

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

- (21) Číslo přihlášky: **2002-2017**
(22) Přihlášeno: **08.12.2000**
(30) Právo přednosti: **11.12.1999 GB 9929297**
(40) Zveřejněno: **15.01.2003**
(**Věstník č. 1/2003**)
(47) Uděleno: **21.03.2012**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **02.05.2012**
(**Věstník č. 18/2012**)
(86) PCT číslo: **PCT/GB2000/004697**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2001/042195**

(11) Číslo dokumentu:

303 143

(13) Druh dokumentu: **B6**

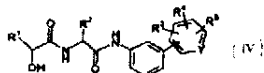
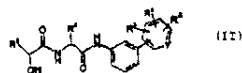
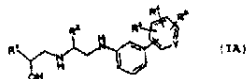
(51) Int. Cl.:
C07C 237/06 (2006.01)
C07C 229/52 (2006.01)
C07D 213/80 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

- (56) Relevantní dokumenty:
EP 543 662 A; WO 97/21 666 A; WO 99/65 877 A.

- (73) Majitel patentu:
GLAXO GROUP LIMITED, Greenford, GB
(72) Původce:
Lawrence Ronnie Maxwell, Stevenage, GB
Millar Alan, Research Triangle Park, NC, US
(74) Zástupce:
JUDr. Pavel Zelený, Hálkova 2, Praha 2, 12000

- (54) Název vynálezu:
**Způsob výroby arylethanolaminových derivátů
s antiobezitními a antidiabetickými vlastnostmi**

- (57) Anotace:
Způsob výroby arylethanolaminového derivátu obecného vzorce IA, kde substituenty mají význam uvedený v popise, nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli spočívá v redukci sloučeniny obecného vzorce II, kde substituenty mají význam uvedený v popise, nebo její farmaceuticky přijatelné soli, v přítomnosti činidla umožňujícího redukci karbonylových skupin v amidu, a popřípadě se podrobí hydrolyze. Jsou také popsány meziproducty obecných vzorců II a IV a hydrochlorid kyseliny 3'-[(2-[(2R)-2-(3-chlorofenyl)-2-hydroxyethyl]amino)ethyl]amino[[1,1'-bifeny]-3-karboxylové.



CZ 303143 B6

Způsob výroby arylethanolaminových derivátů s antiobezitními a antidiabetickými vlastnostmi

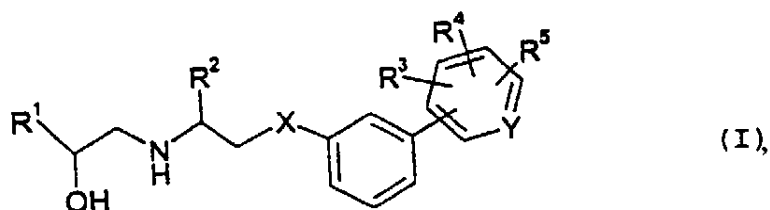
5 Oblast techniky

Tento vynález se týká způsobu přípravy určitých biarylových derivátů.

10 Dosavadní stav techniky

Atypické beta-adrenoreceptory jsou známy tím, že se vyskytují v adipózní tkáni a gastrointestinálním traktu. Bylo zjištěno, že agonisté atypických beta-adrenoreceptorů jsou zvláště užiteční jako termogenní antiobezitní činidla a jako antidiabetická činidla. Sloučeniny vykazující aktivitu 15 agonisty atypického beta adrenoreceptoru mohou být také označeny jako užitečné při léčení hyperglykémie, jako podpůrná růstová činidla zvířat, jako inhibitory srážlivosti krevních destiček, jako pozitivní inotropní činidla a jako antiaterosklerotická činidla a jako užitečná při léčení glaukomu.

20 Britská patentová přihláška, již odpovídá mezinárodní patentové přihlášce WO99/65877, popisuje sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné deriváty



25 ve kterém

R^1 je arylová, pyridylová, thiazolylová, fenoxymethylová nebo pyrimidinylová skupina, popřípadě substituovaná jedním nebo více substituenty vybranými ze souboru tvořeného halogenem, hydroxyskupinou, C_{1-6} alkoxy-skupinou, C_{1-6} alkylovou skupinou, nitroskupinou, kyanoskupinou, hydroxymethylovou skupinou, trifluor-methylovou skupinou, skupinou $-NR^6R^6$ a $-NHSO_2R^6$, kde každý R^6 je nezávisle vodík nebo C_{1-4} alkyl;

R^2 je vodík nebo C_{1-6} alkyl;

35 X je vodík, NH nebo NC_{1-4} alkyl;

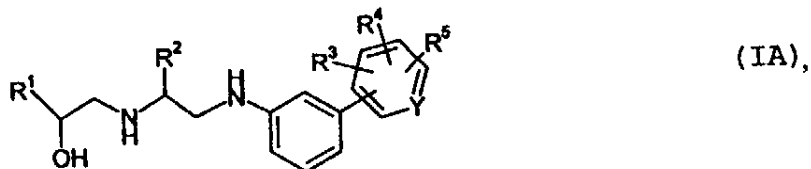
R^3 je kyanoskupina, tetrazol-5-yl nebo CO_2R^7 , kde R^7 je vodík nebo C_{1-6} alkyl;

40 R^4 a R^5 jsou nezávisle vodík, C_{1-6} alkyl, $-CO_2H$, $-CO_2C_{1-6}$ alkyl, kyanoskupina, tetrazol-5-yl, halogen, trifluormethyl nebo C_{1-6} alkoxyskupina, nebo, když R^4 a R^5 jsou vázány k sousedním atomům uhlíku, mohou R^4 a R^5 společně s atomy uhlíku, ke kterým jsou vázány, tvořit kondenzovaný 5- nebo 6členný kruh, popřípadě obsahující jeden nebo dva atomy dusíku, kyslíku nebo síry; a

45 Y je N nebo CH.

Podstata vynálezu

Předmětem tohoto vynálezu je způsob výroby aryloethanolaminového derivátu obecného vzorce IA



ve kterém

R^1 je arylová skupina, kde „aryl“ znamená fenyl nebo naftyl, pyridylová, thiazolylová, fenoxymethylová nebo pyrimidinylová skupina, popřípadě substituovaná jedním nebo více substituenty vybranými ze souboru tvořeného halogenem, hydroxyskupinou, C_{1-6} alkoxykupinou, C_{1-6} alkylovou skupinou, hydroxymethylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, skupinou $-NR^6R^6$ a $-NHSO_2R^6$, kde každý R^6 je nezávisle vodík nebo C_{1-6} alkyl;

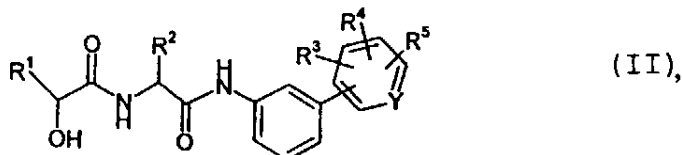
R^2 je vodík nebo C_{1-6} alkyl;

R^3 je CO_2R^7 , kde R^7 je vodík nebo C_{1-6} alkyl;

R^4 a R^5 jsou nezávisle vodík, C_{1-6} alkyl, $-CO_2C_{1-6}$ alkyl; a

Y je N nebo CH;

nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, jehož podstata spočívá v tom, že se nechá redukovat sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

R^1 , R^2 , R^4 , R^5 a Y mají význam uvedený pod obecným vzorcem IA a

R^3 je CO_2R^7 , kde R^7 je C_{1-6} alkyl;

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl,

v přítomnosti činidla pro redukci karbonylových skupin v amidu, jako je komplex boran-ether, boran-sulfid, boran-amid, a také za podmínek, při kterých se tvoří boran in situ, jako je tetrahydroboritan sodný a jod nebo kyselina sírová,

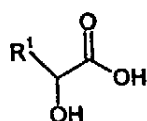
a popřípadě se podrobí hydrolyze za vzniku sloučeniny obecného vzorce IA, ve kterém R^7 ve skupině R^3 v obecném vzorci IA je H.

Výhodné provedení předmětného vynálezu spočívá ve způsobu, při kterém:

- R^1 představuje fenoxymethyl nebo fenyl popřípadě substituované jedním, dvěma nebo třemi substituenty vybranými ze souboru tvořeného halogenem, hydroxyskupinou, C_{1-6} alkoxyskupinou, C_{1-6} alkylovou skupinou, hydroxymethylem a trifluormethylem; nebo obzvláště
- 5 - R^1 představuje fenoxymethyl nebo fenyl, které jsou substituovány atomem chloru, fluoru nebo bromu nebo methylovou nebo trifluormethylovou skupinou;
- R^2 je vodík nebo methyl;
- 10 - nejméně jeden z R^4 a R^5 je vodík.

Předmětem tohoto vynálezu je také sloučenina svrchu uvedeného obecného vzorce II, ve kterém substituenty mají významy uvedené výše, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

- 15 Předmětem tohoto vynálezu je rovněž způsob popsaný svrchu, jehož podstata spočívá v tom, že se sloučenina obecného vzorce II vyrobí reakcí sloučeniny obecného vzorce III



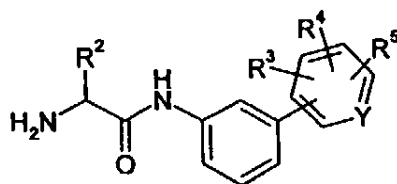
(III),

20 ve kterém

R^1 má význam uvedený výše,

se sloučeninou obecného vzorce IV

25



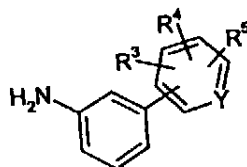
(IV),

ve kterém

- 30 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a Y mají význam uvedený výše,

za použití kondenzačních činidel, jako diimidů, zahrnujících diisopropylkarbodiimid, dicyklohexylkarbodiimid nebo karbonyldiimidazol, hydroxytriazolů a jejich ekvivalentů nebo chlorformiátů, jehož výhodné provedení spočívá v tom, že dále zahrnuje výrobu sloučeniny obecného vzorce IV ze sloučeniny obecného vzorce V

35



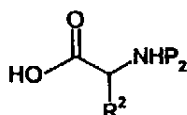
(V),

ve kterém

- 40 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a Y mají význam uvedený výše,

a sloučeniny obecného vzorce VIII

(VIII),



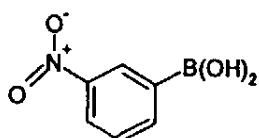
ve kterém

5

R² má význam uvedený výše aP₂ je obvyklá chránicí skupina pro dusík, jako je butoxykarbonyl,

10

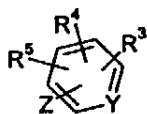
za použití standardních kondenzačních postupů s kondenzačními činidly, jako jsou diimidová kondenzační činidla včetně diisopropylkarbodiimidu, dicyklohexylkarbodiimidu nebo karbonyl-diimidazolu, s glycinovou sloučeninou, jako je N-Boc-glycin, kde sloučenina obecného vzorce V je dále vyrobena za použití reakce v jedné nádobě, při které se sloučenina vzorce VI



(VI),

15

nechává reagovat se sloučeninou obecného vzorce VII



(VII),

20

ve kterém

R³, R⁴, R⁵ a Y mají význam uvedený výše a

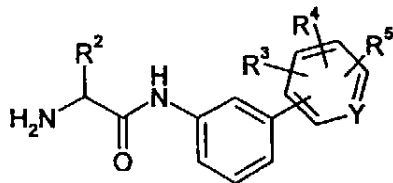
25

Z je halogen nebo trifluormethansulfonát,

za přítomnosti katalyzátoru palladium na uhlí a potom se redukuje ve vodíkové atmosféře.

Předmětem tohoto vynálezu je též sloučenina obecného vzorce IV

30



(IV),

ve kterém

35

R² je vodík nebo C₁₋₆alkyl;R³ je -CO₂C₁₋₆alkyl;R⁴ a R⁵ jsou nezávisle vodík, C₁₋₆alkyl, -CO₂C₁₋₆alkyl; a

40

Y je N nebo CH,

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

5 Předmětem tohoto vynálezu jsou předmětné sloučeniny svrchu definovaného obecného vzorce IA, které jsou popsány v příkladech a zvláště výhodně hydrochlorid 3'-[(2-[(2R)-2-(3-chlor-fenyl)-2-hydroxyethyl]amino)ethyl]amino-(1,1'-bifenyl)-3-karboxylové kyseliny.

10 Dále je uveden podrobný popis vynálezu. Ten má blíže ilustrovat navržené řešení a současně ukázat vynález v širších souvislostech.

15 Jak je používán zde, znamená výraz „alkyl“ a „alkoxy“ přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu nebo alkoxykupinu, obsahující uvedený počet atomů uhlíku. Například C₁₋₆alkyl znamená přímý nebo rozvětvený alkyl obsahující nejméně jeden a nejvíce šest atomů uhlíku.

15 Jak je používán zde, znamená výraz „aryl“ monocyklické nebo bicyklické aromatické karbo-cyklické skupiny, které jsou vybrány ze souboru zahrnujícího fenylovou a naftylovou skupinu.

20 Výhodně R¹ je fenoxymethyl nebo fenyl popřípadě substituovaný jedním, dvěma nebo třemi substituenty, vybranými z halogenu, hydroxyskupiny, C₁₋₆alkoxykupiny, C₁₋₆alkylové skupiny, hydroxymethylové a trifluormethylové skupiny. Výhodněji R¹ je fenoxymethyl nebo fenyl substituovaný atomem chloru, fluoru nebo bromu nebo methylovou nebo trifluormethylovou skupinou, kterýžto atom nebo skupina je výhodně umístěna v poloze meta. Nejvýhodněji R¹ je fenyl substituovaný atomem chloru umístěným v poloze meta.

25 Výhodně R² je vodík nebo methyl. Nejvýhodněji, R² je vodík.

30 Výhodně R³ je vázán v poloze meta atomem uhlíku k vázanému fenylovému kruhu. V sloučenině obecného vzorce IA, R³ výhodně odpovídá významu CO₂H. V sloučenině obecného vzorce II, R³ výhodně odpovídá skupině CO₂CH₃.

Výhodně nejméně jeden ze substituentů R⁴ a R⁵ je vodík. Nejvýhodněji, jak R⁴, tak R⁵ jsou vodík.

35 Výhodně Y je CH.

40 Zvláště výhodné sloučeniny nebo sloučeniny vyrobené tímto způsobem podle tohoto vynálezu zahrnují sloučeniny, ve kterých je každá proměnná vybrána z výhodné skupiny pro každou proměnnou. Dokonce výhodnější sloučeniny podle tohoto vynálezu zahrnují sloučeniny, ve kterých je každá proměnná vybrána z výhodnější nebo nejvýhodnější skupiny pro každou proměnnou.

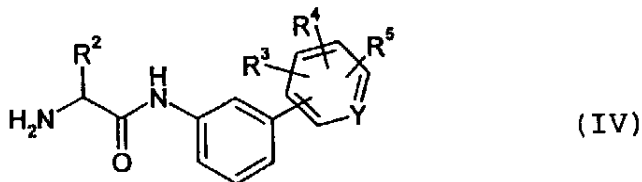
45 Činidla pro transformaci sloučeniny obecného vzorce II na sloučeninu obecného vzorce I zahrnují jakékoliv vhodné činidlo pro redukci amidových karboxylových vazeb, např. boran-etherových, boran-sulfidových, boran-aminových komplexů a také podmínky, za kterých se vytváří boran in situ (například tetraboritan sodný a jod nebo kyselina sírová). Vhodná rozpouštědla zahrnují uhlovodíky, např. toluen nebo ethery, např. tetrahydrofuran. Reakce může být výhodně prováděna na pevném substrátu, jako jsou kuličky nebo standardní substrát používaný při syntéze v pevné fázi. Například sloučenina obecného vzorce II může být připojena k pevnému substrátu přes skupinu R³, tj. pevný substrát -CO₂-.

50 K výrobě sloučeniny obecného vzorce IA, ve kterém R⁷ je vodík, by měla po kroku redukce sloučeniny obecného vzorce II následovat hydrolýza výsledné esterové skupiny R⁷.

Sloučenina obecného vzorce II může být připravena reakcí sloučeniny obecného vzorce III



se sloučeninou obecného vzorce IV



za využití jakékoliv vhodné metody tvorby amidové vazby, např. vhodného kondenzačního činidla zahrnujícího diimidu, např. diisopropylkarbodiimid, dicyklohexylkarbodiimid nebo karbonyldiimidazol, hydroxytriazoly a ekvivalentní sloučeniny nebo chloroformiáty, zatímco vhodná rozpouštědla zahrnují estery, např. ethyl-acetát, ethery, halogenovaná rozpouštědla, N-methylpyrrolidinon, acetonitril nebo trifluorbenzen.

Jako další aspekt předkládaného vynálezu je poskytována sloučenina obecného vzorce (IV), ve kterém

R^2 je vodík nebo C_{1-6} alkyl;

R^3 je CO_2R^7 , kde R^7 je vodík nebo C_{1-6} alkyl;

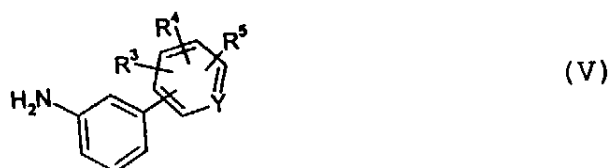
R^4 a R^5 jsou nezávisle vodík, C_{1-6} alkyl, $-CO_2C_{1-6}$ alkyl; a

Y je N nebo CH;

nebo jejich farmaceuticky přijatelnou sůl.

Sloučeniny obecného vzorce III jsou průmyslově dostupné nebo mohou být připraveny standardními způsoby, například podle popisu ve zde uvedených příkladech.

Sloučeniny obecného vzorce IV mohou být připraveny ze sloučenin obecného vzorce V



za použití jakékoliv vhodné metody pro tvorbu amidové vazby. Například sloučenina obecného vzorce V může být zpracována se sloučeninou obecného vzorce VIII



za použití standardních kondenzačních postupů, např. diimidových kondenzačních činidel, např. diisopropylkarbodiimidu, dicyklohexylkarbodiimidu nebo karbonyldiimidazolu, s vhodnou glycinovou sloučeninou, např. N-Boc-glycinem, ve vhodném rozpouštědle jako jsou estery, např.

ethyl-acetát, ethery nebo uhlovodíky. P₂ je standardní ochranná skupina pro dusík, například butoxykarbonylová skupina.

5 Sloučeniny obecného vzorce V mohou být připraveny podle Thompsonovy metody (J. Org. Chem., 49, 5237 (1984)) reakcí sloučeniny obecného vzorce VI



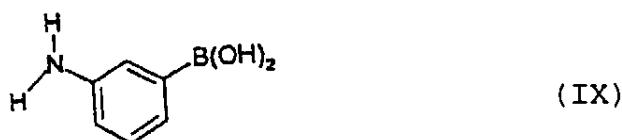
10 se sloučeninou obecného vzorce VII



15 kde Z je halogen nebo trifluormethansulfonát, za použití vhodné kyseliny borité a vhodných kondenzačních podmínek, např. na palladiu na uhlí a uhlíčitanu sodném nebo Pd(PPh₃)₄ (tetrakis-(trifenylofosfin)palladium(0)), po které následuje redukce nitroskupiny za použití standardních metod, např. pod vodíkovou atmosférou za použití vhodného katalyzátoru, jako je palladium na uhlí, ve vhodném rozpouštědle, jako je alkohol, tetrahydrofuran, DME, ethylacetát, toluen, isooctan, cyklohexan nebo voda nebo jejich směsi, popřípadě při zvýšené teplotě.

20 Sloučeniny obecného vzorce V mohou být také příhodně připraveny za použití dvoufázové reakce v jedné nádobě, při které se vychází z reakce sloučeniny obecného vzorce VI se sloučeninou obecného vzorce VII za podmínek popsaných výše, tj. za přítomnosti katalyzátoru palladium na uhlí, po které následuje redukce nitroskupiny pod vodíkovou atmosférou, za použití výše popsaných reakčních činidel.

25 Sloučeniny obecného vzorce V mohou také být připraveny reakcí sloučeniny obecného vzorce VII se sloučeninou obecného vzorce IX



30 za použití standardních kondenzačních metod za použití kyseliny borité popsaných výše.

Příklady provedení vynálezu

35 Tento vynález je dále ilustrován následujícími meziproducty a příklady. Všechny teploty se udávají ve stupních celsia. Hmotnostní spektra (MS) se získávají za použití analýzy rozptylu elektronů (pozitivních nebo negativních iontů).

40 Methyl-[3'-amino-(1,1'-bifenylo)-3-karboxylát]

Způsob 1

Směs kyseliny 3-nitrobenzenborité (20 g), methyl-[3-brombenzoátu] (27 g), uhličitanu sodného (14 g) a 10% palladia na uhlí (50% vlhká pasta, 1 g) v methanolu (120 ml) se zahřívá pod zpětným chladičem 2 hodiny. Směs se odstaví z varu pod zpětným chladičem, zředí se isopropylacetátem (240 ml) a ochladí se na teplotu místnosti. Směs se míchá pod vodíkovou atmosférou dokud se sorpce vodíku nezastaví, přidá se voda (80 ml) a suspenze se filtruje. Filtrát se oddělí a organická fáze se promyje roztokem chloridu sodného. Organický roztok se odpaří destilací na malý objem, zpracuje se s cyklohexanem a filtruje se za získání sloučeniny z názvu jako béžové pevné látky (24,5 g).

Hmotnostní spektroskopie M+H = 228 (rozptyl elektronů).

Způsob 2

Směs hemisulfátu kyseliny 3-aminofenylborité (0,5 g), methyl-[3-brombenzoátu] (0,61 g), uhličitanu sodného (0,57 g) a 10% palladia na uhlí (50% vlhká pasta, 30 mg) v methanolu (5,4 ml) se zahřívá pod zpětným chladičem 14 hodin. Směs se odstaví z varu pod zpětným chladičem, zředí se ethylacetátem (20 ml) a filtruje se přes vložku z rozsivkové zeminy a propláchne se ethylacetátem. Filtrát se promyje vodou (10 ml) a nasyceným roztokem chloridu sodného (10 ml). Organická fáze se suší síranem sodným a odpaří se ve vakuu, čímž se získá sloučenina z názvu jako tmavý olej, který pomalu tuhne (0,58 g).

Methyl-[3'-amino-(1,1'-bifenyl)-3-karboxylát]hydrochlorid

Směs kyseliny 3-nitrobenzenborité (20 g), methyl-[3-brombenzoátu] (27 g), uhličitanu sodného (14 g) a 10% palladia na uhlí (50% vlhká pasta, 1 g) v methanolu (120 ml) se zahřívá pod zpětným chladičem 2 hodiny. Směs se odstaví z varu pod zpětným chladičem, zředí se isopropylacetátem (240 ml) a ochladí se na teplotu místnosti. Směs se míchá pod vodíkovou atmosférou dokud se sorpce vodíku nezastaví, přidá se voda (80 ml) a suspenze se filtruje. Filtrát se oddělí a organická fáze se promyje roztokem chloridu sodného. Organický roztok se odpaří destilací a zpracuje se s bezvodou kyselinou chlorovodíkovou (připravenou z acetylchloridu (19 ml) a isopropanolu (82 ml)) za získání sloučeniny z názvu jako bílé pevné látky (29,5 g).

Methyl-[3'-[(aminoacetyl)amino]-(1,1'-bifenyl)-3-karboxylát]hydrochlorid

Způsob 1

Směs methyl-[3'-(1,1'-bifenyl)-3-karboxylátu] (4,0 g), N-*terc*-butoxykarbonylglycinu (3,24 g) a dicyklokarbodiimidu (3,81 g) v ethylacetátu (48 ml) se míchá při teplotě místnosti 1 hodinu, ochladí se na 5 °C a filtruje se. Pevná látka se promyje ethylacetátem (8 ml) a spojené organické vrstvy se promyjí vodným hydrogenuhlíčanem sodným a potom vodou. Organický roztok se zpracuje s koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou (3,5 ml), míchá se přes noc a směs se filtruje za získání sloučeniny z názvu jako bílé pevné látky (4,4 g).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm: 3,84 (s široký), 3,90 (s), 7,45 (ddd), 7,49 (dd), 7,66 (dd), 7,68 (ddd), 7,93 (ddd), 7,98 (ddd), 8,00 (dd), 8,17 (dd), 8,32 (široký pík), 10,97 (s).

Způsob 2

Směs kyseliny 3-nitrobenzenborité (20 g), methyl-[3-brombenzoátu] (27 g), uhličitanu sodného (14 g) a 10% palladia na uhlí (50% vlhká pasta, 1 g) v methanolu (120 ml) se zahřívá pod zpětným chladičem 2 hodiny. Směs se odstaví z varu pod zpětným chladičem, zředí se isopropylacetátem (240 ml) a ochladí se na teplotu místnosti. Směs se míchá pod vodíkovou atmosférou dokud se sorpce vodíku nezastaví, přidá se voda (80 ml) a suspenze se filtruje. Filtrát se oddělí a organická fáze se promyje roztokem chloridu sodného. Organický roztok se odpaří destilací na malý objem, ochladí se na teplotu místnosti a potom se zpracuje postupně s *N-terc*-butoxykarbonylglycinem (21 g) a 1,3-diisopropylkarbodiimidem (19 ml) při méně než 30 °C. Směs se míchá 1 hodinu, filtruje se a pevná látka se promyje dalším isopropylacetátem. Spojené filtráty se promyjí 2M vodným roztokem uhličitanu sodného a potom vodou. Organický roztok se zpracuje s koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou (35 ml), míchá se přes noc a směs se filtruje za získání sloučeniny z názvu jako bílé pevné látky (33 g).

Methyl-[3'-[({(2S)-2-(3-chlorfenyl)-2-hydroxyethanoyl]amino} acetyl)amino]-(1,1'-bifenyl)-3-karboxylát]

Suspenze methyl-[3'-[(aminoacetyl)amino]-(1,1'-bifenyl)-3-karboxylát]-hydrochloridu (50 g) v ethylacetátu (350 ml) se zpracuje s 1M vodným uhličitánem sodným (250 ml) při teplotě místnosti. Nižší vodná fáze se odstraní, a do organické fáze se přidá 1-hydroxybenzotriazolhydrát (10 g) a potom dicyklohexylkarbodiimid (30,6 g) a směs se ochladí na přibližně 10 °C. Tato směs se zpracuje s roztokem (*R*)-3-chlormandlové kyseliny (5,8 g) v ethylacetátu (40 ml) během přibližně 1 hodiny. Směs se míchá několik hodin a filtruje se. Filtrát se promyje 6% (hmotnost/hmotnost) vodným hydrogenuhlíčanem sodným a vodou a organická fáze se odpaří na malý objem. Přidá se isopropanol a organický roztok se dále odpaří na malý objem. Organický roztok se zahřeje na 70 °C, zpracuje se s vodou, ochladí se na teplotu místnosti a směs se filtruje za získání produktu z názvu (60 g).

Hmotnostní spektroskopie M+H = 453/455 (rozptyl elektronů).

Methyl-[3'-[(2-{{(2R)-2-(3-chlorfenyl)-2-hydroxyethyl]amino} ethyl)amino]-(1,1'-bifenyl)-3-karboxylát]-hydrochlorid

Způsob 1

Roztok methyl-[3'-[({(2S)-2-(3-chlorfenyl)-2-hydroxyethanoyl]amino} acetyl)amino]-(1,1'-bifenyl)-3-karboxylátu] (10 g) v tetrahydrofuranu (40 ml) se zahřeje na 40 až 60 °C a zpracuje s roztokem 1M tetrahydrofuran-boranového komplexu v tetrahydrofuranu (51 ml) během 15 až 60 minut. Směs se při této teplotě zahřívá přibližně 2 hodiny, potom se zpracuje s dalším 1M tetrahydrofuran-boranovým komplexem v tetrahydrofuranu (6,7 ml). Po přibližně 2 hodinách se přidá další 1M tetrahydrofuran-boranový komplex v tetrahydrofuranu (4,4 ml). Reakční směs se míchá při teplotě přes noc a potom se přidá methanol (13 ml). Do směsi se přidá bezvodý chlorovodík (připravený z acetylchloridu (4,7 ml) a methanolu (50 ml)) a výsledná suspenze se odpaří na malý objem, zředí se ethylacetátem, ochladí se na 0 až 5 °C a filtruje se za získání sloučeniny z názvu jako bílé pevné látky (8,2 g).

Způsob 2

Směs methyl-[3'-[({(2S)-2-(3-chlorfenyl)-2-hydroxyethanoyl]amino} acetyl)amino]-(1,1'-bifenyl)-3-karboxylátu] (10 g) v toluenu (44 ml) se zahřívá na 100 °C a zpracuje s roztokem boran-dimethylsulfidového komplexu (4,9 ml) během 60 až 120 minut. Směs se zahřívá další 1

až 4 hodiny, ochladí se a zpracuje se s ethanolem (44 ml). Přidá se koncentrovaná kyselina chlorovodíková (5,6 ml), suspenze se míchá 2 až 20 hodin a zfiltruje se za získání sloučeniny z názvu jako bílé pevné látky (6,6 g).

5 Hmotnostní spektroskopie M+H = 425/427 (rozptyl elektronů).

Hydrochlorid 3'-[(2-[[[(2R)-2-(3-chlorfenyl)-2-hydroxyethyl]amino}acetyl)amino]-(1,1'-bifenyl)-3-karboxylové kyseliny

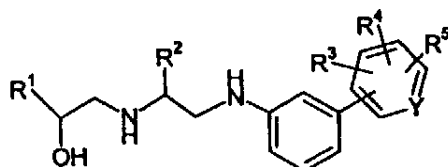
10 Suspenze methyl-[3'-[(2-[[[(2R)-2-(3-chlorfenyl)-2-hydroxyethyl]amino}acetyl)amino]-(1,1'-bifenyl)-3-karboxylát]hydrochloridu (10 g) a methanolu (67 ml) při 40 až 50 °C se zpracuje s 1,5N vodným hydroxidem sodným (60 ml) a udržuje se na této teplotě po nejméně 1 hodinu. Tento roztok se přidá do roztoku koncentrované kyseliny chlorovodíkové (10 ml) ve vodě (20 ml) a methanolu (33 ml) při 50 °C. Výsledná suspenze se ochladí na teplotu místnosti a filtruje se, přičemž se získá sloučenina z názvu (8 g).

Hmotnostní spektroskopie M+H = 411/413 (rozptyl elektronů).

20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm: 3,06 (dd), 3,17 (t), 3,25 (dd), 3,52 (t), 5,07 (d), 6,10 (široký pík), 6,36 (široký pík), 6,70 (dd), 6,89 (d), 6,92 (s), 7,23 (dd), 7,38 (m široký), 7,47 (s), 7,57 (dd), 7,86 (d), 7,92 (d), 8,14 (s), 9,03 (široký pík), 9,41 (1 široký pík), 13,04 (široký pík).

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob výroby aryethanolaminového derivátu obecného vzorce IA



(IA),

ve kterém

35 R¹ je arylová skupina, kde „aryl“ znamená fenyl nebo naftyl, pyridylová, thiazolylová, fenoxymethylová nebo pyrimidinylová skupina, popřípadě substituovaná jedním nebo více substituenty vybranými ze souboru tvořeného halogenem, hydroxyskupinou, C₁₋₆alkoxyskupinou, C₁₋₆alkylovou skupinou, hydroxymethylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, skupinou -NR⁶R⁶ a -NHSO₂R⁶, kde každý R⁶ je nezávisle vodík nebo C₁₋₄alkyl;

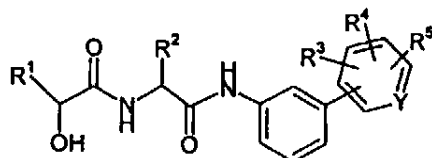
40 R² je vodík nebo C₁₋₆alkyl;

R³ je CO₂R⁷, kde R⁷ je vodík nebo C₁₋₆alkyl;

45 R⁴ a R⁵ jsou nezávisle vodík, C₁₋₆alkyl, -CO₂C₁₋₆alkyl; a

Y je N nebo CH;

50 nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, vyznačující se tím, že se nechá redukovat sloučenina obecného vzorce II



(II),

ve kterém

5 R^1 , R^2 , R^4 , R^5 a Y mají význam uvedený pod obecným vzorcem IA a

R^3 je CO_2R^7 , kde R^7 je C_{1-6} alkyl;

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl,

10

v přítomnosti činidla pro redukci karbonylových skupin v amidu, jako je komplex boran–ether, boran–sulfid, boran–amid, a také za podmínek, při kterých se tvoří boran in situ, jako je tetrahydroboritan sodný a jod nebo kyselina sírová,

15

a popřípadě se podrobí hydrolyze za vzniku sloučeniny obecného vzorce IA, ve kterém R^7 ve skupině R^3 v obecném vzorci IA je H.

20

2. Způsob podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že R^1 představuje fenoxymethyl nebo fenyl popřípadě substituované jedním, dvěma nebo třemi substituenty vybranými ze souboru tvořeného halogenem, hydroxyskupinou, C_{1-6} alkoxyskupinou, C_{1-6} alkylovou skupinou, hydroxymethylem a trifluormethylem.

25

3. Způsob podle nároku 2, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že R^1 představuje fenoxymethyl nebo fenyl, které jsou substituovány atomem chloru, fluoru nebo bromu nebo methylovou nebo trifluormethylovou skupinou.

30

4. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že R^2 je vodík nebo methyl.

35

5. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že nejméně jeden z R^4 a R^5 je vodík.

6. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že uvedená sloučenina obecného vzorce IA je vybrána ze souboru, který se skládá z

(R)-5-[3-[[2-[[2-(3-chlorfenyl)-2-hydroxyethyl]amino]ethyl]amino]fenyl]-3-pyridinkarboxylové kyseliny,

40

3'-[[2R-[[2-(3-chlorfenyl)-2R-hydroxyethyl]amino]propyl]amino]-(1,1'-bifenyl)-2,4-dikarboxylové kyseliny,

(R)-3'-[[2-[[2-(2-hydroxy-3-fenoxypopyl)amino]ethyl]amino]-(1,1'-bifenyl)-3-karboxylové kyseliny,

45

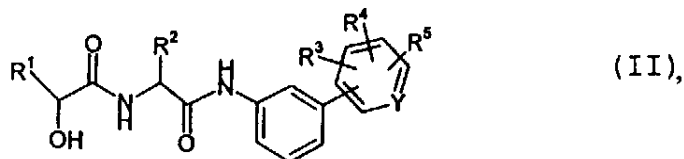
(R)-3'-[[2-[[2-(3-chlorfenyl)-2-hydroxyethyl]amino]ethyl]amino]-(1,1'-bifenyl)-2-methyl-5-karboxylové kyseliny a

(R)-3'-[[2-[[2-(3-chlorfenyl)-2-hydroxyethyl]amino]ethyl]amino]-(1,1'-bifenyl)-3-karboxylové kyseliny,

50

a jejich farmaceuticky přijatelných solí.

7. Sloučenina obecného vzorce II



5

ve kterém

R^1 je arylová skupina, kde „aryl“ znamená fenyl nebo naftyl, pyridylová, thiazolylová, fenoxymethylová nebo pyrimidinylová skupina, popřípadě substituované jedním nebo více substituenty vybranými ze souboru tvořeného halogenem, hydroxyskupinou, C_{1-6} alkoxyskupinou, C_{1-6} alkylovou skupinou, hydroxymethylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, skupinou $-NR^6R^6$ a $-NHSO_2R^6$, kde každý R^6 je nezávisle vodík nebo C_{1-6} alkyl;

10

R^2 je vodík nebo C_{1-6} alkyl;

15

R^3 je CO_2C_{1-6} alkyl;

R^4 a R^5 jsou nezávisle vodík, C_{1-6} alkyl nebo $-CO_2C_{1-6}$ alkyl; a

20

Y je N nebo CH,

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

25

8. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že sloučenina obecného vzorce II se vyrobí reakcí sloučeniny obecného vzorce III

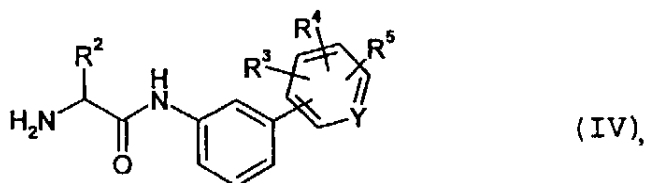


ve kterém

30

R^1 má význam uvedený v nároku 1,

se sloučeninou obecného vzorce IV



35

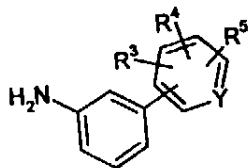
ve kterém

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a Y mají význam uvedený v nároku 1,

40

za použití kondenzačních činidel, jako diimidů, zahrnujících diisopropylkarbodiimid, dicyklohexylkarbodiimid nebo karbonyldiimidazol, hydroxytriazolů a jejich ekvivalentů nebo chloroformiátů.

9. Způsob podle nároku 8, vyznačující se tím, že dále zahrnuje výrobu sloučeniny obecného vzorce IV ze sloučeniny obecného vzorce V



(V),

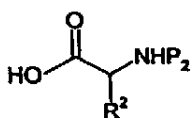
5

ve kterém

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a Y mají význam uvedený v nároku 1,

10

a sloučeniny obecného vzorce VIII



(VIII),

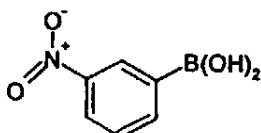
15

ve kterém

R^2 má význam uvedený v nároku 1 a

20

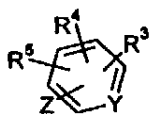
P_2 je obvyklá chránící skupina pro dusík, jako je butoxykarbonyl, za použití standardních kondenzačních postupů, jako jsou diimidová kondenzační činidla včetně diisopropylkarbodiimidu, dicyklohexylkarbodiimidu nebo karbonyldiimidazolu, s glycinovou sloučeninou, jako je N-Boc-glycin, kde sloučenina obecného vzorce V je dále vyrobena za použití reakce v jedné nádobě, při které se sloučenina vzorce VI



(VI)

25

nechává reagovat se sloučeninou obecného vzorce VII



(VII),

30

ve kterém

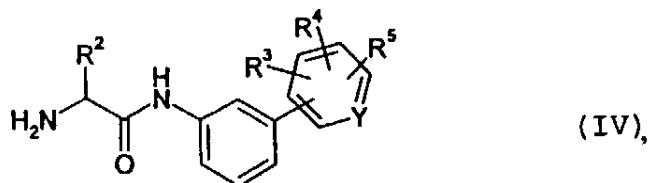
R^3 , R^4 , R^5 a Y mají význam uvedený v nároku 1 a

35

Z je halogen nebo trifluormethansulfonát,

za přítomnosti katalyzátoru palladium na uhlí a potom se redukuje ve vodíkové atmosféře.

10. Sloučenina obecného vzorce IV



5

ve kterém

 R^2 je vodík nebo C_{1-6} alkyl;10 R^3 je $-CO_2C_{1-6}$ alkyl; R^4 a R^5 jsou nezávisle vodík, C_{1-6} alkyl, $-CO_2C_{1-6}$ alkyl; a

Y je N nebo CH,

15

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

20

11. Sloučenina definovaná v nároku 1, obecného vzorce IA, kterou je hydrochlorid 3'-[(2-
 {[(2R)-2-(3-chlorfenyl)-2-hydroxyethyl]amino}ethyl)amino]-(1,1'-bifenyl)-3-karboxylové
 kyseliny.

25

 Konec dokumentu
