

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2003-3252

(13) Druh dokumentu: **A3**

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **29.05.2002**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **31.05.2001**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/0113231**
(33) Země priority: **GB**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu:
(Věstník č: 3/2004)
(86) PCT číslo: **PCT/EP2002/005886**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/096895**

(51) Int. Cl.⁷ :
C07D 277/56
C07D 263/48
A61K 31/426
A61K 31/421
A61P 3/00
A61P 9/00

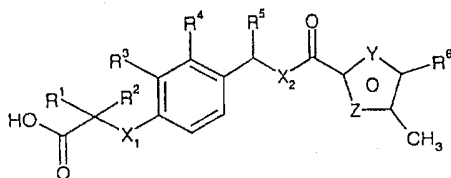
(71) Přihlašovatel:
GLAXO GROUP LIMITED, Greenford Middlesex, GB

(72) Původce:
Gellibert Francoise Jeanne, Les Ulis, FR

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

(54) Název přihlášky vynálezu:
Thiazolové nebo oxazolové deriváty

(57) Anotace:
Thiazolové nebo oxazolové deriváty obecného vzorce I jsou látky s agonistickým účinkem vzhledem k PPAR alfa, gamma nebo delta a je tedy možno je použít k léčení chorobných stavů, zprostředkovaných těmito receptory ve formě farmaceutických prostředků, které rovněž tvoří součást řešení. Řešení se týká také použití uvedených látek pro výrobu farmaceutických prostředků se svrchu popsáním účinkem pro léčbu dislipidemie, kardiovaskulárních onemocnění, cukrovky atd.



CZ 2003 - 3252 A3

Thiazolové nebo oxazolové deriváty

Oblast techniky

Vynález se týká skupiny thiazolových nebo oxazolových derivátů, které aktivují podtyp alfa lidských receptorů, aktivovaných proliferátorem peroxisomu, hPPAR alfa. Vynález se rovněž týká způsobu výrobu těchto látek a jejich použití pro výrobu farmaceutických prostředků pro léčení chorobných stavů, zprostředkovaných PPAR alfa.

Dosavadní stav techniky

Se vznikem kardiovaskulárních chorob je spojeno několik na sobě nezávislých rizikových faktorů. Tyto faktory zahrnují zvýšený krevní tlak, zvýšenou koncentraci fibrinogenu a triglyceridů, zvýšenou koncentraci LDL cholesterolu a celkového cholesterolu a sníženou koncentraci HDL cholesterolu. Je známo, že inhibitory HMG CoA reduktázy, označované jako statiny je možno použít k léčení stavů, charakterizovaných vysokou koncentrací LDL-c. Je rovněž známo, že snížení koncentrace LDL-c není u některých nemocných dostatečné pro snížení rizika vzniku kardiovaskulárních onemocnění, zvláště jde o jedince s normální koncentrací LDL-c. Tato skupina je označována jako skupina s nezávislým rizikovým faktorem s nižší koncentrací HDL-c. Zvýšené riziko kardiovaskulárních onemocnění, spojené s nižší koncentrací HDL-c dosud není možno úspěšně snížit pomocí účinných látek vzhledem k tomu, že dosud nejsou k dispozici žádné látky, které by úspěšně zvýšily tuto koncentraci o více než 40 %, jak je popsáno v publikaci Bisgaier, C. L., Pape, M. E. Curr. Pharm. Des. 1998, 4, 53-70.

Syndrom X včetně metabolického syndromu je široce definován jako skupina abnormalit, zahrnujících hyperinsulinemii, obezitu, zvýšenou koncentraci triglyceridů, kyseliny močové, fibrinogenu, malých hustých částic LDL-c a inhibitoru aktivátoru plasminogenu 1, PAI-1 a sníženou koncentrací HDL-c.

NIDDM se popisuje jako odolnost proti působení inzulínu, při níž dochází k anomálnímu zpracování glukózy a sníženému příjmu glukózy kosterními svaly. Tyto faktory mohou vést k narušené toleranci glukózy IGT a hyperinsulinemii.

Receptory, aktivované proliferátorem peroxisomu PPAR jsou receptory, náležející do skupiny steroidních/retinoidních receptorů, jde o transkripční faktory, aktivované ligandy podle publikace Wilson, T. M. a Wahli, W., Curr. Opin. Chem. Biol., 1997, sv. 1, s. 235-241.

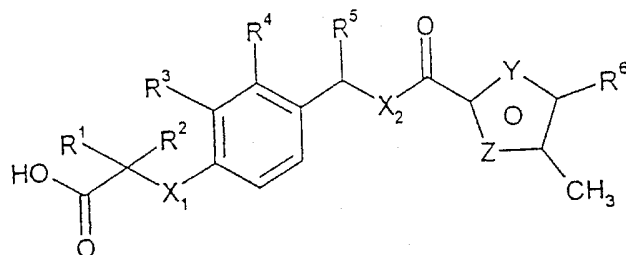
Byly izolovány tři receptory savců, aktivované proliferátorem peroxisomu, které byly označeny PPAR-alfa, PPAR-gamma a PPAR-delta (tento receptor je také znám jako NUC1 nebo PPAR-beta). Tyto PPAR řídí expresi cílových genů vazbou na prvky sekvence DNA, označované jako prvky pro odpověď na PPAR (PPRE). Až dosud byly PPRE identifikovány v zesilovačích celé řady kódových genů pro proteiny, které řídí metabolismus lipidů, takže je pravděpodobné, že PPAR hrají důležitou úlohu při adipogenní signální kaskádě a při homeostáze lipidů podle publikace H. Keller a W. Wahli, Trends Endocrin. Met. 291-296, 4, 1993.

U některých sloučenin, které aktivují nebo jinak se dostávají do interakce s jedním nebo větším počtem PPAR se předpokládá účast v řízení koncentrace triglyceridů a cholesterolu na živočišných modelech, jak bylo popsáno například v US 5847008 (Doebber a další), US 5859051 (Adams a další) a dokumentech WO 97/28149 (Leibowitz a další) a WO 99/04815 (Shimokawa a další).

Fibráty jsou látky, které mohou snížit koncentraci triglyceridů v krevním séru o 20 až 50 %, koncentraci LDL-c o 10 až 15 % a mimoto mohou posunout velikost částic LDL od více atherogenních malých částic do částic LDL-c s normální hustotou a zvýšit koncentraci HDL-c o 10 až 15 %. Pokusně bylo prokázáno, že účinky fibrátů na lipidy v krevním séru jsou zprostředkovány přes aktivaci PPARalfa, jak bylo popsáno například v publikaci B. Staels a další, Curr. Pharm. Des., 1-14, 3 (1), 1997. Důsledkem aktivace PPARalfa je transkripce enzymů, které zvyšují katabolismus mastných kyselin novou syntézou mastných kyselin v játrech, takže dochází ke snížení syntézy triglyceridů a produkce a sekrece VLDL-c. Mimoto se při aktivaci PPARalfa snižuje produkce apoC-III. Snížení produkce apoC-III, inhibitoru aktivity LPL, zvyšuje clearance VLDL-c, jak je uvedeno například v publikaci J. Auwerx a další, Atherosclerosis, Shannon, Irel., s. 29-37, Suppl., 1996. Ligandy PPARalfa mohou být užitečné při léčení dyslipidemie a kardiovaskulárních poruch podle publikace Fruchart, J. C., Duriez P., a Staels, B., Curr. Opin. Lipidol., 1999, sv. 10, s. 245-257.

Podstata vynálezu

Podstatu vynálezu tvoří thiazolové nebo oxazolové deriváty obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné soli, solváty a hydrolyzovatelné estery



kde

X_1 znamená O nebo S,

R^1 a R^2 nezávisle znamenají H nebo C1-C3alkyl nebo v případě, že jsou vázány na stejný atom uhlíku, mohou s tímto atomem tvořit 3 až 5-členný cykloalkylový kruh, R^3 a R^4 nezávisle znamenají H, atom halogenu, $-CH_3$ nebo $-OCH_3$,

R^5 znamená H nebo C1-C6alkyl,

X_2 znamená NH, NCH_3 nebo O, jeden ze symbolů

Y a Z znamená atom dusíku a druhý znamená O nebo S,

R^6 znamená fenyl nebo pyridyl, v němž N se nachází v poloze 2 nebo 3 a který je popřípadě substituován jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny atom halogenu, CF_3 , C1-C6alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem, popřípadě dále substituovaný atomem halogenu za předpokladu, že v případě, že R^6 znamená pyridyl, je atom dusíku nesubstituovaný.

Sloučeniny podle vynálezu je možno použít k prevenci nebo léčení chorob nebo chorobných stavů, zprostředkovaných lidským PPAR, hPPAR, postupuje se tak, že se podává léčebně účinné množství sloučenin obecného vzorce I u různých stavů včetně dyslipidemie, například diabetické nebo smíšené dyslipidemie, syndromu X, v němž je zahrnut také metabolický syndrom, srdečního selhání, hypercholesterolemie, kardiovaskulárních onemocnění včetně atherosklerózy, arteriosklerózy a hypertriglyceridemie, cukrovky typu II, cukrovky typu I, odolnosti proti inzulinu, hyperlipidemie, zánětlivých stavů, chorob, při nichž dochází k hyperproliferaci epithelu včetně exému a lupenky a stavů, spojených s onemocněním sliznic a střev a také řízení chuti k jídlu a příjmu potravy u nemocných, kteří trpí různými poruchami, jako je obezita, bulimie a anorexia nervosa. Zvláště jsou sloučeniny podle vynálezu vhodné při léčení prevenci kardiovaskulárních chorob a chorobných stavů, jako je atheroskleróza, arterioskleróza, hypertriglyceridemie a smíšená dyslipidemie.

Součástí podstaty vynálezu tvoří také farmaceutický prostředek, který jako svou účinnou složku obsahuje sloučeniny podle vynálezu, s výhodou spolu s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem.

Vynález se rovněž týká thiazolových nebo oxazolových derivátů pro použití k léčebným účelům, zejména v lidském lékařství.

Podle dalšího možného provedení se vynález týká použití thiazolových nebo oxazolových derivátů obecného vzorce I pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení chorob nebo chorobných stavů, zprostředkovaných hPPAR.

Podle dalšího provedení je možno použít deriváty podle vynálezu pro léčení chorob, zprostředkovaných hPPAR nebo chorobných stavů tohoto typu, podává se léčebně účinné množství uvedených látek.

Pod pojmem „sloučeniny podle vynálezu“ se rozumí thiazolové nebo oxazolové deriváty obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, solváty nebo hydrolyzovatelné estery.

I když hydrolyzovatelné estery spadají do rozsahu vynálezu, jsou volné látky výhodnější vzhledem k tomu, že skutečnými účinnými látkami jsou volné látky a hydrolyzovatelné estery jsou účinné až po hydrolýze, kdy se z nich uvolní účinné volné látky. Estery, které se snadno hydrolyzují, uvolní karboxylové kyseliny za pokusných podmínek in vitro nebo in vivo. Obvykle je karboxylová kyselina účinná pokud jde o vazbu i pokud jde o přechodnou transfekci, kdežto ester se obvykle není schopen dobře vázat, je však účinný při přechodné transfekci, pravděpodobně v důsledku hydrolýzy. Výhodnými hydrolyzovatelnými estery jsou C1-C6alkylestery, v nichž může mít alkylová skupina přímý nebo rozvětvený řetězec. Velmi výhodnými estery jsou methylestery a ethylestery.

V jednom z výhodných provedení X_1 znamená O.

V dalším výhodném provedení R^1 a R^2 znamenají methyl.

S výhodou znamená jeden ze substituentů R^3 a R^4 atom vodíku, ve zvláště výhodném provedení znamenají oba symboly R^3 a R^4 atomy vodíku.

R^5 s výhodou znamená atom vodíku.

X_2 s výhodou znamená NH.

Z s výhodou znamená N.

Y s výhodou znamená S.

R^6 s výhodou znamená fenyl, popřípadě substituovaný. Ve výhodném provedení je skupina R^6 mono- nebo disubstituovaná. V dalším výhodném provedení R^6 znamená pyridyl, v němž se atom dusíku nachází v poloze 2. Skupina R^6 je s výhodou monosubstituovaná v poloze para a s výhodou znamená fenyl. Výhodným substituentem je F, CF_3 , ethyl nebo methyl.

Výhodné skupiny pro jednotlivé obecné symboly byly uvedeny svrchu odděleně, výhodné sloučeniny podle vynálezu zahrnují ty látky, v nichž se alespoň několik těchto obecných symbolů ve vzorci I volí z výhodných nebo velmi výhodných skupin. To znamená, že vynález zahrnuje všechny kombinace výhodných, velmi výhodných a nejvýhodnějších skupin.

Sloučeniny obecného vzorce I mají s výhodou agonistický účinek vzhledem k hPPAR. Může jít o agonisty hPPAR pouze jednoho typu, to znamená selektivní agonisty, dále o agonisty dvou podtypů PPAR, to znamená podvojně agonisty nebo o agonisty všech tří podtypů. Pokud jde o pojem „agonista“, „aktivační látka“ nebo „aktivátor“ a podobně, rozumí se pod tímto pojmem takové sloučeniny, jejichž hodnota pK_i je alespoň 6,0, s výhodou alespoň 7,0 pro příslušný typ PPAR, například pro hPPARdelta při dále popsáných zkouškách na vazbu, přičemž je možno dosáhnout alespoň 50% aktivace příslušného PPAR vzhledem k pozitivní kontrole při zkouškách na transfekci, které budou dále popsány, při koncentraci 10^{-5} M nebo nižší. S výhodou je možno při použití sloučenin podle vynálezu dosáhnout 50%

aktivace alespoň jednoho lidského PPAR při příslušných zkouškách na transfekci v koncentraci 10^{-6} M nebo nižší. Ve zvláště výhodném provedení je možno sloučeninami podle vynálezu dosáhnout 50% aktivace alespoň jednoho lidského PPAR při příslušných zkouškách na transfekci v koncentraci 10^{-7} M nebo nižší.

Sloučeniny podle vynálezu mají s výhodou agonistický účinek vzhledem k hPPARalfa.

Ve velmi výhodném provedení jsou sloučeniny obecného vzorce I selektivními agonisty hPPARalfa. Pod tímto pojmem se rozumí látka s agonistickým účinkem pro hPPARalfa, jejíž EC_{50} pro PPARalfa je alespoň 10krát nižší než její EC_{50} pro PPARgamma a PPARdelta. Tyto sloučeniny se označují jako látky s 10násobnou selektivitou. EC_{50} se definuje při zkouškách na transfekci, které budou dále popsány. Jde o koncentraci, při níž je možno pomocí dané látky dosáhnout 50 % její maximální účinnosti. Většina výhodných sloučenin je více než 100krát selektivní pro hPPARalfa.

Výhodné sloučeniny podle vynálezu zahrnují následující látky:

ethylester kyseliny 2-methyl-2-[4-{[(4-methyl-5-[4-ethylfenyl]thiazol-2-ylkarbonyl)amino]methyl}fenoxy]-propionové,

ethylester kyseliny 2-methyl-2-[4-{[(4-methyl-5-[4-fluorfenyl]thiazol-2-ylkarbonyl)amino]methyl}fenoxy]-propionové.

Velmi výhodnou sloučeninou podle vynálezu je kyselina 2-methyl-2-[4-{[(4-methyl-5-[4-fluorfenyl]thiazol-2-

-ylkarbonyl)amino]methyl}fenoxy]-propionová.

Zvláště výhodnou sloučeninou podle vynálezu je kyselina 2-methyl-2-[4-{[(4-methyl-5-[4-ethylfenyl]thiazol-2-ylkarbonyl)amino]methyl}fenoxy]-propionová.

Je zřejmé, že ve sloučeninách obecného vzorce I existují středy asymetrie. Vynález proto zahrnuje všechny existující stereoisomery těchto látek, a to nejen v racemické formě, nýbrž jakýkoliv z uvedených isomerů v racemické, obohacené nebo čištěné formě. V případě, že je nutno sloučeninu obecného vzorce I mít k dispozici jako jednotlivý enantiomer, je možno takovou látku získat buď rozdělením výsledného produktu nebo stereospecifickou syntézou při použití opticky aktivního katalyzátoru nebo katalytického systému s opticky aktivními ligandy nebo je možno použít izomerně čisté výchozí látky nebo jakýkoliv vhodný meziprodukt. Rozdělení výsledného produktu, meziproduktu nebo výchozího materiálu je možno dosáhnout jakýmkoliv vhodným známým způsobem, tak jak jsou popsány například v souhrnné publikaci Stereochemistry of Carbon Compounds, E. L. Eliel (Mcgraw Hill, 1962) a také Tables of Resolving Agents, S. H. Wilen. Mimoto tam, kde existují tautomery sloučenin obecného vzorce I, zahrnuje vynález všechny tautomerní formy uvedených látek. V celé řadě výhodných sloučenin podle vynálezu je atom uhlíku, na nějž jsou vázány skupiny ve významu R^1 a R^5 středem asymetrie a je tedy chirální. V některých z těchto chirálních sloučenin se účinnost pro různé receptory PPAR liší u isomerů S a R. Skutečnost, který z těchto izomerů je výhodnější závisí na požadovaném využití příslušné látky. To znamená, že i v případě téže sloučeniny je možné, že isomer S bude

výhodnější pro některé typy použití, kdežto isomer R bude výhodný pro jiné použití.

Je také zřejmé, že sloučeniny podle vynálezu mohou být používány ve formě svých farmaceuticky přijatelných solí nebo solvátů. Fyziologicky přijatelné soli sloučenin obecného vzorce I zahrnují obvyklé soli, vytvořené při použití farmaceuticky přijatelných anorganických nebo organických kyselin nebo bazí a také kvarterní amoniové soli. Specifickými příklady vhodných solí s kyselinami mohou být soli s anorganickými kyselinami, jako je kyselina chlorovodíková, bromovodíková, sírová, fosforečná, dusičná nebo chloristá a také soli s organickými kyselinami, jako jsou kyseliny fumarová, octová, propionová, jantarová, glykolová, mravenčí, mléčná, maleinová, vinná, citronová, pamoová, malonová, hydroxymaleinová, fenylactová, glutamová, benzoová, salicylová, fumarová, toluensulfonová, methansulfonová, naftalen-2-sulfonová, benzensulfonová, hydroxynaftoová, jodovodíková, jablečná, stereoová, tříslivá a podobně. Další kyseliny, jako je kyselina šťavelová, které nejsou samy o sobě farmaceuticky přijatelné, je možno použít pro přípravu solí, vhodných jako meziprodukty při výrobě sloučenin podle vynálezu a jejich farmaceuticky přijatelných solí. Specifickými příklady vhodných solí s bazemi mohou být soli sodné, lithné, draselné, hořečnaté, hlinité, vápenaté, zinečnaté, soli s N,N'-dibenzylethylen-diaminem, chlorprokainem, cholinem, diethanolaminem, ethylendiaminem, N-methylglukaminem a prokainem. V průběhu přihlášky vynálezu se pod sloučeninami podle vynálezu vždy rozumí sloučeniny obecného vzorce I i jejich farmaceuticky přijatelné soli a solváty.

Sloučeniny podle vynálezu a jejich farmaceuticky přijatelné deriváty je možno podávat ve formě farmaceutických prostředků. Tyto prostředky je možno připravit obvyklým způsobem při použití účinné látky ve směsi s jedním nebo větším počtem fyziologicky přijatelných nosičů nebo pomocných látek.

I když je možné sloučeniny podle vynálezu podávat jako chemické látky, je výhodné zpracovat tyto účinné látky na farmaceutické prostředky. Použité nosiče musí být přijatelné v tom smyslu, že musí být kompatibilní s ostatními složkami farmaceutického prostředku a nesmí mít škodlivý účinek pro příjemce.

Podstatu vynálezu tedy tvoří také farmaceutický prostředek, který jako svou účinnou složku obsahuje sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo solváty spolu s jedním nebo větším počtem farmaceuticky přijatelných nosičů a popřípadě dalšími složkami s léčebným a/nebo profylaktickým účinkem.

Farmaceutické prostředky zahrnují prostředky pro perorální podání, parenterální podání včetně podkožního podání například ve formě injekce nebo depotní tablety, intradermální, intrathekální, nitrosvalové podání, například v depotní formě a nitrožilní podání, dále může jít o rektální podání a místní podání včetně dermálního podání, podání na ústní sliznici a podání pod jazyk, nejvhodnější způsob podání může záviset například na celkovém stavu nemocného a na typu poruchy. Farmaceutické prostředky mohou obsahovat jednotlivou dávku léku a mohou být připraveny způsoby, které jsou ve farmacii známé. Všechny tyto postupy spočívají v tom, že se účinná látka

uvede do styku s nosičem, který je tvořen jednou nebo větším počtem složek. Obvykle se všechny tyto složky důkladně promísí při použití kapalného nosiče nebo jemně práškového pevného nosiče nebo obou těchto typů nosičů a pak se v případě potřeby výsledná směs tvaruje na požadovaný farmaceutický prostředek.

Farmaceutické prostředky, které jsou vhodné pro perorální podání je možno připravit jako oddělené jednotky, může jít o kapsle, naplněné oplatky nebo tablety, například žvýkatelné tablety, zvláště pro použití v dětském lékařství, každá z těchto jednotek obsahuje předem stanovené množství účinné látky. Dále může jít o granuláty, o roztoky nebo suspenze ve vodné nebo nevodné kapalině nebo o emulze typu olej ve vodě nebo voda v oleji. Účinná látka může být podávána také jako bolus, mazání nebo pasta.

Tablety je možno připravit lisováním nebo odléváním, popřípadě v přítomnosti jedné nebo většího počtu přídatných složek. Lisované tablety je možno připravit tak, že se ve vhodném tabletovacím stroji lisuje směs účinné látky ve volně sypné formě, například ve formě prášku nebo granulátu ve směsi s běžnými pomocnými látkami, jako jsou pojiva, například sirup, akaciová guma, želatina, sorbitol, tragakanth, uvařený škrob nebo polyvinylpyrrolidon, plniva, například laktóza, cukr, mikrokryсталická celulóza, kukuřičný škrob, fosforečnan vápenatý nebo sorbitol, kluzné látky, například stearan hořečnatý, kyselina stearová, mastek, polyethylenglykol nebo oxid křemičitý, desintegrační činidlo, například bramborový škrob nebo sodná sůl glykolátu škrobu nebo smáčedla, například laurylsíran sodný. Odlévané tablety je možno připravit tak, že se ve vhodné zařízení odlévá směs účinné látky a inertní

kapaliny jako ředidlo. Tablety je popřípadě možno opatřit dělicí rýhou nebo je možno je povlékat tak, aby bylo dosaženo zpomaleného nebo řízeného uvolňování obsažené účinné látky. Povlékání tablet je v oboru známé.

Sloučeniny podle vynálezu je také možno zpracovat na kapalné prostředky pro perorální podání, jako jsou suspenze, roztoky nebo emulze ve vodě nebo v oleji, sirupy nebo elixíry. Mimoto je možno prostředky s obsahem těchto látek dodávat v suché formě, určené pro rekonstituci přidáním vody nebo jiného vhodného nosného prostředí těsně před použitím. Tyto prostředky mohou obsahovat běžné přísady, například suspenzní činidla, jako jsou sorbitolový sirup, methylcelulóza, sirup z glukózy a sacharózy, želatina, hydroxyethylcelulóza, karboxymethylcelulóza, stearan hlinitý nebo hydrogenované jedlé oleje, emulgátory, jako jsou lecithin, sorbitanmonooleát nebo akaciová guma, nevodná nosná prostředí, jako jsou jedlé oleje, například mandlový olej, frakcionovaný kokosový olej, estery typu olejů, propylenglykol nebo ethylalkohol a také konzervační prostředky, jako jsou methyl- nebo propyl-p-hydroxybenzoáty nebo kyselina sorbová. Prostředky je možno zpracovat také na čípky, které obsahují běžné základy pro čípky, například kakaové máslo nebo jiné glyceridy.

Prostředky pro parenterální podání zahrnují vodné nebo nevodné sterilní injekční roztoky, které mohou obsahovat antioxidační látky, pufrý, bakteriostatické látky a rozpustné soli, které způsobují, že prostředek je izotonický s krví příjemce. Dále může jít o vodné nebo nevodné sterilní suspenze, které mohou obsahovat suspenzní činidla a zahušťovadla.

Farmaceutické prostředky je možno dodávat jako jednotlivé dávky nebo v lahvičkách s obsahem většího počtu dávek, může jít například o zatavené ampule nebo lékovky, které mohou být skladovány v lyofilizovaném stavu, takže je zapotřebí těsně před použitím přidat pouze sterilní kapalné nosné prostředí, například vodu pro injekční podání. Jinak je možno injekční roztoky a suspenze připravit přímo ze sterilních prášků, granulátů nebo tablet.

Prostředky pro rektální podání jsou zejména čípky, při jejichž výrobě se užívají běžné nosiče, jako jsou kakaové máslo, tuhý tuk nebo polyethylenglykol.

Farmaceutické prostředky pro místní podání do úst, například na ústní sliznici nebo pod jazyk, zahrnují kosočtverečné tablety, které obsahují účinnou látku v základu, ochuceném například sacharózou, akaciovou gumou nebo tragakanthem a také pastilky, které rovněž obsahují účinnou látku ve žvýkatelném základu, například v želatině s glycerolem nebo sacharóze s akaciovou gumou.

Sloučeniny podle vynálezu je možno zpracovat také na depotní prostředky. Tyto prostředky s dlouhodobým účinkem je možno podávat implantací, například podkožně nebo nitrosvalově nebo také ve formě nitrosvalové injekce. Pro tento účel je možno sloučeniny podle vynálezu zpracovávat s vhodnými polymerními nebo hydrofobními materiály, například ve formě emulze v přijatelném oleji nebo spolu s iontoměničovými pryskyřicemi nebo je možno sloučeniny použít ve formě málo rozpustných derivátů, například málo rozpustných solí.

Kromě svrchu uvedených složek mohou farmaceutické prostředky obsahovat ještě další látky, které se v oboru běžně užívají v závislosti na typu farmaceutického prostředku. Například prostředky, určené pro perorální podání mohou obsahovat látky pro úpravu chuti.

Je zřejmé, že v případě, že se uvádí léčení některé choroby, znamená to také použití pro profylaxi uvedené choroby nebo jejích příznaků. Mimoto je zřejmé, že se množství účinné látky podle vynálezu, jehož bude zapotřebí při léčení, bude měnit v závislosti na povaze léčeného onemocnění a na věku a celkovém stavu nemocného. Celkovou dávku musí vždy určit ošetřující lékař nebo veterinární lékař. Obecně je možno uvést, že dávky pro dospělého člověka budou typicky v rozmezí 0,02 až 5000 mg denně, s výhodou 1 až 1500 mg denně. Požadovanou dávku je možno podat najednou nebo rozděleně v dílčích dávkách, podávaných v příslušných intervalech, například ve dvou, třech, čtyřech nebo větším počtu dílčích dávek v průběhu dne. Farmaceutické prostředky podle vynálezu mohou obsahovat 0,1 až 99 % účinné látky, obvykle 30 až 95 % v případě tablet a kapslí a 3 až 50 % v případě kapalných prostředků.

Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu je také možno použít v kombinaci s dalšími účinnými látkami, jako jsou například statiny a/nebo jiné látky, snižující koncentraci lipidů, jako inhibitory MTP a látky, upravující koncentraci LDLR. Sloučeniny podle vynálezu je také možno použít v kombinaci s antidiabetickými látkami, jako jsou metformin, sulfonylmočoviny a/nebo látky s agonistickým účinkem vzhledem k PPAR gama, jako jsou thiazolidindiony, například pioglitazon a rosiglitazon. Sloučeniny podle vynálezu mohou také být použity v kombinaci s

antihypertenziivními látkami, například s antagonisty vápníkových kanálů a inhibitory ACE. To znamená, že podle dalšího provedení se vynález týká kombinace sloučenin obecného vzorce I s další účinnou látkou při léčení chorob, zprostředkovaných hPPAR alfa.

V případě, že se sloučeniny obecného vzorce I užívají v kombinaci s dalšími účinnými látkami, je možno tyto účinné látky podávat současně nebo následně jakýmkoliv vhodným způsobem.

Svrchu uvedenou kombinaci je možno použít ve formě farmaceutického prostředku. To znamená, že podle dalšího provedení tvoří součást podstaty vynálezu také farmaceutický prostředek, který obsahuje kombinaci svrchu uvedených látek spolu s farmaceuticky přijatelným nosičem nebo pomocnými látkami. Jednotlivé složky takové kombinace je možno podávat současně nebo následně v oddělených farmaceutických prostředcích nebo ve společném farmaceutickém prostředku.

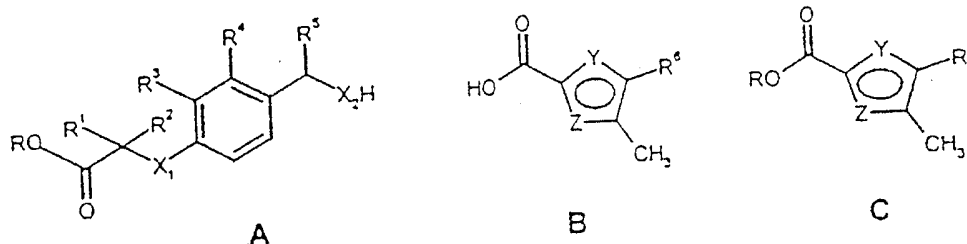
V případě kombinace, uložené v tomtéž farmaceutickém prostředku je zřejmé, že obě účinné látky musí být stálé a vzájemně kompatibilní a také kompatibilní s dalšími složkami farmaceutického prostředku. Při zpracování na oddělené farmaceutické prostředky může jít o běžné prostředky, v nichž se složky kombinace obvykle podávají.

V případě, že se sloučeniny obecného vzorce I používají v kombinaci s druhou účinnou látkou, která je účinná proti témuž onemocnění, zprostředkovanému hPPAR, může se dávka každé z látek v kombinaci lišit od dávek,

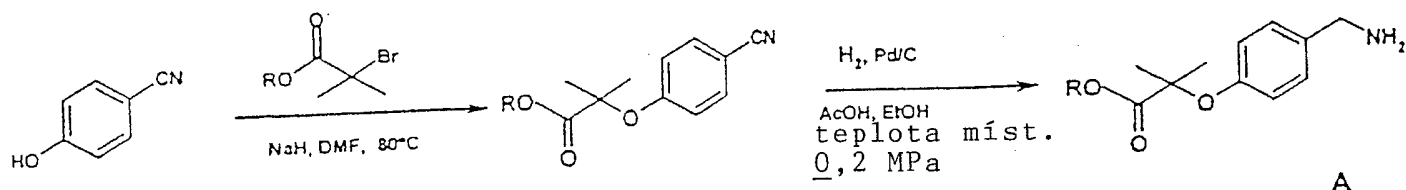
které se užívají v případě, že jsou sloučeniny podávány jednotlivě. Příslušné dávky snadno určí každý odborník.

Sloučeniny podle vynálezu je možno snadno připravit obecným postupem, v němž se sloučenina typu A váže na kyselinu typu B za vzniku peptidové vazby nebo se sloučenina typu A acyluje esterem C. Ve vzorci C znamená symbol R s výhodou C1-C6alkyl. Tato syntéza se s výhodou uskuteční při použití sloučeniny typu A, v níž je kyselá skupina chráněna ochrannou skupinou R. Ve volné sloučenině znamená R atom vodíku, v případě ochranné skupiny znamená R C1-C6alkyl, který je možno odstranit hydrolýzou, nebo je v případě potřeby možno použít přímo snadno hydrolyzovatelný výsledný ester. Sloučeniny typu A, B a C je možno syntetizovat například způsobem, který bude dále uveden v příkladové části přihlášky.

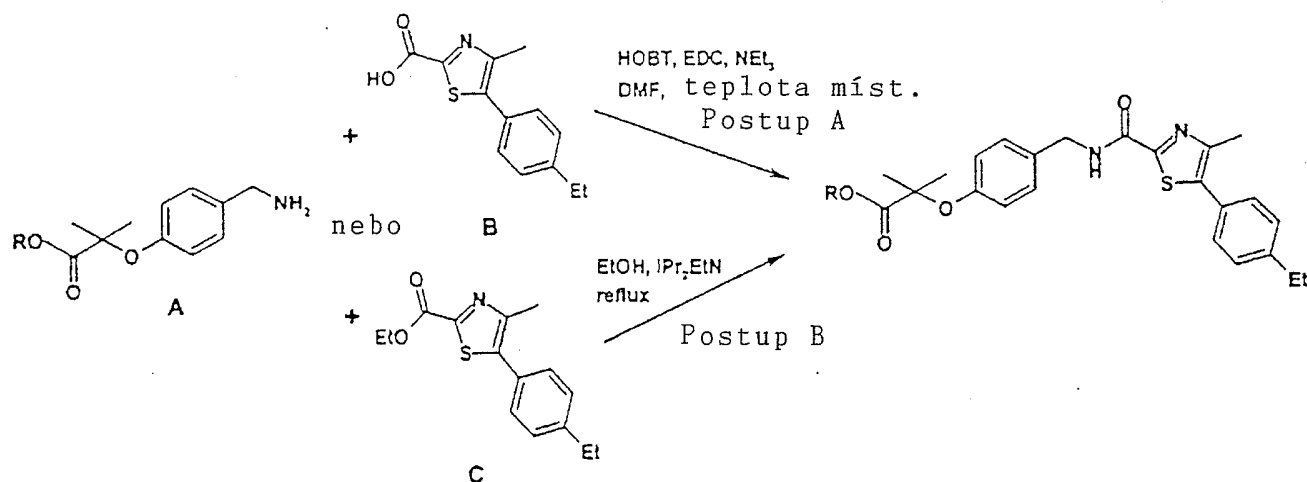
Meziprodukty uvedeného typu se běžně dodávají nebo jsou v literatuře popsány nebo jde o metody, analogické dále popsaným postupům.



V následujícím schématu je popsána výhodná syntéza sloučeniny A, v níž X_1 znamená atom kyslíku a X_2 znamená NH (R^1 , R^2 znamenají methylové skupiny a R^3 , R^4 a R^5 znamenají atomy vodíku):



Syntézu je možno uskutečnit při použití karboxylové kyseliny B (postup A) nebo při použití esteru C (postup D). Například v případě, že X_1 znamená atom kyslíku, X_2 znamená NH, Y znamená S, Z znamená N, $R^1 = R^2 = \text{methyl}$, $R^3 = R^4 = R^5 = \text{H}$ a R^6 znamená 4-ethylfenyl, může syntéza probíhat podle následujícího schématu:

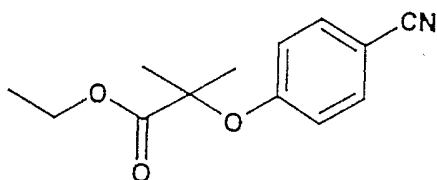


V případě, že X_1 a X_2 znamenají atom kyslíku, je možno sloučeniny vzorce I připravit reakcí sloučenin vzorce B se sloučeninami vzorce A při použití směsi DIC, DMAP a NEt_3 .

Praktické provedení vynálezu bude osvětleno následujícími příklady, které však nemají sloužit k omezení rozsahu vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

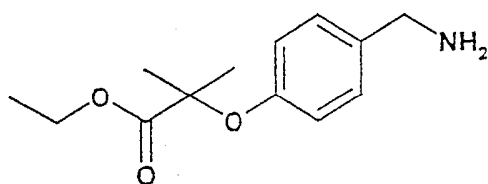
Meziprodukt 1



K roztoku 1,79 mol, 212,8 g p-hydroxybenzonitrilu v 1,7 litru, 8 objemech DMF se po zchlazení na 15 °C po částech přidá 121 g, 3,04 mol, 1,7 ekvivalentu 60% disperze NAH v parafinu v průběhu 35 minut. Směs se nechá zteplat na teplotu místnosti, míchá se ještě 30 minut a pak se pomalu v průběhu 1 hodiny přidá 393 ml, 2,68 mol, 1,5 ekvivalentu ethylbromisobutyrate. V průběhu přidávání se teplota udržuje chlazením na hodnotě nižší než 25 °C vzhledem k tomu, že reakce je mírně exothermní. Pak se směs míchá přes noc při teplotě místnosti, načež se na 2 hodiny zahřeje na 80 °C. Po zchlazení na teplotu nižší než 20 °C se přebytek hydridu sodíku rozruší přidáním 600 ml 1N roztoku hydroxidu sodného. Roztok se extrahuje 3x1 litrem ethyletheru. Organické vrstvy se spojí, promyjí se 2x200 ml 1N hydroxidu sodného k odstranění stop p-hydroxybenzonitrilu a pak se ještě promyjí 500 ml nasyceného roztoku chloridu sodného.

Po vysušení síranem hořečnatým, filtraci a odpaření do sucha se olejovitý zbytek slije a odstraní se 33,5 g parafinového oleje, který se vytvoří jako horní roztok. 189,9 g olejovitého zbytku se smísí s 14,9 g zbývajícího parafinového oleje. Vzniklý surový meziprodukt 1 se použije bez dalšího čištění. Výtěžek je přibližně 42 % a 175 g.

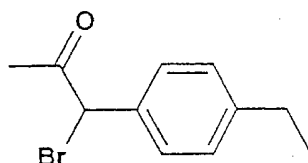
Meziprodukt 2



V hydrogenacním zařízení s objemem 1 liter se hydrogenuje směs 59,3 g, 0,254 mol meziproduktu 1, 43,6 ml, 0,762 mol, 3 ekvivalenty ledové kyseliny octové a 6 g, 10 % hmotnostních 10% paladia na aktivním uhlí ve 250 ml ethylalkoholu při tlaku vodíku 0,2 MPa a při teplotě místnosti. Reakce se zastaví po 8 hodinách, kdy bylo spotřebováno 8,7 litrů vodíku (teoretický objem je 11,4 litru). Po odfiltrování katalyzátoru se roztok odpaří do sucha, čímž se získá sůl meziproduktu 2 s kyselinou octovou jako olejovitý zbytek. Tento zbytek se vlije do 300 ml vody při pH 5 a vodná vrstva se extrahuje 2x200 ml cyklohexanu. V průběhu tohoto postupu se vytvoří gumovitá pevná látka, která se ponechá ve vodné vrstvě, jde pravděpodobně o část soli s kyselinou octovou. Pak se přidá 400 ml ethylacetátu a 2fázová směs se zchladí na 15 °C, načež se přidá 500 ml 1N roztoku NaOH až do pH 12. Po slití se vodná vrstva extrahuje 2x400 ml ethylacetátu. Organické vrstvy se spojí, promyjí se 200 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného, organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým,

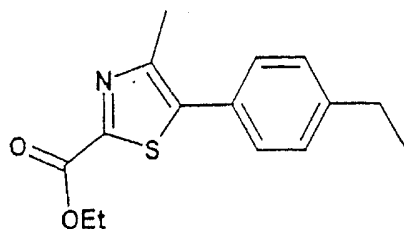
zfiltruje a odpaří ve vakuu, čímž se ve výtěžku 58,9 % získá 35,5 g surového meziproduktu 2 ve formě žlutého oleje, který se použije v následujícím stupni bez dalšího čištění. LC-MS čistota = přibližně 90 %.

Meziprodukt 3



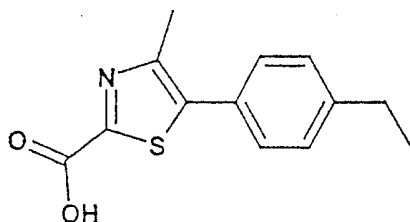
K roztoku 200 g, 1,23 mol 4-ethylfenylacetonu (Avocado) v 800 ml kyseliny octové se při teplotě 10 až 12 °C po kapkách přidá 61,8 ml, 1 ekv. bromu v 600 ml kyseliny octové v průběhu 2 hodin. Na konci přidávání se směs míchá 5 minut a pak se přidají 2 litry vody. Po zchlazení se přidá ještě 100 g Na₂SO₃ a výsledná směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti. Pak se dvoufázová směs slije a vodná vrstva se extrahuje 2x 1 litrem methylenchloridu. Organická vrstva se promyje 1 litrem vody a vysuší síranem sodným. Po filtraci a odpaření do sucha se ve výtěžku 97 % získá 288 g hnědého oleje.

Meziprodukt 4



K roztoku 288 g, 1,19 mol meziproduktu 3 ve 2,9 litru ethylalkoholu se přidá 158,8 g, 1 ekv. ethylthiooxamátu (Acros). Roztok se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti a pak se 1 hodinu vaří pod zpětným chladičem. Po odpaření ethylalkoholu se tmavý odparek zředí 1 litrem vody a roztok se extrahuje 3x 500 ml methylenchloridu. Organická vrstva se promyje 2x 500 ml vody. Po vysušení síranem sodným a odpaření za sníženého tlaku se získá 32,6 g surového oleje. Tento materiál se čistí chromatografií při použití směsi petroletheru a ethylacetátu v poměru 98:2, čímž se ve výtěžku 60,6 % získá 30,9 g meziproduktu 4 ve formě šedého oleje.

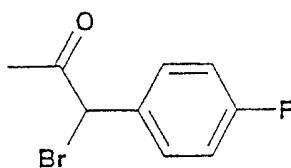
Meziprodukt 5



K roztoku 0,6 g, 22 mmol meziproduktu 4 v 10 ml ethylalkoholu se přidá 6,5 ml, 13 ekv. 1N NaOH. Směs se vaří za míchání pod zpětným chladičem celkem 30 minut a pak se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se zředí vodou a extrahuje ethyletherem. Vodná vrstva se okyselí 1N HCl a extrahuje se methylenchloridem. Pak se organická vrstva vysuší sírenem sodným, zfiltruje a odpaří ve vakuu, čímž se získá 0,4 g meziproduktu 5 ve výtěžku 73,6 % ve formě žluté pevné látky.

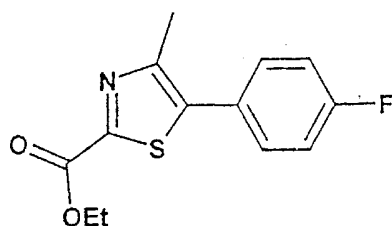
MS m/z 248 (M+1)

Meziprodukt 6



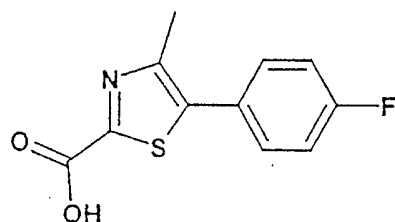
K roztoku 10 g, 65,8 mmol 4-fluorfenylacetonu (Aldrich) ve 100 ml benzenu se po kapkách při teplotě 10 °C přidá 10,5 g, 1 ekv. bromu. Reakční směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti. Na konci reakční doby se nechá reakční směsí probublávat dusík. Směs se odpaří ve vakuu a výsledný olej se destiluje, čímž se ve výtěžku 59 % získá 9 g oleje s teplotou varu 130 až 135 °C při tlaku 2,6 kPa.

Meziprodukt 7



K roztoku 1 g, 4,33 mmol meziproduktu 6 ve 30 ml ethylalkoholu se přidá 0,54 g, 1 ekv. ethylthiooxamátu (Acros). Roztok se vaří přes noc pod zpětným chladičem. Pak se roztok odpaří ve vakuu a olejovitý zbytek se zředí vodou a směs se extrahuje methylenchloridem. Organická vrstva se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku. Výsledný surový olej se chromatografuje při použití směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 99:1, čímž se získá ve výtěžku 22,6 % celkem 0,26 g meziproduktu 7 jako hnědá pevná látka s teplotou tání 69 až 70 °C.

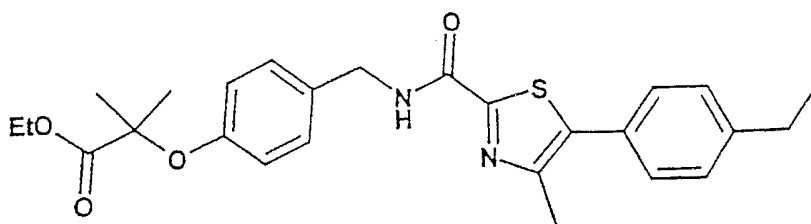
Meziprodukt 8



K roztoku 1,5 g, 5,66 mmol meziproduktu 7 v 50 ml ethylalkoholu se přidá 20 ml 1N NaOH. Směs se vaří 30 minut pod zpětným chladičem a pak se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se zředí vodou a směs se extrahuje ethyletherem. Vodná vrstva se okyselí 1N HCl a extrahuje se methylenchloridem. Pak se organická vrstva vysuší síranem sodným, zfiltruje a odpaří do sucha, čímž se získá meziprodukt 7 ve výtěžku 60 % v množství 0,81 g jako bílá pevná látka s teplotou tání 140 °C.

Příklad 1

Ethylester kyseliny 2-methyl-2-[4-{[(4-methyl-5-{4-ethylphenyl}thiazol-2-yl)carbonyl]amino}methyl}fenoxy]-propionové



Postup A

K roztoku 250 mg, 1 mmol meziproduktu 2 v 10 ml dichlormethanu se přidá 174 mg, 1,3 ekv. HOBt, 284 mg, 1,3

ekv. EDC, 260 mg, 1 ekv. meziproduktu 5 a 130 mg, 1,3 ekv. triethylaminu. Reakční směs se míchá 2 dny při teplotě místnosti. Pak se ke směsi přidá zředěný NaOH a směs se extrahuje methylenchloridem. Organická vrstva se promyje zředěnou HCl a vodou a vysuší se síranem sodným. Po odpaření ve vakuu se výsledný surový olej čistí chromatografií při použití směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 99:1, čímž se ve výtěžku 21,5 % získá 100 mg produktu z příkladu 1 ve formě oleje.

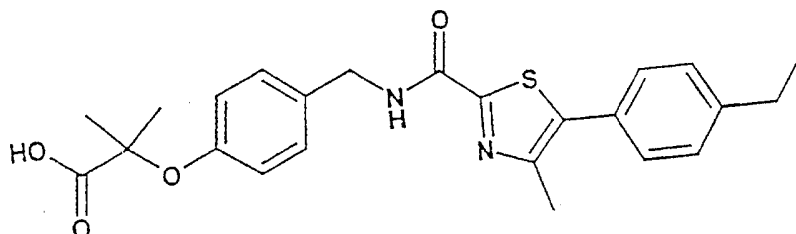
Postup B

K roztoku 26,93 g, 97,9 mmol meziproduktu 4 a 46,5 g, 2 ekv. meziproduktu 2 ve 300 ml ethylalkoholu se přidá 85,3 ml, 5 ekv. diisopropylethylaminu. Reakční směs se vaří 2 dny pod zpětným chladičem. K ukončení reakce se přidá ještě 23,5 g, 1 ekv. meziproduktu 2 v 50 ml ethylalkoholu. Reakční směs se ještě 7 hodin vaří pod zpětným chladičem a pak se přidá ještě 23,5 g, 1 ekv. meziproduktu 2 a směs se vaří pod zpětným chladičem dalších 24 hodin. Pak se směs odpaří ve vakuu, odparek se zředí vodou a směs se alkalizuje 1N NaOH. Vodná vrstva se extrahuje 3x 300 ml ethylacetátu, organické vrstvy se spojí, promyjí se 1N HCl, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří do sucha. Výsledný surový produkt se chromatografuje při použití směsi petroletheru a ethylacetátu 80:20, čímž se získá ve výtěžku 89,6 % celkem 40,9 g produktu ve formě bezbarvého oleje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,57 (m, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,15-7,21 (m, 4H), 6,75 (d, 2H), 4,50 (d, 2H), 4,16 (q, 2H), 2,62 (q, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,52 (s, 6H), 1,20 (s, 3H), 1,10 (s, 3H).

Příklad 2

Kyselina 2-methyl-2-[4-{[(4-methyl-5-[4-ethylfenyl]thiazol-2-ylkarbonyl)amino]methyl}fenoxy]-propionová

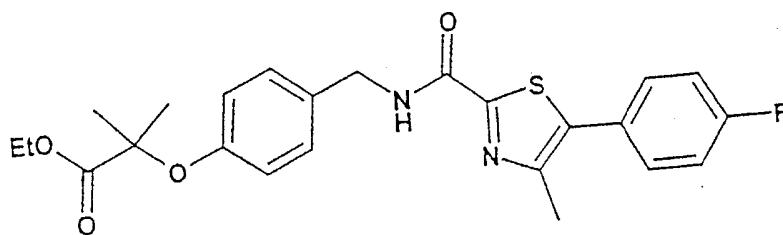


K roztoku 100 mg, 0,21 mmol produktu z příkladu 1 v 5 ml ethylalkoholu se přidá 0,63 ml, 3 ekv. 1N NaOH. Roztok se vaří 30 minut pod zpětným chladičem. Po odpaření rozpouštědla za sníženého tlaku se odparek zředí vodou a okyselí se přidáním 1N HCl až na pH 1. Vodná vrstva se extrahuje methylenchloridem a vysuší síranem sodným. Po filtraci a odpaření do sucha se olejovitý zbytek extrahuje směsí methylenchloridu a pentanu. Pevný podíl se odfiltruje a suší ve vakuu, čímž se ve výtěžku 53,2 % získá 50 mg produktu ve formě bílé pevné látky s teplotou tání 159 až 162 °C. MS m/z 467 (M+1).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,57 (m, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 6,74 (d, 2H), 4,41 (d, 2H), 2,52 (q, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,43 (s, 6H), 1,10 (s, 3H).

Příklad 3

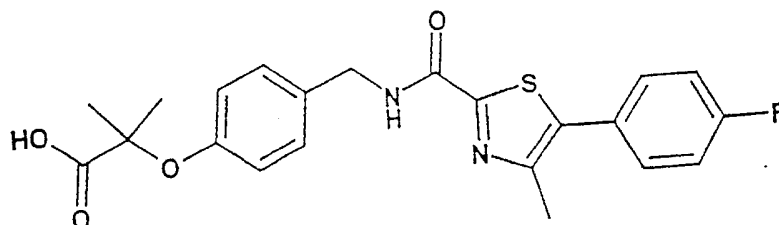
Ethylester kyseliny 2-methyl-2-[4-{[(4-methyl-5-[4-fluorfenyl]thiazol-2-ylkarbonyl)amino]methyl}fenoxy]-propionové



K roztoku 320 mg 1,35 mmol meziprojektu 2 ve 30 ml dimethylformamidu se přidá 240 mg, 1,3 ekv. HOBT, 340 mg, 1,3 ekv. EDC, 320 mg, 1 ekv. meziprojektu 7 a 0,25 ml, 1,3 ekv. triethylaminu. Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Pak se směs odpaří za sníženého tlaku, zředí se vodou a extrahuje se methylenchloridem. Organická vrstva se promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a odpaří ve vakuu. Výsledný surový olej se čistí chromatografií při použití směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 99:1, čímž se ve výtěžku 53,5 % získá 330 mg produktu ve formě bílé pevné látky s teplotou tání 97 °C. MS m/z 457 (M+1).

Příklad 4

Kyselina 2-methyl-2-[4-{[(4-methyl-5-[4-fluorfenyl]thiazol-2-ylkarbonyl)amino]methyl}fenoxy]-propionová



K roztoku 310 mg, 0,68 mmol produktu z příkladu 3 ve 25 ml tetrahydrofuranu se smísí s 2 ml, 5 ekv. 1N LiOH. Roztok se míchá 30 minut při teplotě 50 °C. K dovršení reakce se přidají 2 ml 1N NaOH a roztok se 1 hodinu míchá při 50 °C. Po odpaření rozpouštědla za sníženého tlaku se odparek zředí vodou a vodná vrstva se extrahuje diethyletherem. Pak se k vodné vrstvě přidá 5,4 ml 1N HCl a vodná vrstva se extrahuje diethyletherem. Organická vrstva se vysuší síranem sodným, zfiltruje a odpaří ve vakuu, čímž se získá pevná látka, která se nechá překrystalovat z diisopropyletheru, čímž se ve výtěžku 72 % získá 230 mg produktu ve formě bílé pevné látky s teplotou tání 122 °C. MS m/z 429 (M+1).

Zkouška na vazbu

Sloučeniny byly podrobeny zkouškám na svou schopnost se vázat na hPPAR gamma, hPPAR alfa nebo hPPAR delta při použití scintilační zkoušky SPA. Doména pro vazbu ligandu PPAR, označovaná LBD byla exprimována v E. coli jako složený protein se zakončením polyHis a čištěná. LBD tak byla označena biotinem a imobilizována na scintilačních kuličkách, modifikovaných streptavidinem. Kuličky pak byly inkubovány s konstantním množstvím příslušného radioligandu, a to ³H-BRL 49653 v případě PPAR gamma, radioaktivně značené kyseliny 2-(4-(2-(2,3-ditricio-1-heptyl-3-(2,4-difluorfenyl)ureido)ethyl)fenoxy)-2-methylbutanové v případě hPPAR alfa, jak je popsáno ve WO 00/08002 a značeného GW 2433 pro PPAR delta, jak je popsáno v publikaci Brown, P. J. a další, Chem. Biol. 1997, 4, 909-918, kde je popsána také struktura a syntéza tohoto ligandu a variabilní koncentrace zkoumané látky. Po dosažení rovnovážného stavu byla radioaktivita, vázaná na

kuličky, měřena scintilačním počítačem. Množství nespecifické vazby, které bylo zjištěno pomocí kontrolních vyhloubení, obsahujících 50 μM odpovídajícího neoznačeného ligandu, bylo odečteno od každého údaje. Pro každou sloučeninu byly zkonstruovány křivky závislosti koncentrace ligandu na počtech impulzů za minutu vázaného radioligandu a hodnoty K_1 byly stanoveny metodou nelineárních nejmenších čtverců z údajů pro předpokládanou jednoduchou kompetitivní vazbu. Podrobnosti této zkoušky jsou popsány v publikaci 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.

Zkouška na transfekci

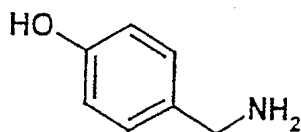
i) kyselina 2-{2-methyl-4-[(4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-thiazol-5-yl)methyl)sulfanyl]fenoxy}octová

Tato sloučenina byla použita jako referenční sloučenina pro PPAR delta při dále popsaných zkouškách na transfekci a byla připravena způsobem podle WO 01/00603.

ii) kyselina 2-methyl-2-[4-{[(4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]thiazol-5-ylkarbonyl)amino]methyl}-fenoxy]propionová

Tato látka byla použita jako referenční sloučenina pro PPAR alfa při zkoušce na transfekci, která bude dále popsána a byla připravena způsobem podle dokumentu WO 01/40207, jak je dále uvedeno.

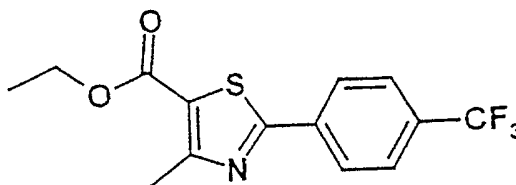
Meziprodukt a:



Postup byl uskutečněn podle publikace Stout, D. M., J. Med. Chem. 1983, 26(6), 808-13. Ke 20 g, 0,18 mol 4-methoxybenzylaminu (Aldrich) se přidá 106 ml, 0,9 mol 46% HBr ve vodě (Aldrich). Reakční směs se vaří přes noc pod zpětným chladičem, pak se zchladí na 0 °C a pomalu neutralizuje na pH 7 přidáním KOH. Reakční směs se míchá přibližně 30 minut, pak se pevný podíl odfiltruje a usuší. Pevná látka se znovu rozpustí v horkém methanolu, roztok se zfiltruje a pak se zchladí, čímž se ve výtěžku 85 % získá 19 g meziproduktu 1.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 8,0 (bs, 1H), 7,2 (d, 2H), 6,75 (d, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,50 (bs, 2H).

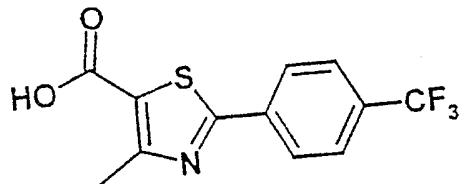
Meziprodukt b:



Roztok 35,3 g, 29,7 ml, 0,21 mol ethyl-2-chloracetoacetátu a 44 g, 0,21 mol 4-(trifluormethyl)thiobenzamidu ve 300 ml ethanolu se vaří přes noc pod zpětným chladičem. Pak se směs zchladí na teplotu místnosti a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Výsledný meziprodukt b se nechá překrytalovat z co nejmenšího množství methanolu, čímž se ve výtěžku 59 % získá 40 g produktu ve formě bílé pevné látky.

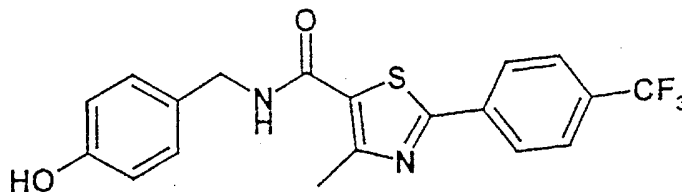
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8,10 (d, 2H), 7,70 (d, 2H), 4,40 (q, 2H), 2,80 (s, 3H), 1,4 (t, 3H).

Meziprodukt c:



K 1,84 g, 5,8 mmol meziproduktu b v THF se přidá 6 ml, 6 mmol 1N LiOH a reakční směs se míchá při teplotě místnosti. Přibližně po 3 hodinách se reakční směs neutralizuje 1N HCl, extrahuje se 3x100 ml ethylacetátu, vysuší síranem sodným, zfiltruje a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu, čímž se ve výtěžku 89 % získá 1,5 g meziproduktu b jako bílá pevná látka. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 13,55 (bs, 1H), 8,25 (d, 2H), 7,95 (d, 2H), 2,75 (s, 3H).

Meziprodukt d:



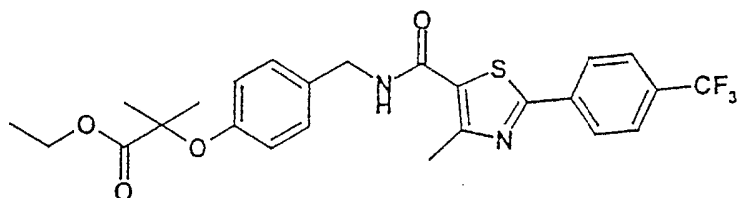
K 1 g, 7 mmol meziproduktu c ve směsi $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ v poměru 1:1 se přidá 565 mg, 4,2 mmol HOBT (Aldrich), 800 mg, 4,2 mmol EDC (Aldrich) a 860 mg, 7 mmol meziproduktu 1. Reakční směs se míchá 18 hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu, odparek se rozpustí ve vodě a roztok se extrahuje 3x100 ml CH_2Cl_2 . Organické fáze se spojí, promyjí se 1N HCl, vysuší síranem sodným, zfiltrují a odpaří, čímž se získá směs N-substituovaného a N,O-substituovaného produktu. Tato směs se rozpustí v methanolu a přidá se 1N NaOH. Pak se reakční směs míchá 18 hodin při 50 °C, rozpouštědlo se odpaří ve vakuu, odparek se rozpustí v CH_2Cl_2 , promyje se vodou a vysuší síranem sodným. Rozpouštědlo se odpaří a odparek se chromatografuje

při použití směsi $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ v poměru 99:1, čímž se ve výtěžku 47 % získá 610 mg meziproductu 6 jako bílá pevná látka.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 9,30 (s, 1H), 8,80 (t, 1H), 8,20 (d, 2H), 6,70 (d, 2H), 4,35 (d, 2H), 2,6 (s, 3H).

Meziprodukt e:

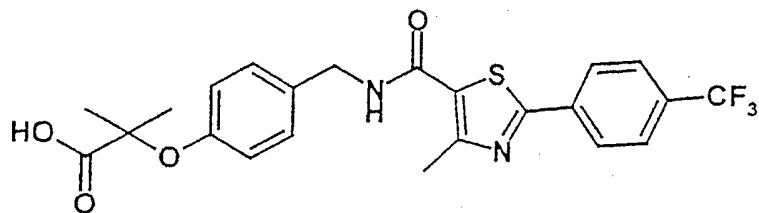
Ethylester kyseliny 2-methyl-2-[4-{[(4-methyl-2-[4-trifluormethylfenyl]thiazol-5-ylkarbonyl)amino]methyl}-fenoxy]propionové



K 710 mg, 1,81 mmol meziproductu d v 50 ml DMF se přidá 275 mg, 1,99 mmol K_2CO_3 a pak 280 μl , 1,91 mmol ethyl-2-brom-2-methylpropanátu (Aldrich) a reakční směs se zahřeje na 80 °C. Po 18 hodinách se reakční směs zchladí na teplotu místnosti a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. K odparku se přidá 200 ml vody, směs se extrahuje 3x50 ml CH_2Cl_2 , vysuší síranem sodným, zfiltruje, rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Odparek se chromatografuje při použití směsi $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ v poměru 99:1, čímž se ve výtěžku 77 % získá 680 mg produktu z příkladu 1 ve formě čirého oleje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,95 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 6,75 (d, 2H), 6,05 (t, 1H), 4,45 (d, 2H), 4,15 (q, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,50 (s, 6H), 1,20 (t, 3H).

Kyselina 2-methyl-2-[4-{[(4-methyl-2-[4-trifluormethylfenyl]thiazol-5-ylkarbonyl)amino]methyl}-fenoxy]propionová



K 680 mg, 1,39 mmol meziprojektu e v MeOH se přidá 1,6 ml, 1,6 mmol 1N NaOH a reakční směs se míchá při 60 °C. Po 18 hodinách se reakční směs zchladí na teplotu místnosti a rozpouštědlo se odpaří. K odparku se přidá 1N HCl, odparek se extrahuje 3x20 ml THF a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Po vysrážení z co nejmenšího množství směsi CH₂Cl₂ a pentanu se ve výtěžku 75 % získá 500 mg produktu jako bílé pevné látky s teplotou tání 60 až 70 °C. LC/MS (m/z): 477,22 (100%, AP-), 479,12 (100%, AP+), analýza pro C₂₃H₂₁F₃N₂O₄S: C 5,71 (5,73), H 4,56 (4,42), N 5,77 (5,85), S 6,15 (6,70).

iii) 5-{4-[2-(methilpyridin-2-ylamino)ethoxy]benzyl}-thiazolidin-2,4-dion

Tato látka byla použita jako referenční sloučenina pro PPAR gamma při dále popsáných zkouškách na transfekci a byla připravena podle publikace J. Med. Chem. 1994, 37(23), 3977.

Sloučeniny podle vynálezu byly podrobeny zkouškám na možnou účinnost při zkouškách na přechodnou transfekci při použití buněk CV-1. Byla sledována schopnost těchto sloučenin aktivovat podtypy PPAR (transaktivační zkouška). Byl využit již dříve sestavený systém chimérického receptoru tak, aby bylo možno srovnávat relativní transkripční účinnost podtypů receptoru na tentýž cílový gen a zabránit

aktivaci endogenního receptoru, jehož působením by mohlo dojít ke komplikaci interpretace výsledků. Zkouška je popsána například v publikaci Lehmann J. M., Moore, L. B., Smith Oliver, T. A., Wilkinson, W. O., Willson, T. M., Kliewer, S. A., An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma), J. Biol. Chem., 1995, 270, 12953-6. Domény pro vazbu ligandu myšího a lidského PPAR alfa, PPAR gamma a PPAR delta byly spojeny s vaznou doménou transkripčního faktoru GAL4 DNA kvasinek. Buňky CV-1 byly podrobeny přechodné transfekci při použití vektorů pro expresi pro různé chimérní PPAR spolu s reporterovou konstrukcí, obsahující 5 kopií vazné oblasti GAL4 DNA, tak aby bylo možno dosáhnout exprese a sekrece placentární alkalické fosfatázy SPAP a β -galaktosidázy. Po 16 hodinách bylo prostředí nahrazeno prostředím DME doplněným 10% fetálním telecím sérem, zbaveným lipidů a zkoumanou látkou v příslušné koncentraci. Po dalších 24 hodinách byly připraveny buněčné extrakty, které byly podrobeny zkouškám na účinnost alkalické fosfatázy a β -galaktosidázy. Účinnost alkalické fosfatázy byla opravena na účinnost transfekce při použití účinnosti β -galaktosidázy jako vnitřního standardu například podle publikace Kliewer, S. A. a další, Cell 83, 813-819, 1995. Rosiglitazon (BRL 49653) byl použit jako pozitivní kontrola při zkouškách s hPPAR gamma. Pozitivní kontrolou při zkouškách s PPAR alfa byla kyselina 2-(2-methyl-3-[3-{3-(4-cyklohexylamino)-[6-(4-fluorfenylpiperazin-1-yl)] [1,3,5]triazin-2-ylamino}propyl]fenylthio)-2-methylpropionové. Pozitivní kontrolou pro zkoušky s PPAR delta byla kyselina 2-{2-methyl-4-[(4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)fenyl]-1,3-thiazol-5-yl)methyl)sulfanyl]fenoxy}octová.

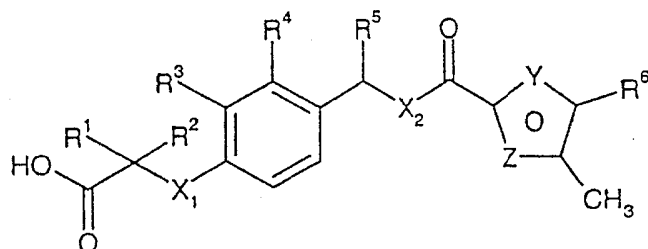
Účinnost v případě 3 podtypů hPPAR je uvedena v následující tabulce pro látky, použité ve volné formě a je uvedena v nanomolech.

Příklad	EC ₅₀ hPPAR α	EC ₅₀ hPPAR δ	EC ₅₀ hPPAR γ
2	5	8740	700
4	61	10 000	5882

Zastupuje:

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Thiazolové nebo oxazolové deriváty obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné soli, solváty a hydrolyzovatelné estery



kde

X_1 znamená O nebo S,

R^1 a R^2 nezávisle znamenají H nebo C1-C3alkyl nebo v případě, že jsou vázány na stejný atom uhlíku, mohou s tímto atomem tvořit 3 až 5-členný cykloalkylový kruh, R^3 a R^4 nezávisle znamenají H, atom halogenu, $-CH_3$ nebo $-OCH_3$,

R^5 znamená H nebo C1-C6alkyl,

X_2 znamená NH, NCH_3 nebo O, jeden ze symbolů

Y a Z znamená atom dusíku a druhý znamená O nebo S,

R^6 znamená fenyl nebo pyridyl, v němž N se nachází v poloze 2 nebo 3 a který je popřípadě substituován jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny atom halogenu, CF_3 , C1-C6alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem, popřípadě dále substituovaný atomem halogenu za předpokladu, že v případě, že R^6 znamená pyridyl, je atom dusíku nesubstituovaný.

2. Thiazolové nebo oxazolové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, kde X_1 znamená O.
3. Thiazolové nebo oxazolové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1 až 2, kde R^1 a R^2 znamenají methyl.
4. Thiazolové nebo oxazolové deriváty obecného vzorce I podle nároku 3, kde jeden ze symbolů R^3 a R^4 znamená atom vodíku.
5. Thiazolové nebo oxazolové deriváty obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 4, kde R^3 a R^4 znamenají atomy vodíku.
6. Thiazolové nebo oxazolové deriváty obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 5, kde X_2 znamená NH.
7. Thiazolové nebo oxazolové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1 až 6, kde Z znamená N.
8. Thiazolové nebo oxazolové deriváty obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 7, kde Y znamená S.
9. Thiazolové nebo oxazolové deriváty obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 8, kde R^5 znamená H.
10. Thiazolové nebo oxazolové deriváty obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 4, kde R^6 znamená fenyl.
11. Thiazolové nebo oxazolové deriváty obecného vzorce I podle nároku 10, kde skupina R^6 je monosubstituovaná.

12. Thiazolové nebo oxazolové deriváty obecného vzorce I podle nároku 11, kde skupina R⁶ je monosubstituovaná v poloze para.

13. Thiazolové nebo oxazolové deriváty obecného vzorce I podle nároku 12, kde substituentem je F, CF₃, methyl nebo ethyl.

14. Thiazolové nebo oxazolové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, ze skupiny:

ethylester kyseliny 2-methyl-2-[4-{[(4-methyl-5-[4-ethylfenyl]thiazol-2-ylkarbonyl)amino]methyl}fenoxy]-propionové,

ethylester kyseliny 2-methyl-2-[4-{[(4-methyl-5-[4-fluorfenyl]thiazol-2-ylkarbonyl)amino]methyl}fenoxy]-propionové,

kyselina 2-methyl-2-[4-{[(4-methyl-5-[4-fluorfenyl]thiazol-2-ylkarbonyl)amino]methyl}fenoxy]propionová a

kyselina 2-methyl-2-[4-{[(4-methyl-5-[4-ethylfenyl]thiazol-2-ylkarbonyl)amino]methyl}fenoxy]propionová.

15. Thiazolový nebo oxazolový derivát obecného vzorce I podle nároku 14, kterým je kyselina 2-methyl-2-[4-{[(4-methyl-5-[4-ethylfenyl]thiazol-2-ylkarbonyl)amino]methyl}fenoxy]propionová.

16. Thiazolové nebo oxazolové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1 až 15 pro použití v terapii.

17. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako svou účinnou složku obsahuje thiazolové nebo oxazolové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1 až 15.

18. Farmaceutický prostředek podle nároku 17, v y z n a č u j í c í s e t í m, že dále obsahuje farmaceutické ředidlo nebo nosič.

19. Použití thiazolových nebo oxazolových derivátů obecného vzorce I podle nároku 1 až 16 pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení chorobného stavu nebo onemocnění, zprostředkovaného hPPAR alfa.

20. Použití podle nároku 19, při němž je chorobným stavem nebo onemocněním dyslipidemie, syndrom X, srdeční selhání, hypercholesterolemie, kardiovaskulární onemocnění, cukrovka typu II, cukrovka typu I, odolnost proti inzulinu, hyperlipidemie, obezita, anorexia bulimia a anorexia nervosa.

21. Způsob léčení chorobných stavů nebo onemocnění, zprostředkovaných hPPAR alfa, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se podává účinné množství thiazolového nebo oxazolového derivátu obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 15.

22. Způsob podle nároku 21, při němž je chorobným stavem nebo onemocněním dyslipidemie, syndrom X, srdeční selhání, hypercholesterolemie, kardiovaskulární onemocnění, cukrovka typu II, cukrovka typu I, odolnost proti inzulinu, hyperlipidemie, obezita, anorexia bulimia a anorexia nervosa.

Zastupuje: