

# PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

## 301 253

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

- (21) Číslo přihlášky: **2002-2861**  
(22) Přihlášeno: **13.02.2001**  
(30) Právo přednosti: **26.02.2000 DE 1020009311**  
(40) Zveřejněno: **13.11.2002**  
(**Věstník č. 11/2002**)  
(47) Uděleno: **12.11.2009**  
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **23.12.2009**  
(**Věstník č. 51/2009**)  
(86) PCT číslo: **PCT/EP2001/001553**  
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2001/062747**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:  
**C07D 277/60** (2006.01)  
**A61K 31/428** (2006.01)  
**A61P 3/04** (2006.01)  
**A61P 3/10** (2006.01)

- (56) Relevantní dokumenty:  
CZ 2001-170; CZ 2001-1111; US 4 174 397.

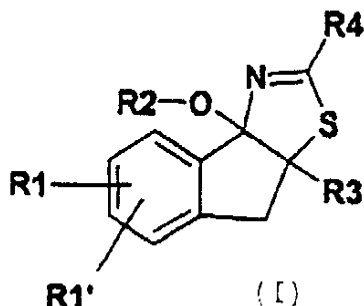
(73) Majitel patentu:  
Sanofi - Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt am  
Main, DE

(72) Původce:  
Jaehne Gerhard, Frankfurt, DE  
Lang Hans-Jochen, Hofheim, DE  
Gossel Matthias, Hofheim, DE  
Bickel Martin, Bad Homburg, DE

(74) Zástupce:  
Ing. Jan Kubát, Přístavní 24, Praha 7, 17000

(54) Název vynálezu:  
**8,8a-Dihydroindeno[1,2-d]thiazolové deriváty  
nesoucí v pozici 2 substituent se  
sulfonamidovou strukturou a farmaceutické  
prostředky, které je obsahují**

(57) Anotace:  
Vynález popisuje polycyklické dihydrothiazoly obecného  
vzorce I, ve kterém znamenají R1 a R1' vodík, fluor, chlor,  
brom nebo jod; R2 znamená vodík; R3 vodík; R4 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R5,  
kde n je 0 až 6; R5 znamená fenylovou skupinu; a R5 je  
substituován NH-SO<sub>2</sub>-alkylovou skupinou,  
NH-SO<sub>2</sub>-fenylovou skupinou, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>-alkylovou  
skupinou, kde n je 1 až 6, skupinou (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>,  
(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-SO<sub>2</sub>-NH-alkylovou skupinou, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-SO<sub>2</sub>-N(alkyl)<sub>2</sub>  
ovou skupinou nebo skupinou (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-SO<sub>2</sub>-N(=CH-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>),  
kde m je 0 až 6; farmaceutické prostředky, které je obsahují a  
jejich použití k prevenci nebo léčení diabetu typu II a obezity.



CZ 301253 B6

**8,8a-Dihydroindeno[1,2-d]thiazolové deriváty nesoucí v pozici 2 substituent se sulfonamidovou strukturou a farmaceutické prostředky, které je obsahují**

5 Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká polycyklických dihydrothiazolů a rovněž tak jejich fyziologicky tolerovatelných solí.

10

Dosavadní stav techniky

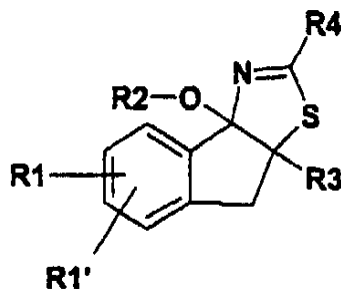
Thiazolidinové deriváty s anorektickým účinkem již byly ve stavu techniky popsány (rakouský patent 365181).

15

Předkládaný vynález si klade za úlohu poskytnout k dispozici další sloučeniny, které vykazují terapeuticky využitelné anorektické účinky.

20 Podstata vynálezu

Proto se předkládaná vynález týká sloučenin obecného vzorce I



(I),

25

ve kterém

R1 a R1' nezávisle jeden na druhém znamenají atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu nebo atom jodu;

30

R2 znamená atom vodíku;

R3 znamená atom vodíku;

35

R4 znamená skupinu  $(CH_2)_n-R_5$ , kde  
n může znamenat číslo nula až 6;

R5 znamená fenylovou skupinu; a

R5 je substituován

40

NH-SO<sub>2</sub>-alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, NH-SO<sub>2</sub>-fenylovou skupinou, přičemž fenylový kruh může být až dvakrát substituován atomem fluoru, atomem chloru;

$(CH_2)_n$ -SO<sub>2</sub>-alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů v alkylové části, kde

n může znamenat číslo 1 až 6,

skupinou  $(\text{CH}_2)_m\text{-SO}_2\text{-NH}_2$ ,  $(\text{CH}_2)_m\text{-SO}_2\text{-NH-}$ alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů v alkylové části,  $(\text{CH}_2)_m\text{-SO}_2\text{-N(alkyl)}_2$ ovou skupinou obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů v každé z alkylových částí nebo skupinou  $(\text{CH}_2)_m\text{-SO}_2\text{-N(=CH-N(CH}_3)_2)$ , kde

5 m může znamenat číslo nula až 6; a

R5 může být navíc popřípadě substituován atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu;

a rovněž tak jejich fyziologicky tolerovatelných solí.

10

Předkládaný vynález se vztahuje ke sloučeninám obecného vzorce I, ve formě jejich racemátů, racemických směsí a čistých enantiomerů a rovněž tak jejich diastereomerů a jejich směsí.

15

Alkylové skupiny, alkenylové skupiny a alkynylové skupiny ve významu substituentů R1, R1', R2, R3 a R5 mohou být jak lineární, tak rozvětvené.

20

Farmaceuticky tolerovatelné soli jsou díky své vyšší rozpustnosti ve vodě oproti sloučeninám výchozím resp. základním obzvláště vhodné k lékařskému použití. Tyto soli musí vykazovat farmaceuticky přijatelný anion nebo kation. Vhodnými farmaceuticky tolerovatelnými adičními solemi s kyselinou sloučenin podle vynálezu jsou soli anorganických kyselin, jako jsou kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina fosforečná, kyselina metafosforečná, kyselina dusičná, kyselina sulfonová a kyselina sírová a rovněž tak organických kyselin, jako např. kyselina octová, kyselina benzensulfonová, kyselina benzoová, kyselina citronová, kyselina ethansulfonová, kyselina fumarová, kyselina glukonová, kyselina glykolová, kyselina isethionová, kyselina mléčná, kyselina laktobionová, kyselina maleinová, kyselina jablečná, kyselina methansulfonová, kyselina jantarová, kyselina p-toluensulfonová, kyselina vinná a kyselina trifluoroctová. Pro lékařské účely se v obzvláště výhodném případě použije chloridová sůl. Vhodnými farmaceuticky tolerovatelnými bazickými solemi jsou soli amonné, soli alkalických kovů, jako jsou soli sodíku a soli draslíku, a soli kovů alkalických zemin, jako jsou soli hořčíku a soli vápníku.

30

Soli s farmaceuticky netolerovatelným aniontem rovněž spadají do rámce předkládaného vynálezu jako užitečné meziproducty pro přípravu nebo čištění farmaceuticky tolerovatelných solí nebo/a pro jiné než terapeutické použití, například použití in vitro.

35

V rámci předkládaného vynálezu použitý výraz „fyziologicky funkční derivát“ označuje libovolný fyziologicky tolerovatelný derivát sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu, např. ester, který je při podání savci, jako např. člověku, schopen (přímo či nepřímo) vytvořit sloučeninu obecného vzorce I nebo její účinný metabolit.

40

Mezi fyziologicky funkční deriváty patří také profarmaka sloučenin podle vynálezu. Tato profarmaka mohou být in vivo metabolizována na sloučeninu podle vynálezu. Tato profarmaka mohou být sama účinná či nikoliv.

45

Sloučeniny podle vynálezu se mohou vyskytovat také v různých polymorfních formách, např. jako amorfni a krystalické polymorfní formy. Všechny polymorfní formy sloučenin podle vynálezu spadají do rámce vynálezu a představují další provedení předkládaného vynálezu.

50

Nadále se všechny odkazy na „sloučeninu(y) obecného vzorce I“ vztahují na sloučeninu(y) obecného vzorce I, jak je(jsou) výše popsána(y), a rovněž tak její(ich) soli, solváty a fyziologicky funkční deriváty, jak jsou zde popsány.

Množství sloučeniny obecného vzorce I, které je potřebné pro dosažení požadovaného biologického účinku, závisí na řadě faktorů, např. na zvolené konkrétní sloučenině, zamýšleném použití, způsobu podání a klinickém stavu pacienta. Obecně se denní dávka pohybuje v rozmezí od

0,3 mg do 100 mg, typicky od 3 mg a 50 mg, denně na kilogram tělesné hmotnosti, např. 3 až 10 mg/kg/den. Intravenózní dávka se může pohybovat např. v rozmezí od 0,3 mg do 1,0 mg/kg, a lze ji vhodně podávat v podobě infúze od 10 ng do 100 ng na kilogram za minutu. Infúzní roztoky vhodné k tomuto účelu mohou obsahovat např. od 0,1 ng do 10 mg, typicky od 1 ng do 10 mg, na mililitr. Jednotlivé dávky mohou obsahovat např. od 1 mg do 10 mg účinné látky. Proto mohou ampule pro injekce obsahovat například od 1 mg do 100 mg a přípravky ve formě jednotkové dávky použitelné k orálnímu podávání, jako například tablety či kapsle, mohou obsahovat od 1,0 do 1000 mg, typicky od 10 do 600 mg. V případě farmaceuticky tolerovatelných solí se výše uvedené hmotnostní údaje vztahují na hmotnost dihydrothiazolových iontů z této soli uvolnitelných. K prevenci nebo léčení výše jmenovaných stavů lze sloučeniny obecného vzorce I použít samotné jako sloučeninu, výhodně však s tolerovatelným nosičem ve formě farmaceutické kompozice. Nosič musí být přirozeně tolerovatelný, v tom smyslu, že je kompatibilní s jinými složkami kompozice a není zdraví škodlivý pro pacienta. Nosičem může být pevná látka nebo kapalina nebo obojí a je výhodně připraven se sloučeninou v podobě jednotkové dávky, například v podobě tablety, která může obsahovat od 0,05 % do 95 % hmotn. účinné látky. Lze použít také další farmaceuticky účinné látky, včetně dalších sloučenin obecného vzorce I. Farmaceutické kompozice podle vynálezu lze připravit jednou ze známých farmaceutických metod, které spočívají v podstatě v tom, že se složky smíchají s farmaceuticky tolerovatelným nosičem nebo/a pomocnými látkami.

Farmaceutické kompozice podle vynálezu jsou ty, které jsou vhodné k orálnímu, rektálnímu, místnímu, perorálnímu (např. sublinguálnímu) a parenterálnímu (např. subkutánnímu, intramuskulárnímu, intradermálnímu nebo intravenóznímu) podávání, ačkoliv nejvhodnější způsob podání v každém jednotlivém případě závisí na povaze a závažnosti stavu, který má být léčen, a na povaze právě použité sloučeniny obecného vzorce I. Též přípravky v podobě dražé a protraňované přípravky ve formě dražé spadají do rámce předkládaného vynálezu. Výhodné jsou přípravky odolné vůči kyselinám a žaludečním šťávám. Vhodné potahy odolné vůči žaludečním šťávám zahrnují acetátftalát celulózy, polyvinylacetátftalát, acetátftalát hydroxypropylmethylcelulózy a aniontové polymery kyseliny metakrylové a methylesteru kyseliny metakrylové.

Vhodné farmaceutické sloučeniny pro orální podávání mohou být v oddělených jednotkách, jako například kapslích, oplatkových kapslích, cucavých tabletách či tabletách, které obsahují právě určité množství sloučeniny obecného vzorce I; jako prášek či granulát; jako roztok či suspenze ve vodné či jiné než vodné kapalině; nebo jako emulze typu olej ve vodě nebo voda v oleji. Tyto kompozice se mohou, jak již bylo uvedeno, připravovat jedním z vhodných farmaceutických způsobů, který zahrnuje stupeň, při kterém se účinná látka a nosič (který se může skládat z jedné či více přídavných složek) přivedou do kontaktu. Obecně se tyto kompozice připraví rovnoměrným a homogenním smícháním účinné látky s kapalným nebo/a jemně rozmělněným pevným nosičem, po čemž se, pokud je to žádoucí, vytváří produkt. Takto lze připravit například tabletu, přičemž je prášek nebo granulát sloučeniny stlačen nebo tvarován, popřípadě s jednou či více přídavnými složkami. Stlačené tablety lze připravovat ve vhodném zařízení pomocí tabletování sloučeniny ve volně tekoucí formě, jako například prášku nebo granulátu, popřípadě smíchané s pojivem, lubrikantem, inertním ředidlem nebo/a jedním (více) povrchově aktivním/dispergačním činidlem. Tvarované tablety lze připravovat ve vhodném zařízení pomocí tvarování sloučeniny v podobě prášku, zvlhčené inertním kapalným ředidlem.

Farmaceutické kompozice, které jsou vhodné pro perorální (sublinguální) podávání, zahrnují cucavé tablety, které obsahují sloučeninu obecného vzorce I s ochucovadlem, obvykle sacharózu a arabskou gumu nebo tragan, a pastilky, které obsahují sloučeninu v inertním základu, jako želatinu a glycerin nebo sacharózu a arabskou gumu.

Vhodné farmaceutické kompozice pro parenterální podávání zahrnují zejména sterilní vodné přípravky sloučeniny obecného vzorce I, které jsou výhodně izotonické s krví zamýšleného příjemce. Tyto přípravky se výhodně podávají intravenózně, ačkoliv je lze podávat také subkutánně, intramuskulárně nebo intradermálně jako injekce. Tyto přípravky lze výhodně připravit tak, že se

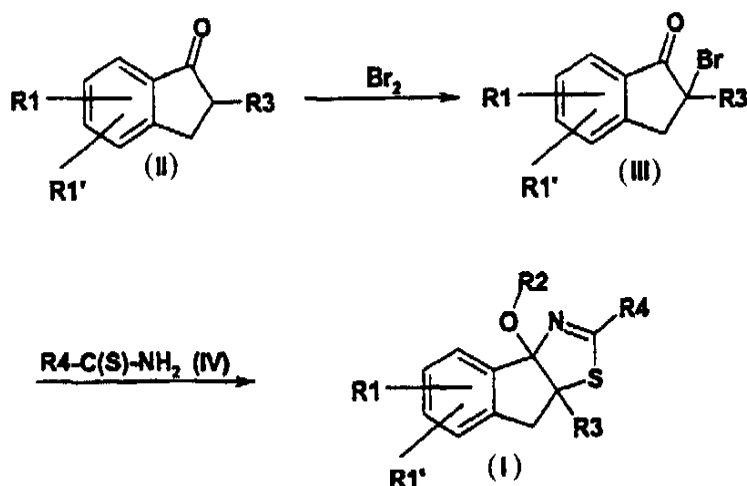
smíchá sloučenina s vodou a získaný roztok se sterilizuje a učiní se izotonickým s krví. Injekovatelné kompozice podle vynálezu obecně obsahují od 0,1 do 5 % hmotn. účinné sloučeniny.

Vhodné farmaceutické kompozice pro rektální podávání jsou zejména jednotlivé dávky ve formě čípku. Tyto lze připravit tak, že se smíchá sloučenina obecného vzorce I s jedním či více obvyklými pevnými nosiči, například kakaovým máslem, a vzniklá směs se vloží do formy.

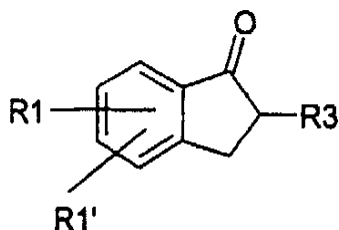
Vhodnými farmaceutickými kompozicemi pro místní podávání na kůži jsou například masti, krémy, lotion, pasty, spreje, aerosoly nebo oleje. Jako nosič lze použít vazelinu, lanolin, polyethylenglykol, alkoholy a směsi dvou nebo více z těchto látek. Koncentrace účinné látky činí obecně od 0,1 do 15 % hmotn. kompozice, například od 0,5 do 2 %.

Možné je také transdermální podávání. Vhodné farmaceutické kompozice pro transdermální podávání mohou být v podobě jednotlivých náplastí, které se hodí ke dlouhodobému těsnému styku s epidermis pacienta. Tyto náplastí vhodně obsahují účinnou látku v popřípadě pufrovaném vodném roztoku rozpuštěnou nebo/a dispergovanou v adhezivu nebo dispergovanou v polymeru. Vhodná koncentrace účinné látky činí přibližně 1 % až 35 %, výhodně přibližně 3 % až 15 %. Jako nejvýhodnější možnost se může účinná látka uvolňovat pomocí elektrotransportu nebo iontoforézy, jak je například popsáno v *Pharmaceutical Research*, 2(6): str. 318, 1986.

Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu se mohou připravit způsobem, který se vyznačuje tím, že se sloučeniny obecného vzorce I získají tak, že se postupuje podle následujícího reakčního schématu:



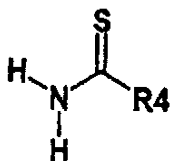
Za tímto účelem se sloučeniny obecného vzorce II



(II),

ve kterém mají symboly R1 a R1' významy popsané u obecného vzorce I, přeměnění pomocí bromu na sloučeniny obecného vzorce III, ve kterém může mít symbol R3 významy uvedené u obecného vzorce I.

Sloučeniny obecného vzorce III se poté pomocí thioamidů obecného vzorce IV



(IV),

5 ve kterém má symbol R4 významy uvedené u obecného vzorce I, přemění na sloučeniny obecného vzorce I, kde symbol R2 představuje právě atom vodíku.

Tyto sloučeniny lze pomocí standardních způsobů přeměnit na sloučeniny obecného vzorce I, kde symbol R2 nabývá významů popsanych u obecného vzorce I.

10 Sloučeniny obecného vzorce I mohou být také ve formě soli s kyselinou. Jako anorganické kyseliny připadají v úvahu například halogenovodíkové kyseliny, jako jsou kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, a rovněž tak kyselina sírová, kyselina fosforečná a kyselina amidosulfonová.

15 Jako organické kyseliny lze například jmenovat kyselinu mravenčí, kyselinu octovou, kyselinu benzoovou, kyselinu p-toluensulfonovou, kyselinu benzensulfonovou, kyselinu jantarovou, kyselinu fumarovou, kyselinu maleinovou, kyselinu mléčnou, kyselinu vinnou, kyselinu citrónovou, kyselinu L-askorbovou, kyselinu salicylovou, kyselinu isethionovou, kyselinu methansulfonovou, kyselinu trifluormethansulfonovou, 1,2-benzisothiazol-3(2H)-on, 6-methyl-1,2,3-oxathiazin-4(3H)-on-2,2-dioxid.

Výše popsaný způsob přípravy se výhodně provádí tak, že se sloučeniny obecného vzorce III přemění pomocí thioamidů obecného vzorce IV v molárním poměru od 1:1 do 1:1,5. Reakce se  
25 výhodně provádí v inertním rozpouštědle, např. v polárních organických rozpouštědlech, jako jsou dimethylformamid, dimethylacetamid, N-methyl-2-pyrrolidon, dioxan, tetrahydrofuran, acetonitril, nitromethan nebo diethylen glykoldimethylether. Jako obzvláště výhodná rozpouštědla se však ukázaly methylester kyseliny octové a ethylester kyseliny octové, alkoholy s krátkým řetězcem, jako jsou methanol, ethanol, propanol, isopropanol, a rovněž tak nižší dialkylketony, jako například aceton, butan-2-on nebo hexan-2-on. Lze použít také směsi uvedených reakčních  
30 prostředí; a rovněž tak lze použít směsi uvedených rozpouštědel s rozpouštědly, která jsou sama o sobě méně vhodná, jako například směsi methanolu a benzenu, ethanolu a toluenu, methanolu a diethyletheru nebo terc-butylmethyletheru, ethanolu a tetrachlormethanu, acetonu a chloroformu, dichlormethanu nebo 1,2-dichlorethanu, přičemž se vhodně vždy více polární rozpouštědlo použije v nadbytku. Reaktanty mohou být v příslušném reakčním prostředí suspendovány či rozpuštěny. V principu mohou být reaktanty také bez rozpouštědla, zejména tehdy, když příslušný thioamid vykazuje co nejnižší teplotu tání. Reakce probíhá pouze málo exotermně a lze ji provádět  
35 mezi 10 °C a 150 °C, výhodně mezi 30 °C a 100 °C. Jako obzvláště výhodné se zpravidla ukazuje teplotní rozmezí mezi 50 °C a 90 °C.

40 Doba trvání reakce je do značné míry závislá na reakční teplotě a pohybuje se mezi 2 minutami až 3 dny při vyšších resp. nižších teplotách. Při výhodném teplotním rozmezí se doba trvání reakce obecně pohybuje mezi 5 minutami až 48 hodinami.

45 Často se sloučeniny obecného vzorce I v průběhu reakce vylučují jako obtížně rozpustné ve formě svých adičních solí s kyselinou, za tímto účelem se následně přidává ještě vhodné srážecí činidlo. Jako takové se používají například uhlovodíky, jako benzen, toluen, cyklohexan nebo heptan nebo tetrachlormethan; zejména se ukazují jako obzvláště vhodné alkylestery kyseliny octové, jako ethylester kyseliny octové nebo n-butylester kyseliny octové, nebo dialkylethery, jako diethylether, diisopropylether, di-n-butylether nebo terc-butylmethylether. Pokud po ukon-

čení reakce zůstane reakční směs v roztoku, tak se soli sloučenin obecného vzorce I, popřípadě po koncentraci reakčního roztoku, vysrážejí pomocí uvedených srážecích činidel. Výhodně lze dále také roztok reakční směsi za míchání filtrovat do roztoku jednoho ze jmenovaných srážecích činidel. Zpracování reakční směsi lze provádět také tak, že se reakční směs alkalizuje přidáním organické báze, jako např. triethylaminu nebo diisobutylaminu nebo amoniaku nebo morfolinu nebo piperidinu nebo 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-enu, a surový reakční produkt se po koncentraci chromatograficky, např. přes sloupec silikagelu, vyčistí. Jako vhodná eluční média se jeví například směsi ethylesteru kyseliny octové s methanolem, směsi dichlormethanu s methanolem, směsi toluenu s methanolem nebo ethylesterem kyseliny octové nebo směsi ethylesteru kyseliny octové s uhlovodíky, jako je heptan. Provede-li se čištění surového produktu posledně popsaným způsobem, lze z takto získané báze obecného vzorce I získat adiční produkt s kyselinou obecného vzorce I tak, že se báze rozpustí či suspenduje v organickém protickém rozpouštědle, jako jsou methanol, ethanol, propanol nebo isopropanol, nebo v organickém aprotickém rozpouštědle, jako je ethylester kyseliny octové, diethylether, diisopropylether, terc-butylmethylether, dioxan, tetrahydrofuran, aceton nebo butan-2-on, a tato směs následně s alespoň ekvimolárním množstvím anorganické kyseliny, jako např. kyseliny chlorovodíkové, rozpuštěné v inertním rozpouštědle, jako např. diethyletheru nebo ethanolu, nebo se tato nahradí jinou z anorganických nebo organických kyselin dále uvedených výše.

Sloučeniny obecného vzorce I lze rekrystalizovat z inertního, vhodného rozpouštědla, jako např. acetonu, butan-2-onu, acetonitrilu, nitromethanu. Obzvláště výhodné však je vysrážení z rozpouštědla, jako např. dimethylformamidu, dimethylacetamidu, nitromethanu, acetonitrilu, výhodně methanolu nebo ethanolu.

Reakci sloučenin obecného vzorce III s thioamidy obecného vzorce IV lze provádět také tak, že se k reakční směsi přidá alespoň ekvimolární množství báze, jako např. triethylaminu, a takto získané sloučeniny obecného vzorce I se následně popřípadě převedou na jejich adiční produkty s kyselinou.

Adiční produkty sloučenin obecného vzorce I s kyselinou lze působením báze převést na sloučeniny obecného vzorce I (volné báze). Jako báze přicházejí v úvahu například roztoky anorganických hydroxidů, jako jsou hydroxid lithný, hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid vápenatý nebo hydroxid barnatý, uhličitánů nebo hydrogenuhlíčanů, jako jsou uhličitán sodný nebo uhličitán draselný, hydrogenuhlíčan sodný nebo hydrogenuhlíčan draselný, amoniaku a aminů, jako jsou triethylamin, diisopropylamin, dicyklohexylamin, piperidin, morfolin, methyl-dicyklohexylamin.

Thioamidy obecného vzorce IV jsou buď komerčně dostupné nebo je lze získat přeměnou odpovídajících amidů kyseliny uhličitě pomocí fosforpentasulfidu v pyridinu (R. N. Hurd, G. Delameter, Chem. Rev. 61, 45, 1961), nebo pomocí Lawessonova reagensu v toluenu, pyridinu, hexamethylfosfátriamidu (Scheibye, Pedersen a Lawesson: Bull. Soc. Chim. Belges. 87, 229, 1978), výhodně ve směsi tetrahydrofuranu s 1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinonu nebo 1,3-dimethyl-2-imidazolidinonu. Hydroxylové, aminové nebo další karbonylové funkční skupiny se přitom vhodným způsobem chrání znovu odštěpitelnou funkční skupinou, jako např. benzylovou skupinou, terc-butyloxykarbonylovou skupinou, benzyloxykarbonylovou skupinou, popřípadě převedením na popřípadě cyklický acetal. Vhodné způsoby jsou popsány například v Th. W. Greene a P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, druhé vydání, 1991, John Wiley & Sons, New York.

Thioamidy obecného vzorce IV lze také získat tak, že se nitrily obecného vzorce VII



přeměnění pomocí sirovodíku (Houben-Weyl IX, 762) nebo thioacetamidu (E. C. Taylor, J. A. Zoltewicz, J. Am. Chem. Soc. 82, str. 2656, 1960) nebo kyseliny O,O-diethyl-dithiofosforečné.

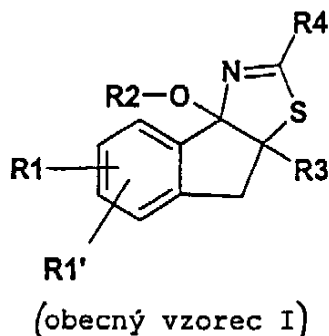
Přeměna pomocí sirovodíku se výhodně provádí v organickém rozpouštědle, jako je methanol nebo ethanol, přeměna pomocí thioacetamidu v rozpouštědle, jako je dimethylformamid, za přidávání kyseliny chlorovodíkové, přeměna pomocí kyseliny O,O-diethyldithiofosforečné v rozpouštědle, jako je ethylester kyseliny octové v kyselém prostředí, např. HCl, při pokojové teplotě nebo při zahřívání.

Níže uvedené příklady provedení vynálezu slouží k objasnění předkládaného vynálezu, aniž by ho však v nějakém směru omezovaly. Naměřené teploty tuhnutí, respektive tání, (Fp.) nejsou korigovány a jsou obecně závislé na rychlosti zahřívání.

#### Příklady provedení vynálezu

#### Tabulka I

#### Příklady



Příklad	R1; R1'	R2	R3	R4	Sól	Fp. [°C]
1	6-Cl; H	H	H	(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) -4-NH-SO <sub>2</sub> - (C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) -4-Cl	-	116
2	6-Cl; H	H	H	(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) -4- (NH-SO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> )	-	166
3	6-Cl; H	H	H	(C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ) -3- (SO <sub>2</sub> -N=CH-N (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) -4-Cl	-	180
4	6-Cl; H	H	H	(C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ) -3- (SO <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub> ) -4-Cl	-	148
5	6-Cl; H	H	H	(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) -4- (SO <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub> )	-	160
6	H; H	H	H	(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) -4- (SO <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub> )	HBR	250

Sloučeniny obecného vzorce I se vyznačují příznivým působením na výměnu tukových látek, obzvláště vhodné jsou jako anorektika. Tyto sloučeniny lze používat samotné nebo v kombinaci s dalšími anorektickými účinnými látkami. Tyto další anorektické účinné látky jsou uvedeny např. v Roten Liste, kapitola 01 pod Abmagerungsmittel/Appetitzügler (odtuňovací prostředky/prostředky potlačující chuť k jídlu). Sloučeniny jsou vhodné k prevenci a rovněž tak zejména k léčení obezity. Sloučeniny jsou vhodné dále k prevenci a rovněž tak zejména k léčení diabetu typu II.

Účinnost sloučenin byla testována následovně:

Biologický testovací model:

Zkouška anorektického působení byla prováděna na samčích či samičích myších NMRI. Po dvacet čtyřhodinovém omezení potravy byl prostřednictvím jícnové sondy podán testovaný preparát.

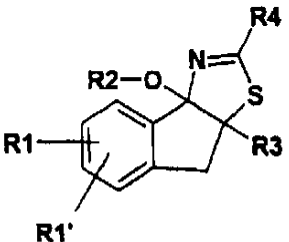


Zvířata byla udržována odděleně a měla volný přístup k pitné vodě. Třicet minut po podání preparátu bylo zvířatům nabídnuto kondenzované mléko. Spotřeba kondenzovaného mléka byla stanovována po dobu třech hodin v půlhodinových intervalech a byl pozorován celkový stav zvířat. Naměřená spotřeba mléka byla srovnána s neléčenými kontrolními zvířaty.

5

Tabulka 2

10 Anorektické působení stanovené jako snížení kumulované spotřeby mléka u ošetřených zvířat v porovnání se zvířaty neošetřenými

Sloučenina/příklad	Orální dávka [mg/kg]	Počet zvířat/kumulovaná spotřeba mléka u ošetřených zvířat N/[ml]	Počet zvířat/kumulovaná spotřeba mléka u neošetřených zvířat N/[ml]	Snížení kumulované spotřeby mléka v % kontroly
 <p>obecný vzorec I</p>				
Příklad 4	50	samičí zvířata 5/0,82	samičí zvířata 5/2,66	69
Příklad 5	50	samčí zvířata 5/0,08	samčí zvířata 5/1,54	95
Příklad 6	50	samčí zvířata 5/1,26	samčí zvířata 5/5,10	76

15 Z uvedené tabulky lze vyčíst, že sloučeniny obecného vzorce I vykazují velmi dobré anorektické působení.

Dále je detailněji popsána příprava několika příkladů, ostatní sloučeniny obecného vzorce lze získat analogicky.

20

## Příklad 1 (Sloučenina 1)

4-Chlor-N-[4-(6-chlor-3a-hydroxy-8,8a-dihydro-3aH-indeno[1,2-d]thiazol-2-yl)fenyl]-benzensulfonamid

25

## a) 2-Brom-5-chlorindan-1-on

30

10 g (0,06 mol) 5-chlorindan-1-onu bylo při pokojové teplotě za míchání rozpuštěno ve 120 ml ledové kyseliny octové. Poté bylo po kapkách přidáno 0,05 ml 48% roztoku HBr ve vodě a následně 3,074 ml (0,06 mol) bromu, rozpuštěného ve 25 ml ledové kyseliny octové. Po dvou hodinách míchání při pokojové teplotě byla reakce ukončena (DC-kontrola). Roztok surového produktu byl za míchání pomalu nakapán do 300 ml ledové vody. Vysrážený surový produkt byl izolován a důkladně promyt vodou. Vlhké reziduum bylo z filtru získáno pomocí ethylesteru

kyseliny octové a fáze filtrátu byly odděleny. Organická fáze byla sušena přes síran sodný, filtrována a koncentrována ve vakuu. Reziduum bylo rozpuštěno ve 120 ml horkého n-heptanu; horký roztok byl filtrován přes skládaný filtr a poté byl roztok ponechán při 0 °C krystalizovat. Vykristalovaný produkt byl izolován a sušen ve vakuu.

5 Teplota tání: 94 až 96 °C

b) 4-(4-Chlorbenzensulfonylamino)thiobenzamid

10 0,26 g 4-chlor-4'-kyanobenzensulfonamidu bylo suspendováno v 10 ml absolutního ethanolu, přidáno 0,15 ml diethyldithiofosfátu a 8 h mícháno pod zpětným chladičem. Poté byla přidána další porce 0,15 ml diethyldithiofosfátu a bylo pokračováno v míchání po dobu dalších 12 h při teplotě varu pod zpětným chladičem. Vychlazená reakční směs byla koncentrována ve vakuu; reziduum bylo rozmícháno v dichlormethanu, pevné reziduum bylo izolováno, promyto dichlormethanem a sušeno ve vakuu. Takto získaný 4-(4-chlorbenzensulfonylamino)thiobenzamid byl  
15 použit v následujícím kroku bez dalšího čištění.

c) 4-Chlor-N-[4-(6-chlor-3a-hydroxy-8,8a-dihydro-3aH-indeno[1,2-d]thiazol-2-yl)fenyl]-benzensulfonamid

20 Při pokojové teplotě bylo v 5 ml suchého acetonu rozpuštěno 0,15 g sloučeniny z příkladu 1b a 0,11 g sloučeniny z příkladu 1a a následně bylo vše po dobu 4 h mícháno při pokojové teplotě. Bylo přidáno 65 µl triethylaminu a pokračováno v míchání při pokojové teplotě po celou noc. Poté bylo přidáno dalších 20 µl triethylaminu a směs byla míchána při pokojové teplotě další noc. Poté byla reakční směs koncentrována ve vakuu; reziduum bylo rozpuštěno v ethylesteru kyseliny  
25 octové, promyto dvakrát vodou a jednou nasyceným roztokem chloridu sodného, sušeno přes síran hořečnatý, filtrováno a koncentrováno ve vakuu. Reziduum bylo chromatograficky čištěno na silikagelu se směsí toluen/aceton 3/1. Byl získán 4-chlor-N-[4-(6-chlor-3a-hydroxy-8,8a-dihydro-3aH-indeno[1,2-d]thiazol-2-yl)fenyl]benzensulfonamid s teplotou tání 116 °C.

30

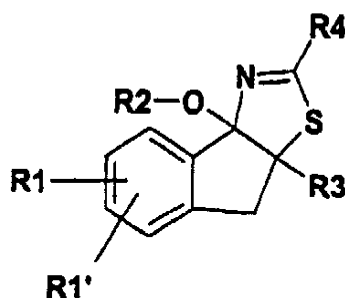
Příklad 2 (sloučenina 6)

4-(6-Chlor-3a-hydroxy-8,8a-dihydro-3aH-indeno[1,2-d]thiazol-2-yl)benzensulfonamid byl  
35 připraven analogickým způsobem z 2-brom-5-chlorindan-1-onu s 4-sulfamoylthiobenzamidem. Sloučenina vykazovala teplotu tání 160 °C.

40

## PATENTOVÉ NÁROKY

1. 8,8a-Dihydroindeno[1,2-d]thiazolové deriváty obecného vzorce I



(I),

45

ve kterém

R1 a R1' nezávisle jeden na druhém znamenají atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu nebo atom jodu;

5 R2 znamená atom vodíku;

R3 znamená atom vodíku;

R4 znamená skupinu  $(\text{CH}_2)_n\text{-R5}$ , kde

10 n může znamenat číslo nula až 6;

R5 znamená fenylovou skupinu; a

R5 je substituován

NH-SO<sub>2</sub>-alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, NH-SO<sub>2</sub>-fenylovou skupinou, přičemž fenylový kruh může být až dvakrát substituován atomem fluoru, atomem chloru;

15  $(\text{CH}_2)_n\text{-SO}_2\text{-alkylovou}$  skupinou obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů v alkylové části, kde

n může znamenat číslo 1 až 6,

skupinou  $(\text{CH}_2)_m\text{-SO}_2\text{-NH}_2$ ,  $(\text{CH}_2)_m\text{-SO}_2\text{-NH-alkylovou}$  skupinou obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů v alkylové části,  $(\text{CH}_2)_m\text{-SO}_2\text{-N(alkyl)}_2$ ovou skupinou obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů v každé z alkylových částí nebo skupinou  $(\text{CH}_2)_m\text{-SO}_2\text{-N(=CH-N(CH}_3)_2)$ , kde

20

m může znamenat číslo nula až 6; a

25 R5 může být navíc popřípadě substituován atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu;

a rovněž tak jejich fyziologicky tolerovatelné soli.

30 2. Farmaceutický prostředek, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje jednu nebo více sloučenin podle nároku 1.

3. Farmaceutický prostředek, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje jednu nebo více sloučenin podle nároku 1 a jednu nebo více anorektických účinných látek.

35 4. Sloučeniny podle nároku 1 pro použití jako léčivo k prevenci nebo léčení obezity.

5. Sloučeniny podle nároku 1 pro použití jako léčivo k prevenci nebo léčení diabetu typu II.

40 6. Sloučeniny podle nároku 1 v kombinaci s alespoň jednou anorektickou účinnou látkou pro použití jako léčivo k prevenci nebo léčení obezity.

7. Sloučeniny podle nároku 1 v kombinaci s alespoň jednou anorektickou účinnou látkou pro použití jako léčivo k prevenci nebo léčení diabetu typu II.

45 8. Použití sloučenin podle nároku 1 k přípravě léčiva k prevenci nebo léčení obezity.

9. Použití sloučenin podle nároku 1 k přípravě léčiva k prevenci nebo léčení diabetu typu II.

50

---

Konec dokumentu

---