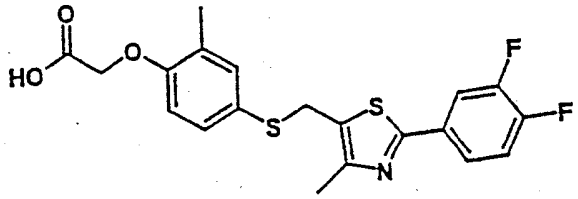
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,05 (t, 3H), 1,95 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 4,05 (q, 2H), 4,40 (s, 2H), 6,40 (d, 1H), 6,85 - 7,05 (m, 3H), 7,35 (m, 1H), 7,55 (m, 1H).

MS m/z 449

21.12.01

Příklad 77

Kyselina 2-{2-methyl-4-[({4-methyl-2-[3,4-difluorfenyl]-1,3-thiazol-5-yl}-methyl)sulfanyl]fenoxy}octová

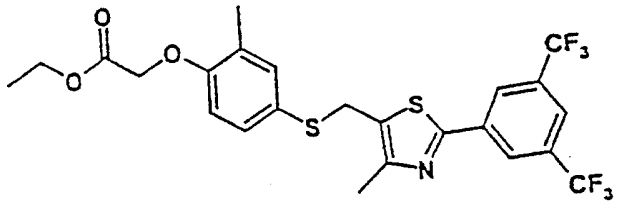


Sloučenina získaná v příkladu 76 byla hydrolyzována podle popisu v obecném postupu 3. Surový materiál krystalizoval z acetonitrilu za získání sloučeniny uvedené v názvu (77 %) jako bledě žluté pevné látky: teplota tání 119 °C.

MS m/z 422 (M+1)

Příklad 78

Ethyl-2-{2-methyl-4-[({4-methyl-2-[3,5-bis(trifluormethyl)fenyl]-1,3-thiazol-5-yl}methyl)sulfanyl]fenoxy}acetát



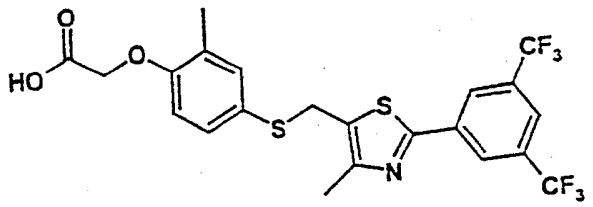
Meziprodukt 52 a meziprodukt 54 byly ponechány reagovat podle popisu pro příklad 67. Surový materiál byl čištěn chromatografií s mobilní fází cyklohexan/EtOAc (8/2) za získání sloučeniny uvedené v názvu (70 %) jako čirého oleje, který stáním ztuhnul.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,20 (t, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 4,05 (s, 2H), 4,15 (q, 2H), 4,55 (s, 2H), 6,50 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,20 (s, 2H).

21.12.01

Příklad 79

Kyselina 2-{2-methyl-4-[({4-methyl-2-[3,5-bis(trifluormethyl)fenyl]-1,3--thiazol-5-yl}methyl)sulfanyl]fenoxy}octová

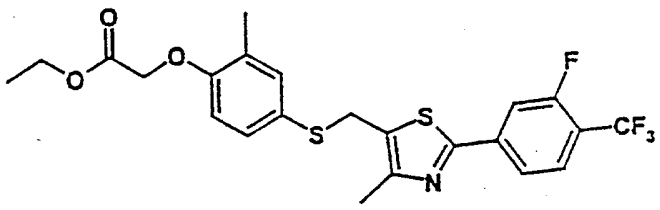


Sloučenina získaná v příkladu 78 byla hydrolyzována podle popisu v obecném postupu 3. Surový materiál byl vysrážen z etheru za získání sloučeniny uvedené v názvu (89 %) jako bílé pevné látky: teplota tání 178 °C.

Analýza: Vypočteno pro: $C_{22}H_{17}F_6NO_3S_2$: C, 50,67; H, 3,29; N, 2,69; S, 12,30. Nalezeno: C, 50,88; H, 3,68; N, 2,64; S, 10,40.

Příklad 80

Ethyl-2-{2-methyl-4-[({4-methyl-2-[3-fluor-4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3--thiazol-5-yl}methyl)sulfanyl]fenoxy}acetát



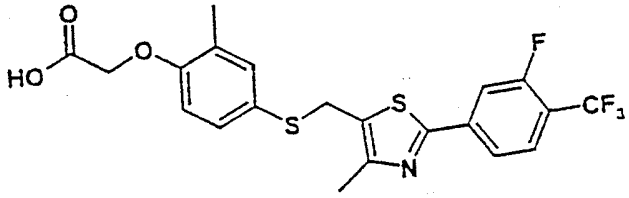
Meziprodukt 53 a meziprodukt 54 byly ponechány reagovat podle popisu pro příklad 67. Surový materiál byl čištěn chromatografií s mobilní fází CH_2Cl_2 (100 %) za získání sloučeniny uvedené v názvu (50 %) jako čirého oleje, který stáním ztuhnul.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,20 (t, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 4,05 (s, 2H), 4,15 (q, 2H), 4,55 (s, 2H), 6,55 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,65 (m, 2H).

MS m/z 500 (M+1)

Příklad 81

Kyselina 2-{2-methyl-4-[({4-methyl-2-[3-fluor-4-(trifluormethyl)fenyl]--1,3-thiazol-5-yl}methyl)sulfanyl]fenoxy}octová



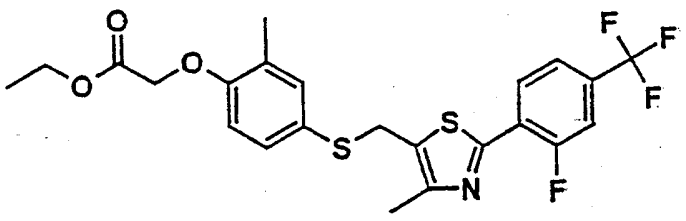
Sloučenina získaná v příkladu 80 byla hydrolyzována podle popisu v obecném postupu 3. Surový materiál byl vysrážen z etheru za získání sloučeniny uvedené v názvu (81 %) jako žluté pěny: teplota tání <50 °C.

Analýza: Vypočteno pro: $C_{21}H_{17}F_4NO_3S_2$: C, 53,50; H, 3,63; N, 2,97; S, 13,60. Nalezeno: C 53,86; H, 3,63; N, 2,87; S, 13,82.

MS m/z 472 (M+1)

Příklad 82

Ethyl-{4-[({2-[2-fluor-4-(trifluormethyl)fenyl]-4-methyl-1,3-thiazol-5-yl}--methyl)sulfanyl]-2-methylfenoxy}acetát

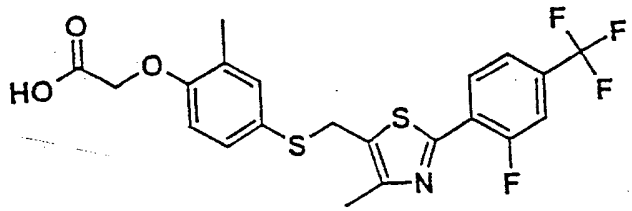


Meziprodukt 58 byl ponechán reagovat s meziproduktem 25, jak je popsáno v obecném postupu 2, za získání v názvu uvedené sloučeniny jako žlutého oleje (100 %).

MS m/z 499 (M+1)

Příklad 83

Kyselina {4-[({2-[2-fluor-4-(trifluormethyl)fenyl]-4-methyl-1,3-thiazol-5-yl}methyl)sulfanyl]-2-methylfenoxy}octová



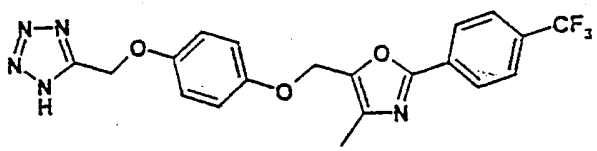
Sloučenina z příkladu 82 byla ponechána reagovat jak je popsáno v obecném postupu 3, za získání v názvu uvedené sloučeniny jako bílé pevné látky (9 %).

MS m/z 471 (M+1)

^{1}H NMR (CD_3OD) δ = 2,19 (s, CH_3), 2,22 (s, CH_3), 4,24 (s, CH_2), 4,70 (s, CH_2), 6,75 (d, 1Harom) 7,21 (m, 2Harom), 7,65 (m, 2Harom), 8,35 (t, 1Harom)

Příklad 84

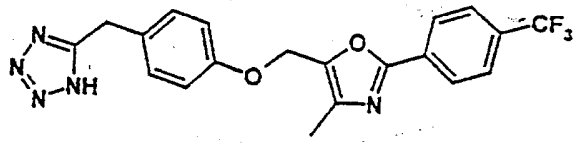
5-[4-({4-Methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-oxazol-5-yl}-methoxy)-fenoxymethyl]-2H-tetrazol



Meziprodukt 62 byl ponechán reagovat s dibutylcínoxidem a trimethylsilylazidem podle popisu v obecném postupu za získání sloučeniny uvedené v názvu (40,6 %) jako bílé pevné látky: teplota tání 156 °C.

Příklad 85

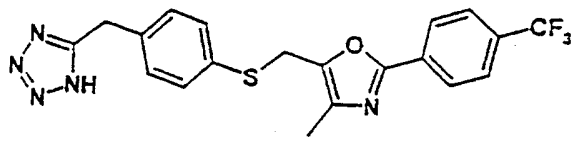
5-[4-({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-oxazol-5-yl}methoxy)--benzyl]-2H-tetrazol



Meziprodukt 63 byl ponechán reagovat s dibutylcínoxidem a trimethylsilylazidem podle popisu v obecném postupu za získání sloučeniny uvedené v názvu (73 %) jako bílé pevné látky: teplota tání 208 °C.

Příklad 86

5-[4-(4-Methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-oxazol-5-yl}sulfanyl)--benzyl]-2H-tetrazol

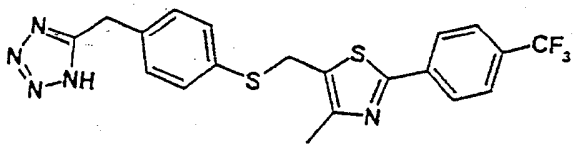


Meziprodukt 61 byl ponechán reagovat s dibutylcínoxidem a trimethylsilylazidem podle popisu v obecném postupu #7 za získání sloučeniny uvedené v názvu (87 %) jako bílé pevné látky: teplota tání 214 °C.

21.12.01

Příklad 87

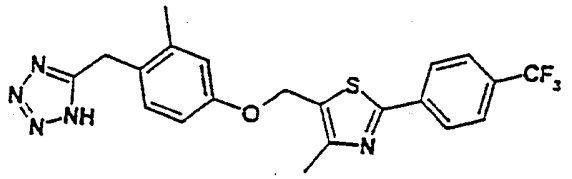
5-[4-({4-Methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-thiazol-5-yl}sulfanyl)--benzyl]-2H-tetrazol



Meziprodukt 64 byl ponechán reagovat s dibutylcínoxidem a trimethylsilylazidem podle popisu v obecném postupu #7 za získání sloučeniny uvedené v názvu (80 %) jako bílé pevné látky: teplota tání 177 °C.

Příklad 88

5-[2-Methyl-4-({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-thiazol-5-yl}--methoxy)benzyl]-2H-tetrazol

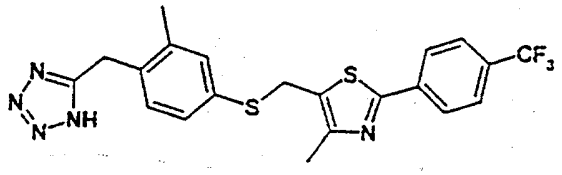


Meziprodukt 65 byl ponechán reagovat s dibutylcínoxidem a trimethylsilylazidem podle popisu v obecném postupu #7 za získání sloučeniny uvedené v názvu (44 %) jako bílé pevné látky: teplota tání 165 °C.

21.12.01

Příklad 89

5-[2-Methyl-4-({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-thiazol-5-yl}--sulfanyl)benzyl]-2H-tetrazol



Meziprodukt 62 byl ponechán reagovat s dibutylcínoxidem a trimethylsilylazidem podle popisu v obecném postupu #7 za získání sloučeniny uvedené v názvu (5 %) jako bílé pevné látky: teplota tání 248 °C.

Test vazby

Sloučeniny byly testovány na svou schopnost vázat se na hPPARγ, hPPARα nebo PPARδ testem „Scintillation Proximity Assay" (SPA). Vazebná doména ligandu PPAR (LBD) byla exprimována v *E. coli* jako fúzní proteiny označené sekvencí polyHis a vyčištěna. LBD byla potom označena biotinem a imobilizována na kuličkách scintillation proximity modifikovaných streptavidinem. Kuličky byly potom inkubovány s konstantním množstvím příslušného radioligandu (^{3}H-BRL 49653 pro PPARγ, kyselina 2-(4-(2-(2,3-ditritio-1-heptyl-3--(2,4-difluorfenyl)ureido)ethyl)fenoxy)-2-methylbutanová) (popsaná ve WO/008002) pro hPPARα a pro GW 2433 (viz Brown, P. J. a další, *Chem. Biol.* 1997, 4, 909 - 918, kde je popsána struktura a syntéza tohoto ligandu) pro PPARδ) a proměnnými koncentracemi testované sloučeniny, a po ekvilibraci byla radioaktivita navázaná na kuličky měřena scintilačním čítačem. Od každého údaje bylo odečteno množství nespecifické vazby zjištěné v kontrolních jamkách obsahujících 50 μM odpovídajícího neznačeného ligandu. Pro každou

testovanou sloučeninu byly zkonstruovány grafy závislosti CPM navázaného radioligandu na koncentraci ligandu a zdánlivé hodnoty K_i byly odhadnuty z proložení nelineární metodou nejmenších čtverců údajů za předpokladu jednoduché kompetitivní vazby. Podrobnosti tohoto testu byly uvedeny na jiném místě (viz Blanchard, S. G. a další, Development of a Scintillation Proximity Assay for Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma Ligand Binding Domain, *Anal. Biochem.* 1998, 257, 112 - 119).

Zdánlivé hodnoty pK_i byly >6,5 pro všechny kyseliny z příkladů popsaných výše (pK_i = -log koncentrace testované sloučeniny nezbytné pro dosažení zdánlivé hodnoty K_i podle rovnice:

$K_i = IC_{50}/1 + [L]/K_d$, kde IC_{50} = koncentrace testované sloučeniny nutné pro inhibici 50 % specifické vazby radioligandu, [L] je koncentrace použitého radioligandu a K_d je disociační konstanta radioligandu na receptoru). Esterové prekurzory karboxylových kyselin (např. příklad 61) měly hodnoty pK_i menší než 6,5, ale tyto testy byly často aktivní při testu transientní transfekce popsaném níže, pravděpodobně v důsledku hydrolýzy na aktivní kyseliny za podmínek testu.

Test transfekce

Sloučeniny byly systematicky prozkoumávány z hlediska jejich funkční účinnosti v testech transientní transfekce v buňkách CV-1 zaměřených na zjištění jejich schopnosti aktivovat subtypy PPAR (transaktivační test). Předem vytvořený systém chimérního receptoru byl použit pro získání možnosti porovnání relativní transkripční aktivity subtypů receptoru na stejném cílovém genu a pro prevenci pro zabránění komplikacím při interpretaci výsledků, ke kterým by došlo aktivací endogenního receptoru (viz například Lehmann, J. M.; Moore, L. B.; Simth-Oliver, T. A.; Wilkison, W. O.; Willson, T. M.; Kliewer, S. A., An antidiabetic thiazolidinedione is high affinity ligand for

peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPARγ), *J. Biol. Chem.*, 1995, 270, 12953 - 6). Každá z vazebných domén ligandů pro myší a lidské PPARα, PPARγ a PPARδ byla fúzována s vazebnou doménou DNA kvasinkového transkripčního faktoru GAL4. Buňky CV-1 byly transientně transfekovány expresními vektory za získání odpovídající chimérní molekuly PPAR spolu s reporterovým konstruktem obsahujícím pět kopií vazebného místa GAL4 DNA, což zvýšilo expresi sekrenované placentární alkalické fosfatázy (SPAP) a β-galaktosidázy. Po 16 hod bylo médium zaměněno za médium DME doplněné 10% odtučněným fetálním telecím sérem a testovanou sloučeninou v příslušné koncentraci. Po dalších 24 hodinách byly připraveny extrakty buněk, které byly testovány na aktivitu β-galaktosidázy a alkalické fosfatázy. Aktivita alkalické fosfatázy byla korigována na účinnost transfekce s použitím aktivity β-galaktosidázy jako vnitřního standardu (viz například Kliewer, S. A, a další, *Cell* 83, 813 - 819 (1995)). Jako pozitivní kontrola v testu hPPARγ byl použit rosiglitazon (BRL 49653). Pozitivní kontrola v testech hPPARα a hPPARδ byla kyselina 2-[4-(2-(3-(4-fluorfenyl)-1-heptylureido)ethyl)fenoxy]-2-methyl--propionová, která byla připravena podle popisu v Brown, Peter J., a další, *Synthesis,* vydání 7, 778 - 782 (1997), nebo patentové přihlášce WO 9736579.

Všechny sloučeniny z příkladů uvedených výše ukázaly alespoň 50% aktivaci hPPARδ vzhledem k pozitivní kontrole při koncentracích 10^{-7} M nebo nižších. Většina ze sloučenin z výše uvedených příkladů měla alespoň desetinásobnou selektivitu pro hPPARδ vzhledem k hPPARα a hPPARγ.

Hodnocení in vivo

Experimenty in vivo byly prováděny na myších db/db stáří přibližně 60 dnů. Zvířata byla náhodně rozdělena do skupin, které

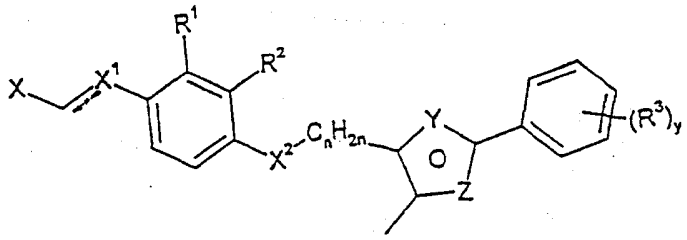
dostávaly vehikulum nebo sloučeninu (n /skupina), přičemž podávání bylo prováděno ústní sondou 7 dnů při objemu 5 ml/kg, dvakrát za den. Po sedmi dnech podávání byla zvířata anestetizována plynným isofluoranem a srdeční punkcí byly odebrány vzorky krve pro analýzu koncentrací glukózy, triglyceridů, celkového HDL cholesterolu a neesterifikovaných volných mastných kyselin v séru.

Sloučenina z příkladu 66 byla testována na modelu opice rhesus. U studie se zvyšováním dávky po dobu šesti měsíců u obézních opic rhesus stoupaly koncentrace HDLc s každou dávkou (0,1, 0,3, 1 a 3 mg/kg dvakrát denně po dobu 28 dnů). Koncentrace HDLc se zvyšovaly u každé opice při dávce 3 mg/kg o více než 40 %. Analýza NMR směsi lipoproteinových částic ukázala posun ve složení LDLc směrem k menšímu množství větších částic LDLc. Koncentrace TG v séru se snížily u všech opic o více než 30 %. Koncentrace inzulinu při hladovění se snížily u všech opic o více než 20 %. Koncentrace fibrinogenu se snížily o 10 až 20 %, přičemž maximum účinnosti bylo pozorováno při dávkách 0,3 a 1 mg/kg.

Zastupuje:

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučenina vzorce (I) a její farmaceuticky přijatelné soli a solváty



(I)

kde

X znamená skupinu COOH nebo její hydrolyzovatelný ester nebo tetrazolovou skupinu;

X^1 znamená NH, NCH_3, O, S, vazbu - tj. není přítomna, CH_2 nebo CH, kde tečkovaná čára označuje, že pokud X^1 je CH, znázorněná vazba je dvojná vazba;

X^2 znamená O nebo S;

R^1 a R^2 nezávisle znamenají H, CH_3, OCH_3 nebo halogen;

n je 1 nebo 2;

jedna ze skupin Y a Z je N a druhá je S nebo O;

y je 1 nebo 2;

každá ze skupin R^3 nezávisle znamená CF_3 nebo halogen.

2. Sloučenina vzorce (I), která je agonistou hPPARδ.

3. Sloučenina podle nároku 2, která je selektivním agonistou hPPARδ.

21.12.01

4. Sloučenina podle některého z nároků 1, 2 nebo 3, kde X je COOH.

5. Sloučenina podle některého z nároků 1, 2, 3 nebo 4, kde X^1 znamená O, S, nebo není přítomna.

6. Sloučenina podle nároku 4, kde X^1 znamená O.

7. Sloučenina podle některého z nároků 1 až 5, kde X^2 znamená S.

8. Sloučenina podle některého z nároků 1 až 6, kde R^1 znamená CH_3.

9. Sloučenina podle některého z nároků 1 až 8, kde R^2 znamená atom vodíku.

10. Sloučenina podle některého z nároků 1 až 9, kde Z znamená atom dusíku.

11. Sloučenina podle některého z nároků 1 až 10, kde Y znamená atom síry.

12. Sloučenina podle některého z nároků 1 až 11, kde n znamená 1.

13. Sloučenina podle nároku 1, kde Y znamená 2.

14. Sloučenina podle nároku 13, kde jeden ze substituentů R^3 je atom halogenu.

15. Sloučenina podle nároku 14, kde jeden ze substituentů R^3 je atom halogenu a druhý je skupina CF_3.

16. Sloučenina podle nároku 1, kde y znamená 1.

17. Sloučenina podle nároku 16, kde substituent R^3 je v poloze para.

18. Sloučenina podle nároku 17, kde R^3 je CF_3.

19. Sloučenina zvolená ze skupiny:

kyselina 2-[2-methyl-4-({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3--oxazol-5-yl}methoxy)fenoxy]octová;

kyselina 3-[2-methyl-4-({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3--thiazol-5-yl}methoxy)fenyl]propanová;

kyselina 3-[2-methyl-4-({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3--oxazol-5-yl}methoxy)fenyl]propanová;

kyselina 2-{4-[({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-oxazol-5--yl}-methyl)sulfanyl]fenyl}octová;

kyselina 2-[2-methyl-4-({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3--thiazol-5-yl}methoxy)fenoxy]octová;

kyselina 3-[4-({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-thiazol-5--yl}-methoxy)fenyl]propanová;

kyselina (E)-3-[2-methyl-4-({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]--1,3-oxazol-5-yl}methoxy)fenyl]-2-propenová;

methyl-3-[4-({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-thiazol-5--yl}-methoxy)fenyl]propanoát

kyselina 2-{4-[({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-thiazol-5--yl}-methyl)sulfanyl]fenyl}octová;

kyselina 2-({4-[({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-oxazol-5--yl}-methyl)sulfanyl]fenyl}sulfanyl)octová;

kyselina 2-[methyl-4-({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3--thiazol-5-yl}methoxy)anilino]octová;

kyselina 2-{3-chlor-4-[({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3--oxazol-5-yl}methyl)sulfanyl]fenyl}octová;

kyselina 2-[2-chlor-4-({4-methyl-2-[4-trifluormethyl)fenyl]-1,3--oxazol-5-yl}methoxy)fenoxy]octová;

kyselina 2-[3-chlor-4-({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3--thiazol-5-yl}methoxy)fenyl]octová;

kyselina 2-{4-[({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-oxazol-5--yl}-methyl)sulfanyl]fenoxy}octová;

kyselina (E)-3-[4-({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-oxazol--5-yl}-methoxy)fenyl]-2-propenová;

kyselina 2-[4-({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-oxazol-5--yl}-methoxy)fenoxy]octová;

kyselina 2-[3-fluor-4-({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3--thiazol-5-yl}methoxy)fenyl]octová;

methyl-2-[3-chlor-4-({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3--oxazol-5-yl}methoxy)fenyl]acetát;

21.12.01

kyselina 2-{2-methyl-4-[({4-methyl-2-[4-bromfenyl]-1,3-thiazol-5--yl}-methyl)sulfanyl]fenoxy}octová;

ethyl-2-{2-methyl-4[({4-methyl-2-[4-bromfenyl]-1,3-thiazol-5-yl}--methyl)sulfanyl]fenoxy}acetát;

kyselina 2-{2-methyl-4-[({4-methyl-2-[4-chlorfenyl]-1,3-thiazol-5--yl}-methyl)sulfanyl]fenoxy}octová;

ethyl-2-{2-methyl-4-[({4-methyl-2-[4-chlorfenyl]-1,3-thiazol-5-yl}--methyl)sulfanyl]fenoxy}acetát;

kyselina 2-{2-methyl-4-[({4-methyl-2-[4-fluorfenyl]-1,3-thiazol-5--yl}-methyl)sulfanyl]fenoxy}octová;

ethyl-2-{2-methyl-4-[({4-methyl-2-[4-fluorfenyl]-1,3-thiazol-5-yl}--methyl)sulfanyl]fenoxy}acetát;

kyselina 2-{2-methyl-4-[({4-methyl-2-[3,4-difluorfenyl]-1,3--thiazol-5-yl}-methyl)sulfanyl]fenoxy}octová;

ethyl-2-{2-methyl-4-[({4-methyl-2-[3,4-difluorfenyl]-1,3-thiazol-5--yl}-methyl)sulfanyl]fenoxy}acetát;

kyselina 2-{2-methyl-4-[({4-methyl-2-[3,4-dichlorfenyl]-1,3--thiazol-5-yl}-methyl)sulfanyl]fenoxy}octová;

ethyl-2-{2-methyl-4-[({4-methyl-2-[3,4-dichlorfenyl]-1,3-thiazol-5--yl}-methyl)sulfanyl]fenoxy}acetát;

kyselina 2-{2-methyl-4-[({4-methyl-2-[3,5-bis(trifluormethyl)--fenyl]-1,3-thiazol-5-yl}methyl)sulfanyl]fenoxy}octová;

ethyl-2-{2-methyl-4-[({4-methyl-2-[3,5-bis(trifluormethyl)fenyl]--1,3-thiazol-5-yl}methyl)sulfanyl]fenoxy}acetát;

ethyl-2-{2-methyl-4-[({4-methyl-2-[3-fluor-4-(trifulormethyl)fenyl]--1,3-thiazol-5-yl}methyl)sulfanyl]fenoxy}acetát.

20. Sloučenina zvolená ze skupiny:

kyselina 2-{2-methyl-4-[({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-thiazol-5-yl}methyl)sulfanyl]fenoxy}octová;

kyselina 2-{2-methyl-4-[({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-oxazol-5-yl}methyl)sulfanyl]fenoxy}octová;

methyl-2-{4-[({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-thiazol-5-yl}-methyl)sulfanyl]fenoxy}acetát;

kyselina 2-{4-[({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-thiazol-5-yl}-methyl)sulfanyl]fenoxy}octová;

kyselina (E)-3-[2-methyl-4-({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-thiazol-5-yl}methoxy)fenyl]-2-propenová;

kyselina 2-{3-chlor-4-[({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-thiazol-5-yl}methyl)sulfanyl]fenyl}octová;

kyselina 2-{2-methyl-4-[({4-methyl-2-[3-fluor-4-(trifluormethyl)-fenyl]-1,3-thiazol-5-yl}methyl)sulfanyl]fenoxy}octová;

21. Sloučenina, kterou je

kyselina 2-{2-methyl-4-[({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-thiazol-5-yl}methyl)sulfanyl]fenoxy}octová.

22. Farmaceutický prostředek, vyznačující se tím, že obsahuje sloučeninu podle některého z nároků 1 až 21.

23. Farmaceutický prostředek podle nároku 22, vyznačující se tím, že navíc obsahuje farmaceuticky přijatelné ředivo nebo nosič.

24. Sloučenina podle některého z nároků 1 až 21 pro použití v lékařství.

21.12.01

25. Použití sloučeniny podle některého z nároků 1 až 21 pro výrobu farmaceutického prostředku pro prevenci nebo léčení onemocnění nebo stavu podmíněného hPPARδ.

26. Použití podle nároku 25, kde onemocněním nebo stavem podmíněným hPPARδ je dyslipidemie, syndrom X, selhání srdce, hypercholesteremie, kardiovaskulární onemocnění, diabetes mellitus typu 2, diabetes typu 1, hyperlipidemie rezistentní na inzulin, obezita, anorexia bulimia a anorexia nervosa.

27. Způsob léčení onemocnění nebo stavu podmíněného hPPARδ, který zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle některého z nároků 1 až 21.

28. Způsob podle nároku 27, kde onemocněním nebo stavem podmíněným hPPARδ je dyslipidemie, syndrom X, selhání srdce, hypercholesteremie, kardiovaskulární onemocnění, diabetes mellitus typ 2, diabetes typ 1, hyperlipidemie rezistentní na inzulin, obezita, anorexia bulimia a anorexia nervosa.

29. Způsob snížení hladiny triglyceridů u pacienta, který zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství agonisty hPPARδ.

30. Použití agonisty hPPARδ pro výrobu farmaceutického prostředku pro snížení hladiny triglyceridů u pacienta v případě potřeby.

31.12.01

31. Použití podle nároku 30 nebo způsob podle nároku 29, kde agonistou hPPARδ je selektivní agonista.

32. Použití nebo způsob podle nároku 31, kde agonistou je sloučenina podle některého z nároků 1 až 21.

33. Způsob léčení diabetu typu 2, snížení rezistence na inzulin nebo snížení krevního tlaku u pacienta, který zahrnuje podávání terapeutického množství látky s agonistickým účinkem na hPPARδ.

34. Použití látky s agonistickým účinkem na hPPARδ pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení diabetu typu 2, snížení rezistence na inzulin nebo snížení krevního tlaku u pacienta v případě potřeby.

35. Použití podle nároku 34, nebo způsob podle nároku 33, kde agonistou hPPARδ je selektivní agonista.

36. Použití způsobu podle nároku 35, kde agonistou je sloučenina podle některého z nároků 1 až 21.

37. Způsob snížení hladin fibrinogenu u pacienta, který zahrnuje podávání terapeutického množství látky s agonistickým účinkem na hPPARδ.

31.12.01

38. Použití látky s agonistickým účinkem na hPPARδ pro výrobu farmaceutického prostředku pro snížení hladin fibrinogenu u pacienta v případě potřeby.

39. Použití podle nároku 38 nebo způsob podle nároku 37, kde agonistou hPPARδ je selektivní agonista.

40. Použití nebo způsob podle nároku 39, kde agonistou je sloučenina podle některého z nároků 1 až 21.

41. Způsob snížení koncentrace LDLc u pacienta, který zahrnuje podávání terapeutického množství látky s agonistickým účinkem na hPPARδ.

42. Použití látky s agonistickým účinkem na hPPARδ pro výrobu farmaceutického prostředku pro snížení koncentrace LDLc u pacienta v případě potřeby.

43. Použití podle nároku 42 nebo způsob podle nároku 41, kde agonistou hPPARδ je selektivní agonista.

44. Použití způsobu podle nároku 43, kde agonista je sloučenina podle některého z nároků 1 až 21.

45. Způsob posunu velikosti částic LDL od malých hustých částic LDL k částicím LDL s normální hustotou u pacienta, který zahrnuje podávání terapeutického množství látky s agonistickým účinkem na hPPARδ.

21.12.01

46. Použití látky s agonistickým účinkem na hPPARδ pro výrobu farmaceutického prostředku pro posun velikosti částic LDL od malých hustých částic LDL k částicím LDL s normální hustotou u pacienta v případě potřeby.

47. Použití podle nároku 46 nebo způsob podle nároku 45, kde agonista hPPARδ je selektivní agonista.

48. Použití nebo způsob podle nároku 47, kde agonista je sloučenina podle některého z nároků 1 až 21.

Zastupuje: