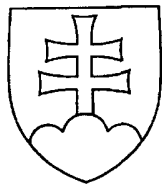


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

287551

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl. (2011.01):

C07C 311/00
A61K 31/00

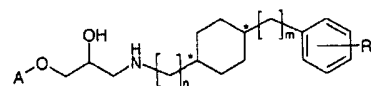
- (21) Číslo prihlášky: **652-2003**
(22) Dátum podania prihlášky: **30. 11. 2001**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **4. 1. 2011**
Vestník ÚPV SR č.: **1/2011**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **00/15477**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **30. 11. 2000**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **FR**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **4. 11. 2003**
Vestník ÚPV SR č.: **11/2003**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **3. 1. 2011**
(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/FR01/03784**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO02/44139**
(96) Číslo podania európskej patentovej prihlášky:

- (73) Majiteľ: **Sanofi - Aventis, Paris, FR;**
(72) Pôvodca: **Bovy Philippe R., Mareil Marly, FR;**
Cecchi Roberto, Lodi, IT;
Courtemanche Gilles, Le Plessis Robinson, FR;
Oliva Ambrogio, Sarrono, IT;
Viviani Nunzia, Cantu', IT;
Croci Tiziano, Milano, IT;
(74) Zástupca: **Čechvalová Dagmar, Bratislava, SK;**

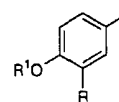
(54) Názov: **Cyklohexyl(alkyl)propanolamíny, spôsob ich prípravy a farmaceutické kompozície, ktoré ich obsahujú**

(57) Anotácia:

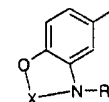
Opisujú sa zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde A je skupina všeobecného vzorca (a) alebo (b), kde R znamená vodík alebo halogén, skupinu $-S(O)_2(C_1-C_4)$ alkyl, skupinu $-NHSO_2(C_1-C_4)$, skupinu $-SO_2NH-(C_1-C_4)$ alkyl, skupinu $NHSO_2$ fenyl(C_1-C_4)alkyl alebo skupinu $-NHSO_2$ fenyl, kde fenyl je substituovaný halogénom, (C_1-C_4)alkylom alebo (C_1-C_4)alkoxyskupinou; R^1 znamená vodík alebo (C_1-C_4)alkyl, $-CO(C_1-C_4)$ alkyl, fenyl(C_1-C_4)alkyl alebo $-CO$ -fenyl, kde uvedený fenyl je substituovaný halogénom alebo (C_1-C_4)alkoxyskupinou; R^2 je atóm vodíka, $-SO_2(C_1-C_4)$ alkyl, $-SO_2$ fenyl(C_1-C_4)alkyl alebo $-SO_2$ fenyl; X dopĺňa kruh s 5 až 8 atómami, pričom tento kruh je nasýtený alebo nenásýtený, prípadne substituovaný jedným alebo dvomi (C_1-C_4)alkylmi a obsahuje jednu alebo dve karbonylové skupiny; n, m a z sú nezávisle 0, 1 alebo 2. Význam ostatných substituentov je uvedený v opise. Ďalej sa opisujú soli alebo solváty uvedených zlúčenín, farmaceutické kompozície, ktoré ich obsahujú, spôsob ich prípravy a medziprodukty na tento spôsob.



(I)



(a)



(b)

SK 287551 B6

Oblasť techniky

Predložený vynález sa týka nových cyklohexyl(alkyl)propanolamínov, farmaceutických kompozícií, ktoré ich obsahujú, spôsobu ich prípravy a syntéznych medziproduktov v tomto postupe.

5

Doterajší stav techniky

WO 99/65895 opisuje fenoxipropanolamíny, v ktorých amín nesie substituovaný piperidín, pričom tieto zlúčeniny majú agonistickú aktivitu, ktorá sa vzťahuje k β -3-adrenergnému receptoru.

10

β -3-Adrenergný receptor je predmetom mnohých štúdií zameraných na syntézu zlúčenín, ktoré sú agonisty, ktoré sa vzťahujú k tomuto receptoru, pričom tieto zlúčeniny majú významný účinok proti obezite a diabetu u ľudí, ako opísal napríklad Weyer C. a kol., Diabetes Metab., 1999, 25(1): 11-21.

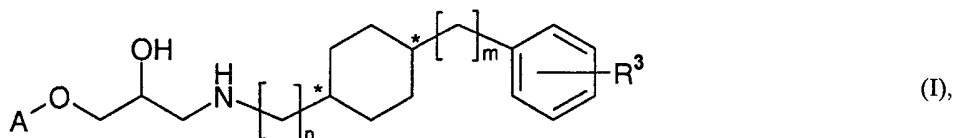
Teraz sa zistilo, že určité propanolamíny, ktoré nesú cyklohexyl(alkyl)ovú skupinu na aminoskupine, majú silnú agonistickú aktivitu, ktorá sa vzťahuje k β -3-adrenergným receptorom.

15

Podstata vynálezu

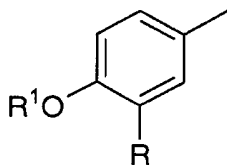
Predložený vynález sa tak podľa jedného aspektu týka cyklohexyl(alkyl)propanolamínov všeobecného vzorca (I):

20

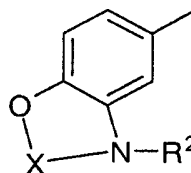


kde

A je skupina všeobecného vzorca (a) alebo (b)



(a)



(b)

kde

R znamená atóm vodíka alebo atóm halogénu, $-S(O)_2$ alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, $-NHSO_2$ alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, $-SO_2NH$ alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, $NHSO_2$ fenylalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka v alkylovej časti alebo $-NHSO_2$ fenylovú skupinu, kde fenylová skupina je prípadne substituovaná atómom halogénu, alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka alebo alkoxy skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka;

R^1 znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, $-CO$ alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka v alkylovej časti, fenylalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka v alkylovej časti alebo $-CO$ -fenylovú skupinu, kde uvedená fenylová skupina je prípadne substituovaná atómom halogénu alebo alkoxy skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka;

R^2 je atóm vodíka, $-SO_2$ alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, $-SO_2$ fenylalkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo $-SO_2$ fenylová skupina;

X kompletuje kruh s 5 až 8 atómami, pričom tento kruh je nasýtený alebo nenasýtený, prípadne substituovaný jednou alebo dvoma alkylovými skupinami obsahujúcimi 1 až 4 atómy uhlíka a obsahuje jednu alebo dve karbonylové skupiny;

n, m a z sú nezávisle 0, 1 alebo 2;

R^3 predstavuje atóm vodíka alebo atóm halogénu, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, alkoxy skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, $-COO$ alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka v alkylovej časti, $-CO$ -alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka v alkylovej časti, $-NHSO_2$ alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka v alkylovej časti, $-NHSO_2$ -fenylalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka v alkylovej časti, skupinu $-NO_2$, skupinu $-CN$, skupinu $-CONR^4R^5$, skupinu $-COOH$ alebo 4,5-dihydro-1,3-oxazol-2-ylovú skupinu, alebo 4,4-dimetyl-4,5-dihydro-1,3-oxazol-2-ylovú skupinu;

45

R^4 a R^5 predstavujú nezávisle atóm vodíka, fenylovú skupinu, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uh-

líka alebo fenylalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka v alkylovej časti;
alebo

R^4 a R^5 spolu s atómom dusíka, ku ktorému sa viažu, môžu tvoriť kruh, obsahujúci celkom 5 až 7 atómov uhlíka;

5 a ich soli alebo solváty.

V predložennom opise výraz "alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy" a "alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka" znamená jednomocnú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, prípadne 1 až 6 atómov uhlíka, obsahujúcu priamy alebo rozvetvený reťazec.

V predložennom opise výraz "halogén" znamená atóm vybraný z brómu, chlóru, jódu a fluóru.

10 Výhodné sú tie zlúčeniny, v ktorých n a m sú vždy nula.

Ďalšie výhodné zlúčeniny sú tie, kde R^1 je atóm vodíka.

Ďalšie výhodné zlúčeniny sú tie, kde sa R vyberie zo súboru, ktorý tvorí -NHSO₂alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, NHSO₂fenylalkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka v alkylovej časti alebo -NHSO₂fenylová skupina.

15 Ďalšie výhodné zlúčeniny sú tie, kde R^3 je -COOalkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka alebo -COalkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alebo skupina CONR⁴R⁵.

Ďalšie výhodné zlúčeniny sú tie, kde R^4 je v polohe 4 benzénu.

Ďalšie výhodné zlúčeniny sú tie, kde z je 2.

20 Ďalšie výhodné zlúčeniny sú tie, kde X je metylénová skupina, etylénová skupina alebo propylénová skupina.

Ďalšie výhodné zlúčeniny sú tie, kde X je karbonylová skupina, skupina -CO-CO-, skupina -CO-C(alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka)₂-CO, metylénová skupina monosubstituovaná alebo disubstituovaná s alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka alebo skupina -COCH₂-.

25 Výhodná -NHSO₂fenylalkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka v alkylovej časti a -SO₂fenylalkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka je benzylsulfonylamínová skupina alebo benzylsulfonylová skupina.

Ak R^4 a R^5 tvoria s atómom dusíka, ku ktorému sa viažu 5 až 7-členný kruh, potom sú výhodné kruhy piperidínový a pyrrolidínový.

30 Soli zlúčenín všeobecného vzorca (I) podľa predloženého vynálezu zahŕňajú ako adičné soli s farmaceuticky prijateľnými anorganickými alebo organickými kyselinami, ako je hydrochlorid, hydrobromid, síran, hydrogénsíran, dihydrogénfosfát, citrát, maleát, vínan, fumarát, glukonát, metánsulfonát, 2-naftalénsulfonát atď., tak adičné soli, ktoré umožňujú vhodnú separáciu alebo kryštalizáciu zlúčenín všeobecného vzorca (I), ako je pikrát alebo oxalát, alebo adičné soli s opticky aktívnymi kyselinami, napríklad s kyselinou gáforsulfónovou a mandľovou alebo substituovanými mandľovými kyselinami.

35 Ak zlúčeniny všeobecného vzorca (I) majú voľnú karboxylovú skupinu, soli tiež zahŕňajú soli s anorganickými zásadami, výhodne s alkalickými kovmi, ako sú sodík alebo draslík, alebo s organickými zásadami.

Opticky čisté stereoizoméry a tiež zmesi izomérov zlúčenín všeobecného vzorca (I), v dôsledku asymetrického uhlíka, v akomkoľvek pomere, sú tiež časťou predloženého vynálezu.

40 Výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca (I) sú zlúčeniny, v ktorých konfigurácia uhlíka propanolamínu nesúca OH skupinu je (*S*).

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) môžu byť vo forme geometrických izomérov „*cis*“ alebo „*trans*“, v závislosti od relatívnej polohy substituentov v polohách 1 a 4 cyklohexylového kruhu (označené hvieždičkou). Tieto čisté izoméry a ich zmesi, v akomkoľvek pomere, sú súčasťou predloženého vynálezu.

45 Zmesi optických a geometrických izomérov uvedené skôr v akomkoľvek pomere sú tiež súčasťou predloženého vynálezu.

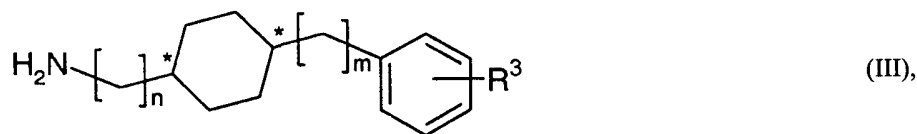
Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) sa môžu pripraviť reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca (II)



kde

A má uvedený význam,

s amínom všeobecného vzorca (III)



50 kde

n , m a R^3 majú uvedený význam a prípadne, prevedením takto získanej zlúčeniny všeobecného vzorca (I) na jej soľ alebo solvát.

Konkrétnejšie, sa reakcia medzi zlúčeninami všeobecného vzorca (II) a (III) uskutoční v organickom rozpúšťadle, ako je nižší alkohol, napríklad metanol, etanol, izopropanol a *tert*-butanol; dimetylsulfoxid; lineárny alebo cyklický éter; amid, ako je dimetylformamid alebo dimylacetamid alebo zmesi týchto rozpúšťadiel; výhodne sa používa aspoň ekvimolárne množstvo reakčných zložiek.

5 Teplota reakcie je v rozsahu teploty miestnosti a teplotou, pri ktorej dochádza k spätnému toku.

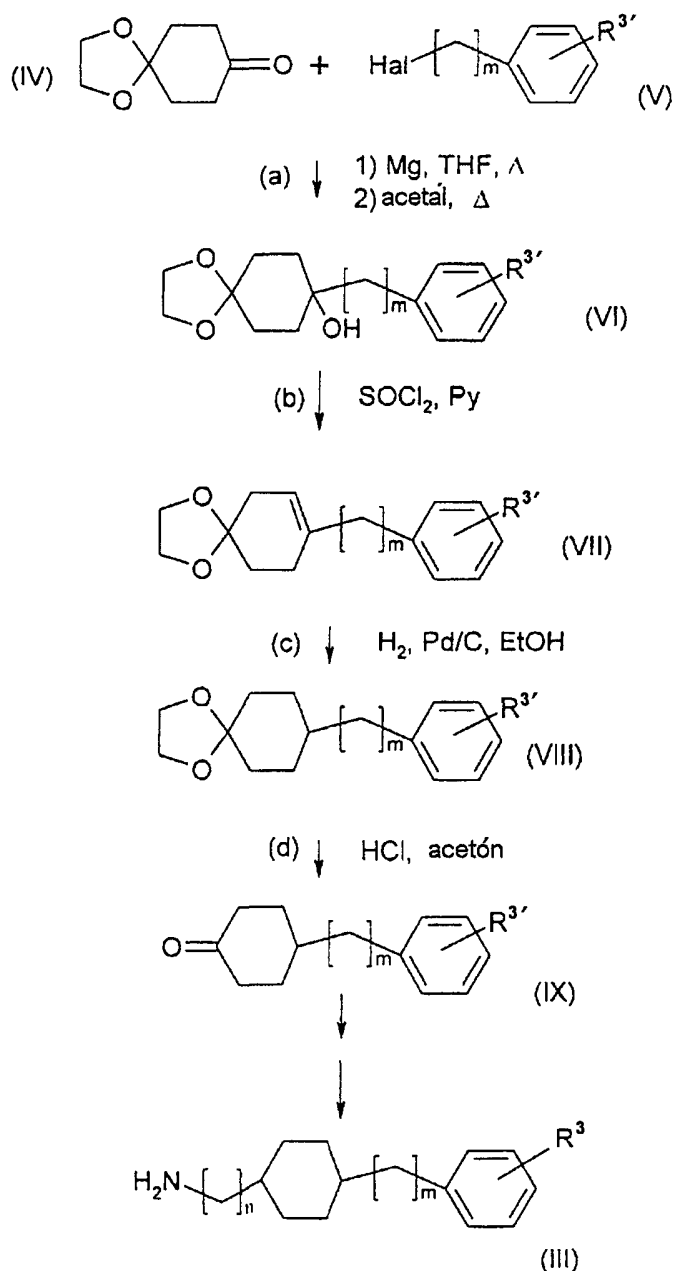
Ak R^1 znamená vodík, je výhodné chrániť funkčnú skupinu ochrannou skupinou, aby sa zvýšil výtťažok reakcie. Ako ochranné skupiny sa môžu použiť ochranné skupiny, ktoré sú obvyklé pre fenolové skupiny, ako napríklad metoxyetoxymetylová skupina (MEM), trimetylsilyloetoxymetylová skupina (SEM), benzylová skupina, prípadne substituovaná, alebo benzoylová, pričom sa použijú známe techniky.

10 Ďalšie funkčné skupiny, ktoré môžu byť prípadne prítomné (napríklad aminoskupiny), môžu byť samotné tiež chránené veľmi dobre známymi technikami.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (II) sú zlúčeniny, ktoré sú v literatúre známe alebo ktoré sa môžu pripraviť s použitím postupov, podobným spôsobom, ktoré sa opisali.

15 Zlúčeniny všeobecného vzorca (III) sa môžu pripraviť s použitím medziproduktu všeobecného vzorca (IX), získaného podľa nasledujúcej schémy I.

Schéma 1



Vo vzorcach schémy 1, m má význam uvedený skôr, Hal znamená atóm halogénu, výhodne atóm brómu, R^{3'} znamená 4,5-dihydro-1,3-oxazol-2-ylovú skupinu, 4,4-dimetyl-4,5-dihydro-1,3-oxazol-2-ylovú skupinu, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka alebo alkoxy skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka.

5 Toto sú reakcie, ktoré sú odborníkovi veľmi dobre známe; kondenzačný stupeň sa môže napríklad uskutočniť podobne, ako opísal Meyers a kol., J. Org. Chem., 1974, 39: 2787. Medziproduktový alkohol VI sa prevedie na derivát VII, napríklad podľa metódy, ktorú opísal A.M. Gonzales-Cameno a kol., Tetrahedron, 1994, 50: 10971 alebo s POCl₃, ako je opísané v Org. Prep. Proced. Int., 1995, 27:122 a potom na nasýtený derivát VIII obvyklou redukčnou reakciou. Hydrolyza acetálovej skupiny sa môže uskutočniť spôsobom, ktorý je podobný reakcii, ktorú opísal C. Szantay a kol., Tetrahedron, 1996, 52(33): 11053.

10 Medziprodukt všeobecného vzorca (IX) sa môže použiť na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca (III), prevedením, napríklad karbonylovej skupiny cyklohexánu na aminovú skupinu redukciou zodpovedajúceho oxímu alebo keď n je 1 alebo 2, na aminoalkylovú skupinu reakciou s kyanidom alebo nitrometánom, alebo Wittigovou reakciou, s požadovaným fosfonátom, dobre známymi reakciami.

15 Ak R^{3'} je 4,5-dihydro-1,3-oxazol-2-ylová alebo 4,4-dimetyl-4,5-dihydro-1,3-oxazol-2-ylová skupina, zlúčenina všeobecného vzorca (III), kde R³ je skupina -COOH sa ľahko získa hydrolyzou.

20 Väčšina zlúčenín všeobecného vzorca (III), ako sú napríklad zlúčeniny, kde R³ je -CN, -COalkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka v alkylovej časti, -COalkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka v alkylovej časti, sulfónamidová skupina, atóm halogénu alebo skupina -NO₂, môže sa potom získať premenou zlúčeniny všeobecného vzorca (III), kde R³ je skupina -COOH, reakciami, ktoré sú odborníkovi dobre známe, po ochrane skupiny NH₂ ochrannou skupinou, ako je napríklad BOC skupina a/alebo benzylová skupina.

25 Alternatívne sa môže ako východiskový produkt použiť zlúčenina všeobecného vzorca (V), kde R^{3'} je skupina -CN a m je 0, 1; v tomto prípade sa kondenzácia v stupni a) uskutoční ako je opísané v J. Med. Chem. 1992, 35: 320 a produkt III získaný ku koncu postupu uvedeného skôr sa ľahko prevedie na deriváty, kde R³ je -COOH, -COalkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo skupina -CONR⁴R⁵, potom ako je NH₂ skupina chránená ochrannou skupinou, ako je napríklad BOC (*tert*-butoxykarbonylová) skupina a/alebo benzylová skupina.

Izoméry „*cis*“ a „*trans*“ sa môžu získať separáciou zmesi, napríklad chromatografiou alebo selektívnou kryštalizáciou, obvyklými spôsobmi.

30 Aktivita zlúčenín podľa predloženého vynálezu, vzťahujúca sa k aktivite β-3, je demonštrovaná s použitím *in vitro* testov na ľudskom čreve podľa metódy, ktorú opísal T. Croci a kol., Br. J. Pharmacol., 1997, 122; 139P, a L. Manara a kol., Gut, 2000, 47: 337-342 a ktorá je uvedená v EP-B-436435.

Konkrétnejšie sa uvádza, že zlúčeniny všeobecného vzorca (I) sú oveľa aktívnejšie na izolovanom čreve ako na predsieni alebo priedušnici.

35 Tieto prekvapujúce vlastnosti zlúčenín všeobecného vzorca (I) ich robia možnými pre prípadné použitie ako liečebné prostriedky s β-3 agonistovým pôsobením.

40 Ďalej, zlúčeniny všeobecného vzorca (I) sú relatívne netoxické; najmä ich akútna toxicita je kompatibilná s ich použitím ako liečebné prostriedky, na liečenie ochorení, pri ktorých sa používajú zlúčeniny, ktoré majú afinitu proti β-3 receptoru, najmä β-3 agonistom. Také ochorenia sú opísané v literatúre. Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) a tiež ich farmaceuticky prijateľné soli, sa môžu indikovať pri liečbe gastrointestinálnych ochorení, ako sú zápalové ochorenia čreva, napríklad syndróm dráždivého čreva (IBD), ako modulátory črevnej motility, ako lipolytické činidlá, ako činidlá proti obezite a antidiabetické činidlá, psychotropné činidlá, činidlá proti glaukómu, cikatrizačné činidlá a antidepresíva, ako inhibítory kontrakcie maternice, ako tokolytiká na prevenciu alebo oneskorenie predčasného pôrodu a na liečbu a/alebo profylaxiu bolestivej menštruácie. Ďalej, zlúčeniny všeobecného vzorca (I) sa môžu použiť na liečbu určitých ochorení centrálného nervového systému, ako je napríklad depresia a tiež ochorení urinárneho systému, ako je močová inkontinencia.

Použitie zlúčenín všeobecného vzorca (I) a tiež ich farmaceuticky prijateľných solí a solvátov na prípravu liečebných prostriedkov uvedených skôr, tvorí ďalší aspekt predloženého vynálezu.

50 Pri takom použití sa podá cicavcovi, ktorý takú liečbu potrebuje, účinné množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca (I) alebo jej solí alebo solvátu.

55 Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) a ich farmaceuticky prijateľné soli a solváty sa môžu použiť v dennej dávke 0,01 až 20 mg/kg telesnej hmotnosti liečeného cicavca, výhodne pri dennej dávke od 0,1 do 10 mg/kg. U ľudí sa dávka môže veľmi líšiť, výhodne od 0,5 mg do 1500 mg/deň, najmä od 2,5 do 500 mg/deň, v závislosti od veku liečeného jednotlivca, typu liečby, profylaktická alebo liečebná, a vážnosti ochorenia. Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) sa obvykle podávajú v dávkovej jednotke 0,1 až 500 mg, výhodne 0,5 až 100 mg aktívnej zlúčeniny, raz až päťkrát denne.

Uvedené dávkové formy sú výhodne formulované do farmaceutických kompozícií, v ktorých je aktívna zložka zmiešaná s farmaceutickou pomocnou látkou.

60 Predložený vynález sa tak týka farmaceutických kompozícií, obsahujúcich ako aktívnu zložku zlúčeninu

všeobecného vzorca (I) alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ alebo solvát.

Vo farmaceutických kompozíciách podľa predloženého vynálezu na orálne, sublinguálne, subkutánne, intramuskulárne, intravenózne, topické, transdermálne alebo rektálne podanie, sa môžu aktívne zložky všeobecného vzorca (I) a ich farmaceuticky prijateľné soli alebo solváty podávať zvieratám alebo ľuďom na liečbu skôr uvedených ochorení v jednotkových dávkových formách, zmiešané s obvyklými farmaceutickými nosičmi. Vhodné jednotkové dávkové formy zahŕňajú tablety, želatínové kapsuly, prášky, granuly a orálne roztoky alebo suspenzie, sublinguálne a bukálné formy podania, subkutánne, intramuskulárne alebo intravenózne formy podania, formy na lokálne podanie a formy na rektálne podanie.

Keď sa pripravuje pevná kompozícia vo forme tablety, základná aktívna zložka sa zmieša s farmaceutickým vehikulom, ako je želatína, škrob, laktóza, stearát horečnatý, mastenec, arabská guma alebo podobne. Tablety môžu byť potiahnuté sacharózou alebo inými vhodnými materiálmi alebo môžu byť spracované tak, že majú trvalú alebo oneskorenú aktivitu a uvoľňujú kontinuálnym spôsobom vopred určené množstvo aktívnej látky.

Príprava gélových kapsúl zahŕňa zmiešanie aktívnej zložky s riedidlom a naliatie získanej zmesi do mäkkých alebo tvrdých gélových kapsúl.

Prípravok vo forme sirupu alebo elixíru môže obsahovať aktívnu zložku spolu so sladidlom, výhodne bezkalorickým sladidlom, metylparabénom a propylparabénom ako antiseptikami a tiež činidlom zlepšujúcim chuť a vhodným farbivom.

Vo vode dispergovateľné prášky alebo granuly môžu obsahovať aktívnu zložku zmiešanú s dispergačným činidlom alebo zmáčadlom, alebo suspenzačným činidlom, ako je polyvinylpyrolidón a tiež sladidlami alebo činidlami upravujúcimi chuť.

Na lokálne podanie sa aktívna látka vmieša do pomocnej látky na prípravu krémov alebo masťí alebo sa rozpustí vo vehikule na vnútroočné podanie, napríklad do formy očných kvapiek.

Na rektálne podanie sa použijú čapíky pripravené so spojivami, ktoré sa topia pri rektálnej teplote, ako je napríklad kakaové maslo alebo polyetylén glykoly.

Na parenterálne podanie sa použijú vodné suspenzie, fyziologické roztoky alebo injikovateľné sterilné roztoky, ktoré obsahujú farmaceuticky kompatibilné disperzné činidlá a/alebo zmáčadlá, napríklad propylén glykol alebo butylén glykol.

Aktívna zložka sa môže tiež formulovať do formy mikrokapsúl, prípadne s jedným alebo viacerými nosičmi alebo aditívami.

Podľa ďalšieho aspektu sa predložený vynález týka spôsobu liečby patologických stavov, ktoré sa zlepšia pôsobením β -3 agonistu, ktorá zahŕňa podanie zlúčeniny všeobecného vzorca (I) alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli alebo jej solvátu.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I), najmä zlúčeniny označené izotopom, sa môžu tiež použiť ako laboratórny prostriedok v biochemických testoch. Tieto zlúčeniny sa môžu použiť v obvyklých väzbových skúškach, v ktorých sa použije organické tkanivo, v ktorom je receptor výhodne v prebytku a meria sa množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca (I), vytesnenej testovanou zlúčeninou, s cieľom určiť afinitu uvedenej zlúčeniny vzhľadom na väzbové miesta tohto konkrétneho receptora.

Ďalším špecifickým subjektom predloženého vynálezu je tak reakčné činidlo, ktoré sa môže použiť v biochemických skúškach, ktoré obsahujú aspoň jednu vhodne označenú zlúčeninu všeobecného vzorca (I).

Nasledujúce príklady ilustrujú podrobnejšie predložený vynález.

Príklady uskutočnenia vynálezu

V týchto príkladoch sa môžu používať nasledujúce skratky:

Ph = fenyl; Bn = benzyl; Me = metyl; Et = etyl; Bu = butyl; Ox = 4,4-dimetyl-4,5-dihydro-1,3-oxazol-2-yl.
THF = tetrahydrofurán

Príprava 1

Etyl-4-(4-oxocyklohexyl)benzoát

(i) 8-[4-(4,4-Dimetyl-4,5-dihydro-1,3-oxazol-2-yl)fenyl]-1,4-dioxaspiro[4,5]dekan-8-ol

Roztok 8 g 2-(4-brómfenyl)-4,4-dimetyl-4,5-dihydro-1,3-oxazolu (31,5 mmol) v 15 ml bezvodého THF sa pridá po kvapkách k 956 mg Mg (39,3 mmol) takým spôsobom, aby sa zmes udržala pri teplote spätného toku a zmes sa zahrieva pri spätnom toku 2,5-hodiny. Zmes sa ochladí na teplotu miestnosti a po kvapkách sa pridá roztok 5,41 g monoetylénacetátu 1,4-cyklohexandiónu (34,65 mmol) v 20 ml bezvodého THF. Zmes sa mieša pri teplote miestnosti počas 1,5-hodiny a potom pri teplote spätného toku počas 1 hodiny. Zmes sa vleje do 500 ml 10 % roztoku NH_4Cl a potom sa extrahuje s etylacetátom. Organická fáza sa suší a po filtrácii sa rozpúšťa do odparí pri zníženom tlaku. Zvyšok sa kryštalizuje v etylacetáte. Produkt uvedený v názve sa získava vo forme bielej pevnej látky.

T. t. 146 až 148 °C.

(ii) 2-[4-(1,4-Dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-yl)fenyl]-4,4-dimetyl-4,5-dihydro-1,3-oxazol

73,5 ml pyridínu sa pridá k roztoku 34 g produktu z predchádzajúceho stupňa (102,6 mmol) v 250 ml metylénchloridu; zmes sa ochladí na 0 °C a pridá sa po kvapkách v priebehu 15 minút 15 ml tionylchloridu (205 mmol). Po jednej hodine sa chladiaci kúpeľ odstráni a po jednej hodine sa zmes zahrieva pri spätnom toku jednu hodinu. Rozpúšťadlo sa odparí a pridá sa 400 ml vody a 250 ml etylacetátu. Organická fáza sa premyje nasýteným vodným roztokom NaCl. Vodná fáza sa extrahuje s etylacetátom, spojené organické fázy sa sušia a po filtrácii sa odparí rozpúšťadlo pri zníženom tlaku. Produkt uvedený v názve sa získa vo forme

pevnej látky a kryštalizuje sa v zmesi etylacetátu a hexánu.

T. t. 109 až 111 °C.

(iii) 2-[4-(1,4-Dioxaspiro[4,5]dec-8-yl)fenyl]-4,4-dimetyl-4,5-dihydro-1,3-oxazol

Roztok 33,1 g produktu z predchádzajúceho stupňa (105,6 mmol) 350 ml absolútneho etanolu sa hydrogenuje v prítomnosti 4,0 g Pd/C (10 %), pri tlaku 0,101 MPa a pri teplote 30 °C počas 5 hodín. Katalyzátor sa odfiltruje a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa prenesie do hexánu a biela pevná látka sa odfiltruje. Získa sa tak zlúčenina uvedená v názve.

T. t. 128 až 140 °C.

(iv) Etyl-4-(4-oxocyklohexyl)benzoát

3 g produktu zo stupňa (iii) (9,51 mmol) sa rozpustí v 60 ml etanolu, pridajú sa 4,0 ml 96 % kyseliny sírovej a zmes sa zahrieva pri spätnom toku 22 hodín. Rozpúšťadlo sa čiastočne odparí a zvyšná zmes sa prenesie do zmesi 300 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 150 ml etylacetátu. Organická fáza sa premyje nasýteným vodným roztokom NaCl. Organická fáza sa suší a po filtrácii sa rozpúšťadlo odparí pri zníženom tlaku. Surový produkt sa čistí chromatografiou na stĺpci silikagélu, eluovaním zmesou 8/2 hexán/etylacetát. Získa sa tak zlúčenina uvedená v názve vo forme pevnej látky.

T. t. 60 až 62 °C.

Príprava 2

4-[4-(4,4-Dimetyl-4,4-dihydro-1,3-oxazol-2-yl)fenyl]cyklohexanón

2 g produktu zo stupňa (iii) prípravy 1 (6,34 mmol) sa rozpustí v 70 ml acetónu a pridajú sa 4 ml 6N kyseliny chlorovodíkovej. Zmes sa mieša pri teplote miestnosti 20 hodín. Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa prenesie do zmesi 250 ml 5 % roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 200 ml etylacetátu. Organická fáza sa premyje s vodou a s nasýteným vodným roztokom NaCl. Organická fáza sa suší a po filtrácii sa rozpúšťadlo odparí pri zníženom tlaku. Surový produkt sa čistí chromatografiou na stĺpci silikagélu, eluovaním zmesou 6/4 hexán/etylacetát. Zlúčenina uvedená v názve sa získa vo forme bielej pevnej látky.

T. t. 118 až 120 °C.

Príprava 3

Etyl-4-(4-aminocyklohexyl)benzoát (*cis* a *trans*) a hydrochlorid *trans* izoméru

(i) Etyl-4-[4-(metoxyimino)cyklohexyl]benzoát

2,88 g produktu z prípravy 1 (11,7 mmol) sa rozpustí v 25 ml etanolu a k tomuto roztoku sa pridá 1,17 g O-metylhydroxylamínu (14 mmol) a 5 ml pyridínu. Zmes sa mieša pri teplote 50 °C počas 4 hodín. Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa prenesie do zmesi 50 ml vody a 50 ml etylacetátu. Organická fáza sa premyje vodou a nasýteným vodným roztokom NaCl. Organická fáza sa suší a po filtrácii sa rozpúšťadlo odparí pri zníženom tlaku. Surový produkt sa čistí chromatografiou na stĺpci silikagélu, eluovaním zmesou 90/10 hexán/etylacetát. Zlúčenina uvedená v názve sa získa vo forme bielej pevnej látky.

T. t. 74 až 76 °C.

50

(ii) Etyl-4-(4-aminocyklohexyl)benzoát (*cis* a *trans*) a hydrochlorid *trans* izoméru

1,42 g produktu z predchádzajúceho stupňa (5,16 mmol) sa rozpustí v 5 ml THF v atmosfére dusíka a v priebehu 10 minút sa pridá hydrid boritý v THF (11,3 mmol). Zmes sa mieša 5 hodín pri teplote miestnosti a potom pri teplote spätného toku 1 hodinu. K zmesi sa pridá 30 ml etanolu a zmes sa mieša pri spätnom toku 1 hodinu a potom sa pridajú 3 ml etanolu nasýteného kyselinou chlorovodíkovou a zmes sa mieša pri 70 °C počas 2 hodín. Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa prenesie do zmesi 40 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 40 ml etylacetátu. Organická fáza sa premyje nasýteným vodným roztokom NaCl. Organická fáza sa suší a po filtrácii sa odparí rozpúšťadlo pri zníženom tlaku. Surový produkt sa čistí chromatografiou na silikagéli, eluovaním zmesou 94/6/6 metylénchlorid/metanol/NH₄OH. "Trans" zlúčenina uvedená v názve sa získa vo forme bielej pevnej látky.

60

T. t. 98 až 103 °C.

Hydrochlorid tejto zlúčeniny sa získa spracovaním kyselinou chlorovodíkovou v etanole.

T. t. 305 až 308 °C.

„Cis“ zlúčenina uvedená v názve sa získa vo forme pevnej látky.

5 T. t. 46 až 48 °C.

Príprava 4

4-Benzyloxy-1-((2*S*)-2,3-epoxypropoxy)-3-(*N*-fenylsulfonyl-*N*-*tert*-butoxykarbonylamino)benzén

10 (i) 4-Benzyloxy-3-(fenylsulfonylamino)fenylacetát

Zmes 5,0 g (0,0194 mol) 4-benzyloxy-3-aminofenylacetátu, 3,3 ml (0,0236 mol) trietylamínu a 3,0 ml (0,0236 mol) benzénsulfonylchloridu v 150 ml metylénchloridu sa mieša pri teplote miestnosti cez noc. Zmes sa potom premyje s vodou a organická fáza sa suší a potom nasleduje čistenie chromatografiou na stĺpci silikagélu, eluovaním zmesou 7/3 cyklohexán/etylacetát. Získa sa tak zlúčenina uvedená v názve.

15 T. t. 109 až 111 °C.

(ii) 4-Benzyloxy-3-(*N*-*tert*-butoxykarbonyl-*N*-fenylsulfonylamino)fenylacetát

Zmes 5,4 g (0,0136 mol) produktu z predchádzajúceho stupňa, 3,6 g (0,0163 mol) di-*tert*-butyldikarbonátu a 0,33 g (0,00272 mol) 4-dimetylaminopyridínu v 100 ml metylénchloridu sa mieša pri teplote miestnosti cez noc. Rozpúšťadlo sa odparí a produkt uvedený v názve sa rekryštalizuje v etylacetáte.

20 T. t. 172 až 174 °C.

(iii) 4-Benzyloxy-3-(*N*-*tert*-butoxykarbonyl-*N*-fenylsulfonylamino)fenol

Zmes 3,8 g (0,0076 mol) produktu z predchádzajúceho stupňa v 200 ml metanolu a 9,1 ml 1M roztoku NaOH sa mieša pri teplote miestnosti 40 minút. Potom sa pridá kyselina citrónová, pokiaľ sa nedosiahne pH 6 a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa preniesie do metylénchloridu a premyje sa vodou, organická fáza sa suší, rozpúšťadlo sa odparí a produkt sa spracuje s izopropyléterom. Získa sa zlúčenina uvedená v názve.

T. t. 170 až 172 °C.

30 (iv) 4-Benzyloxy-1-((2*S*)-2,3-epoxypropoxy)-3-(*N*-fenylsulfonyl-*N*-*tert*-butoxykarbonylamino)benzén

Zmes 2,9 g (0,0063 mol) produktu z predchádzajúceho stupňa, 2,9 g drveného uhličitanu draselného a 2,0 g (0,0078 mol) (2*S*)(+)glycidyltosylátu v 150 ml acetónu sa mieša pri teplote spätného toku cez noc. Zmes sa filtruje, rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa čistí chromatografiou na stĺpci silikagélu, eluovaním zmesou 8/2 cyklohexán/etylacetát. Získa sa zlúčenina uvedená v názve, ktorá sa rekryštalizuje v etylacetáte.

35 T. t. 152 až 154 °C.

Príprava 5

4-Benzyloxy-3-(*N*-*n*-butylsulfonyl-*N*-*tert*-butoxykarbonylamino)-1-((2*S*)-2,3-epoxypropoxy)benzén

Zlúčenina uvedená v názve sa získa postupom opísaným v príprave 4, ale sa použije *n*-butylsulfonylchlorid namiesto benzénsulfonylchloridu.

40 T. t. 88 až 90 °C.

Príprava 6

4-Benzyloxy-3-(*N*-benzylsulfonyl-*N*-*tert*-butoxykarbonylamino)-1-((2*S*)-2,3-epoxypropoxy)benzén

Zlúčenina uvedená v názve sa získa postupom opísaným v príprave 4, ale sa použije benzylsulfonylchlorid namiesto benzénsulfonylchloridu.

45 T. t. 123 až 125 °C.

Príprava 7

50 4-Benzyloxy-1-((2*S*)-2,3-epoxypropoxy)-3-(*N*-metylsulfonyl-*N*-benzylamino)benzén

(i) 4-Benzyloxy-3-(*N*-metylsulfonyl-*N*-benzylamino)fenylacetát

Zmes 7,7 g (0,023 mol) 4-benzyloxy-3-(*N*-metylsulfonylamino)-fenylacetátu, 4,75 g (0,035 mol) drveného uhličitanu draselného a 3,3 ml (0,0276 mol) benzylbromidu v 150 ml bezvodého acetónu sa mieša pri teplote spätného toku počas 4 hodín. Po filtrácii a odparení sa získa zlúčenina uvedená v názve, ktorá sa rekryštalizuje z etylacetátu.

55 T. t. 143 až 145 °C.

(ii) 4-Benzyloxy-3-(*N*-benzyl-*N*-metylsulfonylamino)fenol

60 Zlúčenina uvedená v názve sa získa postupom opísaným v príprave 4 (iii), ale sa použije produkt z pred-

chádzajúceho stupňa.
T. t. 156 až 158 °C.

(iii) 4-Benzyloxy-1-((2*S*)-2,3-epoxypropoxy)-3-(*N*-benzyl-*N*-metylsulfonylamino)benzén

Zlúčenina uvedená v názve sa získa postupom opísaným v príprave 4 (iii), ale sa použije produkt z predchádzajúceho stupňa.
T. t. 112 až 113 °C.

Príprava 8

trans-4-(Aminocyklohexyl)-*N,N*-dietylbenzamid

(i) *trans*-Etyl-4-(4-(*N*-benzyloxykarbonylamino)cyklohexyl)benzoát

Zmes 2,0 g (0,0008 mol) *trans*-etyl-4-(4-aminocyklohexyl)benzoátu, 1,25 ml trietylamínu a 1,26 ml (0,0084 mol) benzylchlórformiátu (95 %) v 40 ml dimetylformamidu sa mieša pri teplote miestnosti 3 hodiny. Zmes sa naleje do vody, extrahuje sa etylacetátom a suší sa a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa čistí chromatografiou na stĺpci silikagélu, eluovaním zmesou 8/2 cyklohexán/etylacetát. Získa sa tak zlúčenina uvedená v názve.

T. t. 158 až 160 °C.

(ii) *trans*-4-(4-(*N*-Benzyloxykarbonylamino)cyklohexyl)benzoová kyselina

Ester z predchádzajúceho stupňa sa hydrolyzuje roztokom etanol/tetrahydrofurán v prítomnosti NaOH. Získa sa zlúčenina uvedená v názve.

T. t. 249 až 251 °C.

(iii) *trans*-4-(4-(*N*-Benzyloxykarbonylamino)cyklohexyl)-*N,N*-dietylbenzamid

Zmes 650 mg (1,84 mmol) produktu z predchádzajúceho stupňa, 814 mg (1,84 mmol) BOP, 0,190 ml (1,84 mmol) dietylamínu a 0,258 ml (1,84 mmol) trietylamínu v 30 ml metylénchloridu sa zahrieva na 40 °C počas 5 hodín a potom pri teplote miestnosti cez noc. Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa preniesie do etylacetátu a premyje sa roztokom hydrogenuhličitanu sodného a potom vodným roztokom kyseliny octovej; organická fáza sa suší a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa čistí chromatografiou na stĺpci silikagélu, eluuje sa zmesou 1/1 cyklohexán/etylacetát. Získa sa tak zlúčenina uvedená v názve.

T. t. 122 až 125 °C.

(iv) *trans*-4-(4-Aminocyklohexyl)-*N,N*-dietylbenzamid

Roztok 610 mg produktu z predchádzajúceho stupňa v 20 ml etanolu sa mieša pri teplote 40 °C v atmosfére vodíka počas 7 hodín, v prítomnosti 70 mg 10 % Pd/C. Katalyzátor sa odfiltruje a rozpúšťadlo sa odparí pri zníženom tlaku a produkt sa spracuje etyléterom. Získa sa zlúčenina uvedená v názve.

T. t. 180 až 182 °C.

Príprava 9

trans-4-(4-Aminocyklohexyl)-*N*-butylbenzamid

Zlúčenina uvedená v názve sa získa postupom opísaným v príprave 8 (iii), ale sa použije *n*-butylamín namiesto dietylamínu.

T. t. 108 až 110 °C.

Príprava 10

trans-(4-*N*-Benzylaminocyklohexyl)benzén

5,0 g 4-fenylcyklohexanónu (0,028 mol), 3,32 g benzylamínu (0,031 mol), 2,14 g NaBH₃CN (0,034 mol) (pridaný pri 0 °C) a 3,75 g kyseliny octovej v 100 ml etanolu sa zmieša a mieša sa cez noc pri teplote miestnosti. Potom sa pridá 1N roztok hydrogenuhličitanu sodného, zmes sa mieša pri teplote miestnosti 3 hodiny, etanol sa odparí, zvyšok sa extrahuje s etylacetátom a rozpúšťadlo sa odparí. Produkt sa rozpustí v etanole, pridá sa roztok 3N HCl/etanol a zmes sa mieša 3 hodiny. Potom sa alkalizuje s 1N roztokom hydrogenuhličitanu sodného, etanol sa odparí po extrakcii s etylacetátom, organická fáza sa suší a rozpúšťadlo sa odparí. Získa sa zmes *cis* a *trans* izoméru, ktorá sa rozdelí flash chromatografiou, eluovaním zmesou 98/2/0,2 metylénchlorid/metanol/NH₄OH. Zlúčenina uvedená v názve sa získa vo forme bielej pevnej látky (R. f. nižšie v porovnaní k *cis* izoméru).

Príprava 11

trans-1-(4-*N*-Benzylaminocyklohexyl)benzonitril

Zmes *cis* a *trans* izoméru sa získa postupom opísaným v príklade 10, ale s použitím 4-(4-*ky*-

nofenyl)cyklohexanónu namiesto 4-fenylcyklohexanónu. Zmes sa rozdelí flash chromatografiou, eluovaním zmesou 9/1 chloroform/metanol. Zlúčenina uvedená v názve sa získa vo forme bielej pevnej látky (R. f. nižšie v porovnaní k *cis* izoméru - polopevná látka).
T. t. 117 až 119 °C.

5

Príprava 12

trans-4-(4-N-Benzylaminocyklohexyl)benzamid

1,1 g (3,90 mmol) produktu z prípravy 11, 1 ml 20 % NaOH a 1 ml 30 % H₂O₂ sa zmieša. Zmes sa mieša pri teplote miestnosti počas 15 minút a potom sa pomaly pridá 5 ml metanolu. Získaný žltý roztok sa intenzívne mieša počas 5 hodín. Takto získaný biely roztok sa zriedi 50 ml vody a zmes sa extrahuje s metylénchloridom. Organická fáza sa suší a rozpúšťadlo sa odparí. Produkt sa spracuje v dietyléteri. Získa sa zlúčenina uvedená v názve.

10

T. t. 207 až 210 °C.

15

Príprava 13

4-Metoxo-3-[(N-metylsulfonyl-N-*terc*-butoxykarbonyl)amino]-1-((2*S*)-2,3-epoxypropoxy)benzén

Zlúčenina uvedená v názve sa získa postupom opísaným v príprave 4 (ii), (iii) a (iv), ale sa použije 4-metoxo-3-(metylsulfonylamino)fenylacetát namiesto 4-benzyloxy-3-(fenylsulfonylamino)fenylacetátu.

T. t. 133 až 135 °C.

20

Príprava 14

trans-Etyl-1-(4-N-benzylaminocyklohexyl)benzoát

Zmes *cis* a *trans* izoméru sa získa postupom opísaným v príprave 10, ale sa použije 4-(4-etoxykarbonylfenyl)cyklohexanón namiesto 4-fenylcyklohexanónu a zmes sa rozdelí flash chromatografiou, eluovaním zmesou 7/3 cyklohexán/etylacetát. Zlúčenina uvedená v názve sa získa vo forme bielej pevnej látky (R. f. je nižšie v porovnaní s *cis* izomérom, ktorý je v polotuhej forme).

25

T. t. 74 až 76 °C.

30

Príprava 15

3-(Metylsulfonyl)-5-[(2*S*)-oxyranymetoxo]-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-ón(i) 5-Metylkarbonyl-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-ón

7,8 ml trietylamínu a 2,75 g (0,0093 mol) trifosgénu sa pridá pri teplote 0 °C k zmesi 4,2 g (0,027 mol) 2-amino-4-metylkarbonylfenolu v 100 ml THF. Zmes sa mieša pri teplote miestnosti 1 hodinu, naleje sa do 100 ml roztoku 0,5N HCl a extrahuje sa s etylacetátom, organická fáza sa suší a rozpúšťadlo sa odparí. Získa sa zlúčenina uvedená v názve.

35

T. t. 231 až 234 °C.

(ii) 3-Metylsulfonyl-5-metylkarbonyl-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-ón

1,7 g (0,0096 mol) produktu z predchádzajúceho stupňa sa rozpustí v 60 ml bezvodého metylénchloridu a k roztoku sa pridá 1,35 ml trietylamínu a potom pri teplote 0 °C a pod prúdom dusíka 0,75 ml (0,0096 mol) mesylchloridu. Zmes sa mieša pri teplote miestnosti cez noc, potom sa naleje do vody, organická fáza sa suší a rozpúšťadlo sa odparí. Produkt sa čistí chromatografiou, eluovaním zmesou 6/4 cyklohexán/etylacetát. Získa sa zlúčenina uvedená v názve.

45

T. t. 140 až 143 °C.

(iii) 3-Metylsulfonyl-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-on-5-ylacetát

Zmes 3,3 g (0,013 mol) produktu z predchádzajúceho stupňa a 16,1 g (0,065 mol) 3-chlórperbenzoovej kyseliny (MCPBA) v 200 ml metylénchloridu sa zahrieva pri spätnom toku 48 hodín. Zmes sa ochladí a potom sa premyje s 20 % roztokom Na₂S₂O₅ a následne nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného, roztokom jodidu sodného a vodou. Organická fáza sa suší a rozpúšťadlo sa odparí. Produkt sa čistí chromatografiou, eluovaním zmesou 75/25 cyklohexán/etylacetát. Získa sa zlúčenina uvedená v názve vo forme bielej pevnej látky.

50

T. t. 159 až 162 °C.

55

(iv) 5-Hydroxy-3-(metylsulfonyl)-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-ón

735 mg (2,71 mmol) produktu z predchádzajúceho stupňa sa rozpustí v 50 ml etanolu a k roztoku sa pridá 2,06 g (10,84 mmol) *p*-toluénsulfónovej kyseliny. Zmes sa mieša 3 hodiny a potom sa zriedi 100 ml metylénchloridu. Zmes sa premyje s roztokom hydrogenuhličitanu sodného, organická fáza sa suší a rozpúšťadlo sa odparí. Získa sa zlúčenina uvedená v názve.

60

λ : 254 nm,
TRR1: 1,00 (*trans* izomér),
TRR2: 1,08 (*cis* izomér).

5 Príprava 20

trans-1-(4-N-Benzylaminocyklohexyl)-4-etylkarbonylbenzén

(i) *trans*-1-(4-(N-Benzylamino-N-*tert*-butoxykarbonyl)cyklohexyl)benzónitril

380 mg (1,3 mmol) produktu z prípravy 11 sa rozpustí v 4,5 ml THF a k tomuto roztoku sa pridá 343 mg (1,5 mmol) *di**tert*-butyldikarbonátu a 0,220 ml trietylaminu. Zmes sa mieša pri teplote miestnosti cez noc, pridá sa 40 ml vody, vodná fáza sa extrahuje s etylacetátom, organická fáza sa suší a rozpúšťadlo sa odparí. Získa sa tak produkt uvedený v názve.

(ii) *trans*-1-(4-N-Benzylamino-N-*tert*-butoxykarbonyl)cyklohexyl-4-etylkarbonylbenzén

15 1,06 g (2,72 mmol) produktu z predchádzajúceho stupňa sa rozpustí v 40 ml bezvodého toluénu a pri teplote 0 až 5 °C a pod prúdom dusíka sa pridá k tomuto roztoku 5,4 ml (5,43 mmol) etylmagnéziumbromidu. Zmes sa mieša pri teplote miestnosti cez noc, pridá sa 50 ml vody, vodná fáza sa extrahuje s etylacetátom, organická fáza sa suší a rozpúšťadlo sa odparí. Získa sa tak produkt uvedený v názve.

(iii) *trans*-1-(4-N-Benzylaminocyklohexyl)-4-etylkarbonylbenzén

20 Zmes 1,17 g (2,77 mmol) produktu z predchádzajúceho stupňa a 30,7 ml roztoku kyseliny trifluóroctovej v metylénchloride (15 %) sa mieša pri teplote miestnosti cez noc. Pridá sa etylacetát a zmes sa premyje roztokom hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáza sa suší a rozpúšťadlo sa odparí. Získa sa tak produkt uvedený v názve.

25 Príprava 21

trans-tert-Butyl-1-(4-N-benzylaminocyklohexyl)benzoát

30 Produkt uvedený v názve sa pripraví transesterifikáciou produktu z prípravy 14, podľa metódy opísanej v J. O. C., 1997, 62: 8240.

30 Príklad 1

trans-Etyl-4-[4-((2*S*)-3-(4-benzyloxy-3-(metylsulfonylamino)fenoxy)-2-hydroxypropylamino)cyclohexyl]-benzoát

Vzorec (I): A = (a); R¹ = Bn; R = -NHSO₂-Me; n, m = 0; R³ = 4-COOEt

35 Zmes 818 mg 4-benzyloxy-3-(N-*tert*-butoxykarbonyl-N-metylsulfonylamino)-1-((2*S*)-2,3-epoxypropoxy)benzenu (1,82 mmol) a 450 mg "*trans*" produktu získaného podľa prípravy 3 vo forme zásady (1,82 mmol) v 15 ml absolútneho etanolu sa zahrieva pri spätnom toku 16 hodín. Zmes sa ochladí, pridajú sa 3 ml etanolu nasýteného kyselinou chlorovodíkovou a zmes sa zahrieva na 50 °C počas 6 hodín. Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa prenesie do zmesi 50 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 50 ml etylacetátu. Organická fáza sa premyje nasýteným vodným roztokom NaCl. Organická fáza sa suší a filtruje a rozpúšťadlo sa odparí pri zníženom tlaku. Surový produkt sa čistí chromatografiou na stĺpci silikagélu, eluovaním zmesou 95/5/0,5 metylénchlorid/metanol/NH₄OH. Tak sa získa zlúčenina uvedená v názve vo forme bielej pevnej látky.

T. t. 132 až 134 °C.

45 Príklad 2

Hydrochlorid *trans*-etyl-4-[4-((2*S*)-2-hydroxy-3-(4-hydroxy-3-(metylsulfonylamino)fenoxy)propylamino)cyclohexyl]benzoátu

Vzorec (I): A = (a); R¹ = H; R = -NHSO₂-Me; n, m = 0; R³ = 4-COOEt

50 Roztok 500 mg produktu z príkladu 1 (838 mg) v 25 ml zmesi etanolu a THF sa mieša pri teplote miestnosti v atmosfére vodíka počas 7 hodín v prítomnosti 400 mg Pd/C (10 %). Katalyzátor sa odfiltruje, rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku a surový produkt sa čistí chromatografiou na stĺpci silikagélu, eluovaním zmesou 95/5/0,5 metylénchlorid/metanol/NH₄OH. Zlúčenina uvedená v názve sa získa vo forme zásady. Hydrochlorid tejto zásady sa získa spracovaním s roztokom kyseliny chlorovodíkovej v etanole.

55 T. t. 183 až 185 °C.

Takto získaný produkt sa následne čistí kryštalizáciou v izopropanole.

T. t. 188 až 190 °C.

Príklad 3

cis-Etyl-4-[4-((2*S*)-2-hydroxy-3-(4-hydroxy-3-(metylsulfonylamino)fenoxy)propylamino)cyclohexyl]benzoát
Vzorec (I): A = (a); R¹ = H; R = -NHSO₂-Me; n, m = 0; R³ = 4-COOEt

- 5 3a) *cis*-Etyl-4-[4-((2*S*)-3-(4-benzyloxy)-3-(*N*-metylsulfonylamino)fenoxy)-2-hydroxypropylamino)cyclohexyl]benzoát
Zlúčenina uvedená v názve sa získa ako sklovitá pevná látka postupom opísaným v príklade 1, ale sa použije *cis*-produkt z prípravy 3.

- 10 3b) *cis*-Etyl-4-[4-((2*S*)-2-hydroxy-3-(4-hydroxy-3-(metylsulfonylamino)fenoxy)propylamino)cyclohexyl]benzoát a jeho hydrochlorid
Zlúčenina uvedená v názve sa získa postupom opísaným v príklade 2, ale sa použije produkt z predchádzajúceho stupňa namiesto produktu z príkladu 1.
T. t. 135 až 138 °C (hydrochlorid).

15 Príklad 4

trans-Etyl-4-[4-((2*S*)-2-hydroxy-3-(4-hydroxy-3-(fenylsulfonylamino)fenoxy)propylamino)cyclohexyl]benzoát a jeho hydrochlorid
Vzorec (I): A = (a); R¹ = H; R = -NHSO₂-Ph; n, m = 0; R³ = 4-COOEt

- 20 4a) *trans*-Etyl-4-[4-((2*S*)-2-hydroxy-3-(4-benzyloxy)-3-(fenylsulfonylamino)fenoxy)propylamino)cyclohexyl]benzoát
Zlúčenina uvedená v názve sa získa ako pevná látka postupom opísaným v príklade 1, ale sa použije epoxid z prípravy 4.

- 25 4b) *trans*-Etyl-4-[4-((2*S*)-2-hydroxy-3-(4-hydroxy-3-(fenylsulfonylamino)fenoxy)propylamino)cyclohexyl]benzoát a jeho hydrochlorid
Zlúčenina uvedená v názve sa získa postupom opísaným v príklade 2, ale sa použije produkt z príkladu 4a namiesto produktu z príkladu 1.
T. t. 172 až 174 °C (hydrochlorid).

Príklad 5

trans-Etyl-4-[4-((2*S*)-2-hydroxy-3-(4-hydroxy-3-(*n*-butylsulfonylamino)fenoxy)propylamino)cyclohexyl]benzoát a jeho hydrochlorid
Vzorec (I): A = (a); R¹ = H; R = -NHSO₂-*n*Bu; n, m = 0; R³ = 4-COOEt

- 35 5a) *trans*-Etyl-4-[4-((2*S*)-2-hydroxy-3-(4-benzyloxy)-3-(*n*-butylsulfonylamino)fenoxy)propylamino)cyclohexyl]benzoát
Zlúčenina uvedená v názve sa získa ako pevná látka postupom opísaným v príklade 1, ale sa použije epoxid z prípravy 5.

- 40 5b) *trans*-Etyl-4-[4-((2*S*)-2-hydroxy-3-(4-hydroxy-3-(*n*-butylsulfonylamino)fenoxy)propylamino)cyclohexyl]benzoát a jeho hydrochlorid
Zlúčenina uvedená v názve sa získa postupom opísaným v príklade 2, ale sa použije produkt z príkladu 5a namiesto produktu z príkladu 1.
T. t. 149 až 151 °C (hydrochlorid).

Príklad 6

trans-Etyl-4-[4-((2*S*)-2-hydroxy-3-(4-hydroxy-3-(benzylsulfonylamino)fenoxy)propylamino)cyclohexyl]benzoát a jeho hydrochlorid
Vzorec (I): A = (a); R¹ = H; R = -NHSO₂-Bn; n, m = 0; R³ = 4-COOEt

- 50 6a) *trans*-Etyl-4-[4-((2*S*)-2-hydroxy-3-(4-benzyloxy)-3-(benzylsulfonylamino)fenoxy)propylamino)cyclohexyl]benzoát
Zlúčenina uvedená v názve sa získa ako sklovitá pevná látka postupom opísaným v príklade 1, ale sa použije epoxid z prípravy 6.

- 55 6b) *trans*-Etyl-4-[4-((2*S*)-2-hydroxy-3-(4-hydroxy-3-(benzylsulfonylamino)fenoxy)propylamino)cyclohexyl]benzoát a jeho hydrochlorid
430 mg produktu z predchádzajúceho stupňa sa rozpustí v 7,5 ml kyseliny trifluóroctovej a zmes sa za-

hrieva pri 60 °C počas 3 hodín. Rozpúšťadlo sa odparí pri zníženom tlaku a zvyšok sa preniesie do zmesi vodného hydrogenuhlčitanu sodného a etylacetátu. Pridá sa 300 mg uhličitanu draselného a dve fázy sa rozdelia. Organická fáza sa premyje roztokom chloridu sodného, suší sa nad síranom sodným a rozpúšťadlo sa odparí pri zníženom tlaku. Zvyšok sa čistí flash chromatografiou na stĺpci silikagélu, eluovaním zmesou 95/5/0,5 CH₂Cl₂/MeOH/NH₃. Získa sa tak zlúčenina uvedená v názve. Jej hydrochlorid sa pripraví s použitím roztoku kyseliny chlorovodíkovej v etylacetáte.
T. t. 170 až 172 °C (hydrochlorid).

Príklad 7

10 *trans*-Etyl-4-[4-((2*S*)-2-hydroxy-3-(4-hydroxy-3-(metylsulfonyl)fenoxi)propylamino)cyclohexyl]benzoát
Vzorec (I): A = (a); R¹ = H; R = -SO₂-Me; n, m = 0; R³ = 4-COOEt

7a) *trans*-Etyl-4-[4-((2*S*)-2-hydroxy-3-(4-benzyloxy)-3-(metylsulfonyl)fenoxi)propylamino)cyclohexyl]benzoát

15 Zlúčenina uvedená v názve sa získa ako sklovitá pevná látka postupom opísaným v príklade 1, ale sa použije 4-benzyloxy-3-metylsulfonyl-1-((2*S*)-2,3-epoxypropoxy)benzén (opísaný vo WO 99/65895) a bez pridania roztoku kyseliny chlorovodíkovej v etanole k zmesi.
T. t. 142 až 144 °C.

20 7b) *trans*-Etyl-4-[4-((2*S*)-2-hydroxy-3-(4-hydroxy-3-(metylsulfonyl)fenoxi)propylamino)cyclohexyl]benzoát
Zlúčenina uvedená v názve sa získa postupom opísaným v príklade 6b, ale sa použije produkt z príkladu 7a namiesto produktu z príkladu 6a.
T. t. 173 až 175 °C.

Príklad 8

25 *trans*-N-[5-[[[(2*S*)-3-((4-(4-(4,4-Dimetyl-4,5-dihydro-1,3-oxazol-2-yl)fenyl)cyclohexyl)amino)-2-hydroxypropyl]oxy]-2-hydroxyfenyl]metánsulfónamid
Vzorec (I): A = (a); R¹ = H; R = -NHSO₂-Me; n, m = 0; R³ = 4-Ox

30 8a) *trans*-N-[5-[[[(2*S*)-3-((4-(4-(4,4-Dimetyl-4,5-dihydro-1,3-oxazol-2-yl)fenyl)cyclohexyl)amino)-2-hydroxypropyl]oxy]-2-benzyloxyfenyl]-N-benzyl-N-metánsulfónamid
Zlúčenina uvedená v názve, voľný *cis* izomér, sa získa vo forme sklovitej pevnej látky postupom opísaným v príklade 1, ale bez pridania roztoku etanolu nasýteného s HCl k zmesi, s použitím epoxidu z prípravy 7 a produktu z prípravy 19.

35 8b) *trans*-N-[5-[[[(2*S*)-3-((4-(4-(4,4-Dimetyl-4,5-dihydro-1,3-oxazol-2-yl)fenyl)cyclohexyl)amino)-2-hydroxypropyl]oxy]-2-hydroxyfenyl]metánsulfónamid
Zlúčenina uvedená v názve sa získa postupom opísaným v príklade 2, ale sa použije produkt z príkladu 8a namiesto produktu z príkladu 1.
40 T. t. 75 až 78 °C.

Príklad 9

45 *trans*-4-[4-((2*S*)-2-Hydroxy-3-(4-hydroxy-3-(metylsulfonylamino)fenoxi)propylamino)cyclohexyl]-N,N-dietylbenzamid
Vzorec (I): A = (a); R¹ = H; R = -NHSO₂-Me; n, m = 0; R³ = 4-CONEt₂

9a) *trans*-4-[4-((2*S*)-2-Hydroxy-3-(4-benzyloxy-3-(metylsulfonylamino)fenoxi)propylamino)cyclohexyl]-N,N-dietylbenzamid

50 Zlúčenina uvedená v názve sa získa postupom opísaným v príklade 1, ale sa použije produkt z prípravy 8 namiesto produktu z prípravy 3.
T. t. 48 až 50 °C.

9b) *trans*-4-[4-((2*S*)-2-Hydroxy-3-(4-hydroxy-3-(metylsulfonylamino)fenoxi)propylamino)cyclohexyl]-N,N-dietylbenzamid

55 Zlúčenina uvedená v názve sa získa postupom opísaným v príklade 2, ale sa použije produkt z príkladu 9a namiesto produktu z príkladu 1.
T. t. 69 až 72 °C.

Príklad 10

trans-4-[4-((2*S*)-2-Hydroxy-3-(4-hydroxy-3-(metylsulfonylamino)fenoxi)propylamino)cyclohexyl]-*N,n*-butylbenzamid

Vzorec (I): A = (a); R¹ = H; R = -NHSO₂-Me; n, m = 0; R³ = 4-CONHBu

5

10a) *trans*-4-[4-((2*S*)-2-Hydroxy-3-(4-benzyloxy-3-(metylsulfonylamino)fenoxi)propylamino)cyclohexyl]-*N,n*-butylbenzamid

Zlúčenina uvedená v názve sa získa postupom opísaným v príklade 1, ale sa použije produkt z prípravy 9 namiesto produktu z prípravy 3.

10

T. t. 138 až 140 °C.

10b) *trans*-4-[4-((2*S*)-2-Hydroxy-3-(4-hydroxy-3-(metylsulfonylamino)fenoxi)propylamino)cyclohexyl]-*N,n*-butylbenzamid

Zlúčenina uvedená v názve sa získa postupom opísaným v príklade 2, ale sa použije produkt z príkladu 10a namiesto produktu z príkladu 1.

15

T. t. 144 až 146 °C.

Príklad 11

trans-4-[4-((2*S*)-2-Hydroxy-3-(4-hydroxy-3-(metylsulfonylamino)fenoxi)propylamino)cyclohexyl]benzén

20

Vzorec (I): A = (a); R¹ = H; R = -NHSO₂-Me; n, m = 0; R³ = H

11a) *trans*-4-[4-((2*S*)-2-Hydroxy-3-(4-benzyloxy-3-(metylsulfonylamino)fenoxi)propyl(N-benzyl)amino)cyclohexyl]benzén

25

Zlúčenina uvedená v názve sa získa postupom opísaným v príklade 1, ale sa použije produkt z prípravy 10 namiesto produktu z prípravy 3 a eluovaním zmesou 8/2 cyclohexán/etylacetát.

11b) *trans*-4-[4-((2*S*)-2-Hydroxy-3-(4-hydroxy-3-(metylsulfonylamino)fenoxi)propylamino)cyclohexyl]benzén

30

Zlúčenina uvedená v názve sa získa postupom opísaným v príklade 2, ale sa použije produkt z príkladu 11a namiesto produktu z príkladu 1.

T. t. 172 až 175 °C.

Príklad 12

trans-4-[4-((2*S*)-2-Hydroxy-3-(4-hydroxy-3-(metylsulfonylamino)fenoxi)propylamino)cyclohexyl]benzoová kyselina

35

Vzorec (I): A = (a); R¹ = H; R = -NHSO₂-Me; n, m = 0; R³ = 4-COOH

Roztok 0,1167 g produktu príkladu 2 (zásada) (0,33 mmol) v zmesi 1,6 ml metanolu a 1,6 ml 1N vodného roztoku hydroxidu sodného sa mieša 4 hodiny. Reakčná zmes sa potom oksolí pridaním 1,6 ml 1N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkovej a zmes sa zriedi metanolom. Po čistení s použitím preparatívnej HPLC/MS a odparení rozpúšťadiel sa získa produkt uvedený v názve vo forme trifluóracetátu (0,08 g, výťažok = 5 %).

40

Zariadenie: dve čerpadlá Shimatzu LC8 pripojené k hmotnostnému spektrometru PE Sciex API 100. Regulátor SCL-10A. Vstrekovacie zariadenie-zberač frakcií Gilson 215.

Stacionárna fáza: Xterra MS C18, 50 x 30 mm, 5 µm

Mobilná fáza: Eluent A: 95/5 H₂O/MeOH + 0,05 % CF₃COOH

Eluent B: 5/95 H₂O/MeOH + 0,05 % CF₃COOH

Prietoková rýchlosť: 30 ml/min.

45

Elučný gradient:

t (min.)	% A	% B
0	90	10
3	90	10
15	10	90
17	10	90

TR = 8,17 min., [M+H]⁺ = 479,3.

Čistený produkt sa analyzuje s použitím HPLC pri nasledujúcich podmienkach.

Zariadenie: dve čerpadlá Shimatzu LC8 pripojené k UV detektoru SPD10-A a hmotnostnému spektrometru PE Sciex API 100.

50

Regulátor SCL-10A. Vstrekovacie zariadenie-zberač frakcií Gilson 215.

Stacionárna fáza: Xterra MS C18, 50 x 4,6 mm, 5 µm

Mobilná fáza: Eluent A: 95/5 H₂O/MeOH + 0,05 % CF₃COOH
 Eluent B: 5/95 H₂O/MeOH + 0,05 % CF₃COOH
 Prietoková rýchlosť: 30 ml/min.

Elučný gradient:

t (min.)	% A	% B
0	90	10
1	90	10
9	10	90
10	10	90

TR = 4,79 min., [M+H]⁺ = 479,3.

- 5 Príklad 13
trans-4-[4-((2*S*)-2-Hydroxy-3-(4-hydroxy-3-(metylsulfonylamino)fenoxo)propylamino)cyclohexyl]benzoni-
 ril
 Vzorec (I): A = (a); R¹ = H; R = -NHSO₂-Me; n, m = 0; R³ = 4-CN
- 10 13a) *trans*-4-[4-((2*S*)-2-Hydroxy-3-(4-benzyloxy-3-(metylsulfonylamino)fenoxo)propyl(N-benzyl)amino)cyclohexyl]benzoni-
 tril
 Zlúčenina uvedená v názve sa získa postupom opísaným v príklade 1, ale sa použije produkt z prípravy 11 namiesto produktu z prípravy 3 a eluovaním zmesou 9/1 metylénchlorid/metanol.
- 15 13b) *trans*-4-[4-((2*S*)-2-Hydroxy-3-(4-hydroxy-3-(metylsulfonylamino)fenoxo)propylamino)cyclohexyl]benzoni-
 tril
 Zlúčenina uvedená v názve sa získa postupom opísaným v príklade 2, ale sa použije produkt z príkladu 13a namiesto produktu z príkladu 1 a použije sa PdOH₂/C namiesto Pd/C.
¹H NMR (CDCl₃ + D₂O; ppm): 1,13-1,66 (4H, m); 1,77-2,00 (2H, m); 2,00-2,19 (2H, m); 2,35-3,09 (4H, m); 2,89 (3H, s); 3,70-3,93 (2H, m); 3,96-4,16 (1H, m); 6,42 (1H, dd, 9 Hz, 2 Hz); 6,72 (1H, d, 8 Hz); 6,92 (1H, d, 2 Hz); 7,07-7,22 (2H, m); 7,48-7,64 (2H, m).
 IR (KBr; cm⁻¹): 3430, 2227, 1324, 1151.
- Príklad 14
- 25 *trans*-4-[4-((2*S*)-2-Hydroxy-3-(4-hydroxy-3-(metylsulfonylamino)fenoxo)propylamino)cyclohexyl]benzamid
 Vzorec (I): A = (a); R¹ = H; R = -NHSO₂-Me; n, m = 0; R³ = 4-CONH₂
- 14a) *trans*-4-[4-((2*S*)-2-Hydroxy-3-(4-benzyloxy-3-(metylsulfonylamino)fenoxo)propyl(N-benzyl)amino)cyclohexyl]benzamid
 30 Zlúčenina uvedená v názve sa získa postupom opísaným v príklade 1, ale sa použije produkt z prípravy 12 namiesto produktu z prípravy 3 a eluovaním zmesou 2/1 cyklohexán/etylacetát.
- 14b) *trans*-4-[4-((2*S*)-2-Hydroxy-3-(4-hydroxy-3-(metylsulfonylamino)fenoxo)propylamino)cyclohexyl]benzamid
 35 Zlúčenina uvedená v názve sa získa postupom opísaným v príklade 2, ale sa použije produkt z príkladu 14a namiesto produktu z príkladu 1.
 T. t. 79 až 81 °C.
- Príklad 15
- 40 *trans*-Etyl-4-[4-((2*S*)-2-hydroxy-3-(4-metoxo-3-(metylsulfonylamino)fenoxo)propylamino)cyclohexyl]benzoát
 Vzorec (I): A = (a); R¹ = Me; R = -NHSO₂-Me; n, m = 0; R³ = 4-COOEt
- 15a) *trans*-Etyl-4-[4-((2*S*)-2-hydroxy-3-(4-metoxo-3-(metylsulfonylamino)fenoxo)propyl(N-benzyl)amino)cyclohexyl]benzoát
 45 Zlúčenina uvedená v názve sa získa postupom opísaným v príklade 1, ale sa použije produkt z prípravy 13 namiesto produktu z prípravy 14 a eluovaním zmesou 1/1 cyklohexán/etylacetát.
- 15b) *trans*-Etyl-4-[4-((2*S*)-2-hydroxy-3-(4-metoxo-3-(metylsulfonylamino)fenoxo)propylamino)cyclohexyl]benzoát
 50 Zlúčenina uvedená v názve sa získa postupom opísaným v príklade 2, ale sa použije produkt z príkladu 15a namiesto produktu z príkladu 1.

T. t. 144 až 146 °C.

Príklad 16

trans-Etyl-4-[4-(((2*S*)-hydroxy-3-[(3-metylsulfonyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl]oxy)propyl)amino]cyklohexyl]benzoát

Vzorec (I): A = (b); X = CO; R² = SO₂Me; n, m = 0; R³ = 4-COOEt

16a) *trans*-Etyl-4-[4-(benzyl-((2*S*)-2-hydroxy-3-[(3-metylsulfonyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl]oxy)propyl)amino]cyklohexyl]benzoát

Zlúčenina uvedená v názve sa získa ako sklovitá pevná látka postupom opísaným v príklade 1, ale sa použije epoxid z prípravy 15 a produkt z prípravy 14, ale bez pridania roztoku etanolu nasýteného s HCl k zmesi a eluovaním zmesou 1/1 cyklohexán/etylacetát.

16b) *trans*-Etyl-4-[4-(((2*S*)-2-hydroxy-3-[(3-metylsulfonyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl]oxy)propyl)amino]cyklohexyl]benzoát

Zlúčenina uvedená v názve sa získa postupom opísaným v príklade 2, ale sa použije produkt z príkladu 16a namiesto produktu z príkladu 1.

T. t. 146 až 148 °C.

Príklad 17

trans-Etyl-4-[4-(((2*S*)-2-hydroxy-3-(((5-metylsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin-7-yl)oxy)propyl)amino]cyklohexyl]benzoát a jeho hydrochlorid

Vzorec (I): A = (b); X = CH₂CH₂CH₂; R² = SO₂Me; n, m = 0; R³ = 4-COOEt

17a) *trans*-Etyl-4-[4-(((2*S*)-2-hydroxy-3-(((5-metylsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin-7-yl)oxy)propyl(N-benzyl)amino]cyklohexyl]benzoát

Zlúčenina uvedená v názve sa získa postupom opísaným v príklade 1, ale sa použije epoxid z prípravy 16 a produkt z prípravy 14 a bez pridania roztoku etanolu nasýtenom HCl k zmesi a eluovaním zmesou 98/2 metylénchlorid/etanol.

17b) *trans*-Etyl-4-[4-(((2*S*)-2-hydroxy-3-(((5-metylsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepin-7-yl)oxy)propylamino]cyklohexyl]benzoát a jeho hydrochlorid

Zlúčenina uvedená v názve sa získa postupom opísaným v príklade 2, ale sa použije produkt z príkladu 17a namiesto produktu z príkladu 1.

T. t. 170 až 173 °C (hydrochlorid).

Príklad 18

trans-Etyl-4-[4-(((2*S*)-2-hydroxy-3-(4-hydroxy-3-chlórfenoxy)propylamino)cyklohexyl]benzoát a jeho hydrochlorid

Vzorec (I): A = (a); R¹ = H; R = Cl; n, m = 0; R³ = 4-COOEt

18a) *trans*-Etyl-4-[4-(((2*S*)-2-hydroxy-3-(4-(2-trimetylsilyletoxy)metoxy)-3-chlórfenoxy)propylamino)cyklohexyl]benzoát

Zlúčenina uvedená v názve sa získa postupom opísaným v príklade 1, ale sa použije epoxid z prípravy 17 a bez pridania roztoku kyseliny chlorovodíkovej k zmesi.

18b) *trans*-Etyl-4-[4-(((2*S*)-2-hydroxy-3-(4-hydroxy-3-chlórfenoxy)propylamino)cyklohexyl]benzoát a jeho hydrochlorid

Zmes 0,34 g (0,588 mmol) produktu z predchádzajúceho stupňa, 0,46 g (1,76 mmol) tetrabutylamónium-fluoridu a 0,2 ml hexametylfosforamidu v 5 ml THF sa zahrieva pri spätnom toku cez noc. Rozpúšťadlo sa odparí, zvyšok sa preniesie do etylacetátu a premyje vodou, organická fáza sa suší a rozpúšťadlo sa odparí pri zníženom tlaku. Surový produkt sa čistí chromatografiou na stĺpci silikagélu, eluovaním zmesou 95/5 a potom 90/10 CH₂Cl₂/EtOH. Získa sa tak zlúčenina uvedená v názve. Hydrochlorid zásady sa získa spracovaním s roztokom kyseliny chlorovodíkovej v etyléteri.

T. t. 223 až 225 °C.

Príklad 19

trans-N-[4-[4-(((2*S*)-2-Hydroxy-3-(4-hydroxy-3-metylsulfonylamino)fenoxy)propylamino)cyklohexyl]benzoyl]pyrolidín

Vzorec (I): A = (a); R¹ = H; R = -NHSO₂-Me; n, m = 0; R³ = 4-CO-pyrolidino

19a) *trans*-N-[4-[4-((2*S*)-2-Hydroxy-3-(4-benzyloxy-3-metylsulfonylamino)fenoxy)propylamino)cyclohexyl]-benzoyl]pyrolidín

Zlúčenina uvedená v názve sa získa postupom opísaným v príklade 1, ale sa použije produkt z prípravy 18 namiesto produktu z prípravy 3.

19b) *trans*-N-[4-[4-((2*S*)-2-Hydroxy-3-(4-hydroxy-3-metylsulfonylamino)fenoxy)propylamino)cyclohexyl]-benzoyl]pyrolidín

Zlúčenina uvedená v názve sa získa postupom opísaným v príklade 2, ale sa použije produkt z predchádzajúceho stupňa namiesto produktu z príkladu 1.

$[\alpha]_{20} = -1,6^\circ$ (C = 0,264, EtOH).

Príklad 20

trans-Etyl-4-[4-((2*S*)-2-hydroxy-3-(4-hydroxyfenoxy)propylamino)cyclohexyl]benzoát

Vzorec (I): A = (a); R¹ = H; R = H; n, m = 0; R³ = 4-COOEt

Zlúčenina uvedená v názve sa získa postupom opísaným v príklade 1, ale sa použije 4-benzyloxy-1-((2*S*)-2,3-epoxypropoxy)benzén a bez pridania roztoku kyseliny chlorovodíkovej k zmesi a potom podľa príkladu 2.

T. t. 146 °C.

Príklad 21

trans-4-[4-((2*S*)-2-Hydroxy-3-(4-hydroxy-3-(metylsulfonylamino)fenoxy)propylamino)cyclohexyl]-1-etylkarbonylbenzén

Vzorec (I): A = (a); R¹ = H; R = -NHSO₂-Me; n, m = 0; R³ = 4-COEt

Zlúčenina uvedená v názve sa získa vo forme svetlohnedej pevnej látky postupom opísaným v príklade 1, ale sa použije produkt prípravy 20 namiesto produktu prípravy 3 a eluovaním zmesou 7/3 cyklohexán/etylacetát a potom podľa príkladu 2, ale s použitím PdOH₂/C namiesto Pd/C.

¹H NMR (DMSO-D₆ + D₂O 313K; ppm): 1,08 (3H, t, 7 Hz); 1,37-1,68 (4H, m); 1,73-2,00 (2H, m); 2,05-2,29 (2H, m); 2,42-2,70 (2H, m); 2,82-3,21 (4H, m); 2,94 (3H, s); 3,80-3,99 (2H, m); 4,03-4,22 (1H, m); 6,53-6,74 (1H, m); 7,74-6,96 (2H, m); 7,30-7,54 (2H, m); 7,79-8,02 (2H, m).

Príklad 22

trans-terc-Butyl-4-[4-((2*S*)-hydroxy-3-(4-hydroxy-3-(metylsulfonylamino)fenoxy)propylamino)cyclohexyl]-benzoát

Vzorec (I): A = (a); R¹ = H; R = -NHSO₂-Me; n, m = 0; R³ = 4-COO*terc*-But.

Zmes 782,4 mg (1,78 mmol) epoxidu z prípravy 7 a 650 mg produktu z prípravy 21 (1,78 mmol) v 9 ml *terc*-butylalkoholu sa zahrieva pri spätnom toku počas 16 hodín. Rozpúšťadlo sa odparí pri zníženom tlaku a produkt sa čistí chromatografiou na stĺpci silikagélu eluovaním zmesou 1/1 metylénchlorid/etylacetát. Roztok 880 mg takto pripraveného produktu v 30 ml THF sa hydrogenuje pri teplote miestnosti počas 7 hodín v prítomnosti 264 mg Pd/C (10 %). Katalyzátor sa odfiltruje, rozpúšťadlo sa odparí pri zníženom tlaku a surový produkt sa čistí chromatografiou na silikagéli eluovaním s THF. Tak sa získa zlúčenina uvedená v názve, ktorá sa čistí spracovaním *n*-pentánom.

¹H NMR (DMSO-D₆ + D₂O 313K; ppm): 1,10-1,28 (2H, m); 1,38-1,65 (2H, m); 1,53 (9H, s); 1,70-1,90 (2H, m); 1,90-2,09 (2H, m); 2,41-2,71 (3H, m); 2,71-2,83 (1H, m); 2,94 (3H, s); 3,72-3,95 (3H, m); 6,61 (1H, dd, 9 Hz, 3 Hz); 6,78 (1H, dd, 9 Hz); 6,82 (1H, dd, 3 Hz); 7,28-7,37 (2H, m); 7,75-7,85 (2H, m).

Príklad 23

trans-4[4-(((2*S*)-2-Hydroxy-3-[(3-metylsulfonyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl]oxy)propylamino)cyclohexyl]benzamid

Vzorec (I): A = (b); X = CO; R² = SO₂Me; n, m = 0; R³ = 4-CONH₂.

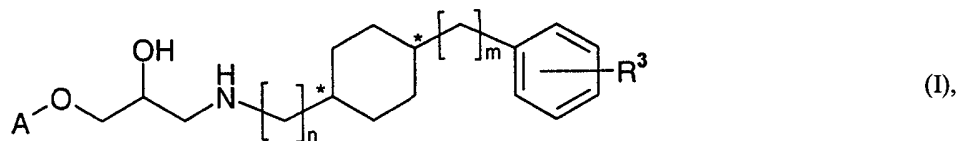
Zlúčenina uvedená v názve sa získa postupom opísaným v príklade 1, ale sa použije epoxid z prípravy 15 a produkt z prípravy 12 a bez pridania roztoku etanolu nasýteného s HCl k zmesi a potom, ako je opísané v príklade 2.

¹H NMR (DMSO-D₆; 313K; ppm): 1,03-1,29 (2H, m); 1,387-1,63 (2H, m); 1,72-1,90 (2H, m); 1,90-2,11 (2H, m); 2,35-2,48 (1H, m); 2,52-2,84 (3H, m); 3,39 (3H, s); 3,68-3,84 (1H, m); 3,84-4,02 (2H, m); 7,09 (1H, dd, 9 Hz, 3 Hz); 7,25-7,33 (2H, m); 7,38 (1H, d, 3 Hz); 7,41 (1H, d, 9 Hz); 7,73-7,82 (2H, m).

IR (KBr; cm⁻¹): 3381; 3203; 1770; 1657.

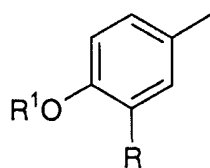
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Zlúčenina všeobecného vzorca (I):

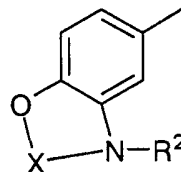


kde

5 A je skupina všeobecného vzorca (a) alebo (b)



(a)



(b),

kde

R znamená atóm vodíka alebo atóm halogénu, -S(O)₂alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, -NHSO₂alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, -SO₂NHalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, NHSO₂fenylylalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka v alkylovej časti alebo -NHSO₂fenylovú skupinu, kde fenylová skupina je prípadne substituovaná atómom halogénu, alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka alebo alkoxy skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka;

R¹ znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, -COalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka v alkylovej časti, fenylylalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka v alkylovej časti alebo -CO-fenylovú skupinu, kde uvedená fenylová skupina je prípadne substituovaná atómom halogénu alebo alkoxy skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka;

R² je atóm vodíka, -SO₂alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, -SO₂fenylylalkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo -SO₂fenylová skupina;

X kompletuje kruh s 5 až 8 atómami, pričom tento kruh je nasýtený alebo nenasýtený, prípadne substituovaný jednou alebo dvoma alkylovými skupinami obsahujúcimi 1 až 4 atómy uhlíka a obsahuje jednu alebo dve karbonylové skupiny;

n, m a z sú nezávisle 0, 1 alebo 2;

R³ predstavuje atóm vodíka alebo atóm halogénu, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, alkoxy skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, -COOalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka v alkylovej časti, -CO-alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka v alkylovej časti, -NHSO₂alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka v alkylovej časti, -NHSO₂fenylylalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka v alkylovej časti, skupinu -NO₂, -CN, -CONR⁴R⁵, -COOH alebo 4,5-dihydro-1,3-oxazol-2-yllovú skupinu alebo 4,4-dimetyl-4,5-dihydro-1,3-oxazol-2-yllovú skupinu;

R⁴ a R⁵ predstavujú nezávisle atóm vodíka, fenylovú skupinu, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka alebo fenylylalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka v alkylovej časti;

alebo

R⁴ a R⁵ spolu s atómom dusíka, ku ktorému sa viažu, môžu tvoriť kruh, obsahujúci celkom 5 až 7 atómov uhlíka;

a jej soli alebo solváty.

2. Zlúčenina podľa nároku 1, všeobecného vzorca (I), kde n a m sú každé nula.

3. Zlúčenina podľa nároku 1, všeobecného vzorca (I), kde R¹ je atóm vodíka.

4. Zlúčenina podľa nároku 1, všeobecného vzorca (I), kde sa R vyberie zo súboru, ktorý tvorí -NHSO₂alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, NHSO₂fenylylalkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka v alkylovej časti alebo -NHSO₂fenylová skupina.

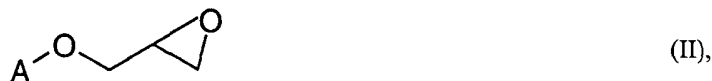
5. Zlúčenina podľa nároku 1, všeobecného vzorca (I), kde R³ je -CN, -COOH, -COOalkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka v alkylovej časti alebo -COalkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka v alkylovej časti.

6. Zlúčenina všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, kde z je 2.

7. Zlúčenina všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, ktorou je etyl-4-[4-((2S)-2-hydroxy-3-(4-hydroxy-3-(metylsulfonylamino)fenoxyl)propylamino)cyklohexyl]benzoát a jeho soli alebo solváty.

8. Zlúčenina všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, ktorou je etyl-4-[4-((2S)-2-hydroxy-3-(4-hydroxy-3-(fenylsulfonylamino)fenoxyl)propylamino)cyklohexyl]benzoát a jeho soli alebo solváty.

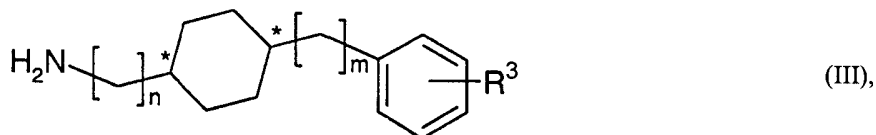
9. Spôsob prípravy zlúčeniny podľa nároku 1, všeobecného vzorca (I), **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa nechá reagovať zlúčenina všeobecného vzorca (II)



kde

A má význam uvedený v nároku 1,
s amínom všeobecného vzorca (III)

5



kde

n, m a R³ majú význam uvedený v nároku 1 a prípadne takto získaná zlúčenina všeobecného vzorca (I) sa prípadne prevedie na jej soľ alebo solvát.

10 10. Farmaceutická kompozícia, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že obsahuje ako aktívnu látku zlúčeninu všeobecného vzorca (I) podľa nárokov 1 až 8 alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ alebo solvát.

11. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nárokov 1 až 8 alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli alebo solvátu, na prípravu lipolytického činidla, činidla proti obezite, antidiabetického činidla, cikatrizačných a tokolytických liečebných prostriedkov a tiež liečebných prostriedkov účinných pri syndróme dráždivého čreva (IBD).

15 12. Liečebný prostriedok, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje aspoň jednu zlúčeninu podľa nárokov 1 až 8 alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ.

20

Koniec dokumentu