

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

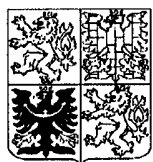
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

1177-97

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **29. 05. 95**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **18.10.94**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **94JP/9401747**

(33) Země priority: **WO**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17. 06. 98**
(Věstník č. 6/98)

(86) PCT číslo: **PCT/IB95/00408**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 96/11911**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁶:

C 07 D 233/60
C 07 D 249/04
C 07 D 249/08
C 07 D 405/12
A 61 K 31/41

(71) Přihlášovatel:

PFIZER INC., New York, NY, US;

(72) Původce:

Stevens Rodney W., Handa-shi, JP;

Mano Takashi, Handa-shi, JP;

Nakao Kazunari, Chiryu-shi, JP;

Okumara Yoshiyuki, Chita-shi, JP;

(74) Zástupce:

Hořejš Milan Dr. Ing., Národní 32, Praha 1,
10100;

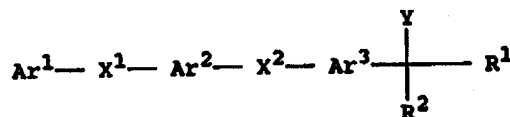
(54) Název přihlášky vynálezu:

**Heterocyklické sloučeniny a farmaceutic-
ké prostředky na jejich bázi**

(57) Anotace:

Heterocyklické sloučeniny obecného vzorce I, kde Ar^1 představuje popřípadě substituovaný heterocyklický zbytek zvolený ze souboru zahrnujícího imidazolyl, pyrrolyl, pyrazolyl, 1, 2, 3-triazolyl, 1, 2, 4-triazolyl, indolyl, indazolyl a benzimidazolyl, který je k X^1 vázán prostřednictvím kruhového atomu dusíku; X^1 představuje přímou vazbu nebo alkylenskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku; Ar^2 představuje popřípadě substituovanou fenylenskupinu; X^2 představuje skupinu vzorce -A-X nebo -X-A-, kde A představuje přímou vazbu nebo alkylenskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a X představuje oxyskupinu, thioskupinu, sulfinylskupinu nebo sulfonylskupinu; Ar^3 představuje popřípadě substituovanou fenylenskupinu, pyridylenskupinu, thienylenskupinu, furylenskupinu, oxazolylenskupinu nebo thiazolylenskupinu; R^1 a R^2 představuje každý alkylenskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo dohromady tvoří skupinu obecného vzorce -D¹-Z-D²-, která spolu s atomem uhlíku, k němuž je připojena, představuje kruh se 3 až 8

atomy, kde D¹ a D² představuje každý alkylenskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a Z představuje přímou vazbu nebo oxyskupinu, thioskupinu, sulfinylskupinu, sulfonylskupinu nebo vinylenskupinu, přičemž D¹ a D² jsou popřípadě substituovány alkylenskupinami s 1 až 3 atomy uhlíku; a Y představuje skupinu obecného vzorce $CONR^3R^4$, CN, $C/R^3/=N-OR^4$, $COOR^3$, COR^3 nebo $CSNR^3R^4$, kde R^3 a R^4 představuje každý atom vodíku nebo alkylenskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku; a jejich farmaceuticky vhodné soli. Farmaceutické prostředky pro léčení alergických a zánětlivých chorob na bázi těchto sloučenin.



CZ 1177-97 A3

01-537-97-Ho

Heterocyklické sloučeniny a farmaceutické prostředky na jejich bázi

Oblast techniky

Vynález se týká určitých heterocyklických sloučenin, jako takových a pro léčbu chorob a farmaceutických prostředků na bázi těchto sloučenin. Sloučeniny podle vynálezu inhibují působení enzymu lipoxxygenasy, a proto jsou užitečné při léčbě nebo zmírňování zánětlivých chorob, alergických chorob a kardiovaskulárních chorob u savců.

Dosavadní stav techniky

Je známo, že kyselina arachidonová je biologickým prekursorem několika skupin biologicky aktivních endogenních metabolitů. Prvním stupněm metabolismu kyseliny arachidonové je uvolňování této kyseliny z membránových fosfolipidů působením fosfolipasy A₂. Kyselina arachidonová se potom metabolizuje buď působením cyklooxygenasy za vzniku prostaglandinů, včetně prostacyklinu, a thromboxanů, nebo působením lipoxxygenasy za vzniku hydroperoxomastných kyselin, které se mohou dále převádět na leukotrieny.

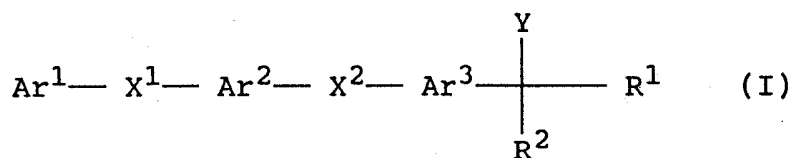
Leukotrieny jsou vysoce účinné látky, které vykazují celou řadu biologických účinků, často v nanomolárním až pikomolárním rozmezí koncentrace. Peptidoleukotrieny, (LTC₄, LTD₄ a LTE₄) jsou důležitými bronchokonstriktory a vazokonstriktory a také způsobují extravasaci plasmy zvýšením kapilární propustnosti. LTB₄ je účinné chemotaktické činidlo zvyšující influx leukocytů a indukující jejich následnou degranulaci na místě zánětu. Patofyziologická role leukotrienů je předpokládána u řady chorobných stavů člově-

ka, včetně asthma a příbuzných obstruktivních chorob dýchacích cest, alergické rhinitis, rheumatoidní arthrititis a dny, psoriasis a atopické dermatitis, syndromu respiračního distresu u dospělých (ARDS), zánětlivé choroby střev (například Crohnovy choroby), endotoxického šoku, aterosklerosy a kardiovaskulárních poruch (například poškození myokardu indukovaného ischemickou chorobou) a glomerulární nefrititis. Od jakéhokoliv činidla, které inhibuje působení lipoxxygenasy se očekává významná terapeutická hodnota při léčbě akutních a chronických zánětlivých stavů.

Přehled inhibitorů lipoxxygenasy je obsažen v H. Masamune a L. S. Melvin, Sr.: Annual Reports in Medicinal Chemistry, 24 (1989), strana 71 až 80 (Academic). Nedávno byly v EP 0 462 830 A2, EP 0 505 122 A1 a EP 0 540 165 A1 popsány další příklady inhibitorů lipoxxygenasy.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou nové chemické sloučeniny obecného vzorce I



kde

Ar^1 představuje heterocyklický zbytek zvolený ze souboru zahrnujícího imidazolyl, pyrrolyl, pyrazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, indolyl, indazolyl a benzimidazolyl, který je k X^1 vázán prostřednictvím kruhového atomu dusíku a je popřípadě substituován jedním nebo dvěma substituenty zvolenými ze souboru zahrnujícího atom halogenu, hydroxyskupinu, kyanoskupinu, amino-

skupinu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthio skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku substituovanou halogenem, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku substituovanou halogenem, alkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí;

X^1 představuje přímou vazbu nebo alkylenskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

Ar^2 představuje fenylenskupinu, která je popřípadě substituována jedním nebo dvěma substituenty zvolenými ze souboru zahrnujícího atom halogenu, hydroxyskupinu, kyanoskupinu, aminoskupinu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku substituovanou halogenem a alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku substituovanou halogenem;

X^2 představuje skupinu vzorce $-A-X-$ nebo $-X-A-$, kde A představuje přímou vazbu nebo alkylenskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a X představuje oxyskupinu, thioskupinu, sulfinylskupinu nebo sulfonylskupinu;

Ar^3 představuje fenylenskupinu, pyridylenskupinu, thienylenskupinu, furylenskupinu, oxazolylenskupinu nebo thiazolylenskupinu popřípadě substituovanou jedním nebo dvěma substituenty zvolenými ze souboru zahrnujícího atom halogenu, hydroxyskupinu, kyanoskupinu, aminoskupinu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylskupinu

s 1 až 4 atomy uhlíku substituovanou halogenem, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku substituovanou halogenem, alkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí;

R^1 a R^2 představuje každý alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo dohromady tvoří skupinu obecného vzorce $-D^1-Z-D^2-$, která spolu s atomem uhlíku, k němuž je připojena, představuje kruh se 3 až 8 atomy, kde D^1 a D^2 představuje každý alkylenskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a Z představuje přímou vazbu nebo oxyskupinu, thioskupinu, sulfinylskupinu, sulfonylskupinu nebo vinylenskupinu, přičemž D^1 a D^2 jsou popřípadě substituovány alkylskupinami s 1 až 3 atomy uhlíku; a

Y představuje skupinu obecného vzorce $CONR^3R^4$, CN , $C(R^3)=N-OR^4$, $COOR^3$, COR^3 nebo $CSNR^3R^4$, kde R^3 a R^4 představuje každý atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

Alkylskupina s 1 až 4 atomy uhlíku substituovaná halogenem představuje přednostně trifluormethylskupinu a alkoxykupina s 1 až 4 atomy uhlíku substituovaná halogenem představuje přednostně trifluormethoxyskupinu.

Přednostní skupinu sloučenin tvoří sloučeniny obecného vzorce I, kde Ar^2 představuje 1,4-fenylenskupinu a Ar^3 představuje 1,3-fenylenskupinu nebo 5-fluor-1,3-fenylenskupinu. Z této skupiny přednostních sloučenin se zvláštní přednost dává

31.03.98

1) sloučeninám podle vynálezu, kde Ar^1 představuje 2-alkylimidazolylskupinu; X^1 představuje přímou vazbu; a Y představuje skupinu CONH_2 ; a

2) sloučeninám podle vynálezu, kde Ar^1 představuje pyrrolylskupinu; X^1 představuje skupinu CH_2 ; a Y představuje skupinu CONH_2 .

Sloučeniny podle vynálezu jsou užitečné pro léčbu nebo zmírňování zánětlivých chorob, alergie a kardiofaskulárních poruch u savců a jako účinná složka farmaceutických prostředků pro léčbu výše uvedených stavů.

Ze sloučenin podle vynálezu se konkrétně dává přednost sloučeninám zvoleným ze souboru zahrnujícího:

4-[5-fluor-3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)benzyloxy]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxamid;

4-[3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)fenylthio]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxamid;

4-[3-[4-(pyrrol-1-ylmethyl)fenylthio]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxamid;

(2SR,4RS)-2-methyl-4-[3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)fenylthio]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxamid a

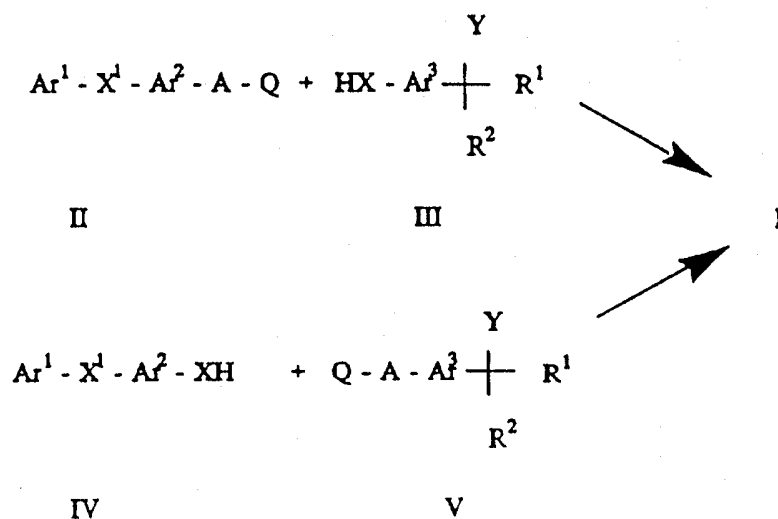
4-methoxyiminomethyl-4-[3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)fenylthio]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran.

Následuje podrobnější popis vynálezu.

Sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky vhodné soli je možno připravovat různými postupy.

Sloučeninu obecného vzorce I je například možno získat reakcemi znázorněnými ve schematu 1. Pokud není uvedeno jinak, mají v reakčních schemech a následující diskusi symboly Ar^1 , X^1 , Ar^2 , X^2 , Ar^3 , R^1 , R^2 a Y výše uvedený význam.

S c h e m a 1

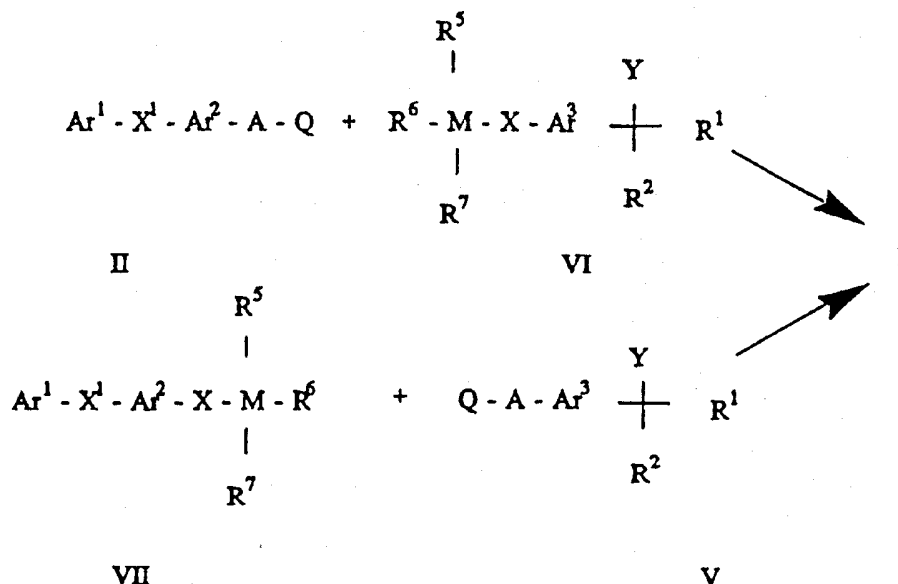


Podle jednoho provedení, které je znázorněno ve schematu 1, se sloučenina obecného vzorce II (nebo obecného vzorce V), kde Q představuje vytěsnitelnou skupinu, kopuluje se sloučeninou obecného vzorce III (nebo obecného vzorce IV), přednostně za přítomnosti vhodné báze. Jako příklady vhodných vytěsnitelných skupin Q je možno uvést halogen nebo sulfonyloxyskupinu, například fluor, chlor, brom, jod, tri-fluormethansulfonyloxyskupinu, methansulfonyloxyskupinu nebo p-toluensulfonyloxyskupinu, které jsou snadno přístupné za použití obvyklých metod. Jako báze, kterým se při kopulační reakci dává přednost, je možno uvést například hydroxidy, alkoxidy, uhličitany nebo hydridy alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, jako hydroxid sodný, hydroxid draselný, methoxid sodný, ethoxid sodný, terc.butoxid draselný, uhli-

čitan sodný, uhličitan draselný, natriumhydrid nebo kaliumhydrid, nebo aminy, jako je triethylamin, diisopropylethylamin nebo dimethylaminopyridin. Jako příklady přednostních rozpouštědel inertních vůči reakci, je možno uvést například aceton, acetonitril, dichlormethan, N,N-dimethylacetamid, N,N-dimethylformamid, dimethylsulfoxid, dioxan nebo tetrahydrofuran. Reakční teplota je přednostně v rozmezí od teploty místnosti do teploty zpětného toku rozpouštědla, je-li to však žádoucí, je možno použít teploty nižší nebo vyšší. Reakční doba leží obvykle v rozmezí od několika hodin do několika dnů. Reakce může být účelně prováděna za přítomnosti vhodného katalyzátoru, například tetrakis(trifenylfosfin)palladia, chloridu bis(trifenylfosfin)palladnatého, oxidu měďného,, jodidu měďného, chloridu měďného nebo bromidu měďného.

Alternativně se sloučenina obecného vzorce II (nebo obecného vzorce V), kde Q představuje hydroxyskupinu a A představuje alkylenskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, například methylenskupinu, kopuluje se sloučeninou obecného vzorce III (nebo obecného vzorce IV) za podmínek reakce Mitsuhobuho typu. Jako příklad vhodného kondenzačního činidla je možno uvést diethylazodikarboxylát a trifenylfosfin a jako příklad přednostního rozpouštědla inertního vůči reakci lze uvést dichlormethan, tetrahydrofuran a toluen. Reakční teplota leží přednostně v rozmezí od 0°C do teploty místnosti, je-li to však žádoucí, je možno použít teploty nižší nebo vyšší. Reakční doba leží obvykle v rozmezí od několika minut do několika hodin.

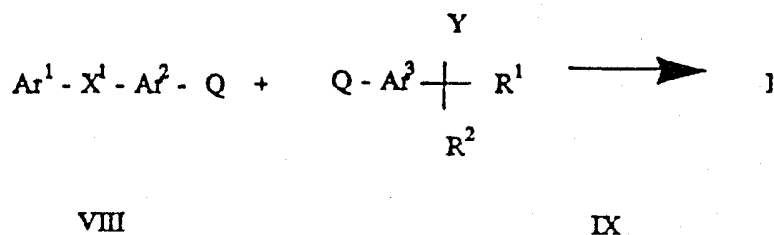
S c h e m a 2



Podle jiného provedení (viz schema 2) se sloučenina obecného vzorce II (nebo obecného vzorce V), kde Q představuje vytěsnitelnou skupinu kopuluje se sloučeninou obecného vzorce VI (nebo obecného vzorce VII), kde R^5 , R^6 a R^7 představuje každý nezávisle vhodnou alkylskupinu, jako alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo arylskupinu, jako fenylskupinu a M představuje křemík nebo čtyřmocný cín, přednostně křemík, přednostně za přítomnosti vhodné báze. Jako příklady vhodných vytěsnitelných skupin Q je možno uvést halogen nebo sulfonyloxyskupinu, například fluor, chlor, brom, jod, trifluormethansulfonyloxyskupinu, methansulfonyloxyskupinu nebo p-toluensulfonyloxyskupinu, které jsou snadno přístupné za použití obvyklých metod. Jako příklad vhodné skupiny vzorce $-\text{MR}^5\text{R}^6\text{R}^7$ je možno uvést trimethylsilylskupinu, triisopropylsilylskupinu, terc.butyldimethylsilylskupinu nebo terc.butyldifenylsilylskupinu, přednostně triisopropylsilylskupinu, nebo tributylstannylskupinu, které jsou všechny snadno přístupné za použití obvyklých metod. Jako

báze, kterým se při kopulační reakci dává přednost, je možno uvést například alkoxidy nebo halogenidy alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, jako ethoxid sodný, terc.butoxid sodný, terc.butoxid draselný, fluorid sodný, fluorid draselný nebo fluorid cesný, nebo kvaterní amoniové soli, jako tetrabutylamoniumfluorid. Jako příklady přednostních rozpouštědel inertních vůči reakci, je možno uvést ethanol, acetonitril, toluen, N,N-dimethylacetamid, N-methyl-2-pyrrolidon, N,N-dimethylformamid, dimethylsulfoxid, dioxan nebo tetrahydrofuran. Reakční teplota je přednostně v rozmezí od teploty místnosti do teploty zpětného toku rozpouštědla, je-li to však žádoucí, je možno použít teploty nižší nebo vyšší. Reakční doba leží obvykle v rozmezí od několika minut do několika dnů. Reakce může být účelně prováděna za přítomnosti vhodného katalyzátoru, například tetrakis(trifenylfosfin)palladia, chloridu bis(trifenylfosfin)palladnatého apod. (viz Tetrahedron Lett., 1994, 3225 až 3226).

S c h e m a 3



Alternativně je podle jiného provedení možno sloučeniny obecného vzorce I, kde X představuje thioskupinu, připravovat postupem znázorněným ve schematu 3. Při tomto postupu se sloučenina obecného vzorce VIII kopuluje se sloučeninou obecného vzorce IX, kde Q představuje vytěsnitelnou skupinu, za přítomnosti thiomočoviny a vhodného katalyzátoru, například tetrakis(trifenylfosfin)palla-

dia(0) nebo katalyzátoru na bázi niklu v oxidačním stavu 0 vznikajícího in situ, například z chloridu bis(trifenylfosfin)nikelnatého, a vhodného redukčního činidla, jako například natriumkyanborhydridu apod. (viz Chem. Lett. 1986, 1379 až 1380). Jako příklady vhodných vytěsnitelných skupin Q je možno uvést halogen nebo sulfonyloxyskupinu, například fluor, chlor, brom, jod, trifluormethansulfonyloxyskupinu, methansulfonyloxyskupinu nebo p-toluensulfonyloxyskupinu, které jsou snadno přístupné za použití obvyklých metod. Jako příklady přednostních rozpouštědel inertních vůči reakci, je možno uvést ethanol, acetonitril, toluen, N,N-dimethylacetamid, N-methyl-2-pyrrolidon, N,N-dimethylformamid, dimethylsulfoxid, dioxan nebo tetrahydrofuran. Reakční teplota je přednostně v rozmezí od teploty místnosti do teploty zpětného toku rozpouštědla, je-li to však žádoucí, je možno použít teploty nižší nebo vyšší. Reakční doba leží obvykle v rozmezí od několika minut do několika dnů.

Pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, kde X představuje sulfinylskupinu nebo sulfonylskupinu, je možno sloučeninu obecného vzorce I, kde X představuje thioskupinu, obvyklými postupy oxidovat. Vhodnými oxidačními činidly jsou například peroxid vodíku, peroxokyseliny, jako m-chlorperoxobenzoová kyselina nebo peroxooctová kyselina, peroxosíran alkalického kovu, jako peroxomonosíran draselný apod. Jako přednostní rozpouštědla inertní vůči reakci, je například možno uvést aceton, dichlormethan, chloroform, tetrahydrofuran nebo vodu. Reakční teplota leží přednostně v rozmezí od 0°C do teploty místnosti. Je-li to žádoucí, může se však použít teploty nižší nebo vyšší. Reakční doba obvykle leží v rozmezí od několika minut do několika hodin.

Výchozí sloučeniny obecných vzorců II, III, IV, V, VI, VII, VIII a IX je možno snadno vyrobit obvyklými postupy

známými odborníkům v tomto oboru. Výroba těchto výchozích látek je popsána v následujících příkladech provedení. Tyto příklady mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezují. Alternativně je požadované výchozí látky možno získat postupy podobnými postupům uvedeným dále nebo jejich modifikacemi.

Produkty, které lze získat za použití obecných postupů syntézy popsaných výše a které jsou ilustrovány v příkladech provedení vynálezu, je možno oddělovat standardními metodami izolace a čistit konvenčními postupy známými odborníkům v tomto oboru, například destilací, rekrystalizací a chromatografickými technikami.

Sloučeniny podle vynálezu, které obsahují jedno nebo více asymetrických center, se mohou vyskytovat v různých stereoisomerních formách. Všechny takové jednotlivé formy nebo jejich směsi spadají do rozsahu tohoto vynálezu. Různé isomery je možno získat standardními metodami. Například racemické směsi je možno rozdělovat na jednotlivé enantiomery standardními metodami štěpení. Jednotlivé diastereomery je možno získat stereoselektivními syntetickými postupy, nebo rozdělením směsi frakční krystalizací nebo chromatografickými technikami.

Většina sloučenin podle vynálezu je schopna tvořit adiční soli s anorganickými a organickými kyselinami. Farmaceuticky vhodné adiční soli sloučenin podle vynálezu s kyselinami se snadno připravují tak, že se tyto sloučeniny uvedou do styku se zvolenou minerální nebo organickou kyselinou ve vodném rozpouštědlovém prostředí nebo ve vhodném organickém rozpouštědle, jako je methanol, ethanol, aceton nebo diethylether nebo jejich směs. Požadovanou pevnou sůl je pak možno získat srážením nebo šetrným odpařením rozpouštědla.

Pro výrobu farmaceuticky vhodných adičních solí sloučenin podle vynálezu s kyselinami se používá takových kyselin, které tvoří netoxické adiční soli, jako jsou hydrochloridy, hydrobromidy, hydrojodidy, nitráty, sulfáty, acetáty, fumaráty, tartráty, sukcináty, maleáty, glukonáty, sacharáty, benzoáty, methansulfonáty, benzensulfonáty, p-toluensulfonáty a pamoáty (tj. 1,1'-methylenbis(2-hydroxy-3-naftoáty)).

Ty sloučeniny obecného vzorce I, které rovněž obsahují kyselé skupiny, jsou schopny tvořit soli s bázemi obsahujícími různé farmakologicky vhodné kationty. Jako příklady takových solí je možno uvést soli alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, zejména sodné a draselné soli. Všechny tyto soli se vyrábějí konvenčními postupy. Jako vhodné báze, kterých se může používat jako reakčních činidel pro výrobu farmaceuticky vhodných solí s bázemi podle tohoto vynálezu, je možno uvést báze, které vytvářejí netoxické soli výše popsaných kyselých sloučenin podle vynálezu s bázemi. Tyto konkrétní netoxické soli s bázemi zahrnují soli odvozené od takových farmakologicky vhodných kationtů, jako je sodík, draslík, vápník, hořčík atd. Tyto soli je možno snadno vyrábět tak, že se na výše uvedenou sloučeninu působí vodným roztokem obsahujícím požadované farmakologicky vhodné kationty a potom se vzniklý roztok odpaří do sucha, přednostně za sníženého tlaku. Alternativně se takové soli také mohou vyrábět tak, že se roztok kyselého sloučeniny v nízkém alkanolu smíchá s požadovaným alkoxidem alkalického kovu a potom se vzniklý roztok odpaří do sucha stejným způsobem, jaký byl popsán výše. V obou případech se přednostně používá stechiometrických množství reakčních činidel, aby se zajistila úplnost reakce a maximální výtěžky požadovaných konečných produktů.

Sloučeniny podle vynálezu inhibují působení enzymu 5-lipoxygenasy. Tato inhibice byla in vitro demonstrována zkouškou za použití residentních buněk v peritoneální dutině krysy (RPC) (Japanese Journal of Inflammation, 1987, 7, 145 - 150) a zkouškou za použití heparinizované úplné lidské krve (HWB) (Br. J. of Pharmacol., 1990, 99, 113 - 118). Při obou těchto zkouškách se stanovuje účinek sloučenin na metabolismus kyseliny arachidonové. Všechny sloučeniny z příkladů byly zkoušeny výše jmenovanými způsoby a bylo potvrzeno, že vykazují inhibiční účinnost na aktivitu lipoxygenasy. Některé přednostní sloučeniny při této zkoušce vykázaly s ohledem na aktivitu lipoxygenasy nízkou hodnotu IC_{50} v rozmezí od 0,001 do $1\mu M$.

Schopnost sloučenin podle vynálezu inhibovat enzym lipoxygenasu je činí užitečnými pro potlačování symptomů indukovaných endogenními metabolity, které vznikají v savčím subjektu, zejména člověku, z kyseliny arachidonové. Tyto sloučeniny jsou proto cenné při prevenci a léčbě chorobných stavů, při nichž je kauzativním faktorem akumulace metabolitů kyseliny arachidonové, jako například při alergickém bronchiálním asthma, chorobách kůže, rheumatoidní arthritidě a osteoarthritis.

Sloučenin podle vynálezu a jejich farmaceuticky vhodných solí lze proto používat zejména při léčbě nebo potlačování zánětlivých chorob u člověka.

Při léčbě různých chorob popsaných výše se sloučeniny podle vynálezu nebo jejich farmaceuticky vhodné soli mohou podávat člověku buď samotné nebo přednostně v kombinaci s farmaceuticky vhodnými nosiči nebo ředidly, v podobě farmaceutických prostředků, jak je to obvyklé ve standardní farmaceutické praxi. Tyto sloučeniny je možno podávat orálně nebo parenterálně, konvenčním způsobem.

Pokud se sloučeniny podle vynálezu podávají pacientům za účelem prevence nebo léčby zánětlivých chorob leží jejich orální denní dávka v rozmezí od asi 0,1 do 10, přednostně od asi 0,1 do 4 mg/kg tělesné hmotnosti léčeného pacienta. Tato dávka může být podávána najednou nebo v podobě několika dílčích dávek za den. Pokud se používá parenterálního podávání, leží vhodná denní dávka v rozmezí od asi 0,05 do 5 mg/kg tělesné hmotnosti pacienta. V některých případech může být potřebné používat dávkování vně výše uvedených rozmezí, vzhledem k tomu, že dávkování nutně závisí na takových faktorech, jako je věk, hmotnost a odpověď individuálního pacienta, závažnost symptomů a účinnost konkrétně podávané sloučeniny.

Při orálním podávání se mohou sloučeniny podle vynálezu a jejich farmaceuticky vhodné soli používat například ve formě tablet, prášků, pastilek, sirupů nebo kapslí, nebo ve formě vodných roztoků nebo suspenzí. Jako vhodné nosiče, kterých se obvykle používá v tabletách pro orální podávání, je možno uvést laktosu a kukuřičný škrob. Dále se k takovým tabletám přidávají obvykle lubrikační činidla, jako je stearan hořečnatý. Jako vhodná ředidla pro přípravky v podobě kapslí je možno uvést laktosu a sušený kukuřičný škrob. Pokud se mají vyrobit vodné suspenze pro orální podávání, míchá se účinná přísada s emulgačními a suspenzními činidly. Je-li to žádoucí, mohou se též přidávat určitá sladidla a/nebo aromatizační látky. Pro intramuskulární, intraperitoneální, subkutánní a intravenosní podávání se mohou vyrábět sterilní roztoky účinných přísad. Hodnota pH těchto roztoků se účelně nastavuje nebo pufruje. U roztoků určených pro intravenosní podávání je třeba dbát na nastavení celkové koncentrace rozpuštěných látek, aby byl přípravek isotonický.

Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu je dále také možno podávat pacientům inhalací. Tento způsob podávání přichází v úvahu zejména při léčbě asthma. Při tom se vhodný prostředek podává ve formě spreje nebo mlhy tak, jak je to obvyklé.

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezuje. Spektra protonové nukleární magnetické resonance (NMR) byla měřena při 270 MHz, pokud není uvedeno jinak, a polohy píků jsou vyjádřeny v dílech na milion dílů (ppm) směrem dolů od tetramethylsilanu. Tvary píků jsou označeny následujícími zkratkami: s = singlet, d = dublet, t = triplet, m = multiplet a br = široký.

Příklady provedení vynálezu

P ř í k l a d 1

1-[3-Fluor-5-[4-(2-methylimidazol-1-yl)benzyloxy]fenyl]-
cyklopentan-1-karboxamid

A. Ethyl-1-(3-benzyloxy-5-fluorfenyl)cyklopentan-1-
karboxylát

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí z ethyl-3-benzyloxy-5-fluorfenylacetátu za použití stejného postupu, jakým se vyrábí ethyl-4-(3-benzyloxy-5-fluorfenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxylát, ale za použití 1,4-dibrombutanu namísto bis(2-chlorethyl)etheru.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,49 - 7,28 (5H, m), 6,81 - 6,75 (1H, m), 6,69 (1H, ddd, $J = 9,9, 2,2, 2,2$ Hz), 6,56 (1H, ddd, $J = 10, 2,2, 2,2$ Hz), 5,02 (2H, s), 4,07 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 2,67 - 2,52 (2H, m), 1,93 - 1,60 (6H, m), 1,16 (3H, t, $J = 7,0$ Hz)

B. Ethyl-1-(5-fluor-3-hydroxyfenyl)cyklopentan-1-karboxylát

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí z ethyl-(3-benzyloxy-5-fluorfenyl)cyklopentan-1-karboxylátu za použití stejného postupu, jakým se vyrábí ethyl-4-(5-fluor-3-hydroxyfenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxylát.

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,68 - 6,58 (2H, m), 6,48 (1H, dd, $J = 10, 2,2, 2,2$ Hz), 4,12 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 2,47 - 2,31 (2H, m), 1,73 - 1,33 (6H, m), 1,19 (3H, t, $J = 7,0$ Hz)

C. Ethyl-1-[5-fluor-3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)benzyloxy]fenyl]cyklopentan-1-karboxylát (nárokováná sloučenina)

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí z ethyl-1-(5-fluor-3-hydroxyfenyl)cyklopentan-1-karboxylátu způsobem popsaným pro výrobu ethyl-4-[5-fluor-3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)benzyloxy]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxylát (viz příklad 2).

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,55 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,33 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,04 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,01 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 6,80 - 6,78 (1H, m), 6,73 (1H, ddd, $J = 9,5, 2,2, 2,2$ Hz), 6,58 (1H, ddd, $J = 10, 2,2, 2,2$ Hz), 5,08 (2H, s), 4,09 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 2,64 - 2,55 (2H, m), 2,38 (3H, s), 1,93 - 1,68 (6H, m), 1,17 (3H, t, $J = 7,0$ Hz)

D. 1-[5-Fluor-3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)benzyloxy]fenyl]-cyklopentan-1-karboxamid

Požadovaná sloučenina se vyrobí z ethyl-1-[3-fluor-5-[4-(2-methylimidazol-1-yl)benzyloxy]fenyl]cyklopentan-1-karboxylátu způsobem popsaným pro výrobu 4-[5-fluor-3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)benzyloxy]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxamidu (příklad 5).

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,56 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,34 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,04 (1H, s), 7,02 (1H, s), 6,93 (1H, dd, $J = 2,2,$

2,2 Hz), 6,78 (1H, ddd, $J = 2,2, 2,2, 9,5$ Hz), 6,65 (1H, ddd, $J = 2,2, 2,2, 9,5$ Hz), 6,11 (2H, brs), 5,12 (2H, s), 2,52 - 2,40 (2H, m), 2,38 (3H, s), 2,13 - 1,82 (6H, m)

P ř í k l a d 2

Ethyl-4-[5-fluor-3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)benzyloxy]-fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxylát

A. Ethyl-4-(2-methylimidazol-1-yl)benzoát

Směs 2-methylimidazolu (50 g, 0,6 mol), ethyl-4-fluorbenzoátu (100 g, 0,6 mol) a uhličitanu draselného (415 g, 3 mol) v suchém dimethylsulfoxidu (1,5 litru) se 66 hodin pod atmosférou dusíku zahřívá na 120°C, ochladí na teplotu místnosti a nalije do ledově chladné vody (1 litr). Vodná směs se extrahuje diethyletherem (2 x 750 ml). Organická vrstva se promyje vodou (500 ml) a vodným roztokem chloridu sodného (500 ml), vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Pevný zbytek se překrystaluje ze směsi ethylacetátu a hexanu. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (47 g, 33 %) ve formě žlutých jehliček.

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,22 - 8,12 (m, 2H), 7,43 - 7,33 (m, 2H), 7,10 - 6,99 (m, 2H), 4,42 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,43 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H)

B. 4-(2-Methylimidazol-1-yl)benzylalkohol

K roztoku ethyl-4-(2-methylimidazol-1-yl)benzoátu (46 g, 0,2 mol) v suchém dichlormethanu (1 litr) ochlazenému na -75°C se pod atmosférou dusíku během 30 minut opatrně přidá diisobutylaluminiumhydrid (540 ml, 0,93M roztok v hexanu). Reakční směs se poté nechá pomalu zahřát na teplotu okolí, 5 hodin míchá, ochladí v ledové lázni a opatrně se k ní přidá methanol (30 ml). K výsledné směsi se

přidá 30% vodný roztok vinanu sodno-draselného (500 ml). Vzniklá směs se 16 hodin míchá při teplotě okolí, načež se z ní filtrací oddělí nerozpustná látka (v podstatě produkt). Organická fáze se oddělí a promyje vodou (500 ml), vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Spojené pevné zbytky se překrystalují z ethanolu (asi 300 ml), čímž se získá sloučenina uvedená v nadpisu (35,6 g, 95 %) ve formě bílých jehliček. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7,50 - 7,33 (4H, m), 7,25 (1H, d, J = 1,1 Hz), 6,90 (1H, d, J = 1,1 Hz), 5,33 (1H, t, J = 6,0 Hz), 4,56 (2H, d, J = 6,0 Hz), 2,27 (3H, s)

C. Hydrochlorid 4-(2-methylimidazol-1-yl)benzylchloridu

4-(2-Methylimidazol-1-yl)benzylalkohol (1,28 g, 6,8 mmol) v thionylchloridu (5 ml) se 30 minut míchá při teplotě okolí, načež se za sníženého tlaku odstraní těkavé látky. Výsledný surový produkt se promyje minimálním množstvím suchého diethyletheru a za vakua vysuší. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (1,65 g, kvantitativně) ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7,91 (1H, d, J = 1,84 Hz), 7,79 (1H, d, J = 1,84 Hz), 7,72 (2H, d, J = 8,80 Hz), 7,66 (2H, d, J = 8,80 Hz), 4,89 (2H, s), 2,56 (3H, s)

D. Diethyl-3-benzyloxy-5-fluorfenylmalonát

K míchanému roztoku diethylmalonátu (110,2 g, 688 mmol) v dioxanu (1 liter) se při 0°C pod atmosférou dusíku po částech přidá natriumhydrid (27,5 g, 688 mmol, 60% disperse v minerálním oleji). Vzniklá směs se míchá 20 minut při 0°C a 80 minut při teplotě místnosti a přidá se k ní bromid měďný (98,7 g, 688 mmol) a roztok 3-benzyloxy-5-fluorfenylbromidu (J. Med. Chem., 1992, 35, 2600) (96,7 g, 344 mmol) v dioxanu (100 ml). Výsledná suspenze se 4,5 hodiny zahřívá ke zpětnému toku a rozloží přidávkem 6N

chlorovodíku (120 ml) při 0°C a zředí vodou (1 litr). Vodná směs se extrahuje n-hexanem (3 x 700 ml). Spojené extrakty se promyjí vodou (2 x 500 ml), nasyceným hydrogenuhlíčitanem sodným (500 ml), vodou (500 ml) a vodným roztokem chloridu sodného (500 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují za sníženého tlaku. Získá se 147,5 g surového produktu ve formě jantarové zbavené kapaliny. Tento surový produkt se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (1,7 kg) za použití ethylacetátu v hexanu, jehož koncentrace se zvyšuje od 5 do 20%. Získá se 60,8 g směsi sloučeniny uvedené v nadpisu a diethylmalonátu v poměru 1 : 1 ve formě bezbarvé kapaliny. Výtěžek sloučeniny uvedené v nadpisu se 34 %.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,46 - 7,31 (5H, m), 6,85 - 6,81 (1H, m), 6,76 (1H, ddd, $J = 1,82, 2,20, 9,16$ Hz), 6,66 (1H, ddd, $J = 2,20, 2,56, 10,62$ Hz), 5,04 (2H, s), 4,5 (1H, s), 4,30 - 4,16 (4H, m), 1,32 - 1,22 (6H, m)

E. Ethyl-3-benzyloxy-5-fluorfenylacetát

Směs diethyl-3-benzyloxy-5-fluorfenylmalonátu a diethylmalonátu získaná podle předchozího odstavce (asi 1 : 1,2, 1,0 g), dimethylsulfoxid (10 ml), voda (0,1 ml) a chlorid lithný (346 mg) se umístí do 50 ml baňky s kulatým dnem vybavené magnetickým míchadlem a zpětným chladičem. Reakční směs se 5 hodin zahřívá ke zpětnému toku a nalije do vody (50 ml). Vodná směs se extrahuje n-hexanem (2 x 50 ml). Spojené organické extrakty se promyjí vodou (50 ml), vodným roztokem chloridu sodného (50 ml) a vysuší síranem sodným. Po odstranění rozpouštědla se získá 283 mg (57 %) ethyl-3-benzyloxy-5-fluorfenylacetátu ve formě žlutého oleje.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,50 - 7,30 (5H, m), 6,77 - 6,50 (3H, m), 5,02 (2H, s), 4,16 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 3,56 (2H, s), 1,26 (3H, t, $J = 7,3$ Hz)

F. Ethyl-4-[3-(benzyloxy)-5-fluorfenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxylát

K míchanému roztoku ethyl-3-(benzyloxy)-5-fluorfenylacetátu (17,5 g, 61 mmol) a 15-crown-5 (1,32 g, 6 mmol) v dimethylformamidu (300 ml) se při teplotě místnosti po částech přidá natriumhydrid (5,37 g, 134 mmol, 60% disperse v minerálním oleji). Reakční směs se 25 minut míchá při teplotě místnosti, načež se k ní přidá jodid sodný (1,32 g, 6 mmol) a bis(2-chlorethyl)ether (9,14 g, 61 mmol). Po 1 dni se reakční směs zředí 0,5N chlorovodíkem (500 ml) a extrahuje etherem (3 x 500 ml). Spojené extrakty se promyjí vodou (500 ml), nasyceným hydrogenuhlíčitanem sodným (500 ml), vodou (500 ml) a vodným roztokem chloridu sodného (500 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují za sníženého tlaku. Získá se 26,15 g, surového produktu ve formě žluté kapaliny. Sloupcovou chromatografií na silikagelu (1 kg) za použití 20% ethylacetátu v hexanu, jako elučního činidla, se získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé kapaliny (12,7 g, 58 %).

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,45 - 7,31 (5H, m), 6,81 - 6,78 (1H, m), 6,70 (1H, ddd, $J = 1,83, 2,20, 10,25$ Hz), 6,59 (1H, ddd, $J = 2,20, 2,20, 10,25$ Hz), 5,03 (2H, s), 4,14 (2H, q, $J = 6,96$ Hz), 3,92 (2H, ddd, $J = 3,29, 4,03, 11,72$ Hz), 3,54 (2H, ddd, $J = 2,20, 11,35, 11,72$ Hz), 2,50 - 2,40 (2H, m), 1,92 (2H, ddd, $J = 4,03, 11,35, 13,55$ Hz), 1,19 (3H, t, $J = 6,96$ Hz)

G. Ethyl-4-(5-fluor-3-hydroxyfenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxylát

Směs ethyl-4-[3-(benzyloxy)-5-fluorfenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxylátu (2,70 g, 7,5 mmol) a 10% palladia na aktivním uhlí (0,27 g) v ethanolu (100 ml) se 3,25 hodiny míchá pod atmosférou vodíku. Katalyzátor se

odstraní filtrací a filtrát se odpaří. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé kapaliny (2,01 g, kvantitativní výtěžek).

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,72 - 6,62 (2H, m), 6,47 (1H, ddd, J = 2,20, 2,20, 10,25 Hz), 5,40 (1H, brs), 4,17 (2H, q, J = 6,96 Hz), 3,98 - 3,89 (2H, m), 3,61 - 3,49 (2H, m), 2,50 - 2,41 (2H, m), 2,00 - 1,86 (2H, m), 1,24 (3H, t, J = 6,96 Hz)

H. Ethyl-4-[5-fluor-3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)benzyloxy]-fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxylát

Míchaná směs ethyl-4-(5-fluor-3-hydroxyfenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxylátu (2,01 g, 7,5 mmol), hydrochloridu 4-(2-methylimidazol-1-yl)benzylchloridu (1,82 g, 7,5 mmol) a uhličitanu draselného (5,18 g, 37,5 mmol) v dimethylformamidu (30 ml) se 1,33 hodiny zahřívá na 100°C, ochladí na teplotu místnosti a zředí směsí ethylacetátu a toluenu v poměru 2 : 1 (200 ml). Zředěná směs se promyje vodou (4 x 100 ml) a vodným roztokem chloridu sodného (100 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Získá se 3,38 g surového produktu ve formě jantarově zbarvené pevné látky. Překrystalováním surového produktu ze směsi isopropyletheru (25 ml) a ethylacetátu (2 ml) se získá sloučenina uvedená v nadpisu (2,22 g, 68 %).

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,55 (2H, t, J = 8,43 Hz), 7,34 (2H, d, J = 8,43 Hz), 7,04 (1H, d, J = 1,50 Hz), 7,01 (1H, d, J = 1,0 Hz), 6,82 (1H, dd, J = 2,20, 2,20 Hz), 6,75 (1H, ddd, J = 2,20, 2,20, 10,26 Hz), 6,62 (1H, ddd, J = 2,20, 2,20, 10,26 Hz), 5,09 (2H, s), 4,16 (2H, q, J = 7,33 Hz), 3,98 - 3,88 (2H, m), 3,60 - 3,50 (2H, m), 2,51 - 2,41 (2H, m), 2,38 (3H, s), 2,01 - 1,86 (2H, m), 1,21 (3H, t, J = 7,33 Hz)

P ř í k l a d 3

4-Acetyl-4-[5-fluor-3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)benzyloxy]-fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran

A. 4-[3-(Benzyloxy)-5-fluorfenyl]-4-hydroxymethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran

K míchanému roztoku ethyl-4-[3-(benzyloxy)-5-fluorfenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxylátu (1,54 g, 4,3 mmol) v etheru (150 ml) se ve třech dávkách přidá lithiualuminiumhydrid (0,16 g, 4,3 mmol). Výsledná suspenze se míchá 20 minut při teplotě místnosti pod atmosférou dusíku. Přebytek hydridu se rozloží přidavkem nasyceného vodného síranu sodného. Reakční směs se zředí 10% vodným roztokem kyseliny sírové (100 ml) a organická vrstva se oddělí. Etherová vrstva se promyje vodou (100 ml), nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (100 ml) a vodným roztokem chloridu sodného (100 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje do sucha. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky (1,28 g, 94 %). ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,44 - 7,33 (5H, m), 6,78 - 6,58 (3H, m), 5,05 (2H, s), 3,84 - 3,73 (2H, m), 3,62 - 3,48 (4H, m), 2,13 - 2,00 (2H, m), 1,95 - 1,82 (2H, m), 1,90 (1H, t, $J = 6,96$ Hz)

B. 4-[3-(Benzyloxy)-5-fluorfenyl]-4-formyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran

Tetra-n-propylamoniumperruthenát (70 mg, 0,2 mmol) se v jedné dávce při teplotě místnosti pod atmosférou dusíku přidá k míchané směsi 4-[3-(benzyloxy)-5-fluorfenyl]-4-hydroxymethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyranu (1,28 g, 4,0 mmol), N-methylmorfolin-N-oxidu (0,70 g, 6,0 mmol) a práškovitého molekulárního síta 3 (0,3 nm) (2,0 g). Po 20 minu-

tách se ke vzniklé směsi přidá tetra-n-propylamoniumper-ruthenát (30 mg, 0,085 mmol) a N-methylmorfolin-N-oxid (0,30 g, 2,6 mmol) a v míchání se 30 minut pokračuje. Výsledná směs se chromatografuje na silikagelu (110 g) za použití 25% ethylacetátu v n-hexanu, jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé kapaliny (1,08 g, 86 %).

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,38 (1H, s), 7,44 - 7,32 (5H, m), 6,70 - 6,58 (3H, m), 5,03 (2H, s), 3,89 (2H, ddd, $J = 4,03, 4,03, 12,09$ Hz), 3,62 - 3,51 (2H, m), 2,38 - 2,28 (2H, m), 2,09 - 1,97 (2H, m)

C. 4-[3-(Benzyloxy)-5-fluorfenyl]-4-(1-hydroxyethyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran

K míchanému roztoku 4-[3-(benzyloxy)-5-fluorfenyl]-4-formyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyranu (1,08 g, 3,4 mmol) v tetrahydrofuranu (16 ml) se při teplotě místnosti pod atmosférou dusíku přikape 0,96M roztok methylmagnesiumbromidu (5,3 ml, 5,1 mmol). Reakční směs se přes noc míchá a zředí nasyceným vodným roztokem chloridu amonného (40 ml). Vzniklá směs se extrahuje dichlormethanem (2 x 40 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí vodou (40 ml) a vodným roztokem chloridu sodného (40 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují do sucha. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (150 g) za použití ethylacetátu v n-hexanu, jehož koncentrace se zvyšuje ze 40 na 60%, jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé kapaliny (0,71 g, 63 %).

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,47 - 7,32 (5H, m), 6,73 - 6,70 (1H, m), 6,67 - 6,60 (2H, m), 5,05 (2H, s), 3,85 - 3,75 (2H, m), 3,64 (1H, dt, $J = 6,96, 6,96$ Hz), 3,47 - 3,27 (2H, m), 2,28 - 2,20 (1H, m), 2,06 - 2,00 (1H, m), 1,93 - 1,78 (2H, m), 1,11 (1H, d, $J = 6,96$ Hz), 0,90 (3H, d, $J = 6,96$ Hz).

D. 4-(5-Fluor-3-hydroxyfenyl)-4-(1-hydroxyethyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 2G pro výrobu ethyl-4-[5-fluor-3-hydroxyfenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxylátu, za použití 4-(1-hydroxyethyl)-4-[3-(benzyloxy)-5-fluorfenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyranu.

^1H NMR (DMSO-d_6): δ 9,70 (1H, brs), 6,60 - 6,52 (2H, m), 3,40 (1H, ddd, $J = 2,20, 2,20, 10,63$ Hz), 4,62 (1H, brd, $J = 4,76$ Hz), 3,77 - 3,61 (2H, m), 3,54 - 3,41 (1H, m), 3,30 - 3,12 (2H, m), 2,11 - 2,00 (1H, m), 1,95 - 1,72 (3H, m), 0,70 (3H, d, $J = 6,23$ Hz)

E. 4-Acetyl-4-(3-fluor-5-hydroxyfenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 3B pro výrobu 4-[3-(benzyloxy)-5-fluorfenyl]-4-formyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyranu, za použití 4-(5-fluor-3-hydroxyfenyl)-4-(1-hydroxyethyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyranu.

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,61 (1H, d, $J = 1,84, 2,20, 9,90$ Hz), 6,55 - 6,47 (2H, m), 5,90 (1H, brs), 3,85 (2H, ddd, $J = 4,40, 4,40, 12,09$ Hz), 3,59 (2H, ddd, $J = 2,20, 9,42, 12,09$ Hz), 2,40 - 2,29 (2H, m), 2,19 - 2,18 (2H, m), 1,97 (3H, s)

F. 4-Acetyl-4-[5-fluor-3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)benzyloxy]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 2H pro výrobu ethyl-4-[5-fluor-3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)benzyloxy]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxylátu za použití 4-(5-fluor-3-hydroxyfenyl)-4-(1-hydroxyethyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-

pyranu namísto ethyl-4-(5-fluor-3-hydroxyfenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxylátu.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,5č (2H, d, $J = 8,43$ Hz), 7,34 (2H, d, $J = 8,43$ Hz), 7,05 (1H, d, $J = 1,47$ Hz), 7,02 (1H, d, $J = 1,47$ Hz), 6,72 - 6,61 (3H, m), 5,08 (2H, s), 3,84 (2H, ddd, $J = 4,40, 4,40, 12,09$ Hz), 3,58 (2H, ddd, $J = 2,57, 9,52, 12,09$ Hz), 2,38 (3H, s), 2,41 - 2,31 (2H, m), 2,20 (2H, ddd, $J = 4,40, 9,52, 14,29$ Hz), 1,95 (3H, s)

P ř í k l a d 4

4-[5-Fluor-3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)benzyloxy]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxylová kyselina

Mícháná směs ethyl-4-[5-fluor-3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)benzyloxy]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxylátu (z příkladu 2) (1,10 g, 25 mmol), vodného roztoku hydroxidu lithného (0,13 g, 30 mmol, 5 ml), methanolu (15 ml) a tetrahydrofuranu (15 ml) se 24 hodin zahřívá ke zpětnému toku. Reakční směs se neutralizuje 1N chlorovodíkem. Těkavé látky se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se suspenduje ve směsi vody (20 ml) a fosfátového pufru (pH = 7, 5 ml). Výsledná suspenze se 30 minut zahřívá ke zpětnému toku a ochladí na 0°C. Pevná látka se shromáždí filtrací, promyje vodou a poté etherem a suší za vakua 14 hodin při 80°C do konstantní hmotnosti. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky (0,98 g, 96 %) ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7,62 (2H, d, $J = 8,43$ Hz), 7,48 (2H, d, $J = 8,43$ Hz), 7,30 (1H, d, $J = 1,10$ Hz), 6,92 (1H, d, $J = 1,10$ Hz), 6,90 - 6,76 (3H, m), 5,19 (2H, s), 3,84 - 3,75 (2H, m), 3,50 - 3,40 (2H, m), 2,36 - 2,27 (2H, m), 2,29 (3H, s), 1,88 - 1,75 (2H, m)

P ř í k l a d 5

4-[5-Fluor-3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)benzyloxy]fenyl]-
3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxamid

K míchané suspenzi 4-[5-fluor-3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)benzyloxy]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxylové kyseliny (616 mg, 1,5 mmol) v dichlormethanu (20 ml) se při 0°C pod atmosférou dusíku přidá oxalylchlorid (419 mg, 3,3 mmol). Výsledná suspenze se 30 minut míchá při 0°C a poté 1 hodinu při teplotě místnosti. Vzniklá bílá suspenze se zkoncentruje do sucha a zbytek se přidá k míchanému vodnému roztoku amoniaku (26%, 20 ml). Získaná směs se 70 minut míchá při teplotě místnosti. Pevná látka se shromáždí filtrací, promyje vodou a přes noc suší při 80°C do konstantní hmotnosti. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (337 mg, 54 %).

^1H NMR (DMSO-d_6): δ 7,61 (2H, d, $J = 8,43$ Hz), 7,48 (2H, d, $J = 8,43$ Hz), 7,30 (1H, d, $J = 1,08$ Hz), 7,24 (1H, brs), 7,08 (1H, brs), 6,92 (1H, d, $J = 1,08$ Hz), 6,89 - 6,82 (2H, m), 6,80 - 6,75 (1H, m), 5,18 (2H, s), 3,66 - 3,57 (2H, m), 3,51 - 3,40 (2H, m), 2,44 - 2,35 (2H, m), 2,29 (3H, s), 1,84 - 1,72 (2H, m)

P ř í k l a d 6

N,N-Dimethyl-4-[5-fluor-3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)benzyloxy]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxamid

K míchané suspenzi 4-[5-fluor-3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)benzyloxy]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxylové kyseliny (100 mg, 0,24 mmol), hydrochloridu dimethylaminu (98 mg, 1,2 mmol) a triethylaminu (253 mg, 2,5 mmol) v tetrahydrofuranu (50 ml) se při 0°C přidá diethylkyanofosfonát (44 mg, 0,27 mmol). Po 10 minutách se reakční

směs zředí vodou (50 ml) a vodná směs se extrahuje ethylacetátem (50 ml). Extrakt se promyje vodou (50 ml) a vodným roztokem chloridu sodného (50 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (50 g), přičemž eluce se provádí elučním činidlem s gradientem polaroty, kterým je dichlormethan až 5% methanolem v dichlormethanu. Získá se 117 mg surového produktu ve formě bezbarvé pěny. Překrystalováním ze směsi isopropyletheru a ethylacetátu v poměru 1 : 1 se získá sloučenina uvedená v nadpisu (51 mg, 50 %).

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,5č (2H, d, $J = 8,43$ Hz), 7,33 (2H, d, $J = 8,43$ Hz), 7,04 (1H, d, $J = 1,10$ Hz), 7,01 (1H, d, $J = 1,10$ Hz), 6,69 - 6,58 (3H, m), 5,08 (2H, s), 3,93 - 3,85 (2H, m), 3,83 - 3,72 (2H, m), 2,67 (6H, brs), 2,38 (3H, s), 2,28 - 2,19 (2H, m), 2,05 - 1,92 (2H, m)

P ř í k l a d 7

4-Kyano-4-[3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)benzyloxy]fenyl]-
3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran

A. 4-Kyano-4-(3-methoxyfenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 2F; použije se však (3-methoxyfenyl)-acetonitrilu namísto ethyl-4-[3-(benzyloxy)-5-fluorfenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxylátu.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,34 (1H, dd, $J = 8,1, 8,1$ Hz), 7,02 - 6,98 (2H, m), 6,93 - 6,84 (1H, m), 4,19 - 3,75 (4H, m), 3,84 (3H, s), 2,22 - 1,98 (4H, m)

B. 4-Kyano-4-(3-hydroxyfenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 20B, ale za použití 4-kyano-4-(3-

methoxyfenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyranu namísto methyl-1-(3-fluor-5-methoxyfenyl)cyklopent-3-en-1-karboxylátu.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,36 - 7,21 (1H, m), 7,10 - 6,95 (2H, m), 6,89 - 6,77 (1H, m), 5,79 (1H, s), 4,21 - 4,03 (2H, m), 4,00 - 3,80 (2H, m), 2,25 - 1,95 (4H, m)

C. 4-Kyano-4-[3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)benzyloxy]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran

4-Kyano-4-(3-hydroxyfenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran se způsobem popsaným v příkladu 2H nechá reagovat s 4-(2-methylimidazol-1-yl)benzylchloridem, čímž se získá sloučenina uvedená v nadpisu (výtěžek 38 %) ve formě bezbarvých jehliček.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,57 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,42 - 7,29 (3H, m), 7,19 - 6,93 (5H, m), 5,15 (2H, s), 4,16 - 3,81 (4H, m), 2,38 (3H, s), 2,22 - 2,00 (4H, m)

IR (KBr): ν 1610, 1585, 1519, 1489, 1416, 1391 cm^{-1}
teplota tání: 153 až 154°C

P ř í k l a d 8

4-[3-[4-(2-Methylimidazol-1-yl)fenylthio]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxamid

A. 4-(2-Methylimidazol-1-yl)fenyljodid

K míchanému roztoku 2-methylimidazolu (13,6 g, 165 mmol) v dimethylformamidu (500 ml) se po částech přidá natriumhydrid (6,60 g, 165 mmol, 60% disperze v minerálním oleji). Výsledná bílá suspenze se 30 minut míchá při teplotě místnosti a přidá se k ní 4-fluorjodbenzen (33,3 g, 150 mmol). Vzniklá směs se zahřeje na 100°C a po 16 hodinách se z ní odpaří převážná část dimethylformamidu. Zbytek se rozdělí mezi směs ethylacetátu a toluenu v poměru 2 : 1 (500

ml) a vodu (250 ml). Organická vrstva se oddělí a promyje vodou (250 ml). Produkt se extrahuje 10% vodným chlorovodíkem (2 x 200 ml). Spojené vodné extrakty se neutralizují 30% vodným hydroxidem draselným. Vzniklá suspenze se extrahuje směsí ethylacetátu a toluenu v poměru 2 : 1 (3 x 250 ml). Spojené organické extrakty se promyjí vodou (2 x 250 ml) a vodným roztokem chloridu sodného (250 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují do sucha. Zbytek se překrystaluje z toluenu. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě špinavě bílé pevné látky (21,9 g, 51 %). ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,65 - 7,61 (2H, m), 7,32 - 7,26 (2H, m), 7,33 (1H, d, $J = 1,47$ Hz), 6,98 (1H, d, $J = 1,47$ Hz), 2,83 (3H, s)

B. Ethyl-4-(3-bromfenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxylát

K míchanému roztoku ethyl-3-bromfenylacetátu (Guenther, O. et al., Chem. Ber., 1967, 100, 425) (41,3 g, 170 mmol) a 15-crown-5 (3,74 g, 17 mmol) v dimethylformamidu (1 liter) se při teplotě místnosti po částech přidá natriumhydrid (14,8 g, 370 mmol, 60% disperse v minerálním oleji). Vzniklá směs se 40 minut míchá při teplotě místnosti a poté se k ní přidá jodid sodný (25,5 g, 170 mmol) a bis(2-chlorethyl)ether (30,4 g, 210 mmol). Z reakční směsi se po 10,5 hodiny za sníženého tlaku odstraní převážná část dimethylformamidu. Zbytek se překryje směsí ethylacetátu a toluenu v poměru 1 : 1 (500 ml) a promyje 0,5N chlorovodíkem (500 ml). Vodná vrstva se extrahuje směsí ethylacetátu a toluenu v poměru 1 : 1 (2 x 500 ml). Spojené extrakty se promyjí vodou (250 ml), nasyceným hydrogenuhlíčitánem sodným (250 ml), vodou (2 x 250 ml) a vodným roztokem chloridu sodného (250 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují za sníženého tlaku. Získá se 56,8 g surového produktu ve formě oranžové kapaliny. Po přečištění sloupcovou chromato-

grafii na silikagelu (700 g) za použití nejprve 15% a poté 20% ethylacetátu v n-hexanu, jako elučního činidla, se získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě žluté kapaliny (36,5 g, 69 %).

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,52 (1H, dd, $J = 1,83, 1,83$ Hz), 7,40 (1H, ddd, $J = 1,83, 1,83, 7,70$ Hz), 7,31 (1H, ddd, 1,83, 1,83, 8,06 Hz), 7,22 (1H, dd, $J = 7,70, 8,06$ Hz), 4,16 (2H, q, $J = 7,33$ Hz), 3,94 (2H, ddd, $J = 3,29, 4,03, 11,73$ Hz), 3,56 (2H, ddd, $J = 2,20, 11,73, 13,56$ Hz), 2,50 (2H, ddd, $J = 2,20, 3,29, 11,36$ Hz), 1,94 (2H, ddd, $J = 4,03, 11,36, 13,56$ Hz), 1,20 (3H, t, $J = 7,33$ Hz)

C. 4-(3-Bromfenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxylová kyselina

Míchaná směs ethyl-4-(3-bromfenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxylátu (36,5 g, 117 mmol) a vodného roztoku hydroxidu lithného (6,14 g, 146 mmol, 50 ml), methanolu (150 ml) a tetrahydrofuranu (150 ml) se 1 den zahřívá ke zpětnému toku a poté rozdělí mezi ether (100 ml) a 10% vodný roztok hydroxidu draselného (300 ml). Etherová vrstva se oddělí, extrahuje 10% vodným roztokem hydroxidu draselného (2 x 100 ml) a zahodí. Spojené vodné extrakty se okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Vyloučená bílá sraženina se schromáždí filtrací, promyje vodou a suší za vakua při 80°C do konstantní hmotnosti. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky (26,4 g, 79 %).

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,55 (1H, dd, $J = 1,83, 1,83$ Hz), 7,43 (1H, ddd, $J = 1,46, 1,83, 8,06$ Hz), 7,35 (1H, ddd, $J = 1,46, 1,83, 8,06$ Hz), 7,24 (1H, dd, $J = 8,06, 8,06$ Hz), 3,94 (2H, ddd, $J = 3,67, 4,03, 12,09$ Hz), 3,62 (2H, ddd, $J = 1,83, 11,72, 12,09$ Hz), 2,50 (2H, m), 1,97 (2H, ddd, $J = 4,03, 11,72, 13,92$ Hz)

D. Methyl-4-(3-methylsulfinylfenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxylát

K míchanému roztoku 4-(3-bromfenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxylové kyseliny (19,1 g, 67 mmol) v tetrahydrofuranu (650 ml) se při -78°C pod atmosférou dusíku přidá roztok n-butyllithia (1,60M v n-hexanu, 100 ml, 160 mmol). Po 45 minutách se ke vzniklé směsi pomalu během 30 minut přidá roztok dimethyldisulfidu (8,84 g, 94 mmol) v tetrahydrofuranu (50 ml). Výsledná směs se při -78°C míchá dalších 70 minut a poté 3 hodiny při teplotě místnosti. K výsledné suspenzi se přidá 2N kyselina chlorovodíková (500 ml). Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem (2 x 250 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí vodou (4 x 100 ml) a vodným roztokem chloridu sodného (100 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují do sucha.

Zbytek (21,5 g) se rozpustí v methanolu (100 ml) a k methanolickému roztoku se přidá 10% methanolický chlorovodík (100 ml). Vzniklá směs se za míchání 13 hodin zahřívá ke zpětnému toku, poté se k ní přidá další dávka 10% methanolického chlorovodíku (100 ml) a v zahřívání se pokračuje dalších 7 hodin. Ze směsi se odpaří těkavé látky a zbytek se rozpustí v ethylacetátu (500 ml), promyje vodou (2 x 250 ml), nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (250 ml), vodou (250 ml) a vodným roztokem chloridu sodného (250 ml). Vodné vrstvy se spojí a extrahují ethylacetátem (2 x 250 ml). Spojené organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují do sucha.

Získaný produkt (17,9 g) se rozpustí v methanolu (200 ml). Methanolický roztok se ochladí na 0°C a přidá se k němu jodistan sodný (16,0 g, 75 mmol) ve vodě (200 ml). Výsledná suspenze se 1 hodinu míchá při 0°C . Reakční směs se zředí vodou (500 ml) a extrahuje dichlormethanem (200 ml) a

10% methanolem v dichlormethanu (3 x 200 ml). Spojené extrakty se promyjí vodným roztokem chloridu sodného (200 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují do sucha. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (700 g) za použití ethylacetátu, jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé kapaliny (12,2 g, 64 %), která během stání ztuhne.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,71 - 7,68 (1H, m), 7,55 - 7,50 (3H, m), 4,02 - 3,92 (2H, m), 3,69 (3H, s), 3,62 - 3,50 (2H, m), 2,73 (3H, s), 2,62 - 2,52 (2H, m), 2,06 - 1,59 (2H, m)

E. Methyl-4-(3-merkaptofenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxylát

Methyl-4-(3-methylsulfinylfenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxylát (12,2 g, 43 mmol) se rozpustí v trifluoracetanhydridu (50 ml). Vzniklý roztok se 30 minut zahřívá ke zpětnému toku, načež se odpaří těkavé látky. Zbytek se rozpustí v methanolu (100 ml). K methanolickému roztoku se během 5 minut přidá triethylamin (100 ml) a výsledná směs se zkoncentruje do sucha. Zbytek se rozpustí v ethylacetátu (500 ml), ethylacetátový roztok se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu amonného (200 ml) a vodným roztokem chloridu sodného (200 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje do sucha. Získá se surová titulní sloučenina ve formě načernalé kapaliny, které se použije jako takové, bez přečištění.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,30 - 7,13 (3H, m), 4,00 - 3,90 (2H, m), 3,68 (3H, s), 3,64 - 3,48 (2H, m), 2,58 - 2,48 (2H, m), 2,04 - 1,93 (2H, m)

F. Ethyl-4-[3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)fenylthio]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxylát (nárokovaná sloučenina)

Roztok methyl-4-(3-merkaptofenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxylátu (1,04 g, 3,5 mmol), 4-(2-methylimidazol-1-yl)fenyljodidu (0,89 g, 3,5 mmol), terc.-butoxidu sodného (673 mg, 7 mmol) a tetrakis(trifenylfosfin)palladia (162 mg, 0,14 mmol) v suchém ethanolu (20 ml) se přes noc za míchání zahřívá ke zpětnému toku. Z reakční směsi se odpaří těkavé látky a zbytek se rozdělí mezi ethylacetát (100 ml) a vodu (100 ml). Vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem (100 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí vodným roztokem chloridu sodného (100 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují do sucha. Získá se 1,09 g surového produktu ve formě hnědé kapaliny. Tento surový produkt se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (50 g) za použití methanolu v dichlormethanu, jehož koncentrace se zvyšuje od 0 do 4%, jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (0,90 g).

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,51 - 6,98 (10H, m), 4,15 (2H, d, J = 6,96 Hz), 3,98 - 3,88 (2H, m), 3,61 - 3,50 (3H, m), 2,55 - 2,45 (2H, m), 2,37 (3H, s), 2,01 - 1,90 (2H, m), 1,18 (3H, t, J = 6,96 Hz)

G. 4-[3-[4-(2-Methylimidazol-1-yl)fenylthio]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxylová kyselina (nárokovaná sloučenina)

K roztoku ethyl-4-[3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)fenylthio]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxylátu získaného podle předchozího odstavce ve směsi tetrahydrofuranu (20 ml) a methanolu (20 ml) se přidá vodný roztok hydroxidu lithného (0,42 g, 10 mmol). Reakční směs se za míchání 11 hodin zahřívá ke zpětnému toku, načež se z ní za sníženého tlaku odstraní těkavé látky. Zbytek se rozdělí mezi ether (100 ml) a vodu (100 ml). Etherová vrstva se extrahuje 1N vodným hydroxidem draselným (2 x 50 ml). Spojené vodné vrstvy se neutralizují 1N vodným chlorovodíkem

a nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného. Vyloučená sraženina se shromáždí filtrací, promyje vodou a vysuší za vakua při 80°C. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (488 mg, výtěžek 35 %, vztaženo k methyl-4-(3-methylsulfinylfenyl)-3,4,5,6-2H-tetrahydropyran-4-karboxylátu).

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,49 - 7,37 (7H, m), 7,34 - 7,29 (1H, m), 7,30 (1H, d, $J = 1,10$ Hz), 6,91 (1H, d, $J = 1,10$ Hz), 3,90 - 3,78 (2H, m), 3,49 - 3,36 (2H, m), 2,38 - 2,28 (2H, m), 2,28 (3H, s), 1,88 - 1,76 (2H, m)

H. 4-[3-[4-(2-Methylimidazol-1-yl)fenylthio]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxamid

K míchané suspenzi 4-[3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)fenylthio]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxylové kyseliny (217 mg, 0,55 mmol) se při 0°C přidá oxalylchlorid (254 mg, 2,0 mmol). Výsledný roztok se 30 minut míchá při 0°C a poté 20 minut při teplotě místnosti, načež se z něj odpaří těkavé látky. Zbytek se přidá k míchanému vodnému roztoku amoniaku (30 ml). Vzniklá směs se 1 hodinu míchá a ochladí na 0°C. Vyloučená sraženina se shromáždí filtrací, promyje vodou a za vakua při 80°C suší do konstantní hmotnosti. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (207 mg, 96 %).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7,49 - 7,26 (10H, m), 7,10 (1H, brs), 6,90 (1H, d, $J = 1,10$ Hz), 3,78 - 3,68 (2H, m), 3,52 - 3,40 (2H, m), 2,46 - 2,36 (2H, m), 2,28 (3H, s), 1,86 - 1,64 (2H, m)

P ř í k l a d 9

4-[3-[4-(Pyrrol-1-ylmethyl)fenylthio]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxamid

A. Ethyl-4-[3-[4-(pyrrol-1-ylmethyl)fenylthio]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxylát (nárokovaná sloučenina)

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 8F pro přípravu ethyl-4-[3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)fenylthio]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxylátu, ale za použití 4-(pyrrol-1-ylmethyl)-fenyljodidu (EP 488 602 A1) namísto 4-(2-methylimidazol-1-yl)fenyljodidu

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,38 - 7,34 (1H, m), 7,28 - 7,18 (5H, m), 7,04 (2H, d, $J = 8,43$ Hz), 6,68 (2H, t, $J = 2,20$ Hz), 6,19 (2H, t, $J = 2,20$ Hz), 5,05 (2H, s), 4,12 (2H, q, $J = 7,33$ Hz), 3,96 - 3,86 (2H, m), 3,59 - 3,49 (2H, m), 2,50 - 2,42 (2H, m), 1,99 - 1,85 (2H, m), 1,16 (3H, t, $J = 7,33$ Hz)

B. 4-[3-[4-(Pyrrol-1-ylmethyl)fenylthio]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxylová kyselina (nárokovaná sloučenina)

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 8G pro přípravu 4-[3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)fenylthio]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxylové kyseliny, ale za použití ethyl-4-[3-[4-(pyrrol-1-ylmethyl)fenylthio]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxylátu namísto ethyl-4-[3-[2-(methalimidazol-1-yl)-fenylthio]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxylátu.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,40 - 7,37 (1H, m), 7,32 - 7,25 (4H, m), 7,23 - 7,16 (1H, m), 7,04 (2H, d, $J = 8,43$ Hz), 6,68 (2H, t, $J = 2,20$ Hz), 6,19 (2H, t, $J = 2,20$ Hz), 5,05 (2H, s), 3,96 - 3,87 (2H, m), 3,66 - 3,55 (2H, m), 2,51 - 2,41 (2H, m), 2,00 - 1,88 (2H, m)

C. 4-[3-[4-(Pyrrol-1-ylmethyl)fenylthio]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxamid

Suspenze 4-[3-[4-(pyrrol-1-ylmethyl)fenylthio]-fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxylové kyseliny (0,36 g, 0,93 mmol), hydrogenuhlčitanu amonného (0,44 g, 5,58 mmol) a 2-ethoxy-1-ethoxykarbonyl-1,2-dihydrochinolinu (0,28 g, 1,12 mmol) v dichlormethanu (20 ml) se přes noc míchá při teplotě místnosti. K reakční směsi se přidává hydrogenuhlčitan amonný a 2-ethoxy-1-ethoxykarbonyl-1,2-dihydrochinolin, dokud není spotřebována veškerá kyselina. Reakční směs se zředí dichlormethanem (50 ml) a promyje vodou (50 ml). Organický extrakt se promyje chladnou 1N kyselinou chlorovodíkovou (50 ml), vodou (50 ml) a nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného (5 ml), vodou (50 ml) a vodným roztokem chloridu sodného (50 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje do sucha. Zbytek se překrystaluje z ethylacetátu, čímž se získá sloučenina uvedená v nadpisu (198 mg, 54 %).

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7,38 - 7,25 (6H, m), 7,18 - 7,03 (4H, m), 7,80 (2H, t, $J = 2,20$ Hz), 6,02 (2H, t, $J = 2,20$ Hz), 5,09 (2H, s), 3,77 - 3,66 (2H, m), 3,50 - 3,38 (2H, m), 2,42 - 2,32 (2H, m), 1,82 - 1,68 (2H, m)

P ř í k l a d 1 0

N-Methyl-4-[5-fluor-3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)benzyloxy]-fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 5, přičemž se však použije vodného methylaminu (40%) namísto vodného amoniaku. Přebytek methylaminu se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se zředí vodou (100 ml). Vodná směs se extrahuje dichlormethanem (2 x 100 ml). Spojené extrakty se vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují. Zbytek se překrystaluje z ethylacetátu, čímž se získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě čistě bílé pevné látky.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7,69 (1H, brs), 7,61 (2H, d, $J = 8,43$ Hz), 7,47 (2H, d, $J = 8,43$ Hz), 7,29 (1H, d, $J = 1,10$ Hz), 6,91 (1H, d, $J = 1,10$ Hz), 6,90 - 6,80 (2H, m), 6,79 - 6,70 (1H, m), 5,17 (2H, s), 3,75 - 3,65 (2H, m), 3,48 - 3,36 (2H, m), 2,55 (3H, s), 2,41 - 2,31 (2H, m), 2,29 (3H, s), 1,90 - 1,77 (2H, m)

P ř í k l a d 1 1

4-[5-Fluoro-3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)benzyloxy]fenyl]- 3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-thiokarboxamid

K míchanému roztoku 4-[5-fluor-3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)benzyloxy]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxamidu (z příkladu 5) v tetrahydrofuranu (10 ml) se přidá pentasulfid fosforečný (236 mg, 0,53 mmol) a hydrogenuhličitan sodný (176 mg, 2,1 mmol). Výsledná směs se 4 hodiny zahřívá na 40°C a zkoncentruje za sníženého tlaku. Ke zbytku se přidá voda (100 ml) a vodná směs se extrahuje dichlormethanem (2 x 100 ml). Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným a zkoncentrují za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií (LiChroprep-NH2) a poté chromatografií na tenké vrstvě za použití směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 10 : 1, jako elučního činidla. Získá se 38 mg sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,67 - 7,49 (3H, m), 7,39 - 7,29 (2H, m), 7,03 (1H, d, $J = 1,47$ Hz), 7,01 (1H, d, $J = 1,46$ Hz), 6,98 - 6,62 (4H, m), 5,09 (2H, s), 3,95 - 3,80 (2H, m), 3,70 - 3,58 (2H, m), 2,70 - 2,55 (2H, m), 2,37 (3H, s), 2,30 - 2,14 (2H, m)

IR (KBr) ν : 1620, 1590, 1520, 1420, 1140 cm^{-1}

teplota tání: 167 až 170°C

P ř í k l a d 1 2

4-[3-[4-(2-Methylimidazol-1-ylmethyl)fenylthio]fenyl]-
3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxamid

A. 4-[(2-Methylimidazol-1-yl)methyl]fenyljodid

Směs 2-methylimidazolu (0,66 g, 8,0 mmol), 4-jodbenzylbromidu (J. Am. Chem. Soc., 1949, 71, 3360) (2,38 g, 8,0 mmol) a uhličitanu draselného (2,21 g, 16 mmol) v acetonitrilu (100 ml) se 15 hodin za míchání zahřívá ke zpětnému toku a ochladí. Vyloučená sraženina se odfiltruje a filtrát se zkoncentruje do sucha. Zbytek se rozdělí mezi ether (100 ml) a vodu (100 ml). Etherová vrstva se oddělí, promyje vodným roztokem chloridu sodného (100 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (50 g) za použití methanolu v dichlormethanu s rostoucí koncentrací methanolu od 0 do 5 %, jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (1,05 g, 44 %).

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,67 (2H, d, $J = 8,42$ Hz), 6,96 (1H, d, $J = 1,10$ Hz), 6,82 (1H, d, $J = 1,10$ Hz), 6,79 (2H, d, $J = 8,42$ Hz), 4,99 (2H, s), 2,32 (3H, s)

B. Ethyl-4-[3-[4-[(2-methylimidazol-1-yl)methyl]fenylthio]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxylát (nárokováná sloučenina)

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 8F pro přípravu ethyl-4-[3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)fenylthio]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxylátu, ale za použití 4-[(2-methylimidazol-1-yl)methyl]fenyljodidu namísto 4-(2-methylimidazol-1-yl)fenyljodidu.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,40 - 6,82 (10H, m), 5,27 (2H, s), 4,13 (2H, q, $J = 6,96$ Hz), 3,96 - 3,86 (2H, m), 3,61 - 3,47 (2H, m), 2,52 - 2,42 (2H, m), 2,33 (3H, m), 1,99 - 1,87 (2H, m), 1,25 (3H, t, $J = 6,96$ Hz)

C. 4-[3-[4-(2-Methylimidazol-1-ylmethyl)fenylthio]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxylová kyselina (nárokovaná sloučenina)

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsáním v příkladu 8G pro přípravu 4-[3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)fenylthio]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxylové kyseliny, ale za použití ethyl-4-[3-[4-[(2-methylimidazol-1-yl)methyl]fenylthio]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxylátu namísto ethyl-4-[3-[2-(methylimidazol-1-yl)-fenylthio]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxylátu.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,56 - 7,52 (1H, m), 7,45 - 7,40 (1H, m), 7,36 - 7,23 (2H, m), 7,19 (2H, d, $J = 8,42$ Hz), 6,95 (1H, d, $J = 1,46$ Hz), 6,91 (2H, d, $J = 8,42$ Hz), 6,79 (1H, d, $J = 1,46$ Hz), 4,98 (2H, s), 3,96 - 3,85 (2H, m), 3,74 - 3,62 (2H, m), 2,57 - 2,47 (2H, m), 2,31 (3H, s), 1,97 - 1,83 (2H, m)

D. 4-[3-[4-(2-Methylimidazol-1-ylmethyl)fenylthio]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsáním v příkladu 9C pro přípravu 4-[3-[4-(pyrrol-1-ylmethyl)fenylthio]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxamidu, přičemž se však použije 4-[3-[4-(2-methylimidazol-1-ylmethyl)fenylthio]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxylové kyseliny namísto 4-[3-[4-(pyrrol-1-ylmethyl)fenylthio]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxylové kyseliny.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,39 - 7,36 (1H, m), 7,37 - 7,19 (5H, m), 6,99 (2H, d, J = 8,79 Hz), 6,96 (1H, d, J = 1,47 Hz), 6,85 (1H, d, J = 1,47 Hz), 5,20 (2H, brs), 5,04 (2H, s), 3,82 - 3,72 (4H, m), 2,34 (3H, s), 2,35 - 2,29 (2H, m), 2,09 - 1,97 (2H, m)

P ř í k l a d 13

1-[5-Fluor-3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)benzyloxy]fenyl]-
cyklohexan-1-karboxamid

A. Ethyl-1-(3-benzyloxy-5-fluorfenyl)cyklohexan-1-karboxylát

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí z ethyl-3-benzyloxy-5-fluorfenylacetátu způsobem popsaným v příkladu 2F, přičemž se však použije 1,5-dibrompentanu namísto bis-(2-chlorethyl)etheru.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,48 - 7,27 (5H, m), 6,84 - 6,80 (1H, m), 6,73 (1H, ddd, J = 10, 2,2, 2,2 Hz), 6,56 (1H, ddd, J = 10, 2,2, 2,2 Hz), 5,02 (2H, s), 4,11 (2H, q, J = 7,0 Hz), 2,49 - 2,32 (2H, m), 1,77 - 1,35 (8H, m), 1,18 (3H, t, J = 7,0 Hz)

B. Ethyl-1-(5-fluor-3-hydroxyfenyl)cyklohexan-1-karboxylát

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí z 1-(3-benzyloxy-5-fluorfenyl)cyklohexan-1-karboxylátu způsobem popsaným v příkladu 2G.

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,72 - 6,63 (2H, m), 6,47 (1H, ddd, J = 2,2, 2,2, 10 Hz), 4,13 (2H, q, J = 7,0 Hz), 2,48 - 2,33 (2H, m), 1,75 - 1,35 (8H, m), 1,20 (3H, t, J = 7,0 Hz)

C. Ethyl-1-[5-fluor-3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)benzyloxy]fenyl]cyklohexan-1-karboxylát (nárokovaná sloučenina)

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí z ethyl-1-(5-fluor-3-hydroxyfenyl)cyklohexan-1-karboxylátu způsobem popsáným v příkladu 2H.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,55 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,33 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,04 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,01 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 6,86 - 6,83 (1H, m), 6,76 (1H, ddd, $J = 1,5$ Hz), 6,85 (1H, ddd, $J = 2,2, 2,2, 10$ Hz), 5,08 (2H, s), 4,12 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 2,49 - 2,38 (2H, m), 2,38 (3H, s), 1,79 - 1,58 (6H m), 1,53 - 1,32 (2H, m), 1,19 (3H, t, $J = 7,0$ Hz)

D. 1-[5-Fluor-3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)benzyloxy]fenyl]-cyklohexan-1-karboxamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí z ethyl-1-[3-fluor-5-[4-(2-methylimidazol-1-yl)benzyloxy]fenyl]-1-karboxylátu způsobem popsáným v příkladu 5.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,53 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,22 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,08 (1H, s), 6,96 (1H, s), 6,95 (1H, m), 6,83 (1H, ddd, $J = 2,2, 2,2, 9,5$ Hz), 6,56 (1H, ddd, $J = 2,2, 2,2, 9,5$ Hz), 6,10 (2H, brs), 5,11 (2H, s), 2,60 - 2,35 (2H, m), 2,33 (3H, s), 2,33 (3H, s), 1,79 - 1,50 (8H, m)

P ř í k l a d 1 4

1-[5-Fluor-3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)benzyloxy]fenyl]-cyklopent-3-en-1-karboxamid

A. Methyl-5-fluor-3-methoxyfenylacetát

K míchané směsi methyl-5-fluor-3-hydroxyfenylacetátu (3,3 g, 15,7 mmol) a uhličitanu draselného (1,82 g, 50 mmol) v dimethylformamidu (30 ml) se při teplotě místnosti přidá methyljodid (1,82 g, 50 mmol). Reakční směs se míchá přes noc a poté zředí vodou (50 ml). Vodná směs se extrahuje etherem. Spojené extrakty se promyjí vodou a

vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (150 g) za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 10 : 1, jako elučního činidla. Získá se 495 mg (55 %) methyl-5-fluor-3-methoxy-fenylacetátu ve formě bezbarvého oleje.

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,64 - 6,57 (2H, m), 6,53 (1H, ddd, $J = 2,2, 2,2, 11$ Hz), 3,79 (3H, s), 3,71 (3H, s), 3,57 (2H, s)

B. Methyl-1-(3-fluor-3-methoxyfenyl)cyklopent-3-en-1-karboxylát

K míchanému roztoku methyl-5-fluor-3-methoxyfenylacetátu (708 mg, 3,6 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml) se během 0,25 hodiny při -30°C přidá 1,0M roztok terc.butoxidu draselného v tetrahydrofuranu (4,0 ml, 4,0 mmol). Vzniklá směs se 1 hodinu míchá při stejné teplotě a přikape se k ní roztok cis-1,4-dichlorbut-2-enu (526 mg, 4,0 mmol) v tetrahydrofuranu (2 ml). Reakční směs se během 2 hodin zahřeje na teplotu místnosti, ochladí na -30°C a přidá se k ní 1,0M roztok terc.butoxidu draselný v tetrahydrofuranu (4,0 ml, 4,0 mmol). Výsledná směs se míchá přes noc při teplotě místnosti, rozloží přidavkem nasyceného vodného roztoku chloridu amonného a extrahuje ethylacetátem. Spojené extrakty se promyjí vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za (150 g) za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 20 : 1, jako elučního činidla. Získá se 495 mg (55 %) methyl-1-(5-fluor-3-methoxyfenyl)cyklopent-3-en-1-karboxylátu ve formě bezbarvého oleje.

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,67 - 6,60 (2H, m), 6,49 (1H, ddd, $J = 11, 2,2, 2,2$ Hz), 5,75 (2H, s), 3,78 (3H, s), 3,66 (3H, s), 3,36 (2H, d, $J = 15$ Hz), 2,72 (2H, d, $J = 15$ Hz)

C. Methyl-1-(5-fluor-3-hydroxyfenyl)cyklopent-3-en-1-karboxylát

K míchanému roztoku methyl-1-(5-fluor-3-methoxyfenyl)cyklopent-3-en-1-karboxylátu (495 mg, 2,0 mmol) v suchém dichlormethanu (10 ml) se při -78°C přidá 1,0M roztok bromidu boritého v dichlormethanu (10 ml, 10 mmol). Reakční směs se míchá 1 hodinu při -78°C a rozloží přidavkem vody (20 ml). Vodná směs se okyselí 1,0N vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové a extrahuje ethylacetátem. Organická fáze se promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší a zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí ve směsi methanolu (5 ml) a toluenu (15 ml). Ke vzniklému roztoku se při teplotě okolí za míchání přidá 2,0M roztok trimethylsilyldiazomethanu v hexanu (2 ml, 4 mmol). Po 0,5 hodiny se reakční směs rozdělí mezi ethylacetát a vodu. Organická fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje ethylacetátem. Spojené organické fáze se promyjí vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují za sníženého tlaku. Olejovitý zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (150 g) za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 4 : 1, jako elučního činidla. Získá se 407 mg (87 %) methyl-1-(5-fluor-3-hydroxyfnyl)cyklopent-3-on-1-karboxylátu ve formě bílých krystalů.

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,64 - 6,57 (2H, m), 6,46 (1H, ddd, $J = 9,9, 2,2, 2,2$ Hz), 5,75 (2H, s), 5,68 (1H, brs), 3,67 (3H, s), 3,35 (2H, d, $J = 15$ Hz), 2,71 (2H, d, $J = 15$ Hz)

D. 1-[5-Fluor-3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)benzyloxy]fenyl]-cyklopent-3-en-1-karboxamid

Methyl-1-(5-fluor-3-hydroxyfenyl)cyklopent-3-en-1-karboxylát se způsobem popsaným pro přípravu 4-[5-fluor-3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)benzyloxy]fenyl]-3,4,5,6-tetra-

hydro-2H-pyran-4-karboxamidu (příklad 5) převede na sloučeninu uvedenou v nadpisu.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7,62 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,48 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,30 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 6,92 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 6,92 - 6,83 (1H, m), 6,79 - 6,75 (1H, m), 6,74 - 6,67 (1H, m), 5,76 (2H, s), 5,18 (2H, s), 3,27 (2H, d, $J = 15$ Hz), 2,62 (2H, d, $J = 15$ Hz), 2,30 (3H, s)

P ř í k l a d 1 5

4-[3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)benzyloxy]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxamid

A. 4-(3-Benzyloxyfenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxylová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 4, přičemž se však použije ethyl-4-(3-benzyloxyfenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxylátu (EP 462 830 A2) namísto ethyl-4-[5-fluor-3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)benzyloxy]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxylátu.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,68 - 7,22 (6H, m), 7,22 - 7,01 (2H, m), 6,95 - 6,82 (1H, m), 5,09 (2H, s), 4,10 - 3,80 (2H, m), 3,80 - 3,41 (2H, m), 2,70 - 2,25 (2H, m), 2,19 - 1,75 (2H, m)

B. 4-(3-Benzyloxyfenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 5, přičemž se však použije 4-(3-benzyloxyfenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxylové kyseliny namísto 4-[5-fluor-3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)benzyloxy]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxylové kyseliny.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,52 - 7,30 (6H, m), 7,04 - 6,99 (2H, m), 6,98 - 6,88 (1H, m), 5,19 (2H, brs), 5,07 (2H, s), 3,91 - 3,74 (4H, m), 2,43 - 2,31 (2H, m), 2,19 - 2,02 (2H, m)

C. 4-(3-Hydroxyfenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 2G, přičemž se však použije 4-(3-benzyl-oxyfenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxamidu namísto ethyl-4-(3-benzyloxy-5-fluorfenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxylátu.

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,40 (1H, brs), 7,11 (1H, t, $J = 8,1$ Hz), 6,97 (1H, s), 6,78 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 6,62 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 3,68 - 3,82 (2H, m), 3,58 - 3,40 (2H, m), 2,44 - 2,27 (2H, m), 0,82 - 0,68 (2H, m)

D. 4-[3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)benzyloxy]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxamid

4-(3-Hydroxyfenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxamid se nechá reagovat s hydrochloridem 4-(2-methylimidazol-1-yl)benzylchloridu způsobem popsaným v příkladu 2H, čímž se získá sloučenina uvedená v nadpisu o teplotě tání 183,0 až 186,0°C.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,60 - 7,5 (2H, m), 7,41 - 7,32 (3H, m), 7,09 - 7,00 (4H, m), 6,98 - 6,91 (1H, m), 5,36 - 5,22 (2H, brs), 5,13 (2H, s), 3,89 - 3,76 (4H, m), 2,44 - 2,33 (5H, m), 2,19 - 2,02 (2H, m)

IR (KBr) ν : 3400, 3200, 2900, 1680, 1520, 1420, 1380, 1310, 1250, 1170, 1100 cm^{-1}

P ř í k l a d 1 6

1-[3-[4-(2-Methylimidazol-1-yl)benzyloxy]fenyl]cyklopentan-1-karboxamid

A. Ethyl-1-[3-benzyloxyfenyl]cyklopentan-1-karboxylát

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí z způsobem popsaným v příkladu 2F, přičemž se však použije ethyl-1,4-dibrombutanu namísto bis(2-chlorethyl)etheru a 3-benzyl-oxyfenylacetátu namísto ethyl-3-(benzyloxy)-5-fluorfenyl-acetátu.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,52 - 7,30 (5H, m), 7,30 - 7,20 (1H, m), 7,09 - 6,94 (2H, m), 6,91 - 6,82 (1H, m), 5,05 (2H, s), 4,06 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 2,72 - 2,56 (2H, m), 1,99 - 1,83 (2H, m), 1,82 - 1,64 (4H, m), 1,15 (3H, t, $J = 7,0$ Hz)

B. 1-[3-Benzyloxyfenyl]cyklopentan-1-karboxylová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 4, přičemž se však použije ethyl-1-[3-benzyloxyfenyl]cyklopentan-1-karboxylátu namísto ethyl-4-[5-fluor-3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)benzyloxy]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxylátu.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,56 - 7,21 (6H, m), 7,09 - 7,00 (2H, m), 6,88 (1H, m), 5,03 (2H, s), 2,71 - 2,53 (2H, m), 2,00 - 1,88 (2H, m), 1,87 - 1,66 (4H, m)

C. 1-[3-Benzyloxyfenyl]cyklopentan-1-karboxamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 5, přičemž se však použije 1-[3-benzyl-oxyfenyl]cyklopentan-1-karboxylové kyseliny namísto 4-[5-fluor-3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)benzyloxy]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxylové kyseliny.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,50 - 7,22 (6H, m), 6,92 (2H, s), 6,88 (1H, m), 5,48 - 5,10 (2H, brs), 5,04 (2H, s), 2,52 - 2,36 (2H, m), 2,12 - 1,95 (2H, m), 1,92 - 1,55 (4H, m)

D. 1-[3-Hydroxyfenyl]cyklopentan-1-karboxamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 2G, přičemž se však použije 1-[3-benzyloxyfenyl]cyklopentan-1-karboxamidu namísto ethyl-4-(3-benzyloxy-5-fluorfenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxylátu.

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,84 (1H, brs), 7,59 (1H, t, $J = 7,7$ Hz), 7,45 (1H, s), 7,30 (1H, s), 7,10 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 3,06 - 2,8 (4H, m), 2,30 - 2,00 (4H, m)

E. 1-[3-[4-(2-Methylimidazol-1-yl)benzyloxy]fenyl]cyklopentan-1-karboxamid

1-(3-Hydroxyfenyl)cyklopentan-1-karboxamid se nechá reagovat s hydrochloridem 4-(2-methylimidazol-1-yl)benzylchloridu způsobem popsaným v příkladu 2H, čímž se získá sloučenina uvedená v nadpisu o teplotě tání 163,0 až 164,0°C.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,56 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,50 - 7,31 (3H, m), 7,18 - 6,99 (4H, m), 6,97 - 6,88 (1H, m), 5,45 - 5,20 (2H, brs), 5,11 (2H, s), 2,60 - 2,30 (2H, m), 2,38 (3H, s), 2,19 - 1,60 (6H, m)

IR (KBr) ν : 3400, 3200, 2950, 1670, 1610, 1580, 1520, 1420, 1370, 1310, 1290, 1260, 1060 cm^{-1}

P ř í k l a d 1 7

Hydrochlorid 4-[5-fluor-3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)benzyloxy]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxamidu

4-[5-Fluor-3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)benzyloxy]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxamid (39 mg, 0,1 mmol) se rozpustí v 10% chlorovodíku v methanolu (2 ml). Po desetiminutovém míchání se odpaří těkavé látky a zbytek se překrystaluje z ethanolu. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (24 mg, 57 %) ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7,87 (1H, s), 7,78 - 7,63 (5H, m), 7,25 (1H, s), 7,08 (1H, s), 6,88 - 6,74 (3H, m), 5,23 (2H, s), 3,80 - 3,66 (2H, m), 3,60 - 3,42 (2H, m), 2,54 (3H, s), 2,50 - 2,33 (2H, m), 1,88 - 1,69 (2H, m)

P ř í k l a d 1 8

Hydrochlorid 4-[3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)fenyl]thiofenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxamidu

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 17, přičemž se však použije 4-[3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)fenyl]thiofenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxamidu namísto 4-[5-fluor-3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)benzyloxy]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxamidu. Teplota tání získaného produktu je 216 až 222°C (za rozkladu).

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7,86 (1H, d, $J = 2,20$ Hz), 7,75 (1H, d, $J = 2,20$ Hz), 7,59 (1H, d, $J = 8,79$ Hz), 7,53 - 7,50 (1H, m), 7,49 - 7,33 (3H, m), 7,41 (1H, d, $J = 8,79$ Hz), 7,32 (1H, brs), 7,10 (1H, brs), 3,78 - 3,69 (2H, m), 3,51 - 3,43 (2H, m), 2,51 (3H, s), 2,48 - 2,37 (2H, m), 1,88 - 1,74 (2H, m)

P ř í k l a d 1 9

Hemifumarát 4-[3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)fenylthio]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxamidu

4-[3-[4-(2-Methylimidazol-1-yl)fenylthio]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxamid (39 mg, 0,1 mmol) a kyselina fumarová (12 mg, 0,1 mmol) se rozpustí v methanolu (3 ml). Po desetiminutovém míchání se odpaří těkavé látky a zbytek se překrystaluje z 2-propanolu. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (40 mg, 78 %) ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 183,5 až 184,9°C.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7,48 - 7,34 (7H, m), 7,32 - 7,25 (3H, m), 7,08 (1H, s), 6,93 (1H, s), 6,63 - 6,61 (1H, m), 3,79 - 3,64 (2H, m), 3,55 - 3,37 (2H, m), 2,45 - 2,36 (2H, m), 2,28 (3H, s), 1,84 - 1,72 (2H, m)

IR (KBr) ν : 3400, 3200, 2950, 1670, 1610, 1580, 1520, 1420, 1370, 1310, 1290, 1260, 1060 cm^{-1}

P ř í k l a d 2 0

1-[3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)benzyloxy]fenyl]cyklobutan-1-karboxamid

A. 1-Kyano-1-(3-methoxyfenyl)cyklobutan

K roztoku (3-methoxyfenyl)acetonitrilu (3,0 g, 20,0 mmol) v dimethylsulfoxidu (120 ml) se při teplotě místnosti přidá 15-crown-5 (3 kapky) a natriumhydrid (60% (hmotnostně) disperse v minerálním oleji, 1,6 g). Reakční směs se 30 minut míchá při teplotě místnosti, načež se k ní přidá jodid sodný (3,6 g, 24 mmol) a 1,3-dibrompropan (8,0 g, 40 mmol). Vzniklá směs se přes noc míchá a přidá se k ní 2N kyselina chlorovodíková (50 ml). Okyselená směs se extrahuje etherem (2 x 100 ml). Spojené extrakty se promyjí vodou (2 x 100 ml) a vodným roztokem chloridu sodného (100 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (300 g) za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 20 : 1, jako elučního činidla. Získá se 2,10 g (56 %) sloučeniny uvedené

v nadpisu ve formě bezbarvého oleje.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,32 (1H, dd, $J = 13,9, 5,9$ Hz), 7,00 (1H, m), 6,93 (1H, $J = 2,2, 2,2$ Hz), 6,85 (1H, dd, $J = 8,1, 2,6$ Hz), 3,85 (3H, s), 2,90 - 2,77 (2H, m), 2,71 - 2,58 (2H, m), 2,54 - 2,31 (1H, m), 2,18 - 2,00 (1H, m)

B. 1-Kyano-1-(3-hydroxyfenyl)cyklobutan

K míchanému roztoku 1-kyano-1-(3-methoxyfenyl)-cyklobutanu (1,93 g, 10 mmol) v suchém dichlormethanu (50 ml) se při 0°C přidá 1,0M roztok bromidu boritého v dichlormethanu (22 ml, 22 mmol). Reakční směs se míchá 30 minut při 0°C , poté přes noc při teplotě místnosti a rozloží přidávkem vody (100 ml). Vodná směs se extrahuje dichlormethanem (2 x 50 ml). Organická fáze se promyje vodným roztokem chloridu sodného (50 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje za sníženého tlaku. Získá se 1,70 g (100 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě čirého hnědého oleje. ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,29 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 6,98 (1H, m), 6,83 (1H, m), 6,78 (1H, brs), 2,91 - 2,78 (2H, m), 2,78 - 2,53 (2H, m), 2,52 - 2,33 (1H, m), 2,20 - 1,99 (1H, m)

C. 1-Kyano-1-[3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)benzyloxy]fenyl]cyklobutan (nárokovaná sloučenina)

Směs 1-kyano-1-(3-hydroxyfenyl)cyklobutanu (1,76 g, 10 mmol), hydrochloridu 4-(2-methylimidazol-1-yl)benzylchloridu (2,10 g, 10 mmol) a uhličitanu draselného (6,90 g, 50 mmol) v dimethylformamidu (80 ml) se 3 hodiny míchá při 80°C , načež se k ní přidá voda (200 ml). Vodná směs se extrahuje směsí ethylacetátu a benzenu v poměru 2 : 1 (2 x 100 ml). Spojené organické extrakty se promyjí vodou (2 x 100 ml) a vodným roztokem chloridu sodného (100 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (150 g)

za použití směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 20 : 1, jako elučního činidla. Získá se 2,90 g (84 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě čirého žlutého oleje.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,60 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,44 - 7,30 (3H, m), 7,13 - 6,88 (5H, m), 5,18 (2H, s), 2,93 - 2,78 (2H, m), 2,73 - 2,58 (2H, m), 2,52 - 2,30 (4H, m), 2,20 - 2,00 (1H, m)

D. 1-[3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)benzyloxy]fenyl]cyklobutan-1-karboxamid

K roztoku 1-kyano-1-[3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)-benzyloxy]fenyl]cyklobutanu (2,90 g, 8,4 mmol) v dimethylsulfoxidu (5 ml) ochlazenému na 0°C se přidá 30% peroxid vodíku (2,0 ml) a uhličitan draselný (0,4 g). Reakční směs se nechá zahřát na teplotu místnosti a míchá přes noc při této teplotě a 6 hodin při 60°C , načež se k ní přidá voda (100 ml). Vodná směs se extrahuje ethylacetátem (3 x 100 ml). Spojené organické vrstvy se extrahují 2N kyselinou chlorovodíkovou (2 x 100 ml). Vodná vrstva se promyje ethylacetátem (3 x 100 ml). Vodná kyselá vrstva se 5N hydroxidem sodným (150 ml) zalkalizuje na $\text{pH} = 9$ a extrahuje ethylacetátem (3 x 100 ml). Spojené organické extrakty se promyjí vodou (100 ml), vodným roztokem chloridu sodného (100 ml), vysuší síranem horečnatým a zkoncentrují za sníženého tlaku. Získaný bílý pevný surový produkt se překrystaluje z ethylacetátu. Získá se 2,13 g (70 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,56 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,36 - 7,29 (3H, m), 7,08 - 6,87 (5H, m), 5,20 (2H, brs), 5,12 (2H, s), 2,91 - 2,78 (2H, m), 2,56 - 2,42 (2H, m), 2,38 (3H, s), 2,28 - 2,10 (1H, m), 1,98 - 1,82 (1H, m)

P ř í k l a d 2 1

1-[3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)benzyloxy]fenyl]cyklopropan-1-karboxamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 20 pro výrobu 1-[3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)benzyloxy]fenyl]cyklobutan-1-karboxamidu, přičemž se však použije 1,2-dibromethanu namísto 1,3-dibrompropanu.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,56 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,37 - 7,28 (3H, m), 7,12 - 7,07 (2H, m), 7,04 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,01 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 6,95 (1H, ddd, $J = 8,1, 1,8, 0,7$ Hz), 5,80 (1H, brs), 5,42 (1H, brs), 2,38 (3H, s), 1,68 - 1,56 (2H, m), 1,17 - 1,06 (2H, m)

P ř í k l a d 2 2

4-[5-Fluor-3-[2-fluor-4-(2-methylimidazol-1-yl)benzyloxy]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxamid

A. 4-[3-(Benzyloxy)-5-fluorfenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxylová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 4, přičemž se však použije ethyl-4-[3-(benzyloxy)-5-fluorfenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxylátu namísto ethyl-4-[5-fluor-3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)benzyloxy]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxylátu.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,49 - 7,29 (5H, m), 6,87 - 6,80 (1H, m), 6,74 (1H, ddd, $J = 1,8, 2,2, 9,9$ Hz), 6,62 (1H, d, 2,2, 2,2, 10,3 Hz), 5,02 (2H, s), 4,00 - 3,85 (2H, m), 3,70 - 3,50 (2H, m), 2,52 - 2,38 (2H, m), 2,04 - 1,85 (2H, m)

B. 4-[3-(Benzyloxy)-5-fluorfenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 5, přičemž se však použije 4-[3-(benzyloxy)-5-fluorfenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxylové kyseliny namísto 4-[5-fluor-3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)-benzyloxy]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxylové kyseliny.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,48 - 7,31 (5H, m), 6,82 - 6,76 (1H, m), 6,71 (1H, ddd, $J = 1,8, 1,8, 9,9$ Hz), 6,65 (1H, ddd, $J = 2,2, 2,2, 10,3$ Hz), 5,23 (2H, brs), 5,04 (2H, s), 3,85 - 3,70 (4H, m), 2,40 - 2,26 (2H, m), 2,10 - 1,95 (2H, m)

C. 4-[5-Fluor-3-hydroxyfenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 2G, přičemž se však použije 4-[5-fluor-3-(benzyloxy)fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxamidu namísto ethyl-4-(3-benzyloxy-5-fluorfenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxylátu.

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,32 (1H, m brs), 6,75 - 6,45 (3H, m), 6,13 (1H, brs), 5,83 (1H, brs), 3,90 - 3,58 (4H, m), 2,47 - 2,30 (2H, m), 2,10 - 1,90 (2H, m)

D. 4-[5-Fluor-3-[2-fluor-4-(2-methylimidazol-1-yl)benzyloxy]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxamid

4-[5-Fluor-3-hydroxyfenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxamid se nechá reagovat s hydrochloridem 2-fluor-4-(2-methylimidazol-1-yl)benzylchloridu způsobem popsaným v příkladu 2H, čímž se získá sloučenina uvedená v nadpisu (výtěžek 41 %) ve formě bílého prášku.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,63 (1H, dd, $J = 7,7, 8,1$ Hz), 7,20 - 6,98 (4H, m), 6,89 - 6,60 (3H, m), 5,41 (2H, brs), 5,14 (2H, s), 3,90 - 3,70 (4H, m), 2,46 - 2,28 (5H, m), 2,14 - 1,98 (2H, m)

IR (KBr) ν : 3310, 3165, 1687, 1619, 1590, 1519, 1456, 1415 cm^{-1}

P ř í k l a d 2 3

4-[2,5-Difluor-3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)benzyloxy]fenyl]-
3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxamid

A. O-terc.Butyldimethylsilyl-2,5-difluorfenol

K míchanému roztoku 2,5-difluorfenolu (15,1 g, 116 mmol) v dimethylformamidu (100 ml) se za chlazení ledem přidá natriumhydrid (60% (hmot.) disperse v minerálním oleji, 5,13 g, 139 mmol). Vzniklá směs se 30 minut míchá, načež se k ní přidá terc.butyldimethylsilylchlorid (17,5 g, 0,116 mmol) a v míchání se pokračuje další 1 hodinu. Reakční směs se nalije do vody (200 ml) a vodná směs se extrahuje etherem (300 ml). Extrakt se promyje vodným roztokem chloridu sodného (200 ml), vysuší síranem sodným a odpaří se rozpouštědlo. Získá se 26,65 g (94 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bezbarvého oleje.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,05 - 6,91 (1H, m), 6,70 - 6,52 (2H, m), 1,00 (9H, s), 0,201 (3H, s), 0,197 (3H, s)

B. 3-terc.Butyldimethylsilyloxy-2,5-difluorbenzaldehyd

1,0M roztok sek.butyllithia (21,5 ml, 21,5 mmol) se při -78°C přikape k míchanému roztoku O-terc.butyldimethylsilyl-2,5-difluorfenolu (5,0 g, 20 mmol) v tetrahydrofuranu (20 ml). Po 0,5 hodiny se ke vzniklé směsi přikape dimethylformamid (1,9 ml, 24,6 mmol), přičemž se teplota udržuje pod -70°C . Po 30 minutách se reakční směs nechá během 30 minut

zahřát na teplotu místnosti. Ke směsi se přidá 3N kyselina chlorovodíková (30 ml) a pokračuje se v míchání po dobu 30 minut. Vzniklá směs se extrahuje etherem (100 ml). Extrakt se promyje vodou (100 ml) a vodným roztokem chloridu sodného (100 ml), vysuší síranem sodným a odpaří. Zbytek se podrobí sloupcové chromatografii na silikagelu za použití n-hexanu, jako elučního činidla. Získá se 3,56 g (64 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bezbarvého oleje.

^1H NMR (CDCl_3): δ 10,31 (1H, d, $J = 2,93$ Hz), 7,12 (1H, ddd, $J = 3,3, 4,4, 7,7$ Hz), 6,89 (1H, ddd, $J = 3,3, 7,0, 9,2$ Hz), 1,02 (9H, s), 0,245 (3H, s), 0,240 (3H, s)

C. 2,5-Difluor-3-methoxybenzaldehyd

Fluorid draselný (7,79 g, 134 mmol) a jodmethan (4,98 ml, 80 mmol) se při teplotě místnosti přidají k míchanému roztoku 3-terc.butyldimethylsilyloxy-2,5-difluorbenzaldehydu (19,45 g, 67 mmol) v dimethylformamidu (100 ml). Po 5 hodinách se reakční směs nalije do vody (100 ml) a vodná směs se extrahuje ethylacetátem (200 ml). Extrakt se promyje vodou (100 ml) a vodným roztokem chloridu sodného (100 ml), vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a n-hexanu v poměru 1 : 10, jako elučního činidla. Získá se 8,58 g (74 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (CDCl_3): δ 10,35 (1H, d, $J = 2,93$ Hz), 7,08 (1H, ddd, $J = 2,9, 4,0, 7,3$ Hz), 6,94 (1H, ddd, $J = 2,9, 6,6, 9,5$ Hz), 3,94 (3H, s)

D. 2,5-Difluor-3-methoxybenzylalkohol

Tetrahydroboritan sodný (2,83 g, 74,7 mmol) se při teplotě místnosti přidá k míchanému roztoku 2,5-difluor-3-methoxybenzaldehydu (8,57 g, 49,8 mmol) v ethanolu

(100 ml). Po 30 minutách se reakční směs zkoncentruje. Zbytek se zředí etherem (300 ml) a vzniklá směs se promyje postupně vodou (200 ml), 10% kyselinou citronovou (200 ml), vodou (200 ml) a vodným roztokem chloridu sodného (200 ml) a vysuší síranem hořečnatým. Po odstranění rozpouštědla se získá 8,26 g (95 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,80 - 6,69 (2H, m), 4,74 (2H, s), 3,86 (3H, s), 2,14 (1H, brs)

E. 2,5-Difluor-3-methoxyfenylacetonitril

K míchanému roztoku 2,5-difluor-3-methoxybenzylalkoholu (8,26 g, 47,4 mmol) v dichlormethanu (100 ml) se při teplotě místnosti přidá p-toluensulfonylchlorid (9,95 g, 52,2 mmol) a triethylamin (7,30 ml, 52,2 mmol). Po 3,5 hodinách se reakční směs nalije do vody (200 ml) a vodná směs se extrahuje etherem (200 ml). Extrakt se promyje vodným roztokem chloridu sodného (200 ml), vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Ke zbytku se přidá dimethylsulfoxid (200 ml) a kyanid sodný (3,48 g, 71 mmol). Výsledná směs se 2 hodiny míchá a poté nalije do vody (200 ml). Vodná směs se extrahuje etherem (300 ml). Extrakt se promyje vodou (100 ml) a vodným roztokem chloridu sodného (100 ml) a vysuší síranem hořečnatým. Po odstranění rozpouštědla se získá 5,91 g (63 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě červeného oleje.

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,80 - 6,65 (2H, m), 3,89 (3H, s), 3,76 (2H, d, $J = 0,74$ Hz)

F. Methyl-2,5-difluor-3-methoxyfenylacetát

K míchanému roztoku 2,5-difluor-3-methoxyfenylacetonitrilu (5,92 g, 30 mmol) v ethylenglykolu (150 ml) se přidá hydroxid draselný (85%, 3,0 g, 45 mmol). Výsledná směs

se 1 hodinu zahřívá na 120°C a poté nalije do vody (100 ml). Vodná směs se promyje etherem (100 ml). Vodná vrstva se okyselí 6N kyselinou chlorovodíkovou (10 ml) a extrahuje etherem (200 ml). Extrakt se promyje vodou (50 ml) a vodným roztokem chloridu sodného (50 ml), vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Pevný zbytek se rozpustí v methanolu (200 ml) a k methanolickému roztoku se přidá koncentrovaná kyselina sírová (2 ml). Výsledná směs se 1 hodinu zahřívá ke zpětnému toku, ochladí a zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v etheru (100 ml), etherový roztok se promyje vodou (100 ml), nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (100 ml) a vodným roztokem chloridu sodného (100 ml) a vysuší síranem hořečnatým. Po odstranění rozpouštědla se získá 3,80 g (59 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě žlutého oleje.

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,70 - 6,50 (2H, m), 3,87 (3H, s), 3,72 (3H, s), 3,65 (2H, d, $J = 1,84$ Hz)

G. Methyl-4-(2,5-difluor-3-methoxyfenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-pyran-4-karboxylát

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 2F, přičemž se však použije methyl-2,5-difluor-3-methoxyfenylacetátu namísto ethyl-3-benzyloxy-5-fluorfenylacetátu.

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,71 - 6,59 (2H, m), 3,93 - 3,73 (4H, m), 3,86 (3H, s), 3,75 (3H, s), 2,45 - 2,32 (2H, m), 2,14 - 1,96 (2H, m)

H. Methyl-4-(2,5-difluor-3-hydroxyfenyl)-3,4,5,6-tetrahydropyran-4-karboxylát

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 14C, přičemž se však použije methyl-4-(2,5-difluor-3-methoxyfenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-

pyran-4-karboxylátu namísto methyl-1-(3-fluor-5-hydroxy)-cyklopen-3-en-1-karboxylátu.

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,80 - 6,50 (2H, m), 3,96 - 3,68 (7H, m), 2,49 - 2,32 (2H, m), 2,16 - 1,95 (2H, m)

I. Methyl-4-[2,5-difluor-3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)benzyloxy]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxylát
(nárokováná sloučenina)

Methyl-4-(2,5-difluor-3-hydroxyfenyl)-3,4,5,6-tetrahydropyran-4-karboxylát se nechá reagovat s hydrochloridem 4-(2-methylimidazol-1-yl)benzylchloridu způsobem popsáným v příkladu 2H. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (výtěžek 49 %) ve formě žlutého oleje.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,57 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,34 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,05 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,01 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 6,90 - 6,45 (2H, m), 5,13 (2H, s), 3,95 - 3,62 (7H, m), 2,50 - 2,30 (5H, m), 2,16 - 1,94 (2H, m)

J. 4-[2,5-Difluor-3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)benzyloxy]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsáným v příkladech 4 a 5, přičemž se však použije methyl-4-[2,5-difluor-3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)benzyloxy]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxylátu namísto ethyl-4-[5-fluor-3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)benzyloxy]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxylátu.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,56 (2H, d, $J = 8,43$ Hz), 7,34 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,04 (1H, d, $J = 1,1$ Hz), 7,01 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 6,82 - 6,69 (2H, m), 5,40 (2H, brs), 5,15 (2H, s), 4,00 - 3,70 (4H, m), 2,50 - 2,30 (5H, m), 2,22 - 2,02 (2H, m)

P ř í k l a d 2 4

4-[3-[4-(2-Methylimidazol-1-yl)fenylsulfonyl]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxamid

Směs 4-[3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)fenylthio]-fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxamidu (z příkladu 8, 1,62 g, 4,00 mmol) a peroxidu vodíku (30% ve vodě, 5,0 ml) v kyselině octové (12 ml) se 12 hodin míchá při teplotě místnosti a poté 2 hodiny zahřívá ke zpětnému toku. Reakční směs se nalije do nasyceného vodného hydrogenuhlíčitanu sodného (50 ml) a extrahuje ethylacetátem (2 x 300 ml). Spojené organické extrakty se promyjí vodným roztokem chloridu sodného (100 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují za sníženého tlaku. Získá se 1,68 g (kvantitativní výtěžek) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě světle žluté pevné látky.

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,10 - 8,01 (3H, m), 7,88 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,68 (1H, d, $J = 7,0$ Hz), 7,57 (1H, dd, $J = 7,0, 7,0$ Hz), 7,47 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,05 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,01 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 5,42 (2H, brs), 3,91 - 3,70 (4H, m), 2,39 (3H, s), 2,48 - 2,38 (2H, m), 2,12 - 1,99 (2H, m)

P ř í k l a d 2 5

4-Kyano-4-[5-fluor-3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)fenylthio]-fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran

A. 4-Kyano-4-(3,5-difluorfenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran

K roztoku 3,5-difluorfenylacetonitrilu (24,2 g, 0,158 mol) v dimethylsulfoxidu (240 ml) se po částech během 10 minut přidá natriumhydrid (60% (hmotnostně) disperse v minerálním oleji, 13,3 g, 0,332 mol). Reakční směs se míchá 40 minut při teplotě místnosti, načež se k ní pomalu přidá

bis(2-chlorethyl)ether (24,9 g, 0,174 mol). Vzniklá směs se míchá 1 hodinu a nalije do vody (500 ml). Vodná směs se extrahuje směsí ethylacetátu a toluenu v poměru 2 : 1 (objemově) (3 x 400 ml). Spojené extrakty se promyjí 2N vodnou kyselinou chlorovodíkovou (300 ml), vodou (300 ml) a vodným roztokem chloridu sodného (300 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují na 100 ml. Vyloučená sraženina se shromáždí a promyje chladným diethyletherem (50 ml). Získá se 26,3 g (71 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě špinavě bílé pevné látky.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,15 - 7,00 (2H, m), 6,89 - 6,78 (1H, m), 4,20 - 4,05 (2H, m), 3,98 - 3,80 (2H, m), 2,20 - 1,96 (4H, m)

B. 4-Kyano-4-(5-fluor-3-methylthiofenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran

Methanthiol se nechá probublávat míchanou suspenzí natriumhydridu (65% (hmotnostně) disperse v minerálním oleji, 273 mg, 7,4 mmol) v dimethylformamidu (10 ml) dokud nevznikne čirý roztok. K tomuto roztoku se přidá 4-kyano-4-(3,5-difluorfenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran (1,65 g, 7,4 mmol). Vzniklá směs se 22 hodin zahřívá na 100°C, ochladí a nalije do vody (100 ml). Vodná směs se extrahuje diethyletherem (100 ml). Extrakt se promyje vodou (100 ml) a vodným roztokem chloridu sodného (100 ml) a vysuší síranem hořečnatým. Po odstranění rozpouštědla se získá 1,87 g (kvantitativní výtěžek) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě zlatohnědého oleje.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,20 - 7,12 (1H, m), 6,96 - 6,85 (2H, m), 4,16 - 4,04 (2H, m), 3,79 - 3,81 (2H, m), 2,51 (3H, s), 2,20 - 1,98 (4H, m)

C. 4-Kyano-4-(5-fluor-3-methylsulfinylfenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 8D, přičemž se však použije 4-kyano-4-(5-fluor-3-methylthiofenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyranu namísto 4-kyano-4-(3-methylthiofenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyranu.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,60 - 7,54 (1H, m), 7,41 - 7,30 (2H, m), 4,20 - 4,15 (2H, m), 3,98 - 3,81 (2H, m), 2,78 (3H, s), 2,25 - 2,01 (4H, m)

D. 4-Kyano-4-(5-fluor-3-merkaptofenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 8E, přičemž se však použije 4-kyano-4-(5-fluor-3-methylsulfinylfenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyranu namísto 4-kyano-4-(3-methylsulfinylfenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyranu.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,46 - 6,89 (3H, m), 4,18 - 4,00 (2H, m), 3,96 - 3,78 (2H, m), 2,20 - 1,92 (4H, m)

E. 4-Kyano-4-[5-fluor-3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)fenylthio]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 8F, přičemž se však použije 4-kyano-4-(5-fluor-3-merkaptofenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyranu namísto 4-kyano-4-(3-merkaptofenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyranu.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,75 - 6,89 (9H, m), 4,15 - 4,04 (2H, m), 3,96 - 3,81 (2H, m), 2,40 (3H, s), 2,18 - 1,98 (4H, m)

P ř í k l a d 2 6

4-[5-Fluor-3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)fenylthio]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxamid

K roztoku 4-kyano-4-[5-fluor-3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)fenylthio]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyranu (z příkladu 25, 1,71 g, 4,36 mmol) v terc.butanolu (20 ml) se přidá práškový hydroxid draselný (85%, 860 mg, 13 mmol). Výsledná směs se 4 hodiny zahřívá ke zpětnému toku, ochladí a zkoncentruje za sníženého tlaku. Ke zbytku se přidá voda (50 ml), vyloučená sraženina se shromáždí filtrací, promyje 50 ml ethylacetátu a vysuší za vakua. Získá se 560 mg (31 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě žlutého prášku.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,50 (4H, s), 7,32 (2H, s), 7,21 (1H, s), 7,20 - 6,98 (3H, m), 6,92 (1H, s), 3,80 - 3,62 (2H, m), 3,52 - 3,26 (2H, m), 2,47 - 2,20 (5H, m), 1,88 - 1,67 (2H, m)

P ř í k l a d 27

4-Kyano-4-[5-fluor-3-[4-(2-methyl-1H-pyrrol-1-yl)fenylthio]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran

A. 4-(2-Methylpyrrol-1-yl)fenyljodid

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí z 2-methylpyrrolu (J. Org. Chem., 1956, 21, 918) podobným postupem, jaký je popsán pro výrobu 4-(pyrrol-1-ylmethyl)fenyljodidu (EP 488 602 A1).

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,75 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,04 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 6,72 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 6,19 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 6,04 (1H, s), 2,20 (3H, s)

B. 4-Kyano-4-[5-fluor-3-[4-(2-methyl-1H-pyrrol-1-yl)fenylthio]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 25E, přičemž se však použije 4-(2-methylpyrrol-1-yl)fenyljodidu namísto 4-(2-methylimidazol-1-yl)fenyljodidu.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,50 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,33 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,05 - 6,99 (1H, m), 6,95 - 6,87 (2H, m), 6,79 - 6,77 (1H, m), 6,23 - 6,20 (1H, m), 5,30 (1H, s), 4,11 - 4,05 (4H, m), 3,93 - 3,82 (4H, m), 2,25 (3H, s)

P ř í k l a d 2 8

4-[5-Fluor-3-[4-(2-methyl-1H-pyrrol-1-yl)fenylthio]fenyl]-
3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 26, přičemž se však použije 4-kyano-4-[5-fluor-3-[4-(2-methyl-1H-pyrrol-1-yl)fenylthio]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyranu namísto 4-kyano-4-[5-fluor-3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)fenylthio]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyranu.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7,47 (4H, dd, $J = 17,7, 8,4$ Hz), 7,30 (1H, s), 7,18 - 6,96 (4H, m), 6,88 (1H, t, $J = 2,8$ Hz), 6,12 - 6,08 (1H, m), 5,99 (1H, s), 3,73 - 3,68 (2H, m), 3,48 - 3,29 (2H, m), 2,39 - 2,33 (2H, m), 2,19 (3H, s), 1,77 - 1,72 (2H, m)

P ř í k l a d 2 9

(2SR,4RS)-4-Kyano-2-methyl-4-[3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)-
fenylthio]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran a
(2SR,4SR)-4-Kyano-2-methyl-4-[3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)-
fenylthio]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran

A. 1-Jod-2-(2-jodethoxy)propan

Směs 2-[2-(p-toluensulfonyloxy)ethoxy]propyl-p-toluensulfonátu (J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, 1979, 1029, 5,7 g, 13 mmol) a jodidu sodného (12 g, 80 mmol) v acetonu (100 ml) se 24 hodin zahřívá ke zpětnému toku, ochladí a

zkoncentruje za sníženého tlaku. Ke zbytku se přidá voda (200 ml) a vodná směs se extrahuje diethyletherem (300 ml). Extrakt se promyje vodným roztokem chloridu sodného (200 ml) a vysuší síranem hořečnatým. Po odstranění rozpouštědla se získá 4,3 g (95 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě žlutého oleje.

^1H NMR (CDCl_3): δ 3,87 - 3,42 (3H, m), 3,32 - 3,10 (4H, m), 1,30 (3H, d, $J = 5,9$ Hz)

B. (2SR,4RS)-4-Kyano-4-(3-jodfenyl)-2-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran a (2SR,4SR)-4-kyano-4-(3-jodfenyl)-2-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran

Sloučeniny uvedené v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 25A, přičemž se však použije 3-jodfenylacetonitrilu a 1-jod-2-(2-jodethoxy)propanu namísto 3,5-difluorfenylacetonitrilu a bis(2-chlorethyl)etheru. Diastereomery se rozdělí sloupcovou chromatografií na silikagelu. Získá se 1,46 g (38 %) méně polárního isomeru, (2SR,4RS)-4-kyano-4-(3-jodfenyl)-2-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyranu a 1,31 g (34 %) polárnějšího isomeru, (2SR,4SR)-4-kyano-4-(3-jodfenyl)-2-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyranu.

(2SR,4RS)-4-Kyano-4-(3-jodfenyl)-2-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran:

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,80 (1H, brs), 7,74 - 7,64 (1H, m), 7,52 - 7,39 (1H, m), 7,16 (1H, dd, $J = 7,9, 7,9$ Hz), 4,20 - 4,08 (1H, m), 4,03 - 3,84 (2H, m), 2,16 - 1,97 (3H, m), 1,69 (1H, dd, $J = 13,6, 11,0$ Hz), 1,28 (3H, d, $J = 6,2$ Hz)

(2SR,4SR)-4-Kyano-4-(3-jodfenyl)-2-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran:

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,980 - 7,40 (2H, m), 7,67 - 7,40 (1H, m), 7,32 - 7,12 (1H, m), 4,06 - 3,88 (1H, m), 3,69 - 3,42 (2H,

m), 2,62 - 2,30 (3H, m), 2,23 - 2,00 (1H, m), 1,25 (3H, d, J = 6,2 Hz)

C. (2SR,4RS)-4-Kyano-2-methyl-4-(3-triisopropylsilylthio-fenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran

K míchanému roztoku triisopropylsilanthiolu (Tetrahedron Lett. 1994, 35, 3221, 684 mg, 3,6 mmol) v toluenu (5 ml) se pod atmosférou dusíku přidá natriumhydrid (60% olejová disperze, 144 mg, 3,6 mmol). Po 15 minutách míchání se vzniklý roztok přidá ke směsi (2SR,4RS)-4-kyano-4-(3-jodfenyl)-2-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyranu (1,07 g, 3,27 mmol) a tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) (114 mg, 0,1 mmol) v toluenu (20 ml). Reakční směs se 1 hodinu zahřívá na 80°C, ochladí a nalije do vody (50 ml). Vodná směs se extrahuje diethyletherem (100 ml). Organický extrakt se promyje vodou (50 ml) a vodným roztokem chloridu sodného (50 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 1 : 9, jako elučního činidla. Získá se 1,23 g (96 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě červeného oleje.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,80 - 7,25 (4H, m), 3,97 - 3,82 (1H, m), 3,60 - 3,40 (2H, m), 2,56 - 2,38 (3H, m), 2,15 - 2,00 (1H, m), 1,36 - 1,00 (24H, m)

D. (2SR,4SR)-4-Kyano-2-methyl-4-(3-triisopropylsilylthio-fenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným výše, přičemž se však použije (2SR,4SR)-4-kyano-4-(3-jodfenyl)-2-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyranu namísto (2SR,4RS)-4-kyano-4-(3-jodfenyl)-2-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyranu.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,80 - 7,20 (4H, m), 4,19 - 3,85 (3H, m), 2,12 - 1,95 (3H, m), 1,77 - 1,60 (1H, m), 1,37 - 1,00 (24H, m)

E. (2SR,4RS)-4-Kyano-2-methyl-4-[3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)-fenylthio]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran (nárokovaná sloučenina)

K míchanému roztoku 4-(2-methylimidazol-1-yl)-fenyljodidu (1,21 g, 3,1 mmol) a (2SR,4RS)-4-kyano-2-methyl-4-(3-triisopropylsilylthiofenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyranu (795 mg, 2,8 mmol) v ethanolu (20 ml) se pod atmosférou dusíku přidá tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (215 mg, 0,2 mmol) a terc.butoxid draselný (383 mg, 3,4 mmol). Reakční směs se 15,5 hodiny zahřívá ke zpětnému toku, ochladí a zkoncentruje za sníženého toku. Zbytek se zředí ethylacetátem (100 ml), promyje vodou (2 x 100 ml) a vodným roztokem chloridu sodného (100 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 25 : 1, jako elučního činidla. Získá se 1,01 g (93 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě žluté pryskyřice.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,75 - 7,20 (8H, m), 7,03 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,00 (1H, d, $J = 1,1$ Hz), 3,97 - 3,84 (1H, m), 3,60 - 3,40 (2H, m), 2,52 - 2,30 (6H, m), 2,08 (1H, dd, $J = 14,2, 10,6$ Hz), 1,22 (3H, d, $J = 6,2$ Hz)

F. (2SR,4SR)-4-Kyano-2-methyl-4-[3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)fenylthio]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydropyran (nárokovaná sloučenina)

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí výše popsaným postupem, přičemž se však použije (2SR,4SR)-4-kyano-2-methyl-4-(3-triisopropylsilylthiofenyl)-3,4,5,6-

tetrahydro-2H-pyranu namísto (2SR,4RS)-4-kyano-2-methyl-4-(3-triisopropylsilylthiofenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyranu.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,74 - 7,18 (8H, m), 7,03 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,00 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 4,20 - 3,85 (3H, m), 2,37 (3H, s), 2,15 - 1,98 (3H, m), 1,82 - 1,64 (1H, m), 1,27 (3H, d, $J = 6,2$ Hz)

P ř í k l a d 3 0

(2SR,4RS)-2-Methyl-4-[3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)fenylthio]-fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 26, přičemž se však použije (2SR,4RS)-4-kyano-2-methyl-4-[3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)fenylthio]-fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyranu namísto 4-kyano-4-[5-fluor-3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)fenylthio]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyranu.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,50 - 7,20 (8H, m), 7,04 (1H, d, $J = 1,1$ Hz), 6,99 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 5,18 (2H, brs), 3,98 - 3,84 (1H, m), 3,55 - 3,30 (3H, m), 2,40 - 2,18 (5H, m), 1,99 (1H, dd, $J = 13,9, 11,4$ Hz), 1,18 (3H, d, $J = 5,9$ Hz)

P ř í k l a d 3 1

(2SR,4SR)-2-Methyl-4-[3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)fenylthio]-fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 26, přičemž se však použije (2SR,4SR)-4-kyano-2-methyl-4-[3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)fenylthio]-fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyranu namísto 4-kyano-4-[5-fluor-3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)fenylthio]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyranu.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,53 - 7,18 (8H, m), 7,02 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 6,99 (1H, d, $J = 1,1$ Hz), 5,37 (2H, brs), 4,07 - 3,95 (1H, m), 3,87 - 3,70 (3H, m), 2,48 - 2,25 (5H, m), 1,92 (1H, ddd, $J = 12,8, 12,8, 4,8$ Hz), 1,24 (3H, d, $J = 6,2$ Hz)

P ř í k l a d 3 2

Chirální dělení (2SR,4RS)-2-methyl-4-[3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)fenylthio]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxamidu (z příkladu 30)

(2SR,4RS)-2-Methyl-4-[3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)-fenylthio]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxamid (z příkladu 30, 100 mg) se rozdělí chirální chromatografií na sloupci Daicel Chemical Industries LTD, CHIRALPAK AS, 2 x 25 cm, přičemž se eluce provádí směsí hexanu a ethanolu v poměru 8 : 2 (objemově) rychlostí 6 ml/min při teplotě 40°C. Získá se 38 mg (+)-enantiomeru (jako první frakce (+)[α]_D = +21° ($c = 0,1$, methanol) a 44 mg (-)-enantiomeru (jako druhá frakce).

P ř í k l a d 3 3

4-Kyano-4-[3-[4-(1,2,4-triazol-4-yl)fenyl]thiofenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran

A. 4-Kyano-4-(3-jodfenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran

Směs 3-jodfenylacetonitrilu (2,43 g, 10 mmol), bis(2-chlorethyl)etheru (1,57 g, 11 mmol), hexadecyltributylfosfoniumbromidu (250 mg, 0,5 mmol) a 50% vodného hydroxidu sodného (20 ml) se 1 hodinu intenzivně míchá při teplotě místnosti a neutralizuje 6N vodnou kyselinou chlorovodíkovou. Vzniklá směs se převede do dělicí nálevky a

extrahuje ethylacetátem (3 x 50 ml). Spojené extrakty se promyjí 2N vodnou kyselinou chlorovodíkovou (50 ml), vodou (50 ml) a vodným roztokem chloridu sodného (50 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují za sníženého tlaku. Pevný surový zbytek se shromáždí a promyje chladným diethyletherem (30 ml). Získá se 2,38 g (76 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,83 - 7,80 (1H, m), 7,73 - 7,67 (1H, m), 7,50 - 7,44 (1H, m), 7,16 (1H, dd, $J = 8,1, 7,7$ Hz), 4,14 - 4,02 (2H, m), 3,98 - 3,81 (2H, m), 2,20 - 1,99 (2H, m)

B. 4-Kyano-4-(3-triisopropylsilylthiofenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 29C pro přípravu (2SR,4RS)-4-kyano-2-methyl-4-(3-triisopropylsilylthiofenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyranu, přičemž se však použije 4-kyano-4-(3-jodfenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyranu namísto (2SR,4RS)-4-kyano-4-(3-jodfenyl)-2-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyranu.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,62 (1H, t, $J = 1,5$ Hz), 7,48 (1H, dt, $J = 7,0, 1,5$ Hz), 7,34 (1H, dt, $J = 7,0, 1,5$ Hz), 7,28 (1H, t, $J = 7,0$ Hz), 4,13 - 4,02 (2H, m), 3,96 - 3,83 (2H, m), 2,18 - 1,97 (4H, m), 1,33 - 1,16 (3H, m), 1,07 (18H, d, $J = 6,6$ Hz)

C. 4-Kyano-4-[3-[4-(1,2,4-triazol-4-yl)fenyl]thiofenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 29 E pro přípravu (2SR,4RS)-4-kyano-2-methyl-4-[3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)fenylthio]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydropyranu, přičemž se však použije 4-(triazol-4-yl)fenyljodidu a 4-kyano-4-(3-triisopropylsilylthiofenyl)-3,4,5,6-tetrahydropyranu namísto 4-(2-methylimida-

zol-1-yl)fenyljodidu a (2SR,4RS)-4-kyano-2-methyl-4-(3-triisopropylsilylthiofenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyranu.
MS (EI): m/z 362 (M^+)

Příprava potřebného 4-(triazol-4-yl)fenyljodidu je popsána dále:

Dihydrochlorid dimethylformazinu (J. Chem. Soc. (C), 1967, 1664, 5,38 g, 25 mmol), p-jodanilin (5,48 g, 25 mmol) a p-toluensulfonová kyselina (0,2 g, 1,1 mmol) v toluenu (50 ml) se 3,5 hodiny zahřívá ke zpětnému toku. Ze směsi se za sníženého tlaku odstraní těkavé látky a zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (300 g) za použití 0 až 4% ethanolu v dichlormethanu, jako elučního činidla a překrystalováním ze směsi ethanolu (10 ml) a dichlormethanu (50 ml). Získá se 2,63 g (39 %) požadované sloučeniny ve formě jehliček.

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,45 (2H, s), 7,89 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,16 (2H, d, $J = 8,8$ Hz)

P ř í k l a d 3 4

4-[3-[4-(1,2,4-Triazol-4-yl)fenyl]thiofenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsáním v příkladu 26, přičemž se však použije 4-kyano-4-[3-[4-(1,2,4-triazol-4-yl)fenyl]thiofenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyranu namísto 4-kyano-4-[5-fluor-3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)fenylthio]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyranu.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,12 (2H, s), 7,71 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,48 - 7,36 (5H, m), 7,28 (1H, brs), 7,26 - 7,21 (1H, m), 7,08 (1H, brs), 3,78 - 3,68 (2H, m), 3,51 - 3,40 (2H, m), 2,47 - 2,37 (2H, m), 1,86 - 1,73 (2H, m)

P ř í k l a d 3 5

4-Kyano-4-[3-[4-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)fenylthio]fenyl]-
3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran

A. 4-(3,5-Dimethylpyrazol-1-yl)fenyljodid

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem
popsaným v příkladu 8A, přičemž se však použije 3,5-di-
methylpyrazolu namísto 2-methylimidazolu.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,76 (2H, dd, $J = 6,6, 2,2$ Hz), 7,19 (2H,
dd, $J = 6,6, 2,2$ Hz), 6,00 (1H, s), 2,30 (3H, d, $J = 0,7$
Hz), 2,28 (3H, s)

B. 4-Kyano-4-[3-[4-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)fenylthio]-
fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem
popsaným v příkladu 29E pro přípravu (2SR,4RS)-4-kyano-2-
methyl-4-[3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)fenylthio]fenyl]-
3,4,5,6-tetrahydropyranu, přičemž se však použije 4-(3,5-
dimethylpyrazol-1-yl)fenyljodidu a 4-kyano-4-(3-triisopro-
pylsilylthiofenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyranu namísto
4-(2-methylimidazol-1-yl)fenyljodidu a (2SR,4RS)-4-kyano-
2-methyl-4-(3-triisopropylsilylthiofenyl)-3,4,5,6-tetra-
hydro-2H-pyranu.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,71 - 7,23 (8H, m), 6,01 (1H, s), 4,11 -
4,05 (2H, m), 3,94 - 3,83 (2H, m), 2,33 (3H, s), 2,29 (3H,
s), 2,14 - 2,00 (4H, m)

P ř í k l a d 3 6

4-[3-[4-(3,5-Dimethylpyrazol-1-yl)fenylthio]fenyl]-3,4,5,6-
tetrahydro-2H-pyran-4-karboxamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 26, přičemž se však použije 4-kyano-4-[3-[4-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)fenylthio]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyranu namísto 4-kyano-4-[5-fluor-3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)fenylthio]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyranu. ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 7,51 - 7,21 (9H, m), 7,07 (1H, s), 6,07 (1H, s), 3,78 - 3,67 (2H, m), 3,52 - 3,38 (2H, m), 2,42 - 2,37 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,16 (3H, s), 1,83 - 1,71 (2H, m)

P ř í k l a d 3 7

4-Kyano-4-[3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)fenoxy]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran

A. 4-Kyano-4-(3-methoxyfenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 25A, přičemž se však použije 3-methoxyfenylacetonitrilu namísto 3-jodfenylacetonitrilu (výtěžek 80 %).

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,34 (1H, t, $J = 8$ Hz), 7,09 - 7,02 (2H, m), 6,88 (1H, ddd, $J = 8, 3, 1,5$ Hz), 4,11 - 4,06 (2H, m), 3,95 - 3,84 (2H, m), 3,84 (3H, s), 2,15 - 2,04 (4H, m)

B. 4-Kyano-4-(3-hydroxyfenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran

K dichlormethanovému roztoku (80 ml) 4-kyano-4-(3-methoxyfenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyranu (2,32 g, 10,35 mmol) chlazenému na 0°C se během 10 minut přikape bromid boritý (3,15 ml, 33,3 mmol). Ledová lázeň se odstaví a reakční směs se 19 hodin míchá při teplotě místnosti a poté 4 hodiny při teplotě zpětného toku, ochladí a nalije do vody (150 ml). Organická vrstva se odstraní a vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem (3 x 50 ml). Spojené organické

extrakty se promyjí vodným roztokem chloridu sodného (50 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují za sníženého tlaku. Surový produkt se nechá vykrytalovat z isopropyl-etheru. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě špinavě bílé pevné látky (1,43 g, 66 %).

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,29 (1H, t, $J = 8$ Hz), 7,04 (1H, dd, $J = 8, 2$ Hz), 6,98 (1H, dd, $J = 4, 2$ Hz), 6,83 (1H, dd, $J = 8, 4$ Hz), 5,14 (1H, brs), 4,09 (2H, dd, $J = 10, 2$ Hz), 3,90 (2H, dt, $J = 12, 2$ Hz), 2,14 - 2,01 (4H, m)

C. 4-Kyano-4-[3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)fenoxy]fenyl]-
3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran

Směs 4-(2-methylimidazol-1-yl)fenyljodidu (1,28 g, 4,5 mmol), 4-kyano-4-(3-hydroxyfenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyranu (1,20 g, 5,9 mmol) a uhličitanu draselného (4,15 g, 30 mmol) v pyridinu (50 ml) se zahřeje na 130°C a přidá se k ní oxid měďnatý (636 mg, 8,0 mmol). Reakční směs se 2 dny zahřívá ke zpětnému toku, ochladí a přefiltruje přes vrstvu celitu. Oddělená pevná látka se promyje ethylacetátem (100 ml). Filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku a zbytek se zředí vodou (100 ml) a vodná směs se extrahuje ethylacetátem (3 x 50 ml). Spojené organické extrakty se promyjí 1N vodným hydroxidem sodným (100 ml), vodou (100 ml) a vodným roztokem chloridu sodného (100 ml), vysuší síranem sodným a zkoncentrují za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií (LiChroprep NH_2 , Merck, 100 g) za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 1 : 1, jako elučního činidla. Získá se 620 mg (38 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě žlutého oleje.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,44 (1H, dd, $J = 8,1, 7,7$ Hz), 7,33 - 7,21 (4H, m), 7,12 - 6,98 (5H, m), 4,15 - 4,04 (2H, m), 3,99 - 3,82 (2H, m), 2,37 (3H, s), 2,22 - 2,00 (4H, m)

P ř í k l a d 3 8

4-[3-[4-(2-Methylimidazol-1-yl)fenoxy]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 26, přičemž se však použije 4-kyano-4-[3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)fenoxy]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyranu namísto 4-kyano-4-[5-fluor-3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)fenylthio]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyranu.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,40 (1H, dd, $J = 8,1, 7,7$ Hz), 7,29 - 7,13 (4H, m), 7,05 - 6,95 (5H, m), 5,32 (2H, brs), 3,89 - 3,70 (4H, m), 2,43 - 2,32 (2H, m), 2,40 (3H, s), 2,16 - 2,02 (2H, m)

P ř í k l a d 3 9

4-Methoxyiminomethyl-4-[3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)-fenylthio]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran

A. 4-(3-Jodfenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karbaldehyd

K míchanému roztoku 4-kyano-4-(3-jodfenyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyranu (3,3 g, 10,5 mmol) v suchém dichlormethanu (15 ml) se při -78°C pod atmosférou argonu přikape roztok DIBAL (10,7 ml, 10,5 mmol). Po dokončení přidavku se reakční směs míchá 3 hodiny při -78°C , načež se k ní opatrně přidá 1 ml ethanolu a poté 10 ml 1N vodné kyseliny chlorovodíkové. Výsledná směs se míchá 0,5 hodiny a extrahuje dichlormethanem (3 x 20 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí vodou (50 ml) a vodným roztokem chloridu sodného (50 ml). Extrakt se vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu (150 g) za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 5 : 1, jako elučního činidla. Získá se 2,61 g (79 %)

požadovaného produktu ve formě bezbarvého oleje.

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,40 (1H, s), 7,65 (1H, ddd, $J = 7,7, 1,8, 1,1$ Hz), 7,62 (1H, dd, $J = 1,8, 1,1$ Hz), 7,26 (1H, ddd, $J = 8,1, 1,5, 1,1$ Hz), 7,13 (1H, dd, $J = 8,1, 7,7$ Hz), 3,95 - 3,82 (2H, m), 3,61 - 3,49 (2H, m), 2,43 - 2,28 (2H, m), 2,12 - 1,99 (2H, m)

B. 4-(3-Jodfenyl)-4-methoxyiminomethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran

4-(3-Jodfenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karb-aldehyd (1,5 g, 4,7 mmol) a hydrochlorid O-methylhydroxyl-aminu (1,0 g, 12 mmol) se rozpustí ve směsi methanolu (8 ml) a pyridinu (2 ml). Vzniklý roztok se míchá přes noc při teplotě okolí a zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se zředí 1N vodnou kyselinou chlorovodíkovou (50 ml) a extrahuje dichlormethanem (3 x 20 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí vodou (50 ml) a vodným roztokem chloridu sodného (50 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (100 g) za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 5 : 1, jako elučního činidla. Získá se 1,35 g (83 %) požadovaného produktu ve formě světle žlutého oleje.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,64 (1H, dd, $J = 1,8, 1,8$ Hz), 7,59 (1H, ddd, $J = 7,7, 1,8, 1,1$ Hz), 7,34 (1H, s), 7,30 (1H, ddd, $J = 8,1, 1,8, 1,1$ Hz), 7,09 (1H, dd, $J = 8,1, 7,7$ Hz), 3,88 (3H, s), 3,87 - 3,72 (4H, m), 2,21 - 2,02 (4H, m)

C. 4-[3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)fenylthio]fenyl]-4-methoxyiminomethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran

30ml dvouhrdlá baňka se vybaví zátkou, přívodem dusíku a magnetickou míchací tyčinkou. Baňka se naplní natriumkyanoborhydridem (13 mg, 0,2 mmol) a vypláchne dusíkem (tento postup se dvakrát opakuje). Do nádoby se

přidají chlorid bis(triethylfosfin)nikelnatý (41 mg, 0,1 mmol), 4-(3-jodfenyl)-4-methoxyiminomethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran (1,2 g, 2,6 mmol) a thiomočovina (286 mg, 3,8 mmol), nádoba se vypláchne třikrát dusíkem a přidá se do ní N,N-dimethylformamid (2 ml). Vzniklá směs se 4 hodiny zahřívá na 60°C, ochladí na teplotu místnosti a přidá se k ní oxid vápenatý (210 mg, 3,8 mmol) a dimethylformamid (4 ml). Výsledná směs se míchá 1,5 hodiny pod atmosférou dusíku při teplotě místnosti, načež se k ní přidá směs 4-(2-methylimidazol-1-yl)fenyljodidu (780 mg, 2,8 mmol), chloridu bis(triethylfosfin)nikelnatého (41 mg, 0,1 mmol) a natrium-kyanborhydridu (13 mg, 0,2 mmol). Vzniklá červená směs se 4 hodiny zahřívá pod atmosférou dusíku na 60°C a ochladí na teplotu místnosti. Výsledná tmavočervená směs se rozdělí mezi vodu (50 ml) a dichlormethan (50 ml) a organická fáze se oddělí. Vodná vrstva se extrahuje dichlormethanem (2 x 20 ml). Spojené extrakty se promyjí vodou (50 ml) a vodným roztokem chloridu sodného (50 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií (LiChroprep NH₂, Merck, 50 g) za použití ethylacetátu, jako elučního činidla. Získá se 388 mg (37 %) požadované sloučeniny ve formě bezbarvého oleje.

¹H NMR (CDCl₃): δ 7,48 - 7,16 (9H, m), 7,02 (1H, d, J = 1,1 Hz), 6,98 (1H, d, J = 1,1 Hz), 3,90 - 3,69 (4H, m), 3,85 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,22 - 2,01 (4H, m)

P ř í k l a d 4 0

Methyl-4-[3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)fenylthio]fenyl]-
3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxylát

4-[3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)fenylthio]fenyl]-
3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxamid (1,0 g, 2,5 mmol)
se rozpustí ve velkém přebytku methanolického chlorovodíku
(10 ml). Výsledný roztok se přes noc zahřívá ke zpětnému

toku, načež se z něj za sníženého tlaku odstraní těkavé látky. Zbytek se rozdělí mezi 0,5N vodný hydroxid sodný (50 ml) a ethylacetát (50 ml). Organická fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje ethylacetátem (2 x 20 ml). Spojené extrakty se promyjí vodou (50 ml) a vodným roztokem chloridu sodného (50 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují za sníženého tlaku. Získá se 360 mg (35 %) sloučeniny uvedené v nadpisu.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,47 - 7,18 (8H, m), 7,07 - 6,60 (2H, m), 4,00 - 3,87 (2H, m), 3,68 (3H, s), 3,60 - 3,49 (2H, m), 2,55 - 2,44 (2H, m), 2,35 (3H, s), 2,00 - 1,83 (2H, m)

P ř í k l a d 4 1

4-[3-[4-(2-Methylimidazol-1-yl)fenylthio]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karbaldehyd

A. [4-[3-[4-(2-Methylimidazol-1-yl)fenylthio]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-yl]methanol

K míchanému roztoku methyl-4-[3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)fenylthio]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxylátu (359 mg, 0,9 mmol) se při 0°C přidá lithium-aluminiumhydrid (80 mg, 2,0 mmol). Po dokončení přidavku se směs nechá zahřát na teplotu místnosti a přidá se k ní opatrně voda (1 ml). Získaná pevná látka se rozpustí v 1N vodné kyselině chlorovodíkové a vodný roztok se zalkalizuje 1N vodným hydroxidem sodným a extrahuje ethylacetátem (3 x 30 ml). Spojené extrakty se promyjí vodou (50 ml) a vodným roztokem chloridu sodného (50 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií (LiChroprep NH_2 , Merck, 20 g) za použití ethylacetátu, jako elučního činidla. Získá se 231 mg (69 %) požadované sloučeniny ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,45 - 7,29 (6H, m), 7,20 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,01 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 6,98 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 3,86 - 3,70 (2H, m), 3,64 (2H, s), 3,62 - 3,48 (2H, m), 2,35 (3H, s), 2,18 - 2,05 (2H, m), 2,00 - 1,87 (2H, m), 1,67 (1H, brs)

B. 4-[3-[4-(2-Methylimidazol-1-yl)fenylthio]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karbaldehyd

Roztok [4-[3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)fenylthio]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-yl]methanolu (230 mg, 0,6 mmol) v dichlormethanu (5 ml) se pod atmosférou argonu při -78°C přikape ke Swernovu reakčnímu činidlu [1,2 mmol, 2 ekvivalenty, které se připraví tak, že se k roztoku oxalylchloridu (155 mg, 1,2 mmol) v dichlormethanu (10 ml) při -78°C přidá roztok dimethylsulfoxidu (143 mg) v dichlormethanu (5 ml)]. Reakční směs se 0,5 hodiny míchá při -78°C , nechá během 2 hodin zahřát na -20°C a přidá se k ní triethylamin (1 ml). Výsledný roztok se 0,5 hodiny míchá při 0°C . Vzniklá směs se rozdělí mezi nasycený vodný chlorid amonný (50 ml) a ethylacetát (50 ml). Organická fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje ethylacetátem (2 x 20 ml). Spojené organické extrakty se promyjí vodou (50 ml) a vodným roztokem chloridu sodného (50 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují za sníženého tlaku. Olejovitý zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (100 g) za použití směsi dichlormethanu a ethanolu v poměru 20 : 1, jako elučního činidla. Získá se 178 mg (77 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,43 (1H, s), 7,46 - 7,32 (5H, m), 7,27 - 7,18 (3H, m), 7,04 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 6,99 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 3,97 - 3,83 (2H, m), 3,65 - 3,51 (2H, m), 2,45 - 2,28 (2H, m), 2,37 (3H, s), 2,15 - 1,98 (2H, m)

P ř í k l a d 4 2

4-hydroxyiminomethyl-4-[3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)fenylthio]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran

4-[3-[4-(2-Methylimidazol-1-yl)fenylthio]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karbaldehyd (178 mg, 0,47 mmol) a hydrochlorid hydroxylaminu (210 mg, 3 mmol) se rozpustí ve směsi methanolu (4 ml) a pyridinu (1 ml). Reakční směs se míchá 5 hodin při teplotě okolí a za sníženého tlaku se z ní odstraní těkavé látky. Zbytek se zředí 0,1N vodným hydroxidem sodným (20 ml) a extrahuje ethylacetátem (3 x 30 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí vodou (50 ml) a vodným roztokem chloridu sodného (50 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují za sníženého tlaku. Pevný zbytek se překrystaluje z ethylacetátu, čímž se získá 130 mg (70 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 10,80 (1H, s), 7,48 - 7,25 (10H, m), 6,91 (1H, s), 3,73 - 3,51 (4H, m), 2,28 (3H, s), 2,22 - 2,10 (2H, m), 2,00 - 1,88 (2H, m)

P ř í k l a d 4 3

4-Kyano-4-[5-fluor-3-[4-(2-methylpyrrol-1-ylmethyl)fenylthio]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran

A. 4-(2-Methylpyrrol-1-ylmethyl)fenyljodid

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí z 2-methylpyrrolu (J. Org. Chem. 1956, 21, 918) podobným postupem, jaký je popsán pro výrobu 4-(pyrrol-1-ylmethyl)fenyljodidu (EP 488 602 A1).

^1H NMR (CDCl $_3$): δ 7,62 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,72 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,61 - 6,59 (1H, m), 6,12 - 6,10 (1H, m), 5,94 - 5,92 (1H, m), 4,96 (2H, s), 2,11 (3H, d, J = 0,7 Hz)

31.03.98

B. 4-Kyano-4-[5-fluor-3-[4-(2-methylpyrrol-1-ylmethyl)fenylthio]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 25E, přičemž se však použije 4-(2-methylpyrrol-1-ylmethyl)fenyljodidu namísto 4-(2-methylimidazol-1-yl)fenyljodidu.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,39 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,14 (1H, s), 7,00 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,00 - 6,95 (1H, m), 6,78 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,64 (1H, t, $J = 2,2$ Hz), 6,12 - 6,10 (1H, m), 5,95 (1H, brs), 5,05 (2H, s), 4,10 - 4,04 (2H, m), 3,91 - 3,81 (2H, m), 2,14 (3H, s), 2,05 - 1,99 (4H, m)

P ř í k l a d 44

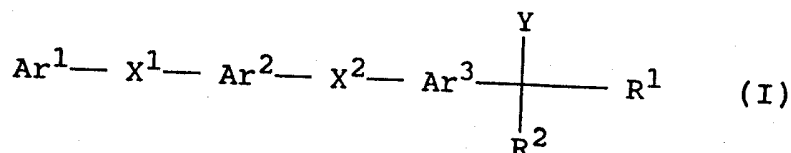
4-[5-Fluor-3-[4-(2-methylpyrrol-1-ylmethyl)fenylthio]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 26, přičemž se však použije 4-kyano-4-[5-fluor-3-[4-(2-methylpyrrol-1-ylmethyl)fenylthio]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyranu namísto 4-kyano-4-[5-fluor-3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)fenylthio]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyranu.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7,40 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,28 (1H, s), 7,11 - 7,04 (3H, m), 7,05 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,81 - 6,74 (2H, m), 5,93 (1H, t, $J = 2,9$ Hz), 5,82 - 5,79 (1H, m), 5,11 (2H, s), 3,72 - 3,67 (2H, m), 3,47 - 3,39 (2H, m), 2,36 - 2,30 (2H, m), 2,05 (3H, s), 1,79 - 1,68 (2H, m)

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Heterocyklické sloučeniny obecného vzorce I



kde

Ar^1

představuje heterocyklický zbytek zvolený ze souboru zahrnujícího imidazolyl, pyrrolyl, pyrazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, indolyl, indazolyl a benzimidazolyl, který je k X^1 vázán prostřednictvím kruhového atomu dusíku a je popřípadě substituován jedním nebo dvěma substituenty zvolenými ze souboru zahrnujícího atom halogenu, hydroxyskupinu, kyanoskupinu, aminoskupinu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthio skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku substituovanou halogenem, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku substituovanou halogenem, alkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí;

X^1

představuje přímou vazbu nebo alkylenskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

Ar^2

představuje fenylenskupinu, která je popřípadě substituována jedním nebo dvěma substituenty zvolenými ze souboru zahrnujícího atom halogenu, hydroxyskupinu, kyanoskupinu, aminoskupinu, alkylskupinu s 1

až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku substituovanou halogenem a alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku substituovanou halogenem;

x^2

představuje skupinu vzorce $-A-X-$ nebo $-X-A-$, kde A představuje přímou vazbu nebo alkylenskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a X představuje oxyskupinu, thioskupinu, sulfinylskupinu nebo sulfonylskupinu;

Ar^3

představuje fenylenskupinu, pyridylenskupinu, thienylenskupinu, furylenskupinu, oxazolylenskupinu nebo thiazolylenskupinu popřípadě substituovanou jedním nebo dvěma substituenty zvolenými ze souboru zahrnujícího atom halogenu, hydroxyskupinu, kyano skupinu, aminoskupinu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku substituovanou halogenem, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku substituovanou halogenem, alkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí;

R^1 a R^2

představuje každý alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo dohromady tvoří skupinu obecného vzorce $-D^1-Z-D^2-$, která spolu s atomem uhlíku, k němuž je připojena, představuje kruh se 3 až 8 atomy, kde D^1 a D^2 představuje každý alkylenskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a Z představuje přímou vazbu nebo oxyskupinu, thioskupinu, sulfinylskupinu, sulfonylskupinu nebo vinylenskupinu, přičemž D^1 a D^2 jsou popřípadě substituovány alkylskupinami s 1 až 3 atomy uhlíku; a

Y představuje skupinu obecného vzorce CONR^3R^4 , CN , $\text{C(R}^3\text{)=N-OR}^4$, COOR^3 , COR^3 nebo CSNR^3R^4 , kde R^3 a R^4 představuje každý atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

2. Heterocyklické sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde Ar^3 představuje popřípadě substituovanou fenylenskupinu a jejich farmaceuticky vhodné soli.

3. Heterocyklické sloučeniny podle nároku 2 obecného vzorce I, kde Ar^2 představuje 1,4-fenylenskupinu a Ar^3 představuje 1,3-fenylenskupinu nebo 5-fluor-1,3-fenylenskupinu a jejich farmaceuticky vhodné soli.

4. Heterocyklické sloučeniny podle nároku 3 obecného vzorce I, kde Ar^1 představuje 2-alkylimidazolylskupinu a X^1 představuje přímou vazbu a jejich farmaceuticky vhodné soli.

5. Heterocyklické sloučeniny podle nároku 4 obecného vzorce I, kde Y představuje skupinu vzorce CONH_2 nebo CH=N-OCH_3 a jejich farmaceuticky vhodné soli.

6. Heterocyklické sloučeniny podle nároku 5 obecného vzorce I, kde R^1 a R^2 představuje vždy $\text{D}^1\text{-Z-D}^2$, kde D^1 a D^2 představuje vždy ethylenskupinu a Z představuje kyslík a jejich farmaceuticky vhodné soli.

7. Heterocyklické sloučeniny podle nároku 6 obecného vzorce I, kde Ar^1 představuje 2-methylimidazolylskupinu a X^2 představuje skupinu CH_2O a jejich farmaceuticky vhodné soli.

8. Heterocyklické sloučeniny podle nároku 6 obecného vzorce I, kde Ar^1 představuje 2-methylimidazolylskupinu a X^2 představuje síru a jejich farmaceuticky vhodné soli.

9. Heterocyklické sloučeniny podle nároku 3 obecného vzorce I, kde Ar^1 představuje pyrrolylskupinu; X^1 představuje skupinu CH_2 ; X^2 představuje síru a Y představuje skupinu $CONH_2$. a jejich farmaceuticky vhodné soli.

10. Heterocyklické sloučeniny podle nároku 1 zvolené ze souboru zahrnujícího:

4-[5-fluor-3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)benzyloxy]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxamid;

4-[3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)fenylthio]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxamid;

4-[3-[4-(pyrrol-1-ylmethyl)fenylthio]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxamid;

(2SR,4RS)-2-methyl-4-[3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)fenylthio]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-karboxamid a

4-methoxyiminomethyl-4-[3-[4-(2-methylimidazol-1-yl)fenylthio]fenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran.

11. Farmaceutický prostředek pro léčení alergických a zánětlivých chorob u savců, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje terapeuticky účinné množství heterocyklické sloučeniny podle nároku 1 a farmaceuticky vhodný nosič.

31.03.98

12. Heterocyklické sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 pro použití jako léčiva pro léčení stavů, při nichž zapotřebí inhibitoru 5-lipoxxygenasy.

13. Heterocyklické sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 pro použití jako léčiva pro léčení alergických a zánětlivých chorob.

01-537-97-Ho

11