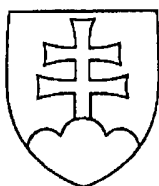


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**

ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

288236(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. (2015.01):

A61K 31/00
A61P 19/00
A61P 29/00
A61P 3/00
A61P 43/00
A61P 9/00
C07D 215/00
C07D 277/00
C07D 417/00

- (21) Číslo prihlášky: **1835-2002**
(22) Dátum podania prihlášky: **27. 6. 2001**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **60/214 810**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **28. 6. 2000**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **1. 4. 2003**
Vestník ÚPV SR č.: **4/2003**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **24. 11. 2014**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(67) Číslo pôvodnej prihlášky úžitkového vzoru v prípade odbočenia:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/US01/20756**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO02/00633**
(96) Číslo podania európskej patentovej prihlášky:

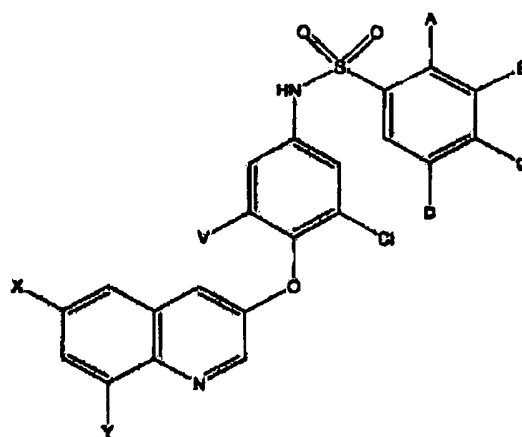
(73) Majiteľ: **AMGEN INC., Thousand Oaks, California, US;**
JAPAN TOBACCO, INC., Minato-ku, Tokyo, JP;

(72) Pôvodca: **McGee Lawrence R., Pacifica, CA, US;**
Houze Jonathan B., San Mateo, CA, US;
Rubenstein Steven M., Pacifica, CA, US;
Hagiwara Atsushi, Takatsuki, Osaka, JP;
Furukawa Noboru, Takatsuki, Osaka, JP;
Shinkai Hisashi, Takatsuki-shi, Osaka, JP;

(74) Zástupca: **PATENTSERVIS BRATISLAVA, a. s., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Chinolinylfenylsulfónamidová zlúčenina, jej použitie ako liečivo a farmaceutické prípravky obsahujúce túto zlúčeninu**

(57) Anotácia:
Opísaná je zlúčenina všeobecného vzorca (I) alebo jej farmaceuticky prijateľné soli alebo solváty, kde A je vybrané zo skupiny obsahujúcej Cl a CF₃, B je vybrané zo skupiny obsahujúcej H a Cl, D je vybrané zo skupiny obsahujúcej H a CH₃, V je vybrané zo skupiny obsahujúcej F a Cl, X je vybrané zo skupiny obsahujúcej H, CO₂H, CH₃ a CO₂CH₃, a Y je vybrané zo skupiny obsahujúcej H, CO₂H a CO₂CH₃, ktorá je vhodná na použitie na liečbu alebo prevenciu stavu alebo ochorenia sprostredkovaného PPARγ a/alebo prevenciu diabetu, obezity, hypercholesterolémie, reumatickej artritídy a aterosklerózy.



(I)

SK 288236 B6

Oblasť techniky

Tento vynález sa týka zlúčenín, ktoré modulujú PPAR γ receptor a sú užitočné pri diagnóze a liečbe cukrovky typu II (komplikácií vyplývajúcich z tohto ochorenia), hypercholesterolémie (a príbuzných ochorení spojených s abnormálne vysokými alebo nízkymi hladinami lipoproteínov a triglyceridov v plazme) a zápalových ochorení.

Doterajší stav techniky

Niektoré peroxizómové proliferátorom aktivované receptory (PPAR sú transduktorové proteíny patriace do nadrodiny steroidných/tyroidných/retinoidných receptorov. PPAR γ sú pôvodne identifikované ako osirelé receptory, bez známych ligandov, ale boli nazvané pre ich schopnosť sprostredkovať pleiotropné účinky mastných kyselín niektorých peroxizómových proliferátorov. Tieto receptory fungujú ako ligandmi regulované transkripčné faktory, ktoré riadia expresiu cielených génov naviazaním na ich zodpovedajúcu DNA sekvenciu ako heterodiméry s RXR. Cielené gény kódujú enzýmy, ktoré sú obsiahnuté pri metabolizme lipidov a diferenciácii adipocytov. Podľa tohto objavenie transkripčných faktorov zahrnutých v riadení metabolizmu lipidov umožnilo pochopenie regulácie energetickej homeostázy u stavovcov a ďalej stanovilo ciele vo vývoji terapeutických činidiel pre ochorenia, ako je obezita, cukrovka a dyslipidémia.

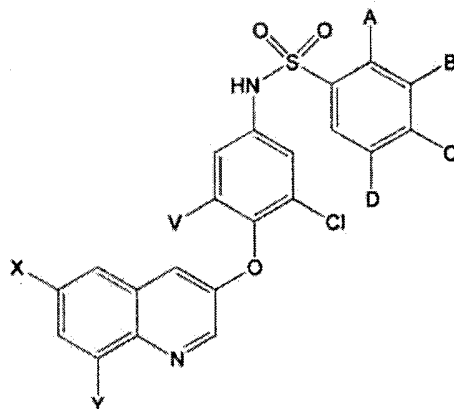
PPAR γ je jedným členom nadrodiny nukleových receptorov ligandmi aktivovaných transkripčných faktorov a dokázalo sa, že sú exprimované pri adipóze spôsobom špecifickým pre tkanivo. Ich expresia je vyvolaná už počas diferenciácie niektorých preadipocytových bunkových línií. Ďalší výskum teraz ukázal, že PPAR γ zohráva kľúčovú úlohu pri adipogénnej signálovej kaskáde. PPAR γ reguluje aj ob/leptínový gén, ktorý je obsiahnutý pri regulácii energetickej homeostázy a adipocytovej diferenciácii, ktorá ukázala, že je kritickeým stupňom, na ktorý sa zamieruje pri stavoch obezity a cukrovky.

Pri úsilí porozumieť úlohe PPAR γ pri adipocytovej diferenciácii sa niektorí výskumníci zamerali na identifikáciu PPAR γ aktivátorov. Tiež bola nájdená jedna trieda zlúčenín, tiazolidindióny, ktoré sú známe tým, že majú adipogénne účinky na preadipocytové a mezenchýmové rodové bunky *in vitro* a protidiabetické účinky u zvieracích modelov s diabetom mellitus nezávislým na inzulíne (NIDDM), že je tiež PPAR γ -selektívnymi ligandmi. V súčasnosti bolo ukázané, že zlúčeniny, ktoré selektívne aktivujú myši PPAR γ , majú *in vivo* protidiabetickú aktivitu u myši.

Napriek pokrokom, ktoré boli urobené s tiazolidindiónovou triedou protidiabetických činidiel, ich nežiaduce vedľajšie účinky obmedzujú ich klinické použitie. Podľa toho ostáva potreba účinných, PPAR γ selektívnych aktivátorov, ktoré budú užitočné na liečbu NIDDM a iných ochorení týkajúcich sa lipidového mechanizmu a energetickej homeostázy. Ešte ďalej, zlúčeniny, ktoré blokujú PPAR γ aktivitu, by boli užitočné na interferovanie s dozretím preadipocytov na adipocyty, a teda by boli užitočné na liečbu obezity a s ňou súvisiacich ochorení spojených s nežiaducim dozretím adipocytov. Prekvapujúco predkladaný vynález poskytuje zlúčeniny, ktoré sú užitočné ako aktivátory, ako aj antagonisty PPAR γ aktivity, prípravky ich obsahujúce a spôsoby ich použitia.

Podstata vynálezu

V jednom aspekte predkladaný vynález poskytuje zlúčeniny na použitie v liečbe alebo prevencii metabolickej poruchy alebo zápalového stavu. Konkrétne zlúčenina má vzorec (I):



(I),

kde

A je Cl alebo CF₃;

B je H;

C je Cl alebo CF₃;

D je H alebo CH₃;

5 V je F alebo Cl;

X je vybraný zo skupiny obsahujúcej H, CH₃, CO₂H a CO₂CH₃; a

Y je vybraný zo skupiny obsahujúcej H, CO₂H a CO₂CH₃; alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

V ešte ďalšom aspekte, predkladaný vynález poskytuje zlúčeniny vzorca (I) a farmaceutické prípravky obsahujúce zlúčeniny vzorca (I).

10

Skratky a definície

Tu použité skratky sú obvyklé, ak nie je definované inak. Ako je tu použité, diabetes (cukrovka) sa vzťahuje na diabetes mellitus typu I (juvenile diabetes) alebo diabetes mellitus typu II (diabetes mellitus nezávislý na inzuline alebo NIDDM), prednostne diabetes mellitus typu II.

15

Pojmy liečiť, liečenie a liečba sa vzťahujú na spôsob zmiernenia alebo odstránenia ochorenia a/alebo jeho sprievodných symptómov.

Pojmy vykonať prevenciu alebo prevencia sa vzťahujú na spôsob znižovania pravdepodobnosti alebo eliminovania možnosti vzniku ochorenia.

20

Použitý pojem PPAR γ -sprostredkovaný stav alebo ochorenie a podobne sa vzťahuje na stav alebo ochorenie charakterizované neprimeranou, napríklad menšou alebo väčšou PPAR γ aktivitou, než je normálna. PPAR γ -sprostredkovaný stav alebo ochorenie môže byť celkovo alebo čiastočne sprostredkované neprimeranou PPAR γ aktivitou. PPAR γ -sprostredkovaný stav alebo ochorenie je však jedným, pri ktorom modulácia PPAR γ vyúsťuje do niektorých účinkov na základný stav alebo ochorenie (napr. PPAR γ antagonista vyúsťuje do zlepšenia zdravotných pocitov pacienta, aspoň u niektorých pacientov). Príkladne PPAR γ -sprostredkované stavy alebo ochorenia zahŕňujú metabolické ochorenia, napríklad diabetes, obezitu, hyperglykémiu, inzulínovú rezistenciu, hyperinzulinémiu, hypercholesterolémiu, hypertenziu, hyperlipoproteinémiu, hyperlipidémiu, hypertriglyceridémiu a dyslipidémiu a zápalové stavy, napríklad reumatickú artritídu a aterosklerózu.

25

Pojem modulovať sa vzťahuje na schopnosť zlúčeniny zvýšiť alebo znížiť funkciu alebo aktivitu PPAR γ . Opísaná modulácia, ako je tu opísaná, zahŕňa inhibíciu alebo aktiváciu PPAR γ , buď priamo, alebo nepriamo. Inhibítory sú zlúčeniny, ktoré napríklad viažu, čiastočne alebo celkovo, blokovú stimuláciu, znižujú, zabráňujú, zadržujú aktiváciu, inaktivujú, desenzibilujú alebo nadol regulujú signálnu transdukciu, napr. antagonisty. Aktivátory sú zlúčeniny, ktoré napríklad viažu, stimulujú, zvyšujú, otvárajú, aktivujú, uľahčujú, zvyšujú aktiváciu, senzibilizujú alebo nahor regulujú signálnu transdukciu, napríklad, agonisty.

30

Pojem farmaceuticky prijateľné soli znamená, že zahŕňa soli aktívnych zlúčenín, ktoré sú pripravené s relatívne netoxickými kyselinami alebo zásadami, v závislosti na tu opísaných jednotlivých substituentoch. Ak zlúčeniny predkladaného vynálezu obsahujú relatívne kyslé funkčné jednotky, zásadité adičné soli môžu byť získané reagovaním neutrálnej formy takýchto zlúčenín s dostatočným množstvom potrebnej bázy, buď v nezriedenom, alebo vo vhodnom inertnom rozpúšťadle. Príklady farmaceuticky prijateľných zásaditých adičných solí zahŕňujú sodík, draslík, vápnik, amóniový aktión, organickú amino alebo magnéziovú soľ, alebo podobné soli. Ak zlúčeniny predkladaného vynálezu obsahujú relatívne zásadité funkčné jednotky, kyslé adičné soli môžu byť získané reagovaním neutrálnej formy takých zlúčenín s dostatočným množstvom potrebnej kyseliny, buď nezriedenej, alebo vo vhodnom inertnom rozpúšťadle. Príklady farmaceuticky prijateľných kyslých adičných solí zahŕňujú tie, ktoré sú odvodené od anorganických kyselín, ako je chlorovodíková, bromovodíková, dusičná, uhličitá, hydrouhličitá, fosforečná, hydrofosforečná, dihydrofosforečná, sírová, hydrosírová, jodovodíková alebo fosforitá kyseliny a podobne, ako aj soli odvodené od relatívne netoxických organických kyselín, ako je octová, propionová, izomaslová, šťaveľová, maleínová, malónová, benzoová, jantárová, korková, fumárová, mandľová, fťalová, benzénsulfónová, p-tolylsulfónová, citrónová, vínna, metánsulfónová a podobne. Tiež sú zahrnuté soli aminokyselín, ako je arginát a podobne, a soli organických kyselín, ako glukorónová alebo galaktunórová a podobne (pozri napríklad Berge, S. M., *et al.*, „Pharmaceutical Salts“, *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 1 – 19). Určité špecifické zlúčeniny predkladaného vynálezu obsahujú zásadité aj kyslé funkčné jednotky, ktoré umožňujú konvertovanie zlúčenín na buď zásadité, alebo kyslé adičné soli.

40

45

50

Neutrálne formy zlúčenín môžu byť regenerované reagovaním soli so zásadou alebo kyselinou a izolovaním východiskovej zlúčeniny konvenčným spôsobom. Východisková forma zlúčeniny sa odlišuje od rôznych foriem soli určitými fyzikálnymi vlastnosťami, ako je rozpustnosť v polárnych rozpúšťadlách, ale inak tieto soli sú ekvivalentné s východiskovou formou zlúčeniny na účely predkladaného vynálezu.

55

Popri formách soli predkladaný vynález poskytuje zlúčeniny, ktoré sú vo forme proliečiva. Opísané proliečivá zlúčenín sú tie zlúčeniny, ktoré okamžite prechádzajú chemickými zmenami za fyziologických podmienok na uskutočnenie zlúčenín predkladaného vynálezu. Navyše môžu byť proliečivá konvertované na zlúčeniny predkladaného vynálezu chemickými alebo biochemickými spôsobmi v *ex vivo* prostredí. Naprí-

60

klad, proliečivá môžu byť pomaly konvertované na zlúčeniny predkladaného vynálezu, ak sú umiestnené v zásobníku transdermálnej náplasti s vhodným enzýmom alebo chemickým reakčným činidlom. Proliečivá sú často užitočné, pretože v niektorých situáciách sa môžu ľahšie podávať než východiskové liečivo. Môžu byť napríklad biopoužiteľné orálnym podávaním, zatiaľ čo východiskové liečivo nie je. Proliečivá môže mať tiež

lepšiu rozpustnosť vo farmakologických prípravkoch než východiskové liečivo. V stave techniky je známa široká škála derivátov proliečiv, ako sú tie, ktoré sa opierajú o hydrolytické štiepenie alebo o oxidačnú aktiváciu proliečiva. Príkladom bez obmedzenia proliečiva by mohla byť zlúčenina predkladaného vynálezu, ktorá je podávaná ako ester (proliečivo), ale potom je metabolicky hydrolyzovaná na karboxylovú kyselinu, aktívnu zložku. Ďalšie príklady zahrňujú peptidylové deriváty zlúčeniny tohto vynálezu.

Určité zlúčeniny predkladaného vynálezu môžu existovať v nerozpustných formách, ako aj rozpustných formách vrátane hydrátových foriem. Vo všeobecnosti sú rozpustné formy ekvivalentné s nerozpustnými formami a sú obsiahnuté v rámci rozsahu predkladaného vynálezu. Určité zlúčeniny môžu existovať vo viacnásobných kryštalických alebo amorfných formách. Vo všeobecnosti sú všetky fyzikálne formy ekvivalentné na použitie uvažované predkladaným vynálezom a sú v rámci rozsahu predkladaného vynálezu.

Určité zlúčeniny predkladaného vynálezu majú asymetrické uhlíkové atómy (optické stredy) alebo dvojité väzby; racemáty, diastereoméry, geometrické izoméry a jednotlivé izoméry sú všetky obsiahnuté v rámci rozsahu predkladaného vynálezu.

Zlúčeniny predkladaného vynálezu môžu tiež obsahovať neprírodné vlastnosti atómových izotopov v jednom atóme alebo vo viacerých atómoch, ktoré vytvárajú takéto zlúčeniny. Napríklad, zlúčeniny môžu byť rádiooizotopne s rádioaktívnymi izotopmi, ako je napríklad trítium (^3H), jód (^{125}I) alebo uhlík-14 (^{14}C). Všetky izotopové variácie zlúčenín predkladaného vynálezu, či rádioaktívne, alebo nie, sú obsiahnuté v rámci rozsahu predkladaného vynálezu.

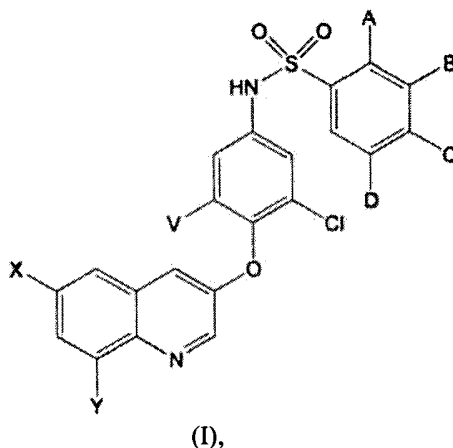
Teraz bola opísaná nová trieda zlúčenín, ktoré modulujú PPAR γ . V závislosti na biologickom prostredí (napríklad bunkovom type, patologickom stave jednotlivca atď.) tieto zlúčeniny predkladaného vynálezu môžu aktivovať alebo inhibovať PPAR γ aktivitu. Teda, zlúčeniny podľa vynálezu sú užitočné pri liečbe alebo prevencii stavov alebo ochorení spojených s energetickou homeostázou, lipidovým metabolizmom, adipocytovou diferenciáciou a zápalom (pozri Ricote *et al.* (1998) *Nature* 391: 79 – 82 a Jiang *et al.* (1998) *Nature* 391: 82 – 86). Napríklad, zlúčeniny, ktoré aktivujú PPAR γ , sú užitočné pri liečbe metabolických ochorení, ako je diabetes. Navyše, zlúčeniny podľa vynálezu sú užitočné na prevenciu a liečbu komplikácií metabolických ochorení, ako je diabetes, napríklad neuropatia, retinopatia, glomeruloskleróza a kardiovaskulárne ochorenia.

Popri ich protidiabetickej aktivite veľa syntetických PPAR γ ligandov podporuje aj nadobudnutie zvýšenej telesnej hmotnosti, situácie, ktorá môže zhoršiť diabetický a obezitný stav. Ligandy, ktoré sú tu dokladované, zlepšujú tento profil uskutočnením účinného znižovania hladín glukózy v sére za neprítomnosti takých vážnych zvýšení telesnej hmotnosti.

Opisované zlúčeniny všeobecnejšej triedy boli v určitých prípadoch modifikované na vytvorenie farmakologicky aktívnych metabolitov s expozíciou a *in vivo* dobou života, ktoré prekračujú východiskové zlúčeniny. Pri liečbe určitých chronických stavov boli takéto metabolity spojené s neobvyklými stavmi. Niektoré zlúčeniny uvažované týmto vynálezom sa vyhýbajú vytvoreniu takých metabolitov a dlhým životom, pričom si stále udržiavajú žiaduce farmakologické vlastnosti všeobecnej triedy.

PPAR γ modulátory

Predkladaný vynález poskytuje zlúčeniny, ktoré sú predstavované vzorcom (I):



kde

A je Cl alebo CF $_3$;

B je H;

C je Cl alebo CF₃;

D je H alebo CH₃;

V je F alebo Cl;

5 X je vybraný zo skupiny obsahujúcej H, CH₃, CO₂H a CO₂CH₃; a

Y je vybraný zo skupiny obsahujúcej H, CO₂H a CO₂CH₃;

alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

V ďalšom aspekte predkladaný vynález poskytuje farmaceutické prípravky obsahujúce aspoň jednu z uvedených zlúčenín v prímеси s farmaceuticky prijateľným excipientom.

10 V ešte ďalšom uskutočnení predkladaný vynález poskytuje spôsoby modulovania stavov sprostredkovaných prostredníctvom PPAR γ . Konkrétnejšie, stavy sú vybrané z diabetes mellitus nezávislom na inzulíne, obezity, stavoch spojených s nenormálnymi hladinami lipoproteínov alebo triglyceridov a zápalových stavov, ako je napríklad reumatická artritída a ateroskleróza.

15 Príprava zlúčenín

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu môžu byť pripravené použitím štandardných syntetických spôsobov.

Analýza zlúčenín

20 Zlúčeniny predkladaného vynálezu môžu byť hodnotené na moduláciu PPAR γ receptora použitím analýz, ako ich opísali Jiang, *et al.*, *Nature* 391: 82 – 86 (1998), Ricote, *et al.*, *Nature* 391: 79 – 82 (1998) a Lehmann, *et al.*, *J. Biol. Chem.* 270 (12): 12953 – 12956 (1995). Alternatívne môžu byť zlúčeniny hodnotené na ich stabilitu pre rozmiestnenie rádiooznačeného BRL 4 9653 z PPAR γ -GST zmesového proteínu nasledovne:

25 Materiály:

PPAR γ -GST zmesový proteín (pripravený podľa štandardných postupov), [³H]-BRL 49653 majúci 50 Ci/mmol špecifickú aktivitu, Polyfritronic Unifilter 350 filtračná doska a glutatión-Sepharose® lôžka (od Pharmacia: premyté dvakrát s 10x viazacím pufrom, v ktorom môžu byť vynechané BSA a DTT).

30 Spôsob:

Viazací pufor (10 mM Tris-HCl, pH 8,0, 50 mM KCl, 10 mM DTT, 0,02 % BSA a 0,01 % NP-40) je pridaný v 80 μ l množstvách do jamiek filtračnej dosky. Testovaná zlúčenina je potom pridaná v 10 μ l DMSO. PPAR γ -GST zmesový proteín a rádiooznačená BRL zlúčenina sú premiešané vo viazacom pufri obsahujúcom 10 mM DTT a pridané v 10 μ l množstvách do jamiek dosky na uskutočnenie výsledných koncentrácií 1 μ l/jamka PPAR γ -GST zmesového proteínu a 10 nM [³H]-BRL 49653 zlúčeniny. Doska je inkubovaná 15 minút. Glutatión-agarózové lôžko je pridané v 50 μ l viazacieho pufra a doska je rázne pretrepávaná počas 1 hodiny. Doska je premytá štyrikrát s 200 μ l/jamka viazacieho pufra (bez BSA a DTT). Spodok dosky je utesnený a je pridaný scintilačný koktejl 200 μ l/jamka. Vrch dosky je potom utesnený a je určená rádioaktivita.

40

Prípravky

Zlúčeniny predkladaného vynálezu môžu byť podávané prostredníctvom akejkoľvek vhodnej cesty, najprednostnejšie orálne alebo parenterálne, prípravou vhodne uspořobenou tejto cesty. Teda, zlúčeniny predkladaného vynálezu môžu byť podávané injekčne, napríklad intravenózne, intramuskulárne, intrakutánne, subkutánne, intraduodenálne alebo intraperitoneálne. Predkladaný vynález tiež predpokladá použitie depotných formulácií, v ktorých aktívna zložka (aktívne zložky) je uvoľňovaná po určitý čas. Zlúčeniny opísané môžu byť podávané aj inhalovaním, napríklad intranasálne. Navyše môžu byť zlúčeniny predkladaného vynálezu podávané transdermálne. Podľa toho predkladaný vynález tiež uskutočňuje farmaceutické prípravky obsahujúce farmaceuticky prijateľný nosič alebo excipient a buď zlúčeninu vzorca (I), alebo farmaceuticky prijateľnú soľ zlúčeniny vzorca (I).

50

Na pripravenie farmaceutických prípravkov zo zlúčenín predkladaného vynálezu môže byť farmaceuticky prijateľný nosič buď pevná látka, alebo kvapalina. Prípravky pevnej formy zahrňujú prášky, tablety, piluly, kapsuly, oplátky s práškom, čapíky, a disperzné granuly. Nosič pevnej látky môže byť jeden alebo viac látok, ktoré môžu tiež pôsobiť ako riedidlá, príchute, spojivá, konzervačné látky, činidlá rozkladajúce tablety alebo opuzdrovací materiál.

55

V práškoch je nosič jemne rozdelená pevná látka, ktorá je v zmesi s jemne rozdelenou aktívnou zložkou. V tabletách je aktívna zložka zmiešaná s nosičom majúcim požadované spojivové vlastnosti vo vhodných podieloch a je stlačený na požadovaný tvar a veľkosť.

60

Prášky a tablety prednostne obsahujú 5 % alebo 10 % až 70 % aktívnej zlúčeniny. Vhodné nosiče sú uhličitán sodný, stearát horečnatý, mastenec, cukor, laktóza, pektín, dextrín, škrob, želatína, tragant, metylcelulóza

za, karboxymetylcelulóza sodná, vosky s nízkym topením, kakaové maslo a podobne. Pojem preparácia je uvažovaný ako formulácia aktívnej zložky s opuzdrovacím materiálom ako nosičom uskutočňujúcim kapsulu, v ktorej je aktívna zložka s ďalšími nosičmi alebo bez ďalších nosičov obkolesená nosičom, ktorý je takto s ňou v spojení. Podobne sú zahrnuté oplátky s práškom a pastilky. Tablety, prášky, kapsuly, piluly, oplátky s práškom a pastilky môžu byť použité ako pevné dávkové formy vhodné na orálne podávanie.

Na pripravenie čapíkov je vosk s nízkym topením, ako je zmes triglyceridov mastných kyselín alebo kakaové maslo, najprv roztopený a aktívna zložka je v ňom homogénne dispergovaná pomocou miešania. Tekutá homogénna zmes je potom naliata do foriem s vyhovujúcou veľkosťou, ochladená, a tým stuhnutá.

Preparácie v kvapalnej forme zahŕňujú roztoky, suspenzie a emulzie, napríklad vodu alebo roztoky voda/propylénglykol. Na parentálne injektovanie môžu byť kvapalné preparácie formulované v roztoku vo vodnom polyetylénglykolovom roztoku.

Vodné roztoky vhodné na orálne použitie môžu byť pripravené rozpustením aktívnej zložky vo vode a pridaním, ak je to žiaduce, vhodného farbiva, príchutí, stabilizátorov a zhrusťovačov. Vodné suspenzie vhodné na orálne použitie môžu byť pripravené dispergovaním jemne rozdelennej aktívnej zložky vo vode s viskóznym materiálom, ako sú prírodné alebo syntetické gummy, živice, metylcelulóza, karboxymetylcelulóza sodná a iné dobre známe suspenzné činidlá.

Tiež sú zahrnuté preparácie pevnej formy, ktoré sú uvažované na konvertovanie, krátko pred použitím, na kvapalné preparácie na orálne podávanie. Takéto kvapalné formy zahŕňujú roztoky, suspenzie a emulzie. Tieto preparácie môžu obsahovať popri aktívnej zložke farbivá, príchuti, stabilizátory, pufre, umelé a prírodné sladidlá, dispergovadlá, zhrusťovače, rozpúšťajúce činidlá a podobne.

Farmaceutická preparácia je prednostne v jednotkovej dávkovej forme. V takej forme je preparácia podrozdelená na jednotkové dávky obsahujúce príslušné množstvá aktívnej zložky. Jednotková dávková forma môže byť balená preparácia obsahujúca jednotlivé množstvá preparácie, ako sú balíčkované tablety, kapsuly, oplátky s práškom a prášky v liekovkách alebo ampulách. Tiež môže jednotková dávková forma vytvárať kapsulu, tabletu, oplátku s práškom alebo pastilku samu alebo môže byť príslušný počet ktorejkoľvek z nich v balenej forme.

Množstvo aktívnej zložky v preparácii jednotkovej dávky sa môže meniť alebo byť upravené od 0,1 do 1000 mg, prednostne 1,0 mg do 100 mg podľa konkrétnej aplikácie a sily aktívnej zložky. Prípravok môže, ak je to žiaduce, tiež obsahovať ďalšie kompatibilné terapeutické činidlá.

Pri terapeutickom použití na liečbu obezity, diabetu, zápalových stavov alebo iných stavov alebo ochorení sprostredkovaných PPAR γ sú zlúčeniny využívané vo farmaceutickom spôsobe podľa vynálezu podávané s počiatočnou dávkou 0,001 mg/kg až asi 100 mg/kg denne. Rozmedzie dennej dávky asi 0,1 mg/kg až asi 10 mg/kg je preferované. Dávky sa však môžu meniť v závislosti na požiadavkách pacienta, vážnosti stavu, ktorý je liečený, a zlúčeniny, ktorá sa používa. Určenie vhodnej dávky pre konkrétnu situáciu je na odborníkovi v praxi. Všeobecne je liečba začatá s menšími dávkami, ktoré sú menšie, než je optimálna dávka zlúčeniny. Potom je dávka zvýšená pomalým nárastom, až je pri daných okolnostiach dosiahnutý optimálny účinok. Podľa vyhovovania môže byť celková denná dávka rozdelená a podávaná po častiach počas dňa, ak je to žiaduce.

Prípravky môžu byť výhodne kombinované a/alebo použité v kombinácii s činidlami užitočnými pri liečbe a/alebo prevencii metabolických ochorení a zápalových stavov, ich komplikácií a patológiách s nimi spojenými (napríklad kardiovaskulárne ochorenie a hypertenzia). V mnohých prípadoch podávanie zlúčenín alebo prípravkov jednotlivcovi v spojení s týmito alternatívnymi činidlami zvyšuje účinnosť takýchto činidiel. Podľa toho môžu byť v niektorých prípadoch prezentované zlúčeniny, ak sú kombinované alebo podávané v kombinácii, napríklad s protidiabetickými činidlami, použité v dávkach, ktoré sú menšie, než sú očakávané množstvá, keď sú použité samostatne, alebo menšie než vypočítané množstvá pre kombinačnú terapiu.

Vhodné činidlá pre kombinačnú terapiu zahŕňujú tie, ktoré sú súčasne komerčne dostupné, a tie, ktoré sú vo vývoji alebo budú vyvinuté. Príkladné činidlá užitočné pri liečbe metabolických ochorení zahŕňujú, ale neobmedzujú sa na ne: a) protidiabetické činidlá, ako je inzulín, sulfonylmočoviny (napríklad meglitinid, tolbutamid, chlorpropamid, acetohexamid, tolazamid, glyburid, glipizid a glimepirid), biguanidíny, napríklad metformín (Glucophage®), α -glukozidázové inhibítory (acarboza), tiazolidinónové zlúčeniny, napríklad rosiglitazón (Avandia®), troglitazón (Rezulin®) a pioglitazón (Actos®); b) antagonisty β_3 adrenergického receptora, leptín alebo ich deriváty a antagonisty neuropeptidu Y; v) izolovače žľových kyselín (napríklad cholestyramín a colestipol), HMG-CoA reduktázové inhibítory, napríklad statíny (napríklad lovastatín, atorvastatín, fluvastatín, pravastatín a simvastatín), kyselina nikotínová (niacín), deriváty kyseliny fibrovej (napríklad gemfibrozil a clofibrát) a nitroglycerín. Príkladné činidlá užitočné pri liečbe zápalových stavov zahŕňujú, ale neobmedzujú sa na ne: a) nesteroidné protizápalové činidlá (NSAIDy), ako sú deriváty propiónovej kyseliny (napríklad alminoparfén, benoxaparfén, bucloxová kyselina, carprofén, fenbufén, fenoparfén, fluparfén, flurbiparfén, ibuparfén, indoparfén, ketoparfén, mioparfén, naproxén, oxaprozín, piroprofén, pranoparfén, suparfén, tiaparfénová kyselina a tioxaparfén), deriváty octovej kyseliny (napríklad indometacín, acemetacín, alclofenac, clidanac, diclofenac, fenclofenac, fenclozová kyselina, fentiazac, furofenac, ibufenac, izofenac, oxpinac, sulinac, tiopinac, tolmetín, zidometín a zomepirac), deriváty fenamovej kyseliny (napríklad

flufenamová kyselina, meclofenamová kyselina, mefenamová kyselina, niflumová kyselina a tolfenamová kyselina), deriváty bifenyلكarboxylovej kyseliny (napríklad diflunisal a flifenisal), oxicamy (napríklad izoxicam, piroxicam, sudoxicam a tenoxicam), salicyláty (napríklad acetylsalicylová kyselina a sulfasalazin) a pyralolóny (napríklad apazon, bezpiperylon, feprazon, mofebutazon, oxyfenbutazon a fenybutazon); b) cyklooxygenáza-2 (COX-2) inhibítory, ako je celecoxib (Celebrex®) a rofecoxib (Vioww®) a c) inhibítory fosfodiesterázového typu IV (PDE-IV).

Spôsoby použitia

Predkladaný vynález poskytuje zlúčeniny a prípravky na liečbu alebo prevenciu metabolických ochorení alebo zápalového stavu. Predkladaný vynález tiež poskytuje zlúčeniny a prípravky na liečbu alebo prevenciu stavu alebo ochorenia sprostredkovaného PPAR γ . Spôsoby použitia zlúčenín zahŕňujú podávanie jednotlivcovi, ktorý to potrebuje, terapeuticky účinného množstva zlúčeniny vzorca (I).

V ešte ďalšom aspekte predkladaný vynález poskytuje spôsoby použitia predchádzajúcich zlúčenín a prípravkov na modulovanie PPAR γ . Spôsoby zahŕňujú kontaktovanie bunky so zlúčeninou vzorca (I).

Nasledujúce príklady sú zamerané na ilustráciu a neobmedzujú rozsah vynálezu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

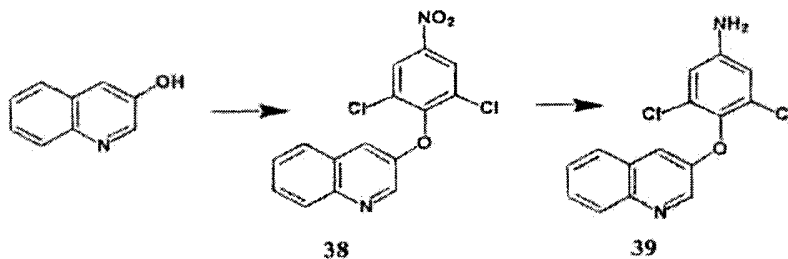
Použité reakčné činidlá a rozpúšťadlá môžu byť získané z komerčných zdrojov ako Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA). ^1H -NMR spektrá boli zaznamenané na varian Gemini 400 MHz NMR spektrometre. Významné vrcholy sú zostavené do tabuľky v poradí: počet protónov, mnohosť (s, singlet; d, dublet; t triplet; q, kvartet; m, multiplet; br s, hraničný singlet) a spriahacia konštanta (spriahacie konštanty) v Hertz (Hz). Elektrónové ionizačné (EI) hmotnostné spektrá boli zaznamenané ako pomer hmoty nad nábojom, sledované relatívnym nadbytkom každého iónu (v zátvorkách). V tabuľkách je jedna m/e hodnota zaznamenaná pre M+H (alebo, ako sa uvádza M-H) ión obsahujúci najbežnejšie atómové izotopy. Izotopové modely zodpovedajú očakávanému vzorcu vo všetkých prípadoch. Elektrosprejová ionizačná (ESI) hmotnostná spektrometrická analýza bola vykonaná na hewlett-packard 1100 MSD elektrosprejovom hmotnostnom spektrometri použitím HP1 100 HPLC na dodávanie vzoriek. Bežne bol analyt rozpustený v metanole v 0,1 mg/ml a 1 μl bol naplnený dodávacím rozpúšťadlom v hmotnostnom spektrometri, ktorý skenoval od 100 do 1500 daltonov (D). Všetky zlúčeniny mohli byť analyzované v pozitívnom ESI spôsobe, použitím 1 : 1 acetonitril/voda s 1 % kyselinou octovou ako prívodným rozpúšťadlom. Uvedené zlúčeniny môžu byť tiež analyzované v negatívnom ESI spôsobe, použitím 2mM NH_4OAc v acetonitril/voda ako dodávacím rozpúšťadlom.

Skratky

Trietylamín (Et_3N), metanol (MeOH), dimetylsulfoxid (DMSO), N-metylmorfolín (NMM), dimetylformamid (DMF), (4-diemtylamino)pyridín, hexametylfosforamid (HMPA), kyselina octová (AcOH), benzoát strieborný (AgOBz), tetrahydrofurán (THF), N-hydroxybenzotriazol (HOBT), 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametylurónium hexafluórfosfát (HBTU), 1-hydroxy-7-azabenzotriazol (HOAT), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametylurónium hexafluórfosfát (HATU), 1-(3-dimetylamino)propyl-3-ethylkarbodiimid-hydrochlorid (EDCI).

Určité medziprodukty použité pri príprave zlúčenín sú opísané v US patentovej prihláške č. 7 041 691 podanej 28. júna 2000.

Príklad 38



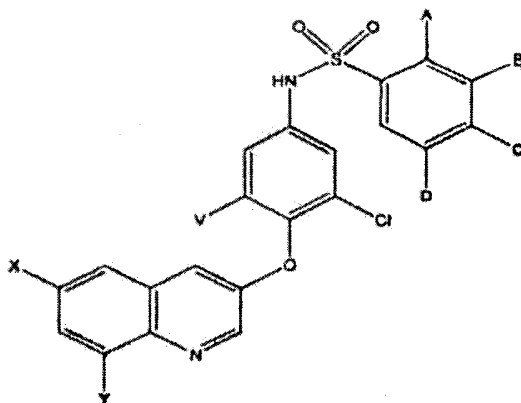
3-Hydroxychinolín (pripravený podľa postupu Naumann *et al.*, *Synthesis*, 1990, 4, 279 – 281) (3 g) a 1,2,3-trichlór-5-nitrobenzén (4,7 g) boli rozpustené v DMF (80 ml) a zahrievané s uhličitanom céznym (7,4 g) počas 2 hodín pri 60 °C. Reakcia bola vyliata do vody/ľadu (500 ml). Výsledná šedobiela zrazenina bola zozbieraná filtráciou a prepláchnutá hexánom s poskytnutím zlúčeniny 38 ako pevnej látky (6,9 g) vhodnej na použitie v nasledujúcej reakcii. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,863 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,360 (s, 2H), 8,106 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,646 (m, 2H), 7,529 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,160 (d, J = 2,2 Hz, 1H).

Príklad 39

K roztoku zlúčeniny 38 (6,9 g) v etanole/THF/voda (pomer 40 : 20 : 10) bol pridaný chlorid amónny (3,3 g) a práškové železo (3,4 g). Táto zmes bola zahrievaná s refluxom 5 hodín. Teplá zmes bola potom filtrovaná cez Celit a koncentrovaná. Rezíduum bolo rozpustené v etylacetáte a premyté nasýteným NaHCO₃ roztokom, potom vodou a potom soľankou. Roztok bol vysušený nad síranom horečnatým a koncentrovaný s poskytnutím zlúčeniny 39 šedobielej pevnej látky (5,6 g). ¹H NMR (DMSO) δ 8,846 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,010 (m, 1H), 7,915 (m, 1H), 7,645 (m, 1H), 7,560 (m, 1H), 7,401 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,778 (s, 2H), 5,762 (s, 2H).

Reagovanie anilínu 39 a rôznymi sulfonylchloridmi podľa konvenčných spôsobov poskytla sulfónamidy 40 – 44 v tabuľke 5.

Tabuľka 5



Zlúčenina	X	Y	V	A	B	C	D
40	H	H	Cl	CF ₃	H	Cl	H
41	H	H	Cl	Cl	H	CF ₃	H
42	H	H	Cl	Cl	H	Cl	H
43	H	H	Cl	Cl	H	Cl	Me
44	H	H	H	Cl	H	Cl	H
45	CO ₂ Me	H	Cl	Cl	H	Cl	H
46	H	CO ₂ Me	Cl	Cl	H	Cl	H
47	COOH	H	Cl	Cl	H	Cl	H
48	H	COOH	Cl	Cl	H	Cl	H
49	Me	H	Cl	Cl	H	Cl	Me
50	H	H	F	Cl	H	Cl	Me

Príklad 40

¹H NMR (DMSO) δ 11,4 – 11,6 (1H, broad), 8,87 (1H, d, J = 2,9 Hz), 8,15 – 8,22 (2H, m), 8,00 – 8,08 (2H, m), 7,87 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,55 – 7,68 (2H, m), 7,47 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,35 (2H, s). MS (M-H) 545. T. t. 98,8 °C.

Príklad 8

¹H NMR (DMSO) δ 11,58 (1H, s), 8,86 (1H, d, J = 2,9 Hz), 8,38 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,23 (1H, s), 8,01 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,86 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,53 – 7,68 (2H, m), 7,46 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,34 (2H, s). MS (M-H) 545,0.

Príklad 42

¹H NMR (d₆-acetón) δ 9,9 (1H, br s), 8,794 (1H, d, J = 2,9 Hz), 8,23 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,035 (1H, br d, J = 8,4 Hz), 7,793 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,78 (1H, m), 7,62 – 7,70 (2H, m), 7,57 (1H, td, J = 6,8, 1,2 Hz), 7,476

(2H, s), 7, 364 (1H, d, J = 2,6 Hz). MS (M-H) 511,0.

Príklad 43

¹H NMR (300 MHz/CDCl₃) δ 2,43 (3H, s), 7,10 (1H, d, J = 3Hz), 7,26 (2H, s), 7,48 – 7,64 (4H, m), 7,96 (1H, s), 8,09 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,78 (1H, d, J = 3Hz). MS (M+H) 527. T. t. 223 – 235 °C.

Príklad 44

¹H NMR (300 MHz/CDCl₃) δ 7,14 (1H, dd, J = 2,6 Hz, J = 8,9 Hz), 7,26 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,33 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,56 – 7,58 (2H, m), 7,66 – 7,69 (2H, m), 7,87 (1H, m), 7,93 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,00 (1H, m), 8,09 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,80 (1H, d, J = 2,9 Hz), 11,06 (1H, br s). MS (M+H) 479. T. t. 122 °C.

Príklad 9

Metylester 3-[2,6-dichlór-4-(2,4-dichlór-benzénsulfonylamino)-fenoxy]-chinolín-6-karboxylovej kyseliny (45). Roztok metylesteru 3-(4-amino-2,6-dichlór-fenoxy)-chinolín-6-karboxylovej kyseliny (96) (0,93 mmol) a 2,4-dichlórbenzénsulfonylchlorid (250 mg, 1,02 mmol) v pyridíne (0,13 ml, 1,53 mmol) CH₂Cl₂ (3,7 ml) bol miešaný pri izbovej teplote 12 hodín. Nasýtený NaHCO₃ bol pridaný k reakčnej zmesi, ktorá bola potom extrahovaná dvakrát s AcOEt. Organická vrstva bola premytá soľankou, vysušená nad bezvodým MgSO₄ a koncentrovaná. Surové rezíduum bolo prečistené stĺpcovou chromatografiu (hexán/AcOEt = 2/1, 80 g silikagél) s poskytnutím zlúčeniny 45 (237 g, 41 %, v troch krokoch). ¹H NMR (300 MHz/DMSO-d₆) δ 3,90 (3H, s), 7,31 (2H, s), 7,72 (1H, dd, J = 1,8, 7,8 Hz), 7,79 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,96 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,11 (2H, s), 8,18 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,64 (1H, s), 8,99 (1H, d, J = 3,0 Hz), 11,42 (1H, br s). MS (M+H) 571.

Príklad 46

Metylester 3-[2,6-dichlór-4-(2,4-dichlór-benzénsulfonylamino)-fenoxy]-chinolín-8-karboxylovej kyseliny (46). K roztoku metylesteru 3-(4-amino-2,6-dichlór-fenoxy)-chinolín-8-karboxylovej kyseliny (99) (1,26 mmol) v pyridíne (0,15 ml, 1,80 mmol) a CH₂Cl₂ (5 ml) bol pridaný 2,4-dichlórbenzénsulfonylchlorid (381 mg, 1,55 mmol). Zmes bola miešaná pri izbovej teplote 12 hodín. Nasýtený NaHCO₃ bol pridaný k reakčnej zmesi, ktorá bola potom extrahovaná dvakrát s AcOEt. Organická vrstva bola premytá soľankou, vysušená nad bezvodým MgSO₄ a koncentrovaná. Surové rezíduum bolo prečistené stĺpcovou chromatografiu (hexán/AcOEt = 2/1, 80 g silikagél) s poskytnutím zlúčeniny 46 (506 g, 70 %) ako bielej pevnej látky. ¹H NMR (300 MHz/DMSO-d₆) δ 3,91 (3H, s), 7,31 (2H, s), 7,57 – 7,65 (2H, m), 7,72 (1H, dd, J = 2,1, 8,6 Hz), 7,83 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,96 (2H, d, J = 2,1 Hz), 8,03 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,94 (1H, d, J = 2,1 Hz), 11,4 (1H, br s). MS (M+H) 571.

Príklad 47

3-[2,6-dichlór-4-(2,4-dichlór-benzénsulfonylamino)-fenoxy]-chinolín-6-karboxylová kyselina (47). K roztoku metylesteru 3-[2,6-Dichlór-4-(2,4-dichlór-benzénsulfonylamino)-fenoxy]-chinolín-6-karboxylovej kyseliny (45) (200 g, 0,35 mmol) v THF/MeOH (2 ml/2 ml) bol pridaný 4N NaOH (0,1 ml, 0,4 mmol). Táto zmes bola refluxovaná 2,5 hodiny. Reakčná zmes bola ochladená na izbovú teplotu a neutralizovaná s 2N HCl, a potom bola koncentrovaná. Rezíduum bolo extrahované dvakrát s AcOEt. Organická vrstva bola premytá soľankou, vysušená nad bezvodým MgSO₄ a koncentrovaná za vzniku pevnej látky. Surový produkt bol rekryštalizovaný pomocou hexán/AcOEt s poskytnutím zlúčeniny 47 (13 mg, 78 %). ¹H NMR (300 MHz/DMSO-d₆) δ 7,16 (2H, s), 7,62 (1H, dd, J = 2,0, 8,5 Hz), 7,73 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,82 (1H, s), 8,08 až 8,11 (3H, m), 8,60 (1H, s), 8,95 (1H, d, J = 2,9 Hz), 13,2 (1H, br s). MS (M+H) 557. T. t. 228 °C.

Príklad 48

3-[2,6-dichlór-4-(2,4-dichlór-benzénsulfonylamino)-fenoxy]-chinolín-8-karboxylová kyselina (48) K roztoku metylesteru 3-[2,6-Dichlór-4-(2-chlór-4-trifluórmetyl-benzénsulfonylamino)-fenoxy]-chinolín-8-karboxylovej kyseliny (47) (402 g, 0,7 mmol) v THF/MeOH (0,1 ml/0,3 ml) bol pridaný 4N NaOH (0,2 ml, 0,77 mmol). Táto zmes bola refluxovaná 12 hodín. Po ochladení na izbovú teplotu bola reakčná zmes prefiltrovaná na odstránenie nerozpustných látok. Filtrát bol koncentrovaný a rezíduum bolo rozpustené vo vodnom NH₄Cl a extrahované dvakrát s AcOEt. Organická vrstva bola premytá soľankou, vysušená nad bezvodým MgSO₄ a koncentrovaná s poskytnutím zlúčeniny 48 (197 mg, 50 %) ako pevnej látky. ¹H NMR (300 MHz/DMSO-d₆) δ 7,32 (2H, s), 7,70 – 7,81 (2H, m), 7,90 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,17 – 8,19 (1H, m), 8,22 až 8,24 (1H, m), 8,38 – 8,39 (1H, m), 9,11 (1H, d, J = 2,2 Hz), 11,4 (1H, br s), 15,4 (1H, br s). MS (M+H) 557. T. t. 263 – 266 °C.

Príklad 49

2,4-dichlór-N-[3,5-dichlór-4-(6-metylchinolín-3-yl-oxy)fenyl]-5-metyl-benzén-sulfónamid (49). K roztoku 3,5-dichlór-4-(6-metylchinolín-3-yl-oxy)-fenylamínu (100) (400 mg, 1,25 mmol) v pyridíne (0,12 ml, 1,48 mmol)-CH₂Cl₂ (4 ml) bol pridaný 2,4-dichlór-5-metylbenzénsulfonylchlorid (325 mg, 1,25 mmol).

Zmes bola miešaná pri izbovej teplote 12 hodín. Reakčná zmes bola koncentrovaná a rezíduum bolo prečistené stĺpcovou chromatografiou (hexán/AcOEt = 2/1, 80 g silikagél) pre poskytnutie zlúčeniny (49) (453 mg, 66 %) ako bielej pevnej látky. ¹H NMR (300 MHz/DMSO-d₆) δ 2,41 (3H, s), 2,44 (3H, s), 7,31 (3H, s), 7,49 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,61 (1H, s), 7,88 – 7,91 (2H, m), 8,19 (1H, s), 8,74 (1H, d, J = 3,0 Hz), 11,3 (1H, br s). MS (M+H) 541. T. t. 228 – 230 °C.

Príklad 50

Časť 1

3-chlór-5-fluór-4-(chinolín-3-yl-oxy)-nitrobenzén (50.1)

K roztoku 3,4-difluór-nitrobenzénu (1,00 g v konc. H₂SO₄ (20 ml) bolo pridané po častiach Cl₂O v CCl₄ (25 ml, pripravené ako to opísal Cady G. H. *et al.* v *Inorg. Synth.* Vol. 5 p. 156 (1957)). Zmes bola miešaná pri izbovej teplote cez noc. Zmes bola vyliala do rozdrveného ľadu a extrahovaná s Et₂O (30 ml x 3). Spojené éterové vrstvy boli premyté s 10 % Na₂SO₃ a soľankou a vysušené nad Na₂SO₄. Rozpúšťadlo bolo koncentrované na asi 10 ml (tento roztok obsahuje 3-chlór-4,5-difluór-nitrobenzén). Tento roztok bol zriedený acetónom (60 ml), a potom bol pridaný k tomuto roztoku 3-hydroxychinolín 0,75 g a K₂CO₃ 2,2 g. Zmes bola zahrievaná pri refluxe 1,5 hodiny. Po ochladení bola reakčná zmes prefiltrovaná cez Celitov blok. Filtrát bol koncentrovaný za vzniku oleja, ktorý bol potom prečistený stĺpcovou chromatografiou (silikagél, AcOEt : hexán = 1 : 5) so vznikom medziproduktovej zlúčeniny 50.1 (0,980 g) ako žltého oleja.

Časť 2

3-chlór-5-fluór-4-(chinolín-3-yl-oxy)-fenylamín (50.2)

K roztoku 3-chlór-5-fluór-4-(chinolín-3-yl-oxy)-nitrobenzénu (50.1) (0,980 g) a NH₄Cl (1,64 g) v EtOH (50 ml)-H₂O (5 ml) bolo pridané práškové železo (1,92 g). Zmes bola zahrievaná pri refluxe 1 hodinu. Po ochladení bola reakčná zmes prefiltrovaná cez Celitov blok. Filtrát bol koncentrovaný, zriedený s nasýteným NaHCO₃ a extrahovaný s AcOEt (30 ml x 3). Spojené organické vrstvy boli premyté soľankou a vysušené nad Na₂SO₄. Koncentrácia rozpúšťadla poskytla surový produkt, ktorý bol prečistený stĺpcovou chromatografiou (silikagél, AcOEt : hexán 1 : 3) s poskytnutím anilínu 50.2 (0,420 g) ako bezfarebnej pevnej látky.

Časť 3

N-[3-chlór-5-fluór-4-(chinolín-3-yl-oxy)fenyl]-2,4-dichlór-5-metyl-benzén-sulfónamid (50). K roztoku 3-chlór-5-fluór-4-(chinolín-3-yl-oxy)-fenylamínu (50.2) (0,420 g) v pyridíne (2,2 ml) bol pridaný 2,4-dichlór-5-metylbenzénsulfonylchlorid (0360 g). Zmes bola miešaná pri izbovej teplote 1 hodinu. Reakčná zmes bola prečistená priamo stĺpcovou chromatografiou (silikagél, AcOEt : hexán = 1 : 3). Produkt bol rozdelený pomocou hexánu za vzniku titulnej zlúčeniny (0,522 g). Výťažok 73 % ako pevná látka. ¹H NMR (300 MHz/CDCl₃) δ 2,43 (3H, s), 7,05 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,09 – 7,11 (1H, m), 7,21 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,36 (1H, br s), 7,49 – 7,66 (4H, m), 7,96 (1H, s), 8,10 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,80 (1H, br s). MS (M+H) 511. T. t. 187 °C.

Príklad 92

3-hydroxy-6-metylchinolín (92). Roztok 3-amino-6-metylchinolínu [(1,21 g, 7,65 mmol), pripravený podľa *J. Chem. Soc.* 2024 – 2027 (1948) Morley *et al.*] v 6N H₂SO₄ (25 ml) bol ochladený v ľadovom kúpeli. K roztoku bol pridaný NaNO₂ (560 mg, 8,10 mmol) vo vode (2 ml) a miešaný 30 minút pri 0 °C. Oddelené bola refluxovaná 5 % H₂SO₄ a uvedená Diazo reakčná zmes bola pridaná k tomuto refluxujúcemu roztoku. Po 30 minútach bola reakčná zmes ochladená na izbovú teplotu a neutralizovaná 6N NaOH. Výsledná nerozpustná látka bola zozbieraná filtráciou. Táto pevná látka bola rekryštalizovaná pomocou CHCl₃/AcOEt s poskytnutím zlúčeniny (92) (348 mg, 29 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,34 (1H, dd, J = 8,6 Hz), 7,42 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,55 (1H, s), 7,79 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,50 (1H, d, J = 2,8 Hz).

Príklad 93

3-(2,6-dichlór-4-nitro-fenoxy)-6-metylchinolín (93). K roztoku 3-hydroxy-6-metylchinolínu (92) (348 mg, 2,19 mmol) v DMF (3,5 ml) bol pridaný NaH (60 % olejová suspenzia, 90 mg, 2,25 mmol) v jednom diele pri izbovej teplote. Po 5 minútach bol pridaný 3,4,5-trichlór-nitrobenzén (509 mg, 2,25 mmol) v DMF (2 ml) a reakčná zmes bola zahrievaná pri 50 °C s miešaním 2 hodiny. Po ochladení pri izbovej teplote boli pridané k reakčnej zmesi ľad/voda, potom bola zmes okyslená 2N HCl a extrahovaná dvakrát s AcOEt. Organická vrstva bola premytá soľankou, vysušená nad bezvodým MgSO₄ a koncentrovaná. Surové rezíduum bolo prečistené stĺpcovou chromatografiou (hexán/AcOEt = 4/1, 80 g silikagél) s poskytnutím zlúčeniny 93 (510 mg, 67 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,52 – 7,57 (2H, m), 7,61 (1H, s), 7,94 (1H, dd, J = 8,6 Hz), 8,63 (2H, s), 8,86 (1H, d, J = 2,9 Hz).

Príklad 94

3-(2,6-dichlór-4-nitro-fenoxy)-chinolín-6-karboxylová kyselina (94). Roztok 3-(2,6-dichlór-4-nitro-fenoxy)-6-metylchinolínu (93) (510 mg, 1,46 mmol) a oxid chromitý (292 mg, 2,92 mmol) v $\text{CH}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}$ = 2,4 ml/4,7 ml bol zahrievaný pri 100 °C, pričom tri 292 mg diely anhydridu chromitého boli pridané v osem hodinových intervaloch. Po 32 hodinách bola reakcia zastavená a ponechaná stáť cez noc. Nerozpustná látka bola zozbieraná filtráciou a táto pevná látka bola premytá vodou dvakrát s poskytnutím zlúčeniny (94) (443 mg, 80 %). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,94 (1H, d, J = 3,0 Hz), 8,14 (2H, s), 8,56 (1H, s), 8,65 (2H, s), 9,09 (1H, d, J = 3,0 Hz).

10 Príklad 95

Metylester 3-(2,6-dichlór-4-nitro-fenoxy)-chinolín-6-karboxylovej kyseliny (95). K roztoku 3-(2,6-dichlór-4-nitro-fenoxy)chinolín-6-karboxylovej kyseliny (94) (443 mg, 0,93 mmol) v suchom THF (20 ml) bol pridaný CH_2Cl_2 v Et_2O roztoku [Pripravený z niektorej nitromočoviny (1,65 g) a 50 % KOH (5 ml)]. Táto zmes bola miešaná pri izbovej teplote 1 hodinu. K reakčnej zmesi bol pridaný AcOH (1 ml), zmes bola potom koncentrovaná. Nasýtený NaHCO_3 bol pridaný k rezíduu, ktoré bolo extrahované dvakrát s AcOEt. Organická vrstva bola premytá soľankou, vysušená nad bezvodým MgSO_4 a koncentrovaná s poskytnutím zlúčeniny 95 (415 mg). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,89 (3H, s), 5,75 (2H, br s), 6,76 (2H, s), 7,73 (1H, d, J = 2,9 Hz), 8,09 (2H, s), 8,67 (1H, s), 8,94 (1H, d, J = 2,9 Hz).

20 Príklad 96

Metylester 3-(4-amino-2,6-dichlór-fenoxy)-chinolín-6-karboxylovej kyseliny (96). K roztoku metylesteru 3-(2,6-dichlór-4-nitro-fenoxy)-chinolín-6-karboxylovej kyseliny (95) (0,93 mmol) a NH_4Cl (283 mg, 5,3 mmol) v Et/THF/voda (8 ml/16ml/1 ml) bolo pridané práškové železo (296 mg, 5,3 mmol). Reakčná zmes bola refluxovaná 4 hodiny. Nerozpustné látky boli odstránené cez Celitov blok, ktoré boli premyté THF, acetonom a potom EtOH. Filtrát bol koncentrovaný a nasýtený bol pridaný NaHCO_3 a bol extrahovaný dvakrát s AcOEt. Organická vrstva bola premytá soľankou, vysušená bezvodým MgSO_4 a koncentrovaná s poskytnutím zlúčeniny 96 (372 mg, nad hmotnosť). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,89 (3H, s), 5,75 (2H, s), 6,76 (2H, s), 7,73 (1H, d, J = 2,9 Hz), 8,09 (2H, s), 8,67 (1H, s), 8,94 (1H, d, J = 2,9 Hz).

30 Príklad 97

Metylester 3-hydroxy-8-chinolín-karboxylovej kyseliny (97). K zmesi 8-chinolín-karboxylovej kyseliny (500 mg, 2,89 mmol) v THF bol pridaný CH_2N_2 v roztoku Et_2O . [Pripravené z niektorej nitromočoviny (1,65 g) a 50 % KOH (5 ml)] pri izbovej teplote. Reakčná zmes bola miešaná 12 hodín a potom koncentrovaná za vzniku medziproduktového esteru. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,92 (3H, s), 7,60 – 7,70 (2H, m), 7,93 až 7,96 (1H, m), 8,14 – 8,17 (1H, m), 8,44 – 8,48 (1H, m), 8,97 – 8,99 (1H, m).

K roztoku medziproduktu metylesteru 8-chinolín-karboxylovej kyseliny (2,89 mmol) v AcOH (4 ml) bol pridaný 30 % H_2O_2 (0,6 ml). Reakčná zmes bola zahrievaná pri 85 °C 7,5 hodiny. Reakčná zmes potom reagovala s nasýteným NaHCO_3 a bola extrahovaná šesťkrát s CHCl_3 . Organická vrstva bola vysušená nad bezvodým MgSO_4 a koncentrovaná. Surové rezíduum bolo rozotrené s CHCl_3 /toluén s poskytnutím zlúčeniny 97 (256 mg, 44 % v dvoch krokoch). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,89 (3H, s), 7,52 (1H, d, J = 6,9 Hz), 7,57 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 1,5, 6,9 Hz), 7,95 (1H, dd, J = 1,5, 8,1 Hz), 8,63 (1H, d, J = 2,7 Hz), 10,5 (1H, br s).

Príklad 98

Metylester 3-(2,6-dichlór-4-nitro-fenoxy)-chinolín-8-karboxylovej kyseliny (98). K roztoku metylester 3-hydroxy-8-chinolín-karboxylovej kyseliny (97) (256 mg, 1,26 mmol) a 3,4,5-trinitrobenzén (294 mg, 1,30 mmol) v acetóne (40 ml) bol pridaný K_2CO_3 (870 mg, 6,30 mmol). Táto zmes bola refluxovaná 3,5 hodiny. Reakčná zmes bola ochladená na izbovú teplotu a nerozpustné látky boli odstránené Celitovou filtráciou. Filtrát bol koncentrovaný a rezíduum bolo prečistené stĺpcovou chromatografiou (hexán/AcOEt = 4/1, 80 g silikagél) s poskytnutím zlúčeniny 98. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,92 (3H, s), 7,67 (1H, dd, J = 7,3 Hz), 7,79 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,88 (1H, dd, J = 1,5, 7,3 Hz), 9,05 (1H, d, J = 2,9 Hz).

Príklad 99

Metylester 3-(4-amino-2,6-dichlór-fenoxy)-chinolín-8-karboxylovej kyseliny (99). K roztoku 3-(2,6-dichlór-4-nitro-fenoxy)chinolín-8-karboxylovej (98) (1,26 mmol) a NH_4Cl (370 mg, 6,91 mmol) v EtOH/THF/ H_2O = 8 ml/4 ml/2 ml bolo pridané práškové železo (386 mg, 6,91 mmol). Reakčná zmes bola refluxovaná 3,5 hodiny. Po ochladení na izbovú teplotu boli nerozpustné látky prefiltrované Celitovou filtráciou. Filtrát bol koncentrovaný a nasýtený NaHCO_3 bol pridaný k rezíduu, potom bol dvakrát extrahovaný s AcOEt, organická vrstva bola premytá soľankou, vysušená nad MgSO_4 a koncentrovaná. Surový produkt bol prečistený stĺpcovou chromatografiou (hexán/AcOEt = 2/1, 80 g silikagél) s poskytnutím zlúčeniny 99

(543 mg). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,91 (3H, s), 5,77 (2H, br s), 6,78 (2H, s), 7,50 (1H, dd, $J = 1,4, 6,4$ Hz), 8,93 (1H, d, $J = 3,0$ Hz).

Príklad 100

- 5 2,5-dichlór-4-(6-metylchinolín)-3-yl-oxy)-fenylamín (100). K roztoku 3-(dichlór-4-nitro-fenoxy)chinolínu (93) (1,30 g, 3,71 mmol) a NH_4Cl (992 mg, 18,55 mmol) v EtOH/THF/ $\text{H}_2\text{O} = 12$ ml/12 ml/3 ml bolo pridané práškové železo (1,04 g, 18,55 mmol). Reakčná zmes bola refluxovaná 4 hodiny. Nerozpustné látky boli odstránené Celitovou filtráciou. Filtrát bol koncentrovaný a nasýtený NaHCO_3 bol pridaný k rezíduu, potom bol dvakrát extrahovaný s AcOEt. Organická vrstva bola premytá soľankou, vysušená nad MgSO_4 a koncentrovaná s poskytnutím zlúčeniny 100 (1,18 g, 98 %). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,44 (3H, s), 5,75 (2H, br s), 6,77 (2H, s), 7,27 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 7,48 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,67 (1H, s), 7,89 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,74 (1H, d, $J = 2,8$ Hz).

Príklad 600

- 15 Použitím spôsobov podobným Lehman *et al.*, vybrané zlúčeniny vykazujú nasledujúce IC_{50} hodnoty vo vzorke viažucej PPAR γ ligandy využívajúce [^3H]-BRL 49653 ako rádioligand. IC_{50} hodnoty sú definované ako koncentrácia testovaných zlúčenín, ktoré sú potrebné na redukovanie 50 % špecifického viazania [^3H]-BRL 49653 a sú predstavované prostredníctvom (+) < 30 μM ; (++) < 10 μM ; << (+++) < 1 μM .

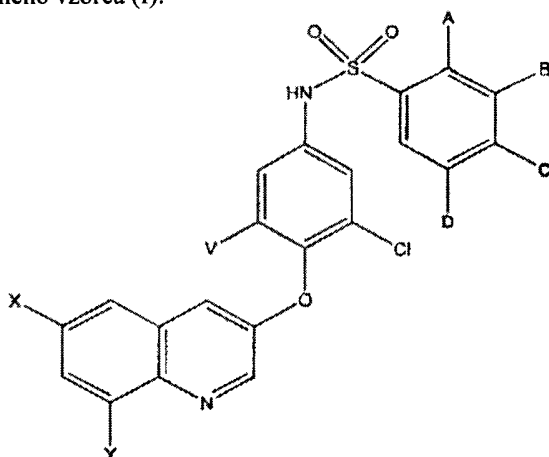
20 Tabuľka 20

Zlúčenina	IC_{50} PPAR γ viazania
40	+++
41	++
42	+++
43	+++
44	+++
45	+++
46	+++
47	+++
48	+++
49	+++
50	+++

- 25 Všetky publikácie a patentové prihlášky citované v opise sú zahrnuté odkazom. Hoci tento vynález bol opísaný podrobnejšie na niektorých príkladoch uskutočnenia, pre odborníkov v danom odbore bude zrejmé uskutočniť určité zmeny a modifikácie bez odklonu od rozsahu priložených nárokov.

PATENTOVÉ NÁROKY

- 30 1. Zlúčenina všeobecného vzorca (I):



(I)

alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ alebo solvát, kde

A je vybrané zo skupiny obsahujúcej Cl a CF₃,

B je H,

C je vybrané zo skupiny obsahujúcej Cl a CF₃,

5 D je vybrané zo skupiny obsahujúcej H a CH₃,

V je vybrané zo skupiny obsahujúcej F a Cl,

X je vybrané zo skupiny obsahujúcej H, CO₂H, CH₃ a CO₂CH₃ a

Y je vybrané zo skupiny obsahujúcej H, CO₂H a CO₂CH₃.

10 2. Zlúčenina podľa nároku 1, kde A je Cl a V je Cl a C je Cl.

3. Zlúčenina podľa nároku 1, kde A je CF₃ a X a Y sú každé H.

4. Zlúčenina podľa nároku 1, kde C je Cl a X a Y sú každé H.

5. Zlúčenina podľa nároku 1, kde V je Cl a X a Y sú každé H.

6. Zlúčenina podľa nároku 1, kde A je Cl, C je Cl, D je CH₃,

V je Cl a X a Y sú každé H.

15 7. Zlúčenina podľa nároku 1, kde C je Cl.

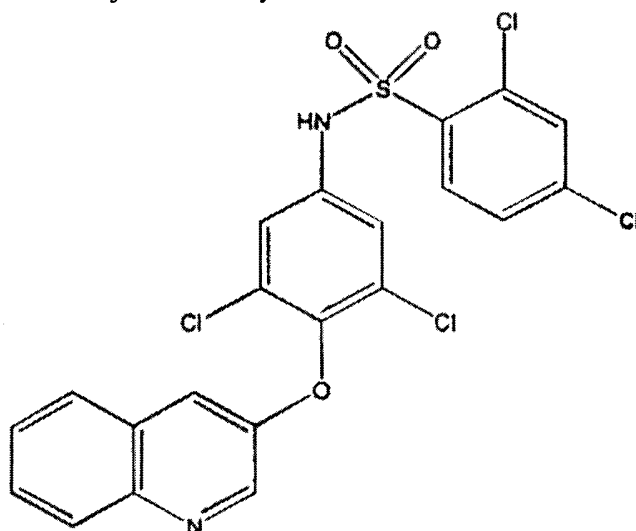
8. Zlúčenina podľa nároku 1, kde V je F.

9. Zlúčenina podľa nároku 1, kde C je CF₃.

10. Zlúčenina podľa nároku 1, kde A je Cl.

11. Zlúčenina podľa nároku 1, kde D je H.

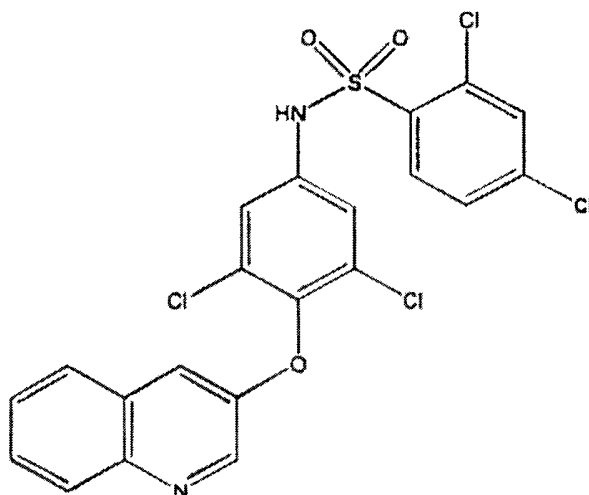
20 12. Zlúčenina podľa nároku 1 majúca všeobecný vzorec



alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ alebo solvát.

13. Kompozícia, **v y z n a ě u j ú c a s a t ý m**, že obsahuje farmaceuticky prijateľný nosič alebo excipient a zlúčeninu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 12.

25 14. Kompozícia podľa nároku 13, **v y z n a ě u j ú c a s a t ý m**, že obsahuje farmaceuticky prijateľný nosič alebo excipient a zlúčeninu vzorca:



alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ alebo solvát.

15. Použitie zlúčeniny podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 12 na prípravu liečiva na liečbu alebo prevenciu metabolickej poruchy alebo zápalového stavu.

16. Použitie podľa nároku 15, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že liečivo je forme na orálne podávanie.

17. Použitie podľa nároku 15, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že liečivo je vo forme na parenterálne podávanie.

18. Použitie podľa nároku 15, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že liečivo je vo forme na topické podávanie.

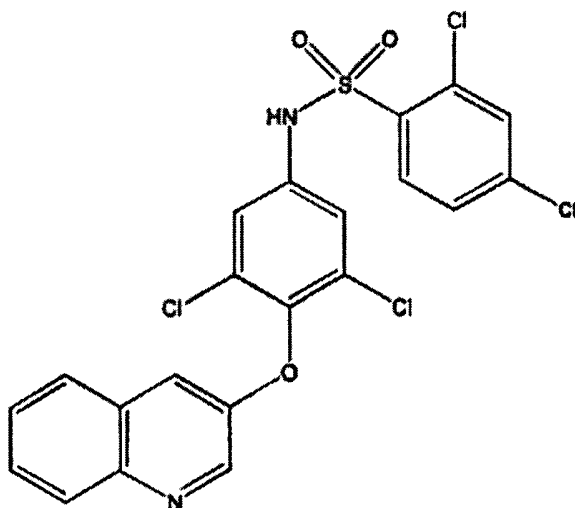
19. Použitie podľa nároku 15, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že metabolická porucha je vybraná zo skupiny zahrnujúcej cukrovku, obezitu, hypercholesterolémiu, hyperlipidémiu, dyslipidémiu, hypertriglyceridémiu, hyperglycémiu, rezistenciu na inzulín a hyperinzulinémiu.

20. Použitie podľa nároku 15, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že zápalovým stavom je reumatoidná artritída a ateroskleróza.

21. Použitie podľa nároku 15, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že metabolická porucha alebo zápalový stav je sprostredkovaný PPAR γ .

22. Použitie podľa nároku 21, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že metabolická porucha je cukrovka nezávislá na inzulíne.

23. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca podľa nároku 12



alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli alebo solvátu na prípravu liečiva na liečbu alebo prevenciu metabolickej poruchy alebo zápalového stavu.

24. Použitie podľa nároku 23, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že metabolická porucha je cukrovka nezávislá na inzulíne.

Koniec dokumentu
