

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

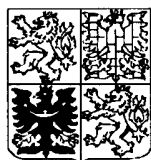
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

## 1724-98

(19)

ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **04. 12. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **06.12.95,**  
**04.05.96, 22.10.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/9524920, 96/9609403,**  
**96/9622412**

(33) Země priority: **GB, GB, GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16. 12. 97**  
**(Věstník č. 12/97)**

(86) PCT číslo: **PCT/SE96/01595**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/20815**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>:

**C 07 D 213/28**  
**A 61 K 31/44**

- (71) Přihlášovatel:  
ASTRA PHARMACEUTICALS LTD., Kings  
Langley, GB;
- (72) Původce:  
Cheshire David, Nottingham, GB;  
Cladingboel David, Leics, GB;  
Hardern David, Leics, GB;  
Stocks Michael, Nottingham, GB;
- (74) Zástupce:  
Zelený Pavel JUDr., Hálkova 2, Praha 2,  
12000;

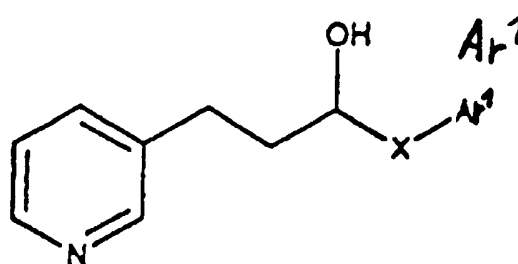
R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup> a R<sup>21</sup> nezávisle představují H, C<sub>1</sub>-alkyl nebo fenyl; kde jakákoli přítomná alkylová skupina může být přerušena jedním nebo více atomy kyslíku; pokud X představuje CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, Ar<sup>1</sup> nemůže představovat fenyl nebo fenyl substituovaný jedním nebo více substituenty OR<sup>1</sup>, v nichž R<sup>1</sup> představuje C<sub>1-10</sub>alkyl; nebo její farmaceuticky přijatelné deriváty mohou být použity k léčbě obstrukčních nemocí dýchacích cest nebo alergických stavů kůže, nosu a očí.

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Sloučenina**

(57) Anotace:

Sloučenina vzorce I, kde X představuje /CH<sub>2</sub>/<sub>n</sub>O, /CH<sub>2</sub>/<sub>s</sub>S nebo C<sub>2</sub> alkenyl; n představuje 1 nebo 2; Ar<sup>1</sup> představuje indanyl, tetrahydronaftyl, naftyl nebo fenyl, přičemž poslední dvě skupiny mohou být substituovány jedním nebo více substituenty vybranými ze skupin chloro, fluoro, OR<sup>1</sup>, O/CH<sub>2</sub>/<sub>m</sub>CONR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>, C/O/R<sup>2</sup>, C<sub>1-6</sub>alkyl, pyridyl, thiazinyl, fenyl nebo C<sub>7-9</sub>alkylfenyl, přičemž poslední dvě skupiny jsou případně substituovány jedním nebo více substituenty vybranými ze skupin halo, nitro, OR<sup>3</sup>, C<sub>1-6</sub>nitro, OR<sup>3</sup>, C<sub>1-6</sub>alkyl C/O/R<sup>4</sup>, C/O/OR<sup>5</sup>, C/O/N/R<sup>6</sup>/R<sup>7</sup>, CN, CH<sub>2</sub>OR<sup>14</sup>, CH<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, N/R<sup>8</sup>/R<sup>16</sup>, N/R<sup>8</sup>/R<sup>9</sup>, N/R<sup>10</sup>/SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, N/R<sup>12</sup>/C/O/R<sup>13</sup>, OC/O/R<sup>19</sup> a SO<sub>2</sub>NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>; m představuje celé číslo od 1 do 3; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> a R<sup>3</sup> nezávisle představují H, C<sub>1-10</sub>alkyl /případně substituovaný jedním nebo více atomy fluoru/, C<sub>7-9</sub>alkylfenyl nebo fenyl, přičemž poslední skupina je případně substituována skupinou hydroxy; a R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>,



CZ 1724-98 A3

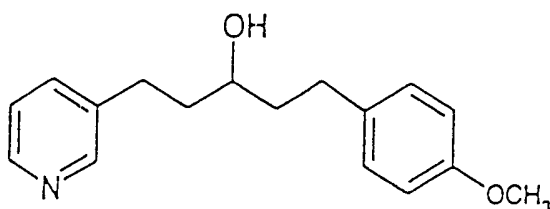
## Sloučenina

### Oblast techniky

Tento vynález se týká farmaceuticky použitelných sloučenin, jejich použití jako léků, farmaceutických přípravků, které je obsahují a metod jejich přípravy.

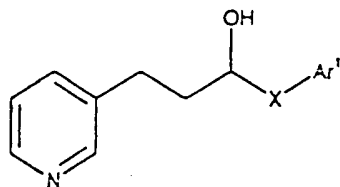
### Dosavadní stav techniky

Evropské patentové přihlášky EP-A-0 264 114 a EP-A- 0 267 439 publikují určité alkanolové deriváty fenylalkylpyridinu a fenylalkoxy-pyridinu a jejich použití jako antagonistů faktoru aktivujícího destičky (PAF). Příklad 11 z EP-A-0 267 439 (G.D.Searle a co.) uvádí  $\alpha$ -[3-(4-methoxyfenyl)ethyl]-3-pyridiepropanol:



### Podstata vynálezu

V souladu s předkládaným vynálezem zde uvádíme sloučeninu se vzorcem I



kde

X představuje  $(\text{CH}_2)_n\text{O}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{S}$  nebo  $\text{C}_2$  alkenyl;



n představuje 1 nebo 2;

Ar<sup>1</sup> představuje indanyl, tetrahydronaftyl, naftyl nebo fenyl, přičemž poslední dvě skupiny mohou být substituovány jedním nebo více substituenty vybranými se skupin chloro, fluoro, OR<sup>1</sup>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>, C(O)R<sup>2</sup>, C<sub>1-6</sub> alkyl (případně substituovaný jedním nebo více atomy fluoru), pyridyl, thiazinyl, fenyl nebo C<sub>7-9</sub> alkylfenyl, přičemž poslední dvě skupiny jsou případně substituovány jedním nebo více substituenty vybranými ze skupin halo, nitro, OR<sup>3</sup>, C<sub>1-6</sub> alkyl (případně substituovaný jedním nebo více atomy fluoru), C(O)R<sup>4</sup>, C(O)OR<sup>5</sup>, C(O)N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, CN, CH<sub>2</sub>OR<sup>14</sup>, CH<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>, N(R<sup>10</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, OC(O)R<sup>19</sup> a SO<sub>2</sub>NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>;

m představuje celé číslo od 1 do 3;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> a R<sup>3</sup> nezávisle představují H, C<sub>1-10</sub> alkyl (případně substituovaný jedním nebo více atomy fluoru), C<sub>7-9</sub> alkylfenyl nebo fenyl, přičemž poslední skupiny je případně substituována skupinou hydroxy; a

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup> a R<sup>21</sup> nezávisle představují H, C<sub>1-6</sub> alkyl (případně substituovaný jedním nebo více atomy fluoru) nebo fenyl;

kde jakákoli přítomná alkylová skupina může být přerušena jedním nebo více atomy kyslíku;

pokud X představuje CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, Ar<sup>1</sup> nemůže představovat fenyl nebo fenyl substituovaný jedním nebo více substituenty OR<sup>1</sup>, v nichž R<sup>1</sup> představuje C<sub>1-10</sub> alkyl;

nebo její farmaceuticky přijatelné deriváty, které se dále nazývají společně "vynalezené sloučeniny".

Upřednostňujeme, aby X představovalo CH<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>S nebo C<sub>2</sub> alkylen, a aby Ar<sup>1</sup> představovalo -

naftyl, který může být substituován jedním nebo více substituenty vybranými ze skupin chloro, fluoro, OR<sup>1</sup>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONR<sup>20</sup>R<sup>21</sup> a C<sub>1-6</sub> alkyl (případně substituovaný jedním nebo více atomy fluoru); nebo

bifenyl, který může být u prstence sousedícího s

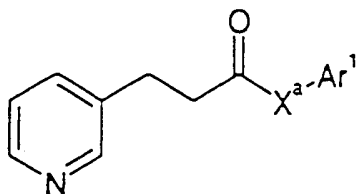
X substituován jedním nebo více substituenty vybranými ze skupin chloro, fluoro,  $OR^1$ ,  $O(CH_2)_mCONR^{20}R^{21}$  a  $C_{1-6}$  alkyl (případně substituovaný jedním nebo více atomy fluoru) a u prstence vzdáleného od X jedním nebo více substituenty vybranými ze skupin halo, nitro,  $OR^3$ ,  $C_{1-6}$  alkyl (případně substituovaný jedním nebo více atomy fluoru),  $C(O)R^4$ ,  $C(O)OR^5$ ,  $C(O)N(R^6)R^7$ , CN,  $CH_2OR^{14}$ ,  $CH_2NR^{15}R^{16}$ ,  $N(R^8)R^9$ ,  $N(R^{10})SO_2R^{11}$ ,  $N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $OC(O)R^{19}$  a  $SO_2NR^{17}R^{18}$ .

Mezi farmaceuticky přijatelné deriváty patří solváty a soli. Mezi konkrétní soli, které lze zmínit, patří hydrochloridy, hydrobromidy, sulfonáty, tosyláty, methansulfonáty a oxaláty.

Alkylenové slupiny, které může X představovat, a alkylové části alkylfenylových skupin, které mohou představovat  $R^1$ ,  $R^2$  a  $R^3$ , mohou být satureované nebo nesatureované. Alkylfenylové skupiny jsou připojeny přes alkylovou část skupiny ke zbytku sloučeniny (a mohou být nesatureované nebo přerušené jedním či více atomy kyslíku), na rozdíl od fenylu substituovaného alkylem. Alkylové skupiny, které mohou představovat  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$  a  $R^{21}$ , nebo které mohou být substituovány na jednom nebo více aromatických prstencích, které tvoří část  $Ar^1$ , mohou být satureované nebo nesatureované, mohou mít přímé řetězce nebo rozvětvené a mohou být cyklické nebo acyklické (včetně alkylových skupin substituovaných cykloalkylovou skupinou, jako je cyklopropylmethyl).

Podle vynálezu se zde rovněž předkládá postup přípravy výše definovaných sloučenin se vzorcem I, který zahrnuje:

(a) redukci odpovídající sloučeniny se vzorcem II,



II

kde  $X^4$  představuje  $(CH_2)_nS$ ,  $(CH_2)_nO$  nebo  $C_2$  alkylen a  $Ar^1$  bylo definováno výše, vhodným redukčním činidlem (např. hydroboritanem sodným) například při pokojové teplotě za přítomnosti vhodného organického rozpouštědla (např. ethanolu);

(b) přípravu sloučeniny se vzorcem I, kde X představuje  $CH_2S$ ,  $CH=CH$  nebo  $CH\equiv CH$ , reakcí 3-(3-pyridyl)-1-propionaldehydu se sloučeninou se vzorcem III



kde M představuje Li, Na, K nebo HgHal, kde Hal představuje Cl, Br nebo I, Z představuje  $CH_2S$ ,  $CH=CH$  nebo  $CH\equiv CH$  a  $Ar^1$  bylo definováno výše, například při pokojové nebo nižší teplotě za přítomnosti vhodného organického rozpouštědla (např. tetrahydrofuranu);

(c) přípravu sloučeniny se vzorcem I, kde X je  $CH_2S$ ,  $CH_2O$  nebo  $(CH_2)_2$ , reakcí  $(\pm)$ -3-(2-oxiranylethyl)pyridinu buďto se sloučeninou se vzorcem IV



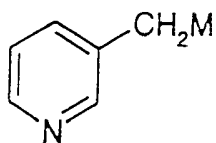
kde Y představuje O, S nebo  $CH_2$  a M a  $Ar^1$  byly definovány výše, například při pokojové nebo nižší teplotě ve vhodném rozpouštědle (např. dimethylformamidu nebo tetrahydrofuranu),

nebo se sloučeninou se vzorcem VII



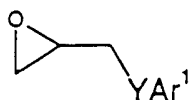
kde Y a  $Ar^1$  byly definovány výše, například ohříváním za přítomnosti vhodné zásady (např. hydroxidu sodného) a patričného rozpouštěcího systému (např. vodního ethanolu);

(d) přípravu sloučeniny se vzorcem I, kde X představuje  $CH_2S$ ,  $CH_2O$  nebo  $(CH_2)_2$ , reakcí sloučeniny se vzorcem V



V

kde M bylo definováno výše se sloučeninou se vzorcem VI



VI

kde Ar<sup>1</sup> a Y byly definovány výše, například při pokojové nebo nižší teplotě za přítomnosti vhodného organického rozpouštědla (např. tetrahydrofuranu nebo diethyléteru);

(e) přípravu sloučeniny se vzorcem I, kde X představuje CH<sub>2</sub>S, CH<sub>2</sub>O nebo (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, reakcí α-(chloromethyl)-3-pyridinpropanolu buďto se sloučeninou se vzorcem IV



IV

kde Y, M a Ar<sup>1</sup> byly definovány výše, například při pokojové nebo nižší teplotě ve vhodném rozpouštědle (např. dimethylformamidu nebo tetrahydrofuranu), nebo se sloučeninou se vzorcem VII



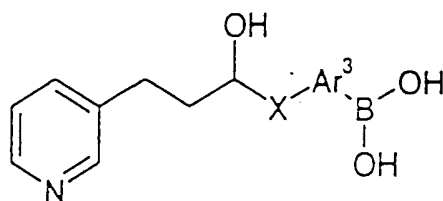
VII

kde Y a Ar<sup>1</sup> byly definovány výše, například ohříváním za přítomnosti vhodné zásady (např. hydroxidu sodného) a patričného rozpouštěcího systému (např. vodního ethanolu);

(f) přípravu sloučeniny se vzorcem I, kde X představuje CH<sub>2</sub>O nebo CH<sub>2</sub>S, reakcí sloučeniny se vzorci IV nebo VII, které byly definovány výše, s vhodně ochráněným a

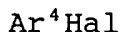
aktivovaným derivátem 4-(3-pyridyl)-1,2-butyndiolu, například při 60°C za přítomnosti vhodné zásady (např. hydridu sodného) a patřičného organického rozpouštědla (např. dimethylformamidu);

(g) přípravu sloučeniny se vzorcem I, kde X bylo definováno výše a Ar<sup>1</sup> představuje skupinu -Ar<sup>3</sup>-Ar<sup>4</sup>, kde Ar<sup>3</sup> představuje naftylén nebo fenylén, případně substituovaný jedním nebo více substituenty vybranými ze skupin chloro, fluoro, OR<sup>1</sup>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>, C(O)R<sup>2</sup>, C<sub>1-6</sub> alkyl (případně substituovaný jedním nebo více atomy fluoru) a Ar<sup>4</sup> představuje pyridyl, thiazinyl nebo fenyl, přičemž poslední skupina je případně substituovaná jedním nebo více substituenty vybranými ze skupin halo, nitro, OR<sup>3</sup>, C<sub>1-6</sub> alkyl (případně substituovaný jedním nebo více atomy fluoru), C(O)R<sup>4</sup>, C(O)OR<sup>5</sup>, C(O)N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, CN, CH<sub>2</sub>OR<sup>14</sup>, CH<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>, N(R<sup>10</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, OC(O)R<sup>19</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup> reakcí sloučeniny se vzorcem VIII



VIII

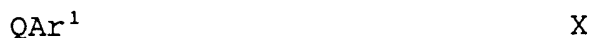
kde X a Ar<sup>3</sup> byly definovány výše, s arylhalogenidem se vzorcem XX



XX

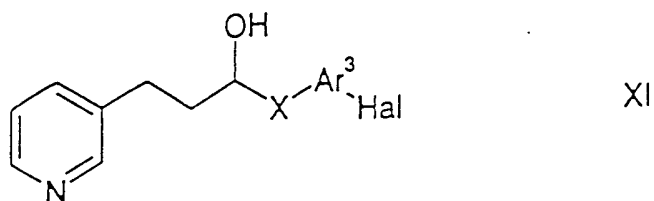
kde Hal představuje triflát, Cl, Br nebo I a Ar<sup>4</sup> bylo definováno výše, za podmínek Suzukiho reakce (*Synthetic Communications* 11(7), 513-519, 1981) například při 100°C za přítomnosti vhodného katalyzátoru a zásady (např. tetrakis(trifenylfosfin)paládia(0) a vodného uhličitanu sodného) ve vhodném rozpouštědle (např. ethanulu/toluenu);

(h) přípravu sloučeniny se vzorcem I, kde X je C≡C, reakcí sloučeniny se vzorcem X



kde Q představuje Br, I nebo triflát a Ar<sup>1</sup> bylo definováno výše, s 5-(3-pyridyl)pent-1-yn-3-olem ve vhodném katalytickém systému (např. chloridu bis(trifenylfosfin)paladnatého a triethylaminu) ve vhodném rozpouštědle (např. dimethylformamidu) ohříváním (např. na 90°C) nebo při pokojové teplotě za přítomnosti katalytického halogenidu měďného;

(i) přípravu sloučeniny se vzorcem I, kde X bylo definováno výše a Ar<sup>1</sup> představuje skupinu -Ar<sup>3</sup>-Ar<sup>4</sup>, kde Ar<sup>3</sup> a Ar<sup>4</sup> byly definovány výše, reakcí sloučeniny se vzorcem XI

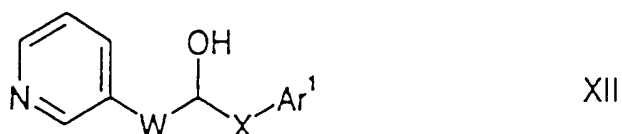


kde Hal představuje Cl, Br, I nebo triflát a X a Ar<sup>3</sup> byly definovány výše, s kyselinou arylborovou se vzorcem XXI



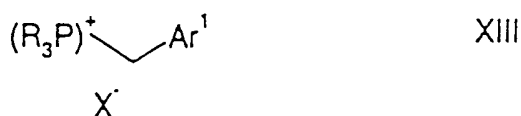
kde Ar<sup>4</sup> bylo definováno výše, za podmínek Suzukiho reakce (*Synthetic Communications* 11(7), 513-519, 1981) například při 100°C za přítomnosti vhodného katalyzátoru a zásady (např. tetrakis(trifenylfosfin)paládia(0) a vodného uhlíčitanu sodného) ve vhodném rozpouštědle (např. ethanolu/toluenu);

(j) redukcí sloučeniny se vzorcem XII

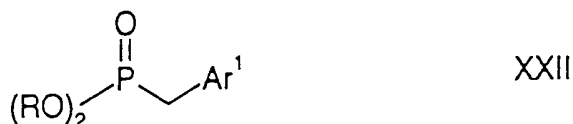


kde W představuje CH=CH nebo CH≡CH a X a Ar<sup>1</sup> byly definovány výše, vhodným redukčním činidlem (např. vodíkem) za přítomnosti vhodného katalyzátoru (např. paládia nebo aktivního uhlí) ve vhodném rozpouštědle (např. ethanolu);

(k) přípravu sloučeniny I, kde X je CH=CH, reakcí fosfoniové soli se vzorcem XIII

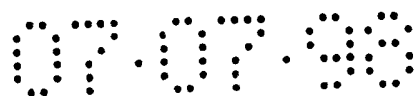


kde R je arylová skupina jako fenyl, X<sup>-</sup> je chlorid, bromid nebo jodid a Ar<sup>1</sup> bylo definováno výše, s vhodně chráněným derivátem 2-hydroxy-4-(3-pyridyl)butyraldehydu například při -60°C za přítomnosti vhodné zásady (např. diizopropylamidu lithného) ve vhodném rozpouštědle (např. tetrahydrofuranu),  
nebo reakcí sloučeniny se vzorcem XXII



kde R představuje C<sub>1-6</sub> alkyl nebo aryl a Ar<sup>1</sup> bylo definováno výše, s vhodně chráněným derivátem 2-hydroxy-4-(3-pyridyl)butyraldehydu, například při pokojové teplotě za přítomnosti vhodné zásady (např. diizopropylamidu lithného) ve vhodném rozpouštědle (např. tetrahydrofuranu);

(l) přípravu sloučeniny se vzorcem I, kde X je (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O nebo (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S, reakcí výše definované sloučeniny se vzorcem VII s případně chráněným a vhodně aktivovaným



derivátem 5-(3-pyridyl)-1,3-pentandiolu například při 60°C za přítomnosti vhodné zásady (např. hydridu sodného) a patričného organického rozpouštědla (např. dimethylformamidu);

(m) přípravu sloučeniny se vzorcem I, kde X je  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ , reakcí odpovídající sloučeniny se vzorcem I, kde X je  $\text{C}\equiv\text{C}$ , s vhodným redukčním činidlem (např. vodíkem) za přítomnosti vhodného katalyzátoru (např. paládia nebo aktivního uhlí) ve vhodném rozpouštědle (např. ethanolu);

(n) přípravu sloučeniny se vzorcem I, kde X je  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ , reakcí odpovídající sloučeniny se vzorcem I, kde X je  $\text{CH}=\text{CH}$ , s vhodným redukčním činidlem (např. vodíkem) za přítomnosti vhodného katalyzátoru (např. paládia nebo aktivního uhlí) ve vhodném rozpouštědle (např. ethanolu);

(o) přípravu sloučeniny se vzorcem I, kde X je *trans*- $\text{CH}=\text{CH}$ , reakcí odpovídající sloučeniny se vzorcem I, kde X je  $\text{C}\equiv\text{C}$ , s vhodným redukčním činidlem (např. Red-Al®) ve vhodném rozpouštědle (např. toluenu);

(p) přípravu sloučeniny se vzorcem I, kde X je *cis*- $\text{CH}=\text{CH}$ , reakcí odpovídající sloučeniny se vzorcem I, kde X je  $\text{C}\equiv\text{C}$ , s vhodným redukčním činidlem (např. vodíkem) za přítomnosti vhodného katalyzátoru (např. paládia nebo síranu barnatého) ve vhodném rozpouštědle (např. ethanolu);

(q) přípravu sloučeniny se vzorcem I, kde X je  $\text{CH}=\text{CH}$ , reakcí sloučeniny se vzorcem IX s 5-(3-pyridyl)-1-penten-3-olem, například při 100°C za přítomnosti vhodného katalytického systému (např. octanu paladnatého, tri-*o*-tolylfosfinu a triethylaminu) a vhodného rozpouštědla (např. acetonitrilu);

(r) přípravu sloučeniny se vzorcem I, kde X bylo definováno výše a  $\text{Ar}^1$  představuje skupinu  $-\text{Ar}^3-\text{Ar}^6$ , kde  $\text{Ar}^3$  bylo definováno výše a  $\text{Ar}^6$  představuje skupinu  $\text{C}_{7-9}$  alkylfenyl, která je případně substituována jedním nebo více substituenty vybranými ze skupin halo, nitro,  $\text{OR}^3$ ,  $\text{C}_{1-6}$  alkyl (případně substituovaný jedním nebo více atomy

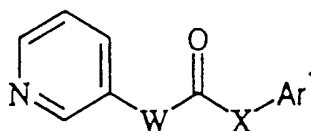
fluoru),  $C(O)R^4$ ,  $C(O)OR^5$ ,  $C(O)N(R^6)R^7$ ,  $CN$ ,  $CH_2OR^{14}$ ,  $CH_2NR^{15}R^{16}$ ,  $N(R^8)R^9$ ,  $N(R^{10})SO_2R^{11}$ ,  $N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $OC(O)R^{19}$ , reakcí sloučeniny se vzorcem XI a sloučeniny se vzorcem XXV



XXV

kde U představuje skupinu  $C_{2-3}$  alkylenyl a  $Ar^6$  bylo definováno výše, například při  $100^\circ C$  za přítomnosti vhodného katalytického systému (např. octanu paladnatého, tri-o-tolylfosfinu a triethylaminu) a vhodného rozpouštědla (např. acetonitrilu);

(s) redukci sloučeniny se vzorcem XXVI



XXVI

kde W, X a  $Ar^1$  byly definovány výše, za vhodných reakčních podmínek;

(t) přípravu sloučeniny se vzorcem I, kde  $Ar^1$  představuje naftyl nebo fenyl, případně substituovaný jedním nebo více substituenty vybranými ze skupin chloro, fluoro,  $OR^1$ ,  $O(CH_2)_mCONR^{20}R^{21}$ ,  $C(O)R^2$ ,  $C_{1-6}$  alkyl (případně substituovaný jedním nebo více atomy fluoru), nebo fenylem či  $C_{7-9}$  alkylfenylem, přičemž poslední dvě skupiny jsou případně substituovány jedním nebo více substituenty vybranými ze skupin halo, nitro,  $OR^3$ ,  $C_{1-6}$  alkyl (případně substituovaný jedním nebo více atomy fluoru),  $C(O)R^4$ ,  $C(O)OR^5$ ,  $C(O)N(R^6)R^7$ ,  $CN$ ,  $CH_2OR^{14}$ ,  $CH_2NR^{15}R^{16}$ ,  $N(R^8)R^9$ ,  $N(R^{10})SO_2R^{11}$ ,  $N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $OC(O)R^{19}$ ,  $SO_2NR^{17}R^{18}$  z odpovídající sloučeniny se vzorcem I, obsahující skupinu, kterou lze konvertovat na skupinu halo,  $OR^1$ ,  $O(CH_2)_mCONR^{20}R^{21}$ ,  $C(O)R^2$ , alkyl, fluoralkyl, nitro,  $OR^3$ ,  $C(O)R^4$ ,  $C(O)OR^5$ ,  $C(O)N(R^6)R^7$ ,  $CN$ ,  $CH_2OR^{14}$ ,  $CH_2NR^{15}R^{16}$ ,  $N(R^8)R^9$ ,  $N(R^{10})SO_2R^{11}$ ,  $N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $OC(O)R^{19}$  nebo  $SO_2NR^{17}R^{18}$  vzájemnou konverzí funkčních skupin metodami, které jsou odborně kvalifikovaným osobám

známy;

příčemž všechny prezentované funkční skupiny mohou být chráněny před zahájením reakce a ochrana může být odstraněna, aby vznikla sloučeniny se vzorcem I.

V jiném aspektu tohoto vynálezu jsou zde předloženy sloučeniny se vzorcem II a XII, jak byly definovány výše.

Sloučeniny se vzorcem II, kde X<sup>a</sup> představuje (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S nebo (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O, mohou být připraveny reakcí 5-(3-pyridyl)-1-penten-3-onu se sloučeninou se vzorcem VII, která byla definována výše, například za přítomnosti vhodné zásady (např. triethylaminu) a příčného organického rozpouštědla (např. toluenu) za podmínek známých odborně kvalifikovaným osobám.

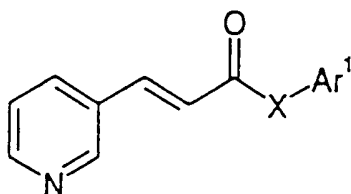
Sloučeniny se vzorcem II, kde X<sup>a</sup> představuje (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> nebo CH=CH, mohou být připraveny reakcí 5-(3-pyridyl)-1-penten-3-olu nebo 5-(3-pyridyl)-1-penten-3-onu se sloučeninou se vzorcem IX



IX

kde Hal představuje Cl, Br, I nebo triflát a Ar<sup>1</sup> bylo definováno výše, například při 100°C za přítomnosti příčného katalytického systému (např. octanu paladnatého, tri-*o*-tolylfosfinu a triethylaminu) a vhodného rozpouštědla (např. acetonitrilu).

Sloučeniny se vzorcem II, kde X a Ar<sup>1</sup> byly definovány výše, mohou být připraveny redukcí odpovídající sloučeniny se vzorcem XIV



XIV

kde X a Ar<sup>1</sup> byly definovány výše, například použitím vhodného katalytického redukčního systému (např. paládia nebo aktivního uhlí a mravenčnanu amonného) při zvýšené teplotě (např. v refluxu) za přítomnosti vhodného rozpouštědla (např. ethanolu).

V dalším aspektu vynálezu je zde předložena sloučenina se

vzorcem XIV, jak byla definována výše.

Redukci sloučeniny se vzorcem II na sloučeninu se vzorcem I lze provést pomocí selektivního nebo neselektivního redukčního činidla. V prvním příkladu by  $X^a$  bylo v obou sloučeninách stejné. V dalším příkladu však  $X^a$  ve sloučenině se vzorcem II může být nenasurovaná skupina, která je ve finálním produktu konvertována na  $(CH_2)_2$ . Výhodné bude, když sloučeninu se vzorcem XIV lze také konvertovat na sloučeninu se vzorcem I bez toho, aby bylo potřeba izolovat sloučeninu se vzorcem II vytvořenou *in situ*, pokud je použito neselektivní redukční činidlo.

Sloučeniny se vzorcem III lze připravit redukcí odpovídající sloučeniny se vzorcem XV



kde  $Ar^1$  a Z byly definovány výše, s příslušnou zásadou za přítomnosti vhodného organického rozpouštědla.

Sloučeniny se vzorcem IV, kde Y představuje O nebo S, lze připravit reakcí odpovídající sloučeniny se vzorcem VII, která byla definována výše, s příslušnou zásadou (např. hydridu kovu) za přítomnosti vhodného organického rozpouštědla (např. dimethylformamidu nebo tetrahydrofuranu).

Sloučeniny se vzorcem IV, kde Y představuje  $CH_2$ , lze připravit reakcí sloučeniny se vzorcem XXXII



kde  $Ar^1$  bylo definováno výše, s vhodnou zásadou (např. *tert*-butyllithiem) ve vhodném rozpouštědle (např. tetrahydrofuranu) za nízké teploty (např.  $-100^\circ C$ ); nebo působením kovového hořčíku na sloučeninu se vzorcem XXXIII



kde Hal představuje Cl, Br nebo I, ve vhodném rozpouštědle (např. tetrahydrofuranu) a vytvořením Grignardova reagens.

Sloučeniny se vzorcem V lze připravit reakcí 3-pikolinu s příslušnou zásadou (např. diizopropylamidu lithného) za přítomnosti vhodného organického rozpouštědla (např. tetrahydro-

furanu).

Sloučeniny se vzorcem VI lze připravit reakcí odpovídající sloučeniny se vzorcem VII, která byla definována výše, s epichlorohydrinem nebo vhodně aktivovaným derivátem glycidolu za přítomnosti patřičného systému zásada-rozpouštědlo (např. uhličitanu cesnatého v acetonitrilu nebo vodného ethanolového hydroxidu draselného).

Nekomerční sloučeniny se vzorcem VII, kde  $Ar^1$  představuje skupinu  $-Ar^3-Ar^4$ , přičemž  $Ar^3$  a  $Ar^4$  byly definovány výše, lze pohodlně připravit Suzukiho reakcí (*Synthetic Communications* 11(7), 513-519, 1981) mezi vhodným arylhalogenidem a vhodnou kyselinou arylborovou, například reakcí mezi  $Ar^4Hal$  a kyselinou arylborovou se vzorcem XXIII



nebo reakcí mezi  $Ar^4B(OH)_2$  a arylhalogenidem se vzorcem XXIV



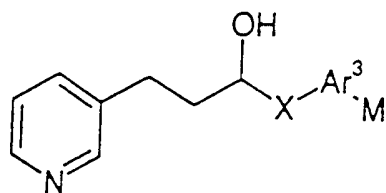
kde J představuje OH, SH nebo vhodně chráněnou verzi těchto skupin a  $Ar^3$  bylo definováno výše.

Nekomerční arylborové kyseliny lze připravit z vhodného arylhalogenidu (např. sloučenin se vzorcem XI, XX, XXIII) působením vhodné zásady (např. *terc*-butyllithia) a následnou reakcí s trialkylboritanem (např. triizopropylboritanem) ve vhodném rozpouštědle (např. tetrahydrofuranu).

Odborně kvalifikované osoby ocení, že borové kyseliny mohou existovat v různých anhydridech, a použití těchto sloučenin při výrobě sloučenin se vzorcem I patří do předmětu tohoto vynálezu (zejména např. sloučenina se vzorcem VIII) a rovněž tak alkylarylboritany, které se účastní popsaných procesů.

Sloučeniny se vzorcem VII, kde Y je S a kde  $Ar^1$  bylo definováno výše, lze připravit hydrolýzou S-triokarbamátu, který se zase připravuje z odpovídajícího O-triokarbamátu ohříváním v rozpouštědle s varem při vysoké teplotě (např. dimethylanilinu), který se zase připraví tak, jak bylo definováno výše, nebo který mohou odborně kvalifikované osoby snadno připravit.

Sloučeniny se vzorcem VIII lze připravit ze sloučenin se vzorcem XVI



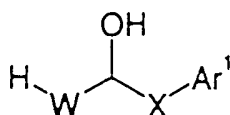
XVI

kde X, Ar<sup>3</sup> a M byly popsány výše, reakcí s trialkylboritanem (např. triizopropylboritanem) ve vhodném rozpouštědle /např. tetrahydrofuranu).

Sloučeniny se vzorcem XVI lze připravit ze sloučenin se vzorcem XI působením vhodné zásady (např. *tert*-butyllithia) ve vhodném rozpouštědle (např. tetrahydrofuranu).

Sloučeniny se vzorcem XI lze připravit pomocí metod, které byly definovány výše tak, že se Ar<sup>1</sup> nahradí skupinou Ar<sup>3</sup>Hal, kde Hal představuje Cl, Br, I nebo triflát, nebo funkční skupinou, (např. amino), která je následně konvertována na halogen metodami známými odborně kvalifikovaným osobám, a Ar<sup>3</sup> bylo definováno výše.

Sloučeniny se vzorcem XII lze připravit reakcí mezi 3-halopyridinem (např. 3-jodopyridinem) a sloučeninou se vzorcem XVII



XVII

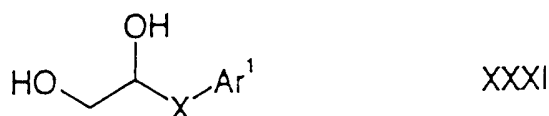
kde X představuje (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S nebo (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> a W a Ar<sup>1</sup> byly definovány výše, například za přítomnosti katalyzátoru (např. chloridu bis(trifenylfosfin)paladnatého) a vhodné zásady (např. triethylaminu) ve vhodném rozpouštědle (např. acetonitrilu) ohříváním nebo při pokojové teplotě s nebo bez katalýzy měděnou solí.

Sloučeniny se vzorcem XVII lze připravit ze sloučeniny se vzorcem XVIII



kde X představuje  $(\text{CH}_2)_n\text{O}$ , W a  $\text{Ar}^1$  byly definovány výše, ozonolýzou následovanou působením redukčního činidla (např. tri-fenylfosfinu) následovaným přidáním vhodného organokovového reakčního činidla (např. bromidu vinylhořečnatého) nebo bromidu ethynylhořečnatého) ve vhodném rozpouštědle (např. dichlormethanu).

Sloučeniny se vzorcem XVIII, kde X představuje  $(\text{CH}_2)_n\text{O}$  nebo  $(\text{CH}_2)_n\text{S}$  a W a  $\text{Ar}^1$  byly definovány výše, lze připravit ze sloučeniny se vzorcem XXXI



kde X představuje  $(\text{CH}_2)_n\text{O}$  nebo  $(\text{CH}_2)_n\text{S}$  a  $\text{Ar}^1$  bylo definováno výše, působením vhodného oxidantu (např. metajodistanu sodného) ve vhodném rozpouštědle (např. vodném methanolu) následovaným působením vhodného organokovového reakčního činidla (např. bromidu vinylhořečnatého nebo bromidu ethynylhořečnatého) ve vhodném rozpouštědle (např. dichlormethanu).

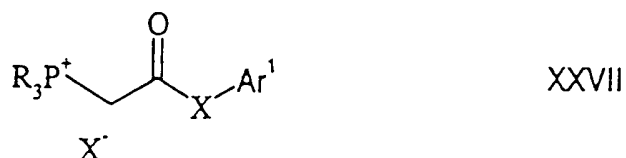
Sloučeniny se vzorcem XIV lze připravit reakcí sloučeniny se vzorcem XIX



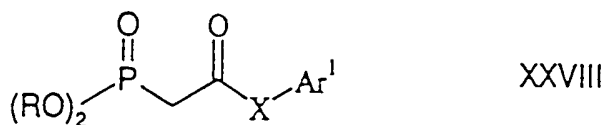
kde  $\text{Ar}^1$  bylo definováno výše, s 3-pyridinkarboxaldehydem, například při pokojové teplotě za přítomnosti patřičné zásady (např. vodného hydroxidu sodného) a patřičného organického rozpouštědla (např. ethanolu).

5-(3-pyridyl)pent-1-yn-3-ol lze připravit reakcí 3-(3-pyridyl)-1-propionaldehydu s trimethylsilylacetylenem za přítomnosti zásady (např. n-butyllithia) ve vhodném rozpouštědle (např. tetrahydrofuranu) následovanou desylilací alkyne pomocí vhodného reakčního činidla (např. uhličitanu draselného v methanolu).

Sloučeniny se vzorcem XXVI, kde W představuje  $\text{CH}=\text{CH}$  a X a  $\text{Ar}^1$  byly definovány výše, lze připravit reakcí pyridin-3-karboxaldehydu a sloučeniny se vzorcem XXVII



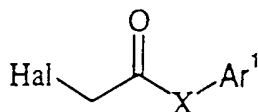
kde R je arylová skupina jako fenyl, X je chlorid, bromid nebo jodid a X a  $\text{Ar}^1$  byly definovány výše, nebo sloučeniny se vzorcem XXVIII



kde R je arylová skupiny jako fenyl nebo  $\text{C}_{1-6}$  alkylová skupiny, například za přítomnosti zásady (např. diizopropylamidu lithia) ve vhodném rozpouštědle (např. tetrahydrofuranu) při pokojové teplotě nebo zahříváním.

Sloučeniny se vzorcem XXVII lze připravit reakcí triarylfosfinu (např. trifenylfosfinu) se sloučeninou se vzorcem

XXIX

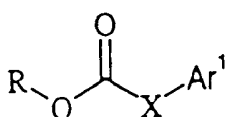


XXIX

kde Hal představuje Cl, Br nebo I a X a Ar<sup>1</sup> byly definovány výše, za podmínek známých odborně kvalifikovaným osobám. Sloučeniny se vzorcem XXIX lze připravit z odpovídajícího alkoholu oxidací (např. kyselinou chromovou). Odpovídající halohydriny lze připravit kyselinou katalyzovaným otevřením prstence odpovídajícího epoxidu (např. sloučeniny se vzorcem VI).

Sloučeniny se vzorcem XXVIII lze připravit reakcí sloučeniny se vzorcem XXIX s C<sub>1-6</sub> trialkylfosforitanem (např. triethylfosforitanem) za podmínek známých odborně kvalifikovaným osobám.

Sloučeniny se vzorcem XXVII lze rovněž připravit reakcí dialkylmethanfosfonátu (např. dimethylmethanfosfonátu) se sloučeninou se vzorcem XXX, kde R představuje C<sub>1-6</sub> alkyl, X představuje CH<sub>2</sub>O nebo CH<sub>2</sub>S a Ar<sup>1</sup> bylo definováno výše, za přítomnosti vhodné zásady (např. n-butyllithia) v patřičném rozpouštědle (např. tetrahydrofuranu) při nízké teplotě (např. -78°C).



XXX

Sloučeniny se vzorcem XXX lze připravit v případě, že X a Ar<sup>1</sup> jsou stejné jako byly definovány výše, reakcí mezi sloučeninou se vzorcem VII s esterem kyseliny α-haloctové za přítomnosti zásady (např. uhličitanu draselného) ve vhodném rozpouštědle (např. acetonu).

3-(oxiranylethyl)pyridin lze připravit reakcí 3-(3-pyridyl)-1-propionaldehydu s jodidem trimethylsulfoxonia a hydridu sodného, při pokojové nebo nižší teplotě v inertní atmosféře

za přítomnosti vhodného organického rozpouštědla, jako je dimethylsulfoxid.

(±)-α-(chloromethyl)-3-pyridinpropanol lze připravit reakcí 3-pikolinu s epichlorhydrinem, například při -10°C za přítomnosti vhodné zásady (např. diizopropylamidu lithia) a patričného organického rozpouštědla (např. tetrahydrofuranu).

2-hydroxy-4-(3-pyridyl)butyryldehyd lze připravit vhodnou ochranou sekundární hydroxylové skupiny (např. jako je ester benzoátu) následovanou oxidací primární hydroxylové skupiny 4-(3-pyridyl)-1,2-butandiolu metodami známými odborně kvalifikovaným osobám (např. jak je popsáno dále).

5-(3-pyridyl)-1,3-pentandiol lze pohodlně připravit ozonolýzou 6-(3-pyridyl)hex-1-en-olu následovanou redukčním zpracováním vhodným redukčním činidlem (např. borohydridem sodným) ve vhodném rozpouštědle (např. methanolu). 6-(3-pyridyl)hex-1-en-4-ol lze pohodlně připravit reakcí mezi 3-(3-pyridyl)-1-propionaldehydem a allylhořečným halogenidem ve vhodném rozpouštědle (např. tetrahydrofuranu).

4-(3-pyridyl)-1,2-butandiol lze připravit kyselou hydrolyzou 4-(3-pyridyl)-1,2-O-izopropylidenbutan-1,2-diolu za přítomnosti vhodné kyseliny (např. vodné kyseliny chlorovodíkové). 4-(3-pyridyl)-1,2-O-izopropylidenbutan-1,2-diol lze připravit redukcí 4-(3-pyridyl)-1,2-O-izopropylidenbut-3-en-1,2-diolu, který zase lze získat reakcí 3-pyridylmethyltrifenylfosfoniumchloridu (*J. Med. Chem.* (1986) 29, 1461) a 2,3-O-izopropylidenglyceraldehydu (viz např. *Organic Synthesis* (1995) 72, 1 a 6), např. jak bude popsáno dále.

Ochrany a aktivace 4-(3-pyridyl)-1,2-butandiolu a 5-(3-pyridyl)-1,3-pentandiolu lze dosáhnout přípravou odpovídající sloučeniny, v níž je sekundární hydroxylová skupina chráněna, například prostřednictvím arganosilylové skupiny, jako je substituent *tert*-butyldimethylsilylu, a primární hydroxylová skupina je aktivována na vhodnou odcházející skupinu, např. tosylátovou skupinu. Alternativně lze použít bivalentní substituent, jako je *O,O*-sulfonyl, aby vznikl cyklický síran, přičemž jeden substituent plní úlohu ochrany i

aktivace.

5-(3-pyridyl)pent-1-en-3-on lze připravit oxidací 5-(3-pyridyl)-1-penten-3-olu za přítomnosti vhodného oxidačního činidla (např. kyseliny chromové) a patřičného organického rozpouštědla (např. acetonu). 5-(3-pyridyl)-1-penten-3-ol lze připravit reakcí 3-(3-pyridyl)-1-propionaldehydu s bromidem vinylhořečným, například při 0°C za přítomnosti vhodného organického rozpouštědla (např. tetrahydrofuranu).

3-(3-pyridyl)-1-propionaldehyd je známý z literatury (viz Příklad 3 z mezinárodní patentové přihlášky WO-A-92/19593).

Sloučeniny se vzorci III, IV, V, VI, VII, IX, X, XV, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVII, XXVIII, XXIX, XXX, XXXI, XXXII a XXXIII jsou buďto připraveny tak, jak bylo popsáno výše, jsou komerčně dostupné, jsou dobře známé z literatury, nebo mohou být snadno připraveny pomocí známých technik.

Odborně kvalifikované osoby ocení, že ve výše popsaném postupu může být potřebné chránit funkční skupiny přechodových sloučenin ochrannými skupinami.

Mezi funkční skupiny, které je žádoucí chránit, patří skupiny hydroxy, amino a karbová kyselina. Mezi vhodné ochranné skupiny pro skupinu hydroxy patří organosilylové skupiny (např. *tert*-butyldimethylsilyl, *tert*-butyldifenylsilyl nebo trimethylsilyl), benzyl a tetrahydropyranyl. Mezi vhodné ochranné skupiny pro skupinu amino patří *tert*-butoxykarbonyl nebo benzyloxykarbonyl. Mezi vhodné ochranné skupiny pro kyselinu karbovou patří C<sub>1-6</sub> alkyl nebo benzylové estery.

Ochrana a odstranění ochrany funkčních skupin se může uskutečnit před nebo po reakčním kroku.

Použití ochranných skupin je plně popsáno v literatuře "Ochranné skupiny v organické chemii", J.W.F.McOmie, Plenum Press (1973) a "Ochranné skupiny v organické syntéze", 2. vydání, T.W.Greene a P.G.M.Wutz, Wiley-Interscience (1991).

"Vzájemná konverze funkčních skupin" zahrnuje možnost konverze vodíkového atomu do funkční skupiny a obráceně. Mezi možnými vzájemnými konverzemi funkčních skupin pro vytvoření

substituované naftylové nebo první fenylové skupiny jsou:

konverze  $OR^1$ , kde  $R^1$  představuje vodík, na  $OR^1$ , kde  $R^1$  představuje alkyl (případně substituovaný jedním nebo více atomy fluoru) nebo alkylfenyl;

konverze  $OR^1$ , kde  $R^1$  představuje alkyl (případně substituovaný jedním nebo více atomy fluoru) nebo alkylfenyl, na  $OR^1$ , kde  $R^1$  představuje vodík;

konverze  $OR^1$ , kde  $R^1$  představuje vodík, na  $O(CH_2)_mCONR^{2^0}R^{2^1}$ ;

konverze  $O(CH_2)_mCONR^{2^0}R^{2^1}$ , kde  $R^{2^0}$  nebo  $R^{2^1}$  představuje vodík, na  $O(CH_2)_mCONR^{2^0}R^{2^1}$ , kde  $R^{2^0}$  nebo  $R^{2^1}$  představuje  $C_{1-6}$  alkyl (případně substituovaný jedním nebo více atomy fluoru) nebo fenyl;

konverze vodíku připojeného k aromatickému prstenci na  $C(O)R^2$  Friedel-Craftsovou reakcí;

konverze  $C(=CH_2)R^2$  na  $C(O)R^2$  ozonolýzou;

konverze amino na chloro, fluoro na hydroxy;

konverze  $O(CH_2)_mCO(O)R^{2^2}$ , kde  $R^{2^2}$  představuje  $C_{1-6}$  alkyl, na  $O(CH_2)_mCONR^{2^0}R^{2^1}$ ; a

konverze  $CH(OH)R^2$  na  $C(O)R^2$ ;

a pro vytvoření substituované druhé fenylové nebo alkylfenylové skupiny:

konverze vodíku na halo nebo nitro;

konverze amino na halo, hydroxy nebo CN;

konverze nitro na amino;

konverze  $OR^3$ , kde  $R^3$  představuje vodík, na  $OR^3$ , kde  $R^3$  představuje alkyl (případně substituovaný jedním nebo více atomy fluoru) nebo alkylfenyl;

konverze  $OR^3$ , kde  $R^3$  představuje alkyl (případně substituovaný jedním nebo více atomy fluoru) nebo alkylfenyl, na  $OR^3$ , kde  $R^3$  představuje vodík ;

konverze  $C(=CH_2)R^4$  na  $C(O)R^4$  ozonolýzou;

konverze  $C(O)OR^5$ , kde  $R^5$  představuje vodík, na  $C(O)OR^5$ , kde  $R^5$  představuje alkyl (případně substituovaný jedním nebo více atomy fluoru) nebo fenyl;

konverze  $C(O)OR^5$ , kde  $R^5$  představuje alkyl (případně



substituovaný jedním nebo více atomy fluoru) nebo fenyl,  
na  $C(O)OR^5$ , kde  $R^5$  představuje vodík;

konverze  $C(O)OR^5$  na  $C(O)N(R^6)R^7$ ;

konverze  $C(O)N(R^6)R^7$  na  $COOH$ ;

konverze jedné skupiny  $C(O)N(R^6)R^7$  na jinou skupinu  
 $C(O)N(R^6)R^7$  transamidací;

konverze jedné skupiny  $C(O)OR^5$  na jinou skupinu  
 $C(O)OR^5$  transesterifikací;

konverze jedné skupiny halo na jinou skupinu halo,  
volitelně prostřednictvím organického reakčního činidla;

konverze  $C(O)OR^5$  nebo  $CHO$  na  $CH_2OH$ ;

konverze  $CHO$  na  $CH_2NR^{15}R^{16}$ ;

konverze  $N(R^8)R^9$ , kde  $R^8$  nebo  $R^9$  představují vodík,  
na  $N(R^8)R^9$ , kde  $R^8$  nebo  $R^9$  představují alkyl (případně  
substituovaný jedním nebo více atomy fluoru);

konverze  $NHR^{10}$  na  $N(R^{10})SO_2R^{11}$ ;

konverze  $NHR^{12}$  na  $N(R^{12})C(O)R^{13}$ ;

konverze  $OH$  na  $OC(O)R^{19}$ ;

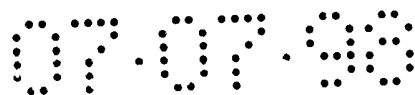
konverze  $CH(OH)R^4$  na  $C(O)R^4$ ;

konverze methylové skupiny na  $CH_2Hal$ , kde  $Hal$   
představuje halogen, a pak na  $CH_2OR^{14}$ ; a

konverze  $CH_2Hal$ , kde  $Hal$  představuje halogen, na  
 $CH_2NR^{15}R^{16}$ .

Dále podle dalšího aspektu tohoto vynálezu je zde předlo-  
žena odpovídající sloučenina se vzorcem I, kde  $Ar^1$  představuje  
případně substituovaný naftyl nebo fenyl, který dále obsahuje  
substituent vybraný ze skupin amino,  $O(CH_2)_mCO(O)R^{22}$  a  
 $CH(OH)R^2$ , nebo kde  $Ar^1$  představuje naftyl nebo fenyl substi-  
tuovaný alespoň jednou skupinou obsahující fenyl nebo  $C_{7-9}$   
alkylfenyl, který dále obsahuje substituent vybraný ze skupin  
 $CH(OH)R^4$  a  $CH_2Hal$ , kde  $R^{22}$  představuje  $C_{1-6}$  alkyl,  $Hal$   
představuje halogen a  $m$ ,  $R^2$  a  $R^4$  byly definovány výše, s vý-  
jimkou, že  $R^4$  nepředstavuje halogen.

Vynalezené sloučeniny mohou také obsahovat jeden nebo ví-  
ce asymetrických uhlíkových atomů a mohou tak vykazovat  
optický a/nebo diastereoizomerismus. Všechny stereoizomery



jsou zahrnuty do předmětu tohoto vynálezu.

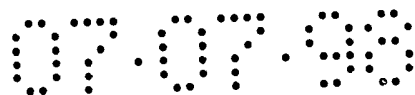
Diastereoizomery lze oddělit pomocí konvenčních technik, např. chromatografií nebo frakční krystalizací. Různé optické izomery lze izolovat separací racemické nebo jiné směsi sloučenin pomocí konvenčních technik, např. frakční krystalizace nebo HPLC.

Požadované optické izomery lze alternativně vyrobit pomocí následujících technik:

(i) Reakcí vhodného opticky aktivního počátečního materiálu za podmínek, které nevyvolají racemizaci. Například opticky aktivní 4-(3-pyridyl)-1,2-O-izopropylidenbut-3-en-1,2-diol lze připravit reakcí chloridu 3-pyridylmethyltrifenylfosfonia (*J. Med. Chem.* (1986) 29, 1461) s opticky aktivním 2,3-O-izopropylidenglyceraldehydu (*Organic Synthesis* (1995) 75, 1 a 6). Opticky aktivní 4-(3-pyridyl)-1,2-O-izopropylidenbut-3-en-1,2-diol lze pak použít k přípravě sloučenin se vzorcem I, kde X bylo definováno výše.

(ii) Inverzí opticky aktivního izomeru sloučeniny se vzorcem I na jiný za vhodných reakčních podmínek. Invertující reakce lze provádět konverzí skupiny OH v opticky aktivním izomeru sloučeniny se vzorcem I na vhodnou odcházející skupinu, následovanou inverzí chirálního centra pomocí vhodného nukleofilu. Například jisté opticky aktivní izomery sloučenin se vzorcem I mohou reagovat s trifenylfosfinem a diethylazodikarboxylátem, následované inverzí pomocí kyseliny benzoové. Výsledný benzoát pak může být hydrolyzován na odpovídající alkohol pomocí vhodné zásady.

Derivatizace, například pomocí homochirální kyseliny, následovaná separací diastereomerických derivátů konvenčními prostředky (např. pomocí HPLC, chromatografie na křemenu), následovaná regenerací vynalezených sloučenin z homochirálního derivátu pomocí vhodných prostředků, známých odborně kvalifikovaným osobám. Například racemické směsi sloučenin se vzorcem I mohou reagovat



s vhodným homochirálním rozkládajícím činidlem (např. (2S')-5-oxo-1-(2-oxo-2-fenylacetyl)pyrrolidin-2-karboxylová kyselina) separovaným a následně regenerovaným hydrolyzou. (2S')-5-oxo-1-(2-oxo-2-fenylacetyl)pyrrolidin-2-karboxylovou kyselinu lze připravit reakcí terc-butylesteru kyseliny L-(-)-pyroglutamové (*J. Med. Chem.* (1985) 28, 1596) s benzoylformylchloridem, následovanou odstraněním ochrany za přítomnosti kyseliny trifluoroctové.

### Průmyslová využitelnost

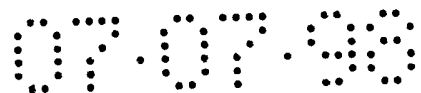
Vynalezené sloučeniny jsou užitečné, protože vykazují farmakologickou aktivitu a především aktivitu při modulaci zánětlivých a alergických stavů, jak je například ukázáno v níže uvedeném testu. Jsou proto indikovány jako farmaceutika.

Sloučeniny lze použít při léčbě vratných nemocí dýchacích cest nebo alergických stavů kůže, nosu a očí.

Vynalezené sloučeniny jsou indikovány pro použití při léčbě nebo prevenci autoimunních, zánětlivých, proliferčních a hyperproliferčních nemocí, nebo kožních projevů imunologicky zprostředkovaných nemocí, například reumatické artritidy, psiorázy, atopické dermatitidy, kontaktní dermatitidy a dalších ekzematických dermatitid, kopřivky, kožní eozinofilie, akné, Alopecia areata, eozinofilické fascitidy, atherosklerózy a podobně.

Vynalezené sloučeniny jsou také indikovány při léčbě dýchacích nemocí, například sarkoidózy, "farmářských plic" a souvisejících nemocí, fibroidních plic, idiopatické intersticiální pneumonie a vratných dýchacích nemocí, mezi něž patří stavy jako astma (např. bronchiální astma, alergické astma vnitřní astma, zevní astma a prachové astma), především chronické nebo zastaralé astma (např. pozdní astma a hypersenzitivita dýchacích cest), bronchitida a podobně.

Vynalezené sloučeniny jsou rovněž indikovány při léčbě



určitých očních onemocnění, jako je katar spojivek, a při léčbě určitých kožních onemocnění včetně dermatomyozitidy a fotoalergické senzitivity a periodontální nemoci.

Vynalezené sloučeniny jsou rovněž indikovány při léčbě nemocí zahrnujících záněty/alergie jako je zánět membrány nosní sliznice, včetně všech stavů charakterizovaných zánětem nosní sliznice, jako je akutní, alergický, atropický, chronický zánět nosní sliznice včetně rhinitis caseosa, hypertopický zánět nosní sliznice, thnitis purulenta a rhinitis sicca, rhinitis medicamentosa, membránová rhinitis včetně krupové, fibrinózní a pseudomembránové rhinitis, sezónního zánětu nosní sliznice včetně rhinitis nervosa (senná rýma) a vasomotorické rhinitis. Zajímavé jsou především alergický zánět nosní sliznice a sezonní zánět nosní sliznice včetně rhinitis nervosa (senné rýmy).

Vynalezené sloučeniny jsou rovněž indikovány při léčbě nosních polypů a alergických projevů nosohltanu, jiných, než byly popsány výše, a stavů zažívacího a trávicího traktu, jako je celiakie, eozinofilická gastroenteritidy, mastocytóza, Crohnova nemoc a hnisavá kolitida; a alergická onemocnění související se stravou, která mají symptomatické projevy vzdálené od gastrointestinálního traktu, například migréna, rýma a ekzémy.

Mezi výše uvedenými indikacemi je zvláště zajímavé použití vynalezených sloučenin u nemocí dýchacích cest, především pak astmatu a zejména u prevence astmatu.

Podle dalšího aspektu vynálezu se zde tudíž předkládá použití sloučenin se vzorcem I, které byly definovány výše, nebo jejich farmaceuticky přijatelných derivátů, jako aktivních přísad při výrobě léčiv pro léčbu nemocí dýchacích cest.

Podávání vynalezených sloučenin může být topické (např. inhalací plicemi). Vynalezené sloučeniny lze inhalovat jako suchý prášek, který může být tlakován nebo netlakován.

U netlakovaných práškových kompozic může být aktivní přísada v jemně rozdělené formě použita jako příměs k farmaceu-



ticky přijatelnému inertnímu nosiči s většími částicemi.

Kompozice může být případně tlakována a může jako hnací médium obsahovat stlačený plyn, např. dusík, nebo zkapalněný plyn. U těchto tlakovaných kompozic je aktivní přísada přednostně jemně rozdělené. Tlakovaná kompozice může rovněž obsahovat povrchově aktivní činidlo.

Tlakované kompozice lze vyrobit konvenčními metodami.

Vynalezené sloučeniny lze podávat systemicky (například orálně do gastrointestinálního traktu). Aktivní přísada může být smíchána se známými adjuvans, ředidly nebo nosiči pomocí konvenčních technik, aby se vyrobily tablety nebo kapsle pro orální podávání do gastrointestinálního traktu.

Mezi příklady vhodných adjuvans, ředidel nebo nosičů pro orální podávání ve formě tablet, kapslí a dražé patří mikrokrytalická celulóza, fosforečnan vápenatý, infuzoriová hlinka, cukr, jako je laktóza, dextróza nebo mannit, talek, kyselina stearová, škrob, bikarbonát sodný a/nebo želatina.

Podle dalšího aspektu tohoto vynálezu jsou zde předloženy farmaceutické kompozice obsahující sloučeninu se vzorcem I, která byla definována výše, nebo její farmaceuticky přijatelný derivát, v příměsi s farmaceuticky přijatelným adjuvans, ředidlem nebo nosičem.

Vhodné dávky pro takové orální podávání jsou v rozsahu od 0,3 do 30 mg/kg/den, například 3 mg/kg/den.

Podle dalšího aspektu tohoto vynálezu se zde předkládá metoda léčby nemocí dýchacích cest, která zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny se vzorcem I, jak byla definována výše, nebo jejího farmaceuticky přijatelného derivátu, osobě, která touto touto nemocí trpí, nebo je k ní náchylná.

Odborně kvalifikované osoby chápou, že určité funkční skupiny ve vynalezených sloučeninách lze chránit pomocí vhodných ochranných skupin, jak byly popsány výše, aby tak vytvořily "chráněné deriváty" vynalezených sloučenin. Ocení také, že i když tyto chráněné deriváty jako takové nemají farmaceutickou aktivitu, mohou být podávány a později v těle

metabolizovány, aby vytvořily vynalezené sloučeniny, které jsou farmaceuticky aktivní. Tyto deriváty lze proto označit jako "proléky". Všechny chráněné deriváty a proléky sloučenin se vzorcem I jsou zahrnuty do předmětu tohoto vynálezu.

Vynalezené sloučeniny mají výhodu, že mohou být účinnější, méně toxické, déle aktivní, mají širší rozsah aktivity, jsou silnější, mají méně vedlejších účinků, snadněji se absorbují, nebo mají další užitečné farmakologické vlastnosti než sloučeniny, které dosud byly známy.

Farmakologickou aktivitu vynalezených sloučenin lze testovat metodou E. Wellse a kol. "Characterization of primate bronchoalveolar mast cells: II - inhibition of histamine, LTC<sub>4</sub> and PGD<sub>2</sub> release from primate bronchoalveolar mast cells and a comparison with rat peritoneal mast cells", *J. Immunol.*, sv. 137, 3941, 1986.

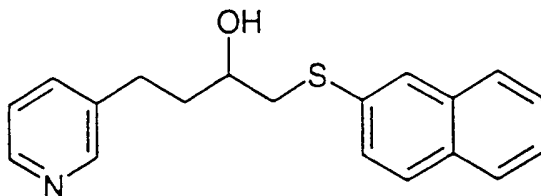
#### Příklady provedení vynálezu

Vynález je ilustrován na příkladech.

V následujících příkladech byly sloučeniny před biologickým testováním dále purifikovány tam, kde to bylo potřebné, pomocí HPLC s reverzní fází nad kolonou  $\mu$ -Bondapak<sup>TM</sup> pomocí gradientové eluce s 0,1% vodní kyselinou trifluoroctovou:methanol, nebo s 0,1% vodního octanu amonného:methanol.

#### Příklad 1

(±)- $\alpha$ -(2-naftylthiomethyl)-3-pyridinpropanol



(a) (±)-3-(2-oxiranylethyl)pyridin

Do baňky se třemi hrdly vybavené míchadlem byl vložen hydrid



sodný (60% disperze v oleji; 0,42 g) v dusíkové atmosféře. Ten byl proprán suchým éterem, aby se odstranil olej a pak suspendován v suchém dimethylsulfoxidu (10 ml). Pak byl přidán trimethylsulfoxoniumjodid (2,01 g) a po 15-ti minutovém míchání vznikl čirý roztok. Byl přidán roztok 3-(3-pyridyl)-1-propionaldehydu (1,30 g, připravený podle metody uvedené v Příkladu 3 Mezinárodní patentové přihlášky č. WO-A-92/19593) v dimethylsulfoxidu (5 ml) tak, aby vznikl čirý žlutý roztok. Po hodině byla reakční směs nalita do vody a ethylacetát a organická fáze byly separovány a sušeny na bezvodém síranu hořečnatém. Organická fáze byla koncentrována za sníženého tlaku a reziduum čištěno v chromatografické koloně na oxidu křemičitém, čímž byl získán epoxid uvedený v nadpisu (0,48 g).

MS (EI) 148 (M-H)<sup>+</sup>

(b) (±)-α-(2-Naftylthiomethyl)-3-pyridinpropanol

Hydrid sodný (60% disperze v oleji, 0,05 g) byl přidán do roztoku 2-thionaftolu (0,174 g) v suchém dimethylformamidu (3 ml). Byl přidán roztok (±)-3-(2-oxiranethyl)pyridinu (0,15g) v tetrahydrofuranu (1 ml) a reakční směs byla míchána po dobu tří hodin při pokojové teplotě. Roztok byl nalit do vody a extrahován ethylacetátem. Byly odděleny organické extrakty, sušeny na bezvodém síranu hořečnatém, filtrovány a koncentrovány při snížení tlaku. Produkt byl čištěn chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s ethylacetátem, čímž vznikla sloučenina v nadpise ve formě bílé pevné látky (0,15 g).

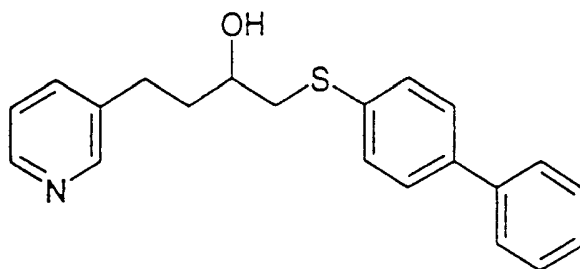
Bod tání 90-92 °C

MS (FAB) 310 (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,45(2H, m); 7,7(4H, m); 7,5(4H, m); 7,15(1H, m); 3,7(1H, m); 3,2(1H, m); 3,0(1H, m); 2,8(1H, m); 2,7 - 2,6(2H, m); 1,8(2H, m).

## Příklad 2

(±)-α-(4-fenylfenylthiomethyl)-3-pyridinpropanol



Připraven podle metody popsané v Příkladu 1 ze 4-fenylthiofenolu (0,186 g), hydridu sodného (0,044 g) a (±)-3-(2-oxiranylethyl)pyridinu (0,150 g) v dimethylformamidu (3 ml) při pokojové teplotě, čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpisu ve formě pevné látky (0,100 g)

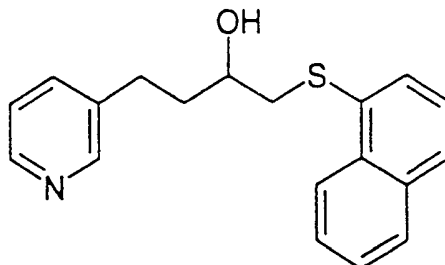
bod tání 128-130 °C

MS (EI) 335 (M)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,5(2H, m); 7,5-7,2(11H, m); 3,7(1H, m); 3,2-2,6(4H, m); 1,8(2H, m).

## Příklad 3

(±)-α-(4-naftylthiomethyl)-3-pyridinpropanol



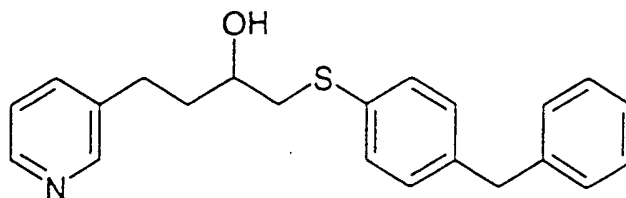
Připraven podle metody popsané v Příkladu 1 ze 1-thio-naftolu (0,150 g), hydridu sodného (0,044 g) a (±)-3-(2-oxiranylethyl)pyridinu (0,150 g) v dimethylformamidu (3 ml) při pokojové teplotě, čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpisu ve formě oleje (0,100 g).

MS (EI) 310 (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,5(2H, m); 7,9-7,1(9H, m); 3,6(1H, m); 3,15(1H, m); 3,0-2,6(3H, m); 1,8-1,7(2H, m).

## Příklad 4

(±)-α-(4-fenylmethyl)pentylthiomethyl-3-pyridinpropanol



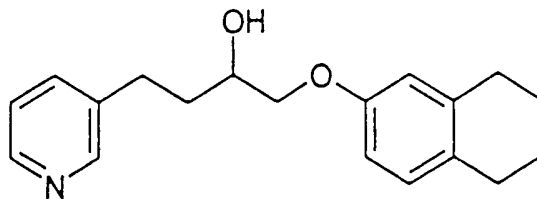
Připraven podle metody popsané v Příkladu 1 ze 4-(fenylmethyl)thiofenolu (0,186 g), hydridu sodného (0,044 g) a (±)-3-(2-oxiranylethyl)pyridinu (0,150 g) v dimethylformamidu (3 ml) při pokojové teplotě, čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpisu ve formě oleje (0,100 g).

MS (EI) 349 (M)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,45-8,40(2H, m); 7,47(1H, d); 7,35-7,0(10H, m); 3,95(2H, s); 3,64(1H, bs); 3,10(1H, dd); 2,9-2,75(2H, m); 2,75-2,5(2H, m); 1,80(2H, q).

## Příklad 5

(±)-α-(5,6,7,8-tetrahydraftyloxy)methyl-3-pyridinpropanol



5,6,7,8-tetrahydro-2-naftol (0,148 g) byl přidán do míchané suspenze hydridu sodného (0,04 g; 60% disperze v oleji) v suchém dimethylformamidu (5 ml). Po míchání v pokojové teplotě po dobu 30 minut byl přidán (±)-3-(2-oxiranylethyl)pyridin (0,15g; Příklad 1 a) v suchém dimethylsulfoxidu : tetrahydrofuranu (2:1 , 3 ml). Reakční směs byla zahřáta na 100°C na 30 minut, nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Organická fáze byla proprána vodou , sušena na bezvodém síranu hořečnatém a koncentrována při sníženém tlaku. Reziduum bylo

čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém s ethylacetátem, čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise ve formě skoro čistě bílé pevné látky (0,030 g).

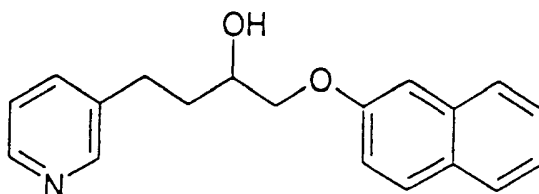
bod tání 58-60 °C

MS (EI) 297 (M)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,51(1H, d); 8,46(1H, d); 7,55(1H, d); 7,20(1H, m); 6,99(1H, d); 6,67(1H, m); 6,60(1H, d); 4,0-3,8(3H, m); 2,7-3,0(6H, mq); 2,56(1H, bs); 1,95-1,7(6H, m).

#### Příklad 6

(±)-α-(2-naftyloxymethyl)-3-pyridinpropanol



Připraven podle metody popsané v Příkladu 5 ze 2-naftolu (0,150 g), hydridu sodného (0,044 g; 60% disperze v oleji) a (±)-3-(2-oxyranylethyl)pyridinu (0,150 g) v dimethylformamidu při 100 °C po dobu 30 minut, čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpisu ve formě pevné látky (0,050 g).

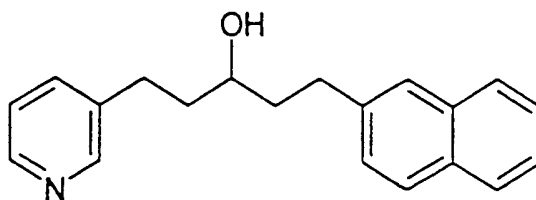
bod tání 93-95 °C

MS (FAB) 294 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,5(2H, m); 7,8-7,1(9H, m); 4,2-4,0(3H, m); 3,0-2,7(3H, m); 1,9(2H, m).

#### Příklad 7

(±)-α-(2-(2-naftyl)ethyl)-3-pyridinpropanol



a) ( $\pm$ )-5-(3-pyridyl)-1-penten-3-ol

Bromid vinylhořečnatý (1,0 M v tetrahydrofuranu, 40 ml) byl po kapkách přidáván za míchání v dusíku do roztoku 3-(3-pyridyl)-1-propionaldehydu (2,70 g; viz Příklad 3 Mezinárodní patentové přihlášky WO-A-92/19593) v tetrahydrofuranu (50 ml) při 0°C. Jakmile bylo přidávání dokončeno, byla reakce míchána při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny, než byla vlita do nasyceného vodného chloridu amonného. Směs byla extrahována dichlormetanem, sloučené extrakty byly sušeny na bezvodém síranu hořečnatém, filtrovány a koncentrovány za sníženého tlaku. Reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém, eluováno dichlormetanem : acetonem (4:1), čímž byl získán alkohol uvedený v nadpise ve formě žlutého oleje (1,80 g).

MS (EI) 162 (M-H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,55-8,35(2H, m); 7,53(1H, d); 7,25-7,15(1H, m); 6,0-5,8(1H, m); 5,35-5,05(2H, m); 4,2-4,05(1H, m); 2,85-2,6(2H, m); 2,0-1,65(3H, m)

## b) 3-(2-naftyl)-1-(3-pyridyl)-3-pentaton

Paladium(II)acetát (0,056 g), tri-*o*-tolylfosfin (0,148 g), 2-bromonaftalen (0,49 g) a triethylamin (10 ml) byly přidány do roztoku ( $\pm$ )-5-(3-pyridyl)-1-penten-olu (0,40 g) v acetonitrilu (30 ml) a směs byla zahřívána na 100°C po dobu 24 hodin. Rozpouštědla byla odstraněna za sníženého tlaku a do rezidua byla dodána voda. Směs byla extrahována dichlormetanem, sloučené extrakty sušeny na bezvodém síranu hořečnatém, filtrovány a koncentrovány za sníženého tlaku. Reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s dichlormetanem : ethylacetátem (2:1), čímž byl získán keton uvedený v nadpise ve formě hnědého oleje (0,327g).

MS (EI) 289 (M)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,43(2H, s); 7,9-7,0(9H, m); 3,05(2H, t); 2,87(2H, t); 2,81(2H, t); 2,73(2H, m).

c) ( $\pm$ )-5-(2-naftyl)-1-(3-pyridyl)-3-pentanol

5-(2-naftyl)-1-(3-pyridyl)-3-pentaton (0,327 g) a borohydrid sodný byly rozpuštěny v etanolu (30 ml) a míchány přes noc při pokojové teplotě. Do roztoku byla přidána voda a směs byla extrahována ethylacetátem. Sloučené extrakty byly sušeny na bezvodém síranu hořečnatém, filtrovány a koncentrovány za sníženého tlaku. Reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s acetátem : dichlormetanem (2:1), čímž byla získána sloučenina uvedená v nadpise ve formě bílé pevné látky(0,117 g).

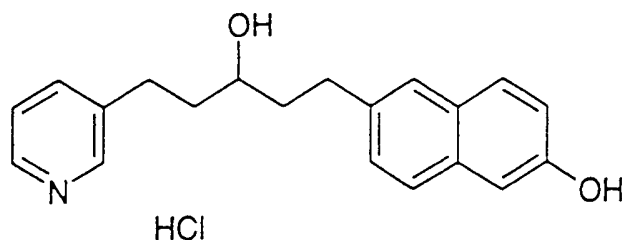
bod tání 86-87 °C

MS (EI) 291 (M)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,5-8,4(2H, m); 7,85-7,7(3H, m); 7,62(1H, s); 7,55-7,1(5H, m); 3,75-3,6(1H, m); 3,05-2,6(4H, m); 1,65-1,5(1H, m).

#### Příklad 8

sůl( $\pm$ )-5-(2-(6-hydroxynaftyl)-1-(3-pyridyl)-3-pentanolhydrochloridu



a) 5-(2-(6-hydroxynaftyl)-1-(3-pyridyl)-3-pentaton

Připraven podle metody popsané v Příkladu 7(b) z Palladium(II)acetátu (0,045 g), tri-*o*-tolylfosfinu (0,122 g), 2-bromo-6-naftolu (0,446 g) a ( $\pm$ )-5-(3-pyridyl)-1-penten-olu (0,326 g) v triethylaminu (10 ml) a acetonitrilu (30 ml), čímž byl získán keton uvedený v nadpise ve formě žlutého oleje (0,327g).

MS (ESI) 306 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,43(1H, bs); 7,55(1H, d); 7,47(1H, d); 7,45(2H, m); 7,20(2H, m); 7,15(3H, m); 3,0(2H, t); 2,86(2H, t); 2,84(2H, t); 2,80(2H, t).

b) sůl ( $\pm$ )-5-(2-{6-hydroxynaftyl})-1-(3-pyridyl)-3-pentanolhydrochloridu

Připravena podle metody popsané v Příkladu 7(c) z 5-(2-{6-hydroxynaftyl})-1-(3-pyridyl)-3-pentatonu (0,180 g) a borohydridu sodného v etanolu (20 ml)), čímž bylo získáno 0,100 g alkoholu uvedeného v nadpise. Ten byl konvertován na svou hydrochloridovou sůl přidáním roztoku alkoholu (0,093 g) v etanolu (1 ml) do éterického chlorovodíku (1,0 M, 0,4 ml). Tření s éterem a následná filtrace a rekrystalizace z izopropylalkoholu dávají bílou pevnou látku (0,075 g).

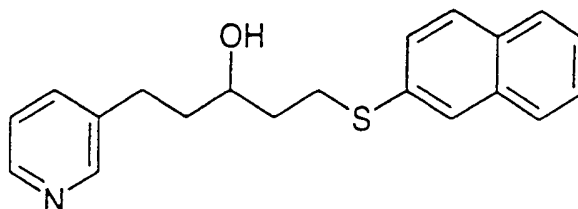
bod tání 142-144 °C

MS (ESI) 308 ((M-HCl) + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 9,65(1H, bs); 8,83(1H, d); 8,74(1H, d); 8,45(1H, d); 7,94(1H, t); 7,65(1H, d); 7,58(1H, d); 7,52(1H, s); 7,24(1H, d); 7,05(2H, dd); 3,44(1H, bs); 3,0-2,6(4H, m); 1,9-1,6(4H, m).

#### Příklad 9

( $\pm$ )- $\alpha$ -(2-naftylthioethyl)-3-pyridinpropanol



a) 1-(3-pyridyl)-4-penten-3-on

Vodná kyselina chromová (0,66 M, 5 ml) byla přidána do roztoku ( $\pm$ )-5-(3-pyridyl)-1-penten-olu (0,500 g připraven podle metody popsané v příkladu 7a) v acetonu (30 ml). Směs byla intenzivně míchána při pokojové teplotě po dobu 6 hodin. Roztok byl pak bazifikován pomalým přidáváním nasyceného vodného roztoku bikarbonátu sodného. Směs byla extrahována dichlormetanem (40 ml), sušena na bezvodém síranu hořečnatém, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku, čímž vznikl surový  $\alpha$ ,  $\beta$  - nenasycený keton uvedený v nadpise (0,200 g), kte-

rý byl použit v následujícím kroku bez dalšího čištění.

MS (CGMS; 61% čistý) 161 (M)<sup>+</sup>

b) 1-(3-pyridyl)-5-(2-naftylthio)-3-pentanon

Do roztoku 1-(3-pyridyl)-4-penten-3-onu (0,200 g) v etanolu (30 ml) byl přidán 2-thionaftol s následným mícháním přes noc při pokojové teplotě. Etanol byl odstraněn při sníženém tlaku a reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s dichlormetanem : ethylacetátem (2:1), čímž byla získána sloučenina uvedená v nadpise ve formě bílé pevné látky(0,142g).

MS (FAB) 322 ((M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,42(2H, s); 7,85-7,65(4H, m); 7,55-7,35(4H, m); 7,17(1H, q); 3,24 (2H, t); 2,88(2H, t); 2,8-2,7(4H, m).

c) (±)-(--(2-naftylthioethyl)-3-pyridinpropanol

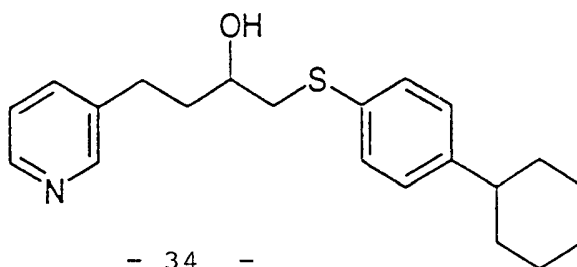
1-(3-pyridyl)-5-(2-naftylthio)-3-pentanon (0,142 g) a bo-rohydrát sodný (0,025 g) byly rozpuštěny v etanolu (20 ml) a míchány po dobu 15 hodin při pokojové teplotě. Do reakční směsi byla dodána voda a směs byla extrahována dichlormetanem, extrakty byly sušeny při sníženém tlaku. Reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s dichlormetanem : ethylacetátem (1:3), čímž byla získána sloučenina uvedená v nadpise ve formě pevné látky(0,040 g).

MS (EI) 323 (M)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,45(2H, m); 7,85-7,7(4H, m); 7,55-7,40(4H, m); 7,25-7,15(1H, m); 3,84 (1H, bs); 3,25-3,05(2H, m); 2,9-2,6(2H, m); 1,9-1,7(4H, m).

#### Příklad 10

(±)-α-cyklohexylfenylthiomethyl)-3-pyridinpropanol



Míchaný roztok 1-cyklohexyl-4-(methylthio)benzenu (0,48 g; CA 83:96625v) a 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktanu (0,267 g) v tetrahydrofuranu (40 ml) v dusíkové atmosféře byl ochlazen na  $-78^{\circ}\text{C}$ . Po kapkách a za míchání bylo přidáno *n*-butyllithium (1,6 M v hexanu, 2,1 ml). Po hodinovém míchání při  $-10^{\circ}\text{C}$  a hodinovém míchání při pokojové teplotě byla směs opět ochlazená na  $-78^{\circ}\text{C}$ . Pak byl přidán roztok 3-(3-pyridyl)-1-propionaldehydu (0,645 g) v tetrahydrofuranu (10 ml). Poté, co bylo přidávání ukončeno, byla reakce míchána po dobu 15 hodin při pokojové teplotě a pak byla nalita do nasyceného vodného chloridu amonného. Směs byla extrahována éterem (2 x 50 ml) a ethylacetátem (1 x 50 ml). Sloučené extrakty byly sušeny na bezvodém síranu hořečnatém, filtrovány a koncentrovány při sníženém tlaku. Reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém, eluováno ethylacetátem : dichlormetanem (3:1), čímž byla získána sloučenina uvedená v nadpise ve formě bílé pevné látky (0,179 g).

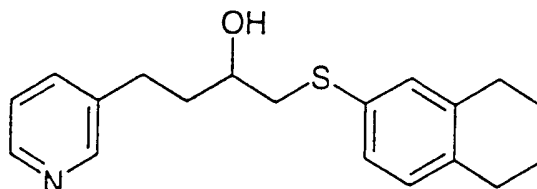
bod tání  $49^{\circ}\text{C}$

MS (ESI) 342 (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,5-8,4(2H, m); 7,5(1H, d); 7,35-7,25(2H, m); 7,25-7,05(3H, m); 3,7-3,6 (1H, bs); 3,1(1H, dd); 2,9-2,75(2H, m); 2,75-2,6(2H, m); 2,55-2,4(1H, m); 1,9-1,7(7H, m); 1,5-1,2(5H, m).

#### Příklad 11

(±)- $\alpha$ -(2-(5,6,7,8-tetrahydronaftyl)thiomethyl)-3-pyridynpropanol



Připraven podle metody popsané v Příkladu 10 z 2-methylthio-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu (0,5 g, CA 89:23960q), 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktanu (0,291 g), *n*-bu-

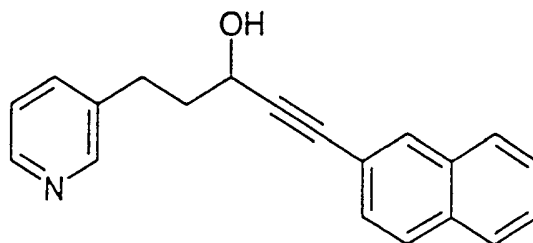
tyllithia (1,6 M v hexanu; 1,63 ml) a 3-(3-pyridyl)-1-propionaldehydu (0,350 g) v tetrahydrofuranu (100 ml), čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise ve formě bezbarvého oleje (0,155 g).

MS (ESI) 313 (M)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,5-8,4(2H, m); 7,5-7,4(1H, m); 7,2-7,15(1H, m); 7,15-7,05(2H, m); 6,98(1H, d); 3,7-3,6(1H, dd); 2,9-2,6(8H, m); 1,9-1,7(6H, m).

#### Příklad 12

(±)-1-(2-naftyl)-5-(3-pyridyl)-1-pentyn-3-ol



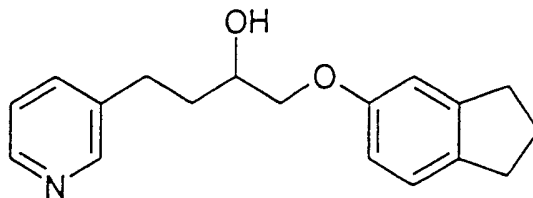
*n*-butyllithium (1,6 M v hexanu; 3,0 ml) bylo přidáno do roztoku 2-ethylnaftalenu (0,72 g) v tetrahydrofuranu (40 ml) při -60°C. Po 15-minutovém míchání byl při -60°C přidán roztok 3-(3-pyridyl)-1-propionaldehydu (0,350 g) v tetrahydrofuranu (10 ml). Roztok se za více než hodinového míchání nechal ohřát na pokojovou teplotu. Byl přidán nasycený vodný chlorid amonný (100 ml) a směs byla extrahována ethylacetátem (2 x 75 ml). Sloučené organické extrakty byly sušeny na bezvodém síranu hořečnatém, filtrovány a koncentrovány při sníženém tlaku. Rezi-duum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s acetonem : hexanem (1:9) a pak acetonem : hexanem (3:7), čímž byla získána sloučenina uvedená v nadpise ve formě oleje (0,71 g).

MS (ESI+loop) 288 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,55(1H, s); 8,5-8,45(1H, m); 7,94(1H, s); 7,85-7,7(3H, m); 7,62-7,55(1H, m); 7,55-7,43(3H, m); 7,3-7,2(1H, m); 4,65(1H, t); 2,91(2H, t); 2,25-2,1(2H, m).

## Příklad 13

(±)-α-(5-(2,3-dihydro-1H-indenyloxy)methyl)-3-pyridinpropanol



Připraven podle metody popsané v Příkladu 5 z 2,3-dihydro-1H-inden-2-olu (0,15 g), hydridu sodného (0,044 g) a (±)-3-(2-oxiranylethyl)pyridinu (0,15 g) v dimethylformamidu (3 ml) při 100°C po dobu 30 minut, čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise bílá pevná látka (0,11 g)

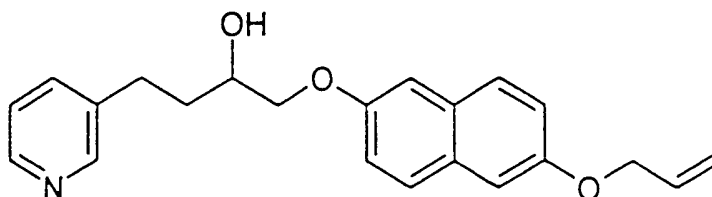
bod tání 73-75°C

MS (ESI+loop) 284 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,55-8,4(2H, m); 7,55(1H, d); 7,3-7,15(1H, m); 7,10(1H, m); 6,78(1H, s); 6,67(1H, dd); 4,05-3,9(2H, m); 3,4-3,35(1H, m); 3,0-2,7(6H, m) 2,5-2,4(1H, m); 2,15-2,0(2H, m); 2,0-1,75(2H, m).

## Příklad 14

(±)-α-(2-(6-(2-propenyloxy)naftyloxy)methyl)-3-pyridinpropanol



Připraven podle metody popsané v Příkladu 5 z 6-(2-propenyloxy)naftalen-2-olu (0,22 g, Evropská patentová přihláška EP-A-0221677), hydridu sodného (0,044 g) a (±)-3-(2-oxiranylethyl)pyridinu (0,15 g) v dimethylformamidu (5 ml) při 100°C po dobu 30 minut, čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise ve formě bílé pevné látky (0,04 g).

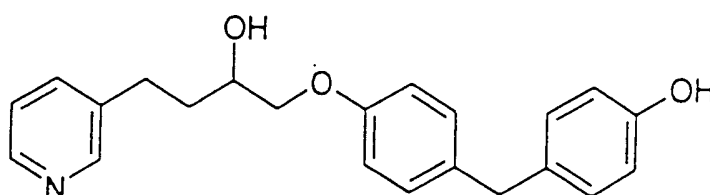
bod tání 102-103°C

MS (ESI+loop) 350 (M+H)<sup>+</sup>

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 8,6-8,4(2H, m); 7,7-7,55(3H, m); 7,3-7,0(5H, m); 6,2-6,05(1H, m); 5,46(1H, dd); 5,32(1H, dd); 4,62(2H, d); 4,15-3,9(3H, m); 3,0-2,7(2H, m); 2,55(1H, bs); ; ; 2,05-1,85(2H, m).

#### Příklad 15

(±)-α-(4-(4-hydroxyfenylmethyl)fenoxymethyl)-3-pyridinpropanol



Připraven podle metody popsané v Příkladu 5 z bis(4-hydroxyfenyl)metanu (1,6 g), (±)-3-(2-oxiranethyl)pyridinu (1,24 g) a hydridu sodného (60% disperze v oleji; 0,319 g) v dimethylformamidu (25 ml) při 100°C po dobu 2 hodin, čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise ve formě bílé pevné látky (0,587 g).

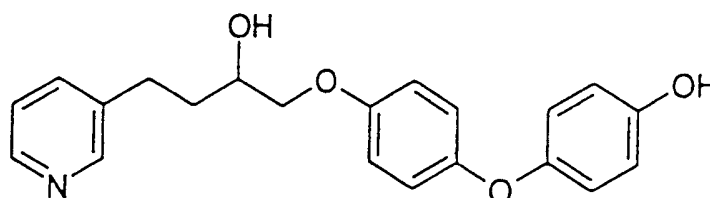
bod tání 98-99°C

MS (FAB) 350 (M+H)<sup>+</sup>

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 8,50(1H, s); 8,45(1H, d); 7,57(1H, d); 7,3-7,2(1H, m); 7,07(2H, d); 6,85-6,7(4H, m); 6,00(1H, bs); 4,05-3,9(2H, m); 3,84(2H, s); 3,85-3,8(1H, m); 2,95-2,85(1H, m); 2,82-2,7(1H, m); 2,45(1H, bs); 2,0-1,8(2H, m).

#### Příklad 16

(±)-α-(4-(4-hydroxyfenoxy)fenoxymethyl)-3-pyridinpropanol



Připraven podle metody uvedené v Příkladu 5 z 4,4'-di-hydroxydifenyléteru (1,68 g), (±)-3-(2-oxiranethyl)pyridinu

(1,24 g) a hydridu sodného (60% disperze v oleji; 0,319 g) v dimethylformamidu (20 ml) při 100°C po dobu 2 hodin, čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise ve formě bílé pevné látky(0,41 g).

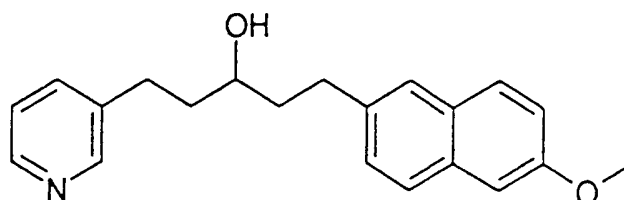
bod tání 89-91°C

MS (FAB) 351 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,50(1H, d); 8,45(1H, d); 7,59(1H, d); 7,3-7,2(1H, m); 6,95-6,75(8H, m); 6,30(1H, bs); 4,05-3,95(2H, m); 3,85-3,8(2H, m); 3,0-2,85(1H, m); 2,85-2,75(1H, m); 2,46(1H, bs); 2,0-1,8(2H, m).

#### Příklad 17

(±)-5-(6-metoxy-2-naftyl)-1-(3-pyridyl)pentan-3-ol



a) 5-(6-metoxy-2-naftyl)ethyl-1-(3-pyridyl)pentan-3-on

Vodný hydroxid sodný (1M, 1ml) byl přidán do roztoku 4-(6-metoxy-2-naftyl)butan-2-onu (nabumeton; 0,228 g) a pyridin-3-karboxaldehydu (0,107 g) v etanolu (10 ml) a směs byla míchána při pokojové teplotě po dobu 2 hodin. Roztok byl okyselen naředěnou kyselinou chlorovodíkovou a pak bazifikován roztokem bikarbonátu sodného. Vodní směs byla extrahována dichlormetanem, sloučené extrakty byly sušeny na bezvodém síranu hořečnatém, filtrovány a koncentrovány při sníženém tlaku. Reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s ethylacetátem : dichlormetanem (1:5), čímž byla získána sloučenina uvedená v nadpise ve formě pevné látky(0,10 g).

bod tání 127-129°C

MS (ESI+loop) 364 (M+acetát)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,73(1H, d); 8,60(1H, dd); 7,83(1H, dt); 7,7-7,5(4H, m); 7,35-7,3(2H, m); 6,80(1H, d); 3,91(3H, s);

3,0-3,2(4H, m).

b)(±)-5-(6-metoxy-2-naftyl)ethyl-1-(3-pyridyl)pentanol

Směs mravenčanu amonného (2,0 g), paladia na aktivním uhlí a 5-(6-metoxy-2-naftyl)ethyl-1-(3-pyridyl)pentan-3-onu (0,7 g) v etanolu (50 ml) byla zahřáta v refluxu po dobu 5 minut.

Reakční směs pak byla filtrována přes Celit a koncentrována při sníženém tlaku. Reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s ethylacetátem : dichlormetanem (1:5), čímž byl získán 5-(6-metoxy-2-naftyl)ethyl-1-(3-pyridyl)pentanon (0,3 g). Ten (0,2 g) byl rozpuštěn v etanolu (20 ml) a po 10 minutách byl dodán borohydrid sodný (0,1 g). Roztok byl koncentrován při sníženém tlaku a reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s ethylacetátem, čímž byla získána sloučenina uvedená v nadpise ve formě pevné látky(0,1 g).

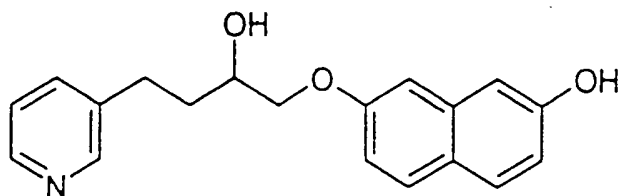
bod tání 83-84°C

MS (EI) 321 (M)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,46(1H, s); 8,43(1H, d); 7,67(2H, dd); 7,55(1H, s); 7,48(1H, dt); 7,31-7,25(1H, m); 7,2-7,1(3H, m); 5,30(1H, s); 3,92(3H, s); 3,75-3,65(1H, m); 2,98-2,75(3H, m); 2,73-3,62(1H, m); 1,95-1,75(4H, m).

#### Příklad 18

(±)-α-(2-(7-hydroxy)naftylloxymethyl)-3-pyridinpropanol



Připraven podle metody popsané v Příkladu 5 z 2,7-naftalendiolu (1,0 g), hydridu sodného (60% disperze v oleji; 0,270 g) a (±)-3-(2-oxiranethyl)pyridinu (1,0 g) v dimethylformamidu (25 ml) při pokojové teplotě, čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise ve formě pevné látky(0,390 g).

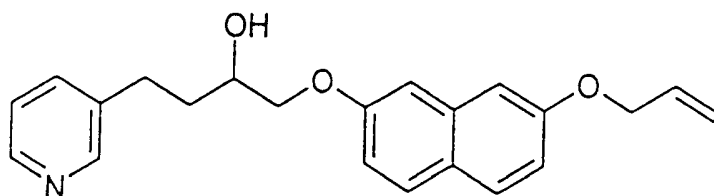
bod tání 144-147°C

MS (EI) 309 (M)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 9,64(1H, s); 8,47(1H, d); 8,42-8,38(1H, m); 7,70-7,60(3H, m); 7,35-7,28(1H, m); 7,07(1H, d); 7,00(1H, d); 6,95-6,85(2H, m); 5,09(1H, d); 4,02(2H, d); 3,90-3,78(1H, m); 2,90-2,75(1H, m); 2,75-2,65(1H, m); 1,95-1,83(1H, m); 1,82-1,70(1H, m).

#### Příklad 19

(±)-α-(2-(7-propenyloxy)naftylloxymethyl)-3-pyridinpropanol



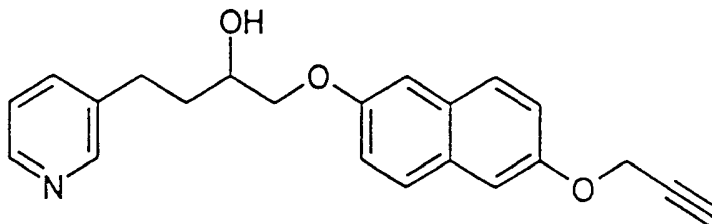
Připraven podle metody popsané v Příkladu 5 z 2-(2-propenyloxy)-7-hydroxynaftalenu (1,27 g; *J. Org. Chem.*, (1981) 46, 4988), hydridu sodného (60% disperze v oleji; 0,25 g) a (±)-3-(2-oxiranethyl)pyridinu (1,0 g) v dimethylformamidu (20 ml) při pokojové teplotě, čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise ve formě oleje (0,410 g).

MS (EI) 349 (M)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,53(1H, s); 8,47(1H, d); 7,70-7,60(2H, m); 7,58(1H, d); 7,25-7,20(2H, m); 7,10-6,95(4H, m); 6,20-6,05(1H, m); 5,46(1H, dd); 5,32(1H, dd); 4,70-4,60(2H, m); 4,15-4,02(2H, m); 4,02-3,95(1H, m); 3,0-2,9(1H, m); 2,85-2,75(1H, m); 2,0-1,85(2H, m).

#### Příklad 20

(±)-α-(2-(6-(2-propenyloxy))naftylloxymethyl)-3-pyridinpropanol



## a) 6-(3-propynyloxy)naftol

Pevný 2,6-dihydroxynaftalen (3,95 g) a následně propargylbromid (80% hmot. roztok v toluenu; 1,4 ml) byly přidány do suspenze uhličitanu draselného (1,7 g) v acetonu (50 ml). Směs byla zahřáta v refluxu po dobu 3 hodin, ochlazená a ponechána v klidu přes noc. Reakce byla rozdělena mezi éter (250 ml) a 5% vodný roztok kyseliny chlorovodíkové (50 ml). Oddělená éterická vrstva byla proprána solným roztokem, sušena na bezvodém síranu hořečnatém a koncentrována při sníženém tlaku. Reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s ropným éterem (b.p. 40-60°C) : ethylacetátem (3:1), čímž byla získána sloučenina uvedená v nadpise ve formě oleje (1,21 g).

MS (EI) 198 (M)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7,65(1H, d); 7,59(1H, d); 7,05-7,25(4H, m); 5,33(1H, s); 4,82(2H, s); 2,50(1H, s).

## b)(±)-1-(2-(6-(2-propynyloxy)naftyloxy)-4-(3-pyridyl)butan-2-ol

Roztok (±)-3-(2-oxiranethyl)pyridinu (0,452 g; z Příkladu 1a) výše) v dimethylformamidu (2 ml) byl přidán do roztoku 6-(3-propynyloxy)naftolu (1,20 g) a 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktanu (1 špička špachtle) v dimethylformamidu (10 ml). Směs byla ohřáta na 120°C na 4 hodiny. Po ochlazení byla reakce přidána do vody (100 ml) a extrahována diethyléterem (3 x 100 ml). Sloučené organické extrakty byly proprány solným roztokem, sušeny na bezvodém síranu hořečnatém a koncentrovány při sníženém tlaku. Reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s dichlormetanem : etanolem (98:2), pak (797:3) a pak (95:5), čímž vznikla bílá pevná látka (0,442 g).

bod tání 79-82°C

MS (EI) 347 (M)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,47(1H, d); 8,40-8,38(1H, dd); 7,75-7,65(3H, m); 7,35-7,25(1H, m); 7,18-7,10(2H, d); 5,10(1H, d); 4,86(2H, d); 3,96(2H, d); 3,95-3,75(1H, m);

07.07.99

3,59(1H, t); 2,90-2,75(1H, m); 2,75-2,65(1H, m);  
1,95-1,85(1H, m); 1,82-1,70(1H, m).

Příklad 21A

(2R)- $\alpha$ -(2-(6-(2-propynyloxy))naftyloxymethyl)-3-pyridinpropano  
l

... STRANA 38 V ORIGINÁLU CHYBÍ ...

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 7,95(2H, dd); 7,7-7,6(1H, M); 7,65-7,5(2H, m); 4,95-4,9(1H, M); 4,9(1H, Bs); 2,8-2,55(3H, M); 2,45-2,35(1H, m).

c) 1-(2-(6-(2-propynyloxy)naftyloxymethyl)-3-(3-pyridyl)propyl ester 5-oxo-1-(2-oxo-2-fenylacethyl)pyrolidin-2-karbo-  
nové kyseliny

Roztok ( $\pm$ )-  $\alpha$ -(2-(6-(3-propynyloxy))naftyloxymethyl)-3-pyridinpropanolu (1,37 g), (2S)- 4-dimethylamin5-oxo-1-(2-oxo-2-fenylacethyl)pyrolidin-2-karbonové kyseliny (2,06 g), 4-dimethylaminopyridinu (0,90 g) a 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylkarbodiimid hydrochloridu (1,5 g) v dichlormetanu (40 ml) byl míchán po dobu 72 hodin. Reakční směs byla koncentrována při sníženém tlaku a reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém, eluováno ethylacetátem/hexanem (3:1). Byly získány dva produkty, méně polární produkt (0,81 g), více polární produkt (1,25 g), oba ve formě oleje.

Méně polární produkt:

MS (APCI) 591 (M+H)<sup>+</sup>

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) 8,48(1H, s); 8,42(1H, d); 7,91(1H, d); 7,8-7,65(4H, m); 7,60(2H, t); 7,35-7,28(3H, m); 7,15(2H, qd); 5,42-5,32(1H, m); 5,04(1H, dd); 4,87(2H, d); 4,4-4,3(1H, m); 4,3-4,2(1H, m); 3,59(1H, t); 2,9-2,5(5H, m); 2,2-2,05(3H, m].

Více polární produkt:

MS (APCI) 591 (M+H)<sup>+</sup>

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) 8,46(1H, s); 8,41(1H, d); 7,8-7,55(6H, m); 7,35-7,28(3H, m); 7,15(2H, td); 5,39(1H, bs); 5,05-5,0(1H, m); 4,87(2H, s); 4,4-4,3(1H, m); 4,3-4,2(1H, m); 3,59(1H, s); 2,85-2,55(5H, m); 2,25-2,05(3H, m); 2,2-2,05(3H, m].

d) (R)- $\alpha$ -(2-(6-(2-propynyloxy)naftyloxymethyl)-3-pyridinpropanol

Roztok 1-(2-(6-(2-propynyloxy)naftyloxymethyl)-3-(3-pyridyl)propyl esteru 5-oxo-1-(2-oxo-2-fenylacethyl)pyrolidin-2-karbo-

nové kyseliny (0,80 g; více polární produkt z kroku (c) výše) a uhličitanu draselného (0,56 g) v 70% vodného metanolu (15 ml) byl míchán při pokojové teplotě po dobu 2 hodin. Vznikla bílá sraženina a byla odstraněna filtrací. Pak byla sušena přes noc ve vakuu, čímž vznikla bílá pevná látka (0,36 g).

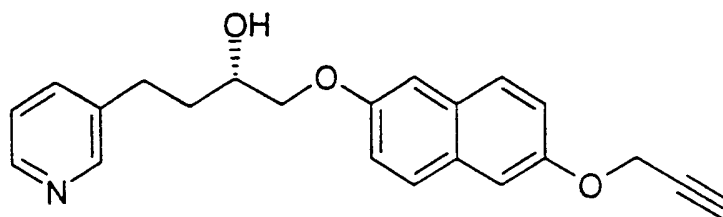
bod tání 120°C

MS (APCI) 348 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,48(1H, s); 8,39(1H, d); 7,75-7,65(3H, m); 7,35-7,25(3H, m); 7,2-7,1(2H, m); 5,10(1H, d); 4,87(2H, d); 3,97(2H, d); 3,9-3,75(1H, m); 3,59(1H, d); 2,90-2,75(1H, m); 2,75-2,65(1H, m); 2,0-1,83(1H, m); 1,83-1,7(1H, m)].

#### Příklad 21B

(S)-α-(2-(6-(2-propynyloxy)naftyloxymethyl)-3-pyridinpropanol



Přípraven podle metody popsané v Příkladu 21A d) hydrolyzou 1-(2-(6-(2-propyniloxy)naftyloxymethyl)-3-(3-pyridyl) propyl esteru 5-oxo-1-(2-oxo-2-fenylacetyl)pyrolidin-2-karbonové kyseliny (0,80 g; méně polární produkt z Příkladu 21A (c) výše), čímž vznikla bílá pevná látka (0,42 g)

bod tání 118°C

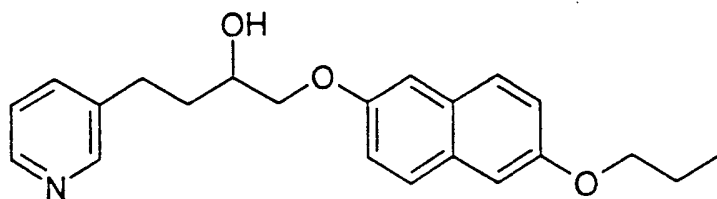
MS (APCI) 348 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,48(1H, s); 8,39(1H, d); 7,75-7,65(3H, m); 7,35-7,25(3H, m); 7,2-7,1(2H, m); 5,10(1H, d); 4,87(2H, d); 3,97(2H, d); 3,9-3,75(1H, m); 3,59(1H, d); 2,90-2,75(1H, m); 2,75-2,65(1H, m); 2,0-1,83(1H, m); 1,83-1,7(1H, m)].

#### Příklad 22

(±)-α-(2-(6--propoxy)naftyloxymethyl)-3-pyridinpropanol

07.07.99



(±)-α-(2-(6-(2-propenyloxy))naftylloxymethyl)-3-pyridinpropanol (0,17 g; Příklad 14) byl rozpuštěn v suchém etanolu (10 ml) a hydrogenován po dobu 2 hodin při tlaku 1,5 atmosfér při použití paládia na uhlíku (10%, 1 špička špachtle) jako katalyzátoru. Reakce byla filtrována přes Celit a reziduum propráno etanolem. Sloučený filtrát a odtékající filtrát byly koncentrovány při sníženém tlaku a vzniklé reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém, eluováno dichlormetanem : etanolem (98:5), čímž vznikla bílá pevná látka (0,071 g).

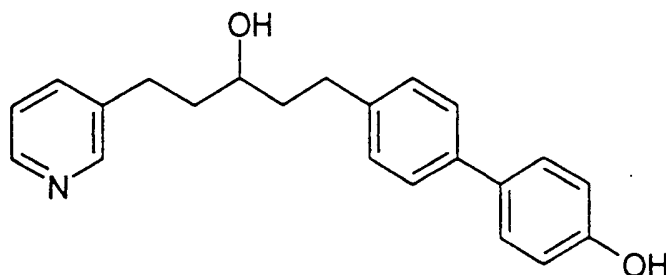
bod tání 94-96°C

MS (EI) 351 (M)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,47(1H, s); 8,40(1H, d); 7,75-7,6(3H, m); 7,35-7,29(1H, m); 7,25(2H, s); 7,15-7,08(2H, m); 5,09(1H, d); 4,05-3,9(4H, m); 3,9-3,8(1H, m); 2,9-2,75(1H, m); 2,75-2,65(1H, m); 1,95-1,7(4H, m); 1,03(3H, m).

### Příklad 23

(±)-1-(4'-hydroxybifenyl-4-yl)-5-(3-pyridyl)-3-pentanol



a) 1-(4'-hydroxybifenyl-4-yl)-5-(3-pyridyl)-3-pentanon

Připraven podle metody popsané v Příkladu 7(b) z Palladium(II)acetátu (0,18 g), tri-*o*-tolylfosfinu (0,49 g), 4'-bromobifenyl-4-olu (2 g) a (±)-5-(3-pyridyl)-1-penten-olu (1,3 g; z Příkladu 7a) výše) v triethylaminu (20 ml) a acetonitrilu (60 ml), čímž byl získán keton uvedený v nadpise ve formě žlu-

tého oleje (0,524 g).

MS (EI) 331 (M)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 9,5(1H, s); 8,43(1H, d); 8,39(1H, d); 7,61(1H, dt); 7,48-7,43(4H, m); 7,27(1H, q); 7,21(2H, d); 6,83(2H, d); 2,85-2,75(8H, m).

b)(±)-1-(4'-hydroxybifenyl-4-yl)-5-(3-pyridyl)-3-pentanol  
Připraven podle metody popsané v Příkladu 7c)

z 1-(4'-hydroxybifenyl-4-yl)-5-(3-pyridyl)-3-pentanonu a borohydridu sodného, které byly rozpuštěny v etanolu (10 ml, čímž vznikla žlutá pryskyřice, která byla čištěna chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s etanolem : ethylacetátem (1:9), čímž byla získána sloučenina uvedená v nadpise ve formě žluté pryskyřice, která stáním tuhne (0,329 g).

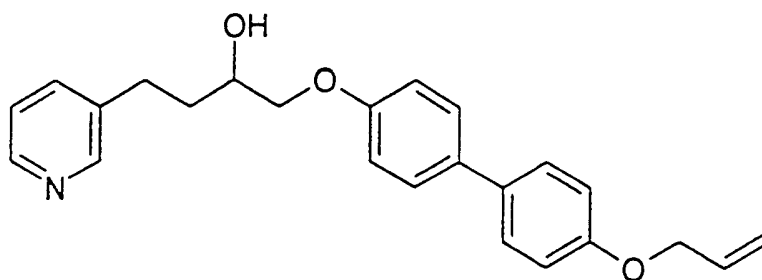
bod tání 140-143°C

MS (ESI) 334 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 9,53(1H, s); 8,45(1H, d); 8,36(1H, d); 7,60(1H, d); 7,5-7,4(4H, m); 7,29(1H, q); 7,21(2H, d); 6,82(2H, d); 4,65(1H, d); 3,5-3,38(1H, m); 2,8-2,55(4H, m); 1,78-1,55(4H, m)

#### Příklad 24

(±)-1-(4'-(2-propenyl)bifenol-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butano  
l



a)(±)-α-(chlormethyl)-3-pyridinpropanol

Roztok 3-pikolinu (19,4 ml) v suchém tetrahydrofuranu byl přidán do roztoku lithiumdiisopropylamidu v tetrahydrofuranu při -10°C v dusíkové atmosféře (připraveno přidáním *n*-butyllithia (2,5 M v hexanu, 80ml) do roztoku diisopropylaminu (28 ml) v suchém tetrahydrofuranu (80 ml)). Výsledná svítivě



žlutá suspenze byla míchána při  $-10^{\circ}\text{C}$  po dobu 1 hodiny a pak byla přenesena pomocí jehly se dvěma špičkami do roztoku ( $\pm$ )-epichlorhydrinu (15,6 ml) v tetrahydrofuranu (80 ml) při  $-10^{\circ}\text{C}$  v dusíkové atmosféře. Po přidání byla směs míchána a nechala se více než hodinu ohřívat na pokojovou teplotu. Reakce byla uhašena přidáním roztoku nasyceného vodného chloridu amonného (200 ml) a pak byla okyselena přidáním kyseliny chlorovodíkové (2M), přičemž byla udržována při teplotě pod  $20^{\circ}\text{C}$ . Směs byla míchána při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny, pak opět bazifikována přidáním bikarbonátu sodného. Produkt byl extrahován ethylacetátem, sloučené extrakty byly proprány solným roztokem, sušeny na bezvodém síranu hořečnatém a koncentrovány při sníženém tlaku. Reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s dichlormetanem : etanolem (95:5), čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise ve formě žlutého oleje (9,66 g).

MS(EI) 185 (M)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,43(1H, d); 8,4(1H, dd); 7,63(1H, dd); 7,35-7,27(1H, m); 5,22(1H, d); 3,65-3,5(3H, m); 2,8-2,55(2H, m); 1,85-1,6(2H, m).

b)( $\pm$ )-1-(4'-(2-propenyl)bifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol

Roztok 4'-(2-propenyl)bifenyl-4-olu (1,22g; *Biochemistry* 1987,26 (18), 5908) v etanolu (10 ml) byl upraven roztokem hydroxidu sodného (0,215 g) ve vodě (5 ml) a pak byl zahřát v refluxu. K tomu byl přidán roztok ( $\pm$ )- $\alpha$ -(chloromethyl)-3-pyridinpropanolu (1,0 g) v etanolu (5 ml) a výsledná směs byla zahřívána v refluxu po dobu 2 hodin. Reakční směs byla ochlazená a pak koncentrována při sníženém tlaku. Reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s dichlormetanem : etanolem (95:5), čímž vznikla pevná látka. Třením s diethyléterem : metanolem (9:1) dává sloučeninu uvedenou v nadpise ve formě bezbarvé pevné látky (0,256 g).

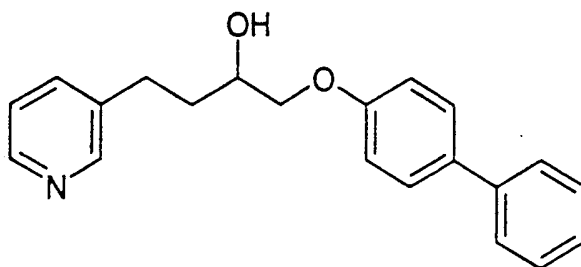
bod tání  $139-141^{\circ}\text{C}$

MS (EI) 375 (M)<sup>+</sup>

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) 8,45(1H, d); 8,40(1H, dd); 7,66(1H, d); 7,6-7,5(4H, m); 7,35-7,29(1H, m); 7,05-6,95(4H, m); 6,13-6,0(1H, m); 5,41(1H, dd); 5,28(1H, dd); 5,07(1H, d); 4,59(2H, d); 3,90(2H, d); 3,85-3,75(1H, m); 2,85-2,63(2H, m); 1,92-1,65(2H, m)

#### Příklad 25

(±)-1-(bifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol



Připraven podle metody popsané v Příkladu 24b) z 4-fernylfenolu (0,916 g), ethanolu (10 ml), hydroxidu sodného (0,215 g), vody a (±)- $\alpha$ -(chloromethyl)-3-pyridinpropanolu (1,0 g; z příkladu 24a) výše), čímž vznikl žlutý olej. Ten byl čištěn chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s dichlormetanem : etanolem (95:5), čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise ve formě bledě žluté pryskyřice, která stáním tuhne (0,307 g).

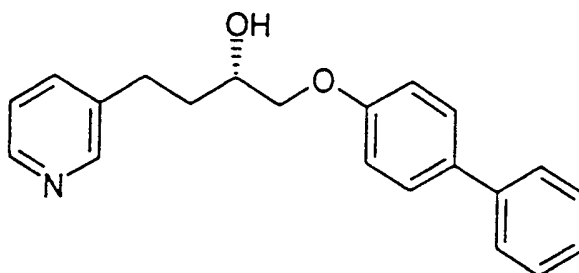
bod tání 83-86°C

MS (EI) 319 (M)<sup>+</sup>

$^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) 8,53(1H, d); 8,4(1H, d); 7,58-7,50(5H, m); 7,43(2H, t); 7,32(1H, t); 7,24(1H, dd); 6,96(2H, d); 4,13-4,02(1H, m); 4,05(1H, dd); 3,91(1H, dd); 2,96-2,89(1H, m); 2,96-2,75(1H, bm); 2,84-2,76(1H, m); 1,99-1,86(2H, m).

#### Příklad 26

(2S)-1-(bifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol





a) (2*S*, 3*E/Z*)-4-(3-pyridyl)-1,2-*O*-isopropylidenbut-3-en-1,2-diol

Roztok *n*-butyllithia (2,5 M v hexanu; 12 ml) byl po kapkách přidán do míchané suspenze 3-pyridylmethyltrifenylylfosfonium chloridu hydrochloridu (6,39 g, *J. Med. Chem.* 1986, 29, 1461) v tetrahydrofuranu (50 ml) při -40°C. Vzniklá směs byla míchána při pokojové teplotě po dobu 30 minut a pak byla ochlazená na -70°C. Byl přidán roztok 2,3-*O*-(*R*)-isopropyliden-*D*-glyceraldehydu (1,82 g) (ex Oxford Asymmetry; viz *Organic Synthesis* (1995) 72, 6) v tetrahydrofuranu (10 ml). Výsledná směs byla míchána a ponechána při pokojové teplotě po dobu více než 3 hodiny. Směs byla nalita do solného roztoku (200 ml) a extrahována ethylacetátem. Sloučené extrakty byly sušeny na bezvodém síranu hořečnatém, filtrovány a koncentrovány při sníženém tlaku. Reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s diethyléterem, čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise ve formě oleje (2,24 g).

MS (EI) 205 (M)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) hlavní *Z*-diastereomer 8,53(2H, d); 7,61(1H, dt); 7,29(1H, dd); 6,67(1H, d); 5,85(1H, dd); 4,83(1H, q); 4,16(1H, t); 3,71(1H, t); 1,49(3H, s); 1,39(3H, s).

b) (2*S*)-4-(3-pyridyl)-1,2-*O*-isopropylidenbutan-1,2-diol

Sloučenina z části a) (2,2 g) byla rozpuštěna v ethylacetátu (30 ml) a hydrogenována po dobu 2 hodin při tlaku 3 atmosféry při použití paládia na uhlíku (10%, 1 špička špachtle) jako katalyzátoru. Reakce byla filtrována přes Celit a reziduum propráno ethylacetátem. Sloučený filtrát a odtékající filtrát byly koncentrovány při sníženém tlaku a vzniklé reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s diethylem, čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise ve formě oleje (2,14 g).

MS (ESI) 208 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,48-8,45(2H, m); 7,52(1H, dt); 7,23(1H, dd); 4,10(1H, kvintet); 4,04(1H, t); 3,55(1H, t);

2,84-2,64(2H, m); 1,94-1,80(2H, m); 1,44(3H, s); 1,36(3H, s).

c)(2S)-4-(3-pyridyl)-1,2-butan-diol

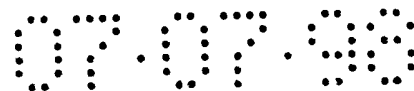
Sloučenina z části b) (19,6 g) byla rozpuštěna ve 2N kyselíně chlorovodíkové (100 ml) a byla míchána po dobu 40 minut. Směs byla neutralizována nasyceným vodným roztokem hydrouhličitanu sodného a byla koncentrována při sníženém tlaku. Získané reziduum bylo třeno s ethylacetátem a filtrováno. Reziduum bylo propráno ethylacetátem a sloučené organické extrakty byly sušeny na bezvodém síranu hořečnatém, filtrovány a koncentrovány při sníženém tlaku. Získané reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s ethylacetátem : metanolem (9:1), čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise ve formě oleje (13,21 g).

MS (APCI) 168 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,44-8,40(2H, m); 7,54(1H, d); 7,22(1H, dd); 3,73-3,67(1H, m); 3,65(1H, dd); 3,48(1H, dd); 2,90-2,70(2H, bm); 2,87-2,68(2H, m); 1,84-1,67(2H, m).

d)(2S)-2-(tert-butyldimethylsilyloxy)-4-(3-pyridyl)-1-butyl para-toluensulfonát

Sloučenina z části c) (5,00 g) byla rozpuštěna v pyridinu (30 ml) a byl přidán pevný para-toluensulfonylchlorid (8,60 g). Výsledná směs byla míchána při pokojové teplotě po dobu 20 hodin a pak koncentrována při sníženém tlaku. Reziduum bylo rozděleno mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrouhličitanu sodného. Organický extrakt byl sušen na bezvodém síranu hořečnatém, filtrován a koncentrován při sníženém tlaku. Vzniklý olej byl rozpuštěn v dimethylformamidu (20 ml) a byly přidány imidazol (3,4 g) a po něm tert-butyldimethylsilylchlorid (5,25 g). Směs byla míchána po dobu 20 hodin a pak byla nalita do vody (200 ml). Směs byla extrahována ethylacetátem a sloučené extrakty byly sušeny na bezvodém síranu hořečnatém, filtrovány a koncentrovány při sníženém tlaku. Získané reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s diethyléterem, čímž vznikla sloučenina uvedená



v nadpise ve formě oleje (8,22 g).

MS (APCI) 436 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,40(1H, d); 8,35(1H, s); 7,73(2H, d); 7,40(1H, d); 7,29(2H, d); 7,16(1H, dd); 3,90-3,83(1H, m); 3,86(2H, s); 2,64-2,48(2H, m); 2,40(3H, s); 1,82-1,65(2H, m); 0,82(9H, s); 0,01(3H, s); -0,19(3H, s).

e) (2S)-4-(3-pyridyl)-1-[(4-fenyl)fenoxy]-butan-2-ol

Pevný 4-fenylfenol (0,43 g) byl přidán do míchané suspenze hydridu sodného (60%, 0,096 g) v dimethylformamidu (5 ml) a výsledný roztok byl míchán po dobu 30 minut. Byl přidán (2S)-2-(tert-butyldimethylsilyloxy)-4-(3-pyridyl)-1-butyl para-toluensulfonát a směs byla míchána při 60°C po dobu 2 hodin. Po ochlazení byla směs nalita do vody (50 ml) a extrahována ethylacetátem. Sloučený organický extrakt byl sušen na bezvodém síranu hořečnatém, filtrován a koncentrován při sníženém tlaku. Vzniklé reziduum bylo rozpuštěno v acetonitrilu (10 ml) a byla přidána kyselina fluorovodíková (40%; 1 ml). Směs byla míchána po dobu 1 hodiny a pak byla nalita do nasyceného vodného roztoku hydrouhličitanu sodného. Směs byla extrahována ethylacetátem a sloučené organické extrakty byly sušeny na bezvodém síranu hořečnatém, filtrovány a koncentrovány při sníženém tlaku, čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise (0,434 g) ve formě pevné látky, která rekrystalizovala z ethylacetátu : hexanu.

bod tání 104-106°C

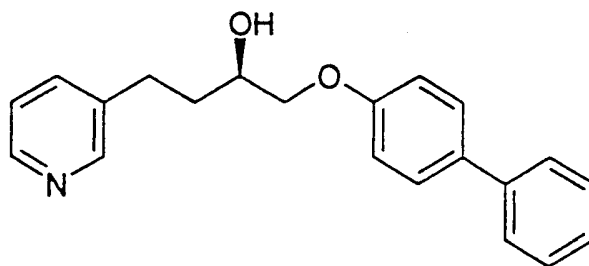
MS (APCI) 320 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,53(1H, d); 8,4(1H, d); 7,58-7,50(5H, m); 7,43(1H, t); 7,32(1H, t); 7,24(1H, dd); 6,96(2H, d); 4,13-4,02(1H, m); 4,05(1H, dd); 3,91(1H, dd); 2,96-2,89(1H, m); 2,96-2,75(1H, bm); 2,84-2,76(1H, m); 1,99-1,86(2H, m).

Příklad 27

(2R)-1-(bifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol

07.07.99



Diethylazokarboxylát (0,123 ml) byl přidán do míchaného roztoku (2S)-4-(3-pyridyl)-1-[(4-fenyl)fenoxy]-butan-2-olu (0,25 g) a kyseliny benzoové (0,122 g) v tetrahydrofuranu (10 ml) při 0°C a výsledný roztok byl míchán po dobu 1 hodiny. Směs byla koncentrována při sníženém tlaku a reziduum bylo znovu rozpuštěno v metanolu (20 ml) a ve vodě (5 ml). Byl přidán pevný hydroxid sodný (0,112 g) a reakce byla míchána po dobu 2 hodin předtím, než byla nalita do nasyceného vodného roztoku hydrouhlíčitanu sodného. Směs byla extrahována ethylacetátem a sloučené organické extrakty byly sušeny na bezvodém síranu hořečnatém, filtrovány a koncentrovány při sníženém tlaku, čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise (0,22 g) ve formě pevné látky, která rekrystalizovala z ethylacetátu : hexanu.

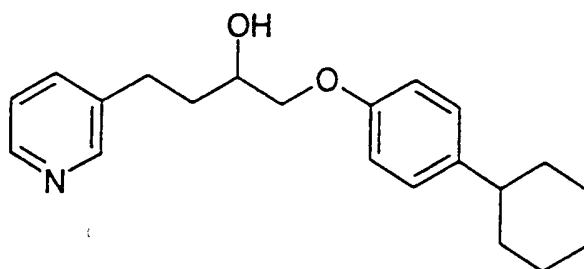
bod tání 104-106°C

MS (APCI) 320 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,53(1H, d); 8,4(1H, d); 7,58-7,50(5H, m); 7,43(1H, t); 7,32(1H, t); 7,24(1H, dd); 6,96(2H, d); 4,13-4,02(1H, m); 4,05(1H, dd); 3,91(1H, dd); 2,96-2,89(1H, m); 2,96-2,76(1H, bm); 2,52-2,42(1H, bm); 1,99-1,86(2H, m).

#### Příklad 28

(±)-α-(2-(4-(cyklohexyl)fenoxy)methyl)-3-pyridinpropanol



Připraven podle metody popsané v Příkladu 24b) z 4-cyklo-

hexylfenolu (1,76 g), ( $\pm$ )- $\alpha$ -(chlormethyl)-3-pyridinpropanolu (0,93 g ; z příkladu 24a) výše) a hydroxidu sodného (0,40 g) v etanolu (20 ml) zahříváním v refluxu po dobu 2 hodin, čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise ve formě pevné látky (0,80 g).

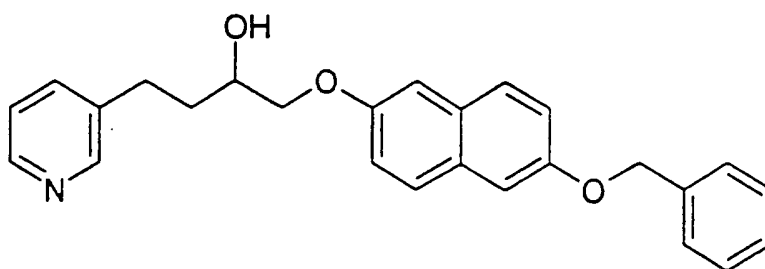
bod tání 60-61°C

MS (EI) 325 (M)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,50(1H, s); 8,46(1H, d); 7,55(1H, d); 7,24-7,20(1H, m); 7,13-7,11(2H, d); 6,83(2H, d); 3,97-3,94(2H, m); 3,83(1H, t); 2,90-2,86(1H, m); 2,81-2,73(1H, m); 2,50-2,40(2H, m); 1,92-1,63(7H, m); 1,39-1,24(5H, m).

#### Příklad 29

( $\pm$ )- $\alpha$ -(6-(benzyloxy)-2-naftoxymethyl)-3-pyridinpropanol



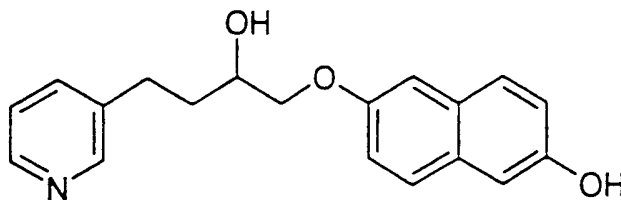
Připraven podle metody popsané v Příkladu 24b) z 6-(benzyloxy)-2-naftolu (2,2 g; *Chem. Ber.*, (1965) 98, 1233), ( $\pm$ )- $\alpha$ -(chlormethyl)-3-pyridinpropanolu (1,89 g ; z příkladu 24a) výše) a hydroxidu sodného (0,8 g) v ethanolu (30 ml) a vody (10 ml) zahříváním v refluxu po dobu 6 hodin, čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise ve formě pevné látky (0,9 g).

bod tání 101-103°C

MS (FAB) 400 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,53(1H, s); 8,47(1H, d); 7,63(2H, d); 7,58(1H, d); 7,48(2H, d); 7,38-7,26(3H, m); 7,26-7,15(3H, m); 7,15-7,09(2H, m); 5,16(2H, s); 4,09-4,07(2H, m); 3,96(1H, dd); 2,94-2,77(2H, m); 2,45(1H, s); 1,98-1,92(2H, m).

## Příklad 30

 $\alpha$ -(6-hydroxy-2-naftyloxymethyl)-3-pyridinpropanol

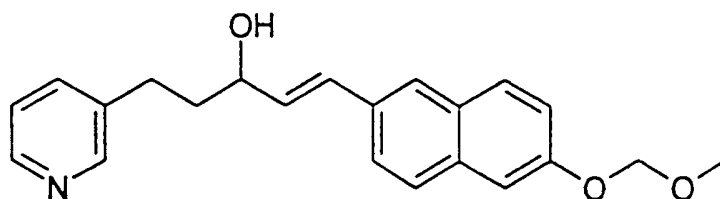
Pevný ( $\pm$ )- $\alpha$ -(6-(benzyloxy)-2-naftoxymethyl)-3-pyridinpropanol (0,90 g; z Příkladu 29 výše) byl rozpuštěn v suchém etanolu (20 ml) a hydrogenován po dobu 2 hodin při tlaku 5 atmosfér při použití paládia na uhlíku (10%, 1 špička špachtle) jako katalyzátoru. Reakce byla filtrována přes Celit a reziduum propráno etanolem. Sloučený filtrát a odtékající filtrát byly koncentrovány při sníženém tlaku a vzniklé reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém, eluováno dichlormetanem : metanolem (95:5), čímž vznikla bílá pevná látka (0,55 g).

bod tání 165-166°C

MS (EI) 309 (M)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 9,43(1H, s); 8,48(1H, br); 8,41(1H, br); 7,66(1H, d); 7,63(1H, d); 7,58(1H, d); 7,32(1H, t); 7,18(1H, s); 7,08-7,01(3H, m); 5,07(1H, d); 3,94(2H, d); 3,82(1H, m); 2,86-2,66(2H, m); 1,89-1,86(1H, m); 1,76-1,73(1H, m).

## Příklad 31

*trans*-1-{6-(metoxymetoxi)-2-naftyl}-5-(3-pyridyl)-1-penten-3-ol

## a) 2-bromo-6-(2-metoxymetoxy)naftalen

Chloromethyl methyléter (4,3 ml) byl přidán do roztoku 6-bromo-2-naftolu (5,57 g) a *N,N*-diisopropylethylaminu (13 ml) v suchém dichlormetanu (100 ml) při 25 °C a výsledný roztok byl míchán po dobu 2 hodin. Směs byla proprána kyselinou chlorovodíkovou (0,5 M), sušena na bezvodém síranu hořečnatém a koncentrována při sníženém tlaku. Reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s hexanem : éterem (9:1), čímž vznikla růžová pevná látka (6,07 g).

bod tání 118-120 °C

MS (EI) 266-268 (M)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7,92(1H, s); 7,66(1H, d); 7,61(1H, d); 7,51(1H, d); 7,26(1H, s); 7,22(1H, s); 5,22(2H, s); 3,52(2H, s).

## b) trans-1-{6-(metoxymetoxy)-2-naftyl}-5-(3-pyridyl)-1-penten-3-ol

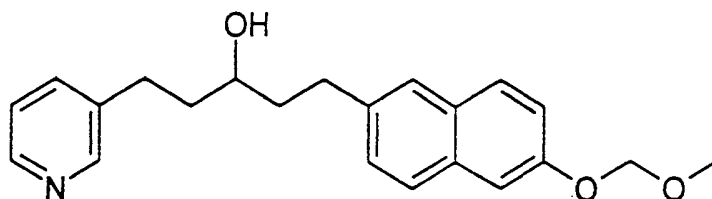
Připraven podle metody popsané v Příkladu 7(b) z 2-bromo-6-(2-metoxymetoxy)naftalenu (2,67 g), paladium(II)acetátu (0,224 g), tri-*o*-tolylfosfinu (0,608 g), 5-(3-pyridyl)-1-penten-olu (1,63 g) v acetonitrilu (20 ml) a triethylaminu (4 ml) při 80 °C po dobu 5 hodin. Reziduum získané po obvyklém zpracování bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s dichlormetanem : metanolem (95:5), čímž vznikl 1-{6-(metoxymetoxy)-2-naftyl}-5-(3-pyridyl)-1-pentanon (viz Příklad 32) a sloučenina uvedená v nadpise ve formě oleje (0,51g).

MS (EI) 349 (M)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,50(1H, s); 8,44(1H, d); 7,73-7,66(3H, m); 7,55(2H, d); 7,36(1H, s); 7,20(2H, t); 6,70(1H, d); 6,31(1H, dd); 5,29(2H, s); 4,32(1H, q); 3,52(3H, s); 2,86-2,63(2H, m); 2,16(1H, br); 2,11-1,90(2H, m).

## Příklad 32

1-{6-(metoxymetoxi)-2-naftyl}-5-(3-pyridyl)-1-pentanol



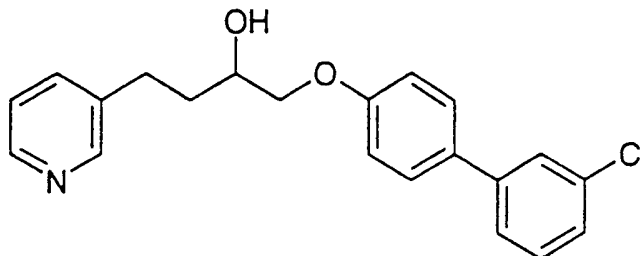
1-{6-(metoxymetoxi)-2-naftyl}-5-(3-pyridyl)-1-pentanon (1,9 g; z Příkladu 31 výše) byl okamžitě rozpuštěn v metanolu (100 ml) a ochlazen na 0°C. Byl přidán pevný borohydrid sodný (0,284 g) a reakční směs byla míchána při 25°C po dobu 2 hodin. Směs byla koncentrována při sníženém tlaku a do rezidua byla přidána voda. Vodní směs byla extrahována ethylacetátem. Sloučené extrakty byly sušeny na bezvodém síranu hořečnatém, filtrovány a koncentrovány při sníženém tlaku. Reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s dichlormetanem : metanolem (95:5), čímž vznikl olej (0,94 g)

MS (FAB) 352 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,46(1H, s); 8,43(1H, d); 7,69(2H, t); 7,55(1H, s); 7,47(1H, d); 7,36(1H, s); 7,30(1H, d); 7,16(2H, t); 5,29(2H, s); 3,70-3,66(1H, m); 3,52(3H, s); 2,96-2,63(4H, m); 1,92-1,77(4H, m); 1,62(1H, br).

## Příklad 33

(±)-1-(3'-chlorobifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol



a) 3'-chloro-4-metoxybifenyl

Směs toluenu (18 ml), vodného uhličitanu sodného (2M, 8,6 ml), kyseliny 4-metoxybenzenborité (1,43 g), etanolu (4 ml), 1-chloro-3-jodobenzenu (1,1 ml) a tetrakis(trifenylofosfin)pa-

ládia(0) (0,30 g) byla zahřáta na 120°C po dobu 4 hodin. Po ochlazení byla reakční směs rozdělena do vody a éteru (x 3). Sloučené extrakty byly sušeny na bezvodém síranu hořečnatém, filtrovány a koncentrovány při sníženém tlaku. Reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s dichlormetanem, čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise ve formě oleje (2,02 g).

MS (EI) 218/220 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7,55-7,45(3H, m); 7,45-7,4(1H, m);  
7,35-7,25(3H, m); 6,97(1H, d); 3,85(3H, s)

b) 3'-chlorobifenyl-4-ol

Směs 3'-chloro-4-metoxybifenylu (2,00 g), kyseliny octové (25 ml) a koncentrované kyseliny bromovodíkové (25 ml) byla zahřívána v refluxu po dobu 6 hodin. Po ochlazení byla reakce přidána do vody (200 ml) a roztok byl extrahován éterem (300 ml). Éterický roztok byl proprán nasyceným vodným roztokem hydrouhličitanu sodného (2 x 150 ml), sušen na bezvodém síranu hořečnatém, filtrován a koncentrován při sníženém tlaku. Reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s dichlormetanem : hexanem (1:1) a pak dichlormetanem, čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise ve formě bílé pevné látky (1,44 g).

bod tání 98-101 °C

MS (EI) 204/206 (M)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7,52(1H, d); 7,45(2H, d); 7,33(1H, t);  
7,28(2H, dd); 6,90(2H, dd); 4,83(1H, s)

c)(±)-1-(3'-chlorobifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol

Připraven podle metody popsané v Příkladu 24b) z (±)-α-(chloromethyl)-3-pyridinpropanolu (1,0 g), 3'chlorobifenylu-4-olu (1,4 g), etanolu (30 ml) a vodného hydroxidu sodného (1,5 M, 5 ml), čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise po čištění ve formě bílé pevné látky (0,34 g).

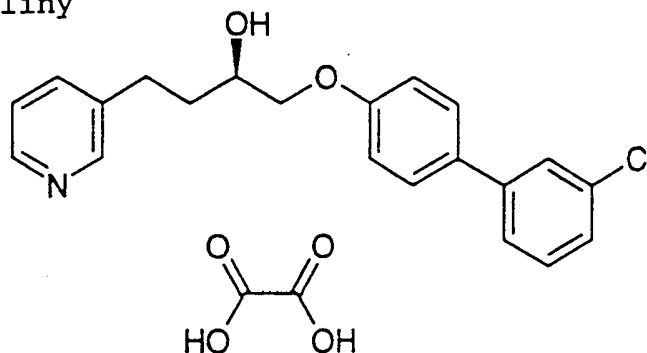
bod tání 62-64°C

MS (APCI) 254/256 (M)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,52(1H, d); 8,46(1H, dd); 7,6-7,2(8H, m); 6,96(2H, dd); 4,1-4,0(2H, m); 3,95-3,85(1H, m); 3,0-3,85(1H, m); 3,85-3,75(1H, m); 2,46(1H, d); 2,0-1,9(2H, m).

Příklad 34

sůl (2R)-1-(3'-chlorbifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol  
šťavelové kyseliny



a) (2R,3E/Z)-4-3-pyridyl)-1,2-O-izopropylidenebut-3-en-1,2-diol

Připraven podle metody popsané v Příkladu 26a) z 3-pyridylmethyltrifenylfosfonium chloridu hydrochloridu (53,9 g), 2,3-O-(R)-isopropyliden-D-glyceraldehydu (15,2 g) [ex Oxford Asymmetry] a *n*-butyllithia (2,5 M v hexanu, 100,8 ml) v tetrahydrofuranu (550 ml), čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise (21,2 g).

MS (EI) 205 (M)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) hlavní Z-diastereomer 8,53(2H, d); 7,29(1H, dd); 6,67(1H, d); 5,85(1H, dd); 4,83(1H, q); 4,16(1H, t); 3,71(1H, t); 1,49(3H, s); 1,39(3H, s).

b) (2R)-4-(3-pyridyl)-1,2-O-izopropylidenebutan-1,2-diol

Připraven podle metody popsané v Příkladu 26b) z (2R,3E/Z)-4-3-pyridyl)-1,2-O-izopropylidenebut-3-en-1,2-diolu (21,2 g) a paládia na uhlíku (10%, 0,5 g) v ethylacetátu (200 ml), čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise ve formě oleje (20,5 g).

MS (APCI) 208 (M+H)<sup>+</sup>

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 8,48-8,45(2H, m); 7,52(1H, dt); 7,23(1H, dd); 4,10(1H, kvintet); 4,04(1H, t); 3,55(1H, t); 2,84-2,64(2H, m); 1,94-1,80(2H, m); 1,44(3H, s); 1,36(3H, s).

c) (2R)-4-(3-pyridyl)-1,2-butandiol

Připraven podle metody popsané v Příkladu 26c)  
z (2R,3E/Z)-4-3-pyridyl)-1,2-O-izopropylidenebut-3-en-1,2-diolu (20,5 g) ve 2 M kyselině chlorovodíkové (100 ml), čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise ve formě oleje (16,4 g).

MS (APCI) 168 (M+H)<sup>+</sup>

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 8,44-8,40(2H, m); 7,54(1H, d); 7,22(1H, dd); 3,73-3,67(1H, m); 3,65(1H, dd); 3,48(1H, dd); 2,90-2,70(2H, br); 2,87-2,68(2H, m); 1,84-1,67(2H, m).

d) (2R)-2-(tert-butyldimethylsilyloxy)-4-(3-pyridyl)-1-butyl para-toluensulfonát

Připraven podle metody popsané v Příkladu 26d)  
z (2R)-4-(3-pyridyl)-1,2-butandiolu (5 g) a para-toluensulfonylchloridu (8,60 g) v pyridinu (30 ml) a dichlormetanu (30 ml). Výsledný adukt byl upraven imidazolem (3,4 g) a tert-butyldimethylsilylchloridem (5,25 g) v dimethylformamidu (20 ml), čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise ve formě oleje (8,7 g).

MS (APCI) 436 (M+H)<sup>+</sup>

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 8,40(1H, d); 8,35(1H, s); 7,73(2H, d); 7,40(1H, d); 7,29(2H, d); 7,16(1H, dd); 3,90-3,83(1H, m); 3,86(2H, s); 2,64-2,48(2H, m); 2,40(3H, s); 1,82-1,65(2H, m); 0,82(9H, s); 0,01(3H, s); -0,19(3H, s).

e) sůl (2R)-1-(3'-chlorbifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol šťavelové kyseliny

Připraven podle metody popsané v Příkladu 26e)  
z (2R)-tert-butyldimethylsilyloxy)-4-(3-pyridyl)-1-butyl para-toluensulfonátu (2,175 g), hydridu sodného (60% , 0,24 g) a 3'chlorobifenyl-4-olu (1,22 g) v v dimethylformamidu (20 ml). Adukt byl rozpuštěn v acetonitrilu (20 ml) a byla přidána ky-

selina fluorovodíková (40%, 5 ml). Surový produkt byl čištěn chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém, eluován ethylacetátem. Sloučenina uvedená v nadpise ve formě pevné látky vznikla působením přebytku éterické kyseliny šťavelové následovaným rekrystalizací šťavelanu z acetonitrilu. (0,92 g)

bod tání 136-139°C

MS (APCI) 354/356 (M- kyselina šťavelová + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,48(1H, d); 8,43(1H, d);

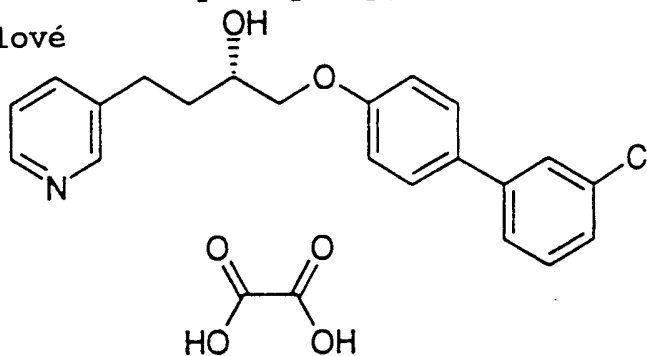
7,71-7,57(6H); 7,45(1H, t); 7,43-7,33(1H, m); 7,04(2H, d);

3,93(2H, d); 3,82-3,77(1H, m); 2,82-2,78(1H, m);

2,75-2,69(1H, m); 1,87-1,84(1H, m); 1,76-1,71(1H, m).

### Příklad 35

sůl (2S)-1-(3'-chlorbifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol kyseliny šťavelové



Připravena podle metody popsané v Příkladu 26e)

z (2R)-*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-(3-pyridyl)-1-butyl *para*-toluensulfonátu (0,435 g, Příklad 26d)), hydridu sodného (60% , 0,048 g) a 4-(3-chlorobifenyl)fenolu (0,204 g) v v dimethylformamidu (5 ml). Adukt byl rozpuštěn v acetonitrilu (10 ml) a byla přidána kyselina fluorovodíková (40%, 2 ml). Surový produkt byl čištěn chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s ethylacetátem. Sloučenina uvedená v nadpise ve formě pevné látky vznikla působením přebytku éterické kyseliny šťavelové následovaným rekrystalizací šťavelanu z *propan*-2-ol/éteru. (0,22 g)

bod tání 135-138°C

MS (APCI) 354/356 (M- kyselina šťavelová + H)<sup>+</sup>

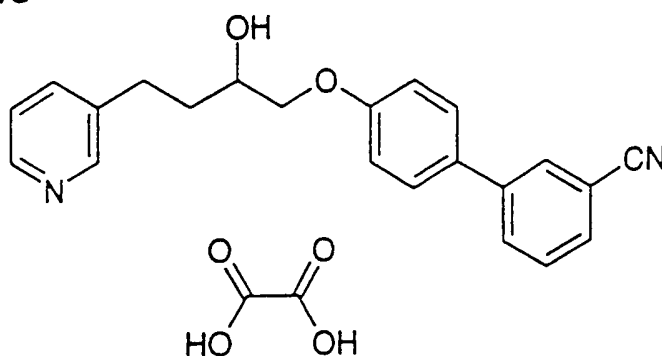
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,48(1H, d); 8,43(1H, d);

7,71-7,57(6H); 7,45(1H, t); 7,43-7,33(1H, m); 7,04(2H, d);

3,93(2H, d); 3,82-3,77(1H, m); 2,82-2,78(1H, m);  
2,75-2,69(1H, m); 1,87-1,84(1H, m); 1,76-1,71(1H, m).

### Příklad 36

sůl (±)-1-(3'-kyanobifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol  
kyseliny šťavelové



#### a) 3'-kyano-4-metoxybifenyl

Připraven podle metody popsané v Příkladu 33a) z toluenu (75 ml), vodného uhličitanu sodného (2M, 38 ml), kyseliny 4-metoxybenzenborité (5,41 g), etanolu (16 ml), 3-bromobenzo-nitrilu (6,41 g) a tetrakis(trifenylfosfin)paládia(0) (0,91) zahřátím na 120°C po dobu 4 hodin. Po zpracování bylo reziduum čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s acetátem : hexanem 1:9, čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise ve formě oleje (7,16 g).

GCMS (EI) 209 (M)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7,82(1H, s); 7,76(1H, dt); 7,57(1H, dt);  
7,55-7,45(1H, m); 7,50(2H, d); 7,00(2H, dt); 3,87(3H, s).

#### b) 3'-kyanobifenyl-4-ol

Roztok boridu bromitého (1,0 M v dichlormetanu, 38 ml) byl přidán do roztoku 3'-kyano-4-metoxybifenylu (4,0 g) v dichlormetanu (150 ml) při -78°C. Poté, co bylo přidávání ukončeno, byl roztok ponechán, aby se zahřál na pokojovou teplotu a byl míchán po dobu 18 hodin. Roztok byl ochlazen na 0°C a pak byl přidán led (100 g). Organická vrstva byla oddělena a vodní fáze byla extrahována ethylacetátem (3 x 100 ml). Sloučené extrakty byly sušeny na bezvodém síranu hořečnatém, filtrovány a koncentrovány při sníženém tlaku, čímž vznikla

sloučenina uvedená v nadpise ve formě krémove pevné látky  
(3,18 g).

bod tání 169-170°C

GCMS (EI) 195 (M)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7,81(1H, s); 7,76(1H, dt); 7,62-7,42(4H, m); 6,94(2H, dt); 5,13(1H, bs).

c)(±)-1-(3'-kyanobifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol

Roztok 3'kyanobifenyl-4-olu (2,32 g) v etanolu (40 ml) v pokojové teplotě byl upraven hydroxidem sodným (0,476 g) ve vodě (10 ml) a pak byl míchán při pokojové teplotě po dobu 30 minut. K tomu byl přidán roztok (±)-α-(chloromethyl)-3-pyridinpropanolu (2,0 g) v etanolu (40 ml) a výsledná směs zahřáta v refluxu po dobu 3 hodin. Reakční směs byla ochlazena a pak koncentrována při sníženém tlaku. Reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s ethylacetátem, čímž vznikl bezbarvý olej (0,90 g). Sloučenina uvedená v nadpise ve formě bílé pevné látky vznikla konverzí na štavelan působením přebytku éterické kyseliny štavelové. (0,40 g)

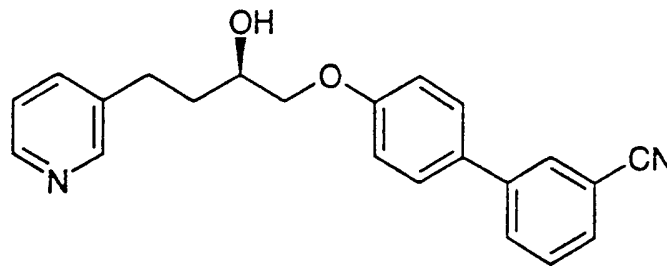
bod tání 165-166°C

MS (APCI) 345 (M- kyselina štavelová + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,50(1H, d); 8,45-8,40(1H, m); 8,1(1H, s); 8,00-7,95(1H, m); 7,80-7,60(5H, m); 7,40-7,35(1H, m); 7,05(2H, d); 3,9-3,90(2H, d); 3,80-3,75(1H, m); 2,8-2,65(2H, 1,90-1,60(2H, m).

### Příklad 37

(2R)-1-(3'-kyanobifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol



a) (2S)-2-hydroxy-4-(3-pyridyl)-1-butylpara-toluensulfonát

Do roztoku (2S)-4-(3-pyridyl)-1,2-butandiolu (1,67 g, Příklad 26c)) v pyridinu (20 ml) a dichlormetanu (10 ml) byl přidán para-toluensulfonylchlorid (2,88 g). Výsledná směs byla koncentrována a reziduum bylo rozděleno mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrouhličitanu sodného. Směs byla extrahována ethylacetátem a sloučené organické extrakty byly sušeny na bezvodém síranu hořečnatém, filtrovány a koncentrovány při sníženém tlaku. Reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s ethylacetátem, čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise ve formě oleje (1,52 g).

MS (APCI) 322 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,45(1H, d); 8,43(1H, d); 7,77(2H, d); 7,48(1H, dt); 7,35(2H, d); 7,24-7,19(1H, m); 4,02(1H, dd); 3,95(1H, dd); 3,8-3,80(1H, m); 3,00(1H, br); 2,80-2,68(2H, m); 2,45(3H, s); 1,78-1,68(2H, m).

b) (2R)-2-benzoyoxy-4-(3-pyridyl)-1-butylpara-toluensulfonát

Do roztoku (2S)-2-hydroxy-4-(3-pyridyl)-1-butylpara-toluensulfonátu (1,4 g), trifenyfosfinu (1,31 g) a kyseliny benzoové (0,61 g) v tetrahydrofuranu (30 ml) byl přidán diethylazodikarboxylát (0,61 ml) při 0°C a výsledný roztok byl míchán po dobu 1 hodiny. Směs byla koncentrována při sníženém tlaku a získané reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s diethyléterem, čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise ve formě bílé krystalické látky (1,2 g).

bod tání 77-78°

MS (APCI) 426 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,44(1H, d); 8,41(1H, d); 7,93(2H, d); 7,73(2H, d); 7,57(1H, t); 7,49-7,42(3H, m); 7,23-7,18(3H, m); 5,25-5,21(1H, m); 4,29-4,18(2H, m); 2,73-2,66(2H, m); 2,36(3H, s); 2,20-2,00(2H, m).

c) (2R)-4-(3-pyridyl)-2-benzoyloxy-1-(3'-kyanobifenyl-4-yloxy) butan

Pevný 3'-kyanobifenyl-4-ol (0,20 g, Příklad 36b)) byl přidán do suspenze hydridu sodného (60%, 0,049 g) v dimethylformamidu (5 ml) a výsledný roztok byl míchán po dobu 30 minut. Pak byl přidán pevný (2R)-2-benzolyoxy-4-(3-pyridyl)-1-butylpara-toluensulfonát (0,43 g) a směs byla míchána při 60°C po dobu 2 hodin. Směs byla ochlazená, nalita do vody (50 ml) a extrahována ethylacetátem. Sloučené organické extrakty byly sušeny na bezvodém síranu hořečnatém, filtrovány a koncentrovány při sníženém tlaku. Získané reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s diethyléterem, čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise ve formě oleje (0,34 g).

MS (APCI) 449 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,50(1H, d); 8,45(1H, d); 8,07-8,02(3H, m); 7,80(1H, t); 7,76(1H, dt); 7,60-7,43(7H, m); 7,26-7,19(1H, m); 7,01(2H, d); 5,53-5,48(1H, m); 4,25-4,18(2H, m); 2,84-2,78(2H, m); 2,29-2,24(2H, m); 2,20-2,00(2H, m).

d) (2R)-1-(3'-kyanobifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol

Uhličitan draselný (0,21 g) byl přidán do roztoku (2R)-4-(3-pyridyl)-2-benzoyloxy-1-(3'-kyanobifenyl-4-yloxy) butanu (0,34 g) v metanolu (15 ml) a vody (5 ml) a reakce byla míchána po dobu 2 hodin. Směs pak byla nalita do nasyceného vodného roztoku hydrouhličitanu sodného a směs byla extrahována ethylacetátem. Sloučené organické extrakty byly sušeny na bezvodém síranu hořečnatém, filtrovány a koncentrovány při sníženém tlaku. Získané reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém, eluováno ethylacetátem, čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise ve formě oleje (0,21 g).

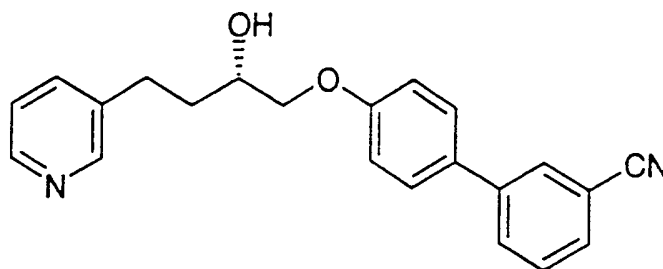
MS (APCI) 345 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,52(1H, d); 8,47(1H, dd); 7,82(1H, dd);

7,76(1H, dt); 7,61-7,50(5H, m); 7,26-7,22(1H, m); 7,01(2H, d); 4,05-3,92(3H, m); 2,94-2,80(2H, m); 2,39(2H, m); 1,98-1,87(2H, m).

### Příklad 38

(2*S*)-1-(3'-kyanobifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol



Připraven podle metody popsané v Příkladu 26e) z (2*S*)-*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-(3-pyridyl)-1-butyl *para*-toluensulfonátu (0,46 g, Příklad 26d)), hydridu sodného (60% , 0,056 g) a 4-(3-kyanofenyl)fenolu (0,273 g) v v dimethylformamidu (5 ml). Adukt byl rozpuštěn v tetrahydrofuranu (10 ml) a byl přidán tetrabutylamoniumfluorid (0,522). Reakce byla míchána při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny a pak byla nalita do solného roztoku a extrahována ethylacetátem. Sloučené organické extrakty byly sušeny na bezvodém síranu hořečnatém, filtrovány a koncentrovány při sníženém tlaku. Získané reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s ethylacetátem, čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise ve formě pevné látky (0,22 g).

bod tání 74-75°C

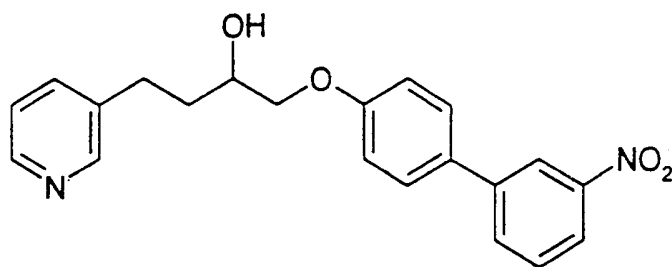
MS (APCI) 345 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,52(1H, d); 8,47(1H, dd); 7,82(1H, dd); 7,76(1H, dt); 7,61-7,50(5H, m); 7,26-7,22(1H, m); 7,01(2H, d); 4,0-3,92(3H, m); 2,94-2,80(2H, m); 2,68(1H, bs); 1,98-1,87(2H, m).

### Příklad 39

(±)-1-(3'-nitrobifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol

07.07.98



## a) 4-metoxy-3'-nitrobifenyl

Směs toluenu (40 ml), vodného uhličitanu sodného (2M, 18 ml), kyseliny 4-metoxybenzenborité (2,79 g), etanolu (8 ml), 1-bromo-3-nitrobenzenu (3,50 ml) a tetrakis(trifenylfosfin)paládia(0) (0,50 g) byla zahřáta na 120°C po dobu 6 hodin. Po ochlazení byla reakční směs rozdělena do vody a éteru. Sloučené organické extrakty byly sušeny na bezvodém síranu hořečnatém, roztok filtrován a koncentrován při sníženém tlaku. Reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s hexanem : toluenem (1:1), čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise ve formě žluté pevné látky (3,62 g).

bod tání 81-83°C

MS (EI) 229 (M)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,41(1H, s); 8,14(1H, dd); 7,86(1H, d); 7,6-7,55(3H, m); 7,02(2H, d); 3,88(3H, s).

## b) 3'-nitrobifenyl-4-ol

Pevný 4-metoxy-3'-nitrobifenyl (1,63 g) byl rozpuštěn v kyselině octové (25 ml) a pak byla přidána koncentrovaná kyselina bromovodíková (48%, 25 ml) (OPATRŇE). Směs byla zahřáta v refluxu po dobu 2 hodin a pak byla ochlazená. Reakční směs byla rozdělena mezi éter a vodu. Organická vrstva byla sušena na bezvodém síranu hořečnatém, roztok filtrován a koncentrován při sníženém tlaku. Reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém, eluováno hexanem : éterem (9:1), čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise ve formě žlutého oleje (1,44 g).

MS (EI) 215 (M)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,40(1H, s); 8,15(1H, dd); 7,86(1H, d); 7,65-7,5(3H, m); 6,95(2H, d); 5,12(3H, s).

c) ( $\pm$ )-1-(3'-nitrobifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol  
 Roztok ( $\pm$ )- $\alpha$ -(chloromethyl)-3-pyridinpropanolu (0,80 g)  
 v etanolu (10 ml) byl přidán do refluxního roztoku 3'-nitrobifenyl-4-olu v etanolu (20 ml) a vodného hydroxidu sodného (1,4 M, 5 ml) po dobu více než 30 minut. Roztok byl zahříván v refluxu po další hodinu a pak byl ochlazen na pokojovou teplotu. Reakční směs byla koncentrována při sníženém tlaku a reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s chloroformem : etanolem (49:1 až 24:1), čímž vznikla žlutá pevná látka po tření s éterem (0,332 g).

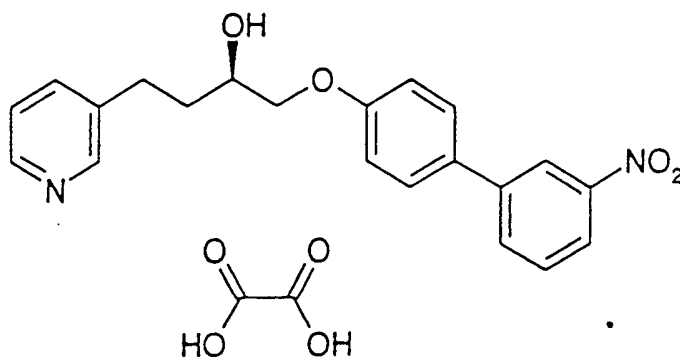
bod tání 112-114°C

MS (FAB) 365 (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,47(1H, s); 8,45-8,35(2H, m); 8,17-8,10(2H, m); 7,74-7,65(4H, m); 7,32(1H, dd); 7,08(2H, d); 5,11(1H, d); 3,96(2H, d); 3,85-3,75(1H, m); 2,82-2,75(1H, m); 2,75-2,65(1H, m); 1,90-1,80(1H, m); 1,80-1,70(1H, m).

#### Příklad 40

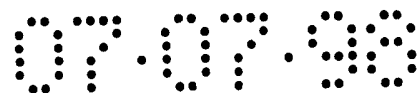
Sůl kyseliny (2R)-1-(3'-nitrobifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanolšťavelové



(a) (2R)-1-(4-bromofenoxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol

Připraven podle metody popsané v příkladu 26e)

z (2R)-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-(3-pyridyl)-1-butyl *para*-toluensulfonátu (4,35 g), hydridu sodného (60%, 0,48g) a 4-bromfenolu (2,08 g) v dimethylformamidu (30 ml). Adukt byl rozpuštěn v acetonitrilu (20 ml) a byla přidána kyselina fluorovodíková (40%, 5ml, POZOR). Reakce byla vypracována jako



v příkladu 34e) a získané reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí acetonem:hexanem (1:1), čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise ve formě pevné látky (2,65 g).

bod tání 65-66°C

MS (APCI) 323 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,53(1H, d); 8,4(1H, d); 7,58(1H, dt); 7,38(2H, d); 7,24(1H, dd); 6,80(2H, d); 4,2-3,94(1H, m); 3,92(1H, dd); 3,82(1H, dd); 2,9-2,84(1H, m); 2,82-2,72(1H, m); 2,46(1H, br); 1,96-1,80(2H, m).

(b) Sůl kyseliny (2R)-1-(3'-nitrobifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanolšťavelové

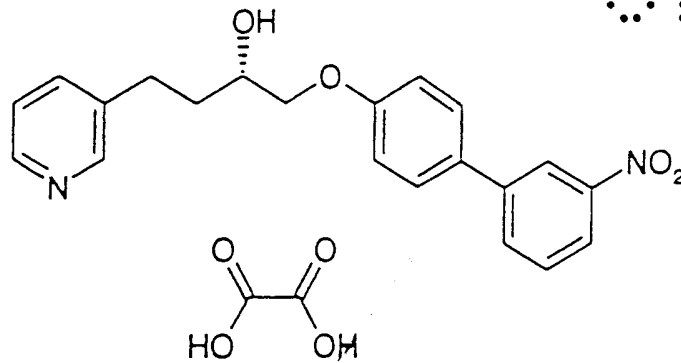
Připravena podle metody popsané v příkladu 33a) z toluenu (5 ml), vodného uhličitanu sodného (2M, 1 ml), (2R)-1-(4-bromofenoxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanolu (0,31 g), ethanolu (1 ml), kyseliny 3-nitrobenzenborité (0,24 g) a tetrakis(trifenylofosfin)paládia(0) (30 mg) ohříváním při 110°C po dobu 4 hodin. Reziduum získané po zpracování bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí ethylacetátem, čímž vznikl (2R)-1-(3'-nitrobifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol jako žlutý olej (0,210 g). Konverze na oxalátovou sůl po působení přesycenou etherickou kyselinou šťavelovou dala vzniknout sloučenině uvedené v nadpise ve formě hygroskopické pryskyřice (0,150 g).

MS (APCI) 365 ((M - kyselina šťavelová)+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,50(1H, d); 8,48-8,4(1H, m); 8,40-8,35(1H, m); 8,15-8,05(2H, m); 7,75-7,70(4H, m); 7,4-7,35(1H, m); 7,1-7,05(2H, d); 3,95(2H, d); 3,80-3,75(1H, m); 2,80-2,70(2H, m); 1,90-1,70(2H, m).

#### Příklad 41

Sůl kyseliny (2S)-1-(3'-nitrobifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanolšťavelové



(a) (2S)-1-(4-bromofenoxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol

Připraven podle metody popsané v příkladu 26e)

z (2S)-2-(*terc*-butyldimethylsilyloxy)-4-(3-pyridyl)-1-butyl *para*-toluensulfonátu (4,35 g), hydrydu sodíku (60%, 0,48g) a 4-bromfenolu (2,08 g) v dimethylformamidu (30 ml). Adukt byl rozpuštěn v acetonitrilu (20 ml) a byla přidána kyselina fluorovodíková (40%, 5ml, POZOR). Reakce byla vypracována jako v příkladu 34e) a získané reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí ethylacetátem, čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise ve formě bezbarvé pevné látky (1,08 g).

bod tání 63-65°C

MS (APCI) 322/324 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,53(1H, d); 8,4(1H, d); 7,58(1H, dt); 7,38(2H, d); 7,24(1H, dd); 6,80(2H, d); 4,2-3,94(1H, m); 3,92(1H, dd); 3,82(1H, dd); 2,9-2,84(1H, m); 2,82-2,72(1H, m); 2,46(1H, br); 1,96-1,80(2H, m).

(b) Sůl kyseliny (2S)-4-(3-pyridyl)-1-[4-(3-nitrofenyl)fenoxy]-2-butanolšťavelové

Připravena podle metody popsané v příkladu 33a)

z (2S)-1-(4-bromofenoxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanolu (0,25 g), kyseliny 3-nitrobenzenborité (0,24 g), dekahydrátu uhličitanu sodného (0,444 g) a tetrakis(trifenyfosfin)paládia(0) (0,022 g) v ethanolu (1 ml), vodě (1 ml) a toluenu (5 ml). Konverzí na oxalátovou sůl po působení přesycenou etherickou kyselinou šťavelovou vznikla sloučenina uvedená v nadpise ve formě hygroskopického skla (0,21 g).

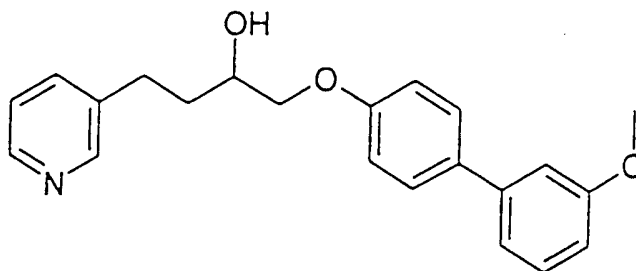
MS (APCI) 365 ((M - kyselina šťavelová)+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,50(1H, d); 8,48-8,4(1H, m);

8,40-8,35(1H, m); 8,15-8,05(2H, m); 7,75-7,70(4H, m); 7,4-7,35  
(1H, m); 7,1-7,05(2H, d); 3,95(2H, d); 3,80-3,75(1H, m);  
2,80-2,70(2H, m); 1,90-1,70(2H, m).

#### Příklad 42

(±)-1-(3'-methoxybifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol



##### a) 4- bromfenyl *terc*-butyléter

Plynný izobutylen byl veden roztokem 4-bromfenolu (27 g) v dichlormethanu (200 ml) obsahujícího koncentrovanou kyselinu síťovou (0,25 ml). Když se již plyn nerozpouštěl, směs byla přes noc promíchávána. Byl přidán roztok nasyceného vodného hydrouhličitanu sodného (100 ml) a vrstvy byly separovány. Organický roztok byl vysušen na bezvodém síranu hořečnatém, filtrován a koncentrován při sníženém tlaku. Reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí hexanem:éterem 19:1, čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise ve formě oleje (23 g).

MS (EI) 228/230 (M)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7,36(2H, dt); 6,86(2H, dt); 1,33(9H, s).

##### b) kyselina 4-*terc*-butoxybenzenboritá

Roztok *terc*-butyllithia (1,7 M v pentanu, 12 ml, PO-ZOR-PYROFORICKÉ) byl po kapkách přidán do promíchávaného roztoku 4-bromofenyl*terc*-butyléteru (2,33 g) v tetrahydrofuranu (20 ml) při -70°C. Po dalších 5 minutách byl výsledný roztok aniontů po kapkách přidán do roztoku triizopropylborátu (6 ml) v tetrahydrofuranu (10 ml) při -70°C. Po dokončení adice byla reakční směs ponechána, aby se ohřála na pokojovou teplotu. Po 20 minutách byl přidán roztok nasyceného vodného

chloridu amonného (25 ml) a éteru (25 ml). Vrstvy byly separovány a vodní fáze byla vymyta éterem (50 ml). Sloučené organické extrakty byly vyprány zředěnou kyselinou chlorovodíkovou (5%, 25 ml) a pak byly sušeny na bezvodém síranu hořečnatém. Roztok byl filtrován a koncentrován za sníženého tlaku, čímž vznikla bílá pevná látka. Ta byla čištěna chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí éterem a pak methanolem, čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise ve formě bílé pevné látky (0,69 g).

bod tání 204-208°C

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 8,14(2H, d); 7,10(2H, d); 1,43(9H, s).

c) 3'-methoxybifenyl-4-ol

Roztok 4-*terc*-butoxybenzenborité kyseliny (0,50 g), 3-bromoanizolu (0,44 g) a tetrakis(trifenylfosfin)paládia(0) (0,09 g) v toluenu (5 ml), ethanolu (1,2 ml) a vodného uhličitanu sodného (2M, 2,4 ml) byl ohříván při 100°C po dobu 19 hodin. Po ochlazení byla reakční směs přidána k solnému roztoku (50 ml) a ethalacetátu (50 ml). Organická vrstva byla separována a vysušena na bezvodém síranu hořečnatém. Roztok pak byl filtrován a koncentrován za sníženého tlaku. Reziduum bylo purifikováno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s hexanem:toluenem 9:1, čímž vznikl 4-*terc*-butoxy-3'-methoxybifenyl (0,61 g). (MS (EI) 256 (M)<sup>+</sup>). Kyselina trifluoroctová (5 ml) byla přidána do roztoku 4-*terc*-butoxy-3'-methoxybifenylu (0,60 g) v dichlormethanu (20 ml) a výsledný roztok byl po dobu 1 hodiny míchán. Roztok pak byl koncentrován za sníženého tlaku. Reziduum bylo rozděleno mezi roztok nasyceného vodného hydrouhličitanu sodného (25 ml) a éteru (3 x 25 ml). Sloučené extrakty byly vysušeny na bezvodém síranu hořečnatém, filtrovány a koncentrovány za sníženého tlaku. Reziduum bylo čištěna chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s dichlormethanem, čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise ve formě pevné látky (0,25 g).

bod tání 93-95°C

MS (EI) 200 (M)<sup>+</sup>

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 7,47(2H, dt); 7,33(1H, t); 7,12(1H, d); 7,07(1H, t); 6,92-6,83(3H, m); 4,97(1H, bs); 3,86(3H, s).

d) ( $\pm$ )-1-(3'-methoxybifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol

Připraven podle metody popsané v příkladu 24b) z ( $\pm$ )- $\alpha$ -(chlormethyl)-3-pyridinpropanolu (1,90 g), 3'-methoxybifenyl-4-olu (2,05 g), ethanolu (40 ml) a vodného hydroxidu sodného (2,1 M, 5 ml). Po dokončení reakce byl koncentrován za sníženého tlaku a reziduum bylo rozděleno mezi ethylacetát a vodu. Sloučené organické extrakty byly vysušeny na dehydrovaném síranu hořečnatém, filtrovány a koncentrovány za sníženého tlaku. Reziduum bylo dvakrát čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s dichlormethanem:ethylacetátem ve formě oleje (1,35 g). Po rozetřím s etherem:hexanem byla získána bílá pevná látka.

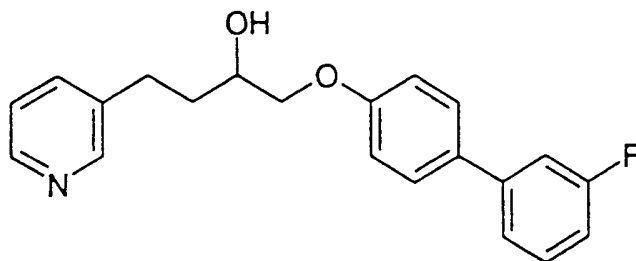
bod tání: 62-64°C

MS (APCI) 350 (M+H)<sup>+</sup>

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) 8,46(1H, d); 8,40(1H, dd); 7,66(1H, d); 7,59(2H, d); 7,32(2H, q); 7,17(1H, d); 7,13(1H, d); 7,00(2H, d); 6,87(1H, dd); 5,09(1H, d); 3,92(2H, d); 3,85-3,75(1H, m); 3,81(3H, s); 2,85-2,75(1H, m); 2,75-2,6(1H, m); 1,95-1,8(1H, m); 1,8-1,65(1H, m).

#### Příklad 43

( $\pm$ )-1-(3'-fluorbifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol



a) ( $\pm$ )-1-(4-bromfenoxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol

Připraven podle metody popsané v příkladu 24b)

z ( $\pm$ )- $\alpha$ -(chlormethyl)-3-pyridinpropanolu (2,41 g), 4-bromfeno-  
lu (4,68 g), ethanolu (80 ml) a vodného hydroxidu sodného (1,3

M, 20 ml), čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise ve formě oleje (2,25 g).

MS (EI) 322/4 (M)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,50(1H, d); 8,45(1H, dd); 7,56(1H, d); 7,38(2H, d); 7,24(1H, dd); 6,77(2H, d); 4,05-3,9(2H, m); 3,9-3,8(1H, m); 3,0-2,85(1H, m); 2,85-2,7(1H, m); 2,0-1,82(2H, m).

b) (±)-1-(4-bromfenoxy)-4-(3-pyridyl)-2-(terc-butyldimethylsilyloxy)butan

Imidazol (0,73 g) a dimethylaminopyridin (10 mg) byly přidány do roztoku (±)-1-(4-bromfenoxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanolu (2,20 g) v dimethylformamidu (15 ml). Když byla směs homogenní, byl přidán pevný terc-butyldimethylsilylchlorid a roztok byl promícháván po dobu 26 hodin. Byl přidán nasycený vodný roztok chloridu sodného (200 ml) a směs byla extrahována éterem (3 x 100 ml). Sloučené organické extrakty byly vysušeny na bezvodém síranu hořečnatém, filtrovány a koncentrovány za sníženého tlaku, čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise ve formě oleje (2,75 g).

MS (EI) 380 (M - Bu<sup>t</sup> + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,35(1H, s); 8,32(1H, d); 7,38(1H, d); 7,22(2H, d); 7,08(1H, dd); 6,65(2H, d); 4,0-3,95(1H, m); 3,76-3,65(2H, m); 2,72-2,62(1H, m); 2,60-2,50(1H, m); 1,85-1,65(2H, m); 0,80(9H, s); 0,00(3H, s), -0.03(3H, s).

c) (±)-1-(3'-fluorobifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-(terc-butyldimethylsilyloxy)butan

Připravený podle metody popsané v příkladu 33a) z toluenu (5 ml), vodného uhličitanu sodného (2M, 2,2 ml), (±)-3-(4-(4-bromfenoxy)-3-(terc-butyldimethylsilyloxy)butyl)pyridinu (0,79 g), ethanolu (1,3 ml), kyseliny 3-fluorbenzenborité (0,25 g) a tetrakis(trifenylfosfin)paládia(0) (72 mg) ohříváním při 120°C po dobu 6 hodin. Reziduum získané po vypracování bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém, čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise

ve formě oleje (0,49 g).

MS (FAB) 452 (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,4-8,25(2H, m); 7,45-7,3(3H, m);  
7,3-7,15(1H, m); 7,15-7,0(3H, m); 6,9-6,75(3H, m);  
4,05-3,95(1H, m); 3,9-3,7(2H, m); 2,75-2,5(2H, m); 1,9-1,7(2H,  
m); 0,81(9H, s); 0,02(3H, s), 0.00(3H, s).

d) (±)-1-(3'-fluorbifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol

Kyselina fluorovodíková (40%, 4 ml) byla přidána k roztoku (±)-3-(4-(3'-fluorbifenyl-4-yloxy)-3-(terc-butyldimethylsilyloxy)butyl)pyridinu v acetonitrilu (30 ml) a směs byla 2 dny míchána. Roztok byl neutralizován opatrným přidáním do nasyceného vodného roztoku bikarbonátu sodného (200 ml). Směs byla extrahována ethylacetátem, organický extrakt byl vysušen na bezvodém síranu hořečnatém, filtrován a koncentrován za sníženého tlaku. Reziduum bylo čištěno dvakrát chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s dichlormethanem, pak ethylacetátem, čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise ve formě prášku (0,33 g).

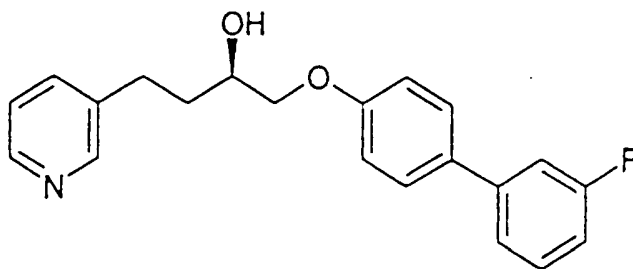
bod tání 96-98°C

MS (FAB) 338 (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,47(1H, s); 8,40(1H, d); 7,7-7,6(3H, m); 7,5-7,4(3H, m); 7,35-7,3(1H, m); 7,16-7,10(1H, m); 7,02(2H, d); 5,09(1H, m); 3,93(2H, d); 3,82-3,77(1H, m); 2,84-2,75(1H, m); 2,75-2,66(1H, m); 1,9-1,8(1H, m), 1,8-1,7(1H, m).

#### Příklad 44

(2R)-1-(3'-fluorbifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol



Připraven podle metody popsané v příkladu 33a) z toluenu (5 ml), ethanolu (3 ml), vodného uhličitanu sodného (2M, 1 ml), (2R)-1-(4-bromfenoxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanolu (0,25 g), ethanolu (1 ml), kyseliny 3-fluorbenzenborité (0,16 g) a tetrakis(trifenylfosfin)paládia(0) (60 mg) s ohříváním na 110°C po dobu 4 hodin. Reziduum získané po zpracování bylo purifikováno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s ethylacetátem, čímž po titraci s diethyléterem:hexanem (1:1) vznikla sloučenina uvedená v nadpise ve formě pevné látky (0,13 g).

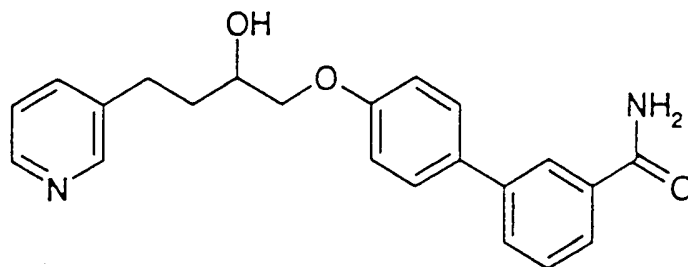
bod tání 61-62°C

MS (APCI) 338 (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,50(1H, s); 8,45(1H, d); 7,70-7,65(1H, m); 7,50-7,40(3H, m); 7,35-7,25(2H, m); 7,25-7,20(1H, m); 6,95-6,80(3H, m); 4,00-3,95(2H, m); 3,90-3,85(1H, m); 2,95-2,90(1H, m); 2,85-2,75(1H, m); 2,55(1H, s); 2,00-1,85(2H, m).

#### Příklad 45

(±)-4'-(2-hydroxy-4-(3-pyridyl)butoxy)bifenyl-3-karboxamid



a) (±)-4-[4-(3-pyridyl)-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)butoxy]benzenboritá kyselina

Roztok *tert*-butyllithia (1,7 M v pentanu, 4 ml, POZOR-PYROFORICKÉ) byl po kapkách přidán do promíchávaného roztoku (±)-1-(4-bromfenoxy)-4-(3-pyridyl)-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)butanu (1,50 g, příklad 43b) v tetrahydrofuranu (6 ml) při -70°C. Po dalších 5 minutách byl výsledný roztok aniontu po kapkách přidán do roztoku triizopropylborátu (1 ml) v tetrahydrofuranu (1 ml) při -70°C. Po dokončení adice byla reakční směs ponechána, aby se ohřála na pokojovou teplotu. Po

10 minutách byla přidána voda (25 ml) a ethylacetát (25 ml). Organická fáze byla oddělena, vysušena na bezvodém síranu hořečnatém, filtrována a koncentrována při sníženém tlaku, čímž vznikl olej. Ten byl částečně čištěn chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s dichlormethanem, pak ethylacetátem, pak methanolem, čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise ve formě oleje, který byl neprodleně použit.

b) ( $\pm$ )-4'-(2-hydroxy-4-(3-pyridyl)butoxy)bifenyl-3-karboxamid

Připraven podle metody popsané v příkladu 33a) z toluenu (3 ml), vodného uhličitanu sodného (2M, 1,4 ml), ethanolu (0,8 ml), 3-bromobenzamidu (0,5 g), (2R)-1-(4-bromfenoxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanolu (0,25 g), ethanolu (1 ml), kyseliny ( $\pm$ )-4-[4-(3-pyridyl)-2-(terc-butyldimethylsilyloxy)butoxy]benzenborité (1,0 g) a tetrakis(trifenyfosfin)paládia(0) (70 mg) s ohříváním na 120°C po dobu 3 hodin. Reziduum získané po zpracování bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s 5% ethanolom v dichlormethanu, čímž vznikla žlutá pryskyřice, která byla zbavena ochrany jako v příkladu 34e) pomocí kyseliny fluorovodíkové (40%, 5 ml, POZOR) v acetonitrilu (20 ml). Reziduum získané po zpracování bylo rozmělněno s diethyléterem, čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise ve formě bledě žluté pevné látky (0,224 g).

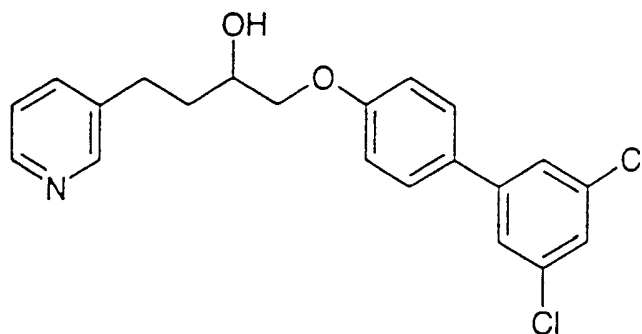
bod tání 110-113°C

MS (EI) 362 (M)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,47(1H, s); 8,40(1H, d); 8,11(2H, s); 7,83-7,73(2H, m); 7,70-7,62(3H, m); 7,50(1H, t); 7,42(1H, s); 7,32(1H, q); 7,05(2H, dd); 5,09(1H, d); 3,94(2H, d); 3,85-3,75(1H, m); 2,85-2,64(2H, m); 1,93-1,68(2H, m).

#### Příklad 46

( $\pm$ )-1-(3',5'-dichlorbifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol



Připraven podle metody popsané v příkladu 33a) z toluenu (3 ml), vodného uhličitanu sodného (2M, 1,4 ml), ( $\pm$ )-3-(4-(4-bromfenoxy)-3-(terc-butyldimethylsilyloxy)butyl)pyridinu (0,67 g), ethanolu (0,8 ml), kyseliny 3,5-dichlorobenzenborité (0,30 g) a tetrakis(trifenylfosfin)paládia(0) (73 mg) s ohříváním na 120°C po dobu 6 hodin. Reziduum získané po zpracování bylo zbaveno ochrany jako v příkladu 34e) pomocí kyseliny fluorovodíkové (40%, 4 ml) v acetonitrilu (30 ml). Reziduum získané po zpracování bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s dichlormethanem, pak éterem, pak ethylacetátem, čímž vznikl olej (0,47 g). Ten byl rekrystalizován z éteru, čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise ve formě pevné látky (0,21 g).

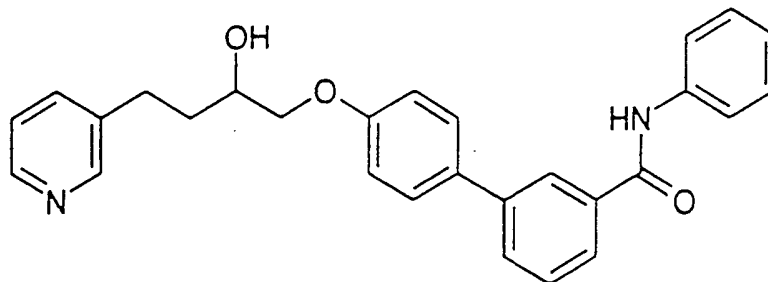
bod tání 101-102°C

MS (APCI) 388/390 (M)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,46(1H, s); 8,40(1H, d); 7,7-7,6(5H, m); 7,52(1H, s); 7,31(1H, dd); 7,03(2H, d); 5,09(1H, d); 3,94(2H, d); 3,85-3,75(1H, m); 2,85-2,64(2H, m); 2,75-2,65(1H, m); 1,9-1,8(1H, m); 1,8-1,7(1H, m).

#### Příklad 47

( $\pm$ )-N-fenyl-4'-(2-hydroxy-4-(3-pyridyl)butoxy)bifenyl-3-karboxamid



Připraven podle metody popsané v příkladu 33a) z toluenu (3 ml), vodného uhličitanu sodného (2M, 0,9 ml), ethanolu (1,0 ml), 3-bromo-N-fenylbenzamidů (0,48 g), ( $\pm$ )-4-[4-(3-pyridyl)-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)butoxy]benzenborité kyseliny (0,7 g) a tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) (50 mg) s ohříváním na 120°C po dobu 5 hodin. Reziduum získané po zpracování bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s ethylacetátem:hexanem (1:1), čímž vznikl bezbarvý olej, který byl desilylován působením fluoridu tetrabutylamonného (0,7 ml, 1 M v tetrahydrofuranu) v tetrahydrofuranu při 0°C. Po míchání při této teplotě po dobu 5 minut byl přidán nasycený slaný roztok (5 ml) a organická fáze byla separována. Vodní fáze byla extrahována ethylacetátem (20 ml). Sloučené organické fáze byly vymyty solným roztokem, vysušeny na bezvodém síranu hořečnatém, filtrovány a koncentrovány při sníženém tlaku. Reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s ethanolem:dichlormethanem (1:19), čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise jako bezbarvá pevná látka (0,09 g).

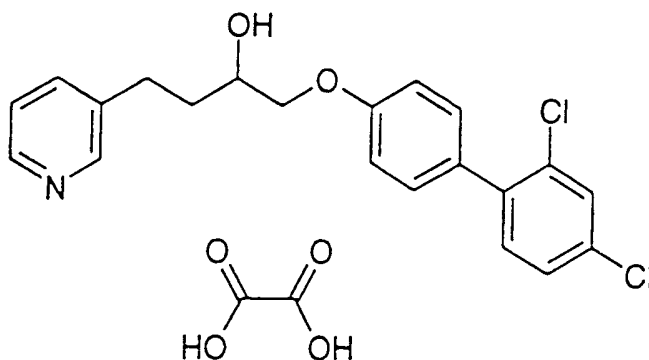
bod tání 90-93°C

MS (APCI) 439 (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 10,33(1H, s); 8,47(1H, s); 8,40(1H, d); 7,90-7,75(4H, m); 7,75-7,65(3H, m); 7,60(1H, t); 7,40-7,29(3H, m); 7,15-7,05(3H, m); 5,10(1H, d); 3,95(2H, d); 3,85-3,75(1H, m); 2,87-2,65(2H, m); 1,93-1,68(2H, m).

#### Příklad 48

Sůl ( $\pm$ )-1-(2',4'-dichlorbifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanolštavelové kyseliny



Připravena podle metody popsané v příkladu 33a) z toluenu (3 ml), vodného uhličitanu sodného (2M, 1,4 ml), ( $\pm$ )-1-(4-bromfenoxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanolu (0,51 g), ethanolu (0,8 ml), 2,4-dichlorobenzenborité kyseliny (0,32 g) a tetrakis(trifenylfosfin)paládia(0) (75 mg) s ohříváním na 120°C po dobu 4 hodin. Reziduum získané po zpracování bylo purifikováno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s dichlormethanem, pak éterem, pak ethylacetátem, čímž vznikl ( $\pm$ )-1-(2',4'-dichlorbifenylyloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol (0,48 g). Vzorek, který byl čištěn reverzní fází HPLC, byl konvertován na oxalátovou sůl působením rodičovské sloučeniny v éteru s nasyceným éterovým roztokem kyseliny šťavelové. Vysrážená sůl byla filtrována, čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise (0,23 g).

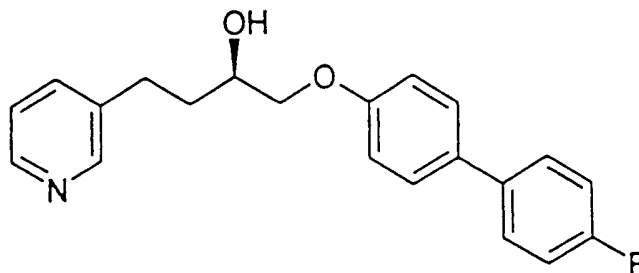
bod tání 118-120°C

MS (APCI) 388/390 ((M - kyselina šťavelová) + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,49(1H, s); 8,42(1H, d); 7,75-6,95(2H, m); 7,5-7,3(5H, m); 7,03(2H, d); 3,94(2H, d); 3,85-3,75(1H, m); 2,9-2,65(2H, m); 1,95-1,65(2H, m).

#### Příklad 49

(2R)-1-(4'-fluorbifenylyloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol



Připraven podle metody popsané v příkladu 33a) z toluenu (5 ml), vodného uhličitanu sodného (2M, 1 ml), (2R)-1-(4-bromfenoxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanolu (0,25 g), ethanolu (1 ml), 4-fluorobenzenborité kyseliny (0,119 g) a tetrakis(trifenylfosfin)paládia(0) (0,22 g) s ohříváním na 110°C po dobu 4 hodin. Reziduum získané po zpracování bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s ethylacetátem, čímž po rekrystalizaci z ethylacetátu:hexanu (1:1)

vznikla sloučenina uvedená v nadpise jako bílá pevná látka (0,18 g).

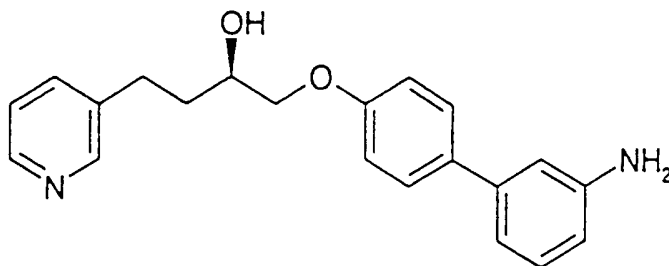
bod tání 124-125°C

MS (APCI) 338 (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,55(1H, d); 8,5-8,45(1H, dd); 7,6-7,55(1H, m); 7,50-7,45(4H, m); 7,25-7,20(1H, m); 7,15-7,10(2H, m); 7,0-6,95(2H, m); 4,05-4,0(2H, m); 3,95-3,85(1H, m); 2,95-2,80(2H, m); 2,45(1H, d); 1,95-1,85(2H, m).

#### Příklad 50

(2R)-1-(3'-aminobifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol



Vodný roztok uhličitanu sodného (2M, 1,55 ml) byl přidán do roztoku (2R)-1-(4-bromfenoxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanolu (0,50 g), mohohydrátu kyseliny 3-aminobenzenborité (0,26 g) a tetrakis(trifenylfosfin)paládia(0) (0,045 g) v ethanolu (1,72 ml) a toluenu (6,9 ml). Směs byla míchána v refluxu v dusíkové atmosféře po dobu 3 hodin a potom byla ochlazená na pokojovou teplotu. Reakční směs byla vlita do vody a pak extrahována ethylacetátem. Sloučené organické extrakty byly sušeny na dehydrovaném síranu hořečnatém, filtrovány a koncentrovány při sníženém tlaku. Reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s dichlormethanem:methanolem (1:9), čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise (0,43)g, která byla rekrystalizována z izohexanu:ethylacetátu, čímž vznikla bílá pevná látka.

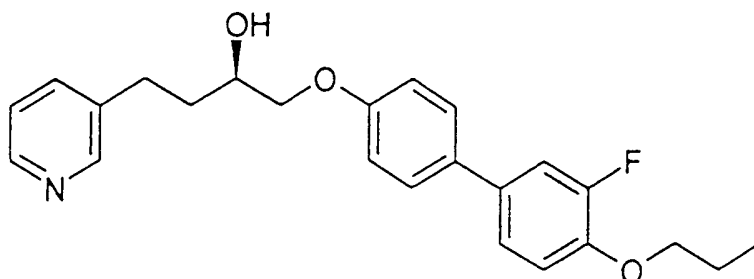
bod tání 103-104°C

MS (APCI) 335,1 (M + H)<sup>+</sup>

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 8,52(1H, d); 8,47(1H, dd); 7,56(1H, dt); 7,49(2H, d); 7,27-7,17(2H, m); 7,0-6,9(2H, d); 6,86(1H, t); 6,65(1H, dt); 4,10-3,97(2H, m); 3,90(1H, dd); 3,73(2H, bs); 2,97-2,77(1H, m); 2,50(1H, d); 2,0-1,8(2H, m).

#### Příklad 51

(2R)-1-(3'-fluoro-4'-propoxybifenylyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol



#### a) 1-bromo-3-fluoro-4-propoxybenzen

2-fluoro-4-bromfenol (1,91 g) byl přidán do suspenze uhličitanu draselného (1,52 g) v acetonu (30 ml) a směs byla míchána při pokojové teplotě po dobu 30 minut. Byl přidán propyljodid (1,87 g) a směs byla ohřívána v refluxu po dobu 16 hodin. Směs byla ochlazena na pokojovou teplotu a filtrována. Získaný roztok byl koncentrován při sníženém tlaku, čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise jako žlutý olej (2,3 g).

MS (APCI) 233/235 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 7,22(1H, dd); 7,19-7,15(1H, m); 6,83(1H, t); 3,96(2H, t); 1,83(2H, sextet); 1,05(3H, t).

#### b) Kyselina 3-fluoro-4-propoxybenzenboritá

Roztok n-butyllithia (2,5 M v hexanu, 4,4 ml) byl přidáván po dobu 5 minut po kapkách do míchaného roztoku 1-bromo-3-fluoro-4-propoxybenzenu (2,3 g) v tetrahydrofuranu (10 ml) při  $-70^\circ\text{C}$ . Roztok byl míchán při  $-70^\circ\text{C}$  po dobu 15 minut a pak přenesen pomocí kanyly do roztoku triizopropylborátu (4,14 g) v tetrahydrofuranu (10 ml) při  $-78^\circ\text{C}$ . Jakmile byla adice dokončena, byla směs míchána při pokojové teplotě po dobu 30 minut. Byl přidán roztok zředěné kyseliny chlorovodíkové (2 M,

30 ml) a směs byla extrahována ethylacetátem (3 x 50 ml). Sloučené organické extrakty byly sušeny na bezvodém síranu hořečnatém, filtrovány a koncentrovány při sníženém tlaku, čímž vznikla sloučenina uvedená v podtitulku ve formě bílé pevné látky (1,19 g).

c) (2R)-1-(3'-fluoro-4'-propoxybifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol

Připraven podle metody popsané v příkladu 33a) z toluenu (5 ml), vodného uhličitanu sodného (2M, 1 ml), (2R)-1-(4-bromfenoxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanolu (0,25 g, příklad 40a), ethanolu (1ml), kyseliny 3-fluoro-4-propoxybenzenborité (0,23 g) a tetrakis(trifenylfosfin)paládia(0) (22 mg) sohríváním v refluxu po dobu 4 hodin. Reziduum získané po zpracování bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s ethylacetátem, čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise jako bílá pevná látka (0,19 g).

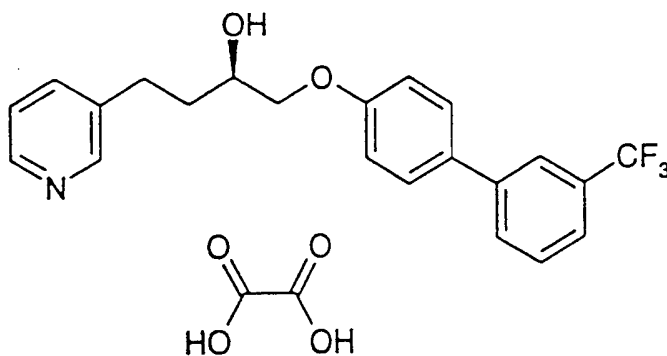
bod tání 120-121°C

MS (APCI) 396 (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,55(1H, d); 8,45(1H, dd); 7,60-7,55(1H, m); 7,45-7,40(2H, m); 7,3-7,20(3H, m); 7,00-6,90(3H, m); 4,05-4,00(4H, m); 3,90-3,85(1H, m); 3,00-2,80(2H, m); 2,20(1H, bs); 2,00-1,85(4H, m); 1,05(3H, t).

#### Příklad 52

Sůl kyseliny (2R)-4-(2-pyridyl)-1-(3'-trifluoromethylbifenyl-4-yloxy)2-tanolšťavelové



Připravena podle metody popsané v příkladu 33a) z toluenu

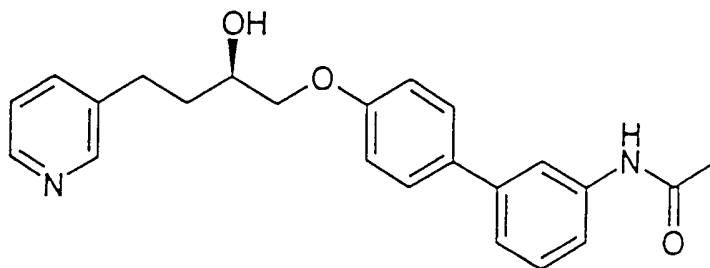
(5 ml), vodného uhličitanu sodného (2M, 1 ml), (2R)-1-(4-bromfenoxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanolu (0,25 g), ethanolu (1 ml), kyseliny 3-fluoromethylbenzenborité (0,161 g) a tetrakis(trifenylfosfin)paládia(0) (22 mg) s ohříváním v refluxu po dobu 6 hodin. Reziduum získané po zpracování bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s ethylacetátem, čímž vznikl (2R)-1-(3'-trifluoromethylbifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol jako bezbarvý olej (0,180 g). Konverzí na oxalátovou sůl po působení přesycenou étherovou kyselinou šťavelovou vznikla sloučenina uvedená v nadpise ve formě hygroskopické pryskyřice (0,150 g).

MS (APCI) 388 ((M - kyselina šťavelová) + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,50(1H, s); 8,40(1H, d); 8,0-7,90(2H, m); 7,70-7,65(5H, m); 7,40-7,35(1H, m); 7,05(2H, d); 3,95(2H, d); 3,80-3,75(1H, m); 2,9-2,65(2H, m); 1,90-1,70(2H, m).

#### Příklad 53

(2R)-1-(3'-acetamidobifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol



Připraven podle metody popsané v příkladu 33a) z (2R)-1-(4-bromfenoxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanolu (0,50 g), kyseliny 3-fluoromethylbenzenborité (0,38 g) a tetrakis(trifenylfosfin)paládia(0) (0,045 g) v ethanolu (1,7 ml), vodného uhličitanu sodného (2M, 1,55 ml) a toluenu (6,9 ml) s ohříváním v refluxu po dobu 1 hodiny. Reziduum získané po zpracování bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s dichlormethanem:methanolem (92:8), čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise (0,52 g) jako olej, který krystalizoval z ethylacetátu a byl rekrystalizován z izohexan/ethylace-

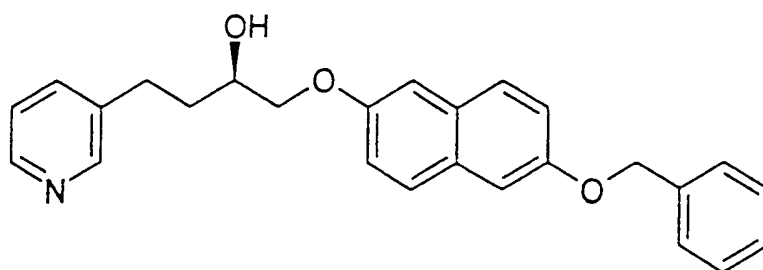
tátu. bod tání 110-113°C

MS (APCI) 377,2 (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>) 9,50(1H, br); 8,50(1H, d); 8,42(1H, dd); 7,84(1H, t); 7,61(1H, dt); 7,50(2H, d); 7,32(1H, t); 7,27-7,22(2H, m); 6,97(2H, d); 4,59(1H, br); 4,00-3,92(3H, m); 2,98-2,85(1H, m); 2,83-2,75(1H, m); 2,15(3H, s); 1,98-1,82(2H, m).

Příklad 54

(R)-α-(6-(benzyloxy)-2-naftyloxymethyl)-3-pyridinpropanol



Hydrid sodný (60% disperze v minerálním oleji, 0,44 g) byl vymyt izohexynem (2 x 5 ml) v dusíkové atmosféře. Byl přidán bezvodý N,N-dimethylformamid (5 ml) a pak byl po kapkách přidán roztok 2-benzyloxy-6-hydroxynaftalenu (2,76 g, *Chem. Mater.* 1993, 5, 938-942) v bezvodém N,N-dimethylformamidu (40 ml). Po míchání při pokojové teplotě po dobu 30 minut byl přidán roztok (2R)-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-(3-pyridyl)-1-(4-toluensulfonyloxy)butanu (4,00 g) v bezvodém N,N-dimethylformamidu (5 ml). Směs byla míchána při 60°C po dobu 2 hodin, pak byla vlita do vody a extrahována éterem. Sloučené organické extrakty byly sušeny na dehydrovaném síranu hořečnatém, filtrovány a koncentrovány při sníženém tlaku. Reziduum bylo rozpuštěno v acetonitrilu (60 ml) a byla přidána kyselina fluorovodíková (2 ml, 37%). Směs byla míchána při pokojové teplotě po dobu 2 hodin, vlita do nasyceného vodného roztoku hydrogličitanu sodného a extrahována éterem. Sloučené organické extrakty byly vysušeny na bezvodém síranu hořečnatém, filtrovány a koncentrovány při sníženém tlaku. Reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí

s izohexanem:acetone (3:2), čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise jako pevná látka (3,44 g), která byla rekrystalizována z ethylacetátu:izohexanu.

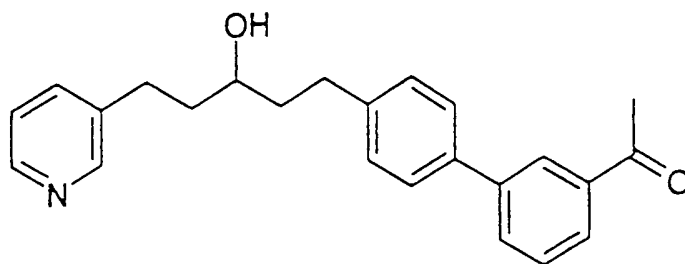
bod tání 100-101°C

MS (APCI) 400,2 (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,53(1H, d); 8,47(1H, dd); 7,46(2H, d); 7,58(1H, dt); 7,49(2H, dd); 7,44-7,33(3H, m); 7,24-7,18(3H, m); 7,13(1H, dd); 7,09(1H, d); 5,16(2H, s); 4,10-34,05(2H, m); 3,96(1H, dd); 2,94-2,89(1H, m); 2,86-2,75(1H, m); 2,49(1H, d); 2,05-1,83(2H, m).

#### Příklad 55

(±)-1-(3'-acethylbifenyl-4-yl)-5-(3-pyridyl)-3-pentanol



#### a) 3'-acetyl-4-methoxybifenyl

Připraven podle příkladu 33a) z 3-bromoacetofenonu (2,6 g), kyseliny 4-methoxybenzenborité (2,0 g) a tetrakis(trifenylofosfin)paládia(0) (0,5 g) v toluenu (18 ml), ethanolu (4,8 ml) a vodného roztoku uhličitanu sodného (2M, 8,4 ml) s ohříváním v refluxu v dusíkové atmosféře po dobu 4 hodin. Reziduum získané po zpracování bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s ethylacetátem:izohexanem (1:9), čímž vznikla sloučenina uvedená v podtitulku jako krystalická pevná látka (2,62 g).

bod tání 56-57°C

GCMS (ESI) 226 (M)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,14(1H, t); 7,89(2H, dd); 7,70(1H, dt); 7,59(1H, t); 7,07(2H, dt); 3,81(3H, d); 2,65(3H, s).

#### b) 3'-acethylbifenyl-4-ol

Roztok 3'-acethyl-4-methoxybifenylu (2,07 g) v kyselině

bromovodíkové (48%, 25 ml) a ledové kyselině octové (25 ml) byl ohříván v refluxu v dusíku po dobu 1 hodiny. Po ochlazení byla směs vlita do vody a extrahována éterem. Organická fáze byla vymyta solným roztokem, vysušena na bezvodém síranu hořečnatém, filtrována a koncentrována při sníženém tlaku, čímž vznikla surová žlutohnědá pevná látka. Ta byla čištěna chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s diethyléterem:hexanem (2:3), čímž vznikla sloučenina uvedená v podtitulku ve formě krémově oranžové pevné látky (1,47 g).

bod tání 146-149°C

GCMS (ESI) 212 (M)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 9,65(1H, s); 8,10(1H, t); 7,88-7,83(2H, m); 7,58-7,54(3H, m); 6,88(2H, dt); 2,64(3H, s).

c) 3'-acethyl-4-trifluormethansulfonyloxybifenyl

Pevný N-fenyltrifluormethansulfonimid (2,0 g) byl přidán do suspenze 3'-acethylbifenyl-4-olu (1,2 g) v dichlormethanu (25 ml). Směs byla ochlazená na 4°C a byl přidán triethylamin (0,6 g). Výsledný žlutý roztok byl ponechán, aby se ohřál na pokojovou teplotu a pak byl po dobu 2 hodin míchán. Reakční směs byla koncentrována při sníženém tlaku a reziduum bylo purifikováno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s ethylacetátem:hexanem (1:4), čímž vznikla sloučenina uvedená v podtitulku ve formě žlutého oleje (1,82 g).

GCMS (ESI) 344 (M)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,23(1H, t); 8,02-7,92(4H, m); 7,69-7,61(3H, m); 2,67(3H, s).

d) (±)-5-(3-pyridyl)-1-(trimethylsilyl)pent-1-yn-3-ol

Roztok n-butyllithia (2,5 M v hexanu, 30 ml) byl po kapkách přidán do roztoku (trimethylsilyl)acetyleny (11 ml) v tetrahydrofuranu (100 ml) při -78°C. Po dokončení adice byl roztok míchán po dobu 10 minut a pak byl přidán roztok 3-(3-pyridyl)-1-propionaldehydu (10,0 g) v tetrahydrofuranu (50 ml). Reakční směs byla ponechána při pokojové teplotě a byl přidán roztok nasyceného vodného chloridu amonného. Směs

byla extrahována éterem, sloučené extrakty byly vysušeny na bezvodém síranu hořečnatém, filtrovány a koncentrovány při sníženém tlaku. Reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém s ethylacetátem, čímž vznikl olej (13,2 g).

MS (EI) 233 (M)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,43-8,38(2H, m); 7,63(1H, d); 7,31(1H, dd); 5,51(1H, d); 4,17(1H, q); 2,75-2,65(2H, m); 1,9-1,8(2H, m); 0,15(9H, s).

e) (±)-5-(3-pyridyl)pent-1-yn-3-ol

Pevný uhličitan draselný (1,5 g) byl přidán k roztoku (±)-5-(3-pyridyl)-1-(trimethylsilyl)pent-1-yn-3-olu (2,9 g) v methanolu (50 ml) a směs byla míchána při pokojové teplotě po dobu 24 hodin. Methanol byl odstraněn při sníženém tlaku a byla přidána voda. Směs byla extrahována dichlormethanem, extrakty byly vysušeny na bezvodém síranu hořečnatém, filtrovány a koncentrovány při sníženém tlaku. Reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s ethylacetátem, čímž vznikla sloučenina uvedená v podtitulku ve formě oleje (1,8 g), který byl ihned použit.

MS (EI) 161 (M)<sup>+</sup>

f) (±)-1-(3'-acethylbifenyl-4-yl)-5-(3-pyridyl)pent-1-yn-3-ol

3'-acethyl-4-trifluormethansulfonyloxybifenyl (2,0 g), (±)-5-(3-pyridyl)pent-1-yn-3-ol (1,4 g), chlorid bis(trifenylfosfin)paladnatý (0,2 g) v N,N-dimethylformamidu (8 ml) a triethylaminu (4,5 ml) byly ohřívány na 90°C po dobu 2 hodin za míchání v dusíkové atmosféře. Po ochlazení byla reakční směs vlita do vody a extrahována dichlormethanem. Organický roztok byl vymyt solným roztokem, vysušen na bezvodém síranu hořečnatém, filtrován a koncentrován při sníženém tlaku. Reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s ethanolem:dichlormethanem (3:97), čímž vznikla sloučenina uvedená v podtitulku, ve formě bledě žluté prysky-

řice (1,33 g).

MS (APCI) 356 (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,49(1H, d); 8,42(1H, dd); 8,22(1H, t); 7,96(2H, dd); 7,78(2H, d); 7,71-7,61(2H, m); 7,57-7,35(2H, m); 7,54-7,31(1H, m); 5,67(1H, d); 4,47(1H, q); 2,83-2,77(2H, m); 2,67(3H, s); 2,03-1,95(2H, m).

g) 1-(3'-acethylbifenyl-4-yl)-5-(3-pyridyl)-3-pentanol

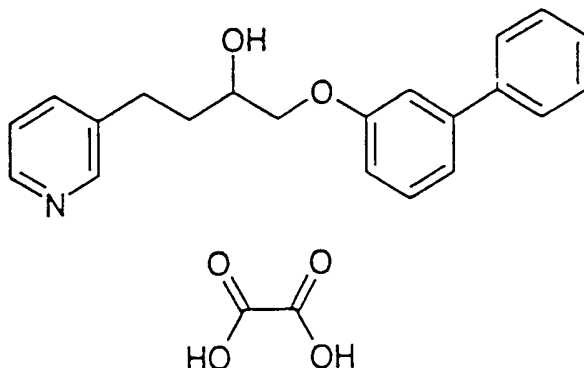
Roztok 1-(3'-acethylbifenyl-4-yl)-5-(3-pyridyl)pent-1-yn-3-olu (0,7 g) v čistém ethanolu (20 ml) byl hydrogenován po dobu 24 hodin při 1,2 atmosférách pomocí paládia na uhlíku (10%, 0,1 g) jako katalyzátoru. Reakční směs byla profiltrována přes Celite® a reziduum bylo vymyto ethanolem. Spojený filtrát a vymytý materiál byly koncentrovány při sníženém tlaku. Reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s dichlormethanem:methanolem (97:3), čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise jako bezbarvý olej (0,25 g).

MS (APCI) 360 (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,44(1H, d); 8,38(1H, dd); 8,17(1H, t); 7,94-7,90(2H, m); 7,65-7,58(4H, m); 7,33-7,27(3H, m); 4,67(1H, d); 3,49-3,41(1H, m); 2,78-2,59(7H, m); 1,74-1,60(4H, m).

#### Příklad 56

Sůl kyseliny (±)-1-(bifenyl-3-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanolšťavelové



a) (±)-1-(3-bromfenoxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol

Přípravou podle metody popsané v příkladu 24b)

z ( $\pm$ )- $\alpha$ -(chloromethyl)-3-pyridinpropanolu (0,925 g), 3-bromofenolu (1,73 g), ethanolu (20 ml), hydroxidu sodného (0,4 g) a vody (5 ml) vznikla sloučenina uvedená v podtitulku ve formě oleje (0,825 g).

MS (EI) 322/4 (M)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,50(1H, d); 8,45(1H, dd); 7,56-7,54(1H, m); 7,25-7,20(1H, m); 7,15-7,05(3H, m); 6,82(1H, dt); 4,0-3,95(2H, m); 3,9-3,8(1H, m); 3,0-2,7(2H, m); 2,57(1H, m); 1,95-1,85(2H, m).

b) Sůl kyseliny ( $\pm$ )-1-(bifenyl-3-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanolšťavelové

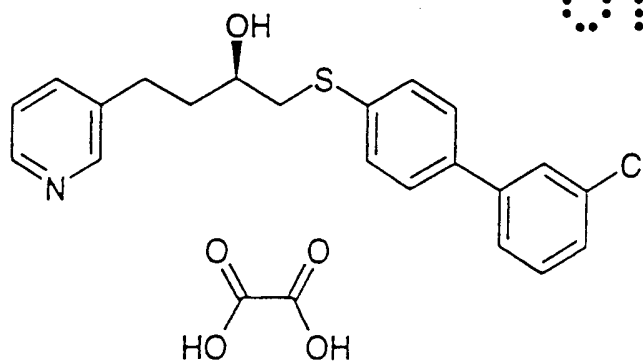
Připravena podle metody popsané v příkladu 33a) z toluenu (5 ml), vodného uhličitanu sodného (2M, 1 ml), ( $\pm$ )-1-(3-bromofenoxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanolu (0,25 g), ethanolu (1 ml), kyseliny benzenborité (0,14 g) a tetrakis(trifenylfosfin)paládia(0) (30 mg) s ohříváním v refluxu po dobu 4 hodin. Reziduum získané po zpracování bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s ethylacetátem, čímž vznikl ( $\pm$ )-1-(bifenyl-3-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol jako bezbarvý olej (0,178 g). Konverzí na oxalátovou sůl po působení přesycenou éterovou kyselinou šťavelovou vznikla sloučenina uvedená v nadpise ve formě hygroskopické pryskyřice (0,10 g).

MS (APCI) 320 ((M - kyselina šťavelová + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,50(1H, s); 8,45(1H, d); 7,50(1H, d); 7,65-7,60(2H, m); 7,50-7,45(2H, m); 7,40-7,35(3H, m); 7,25-7,15(2H, m); 6,94(1H, dd); 3,95(2H, d); 3,85-2,90(1H, m); 2,85-2,65(2H, m); 1,90-1,70(2H, m).

#### Příklad 57

Sůl kyseliny (2R)-1-(3'-chlorobifenyl-4-ylthio)-4-(3-pyridyl)-2-butanolšťavelové



a) 3'-chlorobiferyl-4-yl N,N-dimethyl-O-thiocarbamat

Do promíchávaného roztoku 3'-chlorobiferyl-4-olu (2,04 g) v tetrahydrofuranu (75 ml) a vodě (25 ml) byl přidán hydroxid draselný (0,56 g) a potom N,N-dimethylthiocarbamoylchlorid (1,85 g). Směs pak byla míchána při pokojové teplotě po dobu 5 hodin a pak byla extrahována ethylacetátem (3 x 30 ml). Sloučené extrakty byly vysušeny na bezvodém síranu hořečnatém, filtrovány a koncentrovány při sníženém tlaku. Reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s dichlormethanem:hexanem (1:1), čímž vznikla sloučenina uvedená v podtitulku ve formě oleje (2,02 g).

MS (ESI) 291/293 (M)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7,60-7,56(3H, m); 7,46(1H, dt); 7,37-7,29(2H, m); 7,15(2H, d); 3,48(3H, s); 3,37(3H, s).

b) 3'-chlorobiferyl-4-yl N,N-dimethyl-S-thiocarbamat

Roztok 3'-chlorobiferyl-4-yl N,N-dimethyl-O-thiocarbamátu (1,96 g) v N,N-dimethylalaninu (20 ml) byl ohříván v refluxu po dobu 30 hodin. Po ochlazení byla přidána kyseliny chlorovodíková (2M, 10 ml) a směs byla extrahována ethylacetátem (3 x 50 ml). Sloučené extrakty byly vysušeny na bezvodém síranu hořečnatém, filtrovány a koncentrovány při sníženém tlaku. Reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s hexanem:ethylacetátem (3:1) a produkt rekrystalizoval z diethyléteru, čímž vznikla sloučenina uvedená v podtitulku ve formě bílých krystalů (1,39 g).

bod tání 140-141°C

MS (ESI) 291/293 (M)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7,55(5H, s); 7,5-7,4(1H, m); 7,35-7,25(2H, m); 3,10-3,05(6H, d).

c) (2R)-1-(3'-chlorobifenyl-4-ylthio)-4-(3-pyridyl)-2-butanol

Vodný hydroxid draselný (4 M, 2 ml) byl přidán do roztoku 3'-chlorobifenyl-4-yl N,N-dimethyl-S-thiokarbamátu v ethanolu (10 ml). Roztok byl ohříván na 100°C v dusíku po dobu 32 hodin. Pak byl přidán roztok (2R)-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-(3-pyridyl)-1-butyl-*para*-toluensulfonátu (0,98 g) v ethanolu (20 ml) a ohřívání pokračovalo po dobu 4 hodin. Bezbarvý olej získaný po zpracování byl rozpuštěn v acetonitrilu (20 ml). Byla přidána kyselina fluorovodíková (40%, 6 ml) a výsledný roztok byl míchán při pokojové teplotě po dobu 3 hodin. Reakční směs byla vylita do vodného roztoku hydroxidu sodného (4M, 100 ml) a pak byla extrahována ethylacetátem. Organický extrakt byl vysušen na bezvodém síranu hořečnatém, filtrován a koncentrován při sníženém tlaku. Získané reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s ethylacetátem, čímž vznikl olej. Konverzí na oxalátovou sůl po působení přesycenou éterovou kyselinou šťavelovou vznikla sloučenina uvedená v nadpise jako bílá pevná látka (0,63 g).

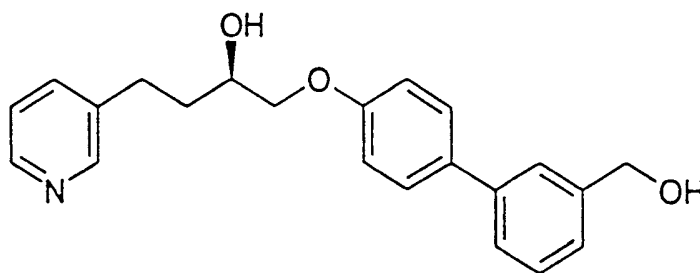
bod tání 90-91°C

MS (APCI) 370/372 ((M - kyselina šťavelová) + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,50(1H, s); 8,45(1H, d); 7,70-7,65(1H, m); 7,65-7,60(4H, m); 7,50-7,45(1H, m); 7,40-7,35(3H, m); 7,35-7,30(1H, m); 3,65-3,60(1H, m); 3,05(2H, d); 2,75-2,60(2H, m); 1,90-1,85(1H, m); 1,75-1,70(1H, m).

#### Příklad 58

(2R)-1-(3'-hydroxymethylbifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol



## a) 3'-karboxybifenyl-4-ol

Roztok 3'-kyanobifenyl-4-olu (1,65 g, příklad 36b) ve vodném roztoku hydroxidu draselného (4M, 20 ml) byl ohříván po dobu 8 hodin na 140°C. Po ochlazení byl roztok acidifikován koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou, výsledná sraženina byla filtrována a vymyta vodou, čímž vznikla sloučenina uvedená v podtitulku ve formě bílé pevné látky (1,6 g).

bod tání >200°C

MS (APCI) 215 (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 13,05(1H, bs); 9,65(1H, bs); 8,11(1H, t); 7,90-7,80(2H, m); 7,55-7,50(3H, m); 6,90-6,85(2H, m).

## b) 3'-methoxykarbonylbifenyl-4-ol

Pevný 3'-karboxybifenyl-4-ol (1,5 g) byl suspendován v methanolu (10 ml) a koncentrované kyselině sírové (1 ml). Směs byla ohřívána v refluxu po dobu 16 hodin. Po ochlazení byla směs bazifikována přidáním pevného hydrouhličitanu sodného. Bílá pevná látka, která se vytvořila, byla filtrována a vymyta hojným množstvím vody, čímž vznikla sloučenina uvedená v podtitulku ve formě bílé pevné látky (1,5 g).

bod tání 135-136°C

MS (APCI) 229 (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,23(1H, t); 7,96(1H, dt); 7,73(1H, dt); 7,55-7,45(3H, m); 6,93(2H, dt); 5,07(1H, s); 3,95(3H, s).

## c) 3'-hydroxymethylbifenyl-4-ol

Roztok hydridu lithia a hliníku (1M v éteru, 2,5 ml) byl přidán k suchému tetrahydrofuranu (10 ml) a roztok byl ochlazen na 0°C. Pak byl přidán roztok 3'-methoxykarbonylbifenyl-4-olu (0,57 g) v tetrahydrofuranu (10 ml) a výsledný roztok byl míchán při pokojové teplotě po dobu 30 minut. Reakce pak byla zastavena přidáním vody (0,1 ml) následované vodním hydroxidem sodným (50%, 0,1 ml) a pak vodou (0,5 ml). Směs byla acidifikována zředěnou vodní kyselinou chlorovodíkovou (2M) a extrahována ethylacetátem. Organický extrakt byl vysušen na bezvodém síranu hořečnatém, filtrován a koncentro-

ván při sníženém tlaku, čímž vznikla sloučenina uvedená v podtitulku ve formě bílé pevné látky (0,48 g).

MS (APCI) 201 (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7,50-7,40(4H, m); 7,35(1H, t); 7,22(1H, d); 6,84(2H, dt); 5,21(1H, t); 4,54(2H, d).

d) (2R)-1-(3'-hydroxymethylbifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol

Připraven podle metody popsané v příkladu 26e) z (2R)-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-(3-pyridyl)-1-butyl *para*-toluensulfonátu (0,68 g), hydridu sodného (60%, 0,073 g) a 3'-hydroxymethylbifenyl-4-olu (0,39 g) v *N,N*-dimethylformamidu (10 ml). Adukt byl zbaven ochrany rozpuštěním v tetrahydrofuranu (10 ml), k němuž byl přidán fluorid tetrabutylamonný (0,93 g). Reakční směs byla míchána při okolní teplotě po dobu 1 hodiny, vylita do solného roztoku a extrahována ethylacetátem. Spojené organické extrakty byly vysušeny na dehydrovaném síranu hořečnatém, filtrovány a koncentrovány při sníženém tlaku. Reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí ethylacetátem, čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise (0,2 g) jako bílá pevná látka.

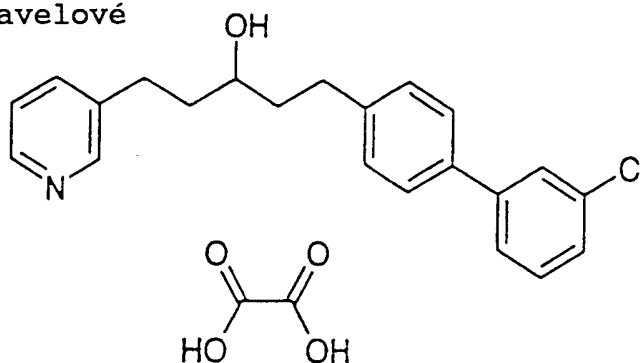
bod tání 108°C

MS (APCI) 350 (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,50(1H, d); 8,45(1H, dd); 7,60-7,50(4H, m); 7,45-7,40(2H, m); 7,35-7,30(1H, m); 7,25-7,20(1H, m); 7,00-6,95(2H, m); 4,75(2H, s); 4,05-4,00(2H, m); 3,95-3,90(1H, m); 2,95-2,75(2H, m); 2,40(1H, s); 1,95-1,85(2H, m).

#### Příklad 59

Sůl kyseliny (+)-1-(3'-chlorobifenyl-4-yl)-5-(3-pyridyl)-3-pentanolštavelové



## a) 3'-chloro-4-trifluormethansulfonyloxybifenyl

3'-chlorobifenyl-4-ol (příklad 33b, 2,04 g) byl rozpuštěn v suchém pyridinu (10 ml) a ochlazeno na 0°C. Pak byl po kapkách přidán trifluormethansulfonový anhydrid (1,94 ml) a výsledná směs byla míchána po dobu 2 hodin. Reakční směs byla vylita do zředěné kyseliny chlorovodíkové (2M, 200 ml) a extrahována ethylacetátem. Sloučené organické extrakty byly vysušeny na bezvodém síranu hořečnatém, filtrovány a koncentrovány při sníženém tlaku. Reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí hexanem, čímž vznikla sloučenina uvedená v podtitulku ve formě oleje (3,22 g).

MS (ESI) 336/338 (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7,63(2H, d); 7,53(1H, s); 7,45-7,33(5H, m).

## b) Sůl kyseliny (±)-1-(3'-chlorobifenyl-4-yl)-5-(3-pyridyl)-3-pentanolšťavelové

Připravena podle metody popsané v příkladu 7b) z (±)-5-(3-pyridyl)-1-penten-3-olu (příklad 7a, 0,66 g), 3'-chloro-4-trifluoromethansulfonyloxybifenylu (1,34 g), octanu paladnatého (0,09 g), tri-*o*-tolylfosfinu (5 ml) a triethylaminu (1 ml) při 80°C po dobu 5 hodin. Zpracováním a čištěním chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s dichlormethanem:methanolem (19:1) vznikl (±)-1-(3'-chlorobifenyl-4-yl)-5-(3-pyridyl)-3-pentanon (0,4 g). Ten byl okamžitě rozpuštěn v methanolu (10 ml), ochlazen na 0°C a byl přidán hydroboritan sodný (0,043 g). Reakční směs byla míchána při 25°C po dobu 2 hodin a pak byla koncentrována při sníženém tlaku. K reziduu byla přidána voda a směs byla extrahována s ethylacetátem. Sloučené organické extrakty byly vysušeny na bezvodém síranu hořečnatém, filtrovány a koncentrovány při sníženém tlaku. Reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí ethylacetátem. Konverzí na oxalátovou sůl po působení přesycenou éterovou kyselinou šťavelovou vznikla sloučenina uvedená v nadpise jako pevná látka

(0,094 g).

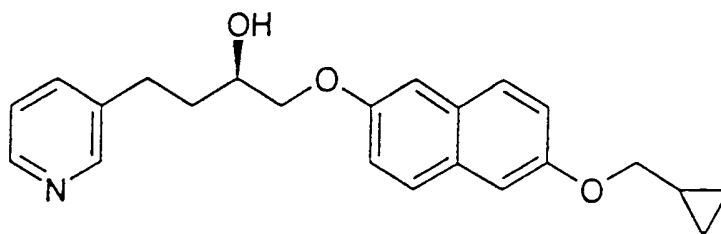
bod tání 104-105°C

MS (APCI) 352/354 ((M - kyselina šťavelová) + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,45(1H, s); 8,40(1H, dd); 7,70-7,54(5H, m); 7,50(1H, t); 7,41(1H, dt); 7,38-7,34(1H, m); 7,30(2H, d); 3,45-2,85(1H, m); 2,83-2,62(2H, m); 2,64-2,58(1H, m); 1,75-1,57(4H, m).

#### Příklad 60

(2R)-1-[6-cyklopropylmethoxy]-2-naftyloxy]-4-(3-pyridyl)-2-butanol



#### a) 2-cyklopropylmethoxy-6-hydroxynaftalén

Směs 2,6-dihydroxynaftalénu (4,00 g), bezvodého uhličitanu draselného (3,45 g) a cyklopropylmethylbromidu (2,63 ml) v bezvodém N,N-dimethylformamidu (15 ml) a acetonu (60 ml) byla míchána v refluxu v dusíkové atmosféře po dobu 16 hodin. Po ochlazení na pokojovou teplotu byla reakční směs vylita do vody a extrahována éterem. Sloučené organické extrakty byly vysušeny na bezvodém síranu hořečnatém a koncentrovány při sníženém tlaku. Reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s dichlormethanem, čímž vznikla sloučenina uvedená v podtitulku jako pevná látka (1,72 g).

MS (EI) 214 (M)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7,62(1H, d); 7,59(1H, d); 7,16(1H, dd); 7,13-7,04(3H, m); 4,82(1H, s); 3,89(2H, d); 1,38-1,27(1H, m); 0,71-0,64(2H, m); 0,42-0,36(2H, m).

b) (2R)-1-[6-(cyklopropylmethoxy)-2-naftyloxy]-4-(3-pyridyl)-2-butanol

Roztok 2-cyklopropylmethoxy-6-hydroxynaftalénu (0,270 g) v bezvodém N,N-dimethylformamidu (10 ml) bylo po kapkách přidáno do hydridu sodného (60% disperze v minerálním oleji, 0,457 g), který byl předtím vymyt izohexanem (2 ml) v dusíkové atmosféře. Po míchání při 20°C po dobu 20 minut byl přidán roztok (2R)-2-(*terc*-butyldimethylsilyloxy)-4-(3-pyridyl)-1-(4-toluensulfonyloxy)butanu (0,46 g) v bezvodém N,N-dimethylformamidu (2 ml) a směs byla míchána při 60°C po dobu 90 minut. Po ochlazení byla reakční směs vylita do nasyceného vodného roztoku hydrouhlčitanu sodného a extrahována éterem. Sloučené organické extrakty byly vysušeny na dehydrovaném síranu hořečnatém, filtrovány a koncentrovány při sníženém tlaku. Reziduum bylo rozpuštěno v tetrahydrofuranu (50 ml) a ošetřeno tetrabutylamonium fluoridhydrátem (0,48 g). Po 1 hodině byl roztok zředěn vodou a extrahován éterem. Organický extrakt byl vysušen na bezvodém síranu hořečnatém, filtrován a koncentrován při sníženém tlaku. Reziduum bylo purifikováno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s dichlormethanem:methanolem (24:1), čímž vznikla sloučenina ve formě pevné látky (0,124 g), která byla rekrystalizována z ethylacetátu/izohexanu.

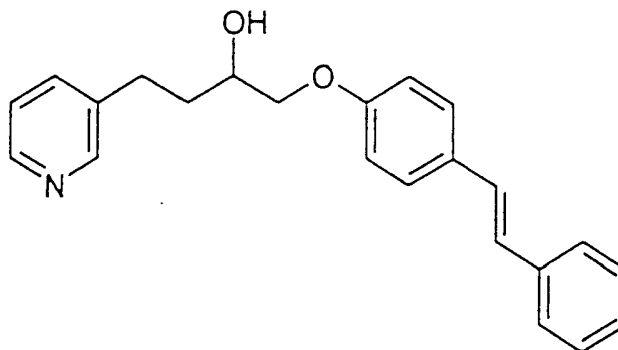
bod tání 107-108°C

MS (APCI) 364,1 (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,53(1H, s); 8,47(1H, d); 7,62(2H, d); 7,58(1H, d); 7,24-7,07(5H, m); 4,09-4,02(2H, m); 3,96(1H, dd); 3,89(2H, d); 2,99-2,77(2H, m); 2,47(1H, br); 2,00-1,83(2H, m); 1,42-1,22(1H, m); 0,71-0,64(2H, m); 0,42-0,36(2H, m).

#### Příklad 61

(±)-(E)-1-(4-(2-fenylethenyl)fenoxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol



Připraven podle metody popsané v příkladu 24b)  
z *trans*-4-hydroxystilbenu (2,6 g), ( $\pm$ )- $\alpha$ -(chlormethyl)-3-pyridinpropanolu (2,5 g) a hydroxidu sodného (0,54 g) v ethanolu 50 ml a vodě (10 ml) v refluxu po dobu 2 hodin, čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise jako pevná látka (1,84 g).

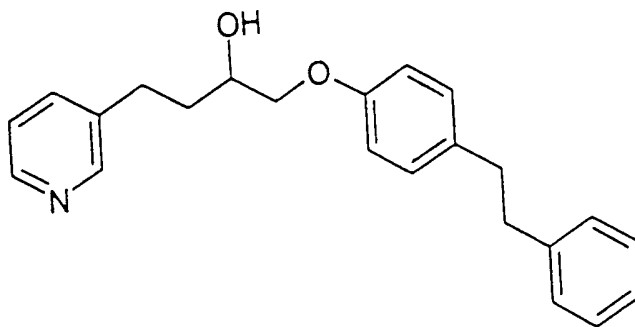
bod tání 110-111°C

MS (APCI) 346 (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,47(1H, d); 8,40(1H, dd); 7,66(1H, dt); 7,58-7,51(4H, m); 7,38-7,21(4H, m); 7,20(1H, d); 7,09(1H, d); 6,95(2H, d); 5,07(1H, d); 3,91(2H, d); 3,81-3,76(1H, m); 2,81-2,76(1H, m); 1,86-1,83(1H, m); 1,74-1,70(1H, m).

#### Příklad 62

( $\pm$ )-1-(4-(2-fenylethyl)fenoxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol



Roztok ( $\pm$ )-(*E*)-1-(4-(2-fenylethyl)fenoxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanolu (0,32 g, Příklad 61) byl rozpuštěn v suchém ethanolu (50 ml) a byl hydrogenován po dobu 24 hodin při 3 atmosférách pomocí paládia na uhlíku (10%, 0,1 g) jako katalyzátoru. Reakční směs byla filtrována přes Celite® a reziduum bylo vymyto ethanolem. Filtrát a vymytý materiál byly spojeny a koncentrovány při sníženém tlaku. Reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s dichlormethanem:methanolem (95:5), čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise ve formě bílé pevné látky (0,29 g).

bod tání 95-96°C

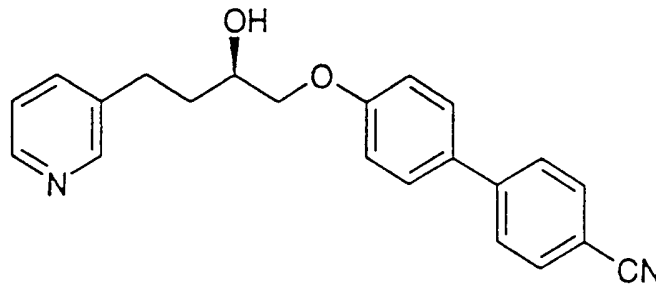
MS (APCI) 348 (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,45(1H, d); 8,39(1H, dd); 7,64(1H, dt); 7,33-7,13(6H, m); 7,11(2H, d); 6,81(2H, d); 5,02(1H, d); 3,83(2H, d); 3,76-3,73(1H, m); 2,83-2,66(6H, m); 1,84-1,81(1H,

m); 1,70-1,67(1H, m).

### Příklad 63

(2R)-1-(4'-kyanobifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol



Připraven podle metody popsané v Příkladu 26e)

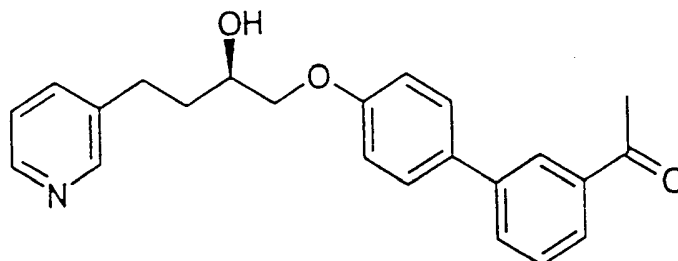
z (2R)-2-(*terc*-butyldimethylsilyloxy)-4-(3-pyridyl)-1-butyl *para*-toluensulfonátu (0,281 g), hydridu sodného (60% disperze v minerálním oleji, 0,056 g) a 4'-kyanobifenyl-4-olu (0,269 g) v *N,N*-dimethylformamidu (5 ml). Adukt byl rozpuštěn v tetrahydrofuranu (10 ml) a byl přidán tetrabutylamoniumfluorid (0,522 g). Reakční směs byla míchána při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny a pak byla vylita do solného roztoku a extrahována ethylacetátem. Sloučené organické extrakty byly vysušeny na bezvodém síranu hořečnatém, filtrovány a koncentrovány při sníženém tlaku. Reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s ethylacetátem, čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise ve formě pevné látky (0,081 g).  
bod tání 135-136°C

MS (APCI) 345 (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,52(1H, d); 8,47(1H, dd); 7,69(2H, dd); 7,64-7,51(5H, m); 7,50-7,22(1H, m); 7,01(2H, d); 4,04-3,91(3H, m); 3,05-2,95(1H, br); 2,94-2,80(2H, m); 1,98-1,87(2H, m).

### Příklad 64

(2R)-1-(3'-acetylbifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol



Připraven podle metody popsané v Příkladu 26e) z 3'-acetyl-bifenylyl-4-olu (Příklad 55b), 0,59 g), (2R)-4-(terc-butyldimethylsilyloxy)-4-(3-pyridyl)-1-(4-toluensulfonyloxy)butanu (1,0 g) a hydridu sodného (60% disperze v minerálním oleji, 0,12 g) v suchém N,N-dimethylformamidu (10 ml). Surový materiál z této reakce byl rozpuštěn v acetonitrilu (15 ml) a zpracován kyselinou fluorovodíkovou (40%, 5 ml). Reakční směs byla míchána při pokojové teplotě po dobu 18 hodin a pak byla vylita do vody (25 ml). pH bylo nastaveno na 9 přidáním roztoku hydroxidu sodného (2M). Směs pak byla extrahována ethylacetátem (3 x 100 ml) a sloučené extrakty byly vysušeny na dehydrovaném síranu hořečnatém. Roztok byl filtrován a pak koncentrován při sníženém tlaku. Reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s ethylacetátem, čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise jako bílá pevná látka (0,25 g).

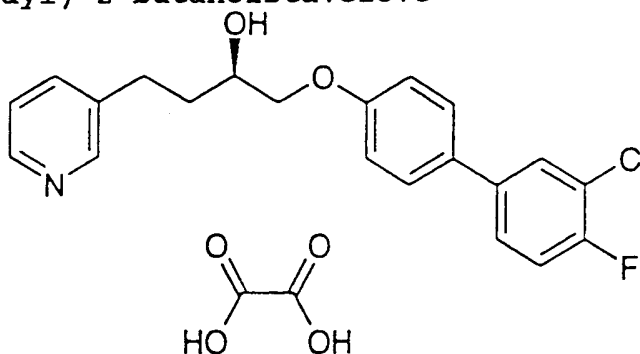
bod tání 58-60°C

MS (APCI) 362 (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,47(1H, s); 8,41-8,39(1H, d); 8,14(1H, s); 7,90-7,88(2H, dd); 7,69-7,66(2H, d); 7,61-7,56(2H, t); 7,34-7,30(1H, m); 7,07-7,04(2H, d); 5,10-5,08(1H, d); 3,95-3,94(2H, d); 3,84-3,75(1H, m); 2,86-2,65(5H, m); 1,95-1,63(2H, m).

#### Příklad 65

Sůl kyseliny (2R)-1-(3'-chloro-4'-fluorobifenylyloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanolšťavelové



Vodný roztok uhličitanu sodného (2M, 1,25 ml) byl přidán k roztoku (2R)-1-(4-bromofenoxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanolu (0,4

g), kyseliny 3-chloro-4-fluorobenzenborité (0,33 g) a tetrakis(trifenylfosfin)paládia(0) (0,05 g) v ethanolu (0,8 ml) a toluenu (3 ml). Směs byla míchána v refluxu v dusíkové atmosféře po dobu 3 hodin. Po ochlazení na pokojovou teplotu byla reakční směs zředěna vodou a extrahována ethylacetátem. Organické extrakty byly vysušeny na bezvodém síranu hořečnatém, filtrovány a koncentrovány při sníženém tlaku. Reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s dichloromethanem:acetonem (3:1) následovanou předběžnou reverzní HPLC na koloně (microBondapak) gradientovou elucí s 0,1% vodní kyselinou trifluoroctovou/methanolem. Konverzí na oxalátovou sůl po působení přesycenou éterovou kyselinou šťavelovou vznikla pevná látka, která byla vymyta éterem a rekrystalizována z acetonitrilu, čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise (0,08 g).

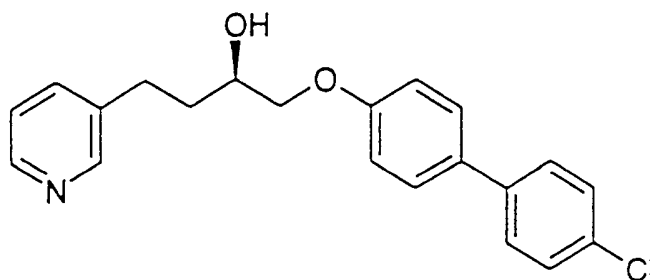
bod tání 135-136°C

MS (APCI) 372,1/374,0 (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,48(1H, d); 8,42(1H, dd); 7,82(1H, dd); 7,70(1H, dt); 7,66-7,60(3H, m); 7,46(1H, t); 7,34(1H, dd); 7,02(2H, d); 3,93(2H, d); 3,83-3,75(1H, m); 2,8-2,77(1H, m); 2,74-2,64(1H, m); 1,92-1,80(1H, m); 1,78-1,66(1H, m).

#### Příklad 66

(2R)-1-(4'-chlorobifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol



Připraven podle metody popsané v Příkladu 65 z (2R)-1-(4-bromofenoxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanolu (0,25 g), kyseliny 4-chlorobenzenborité (0,180 g) a tetrakis(trifenylfosfin)paládia(0) (40 mg) v toluenu (5 ml), vodném uhlíčitanu sodném (2M, 1 ml) a ethanolu (1 ml) ohříváním v refluxu

po dobu 4 hodin. Reziduum získané po zpracování bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí ethylacetátem, čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise jako bílá pevná látka (0,104 g).

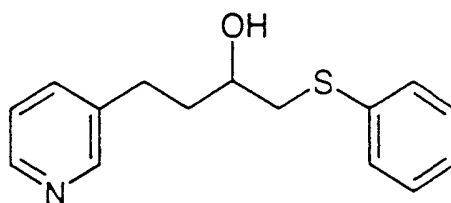
bod tání 117-118°C

MS (APCI) 354/356 (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,50(1H, d); 8,45(1H, dd); 7,57(1H, dt); 7,51-7,45(4H, m); 7,40-7,45(2H, m); 7,25-7,20(1H, m); 6,97(2H, dt); 4,05-4,00(2H, m); 3,90(1H, dd); 3,0-2,70(2H, m); 2,45(1H, d); 2,0-1,8(2H, m).

#### Příklad 67

(±)-α-(fenylthiomethyl)-3-pyridinpropanol



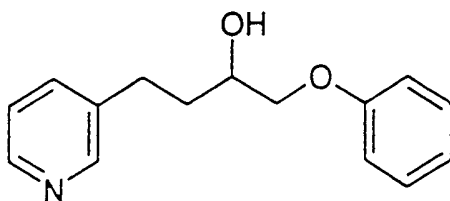
Připraven podle metody popsané v Příkladu 1a) z thiofenolu (0,142 g), hydridu sodného (0,062 g) a 3-(2-oxirany-1ethyl)pyridinu (0,150 g) v dimethylmormamidu při pokojové teplotě, čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise ve formě oleje (0,200 g).

MS (EI) 259 (M)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,5(2H, s); 7,5-7,1(7H, m); 3,7(1H, m); 3,1(1H, dd); 3,0-2,6(4H, m); 1,8(2H, m).

#### Příklad 68

(±)-α-(fenoxymethyl)-3-pyridinpropanol



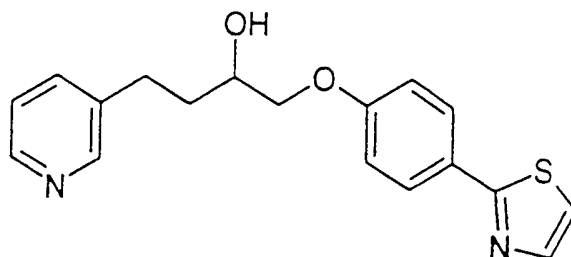
Připraven podle metody popsané v Příkladu 1a) z fenolu (0,15 g), hydridu sodného (0,075 g) a 3-(2-oxiranylethyl)pyridinu (0,15 g) v dimethylformamidu při 100°C po dobu 30 minut, čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise ve formě oleje (0,04 g).

MS (EI) 243 (M)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,5(2H, m); 7,5(1H, m); 7,3-6,9(6H, m); 4,0(2H, m); 3,85(1H, m); 3,0-2,7(2H, m); 2,6(1H, m); 1,9(2H, m).

#### Příklad 69

(±)-4-(3-pyridyl)-1-(4-(thiazol-2-yl)fenoxy)-2-butanol



##### a) 2-(4-methoxyfenyl)thiazol

Připraven podle metody popsané v Příkladu 33a) z toluenu (28 ml), vodného uhličitanu sodného (2M, 13 ml), kyseliny 4-methoxybenzenborité (2 g), ethanolu (6 ml), 2-bromothiazolu (2,14 g) a tetrakis(trifenylfosfin)paládia(0) (0,36 g) s ohříváním na 120°C po dobu 5 hodin. Po zpracování bylo reziduum čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém s ethylacetátem:hexanem (1:3), čímž vznikla sloučenina uvedená v podtitulku jako bledě žlutá pevná látka (1,7 g).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7,9(2H, d); 7,8(1H, d); 7,25(1H, d); 6,95(2H, d); 3,85(3H, s).

##### b) 2-(4-hydroxyfenyl)thiazol

Připraven podle metody popsané v Příkladu 36b) z 2-(4-methoxyfenyl)thiazolu (1,7 g), dichlormethanu (20 ml) a bromidu boritého (1,0 M v dichlormethanu, 17,8 ml) za míchání při -78°C. Po zpracování bylo reziduum rozetřeno s éterem, čímž vznikla sloučenina uvedená v podtitulku jako bledě žlutá

pevná látka (1,2 g).

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) 10,0(1H, s); 7,85-7,75(3H, m); 7,63(1H, d); 6,9-6,83(2H, dd).

c) ( $\pm$ )-4-(3-pyridyl)-1-(4-(thiazol-2-yl)fenoxy)-2-butanol

Připraven podle metody popsané v Příkladu 24b)

z 2-(4-hydroxyfenyl)thiazolu (1 g), ethanolu (20 ml), hydroxidu sodného (0,255 g), vody (5 ml) a ( $\pm$ )- $\alpha$ -(chlormethyl)-3-pyridinpropanolu (1 g, z Příkladu 24a)), čímž po čištění vznikla sloučenina uvedená v nadpise jako bílá pevná látka (0,42 g).

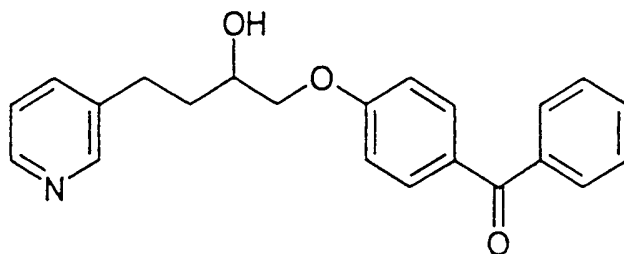
bod tání 93-96°C

MS (FAB) 327 (M + H) $^+$

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) 8,45(1H, d); 8,4(1H, dd); 7,9-7,85(3H, m); 7,7-7,63(2H, m); 7,3(1H, q); 7,05(2H, d); 5,12(1H, d); 4,0-3,9(2H, m); 3,85-3,75(1H, m); 2,87-2,63(2H, m); 1,9-1,65(2H, m).

#### Příklad 70

( $\pm$ )-1-(4-benzoylfenoxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol



Připraven podle metody popsané v Příkladu 24b)

z ( $\pm$ )- $\alpha$ -(chloromethyl)-3-pyridinpropanolu (1,05 g), 4-hydroxybenzofenonu (1,35 g), ethanolu (30 ml) a vodného hydroxidu sodného (1,4 M, 5 ml). Po zpracování bylo reziduum čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém s éterem, pak ethylacetátem, čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise ve formě oleje (0,42 g).

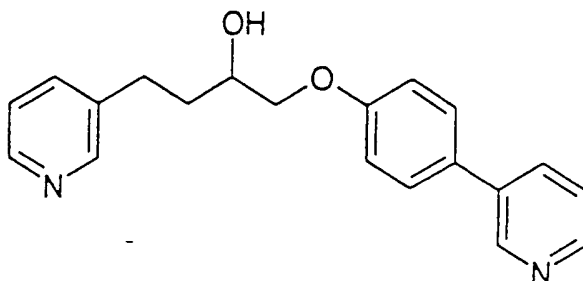
MS (EI) 347 (M) $^+$

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) 8,47(1H, d); 8,40(1H, dd); 7,74(2H, d); 7,72-7,63(4H, m); 7,55(2H, t); 7,09(2H, d); 5,14(1H, d); 4,05-3,95(2H, m); 3,85-3,75(1H, m); 2,88-2,75(1H, m);

2,75-2,65(1H, m); 1,93-1,68(2H, m).

Příklad 71

(±)-4-(3-pyridyl)-1-(4-(3-pyridyl)fenoxy)-2-butanol



a) 3-(4-methoxyfenyl)pyridin

Připraven podle metody popsané v Příkladu 33a) z toluenu (28 ml), vodného uhličitanu sodného (2M, 13 ml), kyseliny 4-methoxybenzenborité (2 g), ethanolu (6 ml), 3-bromopyridinu (2,06 g) a tetrakis(trifenylfosfin)paládia(0) (0,36 g) s ohříváním na 120 °C po dobu 4 hodin. Po zpracování bylo reziduum čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s ethylacetátem:hexanem (1:1), čímž vznikla sloučenina uvedená v podtitulku ve formě bílé krystalické pevné látky (1,9 g).

MS (EI) 185 (M)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,8(1H, d); 8,55(1H, dd); 7,83(1H, dt); 7,55-7,5(2H, m); 7,35-7,3(1H, m); 7,05-7,0(2H, d); 3,86(3H, s).

b) 3-(4-hydroxyfenyl)pyridin

Připraven podle metody popsané v Příkladu 33b) z 3-(4-methoxyfenyl)pyridinu (2,5 g), 48% vodné kyseliny bromovodíkové (25 ml) a kyseliny octové (25 ml), čímž vznikla sloučenina uvedená v podtitulku jako bledě oranžová pevná látka (1,68 g).

MS (EI) 171 (M)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 9,7(1H, s); 8,8(1H, d); 8,47(1H, dd); 7,98(1H, dt); 7,6-7,53(2H, m); 7,42(1H, q); 6,9-6,85(2H, m).

c) (±)-4-(3-pyridyl)-1-(4-(3-pyridyl)fenoxy)-2-butanol

Připraven podle metody popsané v Příkladu 24b)

z 3-(4-hydroxyfenyl)pyridinu (1,68 g), ethanolu (30 ml), hydroxidu sodného (0,393 g), vody (10 ml) a ( $\pm$ )- $\alpha$ -(chloromethyl)-3-pyridinpropanolu (0,91 g, Příklad 24a)), čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise jako bledě žlutá pevná látka (0,6 g).

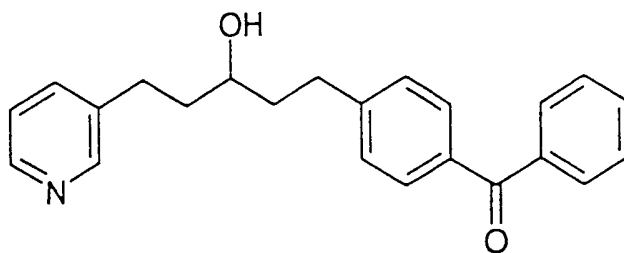
bod tání 87-89°C

MS (EI) 320 (M)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,85(1H, d); 8,5(1H, d); 8,47(1H, s); 8,4(1H, d); 8,02(1H, dd); 7,65(3H, m); 7,47-7,42(1H, m); 7,35-7,28(1H, m); 7,05(2H, d); 5,1(1H, d); 4,0-3,9(2H, m); 3,35-3,27(1H, m); 2,87-2,65(2H, m); 1,92-1,67(2H, m).

#### Příklad 72

( $\pm$ )-1-(4-benzoylfenyl)-5-(3-pyridyl)-3-pentanol



a) ( $\pm$ )-1-(4-benzoylfenyl)-5-(3-pyridyl)pent-1-yn-3-ol

Připraven podle metody popsané v Příkladu 55f) z 4-bromobentofenonu (0,93 g), ( $\pm$ )-5-(3-pyridyl)pent-1-yn-3-olu (0,58 g, Příklad 55e), chloridu bis(trifenylfosfin)paladnatého (0,252 g), jodidu mědného (0,035 g) a triethylaminu (10 ml) za míchání při pokojové teplotě po dobu 2 hodin. Po zpracování bylo reziduum čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém s dichloromethanem:ethanolem (95:5), čímž vznikla sloučenina uvedená v podtitulku jako bledě žlutý olej. (0,6 g).

MS (EI) 342 (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,5(1H, s); 8,43(1H, s); 7,78-7,65(6H, m); 7,63-7,55(4H, m); 7,33(1H, q); 5,75(1H, d); 4,53-4,45(1H, m); 2,83-2,75(2H, m); 2,05-1,95(2H, m).

b) ( $\pm$ )-1-(4-benzoylfenyl)-5-(3-pyridyl)-3-pentanol

Připraven podle metody popsané v Příkladu 55g

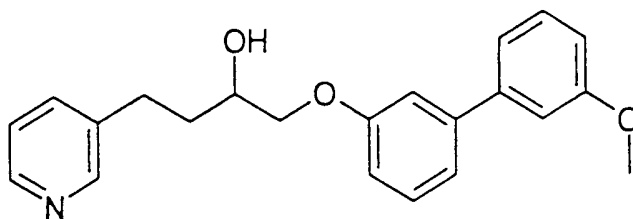
z ( $\pm$ )-1-(4-benzoylfenyl)-5-(3-pyridyl)pent-1-yn-3-olu (0,6 g) v ethanolu (10 ml), hydrogenovaného při 1,5 atmosférách po dobu 18 hodin pomocí paládia na uhlíku (10%, 0,05 g). Reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém s dichlormethanem:ethanolem (95:5), čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise jako nažloutlá pryskyřice (0,387 g).

MS (ESI) 346 (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,43(1H, s); 8,35(1H, d); 7,75-7,52(8H, m); 7,37(2H, d); 7,28(1H, q); 4,7(1H, d); 3,45-3,38(1H, m); 2,88-2,55(4H, m); 1,8-1,57(4H, m).

#### Příklad 73

( $\pm$ )-1-(3'-methoxybifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol



Připraven podle metody popsané v Příkladu 33a z toluenu (8 ml), vodného uhličitanu sodného (2M, 2,47 ml), kyseliny 3-methoxybenzenborité (0,413 g), ethanolu (2 ml), ( $\pm$ )-1-(3-bromfenoxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanolu (0,79 g, Příklad 56a) a tetrakis(trifenylfosfin)paládia(0) (0,071 g) s ohřevem na 120 °C po dobu 4 hodin. Po zpracování bylo reziduum čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém s ethylacetátem, čímž po rozmělnění s éterem:hexanem vznikla sloučenina uvedená v nadpise jako bílá pevná látka (0,27 g).

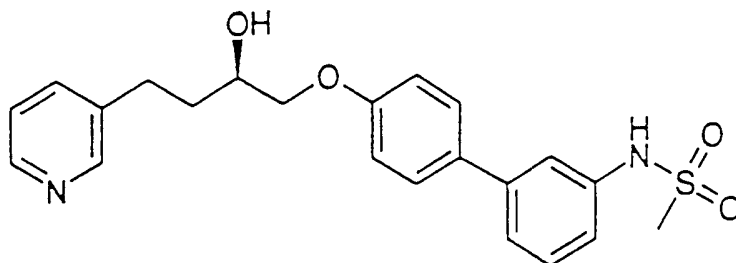
bod tání 76-78°C

MS (APCI) 350 (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,45(1H, s); 8,4(1H, d); 7,65(1H, m); 7,4-7,38(3H, m); 7,25-7,15(4H, m); 6,95(2H, dd); 5,08(1H, d); 3,95(2H, d); 3,85-3,75(4H, m); 2,85-2,63(2H, m); 1,91-1,68(2H, m).

## Příklad 74

(±)-1-(3'-methansulfonamidbifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol



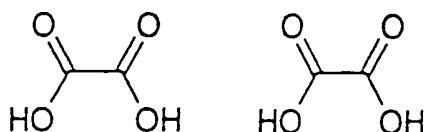
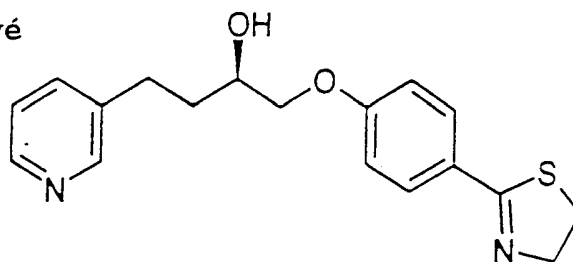
Methansulfonylchlorid (0,334 ml) byl přidán do míchaného roztoku monohydrátu kyseliny 3-aminoborité (0,30 g) v ethanolu (2 ml). Po 20 minutách byly přidány vodný roztok uhličitanu sodného (2M, 2,16 ml) a uhličitan sodný (0,687 g) a nato další methansulfonylchlorid (0,167 ml). Po 10 minutách byly přidány (2R)-1-(4-bromofenoxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol (0,50 g), tetrakis(trifenylfosfin)paládium(0) (45 mg), toluen (8 ml) a další ethanol (2 ml). Směs byla ohřívána v refluxu v dusíku po dobu 4 hodin. Ochlazená reakční směs byla zředěna vodou (50 ml) a extrahována éterem (3 x 5 ml), pak ethylacetátem (6 x 50 ml). Sloučené organické extrakty byly vysušeny na dehydrovaném síranu hořečnatém, filtrovány a koncentrovány za sníženého tlaku. Reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s dichlormethanem:methanolem (93:7), čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise (0,218 g) ve formě pěny, která byla dále čištěna chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s dichlormethanem:methanolem:nasyčeným vodným roztokem čpavku (89:10:1), čímž vznikla pěna.

MS (APCI) 411,1 (M - H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,53(1H, d); 8,47(1H, dd); 7,57(1H, m); 7,51(2H, d); 7,44-7,36(3H, m); 7,24(1H, dd); 7,16(1H, dt); 6,97(2H, d); 6,67(1H, s); 4,09-3,98(2H, m); 3,91(1H, dd); 3,05(3H, s); 2,99-2,88(1H, m); 2,85-2,75(1H, m); 2,48(1H, br); 2,02-1,80(2H, m).

## Příklad 75

Sůl kyseliny (2R)-4-(3-pyridyl)-1-(4-(2-thiazolin-2-yl)fenoxy)-2-butanoldioxalové



Hydrid sodný (60% disperze v minerálním oleji, 0,032 g) byl vymýván izohexanem (2 ml) v dusíkové atmosféře. Po kapkách byl přidán roztok 4-(2-thiazolin-2-yl)fenolu (0,123 g), (ex-Maybridge) v bezvodém dimethylformamidu (2 ml). Po míchání při pokojové teplotě po dobu 30 minut byl přidán roztok (2R)-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-(3-pyridyl)-1-butyl *para*-toluensulfonátu (0,25 g) v bezvodém dimethylformamidu (1 ml). Směs byla míchána při 60°C po dobu 3 hodin, pak byl vylit do vody a extrahován ethylacetátem. Organické extrakty byly vysušeny na bezvodém síranu hořečnatém, filtrovány a koncentrovány při sníženém tlaku. Reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém s dichlormethanem:methanolem (19:1), čímž vznikl olej (0,136 g), který byl rozpuštěn v éteru/ethylacetátu (A2 ml 5/1) a upraven nasyceným roztokem kyseliny šťavelové v éteru (2 ml). Tekutina byla dekantována z výsledné voskovité pevné látky, která byla rozmělněna s ethylacetátem a shromážděna filtrací, čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise ve formě práškovité pevné látky (0,135 g).

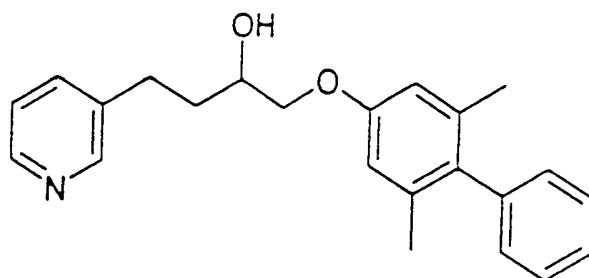
bod tání 131-132°C

MS (APCI) 329,0 ((M - 2x kyselina šťavelová) + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,49(1H, s); 8,43(1H, d); 7,74-7,68(3H, m); 7,37(1H, dd); 7,01(2H, d); 4,35(2H, t); 3,94(2H, dd); 3,81-3,76(1H, m); 3,41(2H, t); 2,87-2,64(2H, m); 1,86-1,66(2H, m).

## Příklad 76

(±)-1-(2,6-dimethylbifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol



## a) 2,6-dimethylbifenyl-4-ol

Připraven podle metody popsané v Příkladu 33a) ze 4-bromo-3,5-dimethylfenolu (3,0 g), kyseliny benzenborité (2,0 g), toluenu (30 ml), ethanolu (8 ml), vodného uhličitanu sodného (2M, 14 ml) a tetrakis(trifenylfosfin)paládia(0) (0,52 g) s ohřevem v refluxu po dobu 6 hodin. Reziduum získané po zpracování bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém s dichlormethanem, čímž vznikla sloučenina uvedená v podtitulku jako pevná látka (2,63 g).

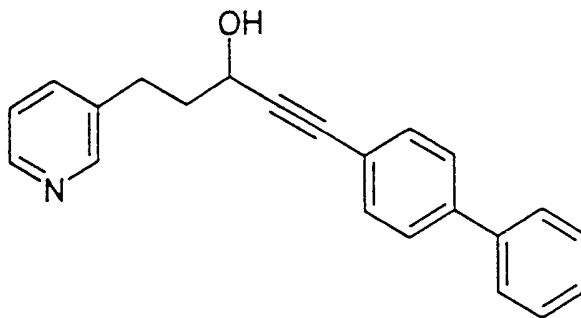
bod tání 122-124°C

MS (APCI) 348,3 ((M - 2x kyselina šťavelová) + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,47(1H, d); 8,41(1H, dd); 7,66(1H, dt); 7,43(2H, t); 7,38-7,30(2H, m); 6,69(2H, s); 5,05(1H, d); 3,93-3,85(2H, m); 3,85-3,73(1H, m); 2,88-2,63(2H, m); 1,92(6H, s); 1,98-1,85(2H, m).

## Příklad 77

(±)-1-(4-bifenyl)-5-(3-pyridyl)pent-1-yn-3-ol



3-bromobifenyl (2,33 g), (±)-5-(3-pyridyl)pent-1-yn-3-ol

(2,1 g, Příklad 55d), chlorid bis(trifenylfosfin)paladnatý (0,7 g) a jodid měďný (0,096 g) v diethylaminu (40 ml) byly společně míchány po dobu 4 hodin při pokojové teplotě v dusíku. Reakční směs byla vylita do vody a extrahována ethylacetátem (3 x 100 ml). Organický roztok byl vysušen na bezvodém síranu hořečnatém, filtrován a koncentrován při sníženém tlaku. Reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí dichloromethanem:methanolem (97:3), čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise ve formě bledě žluté pevné látky (0,62 g).

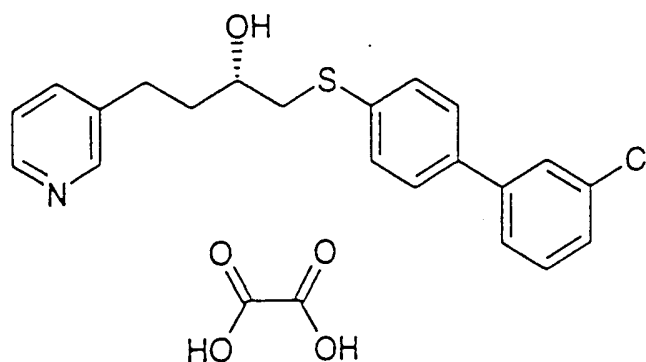
bod tání 110-111°C

MS (APCI) 314 (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,53(1H, d); 8,46(1H, dd); 7,60-7,50(5H, m); 7,50-7,40(4H, m); 7,40-7,3(1H, m); 7,30-7,20(1H, m); 4,63(1H, t); 2,90(2H, t); 2,2-2,1(2H, m).

#### Příklad 78

Sůl kyseliny (2S)-1-(3'-chlorobifenyl-4-ylthio)-4-(3-pyridyl)-2-butanol šťavelové



Připravena podle metody použité pro (2R)-1-(3'-chlorobifenyl-4-ylthio)-4-(3-pyridyl)-2-butanol (Příklad 57).

Vodný hydroxid draselný (4M, 2 ml) byl přidán k roztoku 3'-chlorobifenyl-4-yl N,N-dimethyl-S-thiokarbamátu (0,564 g) v ethanolu (10 ml). Roztok byl ohříván na 100°C v dusíku po dobu 16 hodin. Pak byl přidán roztok (2R)-2-(terc-butyldimethylsilyloxy)-4-(3-pyridyl)-1-butyl para-toluensulfonátu (0,767 g) v ethanolu (10 ml) a ohřívání pokračovalo po dobu 5 hodin. Bezbarvý olej získaný po zpracování byl rozpuštěn

v tetrahydrofuranu (20 ml). Byl přidán tetrybutylamonium fluorid (0,61 g) a výsledný roztok byl míchán při pokojové teplotě po dobu 4 hodin. Reakční směs byla vylita do vody a pak byla extrahována ethylacetátem. Organický extrakt byl vysušen na bezvodém síranu hořečnatém, filtrován a koncentrován při sníženém tlaku. Získané reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s ethylacettem, čímž vznikl olej. Konverzí na oxalátovou sůl po působení přesycenou éterovou kyselinou šťavelovou vznikla sloučenina uvedená v nadpise ve formě bílé pevné látky (0,135 g).

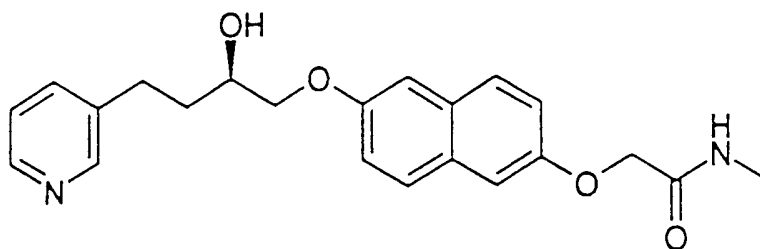
bod tání 120-121°C

MS (APCI) 370/372 ((M - kyselina šťavelová) + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,45(1H, s); 8,42(1H, s); 7,70-7,65(1H, m); 7,65-7,60(4H, m); 7,48(1H, t); 7,43-7,35(3H, m); 7,35-7,30(1H, m); 3,65-3,60(1H, m); 3,05(2H, d); 2,75-2,60(2H, m); 1,90-1,85(1H, m); 1,75-1,70(1H, m).

#### Příklad 79

N-methyl-6-((2R)-2-hydroxy-4-(3-pyridyl)-1-butoxy)naftalen-2-yloxyacetamid



a) methylester kyseliny 6-hydroxynaftalen-2-yloxyoctové  
Přípraven podle metody popsané v Příkladu 20a z 2,6-dihydronaftalénu (3,00 g), methylbromacetátu (2,66 ml) a uhlíkatu draselného (2,59 g) v acetonu (30 ml) s ohřevem v refluxu po dobu 18 hodin. Surový produkt byl čištěn chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s dichloromethanem:éterem (19:1), čímž vznikla sloučenina uvedená v podtitulku ve formě pevné látky (1,32 g).

bod tání 132-133°C

MS (EI) 232 (M)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7,62(1H, d); 7,59(1H, d); 7,19(1H, dd);  
7,10-7,03(3H, m); 5,01(1H, s); 4,73(2H, s); 3,83(3H, s).

b) methylester kyseliny 6-((2R)-2-hydroxy-4-(3-pyridyl)-1-butoxy)naftalen-2-yloxyoctové

Připraven podle metody popsané v Příkladu 26e)

z (2R)-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-(3-pyridyl)-1-butyl  
para-toluensulfonátu (1,00 g), methylesteru kyseliny 6-hydro-  
xy-2-naftyloxyoctové, hydridu sodného (60% disperze v mine-  
rálním oleji, 0,11 g) v dimethylformamidu (15 ml) s ohřevem na  
75°C po dobu 1 hodiny. Adukt byl rozpuštěn v tetrahydrofuranu  
(10 ml) a byl přidán tetrabutylamoniumfluorid hydrát (1,5 g).  
Po 4 hodinách byla směs zředěna vodou a extrahována éterem.  
Organické extrakty byly vysušeny na bezvodém síranu hořečna-  
tém, filtrovány a koncentrovány při sníženém tlaku. Reziduum  
bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém  
elucí s hexanem:acetonem (3:2, pak 1:1), čímž vznikla slouče-  
nina uvedená v podtitulku jako pevná látka (0,22 g).

MS (APCI) 382,3 (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,53(1H, s); 8,47(1H, d); 7,66(1H, d);  
7,63(1H, d); 7,58(1H, d); 7,25-7,19(2H, m); 7,14(1H, dd);  
7,07(2H, dd); 4,73(2H, s); 4,10-4,05(2H, m); 3,96(1H, dd);  
3,83(3H, s); 3,0-2,75(2H, m); 1,99-1,88(2H, m).

c) N-methyl-6-((2R)-2-hydroxy-4-(3-pyridyl)-1-buto-  
xy)naftalen-2-yloxyacetamid

Roztok methylesteru kyseliny 6-((2R)-2-hydroxy-4-(3-pyri-  
dyl)-1-butoxy)naftalen-2-yloxyoctové (0,215 g) v methanolu (10  
ml) byl satureován plynným methylaminem. Po 16 hodinách byl  
krystalický produkt sesbírán filtrací a vysušen ve vakuu, čímž  
vznikla sloučenina v nadpise ve formě pevné látky (0,10 g).

bod tání 164-164°C

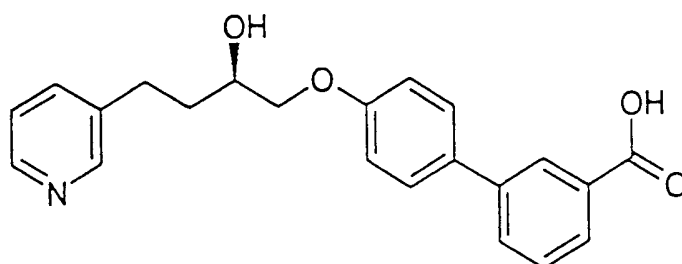
MS (APCI) 381 (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,47(1H, s); 8,40(1H, d); 8,08(1H, br);

7,74(1H, d); 7,70(1H, d); 7,67(1H, d); 7,31(1H, dd);  
 7,28-7,06(2H, m); 7,22(1H, dd); 7,14(1H, dd); 5,08(1H, d);  
 4,53(2H, s); 3,97(2H, d); 3,88-3,78(1H, m); 2,90-2,63(2H, m);  
 2,67(3H, d); 1,97-1,82(1H, m); 1,81-1,70(1H, m).

#### Příklad 80

(2R)-1-(3'-karboxybifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol



Promíchávaný roztok (2R)-1-(3'-kyanobifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanolu (0,60 g) a hydroxidu sodného (0,696 g) v ethanolu (8 ml) a vodě (2 ml) byl ohříván v refluxu po dobu 10 hodin. Směs byla koncentrována a rezidua byla rozpuštěna ve vodě a neutralizována. Sraženina byla odfiltrována a vysušena ve vakuu, čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise jako bílá pevná látka (0,616 g).

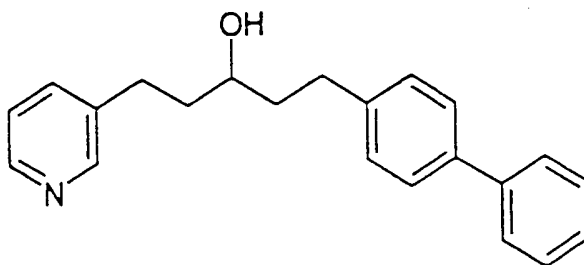
bod tání 165-168°C

MS (APCI) 364 (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) 8,46(1H, d); 8,40(1H, dt); 8,12(1H, t);  
 7,88-7,80(2H, m); 7,68-7,63(3H, m); 7,54(1H, t); 7,49-7,29(1H,  
 m); 7,04(2H, d); 5,1(1H, br); 3,94(2H, d); 3,82-3,78(1H, m);  
 3,33(1H, br); 2,82-2,68(2H, m); 1,88-1,73(2H, m).

#### Příklad 81

(±)-1-(3-pyridyl)-5-(4-bifenyl)-3-pentanol



(±)-1-(4-bifenyl)-ethynyl-3-pyridinpropanol (0,20 g, Příklad 77) byl rozpuštěn v ethanolu (20 ml), k tomu byla přidána kaše 10% paládia na aktivním uhlí (20 mg) v ethanolu (1 ml). Směs byla hydrogenována při 1,5 atmosférách po dobu 16 hodin při pokojové teplotě. Produkt byl filtrován přes křemelinu, filtrát byl koncentrován a reziduum bylo rozmělněno s hexanem:éterem (1:1), čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise ve formě bílé pevné látky (0,192 g).

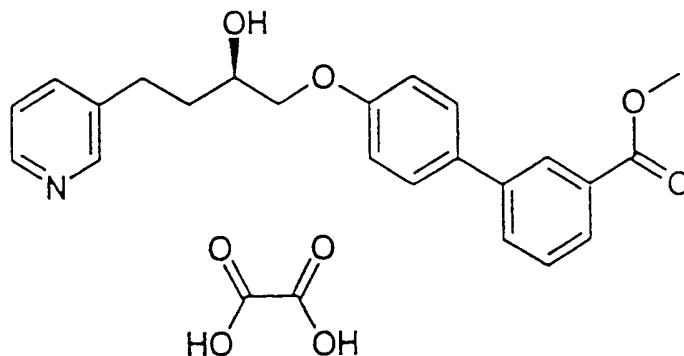
bod tání 108-109°C

MS (APCI) 318 (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,50(1H, d); 8,45(1H, dd); 7,60-7,50(5H, m); 7,45-7,35(2H, m); 7,30-7,25(2H, m); 7,25-7,15(2H, m); 3,75-3,65(1H, m); 2,90-2,65(4H, m); 1,90-1,75(4H, m); 1,5(1H, d).

#### Příklad 82

Sůl kyseliny (2R)-1-(3'-(methoxykarbonyl)bifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanolšťavelové



Koncentrovaná kyselina sírová (2,5 ml) byla přidána do suspenze (2R)-1-(3'-karboxybifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanolu (0,5 g) v methanolu (50 ml). Směs byla ohřívána v refluxu po dobu 10 hodin. Směs byla ochlazena na pokojovou teplotu a byla bazifikována přidáním vodného hydrouhličitanu sodného. Směs byla extrahována ethylacetátem, vysušena na bezvodém síranu hořečnatém, filtrována a koncentrována při sníženém tlaku. Reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s dichloromethanem:methanolem

(19:1), čímž vznikl olej, který byl konvertován na oxalátovou sůl působením přebytku kyseliny šťavelové v éteru, čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise ve formě pevné látky (0,482 g).

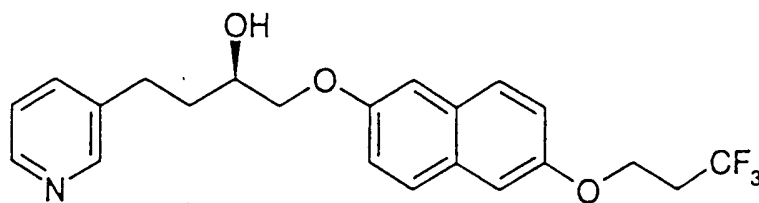
bod tání 102-103°C

MS (APCI) 378 ((M - kyselina šťavelová) + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,49(1H, d); 8,42(1H, dd); 8,13(2H, d); 7,71(1H, d); 7,65-7,55(3H, m); 7,35(1H, q); 7,05(2H, d); 3,95(2H, d); 3,90(3H, s); 3,85-3,75(1H, m); 2,90-2,65(2H, m); 1,95-1,65(2H, m).

### Příklad 83

(2R)-4-(3-pyridyl)-1-(6-(3,3,3-trifluoropropoxy)naftalen-2-yloxy)-2-butanol



a) 2-hydroxy-6-(3,3,3-trifluoropropoxy)naftalen

Hydroxid draselný (1,16 g) byl přidán do promíchávané suspenze 2,6-dihydroxybaftalenu (3,00 g) ve vodě (90 ml) v dusíku. Po 30 minutách byl přidán 3-bromo-1,1,1-trifluoropropan (3,64 g). Po dalších 5 hodinách byl přidán 3-jodo-1,1,1-trifluoropropan (1,00 g). Směs byla míchána při 60°C po dobu 16 hodin, pak byla ochlazená na 20°C, acidifikována kyselinou chlorovodíkovou (2M) a extrahována ethylacetátem. Organické extrakty byly vysušeny na bezvodém síranu hořečnatém, filtrovány a koncentrovány při sníženém tlaku. Reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s dichloromethanem, čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise jako pevná látka (0,333 g).

bod tání 120-121°C

MS (APCI) 255,3 (M - H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7,64(1H, d); 7,60(1H, d); 7,14-7,05(4H, m); 4,84(1H, s); 4,29(2H, t); 2,76-2,60(2H, d).

b) (2R)-4-(3-pyridyl)-1-(6-(3,3,3-trifluoropropoxy)naftalen-2-yloxy)-2-butanol

Připraven pomocí metody popsané v Příkladu 26e) z 2-hydroxy-6-(3,3,3-trifluoropropoxy)naftalenu (0,212 g), (2R)-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-(3-pyridyl)-1-butyl *para*-toluensulfonátu (0,30 g) a hydridu sodného (60%, 33 mg) v dimethylformamidu (3 ml) s ohřevem na 60°C po dobu 2 hodin. Adukt byl rozpuštěn v tetrahydrofuranu (10 ml) a byl přidán tetrabutylamonium fluorid hydrát (0,30 g). Po 2 hodinách byla směs zředěna vodou a extrahována éterem. Organické extrakty byly vysušeny na bezvodém síranu hořečnatém, filtrovány a koncentrovány při sníženém tlaku. Reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s hexanem:acetone (3:2), čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpisu (0,18 g), která byla rekrystalizována z ethylacetátu:hexanu.

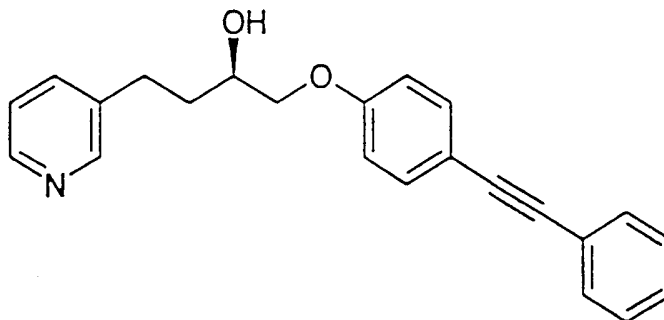
bod tání 120-121°C

MS (APCI) 406,2 (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,54(1H, s); 8,47(1H, d); 7,67-7,62(2H, m); 7,58(1H, d); 7,23(1H, dd); 7,16-7,10(4H, m); 4,29(2H, t); 4,17-4,06(2H, m); 3,97(1H, dd); 3,00-2,60(4H, m); 2,48(1H, br); 2,03-1,85(2H, m).

#### Příklad 84

(2R)-1-(4-(2-(fenyl)ethynyl)fenofy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol



Jodid mědný (0,03 g) byl přidán ke směsi (2R)-1-(4-(bromofenoxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanolu (1,05 g, Příklad 40a), fenylacetylenu (0,33 g) a chloridu bis(trifenylfosfin)paladnatého (0,23 g) v triethylaminu (10 ml) a reakční směs byla ohřívána na 90°C za stálého míchání v dusíku po dobu 4 hodin. Reakční směs byla ponechána, aby vychladla na pokojovou teplotu a pak byla vylita do vody (150 ml). Produkt byl extrahován ethylacetátem, který byl vymyt solným roztokem a vysušen na bezvodém síranu hořečnatém. Roztok byl koncentrován při sníženém tlaku a reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s dichloromethanem:methanolem (19:1), čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise jako bílá pevná látka (0,040 g).

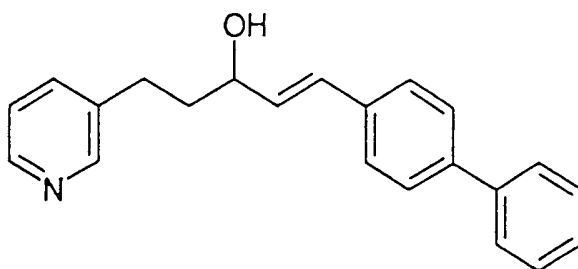
bod tání 67-68°C

MS (APCI) 344 (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,46(1H, d); 8,40(1H, dd); 7,65(1H, d); 7,58-7,35(7H, m); 7,32-7,28(1H, m); 6,98(2H, d); 5,07(1H, d); 3,93(2H, d); 3,81-3,72(1H, m); 2,84-2,63(2H, m); 1,90-1,70(2H, m).

#### Příklad 85

(±)-(1E)-1-(4-bifenyl)-5-(3-pyridyl)pent-1-en-3-ol



Roztok bis(2-methoxyethoxy)aluminiumhydridu sodného (65% v toluenu, 0,822 ml) byl přidán k suchému tetrahydrofuranu (5 ml) a byl ochlazen na 0°C v dusíku. Pak byl přidán roztok (±)-1-(4-bifenyl)-5-(3-pyridyl)pent-1-yn-3-olu (0,26 g) v tetrahydrofuranu (5 ml). Po dokončení adice byla směs míchána při pokojové teplotě po dobu 4 hodin. Pak byl přidán roztok kyseliny chlorovodíkové (2M, 5 ml) za stálého míchání a směs

pak byla bazifikována přidáním vodného hydrouhličitanu sodného. Směs pak byla extrahována ethylacetátem, vysušena na dehydrovaném síranu hořečnatém, filtrována a koncentrována při sníženém tlaku. Reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s ethylacetátem, čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky (0,113 g).

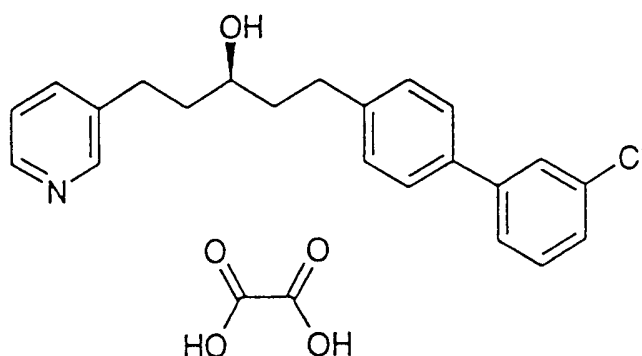
bod tání 126-127°C

MS (APCI) 316 (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,55(1H, d); 8,45(1H, dd); 7,65-7,55(5H, m); 7,45(4H, t); 7,40-7,35(1H, m); 7,25-7,00(1H, m); 6,65(1H, d, J = 19 Hz); 6,30(1H, dd, J = 19 Hz); 4,40-4,30(1H, m); 2,85-2,75(2H, m); 2,05-1,90(2H, m); 1,95(1H, d).

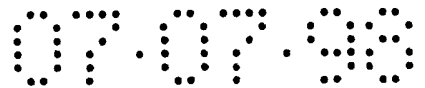
#### Příklad 86

Sůl kyseliny (3S)-1-(3'-chlorobifenyl-4-yl)-5-(3-pyridyl)-3-pentanolšťavelové



a) (2R)-1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol

Pevný *tert*-butyldimethylsilylchlorid (1,39 g) byl přidán do promíchávaného roztoku (2R)-4-(3-pyridyl)butan-1,2-diolu (1,40 g, Příklad 34c), triethylaminu (1,5 ml) a 4-dimethylaminopyridinu (0,041 g) v dichloromethanu (30 ml). Výsledný roztok byl míchán při pokojové teplotě po dobu 20 hodin a pak byl koncentrován při sníženém tlaku. Reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s ethylacetátem, čímž vznikla sloučenina uvedená v podtitulku ve formě oleje (1,97 g).



MS (APCI) 382,6 (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,48(1H, s); 7,53(1H, dt); 7,20(1H, dt); 7,20(1H, dd); 3,66-3,62(2H, m); 3,46-3,43(1H, t); 2,87-2,82(1H, m); 2,73-2,68(1H, m); 2,49(1H, d); 1,76-1,69(2H, m); 0,9(9H, s); 0,07(6H, s).

b) (2R)-2-(benzoyloxy)-4-(3-pyridyl)-1-butanol

Pevný 14-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodii-midhydrochlorid (2,01 g) byl přidán do promíchávaného roztoku (2R)-1-(terc-butyldimethylsilyloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanolu (1,97 g), kyseliny benzoové (1,28 g) a 4-dimethylaminopyridinu (0,85 g) v dichloromethanu (50 ml) a výsledný roztok byl míchán při pokojové teplotě po dobu 20 hodin. Roztok pak byl koncentrován při sníženém tlaku a reziduum bylo rozpuštěno v acetonitrolu (30 ml). Byla přidána vodná kyselina fluorovodíková (40%, 3 ml) a směs byla míchána po dobu 30 minut, než byla vylita do nasyceného vodného roztoku bikarbonátu sodného (200 ml). Směs byla extrahována ethylacetátem, sloučené organické extrakty byly vysušeny na bezvodém síranu hořečnatém, filtrovány a koncentrovány při sníženém tlaku. Reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s ethylacetátem, čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise ve formě pevné látky (1,8 g).

MS (APCI) 272,3 (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,46(1H, s); 8,44(1H, d); 8,05(2H, d); 7,6(1H, t); 7,53-7,45(3H, m); 7,21-7,18(1H, m); 5,22-5,18(1H, m); 3,86-3,83(2H, m); 2,79-2,73(2H, m); 2,16-2,05(3H, m).

c) (3R, 1E/Z)-1-(4-bromofenyl)-5-(3-pyridyl)pent-1-en-3-yl-benzoát

Do roztoku dimethylsulfoxidu (0,21 ml) v dichloromethanu (10 ml) byl přidán oxalylchlorid (0,18 g) při -65°C a výsledná směs byla míchána po dobu 15 minut. Pak byl přidán roztok (2R)-2-(benzoyloxy)-4-(3-pyridyl)-1-butanolu (0,5 g) v dichloromethanu (2 ml) a výsledná směs byla míchána po dobu 30 minut. Byl přidán triethylamin (1,4 ml) a reakce byla ponechána,

aby se po dobu více než 1 hodiny pomalu ohřála na 0°C. Reakční směs byla zředěna éterem (30 ml) a pak byla filtrována a koncentrována při sníženém tlaku. Reziduum bylo rozpuštěno v tetrahydrofuranu (2 ml) a pak bylo přidáno do suspenze (4-bromofenyl)trifenylfosforanu [vytvořeného in situ z 4-bromobenzyltrifenylfosfoniumbromidu (1,02 g), diizopropylaminu (0,31 ml) a n-butyllithia (2,5 M v hexanu, 0,8 ml)] v tetrahydrofuranu (10 ml) při -65°C. Reakční směs byla ponechána, aby se po dobu více než 4 hodiny pomalu ohřála na pokojovou teplotu. Směs pak byla vylita do vody (100 ml) a extrahována éterem (3 x 30 ml), sloučené extrakty byly vysušeny na dehydrovaném síranu hořečnatém, filtrovány a koncentrovány při sníženém tlaku. Reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s éterem:izohexanem (1:1), pak éterem, čímž vznikla sloučenina uvedená v podtitulku ve formě žlutého oleje jako směs izomerů (0,41 g).

MS (APCI) 422, 424 (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, hlavní Z izomér) 8,45(1H, s); 8,43(1H, d); 8,04(2H, d); 7,56-7,54(1H, m); 7,48-7,39(5H, m); 7,18-7,14(3H, m); 6,56(1H, d); 5,98-5,89(1H, m); 5,77(1H, dd); 2,70(2H, t); 2,27-2,2(1H, m); 2,06-1,96(1H, m).

d) (3S)-1-(bromfenyl)-5-(3-pyridyl)-3-pentanol

Suspenze (3R,1E/Z)-1-(4-bromfenyl)-5-(3-pyridyl)pent-1-en-yl benzoanu (0,78 g) a platiny na uhlíku (5%, 0,05 g) v etanolu (20 ml) a kyseliny octové (2 ml) byla hydrogenována při tlaku 5 atmosfér po dobu 24 hodin. Směs pak byla filtrována a koncentrována při sníženém tlaku. Reziduum bylo rozpuštěno v metanolu (16 ml) a vodě (4 ml) a byl přidán pevný hydroxid sodný (0,4 g). Směs byla míchána po dobu 3 hodin a pak koncentrována při sníženém tlaku. Byla přidána voda a směs byla extrahována ethylacetátem. Sloučené extrakty byly vysušeny na bezvodém síranu hořečnatém, filtrovány a koncentrovány při sníženém tlaku. Reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s ethylacetátem, čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise ve formě oleje

(0,21 g).

MS (APCI) 320, 322 (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,46(1H, s); 8,44(1H, d); 7,48(1H, dt); 7,4(2H, d); 7,22-7,19(1H, m); 7,05(2H, d); 3,66-3,6(1H, m); 2,80-2,65(4H, m); 1,81-1,75(4H, m); 1,49(1H, bs).

e) sůl (3S)-1-(3'clorbifenyl-4-yl)-5-(3-pyridyl)-3-pentanol  
šťavelové kyseliny

Připravena podle metody popsané v Příkladu 33a) z toluenu (5 ml), vody (1 ml), (3S)-1-(bromfenyl)-5-(3-pyridyl)-3-pentanolu (0,09 g), uhličitanu sodného (0,172 g), kyseliny 3-chlorobenzenoboritě (0,05 g), etanolu (1 ml) a tetrakis(trifenylfosfin)-paladia(0) (9 mg) zahříváním na 100°C po dobu 45 minut. Po zpracování bylo reziduum čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s ethylacetátem, čímž vznikl olej, který byl konvertován na oxalát působením kyseliny šťavelové (přebytku) v éteru, čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise ve formě pevné látky (0,057 g).

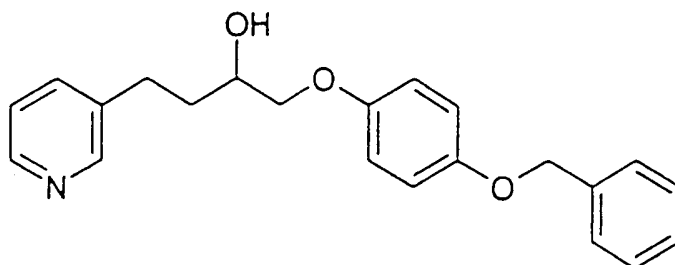
bod tání 103-104°C

MS (APCI) 352/354 (M -kyselina šťavelová + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,45(1H, d); 8,40(1H, d); 7,70-7,54(5H, m); 7,50(1H, t); 7,41(1H, dt); 7,38-7,34(1H, m); 7,30(2H, d); 3,45-2,85(1H, m); 2,83-2,62(2H, m); 2,64-2,58(2H, m); 1,75-1,57(4H, m).

#### Příklad 87

(±)-1-(fenylmetoxy)fenoxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol



Připraven podle metody popsané v Příkladu 26b)  
z 4-(benzyloxy)fenolu (1,00 g), (±)-α-(chloromethyl)-3-pyri-

dinpropanolu (0,50 g) a hydroxidu sodného (0,23 g) v etanolu (20 ml) a vodě (5 ml) zahříváním v refluxu po dobu 45 minut. Po zpracování bylo reziduum čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s dichlormetanem : etanolem a následným použitím nové kolony s ethylacetátem, čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise ve formě pevné látky (0,58 g). Rekrystalizace z ethylacetátu : hexanu dala bezbarvé krystaly.

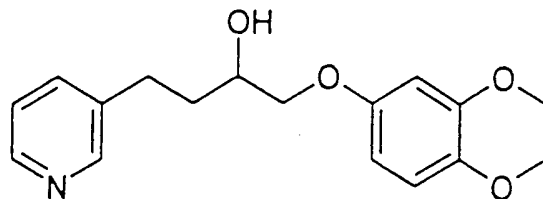
bod tání 79-82°C

MS (APCI) 350.1 (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,44(1H, d); 8,39(1H,d); 7,64(1H, dt); 7,45-7,27(6H, m); 6,95-6,82(4H, m); 5,03(2H, s); 4,99(1H, d); 3,85-2,67(3H, m); 2,85-2,60(2H, m); 2,90-2,75(1H, m); 2,75(1H, m); 2,75-2,60(1H, m).

#### Příklad 88

(±)-1-(3,4dimetoxyfenoxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol



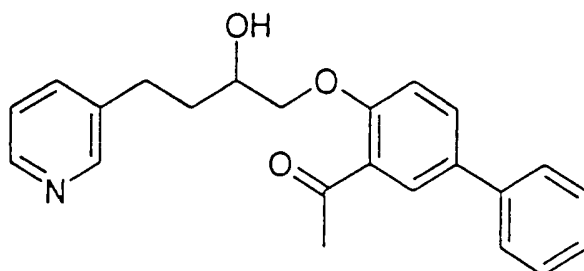
Připraven podle metody popsané v Příkladu 24b) z 3,4-dimetoxyfenolu (0,77 g), (±)-α-(chloromethyl)-3-pyridinpropanolu (1,0 g) a hydroxidu sodného (0,2 g) v etanolu (45 ml) a vodě (5 ml) zahříváním v refluxu po dobu 1 hodiny. Po zpracování bylo reziduum čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s hexanem : acetonem, čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise ve formě bezbarvého oleje. (0,1 g)

MS (APCI) 304 (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,44(1H, d); 8,39(1H,d); 7,64(1H, dt); 7,32-7,27(1H, m); 6,81(1H, d); 6,40(1H, dd); 4,98(1H, d); 3,82-2,68(9H, m); 2,85-2,60(2H, m); 1,90-1,62(2H, m).

## Příklad 89

(±)-1-(3-acetylbifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol



a) (±)-1-(2-acethyl-4-bromofenoxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol

Připraven podle metody popsané v Příkladu 24b) z 2-hydroxy-5-bromo-acetofenonu (1,1 g), etanolu (25 ml), hydroxidu sodného (0,2 g), vody (5 ml) a (±)-α-(chloromethyl)-3-pyridinpropanolu (0,48 g; Příklad 24a), čímž vznikl žlutý olej. Ten byl čištěn chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s dichlormetanem : etanolem, čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise ve formě bledého oleje. (0,13 g)

MS (APCI) 366 (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,47(1H, d); 8,43(1H, dd); 7,78(1H, d); 7,57-7,51(2H, m); 7,51-7,23(1H, m); 6,84(1H, d); 4,10-3,94(4H, m); 2,95-2,75(2H, m); 2,57(3H, s); 1,95-1,80(2H, m).

b) (±)-1-(3-acethylbifenyl-4-xyloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol

Připraven podle metody popsané v Příkladu 33a) z toluenu (7,5 ml), (±)-1-(2-acethyl-4-bromofenoxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanolu (0,134 g), kyseliny benzenoborité (0,07 g), vodného uhličitanu sodného (0,172 g), etanolu (2,5 ml) a tetrakis(trifenylfosfin)-paladia(0) (0,02 g) zahříváním v refluxu po dobu 3 hodin. Po zpracování bylo reziduum čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s etanolem : dichlormetanem (5:95), čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise ve formě oleje (0,070 g).

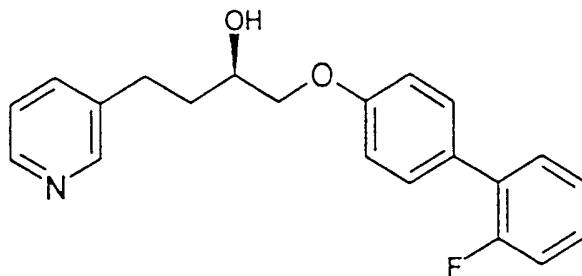
MS (APCI) 362 (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,50(1H, d); 8,45(1H, dd); 7,91(1H, d); 7,66(1H, dd); 7,58-7,50(3H, m); 7,50-7,40(2H, m);

7,40-7,25(1H, m); 7,25-7,20(1H, m); 7,02(1H, d); 4,20-3,95(3H, m); 3,55(1H, bs); 3,0-2,7(2H, m); 2,64(3H, s); 2,0-1,80(2H, m).

#### Příklad 90

(2R)-1-(2'-fluorobifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol



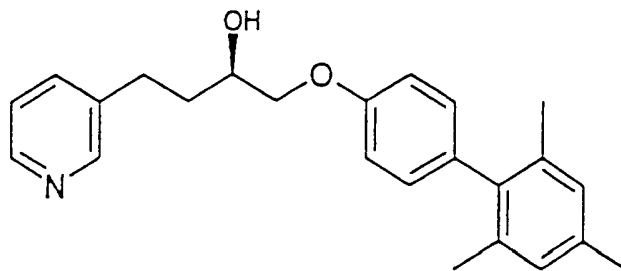
Připraven podle metody popsané v Příkladu 33a) z toluenu (5 ml), (2R)-1-(4-bromofenoxy)-5-(3-pyridyl)-2-butanolu (0,250 g), vodného uhličitanu sodného (2M, 1ml), kyseliny 2-fluorobenzenoborité (*Journal of Organic Chemistry* 1995, 60, 3020) (0,216 g), etanolu (1 ml) a tetrakis(trifenylfosfin)-palladia(0) (0,060 g) 4-hodinovým zahříváním na 100°C. Po zpracování bylo reziduum čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s hexanem:acetone (3:2), čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise ve formě bezbarvého oleje (0,100 g).

MS (APCI) 338 (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,53(1H, d); 8,47(1H, dd); 7,60-7,55(1H, m); 7,49(2H, t); 7,41(1H, dt); 7,30-7,25(1H, m); 7,30-7,25(1H, m); 7,30-7,10(3H, m); 6,98(2H, dd); 4,10-4,00(2H, m); 3,90(1H, dd); 3,0-2,90(1H, m); 2,85-2,75(1H, m); 2,41(1H, d); 2,10-1,80(2H, m).

#### Příklad 91

(2R)-1-(2',4',6'-trimethylbifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol



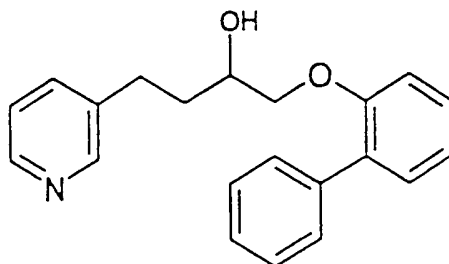
Připraven podle metody popsané v Příkladu 33a) z toluenu (5 ml), (2R)-1-(4-bromofenoxy)-5-(3-pyridyl)-2-butanolu (0,25 g), vodného uhličitanu sodného (2M, 1 ml), kyseliny 2,4,6-benzenoborité (0,267 g), etanolu (1 ml) a tetrakis(trifenylfosfin)-paladia(0) (0,060 g) zahříváním na 100°C po dobu 8 hodin. Po zpracování bylo reziduum čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s hexanem : acetonem (3:2), čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise ve formě bezbarvého oleje (0,150 g).

MS (APCI) 362 (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,53(1H, d); 8,47(1H, dd); 7,60-7,55(1H, m); 7,25-7,20(1H, m); 7,05(2H, d); 6,96(2H, d); 6,93(2H, s); 4,10-4,00(2H, m); 3,95(1H, dd); 3,0-2,90(1H, m); 2,85-2,75(1H, m); 2,45(1H, d); 2,32(3H, s); 2,00(6H, s); 1,95-1,85(2H, m).

#### Příklad 92

(±)-1-(bifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol



Připraven podle metody popsané v Příkladu 24b) (±)-α-(chloromethyl)-3-pyridinpropanolu (0,48 g; Příklad 24a), 2-fenylfenolu, etanolu (45 ml) a vodného uhličitanu sodného (1,02M, 5 ml) zahříváním v refluxu po dobu 1 hodiny. Po zpracování bylo reziduum čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s hexanem : acetonem (2:1), čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise ve formě bezbarvého oleje (0,6 g).

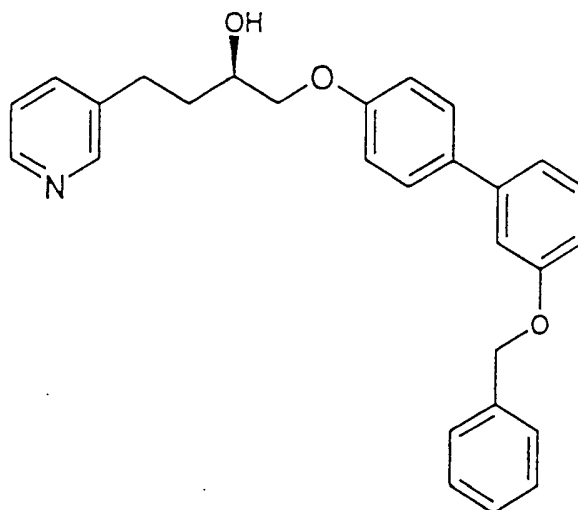
MS (APCI) 320 (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,38(2H, dd); 7,53-7,50(3H, m); 7,40-7,26(6H, m); 7,10(1H, d); 7,00(1H, t); 4,94(1H, d); 3,99-3,94(1H, m); 3,89-3,86(1H, m); 3,72-3,62(1H, m);

2,75-2,60(2H, m); 2,85(2H, m).

Příklad 93

(2R)-1-(3'-(benzyloxy)bifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol



a) 3-(benzyloxy)bromobenzen

Uhličitan draselný (1,4 g) byl přidán do roztoku 3-bromofenolu (2 g) v acetonu (20 ml) a směs byla míchána v dusíku při pokojové teplotě. Byl přidán benzylbromid a míchání pokračovalo při pokojové teplotě po dobu 18 hodin, pak při refluxu po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla ponechána, aby vychladla a pak byla koncentrována při sníženém tlaku. Reziduum pak bylo rozděleno mezi vodu a dichloromethan. Organický roztok pak byl vymýván solným roztokem a vysušen na bezvodém síranu hořečnatém, filtrován a koncentrován při sníženém tlaku. Reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s hexanem, čímž vznikla sloučenina uvedená v podtitulku jako bílá krystalická pevná látka (2,6 g).

bod tání 61-63°C

GCMS (EI) 263/264 (M)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7,46-7,32(5H, m); 7,28-7,23(2H, m); 7,13(1H, dt); 7,03(1H, dq); 5,13(2H, s).

b) kyseliny 3-(benzyloxy)benzenboritá

Připravena podle metody popsané v Příkladu 51b)

z 3-(benzyloxy)brombenzenu (2,16 g, Příklad 93a), n-butyllithia (2,5 M v hexanu, 3,6 ml) a triizopropylborátu (3,4 g) v tetrahydrofuranu (2 x 10 ml). Po zpracování bylo reziduum čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s methanolem:dichloromethanem (5:95), čímž vznikla sloučenina v nadpise jako bílá pevná látka (1,07 g).

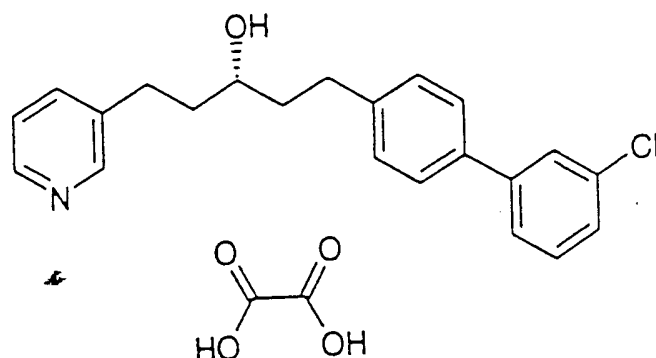
bod tání 83-84°C

MS (APCI) 426 (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,46(1H, d); 8,40(1H, dd); 7,65(1H, dt); 7,59(2H, dd); 7,49-7,47(2H, m); 7,40(2H, dd); 7,35-7,30(3H, m); 7,22(1H, d); 7,01(2H, d); 6,95(1H, dd); 5,18(2H, s); 5,07(1H, d); 3,93(2H, d); 3,83-3,72(1H, m); 2,85-2,62(2H, m); 1,85-1,68(2H, m).

#### Příklad 94

sůl kyseliny (3R)-1-(3'-chlorobifenyl-4-yl)-5-(3-pyridyl)-3-pentanol šťavelové



Připravena podle metody popsané v Příkladu 27 z (3S)-1-(3'-chlorobifenyl-4-yl)-5-(3-pyridyl)-3-pentanolu (0,136 g, Příklad 86), kyseliny benzoové (0,061 g), trifenylnylfosfinu (0,131 g) a diethylazidikarboxylátu (0,061 ml). Směs byla koncentrována při sníženém tlaku a reziduum bylo rozpuštěno v methanolu (8 ml) a vodě (2 ml). Byl přidán pevný hydroxyd sodný (0,2 g) a reakční směs byla míchána po dobu 2 hodin, než byla vylita do roztoku nasyceného vodného hydrouhličitanu sodného. Směs byla extrahována ethylacetátem, sloučené organické extrakty byly vysušeny na bezvodém síranu hořečnatém, filtrovány a koncentrovány při sníženém tlaku,

čímž vznikl olej, který byl konvertován na oxalátovou sůl působením kyseliny šťavelové v éteru (přebytku), čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise ve formě pevné látky (0,33 g).

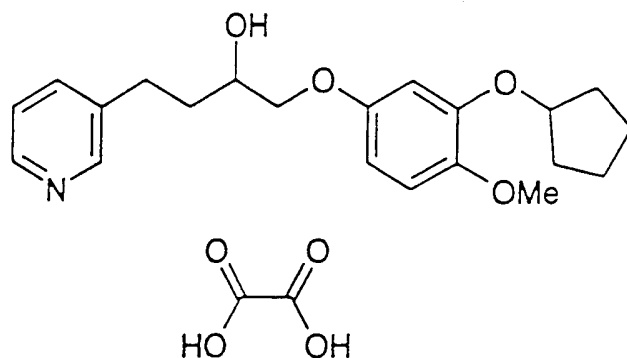
bod tání 104-105°C

MS (APCI) 352/354 ((M -kyselina šťavelová) + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,45(1H, s); 8,40(1H, d); 7,70-7,54(5H, m); 7,50(1H, t); 7,41(1H, dt); 7,38-7,34(1H, m); 7,30(2H, d); 3,45-2,85(1H, m); 2,83-2,62(2H, m); 2,64-2,58(2H, m); 1,75-1,57(4H, m).

#### Příklad 95

sůl kyseliny (±)-1-(3-cyklopentyloxy-4-methoxypentoxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol šťavelové



#### a) 3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenol

Pevná kyselina *meta*-chloroperoxyneboová (50-55% hmot., 4,1 g) byla přidána do ochlazeného (v ledové lázni) roztoku 3-cyklopentyloxy-4-methoxybenzaldehydu (2,09 g) v dichlormethanu (25 ml). Reakční směs pak byla míchána při pokojové teplotě v dusíku po dobu 4 hodin. Byl přidán vodný thiosíran sodný (10%, 25 ml) a směs byla míchána po dobu 20 minut. Opatrně byl přidán nasycený vodný hydrouhličitan sodný (25 ml), aby se vytvořil zásaditý roztok (pH = 9). Vodní vrstva byla extrahována dichlormethanem, sloučené extrakty byly vysušeny na bezvodém síranu hořečnatém, filtrovány a koncentrovány při sníženém tlaku. Reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s ropným éterem (b. varu 40-60°C): ethalacetátem (4:1), čímž vznikla sloučenina uvedená v podtitulku ve formě bílé pevné látky (1,70 g).

MS (EI) 208 (M)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,49(1H, s); 6,96(1H, d); 6,83(1H, d); 6,71(1H, dd); 4,79-4,74(1H, m); 3,74(3H, s); 1,91-1,73(2H, m); 1,73-1,56(6H, m).

b) Sůl kyseliny (±)-1-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenoxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol šťavelové

Připravena podle metody popsané v Příkladu 24b) z 3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenolu (0,935 g), ethanolu (10 ml), vodného hydroxidu sodného (2M, 2,5 ml) a (±)-α-(chloromethyl)-3-pyridinpropanolu (0,760 g, Příklad 24a), čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise jako žlutý olej. Ten byl čištěn chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s dichloromethanem:ethanolem a dále byl čištěn předběžnou normální HPLC v koloně Dynamax<sup>TM</sup> Silica s dichloromethanem:ethanolem (19:1). Purifikovaný materiál pak byl konvertován na oxalátovou sůl působením přebytkem kyseliny šťavelové v diethyléteru, čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise jako bílá pevná látka (0,197 g).

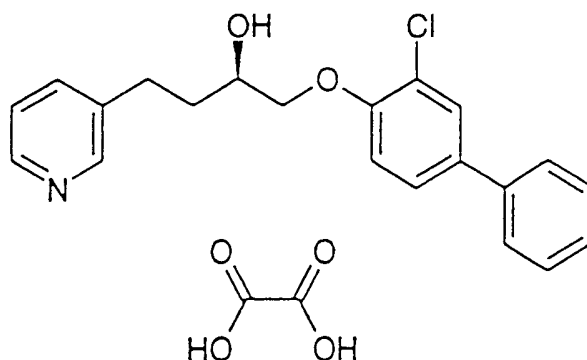
bod tání 68-71°C

MS (APCI) 358 ((M -kyselina šťavelová) + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,47(1H, bs); 8,41(1H, d); 7,69(1H, dt); 7,34(1H, dd); 6,82(1H, d); 6,49(1H, d); 6,40(1H, dd); 4,77-4,73(1H, m); 3,80-3,71(3H, m); 3,66(3H, s); 2,80-2,65(2H, m); 1,89-1,56(10H, m).

#### Příklad 96

Sůl kyseliny (2R)-1-(3-chlorobifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanolšťavelové



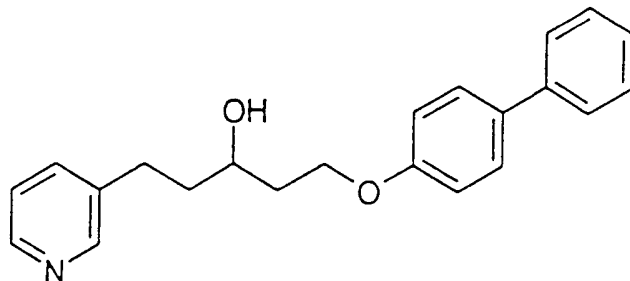
Pevný 3-chlorobifenyl-4-ol (0,206 g, ex SALOR) byl přidán do roztoku hydridu sodného (60% disperze v minerálním oleji, 0,045 g) v dimethylformamidu (3 ml). Po míchání při pokojové teplotě po dobu 15 minut byl přidán roztok (2S)-2-(terc-butyl-dimethylsilyloxy)-4-(3-pyridyl)-1-butyl *para*-toluensulfonátu (0,435 g, Příklad 26d) v dimethylformamidu (2ml) a reakční směs byla míchána při 60°C po dobu 3 hodin. Po ochlazení byla reakční směs vylita do vody a extrahována ethylacetátem. Sloučené organické extrakty byly koncentrovány při sníženém tlaku a pak rozpuštěny v tetrahydrofuranu (25 ml). Byl přidán pevný tetrabutylamonium fluorid (0,30 g) a směs byla míchána přes noc. Reakční směs pak byla koncentrována při sníženém tlaku a reziduu bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s dichloromethanem, pak ethylacetátem, čímž vznikla pryskyřice (0,13 g). Purifikovaný materiál pak byl konvertován na oxalátovou sůl působením přebytku kyseliny šťavelové v diethyléteru, čímž vznikla sloučenina uvedená v titulku ve formě bílé pevné látky (0,060 g).

MS (APCI) 354 ((M -kyselina šťavelová) + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,49(1H, s); 8,42(1H, d); 7,75-7,55(5H, m); 7,50-7,40(2H, m); 7,30-7,30(2H, m); 7,23(1H, d); 4,10-3,98(2H, m); 3,85-2,78(1H, m); 2,90-2,65(2H, m); 2,0-1,7(2H, m).

#### Příklad 97

(±)-1-(bifenyl-4-yloxy)-5-(3-pyridyl)-3-pentanol



a) ( $\pm$ )-6-(3-pyridyl)hex-1-en-4-ol

Roztok bromidu allylhořečnatého (1M v éteru, 17,75 ml) byl přidán k promíchávanému roztoku 3-(3-pyridyl)-1-propionaldehydu (2,00 g) v bezvodém tetrahydrofuranu (50 ml) při 0°C v dusíku. Po 30 minutách byl přidán nasycený vodný roztok bikarbonátu sodného a směs byla extrahována ethylacetátem. Sloučené organické extrakty byly vysušeny na bezvodém síranu hořečnatém, filtrovány a koncentrovány při sníženém tlaku. Reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s dichloromethyнем:acetonem (3:1), čímž vznikla sloučenina uvedená v podtitulku ve formě oleje (1,385 g).

MS (APCI) 178,3 (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,48(1H, d); 8,44(1H, dd); 7,53(1H, d); 7,21(1H, dd); 5,90-5,74(1H, m); 5,18-5,13(2H, m); 3,72-3,63(1H, m); 2,89-2,63(2H, m); 2,39-2,29(1H, m); 2,25-2,14(1H, m); 1,82-1,74(2H, m).

b) ( $\pm$ )-5-(3-pyridyl)-1,3-pentandiol

Směs ozonu ve vzduchu byla vedena roztokem ( $\pm$ )-6-(3-pyridyl)hex-1-en-4-olu (1,38 g) v methanolu (70 ml) při 0°C po dobu 2 hodin. Roztok byl proplachován disíkem po dobu 1 hodiny, pak byl po částech přidán hydroboritan sodný (2 g). Směs byla míchána při pokojové teplotě po dobu 20 hodin a pak byla koncentrována při sníženém tlaku. Reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s methanolem:dichloromethanem (1:19) a potřebné frakce byly koncentrovány při sníženém tlaku. K reziduu byl přidán ethylacetát (25 ml) a vodný roztok vlnanu draselného (1M, 25 ml) a směs byla rychle míchána po dobu 2 hodin. Fáze byly separovány a vodní fáze byla extrahována ethylacetátem (10 x 25 ml). Sloučené organické extrakty byly vysušeny na bezvodém síranu hořečnatém, filtrovány a koncentrovány při sníženém tlaku, čímž vznikla sloučenina uvedená v podtitulku ve formě oleje (1,20 g).

MS (APCI) 182,2 (M + H)<sup>+</sup>

rekrytalizována z ethylacetátu:hexanu.

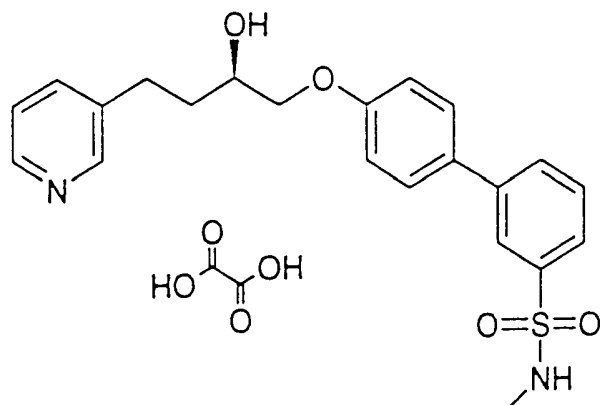
bod tání 85,5-87,5°C

MS (APCI) 334,2 (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,46(1H, m); 8,39(1H, d); 7,65-7,58(5H, m); 7,43(2H, t); 7,32-7,29(2H, m); 7,01(2H, d); 4,75(1H, d); 4,17-4,08(2H, m); 3,72-3,63(1H, m); 2,80-2,72(1H, m); 2,70-2,61(1H, m); 1,97-1,86(1H, m); 1,81-1,62(3H, m).

#### Příklad 98

Sůl kyseliny (2R)-1-(3'-(methylaminosulfonyl)bifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol šťavelové



a) (2R)-1-(4-bromofenoxy)-4-(3-pyridyl)-2-(terc-butyldimethylsilyloxy)butan

Hydrid sodný (60% disperze v minerálním oleji, 0,138 g) byl vymýván hexanem (2 ml) v dusíku. Byl přidán bezvodý dimethylformamid (1 ml) a potom roztok 4-bromofenol (0,596 g) v bezvodém dimethylformamidu (7 ml) a směs byla míchána po dobu 10 minut. Pak byl přidán roztok (2R)-2-(terc-butyldimethylsilyloxy)-4-(3-pyridyl)-1-butyl para-toluensulfonátu (1,00 g, Příklad 34d) v bezvodém dimethylformamidu (2 ml) a směs byla míchána při 60°C po dobu 30 minut, než byla přidána do vody (50 ml). Byl přidán nasycený vodný roztok chloridu sodného (50 ml) a směs byla extrahována ethylacetátem (2 x 100 ml). Sloučené organické extrakty byly vysušeny na bezvodém síranu hořečnatém, filtrovány a koncentrovány při sníženém tlaku. Reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s ethylacetátem:hexanem (1:2), čímž vznikla

sloučenina uvedená v podtitulku jako olej (0,987 g).

MS (APCI) 436,2/438,2 (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,47(1H, d); 8,45(1H, dd); 7,51(1H, dt); 7,37(2H, d); 7,20(1H, dd); 6,76(2H, d); 4,15-4,04(1H, m); 3,90-3,79(2H, m); 2,84-2,62(2H, m); 2,00-1,79(2H, m); 0,92(9H, s); 0,13(3H, s); 0,09(3H, s).

b) methyl-3-bromobenzensulfonamid

3-bromobenzensulfonamidchlorid (0,33 g) byl přidán do nasyceného roztoku methylaminu v methanolu (50 ml). Po 10 minutách byl roztok koncentrován při sníženém tlaku. K reziduu byla přidána voda (20 ml) a výsledná pevná látka byly filtrována a vysoušena *in vacuo*, čímž vznikla sloučenina uvedená v podtitulku (0,32 g).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7,95-7,84(2H, m); 7,79(1H, m); 7,65(1H, br); 2,43(3H, s).

c) sůl kyseliny (2R)-1-(3'-(methylaminosulfonyl)bifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol šťavelové

Roztok n-butyllithia (2,5 M v hexanu, 0,50 ml) byl přidán do promíchávaného roztoku (2R)-1-(4-bromofenoxy)-4-(3-pyridyl)-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)butanu (0,50 g, Příklad 98a) v bezvodém tetrahydrofuranu (5 ml) při -78°C v dusíku. Po 15 minutách byla reakční směs po kapkách přidána do roztoku triizopropylboritanu (0,53 ml) v bezvodém tetrahydrofuranu (5 ml) při -78°C v dusíku. Směs byla ponechána, aby se ohřála na pokojovou teplotu a byla míchána po dobu 30 minut. Byla přidána kyselina chlorovodíková (2M, 10 ml) a směs byla míchána po dobu 30 minut, pak byla koncentrována při sníženém tlaku. K výsledné pryskyřici byl přidán roztok methyl-3-bromobenzensulfonamidu (0,32 g) v ethanolu (3 ml), tetrakis(trifenylfosfin)paládium(0) (60 mg), vodného uhličitanu sodného (2M, 3 ml) a toluenu (12 ml). Směs pak byla ohřívána v refluxu v dusíku po dobu 6 hodin, než byla přidána do vody (50 ml). Směs byla extrahována ethylacetátem (2 x 50 ml), sloučené organické extrakty byly vysušeny na bezvodém síranu hořečna-

07.07.90

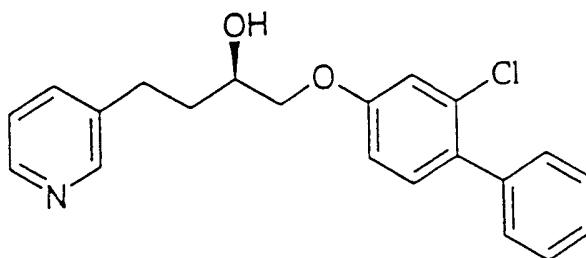
tém, filtrovány a koncentrovány při sníženém tlaku. Reziduum bylo rozpuštěno v tetrahydrofuranu (5 ml) a byl přidán tetra-butylamonium fluoridhydrát (0,50 g). Směs byla míchána po dobu 2 hodin, než byla přidána do vody (30 ml).

...STRANA 124 V ORIGINÁLU CHYBÍ..

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) 8,46(1H, d); 8,40(1H, dd); 7,66(1H, d); 7,51(2H, d); 7,31(1H, dd); 7,21(1H, t); 7,00(3H, dd); 6,96(1H, s); 6,70(1H, dd); 5,07(1H, d); 3,92(2H, d); 3,85-3,72(1H, m); 2,81-2,77(1H, m); 2,72-2,68(1H, m); 1,87-1,84(1H, m); 1,74-1,71(1H, m).

## Příklad 100

(2R)-1-(2-chlorobifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol



## a) 2-chlorobifenyl-4-ol

Připraven podle metody popsané v Příkladu 33a) z 4-bromo-3-chlorofenolu (3,0 g), kyseliny benzenborité (2,0 g), tetrakis(trifenylfosfin)paládia(0) (0,43 g), toluenu (30 ml), ethanolu (10 ml) a vodného uhličitanu sodného (2M, 14 ml) s ohřevem na 120°C po dobu 30 minut. Po zpracování bylo reziduum čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s ethylacetátem:hexanem (1:9), čímž vznikl nečistý vzorek sloučeniny uvedené v podtitulku (2,94 g), který byl použit v dalším kroku bez dalšího čištění.

MS (APCI) (~65% čistý) 203,1 (M - H)<sup>-</sup>

## b) (2R)-1-(2-chlorobifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol

Připraven podle metody popsané v Příkladu 26e) z (2R)-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-(3-pyridyl)-1-butyl *para*-toluensulfonátu (0,8 g), hydridu sodného (60% disperze v minerálním oleji, 0,10 g) a 2-chlorobifenyl-4-olu (0,50 g) v dimethylformamidu (15 ml). Adukt byl rozpuštěn v tetrahydrofuranu (10 ml) a byl přidán tetrabutylamoniumfluorid (1,0 g).

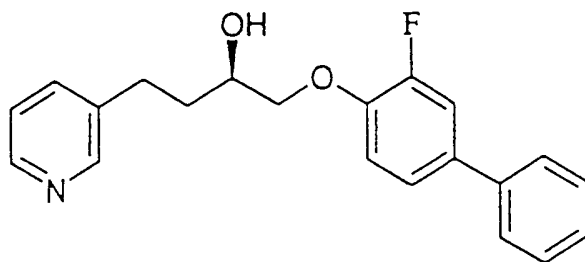
Reakční směs byla míchána při pokojové teplotě po dobu 5 hodin a pak byla vylita do solného roztoku a extrahována éterem. Sloučené organické extrakty byly vysušeny na bezvodém síranu hořečnatém, filtrovány a koncentrovány při sníženém tlaku. Reziduum bylo čištěno HPLC s reverzní fází, čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pryskyřice (0,073 g).

MS (APCI) 354 (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,45(1H, d); 8,0(1H, dd); 7,65(1H, dt); 7,5-7,36(5H, m); 7,36-7,3(2H, m); 7,15(1H, d); 7,00(1H, dd); 5,08(1H, d); 4,0-3,95(2H, m); 3,85-3,75(1H, m); 2,87-2,62(2H, m); 1,93-1,65(2H, m).

#### Příklad 101

(2R)-1-(3-fluorobifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol



#### a) 3-fluoro-4-methoxybifenyl

Připraven podle metody popsané v Příkladu 33a) z 4-bromo-2-fluoroanizolu (1,0 g), kyseliny benzenborité (0,6 g), tetrakis(trifenylfosfin)paládia(0) (0,12 g), toluenu (15 ml), ethanolu (3 ml) a vodného uhličitánu sodného (2M, 5 ml) s ohřevem na 120°C po dobu 2 hodin. Po zpracování bylo reziduum čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s ethylacetátem:hexanem (1:9), čímž vznikla sloučenina uvedená v podtitulku ve formě bílé pevné látky (0,99 g).

bod tání 86-87°C

MS (EI) 202 (M)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7,65(2H, dd); 7,55(1H, dd); 7,5-7,4(3H, m); 7,33(1H, t); 7,25(1H, t); 3,88(3H, s).

## b) 3-fluorobifenyl-4-ol

Připraven podle metody popsané v Příkladu 36b) z 3-fluoro-4-methoxybifenylu (0,99 g), bromidu boritého (1,0 M v dichloromethanu, 9,8 ml) a dichloromethanu (15 ml). Po zpracování bylo reziduum čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s dichloromethanem:ethanolem, (19:1), čímž vznikla sloučenina uvedená v podtitulku jako bledě žlutá krystalická pevná látka (0,52 g).

bod tání 107-109°C

MS (EI) 188 (M)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 9,97(1H, s); 7,62(2H, d); 7,5-7,39(3H, m); 7,35-7,27(2H, m); 7,02(1H, t).

## c) (2R)-1-(3-fluorobifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol

Připraven podle metody popsané v Příkladu 26e) z (2R)-2-(terc-butyldimethylsilyloxy)-4-(3-pyridyl)-1-butyl para-toluensulfonátu (1,0 g), hydridu sodného (60% disperze v minerálním oleji, 0,115 g) a 3-fluorobifenyl-4-olu (0,52 g) v dimethylformamidu (15 ml). Adukt byl rozpuštěn v tetrahydrofuranu (10 ml) a byl přidán tetrabutylamoniumfluorid (1,08 g). Reakční směs byla míchána při okolní teplotě po dobu 3 hodin a pak byla vylita do solného roztoku a extrahována éterem. Sloučené organické extrakty byly vysušeny na dehydrovaném síranu hořečnatém, filtrovány a koncentrovány při sníženém tlaku. Reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s dichloromethanem:ethanolem (19:1), čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise ve formě bílé pevné látky (0,25 g).

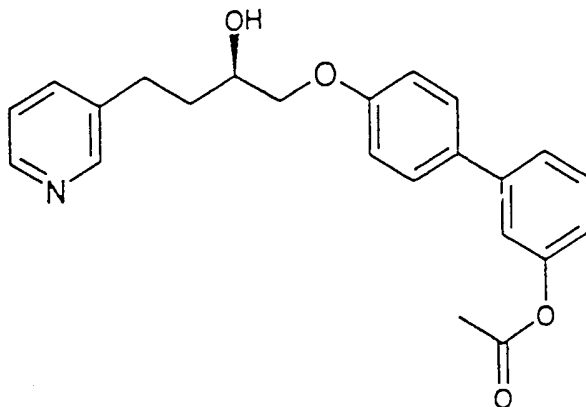
bod tání 124-125°C

MS (APCI) 338 (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,46(1H, d); 8,4(1H, dd); 7,65(3H, d); 7,55(1H, dd); 7,45(3H, t); 7,39-7,2(3H, m); 5,1(1H, d); 4,0(2H, d); 3,9-3,75(1H, m); 2,9-2,6(2H, m); 1,95-1,65(2H, m).

## Příklad 102

(2R)-1-(3'-(acetoxyl)bifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol



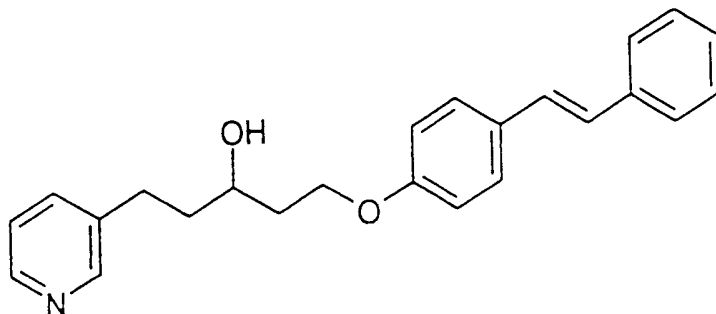
(2R)-1-(3'-hydroxybifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol (0,34 g, Příklad 99) byl rozpuštěn v dichloromethanu (10 ml) a ochlazen na 0°C pomocí ledu a vody. Byly přidány triethylamin (0,14 ml) a acetanhydrid (0,09 ml) a reakční směs byla ponechána při pokojové teplotě s mícháním po dobu 18 hodin. Reakční směs byla vylita do vody a extrahována ethylacetátem. Sloučené extrakty byly vysušeny na bezvodém síranu hořečnatém, filtrovány a koncentrovány při sníženém tlaku. Rezi-  
duum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s dichloromethanem:methanolem (97:3), čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise ve formě oleje (0,20 g).

MS (APCI) 378 (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,46(1H, d); 8,40(1H, dd); 7,66(1H, dd); 7,60(2H, d); 7,48(2H, kvintet); 7,37(1H, t); 7,31(1H, dd); 7,07(1H, t); 7,03(2H, d); 5,07(1H, d); 3,93(2H, d); 3,85-3,72(1H, m); 2,90-2,62(2H, m); 2,29(3H, s); 1,93-1,66(2H, m).

## Příklad 103

(±)-(E)-1-(4-(2-fenylethenyl)fenoxy)-5-(3-pyridyl)-2-pentanol



Připraven podle metody popsané v Příkladu 96d) z hydridu sodného (60% disperze v minerálním oleji, 0,045 g), *trans*-4-hydrostilbenu (0,219 g) a (±)-3-hydroxy-5-(3-pyridyl)-1-pentyl *para*-toluensulfonátu (0,250 g) v bezvodém dimethylformamidu (5 ml). Surový produkt byl čištěn chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s methanolem:dichloromethanem (1:19), čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise (0,167 g) jako pevná látka, která byla rekrystalizována z ethylacetátu:hexanu.

bod tání 110-111°C

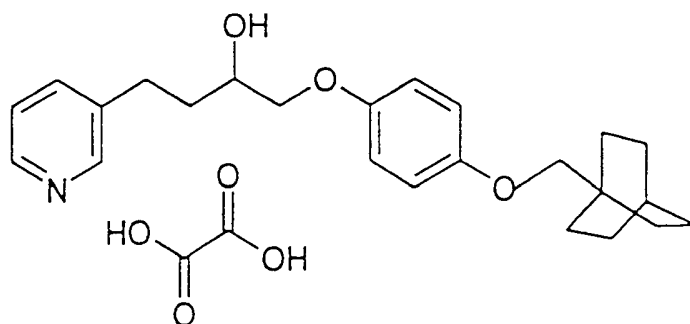
MS (APCI) 360,2 (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,45(1H, d); 8,39(1H, dd); 7,63(1H, dt); 7,57-7,51(4H, m); 7,51(2H, t); 7,32-7,21(2H, m); 7,14(2H, ABq); 6,93(2H, d); 4,73(1H, d); 4,17-4,03(2H, m); 3,71-2,59(1H, m); 2,80-2,59(2H, m); 1,96-1,83(1H, m); 1,92-1,60(3H, m).

## Příklad 104

Sůl kyseliny (±)-1-(4-(bicyklo[2,2,2]okt-1-ylmethoxy)fenoxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol štavelové

07.07.98



a) (+)-1-(4-hydroxyfenoxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol

Připraven podle metody v příkladu 99 z (+)-1-(4-benzyl-oxyfenoxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanolu (0,170 g) a 10% paládia na aktivním uhlí (0,060 g) v ethanolu (12 ml), čímž vznikla sloučenina uvedená v podtitulku ve formě oleje (0,119 g).

MS (APCI) 260,2 (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,91(1H, s); 8,45(1H, s); 8,39(1H, d); 7,64(1H, d); 7,30(1H, dd); 6,73(2H, d); 6,65(2H, d); 4,97(1H, d); 3,80-3,64(3H, m); 2,82-3,74(1H, m); 2,69-2,61(1H, m); 1,84-1,77(1H, m); 1,72-1,65(1H, m).

b) bicyklo[2,2,2]okt-1-ylmethyl para-toluensulfonát

Pevný para-toluensulfonylchlorid (0,449 g) byl přidán k roztoku bicyklo[2,2,2]okt-1-ylmethanolu (300 mg) a triethylaminu (0,45 ml) v bezvodém acetonitrilu (6 ml) v dusíku. Směs byla míchána při pokojové teplotě po dobu 16 hodin, pak byla ohřívána v refluxu po dobu 18 hodin, vylita do nasyceného vodného roztoku hydrouhličitanu sodného a extrahována éterem. Sloučené organické extrakty byly vysušeny na bezvodém síranu hořečnatém, filtrovány a koncentrovány při sníženém tlaku. Residuuum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s éterem:hexanem (1:9) a dále čištěna předběžnou HPLC s normální fází na koloně Dynamax<sup>TM</sup> Silica gradientovou elucí s hexanem:ethylacetátem, čímž vznikla sloučenina uvedená v podtitulku ve formě oleje (0,180 g).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7,77(2H, d); 7,33(2H, d); 3,59(2H, s); 2,45(3H, s); 2,58-1,50(7H, m); 1,35-1,30(6H, m).

c) sůl kyseliny ( $\pm$ )-1-(4-(bicyklo[2,2,2]okt-1-ylmethoxy)fenoxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol štavelové

Bezvodý uhličitan draselný (0,100 g) byl přidán do roztoku bicyklo[2,2,2]okt-1-ylmethyl para-toluensulfonátu (0,180 g) a ( $\pm$ )-1-(4-hydroxyfenoxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanolu (0,115 g) v bezvodém dimethylformamidu (3 ml). Směs byla ohřívána v refluxu v dusíku, s mícháním po dobu 6 hodin, pak byla ochlazena na pokojovou teplotu, než byla vylita do vody (20 ml). Směs byla zředěna nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (20 ml) a extrahována ethylacetátem (2 x 30 ml). Sloučené organické extrakty byly vysušeny na bezvodém síranu hořečnatém, filtrovány a koncentrovány při sníženém tlaku. Reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s acetonem:hexanem (2:3), čímž vznikl olej. Tento olej byl zpracován kyselinou štavelovou (v přebytku) v éteru, čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise jako pevná látka (0,167 g), která byla rekrystalizována z ethylacetátu.

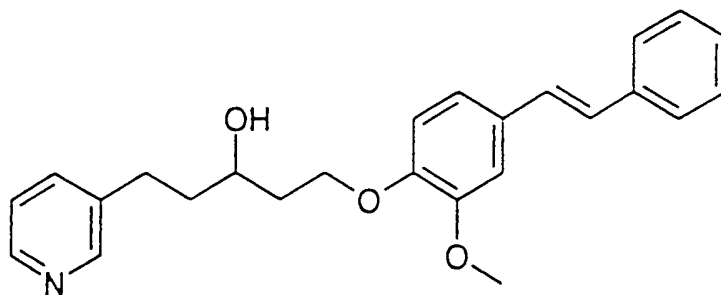
bod tání 156-157°C

MS (APCI) 382 (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,47(1H, s); 8,41(1H, d); 7,68(1H, d); 7,34(1H, dd); 6,81(4H, ABq); 3,80-3,70(3H, m); 3,46(2H, s); 2,84-2,61(2H, m); 1,90-1,78(1H, m); 1,76-1,63(1H, m); 1,57-1,52(7H, m); 1,51-1,42(6H, m).

#### Příklad 105

( $\pm$ )-(E)-1-(2-methoxy-4-(2-fenylethenyl)fenoxy)-5-(3-pyridyl)-2-pentanol



07.07.98

Připraven podle metody popsané v Příkladu 96d) z hydridu sodného (60% disperze v minerálním oleji, 55 mg), *trans*-4-hydroxy-3-methoxystilbenu (0,314 g) a ( $\pm$ )-3-hydroxy-5-(3-pyridyl)-1-pentyl *para*-toluensulfonátu (310 mg) v bezvodém dimethylformamidu (6 ml). Surový produkt byl čištěn chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s methanolem:dichloromethanem (1:19), čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise (0,197 g) jako pevná látka, která byla rekrystalizována z ethylacetátu:hexanu.

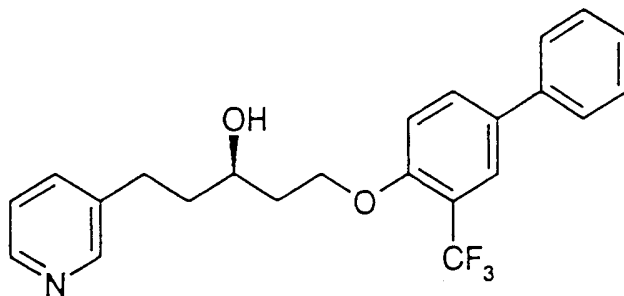
bod tání 110,5-111°C

MS (APCI) 390,1 (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,45(1H, s); 8,39(1H, d); 7,64(1H, d); 7,56(2H, d); 7,36(2H, t); 7,28(1H, dd); 7,26-7,21(2H, m); 7,15(2H, ABq); 7,09(1H, d); 6,95(1H, d); 4,70(1H, d); 4,15-4,02(2H, m); 3,80(3H, s); 3,72-3,60(1H, m); 2,81-2,59(2H, m); 1,96-1,83(1H, m); 1,82-1,60(3H, m).

#### Příklad 106

(2R)-4-(3-pyridyl)-1-(3-trifluoromethylbifenyl-4-yloxy)-2-butanol



a) (2R)-1-(4-bromo-2-trifluoromethylfenoxy)-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-(3-pyridyl)butan

Připraven podle metody popsané v Příkladu 26e) z (2R)-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-(3-pyridyl)-1-butyl *para*-toluensulfonátu (1,5 g), hydridu sodíku (60% disperze v minerálním oleji, 0,220 g) a nečistého vzorku 4-bromo-2-trifluoromethylfenu (1,0 g, 66% čistý, EP-A-0 648 729)

v dimethylformamidu (15 ml). Po zpracování byl adukt čištěn chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s ethylacetátem:hexanem (1:4), čímž vznikl nečistý vzorek sloučeniny uvedené v podtitulku ve formě bledě žlutého oleje (1,02 g, ~67% čistá).

MS (APCI) 506 (M + H)<sup>+</sup>

b) (2R)-2-(*terc*-butyldimethylsilyloxy)-4-(3-pyridyl)-1-(3-trifluoromethylbifenyl-4-yloxy)butan

Připraven podle metody popsané v Příkladu 33a)

z (2R)-1-(4-bromo-2-trifluoromethylfenoxy)-2-(*terc*-butyldimethylsilyloxy)-4-(3-pyridyl)butanu (1,0 g, ~67% čistý), kyseliny benzenborité (0,18 g), tetrakis(trifenyfosfin)paládia(0) (0,035 g), toluenu (10 ml), ethanolu (2 ml) a vodného uhlíčitanu sodného (2M, 1,45 ml) s ohřevem na 120°C po dobu 1 hodiny. Po zpracování bylo reziduum čištěno chromatograficky na oxidu křemičitém elucí s ethylacetátem:hexanem (1:9), čímž vznikl nečistý vzorek sloučeniny uvedené v podtitulku jako světle hnědý olej (0,80 g, ~67% čistý).

c) (2R)-4-(3-pyridyl)-1-(3-trifluoromethylbifenyl-4-yloxy)-2-butanol

(2R)-2-(*terc*-butyldimethylsilyloxy)-4-(3-pyridyl)-1-(3-trifluoromethylbifenyl-4-yloxy)butan (0,8 g, ~67% čistý) byl rozpuštěn v tetrahydrofuranu (10 ml) a byl přidán tetrabutylamoniumfluorid (0,84 g). Reakční směs byla míchána při teplotě prostředí po dobu 1 hodiny a pak byla vylita do solného roztoku a extrahována éterem. Sloučené organické extrakty byly vysušeny na bezvodém síranu hořečnatém, filtrovány, koncentrovány při sníženém tlaku. Získané reziduum bylo čištěno HPLC s reverzní fází, čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise jako bílá pevná látka (0,13 g).

bod tání 82,5-83,5°C

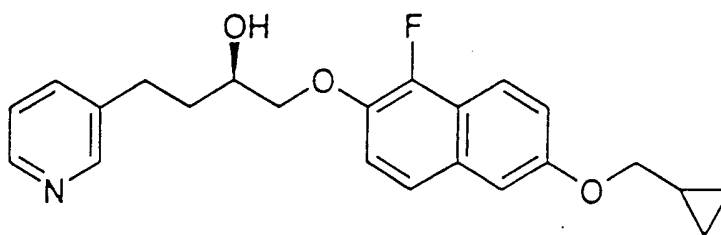
MS (APCI) 388 (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,45(1H, s); 8,40(1H, d); 7,9(1H, dd); 7,82(1H, d); 7,7-7,6(3H, m); 7,45(2H, t); 7,4-7,25(3H, m);

5,07(1H, d); 4,2-4,0(2H, m); 3,9-3,75(1H, m); 2,9-2,6(2H, m);  
2,0-1,68(2H, m).

Příklad 107

(2R)-1-[6-cyklopropylmethoxy]-1-fluoro-2-naftyloxy]-4-(3-pyridyl)-2-butanol



a) 6-cyklopropylmethoxy-1-fluoro-2-hydroxynaftalen  
1-fluoro-2,4,6-trimethylpyridinium trifluoromethansulfo-  
nát (0,35 g) byl přidán k roztoku 2-cyklopropylmetho-  
xy-6-hydroxynaftalenu (0,22 g, Příklad 60a) v dichloromethanu  
(10 ml). Po 3 dnech při pokojové teplotě byla směs čištěna  
přímo chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí  
s dichloromethanem, čímž vznikla sloučenina uvedená v podti-  
tulku jako pevná látka (0,12 g).

MS (APCI) 231,2 (M - H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 9,72(1H, br); 7,78(1H, d); 7,46(1H, d);  
7,24(1H, s); 7,21-7,16(2H, m); 3,89(2H, d); 1,36-1,22(1H, m);  
0,62-0,58(2H, m); 0,38-0,33(2H, m).

b) (2R)-1-[6-cyklopropylmethoxy]-1-fluoro-2-naftylo-  
xy]-4-(3-pyridyl)-2-butanol

Připraven podle metody popsané v Příkladu 26e)  
z (2R)-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-(3-pyridyl)-1-butyl  
*para*-toluensulfonátu (0,215 g), hydridu sodíku (60% disperze  
v minerálním oleji, 0,02 g) a 6-cyklopropylmethoxy-1-fluo-  
ro-2-hydroxynaftalenu (0,115 g) v dimethylformamidu (3 ml).

Adukt byl rozpuštěn v tetrahydrofuranu (5 ml) a byl přidán tetrabutylamoniumfluorid (0,25 g). Reakční směs byla míchána při pokojové teplotě po dobu 2 hodin a pak byla vylita do vody a extrahována ethylacetátem. Organické extrakty byly vysušeny ny bezvodém síranu hořečnatém, filtrovány a koncentrovány při sníženém tlaku. Reziduum bylo čištěno chromatografickou kolonou na oxidu křemičitém elucí s acetonem:hexanem (2:3), čímž vznikla sloučenina uvedená v nadpise jako pevná látka (0,077 g).

bod tání 84-85°C

MS (APCI) 382,1 (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,45(1H, d); 8,39(1H, dd); 7,84(1H, d); 7,64(1H, dt); 7,58(1H, d); 7,44(1H, t); 7,32-7,28(2H, m); 7,23(1H, dd); 5,08(1H, d); 4,12-4,02(2H, m); 1,36-1,24(1H, m); 0,63-0,57(2H, m); 0,39-0,35(2H, m).

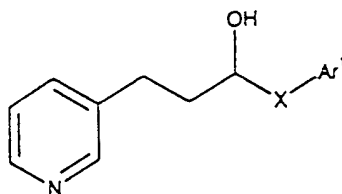
#### Příklad 108

Sloučeniny z Příkladů 1 až 107 byly testovány v testu popsaném výše a bylo zjištěno, že ve všech případech blokují uvolňování histaminu při koncentracích méně než 10<sup>-4</sup> M (IC<sub>50</sub>).

**JUDr. Ivan KOREČEK**  
 Advokátní a patentová kancelář  
 P.O. BOX 145, 160 41 Praha 6  
 Česká republika

Patentové nároky

1. Sloučenina se vzorcem I



kde

X představuje  $(\text{CH}_2)_n\text{O}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{S}$  nebo  $\text{C}_2$  alkenyl;  
 n představuje 1 nebo 2;

$\text{Ar}^1$  představuje idanyl, tetrahydronaftyl, naftyl nebo fenyl, přičemž poslední dvě skupiny mohou být substituovány jedním nebo více substituenty vybranými se skupin chloro, fluoro,  $\text{OR}^1$ ,  $\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{CONR}^2\text{OR}^2$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ ,  $\text{C}_{1-6}$  alkyl (případně substituovaný jedním nebo více atomy fluoru), pyridyl, thiazinyl, fenyl nebo  $\text{C}_{7-9}$  alkyl fenyl, přičemž poslední dvě skupiny jsou případně substituovány jedním nebo více substituenty vybranými ze skupin halo, nitro,  $\text{OR}^3$ ,  $\text{C}_{1-6}$  alkyl (případně substituovaný jedním nebo více atomy fluoru),  $\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)\text{R}^7$ , CN,  $\text{CH}_2\text{OR}^{14}$ ,  $\text{CH}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ,  $\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^9$ ,  $\text{N}(\text{R}^{10})\text{SO}_2\text{R}^{11}$ ,  $\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{19}$  a  $\text{SO}_2\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ ;

m představuje celé číslo od 1 do 3;

$\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  a  $\text{R}^3$  nezávisle představují H,  $\text{C}_{1-10}$  alkyl (případně substituovaný jedním nebo více atomy fluoru),  $\text{C}_{7-9}$  alkylfenyl nebo fenyl, přičemž poslední skupina je případně substituována skupinou hydroxy; a

$\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$ ,  $\text{R}^9$ ,  $\text{R}^{10}$ ,  $\text{R}^{11}$ ,  $\text{R}^{12}$ ,  $\text{R}^{13}$ ,



$R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$  a  $R^{21}$  nezávisle představují H,  $C_{1-6}$  alkyl (případně substituovaný jedním nebo více atomy fluoru) nebo fenyl;

kde jakákoli přítomná alkylová skupina může být přerušena jedním nebo více atomy kyslíku;

pokud X představuje  $CH_2CH_2$ ,  $Ar^1$  nemůže představovat fenyl nebo fenyl substituovaný jedním nebo více substituenty  $OR^1$ , v nichž  $R^1$  představuje  $C_{1-10}$  alkyl; nebo její farmaceuticky přijatelné deriváty

2. Sloučenina definovaná v nároku 1, kde X představuje  $CH_2O$ ,  $CH_2S$  nebo  $C_2$  alkylen, a  $Ar^1$  představuje -

naftyl, který může být substituován jedním nebo více substituenty vybranými ze skupin chloro, fluoro,  $OR^1$ ,  $O(CH_2)_mCONR^{20}R^{21}$  a  $C_{1-6}$  alkyl (případně substituovaný jedním nebo více atomy fluoru); nebo

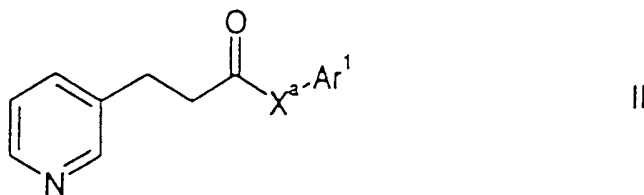
bifenyl, který může být u prstence sousedícího s X substituován jedním nebo více substituenty vybranými ze skupin chloro, fluoro,  $OR^1$ ,  $O(CH_2)_mCONR^{20}R^{21}$  a  $C_{1-6}$  alkyl (případně substituovaný jedním nebo více atomy fluoru) a u prstence vzdáleného od X jedním nebo více substituenty vybranými ze skupin halo, nitro,  $OR^3$ ,  $C_{1-6}$  alkyl (případně substituovaný jedním nebo více atomy fluoru),  $C(O)R^4$ ,  $C(O)OR^5$ ,  $C(O)N(R^6)R^7$ , CN,  $CH_2OR^{14}$ ,  $CH_2NR^{15}R^{16}$ ,  $N(R^8)R^9$ ,  $N(R^{10})SO_2R^{11}$ ,  $N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $OC(O)R^{19}$  a  $SO_2NR^{17}R^{18}$ .

nebo jejich farmaceuticky přijatelné deriváty.

3. Sloučenina se vzorcem I definovaná v nároku 1 nebo 2, nebo jejich farmaceuticky přijatelný derivát, pro použití jako léčivo.
4. Farmaceutický přípravek obsahující sloučeninu se vzorcem I definována v nároku 1 nebo 2 nebo jejich farmaceuticky přijatelný derivát, s příměsí farmaceuticky přijatelného adjuvans, ředidla nebo nosiče.

5. Použití sloučeniny se vzorcem I definované v nároku 1 nebo 2 nebo jejich farmaceuticky přijatelný derivát, jako aktivní přísada při výrobě léku pro léčbu obstruktivních nemocí dýchacích cest nebo alergických stavů kůže, nosu a očí.
6. Použití podle nároku 5, kde je nemocí astma.
7. Metoda léčby obstruktivní nemoci dýchacích cest, která zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny se vzorcem I definované v nároku 1 nebo 2 nebo jejich farmaceuticky přijatelného derivátu osobě trpící nebo náchylné k této nemoci.
8. Metoda podle nároku 7, kde je nemocí astma.
9. Proces přípravy sloučeniny se vzorcem I, definované v nároku 1 nebo 2, která zahrnuje:

(a) redukci odpovídající sloučeniny se vzorcem II,



kde  $X^4$  představuje  $(CH_2)_nS$ ,  $(CH_2)_nO$  nebo  $C_2$  alkylen a  $Ar^1$  bylo definováno v nároku 1;

(b) přípravu sloučeniny se vzorcem I, kde X představuje  $CH_2S$ ,  $CH=CH$  nebo  $CH\equiv CH$ , reakcí 3-(3-pyridyl)-1-propionaldehydu se sloučeninou se vzorcem III



kde M představuje Li, Na, K nebo HgHal, kde Hal představuje Cl, Br nebo I, Z představuje CH<sub>2</sub>S, CH=CH nebo CH≡CH a Ar<sup>1</sup> bylo definováno v nároku 1;

(c) přípravu sloučeniny se vzorcem I, kde X je CH<sub>2</sub>S, CH<sub>2</sub>O nebo (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, reakcí (±)-3-(2-oxiranylethyl)pyridinu buďto se sloučeninou se vzorcem IV

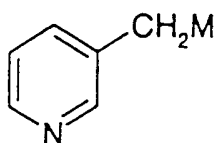


nebo se sloučeninou se vzorcem VII



kde Y představuje O, S nebo CH<sub>2</sub>, M bylo definováno výše a Ar<sup>1</sup> je definováno v nároku 1;

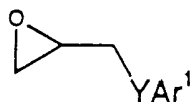
(d) přípravu sloučeniny se vzorcem I, kde X představuje CH<sub>2</sub>S, CH<sub>2</sub>O nebo (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, reakcí sloučeniny se vzorcem V



V

kde M bylo definováno výše se sloučeninou se vzorcem

VI



VI

kde Y bylo definováno výše a Ar<sup>1</sup> je definováno v nároku 1;

(e) přípravu sloučeniny se vzorcem I, kde X představuje CH<sub>2</sub>S, CH<sub>2</sub>O nebo (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, reakcí α-(chloromethyl)-3-pyridinpropanolu buďto se sloučeninou se vzorcem IV



nebo se sloučeninou se vzorcem VII

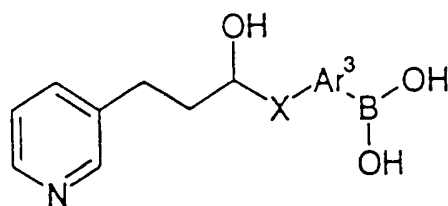
HYAr<sup>1</sup>

VII

kde Y a M byly definovány výše a Ar<sup>1</sup> je definováno v nároku 1;

(f) přípravu sloučeniny se vzorcem I, kde X představuje CH<sub>2</sub>O nebo CH<sub>2</sub>S, reakcí sloučeniny se vzorcem IV nebo VII, které byly definovány výše, s vhodně ochráněným a aktivovaným derivátem 4-(3-pyridyl)-1,2-butyndiolu;

(g) přípravu sloučeniny se vzorcem I, kde X je definováno v nároku 1 a Ar<sup>1</sup> představuje skupinu -Ar<sup>3</sup>-Ar<sup>4</sup>, kde Ar<sup>3</sup> představuje naftylén nebo fenylén, případně substituovaný jedním nebo více substituenty vybranými ze skupin chloro, fluoro, OR<sup>1</sup>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>, C(O)R<sup>2</sup>, C<sub>1-6</sub> alkyl (případně substituovaný jedním nebo více atomy fluoru) a Ar<sup>4</sup> představuje pyridyl, thiazinyl nebo fenyl, přičemž poslední skupiny je případně substituovaná jedním nebo více substituenty vybranými ze skupin halo, nitro, OR<sup>3</sup>, C<sub>1-6</sub> alkyl (případně substituovaný jedním nebo více atomy fluoru), C(O)R<sup>4</sup>, C(O)OR<sup>5</sup>, C(O)N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, CN, CH<sub>2</sub>OR<sup>14</sup>, CH<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>, N(R<sup>10</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, OC(O)R<sup>19</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup> reakcí sloučeniny se vzorcem VIII



VIII

kde X a Ar<sup>3</sup> byly definovány výše, s arylhalogenidem se vzorcem XX

Ar<sup>4</sup>Hal

XX

kde Hal představuje triflát, Cl, Br nebo I a Ar<sup>4</sup> bylo definováno výše;

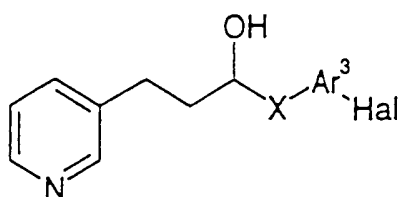
(h) přípravu sloučeniny se vzorcem I, kde X je C≡C, reakcí sloučeniny se vzorcem X

QAr<sup>1</sup>

X

kde Q představuje Br, I nebo triflát a Ar<sup>1</sup> bylo definováno v nároku 1, s 5-(3-pyridyl)pent-1-yn-3-olem;

(i) přípravu sloučeniny se vzorcem I, kde X bylo definováno v nároku 1 a Ar<sup>1</sup> představuje skupinu -Ar<sup>3</sup>-Ar<sup>4</sup>, kde Ar<sup>3</sup> a Ar<sup>4</sup> byly definovány výše, reakcí sloučeniny se vzorcem XI



XI

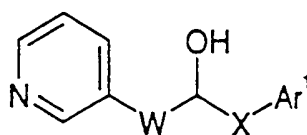
kde Hal představuje Cl, Br, I nebo triflát a X a Ar<sup>3</sup> byly definovány výše, s kyselinou arylboritou se vzorcem XXI

Ar<sup>4</sup>B(OH)<sub>2</sub>

XXI

kde Ar<sup>4</sup> bylo definováno výše;

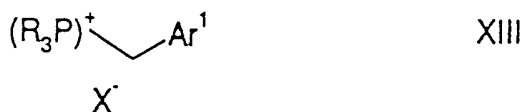
(j) redukcí sloučeniny se vzorcem XII



XII

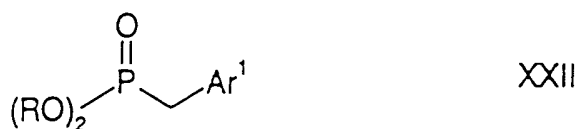
kde W představuje CH=CH nebo CH≡CH a X a Ar<sup>1</sup> byly definovány v nároku 1, redukcí vhodným redukčním činidlem;

(k) přípravu sloučeniny I, kde X je CH=CH, reakcí fosfoniové soli se vzorcem XIII



kde R je arylová skupina jako fenyl, X<sup>-</sup> je chlorid, bromid nebo jodid a Ar<sup>1</sup> je definováno v nároku 1, s vhodně chráněným derivátem 2-hydroxy-4-(3-pyridyl)butyraldehydu,

nebo reakcí sloučeniny se vzorcem XXII



kde R představuje C<sub>1-6</sub> alkyl nebo aryl a Ar<sup>1</sup> je definováno v nároku 1, s vhodně chráněným derivátem 2-hydroxy-4-(3-pyridyl)butyraldehydu;

(l) přípravu sloučeniny se vzorcem I, kde X je (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O nebo (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S, reakcí výše definované sloučeniny se vzorcem VII s případně chráněným a vhodně aktivovaným derivátem 5-(3-pyridyl)-1,3-pentandiolu;

(m) přípravu sloučeniny se vzorcem I, kde X je CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, redukcí odpovídající sloučeniny se vzorcem I, kde X je C≡C;

(n) přípravu sloučeniny se vzorcem I, kde X je CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, redukcí odpovídající sloučeniny se vzorcem I, kde X je CH=CH;

(o) přípravu sloučeniny se vzorcem I, kde X je *trans*-CH=CH, redukcí odpovídající sloučeniny se vzorcem I, kde X je C≡C;

(p) přípravu sloučeniny se vzorcem I, kde X je

*cis*-CH=CH, redukcí odpovídající sloučeniny se vzorcem I, kde X je C≡C;

(q) přípravu sloučeniny se vzorcem I, kde X je CH=CH, reakcí výše definované sloučeniny se vzorcem IX s 5-(3-pyridyl)-1-penten-3-olem;

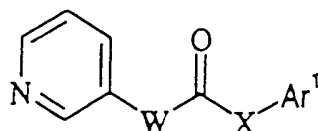
(r) přípravu sloučeniny se vzorcem I, kde X bylo definováno v nároku 1 a Ar<sup>1</sup> představuje skupinu -Ar<sup>3</sup>-Ar<sup>6</sup>, kde Ar<sup>3</sup> bylo definováno výše a Ar<sup>6</sup> představuje skupinu C<sub>7-9</sub> alkylfenyl, která je případně substituována jedním nebo více substituenty vybranými ze skupin halo, nitro, OR<sup>3</sup>, C<sub>1-6</sub> alkyl (případně substituovaný jedním nebo více atomy fluoru), C(O)R<sup>4</sup>, C(O)OR<sup>5</sup>, C(O)N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, CN, CH<sub>2</sub>OR<sup>14</sup>, CH<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>, N(R<sup>10</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, OC(O)R<sup>19</sup>, reakcí sloučeniny se vzorcem XI a sloučeniny se vzorcem XXV



XXV

kde U představuje skupinu C<sub>2-3</sub> alkylenyl a Ar<sup>6</sup> bylo definováno výše;

(s) redukcí sloučeniny se vzorcem XXVI



XXVI

kde X a Ar<sup>1</sup> jsou definovány v nároku 1 a W bylo definováno výše;

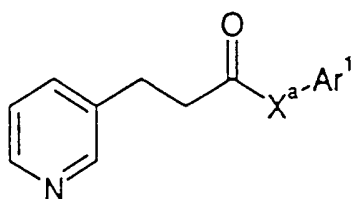
(t) přípravu sloučeniny se vzorcem I, kde Ar<sup>1</sup> představuje naftyl nebo fenyl, případně substituovaný jedním nebo více substituenty vybranými ze skupin chloro, fluoro, OR<sup>1</sup>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>, C(O)R<sup>2</sup>, C<sub>1-6</sub> alkyl (případně substituovaný jedním nebo více atomy fluoru), nebo fenylem či C<sub>7-9</sub> alkylfenylem, přičemž poslední dvě skupiny jsou případně substituovány jedním nebo více substituenty vybranými ze skupin halo, nitro, OR<sup>3</sup>, C<sub>1-6</sub> alkyl

07.07.99

(případně substituovaný jedním nebo více atomy fluoru),  $C(O)R^4$ ,  $C(O)OR^5$ ,  $C(O)N(R^6)R^7$ ,  $CN$ ,  $CH_2OR^{14}$ ,  $CH_2NR^{15}R^{16}$ ,  $N(R^8)R^9$ ,  $N(R^{10})SO_2R^{11}$ ,  $N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $OC(O)R^{19}$ ,  $SO_2NR^{17}R^{18}$  z odpovídající sloučeniny se vzorcem I, obsahující skupinu, kterou lze konvertovat na skupinu halo,  $OR^1$ ,  $O(CH_2)_mCONR^{20}R^{21}$ ,  $C(O)R^2$ , alkyl, fluoralkyl, nitro,  $OR^3$ ,  $C(O)R^4$ ,  $C(O)OR^5$ ,  $C(O)N(R^6)R^7$ ,  $CN$ ,  $CH_2OR^{14}$ ,  $CH_2NR^{15}R^{16}$ ,  $N(R^8)R^9$ ,  $N(R^{10})SO_2R^{11}$ ,  $N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $OC(O)R^{19}$  nebo  $SO_2NR^{17}R^{18}$  vzájemnou konverzí funkčních skupin metodami, které jsou odborně kvalifikovaným osobám známy;

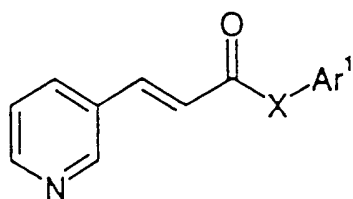
příčemž všechny prezentované funkční skupiny mohou být chráněny před zahájením reakce a ochranu odstranit, aby vznikla sloučenina se vzorcem I.

10. Sloučenina se vzorcem II



II

nebo se vzorcem XIV

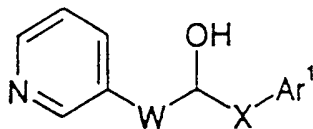


XIV

kde  $X^a$  představuje  $(CH_2)_nS$ ,  $(CH_2)_nS$  nebo  $C_2$  alkylen a  $Ar^1$  a  $X$  jsou definovány v nároku 1.

07.07.98

11. Sloučenina se vzorcem XII



XII

kde W představuje CH=CH nebo C≡C a X a Ar<sup>1</sup> jsou definovány v nároku 1.

12. Odpovídající sloučenina se vzorcem I definovaná v nároku 1, kde Ar<sup>1</sup> představuje případně substituovaný naftyl nebo fenyl, která dále obsahuje substituent vybraný ze skupin amino, O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO(O)R<sup>2,2</sup> a CH(OH)R<sup>2</sup> nebo Ar<sup>1</sup> představuje naftyl nebo fenyl substituovaný alespoň jednou skupinou obsahující fenyl nebo C<sub>7-9</sub> alkylfenyl, který dále obsahuje substituent vybraný ze skupin CH(OH)R<sup>4</sup> a CH<sub>2</sub>Hal,

kde R<sup>2,2</sup> představuje C<sub>1-6</sub> alkyl, Hal představuje halogen a m, R<sup>2</sup> a R<sup>4</sup> jsou definovány v nároku 1, s výjimkou, že R<sup>4</sup> nepředstavuje vodík.

*Ivan Koreček*  
**JUDr. Ivan KOREČEK**  
 Advokátní a patentová kancelář  
 P.O. BOX 145, 160 41 Praha 6  
 Česká republika