

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2003 - 1369

(13) Druh dokumentu: **A3**

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **12.10.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **17.10.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/240902**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.08.2003**
(Věstník č. 8/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/US01/42741**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO02/032884**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 261/14

C 07 D 413/12

C 07 D 417/12

A 61 K 31/42

A 61 K 31/69

A 61 K 31/425

A 61 P 9/12

(71) Přihlašovatel:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, Princeton,
NJ, US;

(72) Původce:

Polniaszek Richard P., Dayton, NJ, US;
Wang Xuebao, East Brunswick, NJ, US;
Thottathil John K., Ivanhoe, IL, US;
Denzel Theodor, Regensburg, DE;

(74) Zástupce:

Kalenský Petr JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Způsob přípravy derivátu
bifenylisoxazolsulfonamidu**

(57) Anotace:

Způsob přípravy derivátu bifenylisoxazolsulfonamidu a jeho meziproductů. Nové meziproducty připravené tímto způsobem. Deriváty bifenylisoxazolsulfonamidu jsou endotelovými antagonisty vhodnými například pro ošetřování hypertenze.

18.05.03

PV 2003-1369

Způsob přípravy derivátu bifenylišoxazolsulfonamidu

Tato přihláška vynálezu uplatňuje prioritu podle ustanovení Title 35 §119(e) z americké přihlášky vynálezu číslo US 60/240,902 podané 17. října 2000 v její plné šíři.

Oblast techniky

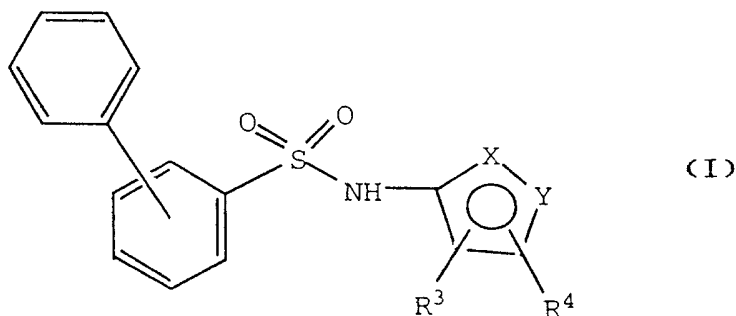
Vynález se týká způsobu přípravy derivátu bifenylišoxazolsulfonamidu a meziproduktů pro tuto přípravu. Vynález se také týká nových meziproduktů připravených způsobem podle vynálezu. Bifenylišoxazolsulfonamidy jsou endothelové antagonisty užitečné například pro ošetřování vysokého krevního tlaku.

Dosavadní stav techniky

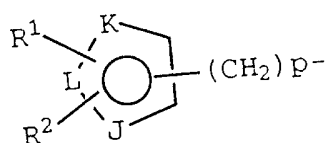
Americké patentové spisy číslo US 5 612359, US 5 827869, US 5 846990, US 5 856507, US 6 043265 a americká přihláška vynálezu číslo US 09/528,819 (podaná 20. 3. 2000) (zástupcová značka Docket No. HA708) autorů Singh a kol. "Způsoby přípravy bifenylišoxazolsulfonamidů" popisuje endothelové antagonisty, výchozí látky pro jejich přípravu a způsoby jejich přípravy.

Podstata vynálezu

Vynález se týká způsob přípravy derivátů bifenylišulfonamidu obecného vzorce I

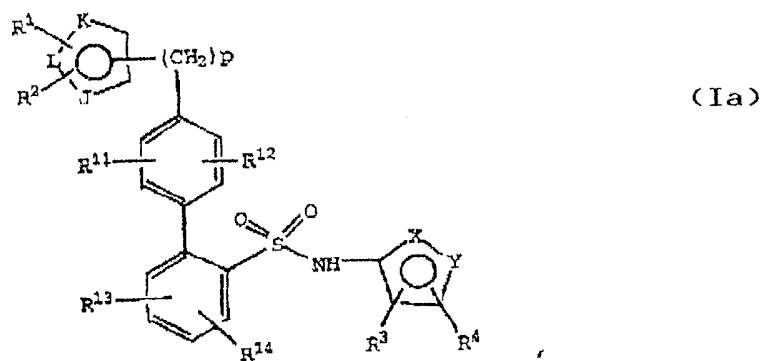


příčemž fenylové kruhy bifenylové skupiny jsou navzájem nezávisle nesubstituovány nebo substituovány jednou nebo několika skupinami, jejich enantiomerů a diastereomerů a jejich solí, zvláště farmaceuticky přijatelných solí. Jakožto výhodné substituenty bifenylové skupiny se uvádějí níže charakterizované skupiny R^{11} až R^{14} a zvláště pro případ, kdy je bifenylovou skupinou skupina 2-bifenylová skupina



v poloze 4'.

Výhodný způsob podle vynálezu umožňuje přípravu sloučenin obecného vzorce Ia



jejich enantiomerů, diastereomerů a solí, s výhodou farmaceuticky přijatelné solí.

Ve všech obecných vzorcích znamenají jednotlivé symboly:

jeden ze symbolů X a Y atom dusíku a druhý atom kyslíku,

R^1 , R^2 , R^3 a R^4 které jsou přímo vázané na atom uhlíku kruhu, na sobě nezávisle

(a) atom vodíku,

(b) skupinu alkylovou, alkenylovou, alkinylovou, alko-

16.05.03

xyskupinu, skupinu cykloalkylovou, cykloalkylalkylovou, cykloalkenylalkylovou, cykloalkenylalkylovou, arylovou, aryloxyskupinu, skupinu aralkylovou nebo aralkoxyskupinu, přičemž každá z těchto skupin je popřípadě substituovaná skupinou Z^1 , Z^2 a Z^3 ,

- (c) atom halogenu,
- (d) skupinu hydroxylovou,
- (e) kyanoskupinu,
- (f) nitroskupinu,
- (d) skupinu $-C(O)H$ nebo $-C(O)R^5$,
- (h) skupinu $-CO_2H$ nebo $-CO_2R^5$
- (i) skupinu $-Z^4-NR^6R^7$,
- (j) skupinu $-Z^4-N(R^{10})-Z^5-NR^8R^9$ nebo
- (k) R^3 a R^4 spolu dohromady také skupinu alkylenovou nebo alkenylenovou, přičemž kterákoliv tato skupina je popřípadě substituovaná skupinou Z^1 , Z^2 a Z^3 , vytvářející čtyřčlenný až osmičlenný nasycený, nenasycený nebo aromatický cyklus spolu s atomem uhlíku, na který jsou vázány,

R^5 skupinu alkylovou, alkenylovou, alkinylovou, cykloalkylovou, cykloalkylalkylovou, cykloalkenylalkylovou, cykloalkenylalkylovou, arylovou nebo aralkylovou, přičemž každá z těchto skupin je popřípadě substituovaná skupinou Z^1 , Z^2 a Z^3 ,

R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , a R^{10} na sobě nezávisle

- (a) atom vodíku nebo
- (b) skupinu alkylovou, cykloalkylovou, cykloalkylalkylovou, cykloalkenylalkylovou arylovou, aralkylovou, přičemž každá z těchto skupin je popřípadě substituovaná skupinou Z^1 , Z^2 a Z^3 ,

R^6 a R^7 spolu dohromady také skupinu alkylenovou nebo alkenylenovou, přičemž kterákoliv tato skupina je popřípadě

16.05.03

substituovaná skupinou Z^1 , Z^2 a Z^3 , vytvářející tříčlenný až osmičlenný nasycený nebo nenasycený cyklus spolu s atomem dusíku, na který jsou vázány,

nebo vždy dva ze symbolů R^8 , R^9 a R^{10} spolu dohromady také skupinu alkylenovou nebo alkenylenovou, přičemž kterákoliv tato skupina je popřípadě substituovaná skupinou Z^1 , Z^2 a Z^3 , vytvářející tříčlenný až osmičlenný nasycený, nebo nenasycený cyklus spolu s atomy, na které jsou vázány,

R^{11} , R^{12} , R^{13} , a R^{14} na sobě nezávisle

- (a) atom vodíku,
- (b) skupinu alkylovou, alkenylovou, alkinylovou, alkoxykupinu, skupinu cykloalkylovou, cykloalkylalkylovou, cykloalkenylovou, cykloalkenylalkylovou a-rylovou, aryloxykupinu, skupinu aralkylovou nebo aralkoxykupinu, přičemž každá z těchto skupin je popřípadě substituovaná skupinou Z^1 , Z^2 a Z^3 ,
- (c) skupinu heterocyklickou, substituovanou heterocyklickou skupinu nebo heterocyklooxyskupinu,
- (d) atom halogenu,
- (e) skupinu hydroxylovou,
- (f) kyanoskupinu,
- (g) nitroskupinu,
- (h) skupinu $-C(O)H$ nebo $-C(O)R^5$,
- (i) skupinu $-CO_2H$ nebo $-CO_2R^5$
- (j) skupinu $-SH$, $-S(O)_nR^5$, $-S(O)_m-OH$, $-S(O)_m-OR^5$, $-O-S(O)_m-OR^5$, $-O-S(O)_mOH$ nebo $-O-S(O)_m-OR^6$,
- (k) skupinu $-Z^4-NR^6R^7$ nebo
- (l) skupinu $-Z^4-N(R^{10})-Z^5-NR^8R^9$,

Z^1 , Z^2 a Z^3 na sobě nezávisle

- (a) atom vodíku,
- (b) atom halogenu,

16.05.03

- (c) skupinu hydroxylovou,
- (d) skupinu alkylovou,
- (e) skupinu alkenylovou,
- (f) skupinu arylovou,
- (g) skupinu aralkylovou,
- (h) alkoxyskupinu,
- (i) aryloxyskupinu,
- (j) aralkoxyskupinu,
- (k) skupinu heterocyklickou, substituovanou heterocyklickou skupinu nebo heterocyklooxyskupinu,
- (l) skupinu $-SH$, $-S(O)_nZ^6$, $-S(O)_m-OH$, $-S(O)_m-OZ^6$, $-O-S(O)_m-Z^6$, $-O-S(O)_mOH$ nebo $-O-S(O)_m-OZ^6$,
- (m) oxoskupinu,
- (n) nitroskupinu,
- (o) kyanoskupinu,
- (p) skupinu $-C(O)H$ nebo $-C(O)Z^6$,
- (q) skupinu $-CO_2H$ nebo $-CO_2Z^6$
- (r) skupinu $-Z^4-NZ^7Z^8$,
- (s) skupinu $-Z^4-N(Z^{11})-Z^5H$,
- (t) skupinu $-Z^4-N(Z^{11})-Z^5, Z^6$ nebo
- (u) skupinu $-Z^4-N(Z^{11})-Z^5-NZ^7Z^8$,

Z^4 a Z^5 na sobě nezávisle

- (a) jednoduchou vazbu,
- (b) skupinu $-Z^9-S(O)_n-Z^{10}$,
- (c) skupinu $-Z^9-C(O)-Z^{10}$,
- (d) skupinu $-Z^9-C(S)-Z^{10}$,
- (e) skupinu $-Z^9-O-Z^{10}$,
- (f) skupinu $-Z^9-S-Z^{10}$,
- (g) skupinu $-Z^9-O-C(O)-Z^{10}$ nebo,
- (h) skupinu $-Z^9-C(O)-O-Z^{10}$,

Z^6 skupinu alkylovou, alkylovou substituovanou jednou až třemi skupinami ze souboru zahrnujícího atom halogenu, skupinu arylovou, aryloxyskupinu a alkoxyskupinu, dále

15.05.03

znamená skupinu alkenylovou, alkinylovou, cykloalkylovou, cykloalkylovou substituovanou jednou až třemi skupinami ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, arylovou, alkenylovou a alkoxyarylovou, dále znamená skupinu cykloalkylovou, na kterou je kondenzovaná benzenová skupina, aryloxyskupinu substituovanou jedním nebo dvěma atomy halogenu, dále znamená skupinu cykloalkylalkylovou, cykloalkenylovou, cykloalkenylalkylovou, arylovou, arylovou substituovanou methylenedioxy skupinou nebo jednou až čtyřmi skupinami ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, dialkylaminoskupinu, kyanoskupinu, atom halogenu, skupinu trihalogenalkylovou, alkoxyskupinu a trihalogenalkoxyskupinu, dále znamená skupinu heterocyklickou nebo substituovanou heterocyklickou skupinu,

Z^7 a Z^8 na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu alkylovou, cykloalkylovou, cykloalkylalkylovou, cykloalkenylalkylovou, arylovou nebo aralkylovou skupinu nebo Z^7 a Z^8 spolu dohromady skupinu alkylenovou nebo alkenylenovou vytvářející tříčlenný až osmičlenný nasycený nebo nenasyčený cyklus spolu s atomem dusíku, na který jsou vázány,

Z^9 a Z^{10} na sobě nezávisle jednoduchou vazbu, skupinu alkylenovou, alkenylenovou nebo alkinylenovou

Z^{11} (a) atom vodíku nebo
(b) skupinu alkylovou, alkylovou substituovanou jedním dvěma nebo třemi atomy halogenu, skupinu cykloalkylovou, cykloalkylalkylovou, cykloalkenylalkylovou, arylovou nebo aralkylovou,

nebo vždy dvě skupiny Z^7 , Z^8 a Z^{11} spolu dohromady skupinu alkylenovou nebo alkenylenovou vytvářející tříčlenný až

15.05.03

osmičlenný nasycený nebo nenasycený cyklus spolu s atomy, na které jsou vázány,

J atom kyslíku, síra, dusíku nebo skupinu NR^{15} ,

K a L atom dusíku nebo uhlíku za podmínky, že alespoň jeden ze symbolů K a L znamená atom uhlíku,

R^{15} atom vodíku, skupinu alkylovou, hydroxyethoxymethylovou nebo methoxyethoxymethylovou,

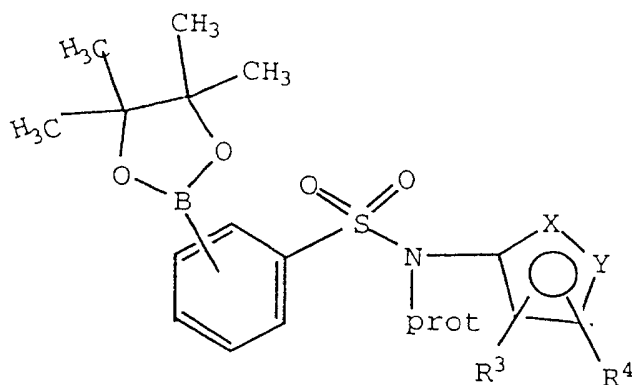
m na sobě nezávisle 1 nebo 2 a

n na sobě nezávisle 0, 1 nebo 2 a

p 0 nebo celé číslo 1 až 2.

Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I nebo její soli spočívá podle vynálezu v tom, že se

(a) uvádí se do styku pinacolester obecného vzorce II nebo jeho sůl



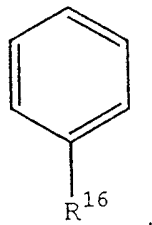
(II)

příčemž je fenylový kruh sloučeniny obecného vzorce II popřípadě dále substituován jednou nebo několika skupinami

16.05.03

R¹¹ až R¹⁴,

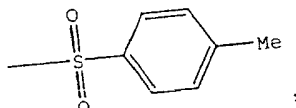
se sloučeninou obecného vzorce III nebo s její solí



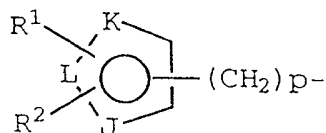
(III)

kde znamená R¹⁶ atom halogenu nebo skupinu -O-Q, kde znamená

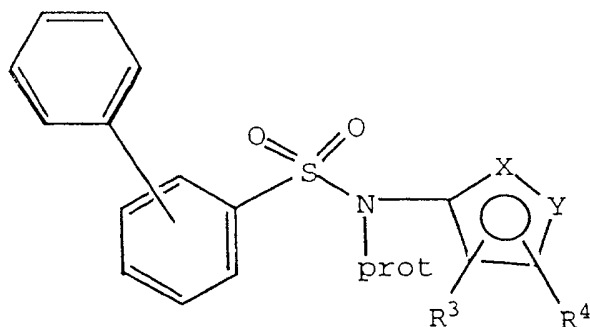
Q skupinu -SO₂CF₃, -SO₂CH₃ nebo vzorce



příčemž je fenylový kruh sloučeniny obecného vzorce III popřípadě dále substituován nepříkladem jednou nebo několika skupinami popsanými pro R¹¹ až R¹⁴ a zvláště v případě, kdy je bifenylovou skupinou 2-bifenylová skupina, skupinu



v poloze para k atomu halogenu, v přítomnosti palladia(0) jakožto katalyzátoru a popřípadě zásady za získání sloučeniny obecného vzorce IV nebo její soli



(IV)

16.05.03

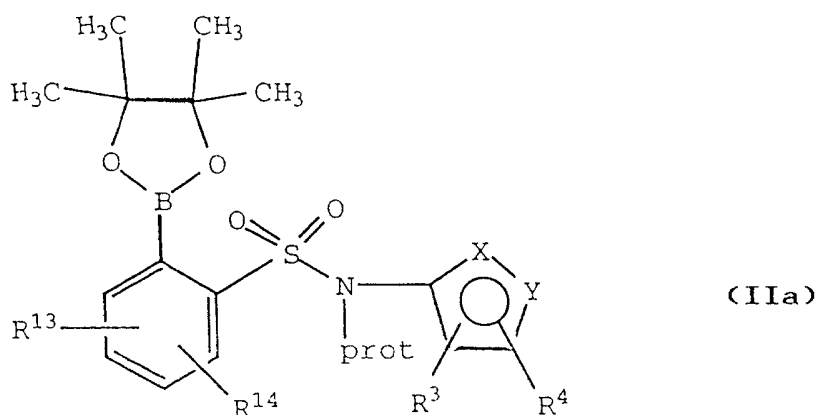
přičemž jsou fenylové kruhy bifenylové skupiny na sobě nezávisle nesubstituované nebo substituované jednou až třemi skupinami a

- (b) odstraňuje se chránicí skupina z dusíku sloučeniny obecného vzorce IV nebo její soli za získání sloučeniny obecného vzorce I nebo její soli.

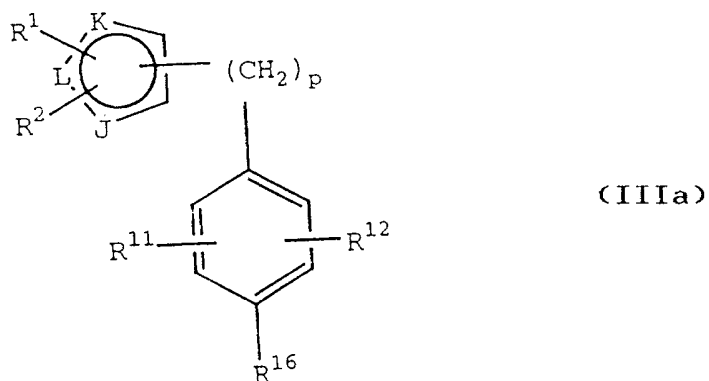
Výrazem "prot" v případě sloučeniny obecného vzorce II a v dalších případech se vždy míní alkoxymethylová skupina chránící atom dusíku a s výhodou methoxymethylová skupina ("MOM").

Podle výhodného provedení vynálezu se sloučenina obecného vzorce Ia nebo její sůl může připravovat tak, že

- (a) uvádí se do styku pinacolester obecného vzorce IIa nebo jeho sůl

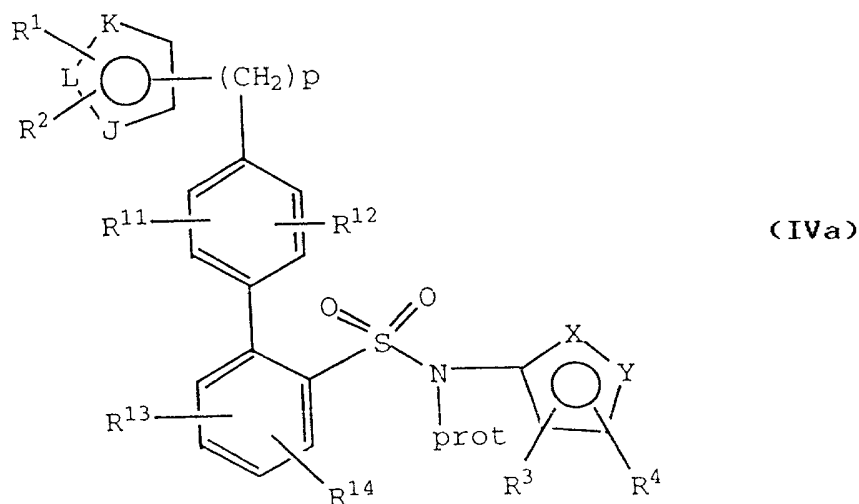


se sloučeninou obecného vzorce IIIa nebo s její solí



16.05.03

kde znamená R^{16} s výhodou atom halogenu (především atom chloru, bromu nebo jodu a nejvýhodněji atom chloru nebo jodu) v přítomnosti palladia(0) jakožto katalyzátoru a popřípadě zásady za získání na atomu dusíku chráněné sloučeniny obecného vzorce IVa nebo její soli



(b) a odstraňuje se chránicí skupina z dusíku sloučeniny obecného vzorce IVa nebo její soli za získání sloučeniny obecného vzorce Ia nebo její soli.

Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I nebo její soli je výhodný, jelikož poskytuje vysoké výtěžky s minimálním vytvářením nečistot nebo bez vytváření nečistot. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I nebo její soli je dále výhodný, jelikož je prakticky a snadno proveditelný a výhodný z hlediska nákladů a bezpečnosti.

Vynález se také týká nových meziproductů připravených způsobem podle vynálezu a nových způsobů přípravy těchto meziproductů.

Jednotlivé skupiny, kterých se zde používá, mají jako takové nebo jako podíly skupin následující význam.

16.05.03

Výrazem "alkyl" nebo "alk" se vždy míní uhlovodíková skupina s přímým nebo s rozvětveným řetězcem s 1 až 10 atomy uhlíku, s výhodou s 1 až 7 atomy uhlíku. Výrazem "nižší alkyl" se vždy míní alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku.

Výrazem "alkoxy" se vždy míní alkyl-O-skupina.

Výrazem "aryl" nebo "ar" se vždy míní skupina fenylová, naftylová nebo bifenylová.

Výrazem "alkenyl" se vždy míní uhlovodíková skupina s přímým nebo s rozvětveným řetězcem se 2 až 10 atomy uhlíku a s alespoň jednou dvojnou vazbou. Výhodnými jsou skupiny se 2 až 4 atomy uhlíku.

Výrazem "alkinyl" se vždy míní uhlovodíková skupina s přímým nebo s rozvětveným řetězcem se 2 až 10 atomy uhlíku a s alespoň jednou trojnou vazbou. Výhodnými jsou skupiny se 2 až 4 atomy uhlíku.

Výrazem "alkylen" se vždy míní přímý řetězový můstek s 1 až 5 atomy uhlíku spojený jednoduchými vazbami (například skupina $-(CH_2)_x$, kde znamená x 1 až 5), který může být substituován jednou až třemi nižšími alkylovými skupinami.

Výrazem "alkenylen" se vždy míní přímý řetězový můstek se 2 až 5 atomy uhlíku mající jednu nebo dvě dvojně vazby, spojený jednoduchými vazbami, který může být substituován jednou až třemi nižšími alkylovými skupinami. Příkladně se jako alkenylen uvádějí skupina $-CH=CH-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-CH_2-$, $-C(CH_3)_2CH=CH-$ a $-CH(C_2H_5)-CH=CH-$.

Výrazem "alkinylen" se vždy míní přímý řetězový můstek se 2 až 5 atomy uhlíku mající trojnou vazbu, spojený jednoduchými vazbami, který může být substituován jednou až třemi nižšími

16.05.03

alkylovými skupinami. Příkladně se jako alkinylen uvádějí skupina $-C\equiv C-$, $-CH_2-C\equiv C-$, $-C(CH_3)_2C\equiv C-$ a $-C\equiv C-CH(C_2H_5)CH_2-$.

Výrazem "alkanoyl" se vždy míní skupina $-C(O)alkylová$.

Výrazem "cykloalkyl" a "cykloalkenyl" se vždy míní cyklická uhlovodíková skupina se 3 až 8 atomy uhlíku.

Výrazem "hydroxyalkyl" se vždy míní alkylová skupina mající jednu nebo několik hydroxylových skupin, jako je například skupina $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2-OHCH_2OH$ a $-CH(CH_2OH)_2$.

Výrazem "halogen" a "halo" se vždy míní atom fluoru, chloru, bromu a jodu.

Výrazem "heterocyklus", "heterocyklický" a "heterocyklo" se vždy míní plně nasycená nebo nenasycená, aromatická nebo nearomatická cyklická skupina, například čtyřčlenná až sedmičlenná monocyklická, sedmičlenná nebo jedenáctičlenná bicyklická nebo desetičlenná až patnáctičlenná tricyklická skupina, která obsahuje alespoň jeden heteroatom v alespoň jeden atom uhlíku obsahujícím cyklu. Každý kruh heterocyklické skupiny obsahující heteroatomy může obsahovat jeden až tři heteroatomy ze souboru zahrnujícího atom dusíku, kyslíku a síry, přičemž atom dusíku nebo síry může být oxidován a atom dusíku může být kvarternizován. Heterocyklická skupina může být vázána na heteroatomu nebo na atomu uhlíku.

Jakožto příklady monocyklických heterocyklických skupin se uvádějí skupina pyrrolidinylová, pyrrolylová, pyrazolylová, oxetanylová, pyrazolinylová, imidazolylová, imidazolinyllová, imidazolidinylová, oxazolylová, oxazolidinylová, isoxazolinyllová, isoxazolylová, thiazolylová, thiadiazolylová, thiazolidinylová, isothiazolylová, isothiazolidinylová, furylová, tetrahydrofurylová, thienyllová, oxadiazolylová, piperidinylová,

16.05.03

piperazinylová, 2-oxopiperazinylová, 2-oxopiperidinylová, 2-oxopyrrolodinylová, 2-oxoazepinylová, azepinylová, 4-piperidinylová, pyridylová, pyrazinylová, pyrimidinylová, pyridazinylová, tetrahydropyranylová, morfolinylová, thiamorfolinylová, thiamorfolinylsulfoxidová, thiamorfolinylsulfonová, 1,3-dioxolanová a tetrahydro-1,1-dioxothiénylová skupina.

Jakožto příklady bicyklických heterocyklických skupin se uvádějí skupina indolylová, benzothiazolylová, benzoxazolylová, benzothiénylová, chinuklidinylová, chinolinylová, tetrahydroisochinolinylová, isochinolinylová, benzimidazolylová, benzopyranylová, indolizinylová, benzofurylová, chromonylová, kumarinylová, benzopyranylová, cinnolinylová, chinoxalinylová, indazolylová, pyrrolopyridylová, furopyridinylová (jako furo[2,3-c]pyridinylová, furo[3,2-b]pyridinylová nebo furo[2,3-b]pyridinylová), dihydroisoindolylová, dihydrochinazolinylová (jako 3,4-dihydro-4-oxochinazolinylová) a tetrahydrochinolinylová skupina.

Jakožto příklady tricyklických heterocyklických skupin se uvádějí skupina karbazolylová, benzindolylová, fenantrolinylová, akridinylová, fenantridinylová a xanthenylová skupina.

Výrazem "substituovaná heterocyklická skupina" se vždy míní heterocyklická skupina substituovaná jedním, dvěma nebo třemi následujícími skupinami:

- (a) skupina alkylová zvláště nižší alkylová,
- (b) skupina hydroxylová (nebo chráněná hydroxylová),
- (c) atom halogenu,
- (d) oxoskupina (to znamená =O),
- (e) aminoskupina, alkylaminoskupina nebo diaminoskupina,
- (f) alkoxyskupina,
- (g) karbocykloskupina například skupina cykloalkylová,
- (h) karboxyskupina,
- (i) heterocyklooxyskupina,

16.05.03

- (j) skupina alkoxykarbonylová například nesubstituovaná nižší alkoxykarbonylová skupina,
- (k) skupina karbamylová, alkylkarbamylová nebo dialkylkarbamylová skupina,
- (l) merkaptoskupina,
- (m) nitroskupina,
- (n) kyanoskupina,
- (o) karboalkoxyskupina,
- (p) sulfonamidoskupina, skupina sulfonamidoalkylová nebo sulfonamidodialkylová skupina,
- (q) skupina
$$\begin{array}{c} \text{R} - \text{C} - \text{N} - \\ | \\ \text{O} \quad \text{R}^6 \end{array},$$
- (r) skupina
$$\begin{array}{c} \text{R}^5 - \text{SO}_2 - \text{N} - \\ | \\ \text{R}^6 \end{array},$$
- (s) skupina arylová,
- (t) alkylkarbonyloxyskupina,
- (u) arylkarbonyloxyskupina,
- (v) arylthioskupina,
- (w) aryloxyskupina,
- (x) alkylthioskupina,
- (y) skupina formylová,
- (z) skupina arylalkylová nebo
- (a') skupina arylová substituovaná skupinou alkylovou, cykloalkylovou, alkoxyskupinou, hydroxyskupinou, aminoskupinou, alkylaminoskupinou, dialkylaminoskupinou, atomem halogenu nebo trihalogenalkylovou skupinou.

Výrazem "heterocyklooxy" se vždy míní heterocyklická skupina vázaná prostřednictvím kyslíkového můstku.

Skupiny a jejich substituenty se vždy volí tak, aby poskytovaly stabilní podíly a sloučeniny.

16.05.03

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich meziprodukty mohou vytvářet soli, které rovněž spadají do rozsahu vynálezu. Výhodné jsou farmaceuticky přijatelné soli (to je netoxické fyziologicky přijatelné soli), jakkoliv jiné soli jsou rovněž užitečné například pro izolaci nebo pro čištění sloučenin podle vynálezu.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich meziprodukty mohou vytvářet soli s alkalickými kovy, jako jsou sodík, draslík a lithium, s kovy alkalických zemin, jako jsou vápník a hořčík, s organickými zásadami, jako jsou dicyklohexylamin, terc-butylamin, benzathin, N-methyl-D-glukamid a hydrabamin a s aminokyselinami, jako jsou například arginin a lysin. Takové soli se mohou získat reakcí sloučenin obecného vzorce I s žadoucím iontem v prostředí, ve kterém se sůl vysráží nebo ve vodném prostředí s následnou lyofilizací.

Pokud skupiny jako symbolu R^1 až R^4 nebo R^{11} až R^{14} obsahují zásaditý podíl, například aminoskupinu nebo substituo- vanou aminoskupinu, mohou sloučeniny obecného vzorce I a jejich meziprodukty vytvářet soli s různými organickými a anorganickými kyselinami. Takové soli zahrnují soli vytvořené například s kyselinou chlorovodíkovou, bromovodíkovou, methan- sulfonovou, sírovou, octovou, maleinovou, benzensulfonovou, toluensulfonovou a s různými jinými sulfonovými kyselinami, s kyselinou dusičnou, fosforečnou, boritou, octovou, vinnou, jablečnou, citronovou, jantarovou, benzoovou, askorbovou a sallycylovou. Takové soli se mohou vytvářet reakcí těchto slouče- nin obecného vzorce I s ekvivalentním množstvím kyseliny v prostředí, ve kterém se sůl vysráží nebo ve vodném prostředí s následnou lyofilizací.

Kromě toho pokud skupiny jako symbolu R^1 až R^4 nebo R^{11} až R^{14} obsahují zásaditý podíl, například aminoskupinu, mohou se vytvářet podvojně ionty ("vnitřní soli").

Určité skupiny jako symbolu R^1 až R^4 nebo R^{11} až R^{14} sloučenin podle vynálezu mohou obsahovat asymetrický atom uhlíku. Sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli mohou být proto ve formě enantiomerů nebo diastereomerů nebo ve formě svých racemických směsí. Vynález zahrnuje všechny tyto formy. Kromě toho mohou sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli být jakožto enantiomery i když neobsahují asymetrické atomy uhlíku (například atropisomery). Všechny takové enantiomery vynález zahrnuje.

Sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich soli se mohou připravovat kopulací pinakolesteru obecného vzorce II nebo jeho soli se sloučeninou obecného vzorce III nebo s její solí a odstraněním chránicí skupiny z atomu dusíku sloučeniny obecného vzorce IV nebo z její soli vytvořených shora zmíněnou kopulací.

Kopulace sloučenin obecného vzorce II a obecného vzorce III nebo jejich solí se provádí v přítomnosti palladia(0) jakožto katalyzátoru, s výhodou v přítomnosti systému palladium-acetát/trifenylfosfin nebo systému jiná palladnatá sůl/trifenylfosfin, tetrakistrifenylfosfinpalladium nebo tris(dibenzylidenacetone)/dipalladium a s výhodou v přítomnosti zásady, zvláště vodného roztoku uhličitanu draselného nebo uhličitanu sodného za získání sloučeniny obecného vzorce IV s chráněným atomem dusíku nebo její soli. Výhodný je molární poměr palladnaté soli k trifenylfosfinu v rozmezí 1:1 až 1:3. Podmínky katalýzy popsal A. Suzuki a kol. (Pure & Applied Chemistry 63, str. 419 až 422, 1991), A. Martin a kol. (Acta. Chem. Scand. 47, str. 221, 1993), H. Jendralla a kol. (Liebig Ann. 1253, 1995), G.B. Smith a kol. (J. Org. Chem. 59, str. 8151, 1994).

Pokud je sloučeninou obecného vzorce III sloučenina obecného vzorce IIIa, může být žádoucí chránění heteroatomu J a K nebo L, v určitých případech, k usnadnění kopulační reakce.

16.05.03

Například jestliže J a K nebo L znamenají atom dusíku může se jedna ze skupin chránit vhodnou chránicí skupinou, jako je například skupina terc-butoxykarbonylová. Zvláště skupiny R^{11} až R^{14} se mohou volit tak, aby byly kompatibilní s reakčními podmínkami. Kromě toho zvláště skupiny R^{11} až R^{14} se mohou převádět na jiné skupiny R^{11} až R^{14} buď před kopulací nebo po ní za použití vhodných způsobů známých pracovníkům v oboru.

Kopulace se s výhodou provádí při teplotě v rozmezí přibližně 25 až přibližně 100 °C (nejvýhodněji při teplotě v rozmezí přibližně 45 až přibližně 75 °C), za tlaku 0,1 MPa a v prostředí argonu nebo dusíku. Molární poměr pinacolesteru obecného vzorce II nebo jeho soli ke sloučenině obecného vzorce III nebo její soli je s výhodou v rozmezí 1:1 až 1:1,2. Množství palladia(0) jakožto katalyzátoru a zásady se volí ke katalyzování kopulační reakce a s výhodou je v rozmezí přibližně 2,5 mol% až přibližně 10 mol% a v rozmezí přibližně 2,5 ekvivalentů až přibližně 7 ekvivalentů. S výhodou se při reakci používají rozpouštědla, která se volí ze souboru zahrnujícího vodné nebo organické kapaliny, jako jsou například aceton, ethanol, toluen, tetrahydrofuran, dimethoxyethan a voda a jejich směsi, s výhodou směs toluenu, ethanolu a vody. Množství rozpouštědla se s výhodou volí tak, aby pinacolester obecného vzorce II nebo jeho sůl byly obsaženy ve hmotnostním množství v rozmezí přibližně 4 až přibližně 9 %, vztaženo na sumu hmotnosti rozpouštědla a pinacolesteru obecného vzorce II nebo jeho soli. Například podle příkladného provedení se používá pro systém rozpouštědlo/pinacolester obecného vzorce II/zásada: 30 až 70 ml tetrahydrofuranu, 200 až 300 ml toluenu, 80 až 160 ml ethanolu, 15 až 20 g pinacolesteru obecného vzorce II a 100 až 150 ml vodného 2M roztoku uhličitanu sodného.

Zbytkový palladiový katalyzátor se s výhodou odstraňuje buď před odstraněním chránicí skupiny nebo po odstranění chránicí skupiny ze sloučeniny obecného vzorce IV nebo z její soli

15.05.03

uváděním do styku s chelatačním činidlem například s trithio-
kyanurovou kyselinou ("TMT").

Krystalizace k získání vhodné krystalické formy slouče-
niny obecného vzorce I nebo její soli, prováděnou po odstraně-
ní chránicí skupiny ze sloučeniny obecného vzorce IV nebo
z její soli se vynález rovněž týká. S výhodou se krystalizace
provádí z přesyceného isopropanolového roztoku, obsahujícího
nebo prostého korozpouštědla, jako je heptan nebo voda, zvláš-
tě pokud se naočkovává žádaná krystalická forma. Nejvýhodněji
se krystalizace provádí způsoby popsány v příkladech.

Sloučeniny obecného vzorce III a nebo jejich soli se
mohou připravovat obdobně, jako je popsáno v amerických paten-
tových spisech číslo US 5 612359, US 5 827869, US 5 846990, US
5 856507, US 6 043265 a v americké přihlášce vynálezu číslo US
09/528,819. S výhodou se oxazolové sloučeniny obecného vzorce
IIIa a jejich soli připravují novými způsoby pro přípravu pod-
le vynálezu. Sloučeniny obecného vzorce II a jejich soli se
připravují s výhodou novými způsoby pro přípravu podle vynálezu.

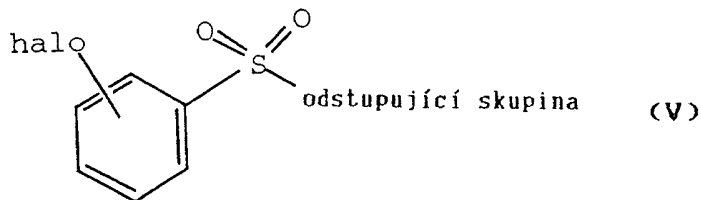
Chránicí skupiny ze sloučenin obecného vzorce I nebo
z jejich solí, připravených kopulací podle vynálezu, se mohou
odstraňovat jakýmkoliv vhodným způsobem například podobnými
způsoby jako je popsáno v amerických patentových spisech číslo
US 5 612359, US 5 827869, US 5 846990, US 5 856507, US 6043265
a v americké přihlášce vynálezu číslo US 09/528,819. S výhodou
se chránicí skupiny odstraňují zahříváním ve směsi vodné
kyseliny chlorovodíkové a ethanolu.

Příprava sloučenin obecného vzorce II

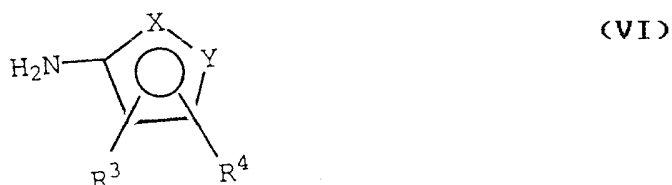
Pinacolestery obecného vzorce I a jejich soli se mohou
připravovat novými způsoby zde popsány. Pinacolestery obec-
ného vzorce I nebo jejich soli se mohou připravovat tak, že

16.05.03

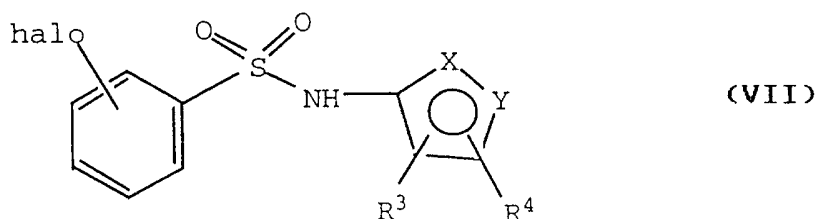
(a) se uvádí do styku sloučenina obecného vzorce V nebo její sůl



kde fenylová skupina sloučeniny obecného vzorce V je popřípadě dále substituovaná například jednou nebo několika skupinami R^{11} až R^{14} , přičemž atomem halogenu je s výhodou atom bromu, chloru nebo jodu a hlavně atom bromu, s aminem obecného vzorce VI nebo s jeho solí



v přítomnosti organické zásady, například pyridinu, s výhodou v přítomnosti katalyzátoru například DMAP a popřípadě organického rozpouštědla za získání sloučeniny obecného vzorce VII nebo její soli



kde fenylová skupina sloučeniny obecného vzorce VII je popřípadě dále substituovaná například jednou nebo několika skupinami R^{11} až R^{14} ,

(b) odstraňuje se chránicí skupina z atomu dusíku sloučeniny obecného vzorce VII nebo její soli uváděním do styku slou-

16.05.03

čeniny obecného vzorce VII se sloučeninou obecného vzorce XX

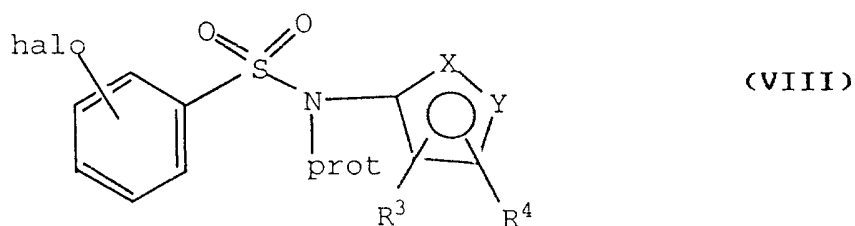


kde znamená

R^{17} alkoxykupinu s výhodou methoxykupinu nebo atom halogenu a

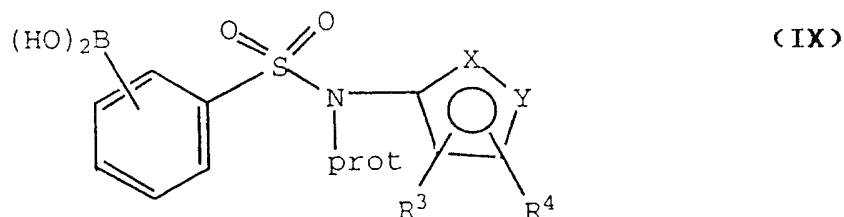
R^{18} alkoxykupinu s výhodou methoxykupinu

v přítomnosti Lewisovy nebo protické kyseliny, s výhodou v přítomnosti oxidu fosforečného, jestliže R^{17} znamená alkoxykupinu, nebo v přítomnosti zásady jestliže R^{17} znamená atom halogenu, za získání sloučeniny obecného vzorce VIII nebo její soli



kde fenylová skupina sloučeniny obecného vzorce VIII je popřípadě dále substituovaná například jednou nebo několika skupinami R^{11} až R^{14} ,

- (c) lithiuje se sloučenina obecného vzorce VIII nebo její sůl alkylolithiovou nebo arylolithiovou sloučeninou a lithiovaný produkt se uvádí do styku s trialkylborátem, získaný produkt se hydrolyzuje za získání borité kyseliny obecného vzorce IX nebo její soli



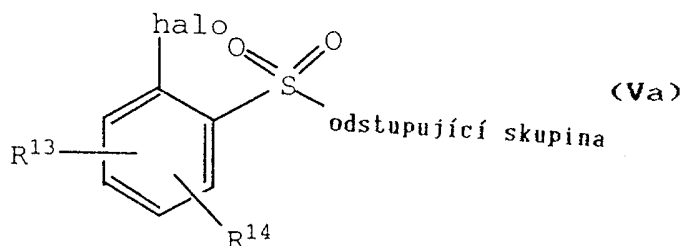
16.05.03

kde fenylová skupina sloučeniny obecného vzorce IX je popřípadě dále substituovaná například jednou nebo několika skupinami R^{11} až R^{14} a

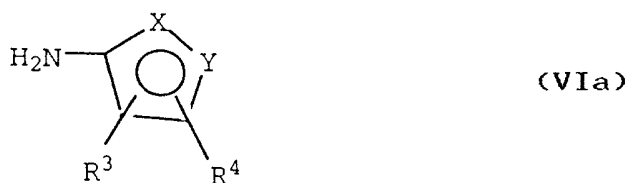
- (d) uvádí se do styku sloučenina obecného vzorce IX nebo její sůl s pinacolem, to je s 2,3-dimethyl-2,3-butandiolem, za odstraňování vody, čímž se získá sloučenina obecného vzorce II nebo její sůl.

Podle výhodného provedení se pinacolester obecného vzorce IIa nebo jeho sůl mohou připravovat tak, že

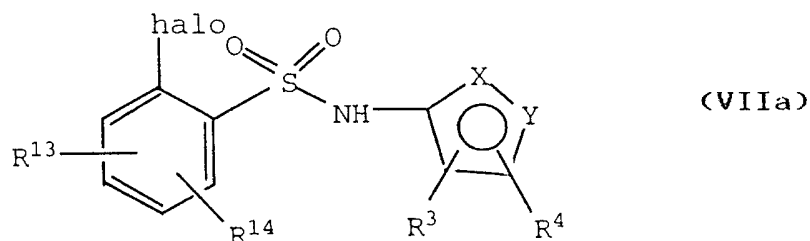
- (a) se uvádí do styku sloučenina obecného vzorce Va nebo její sůl



s aminem obecného vzorce VIa nebo s jeho solí



v přítomnosti organické zásady a popřípadě organického rozpouštědla za získání sloučeniny obecného vzorce VIIa nebo její soli

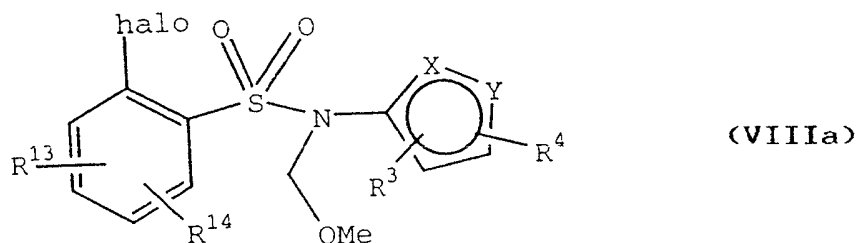


16.05.03

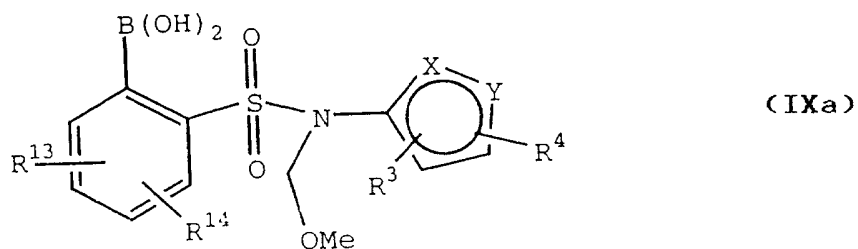
- (b) odstraňuje se chránicí skupina z atomu dusíku sloučeniny obecného vzorce VIIa nebo z její soli uváděním do styku sloučeniny obecného vzorce VIIa se sloučeninou obecného vzorce XX



kde znamená R^{17} a R^{18} vždy methoxyskupinu, v přítomnosti Lewisovy nebo protické kyseliny, s výhodou v přítomnosti oxidu fosforečného, za získání sloučeniny obecného vzorce VIIIa nebo její soli



- (c) lithiuje se sloučenina obecného vzorce VIIIa nebo její sůl alkylolithiovou nebo aryllithiovou sloučeninou a lithiovaný produkt se uvádí do styku s trialkylborátem, získaný produkt se hydrolyzuje za získání borité kyseliny obecného vzorce IXa nebo její soli

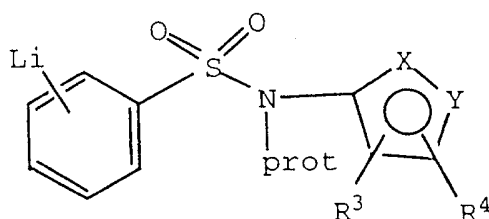


- (d) uvádí se do styku sloučenina obecného vzorce IXa nebo její sůl s pinacolem za odstraňování vody, čímž se získá sloučenina obecného vzorce IIa nebo její sůl.

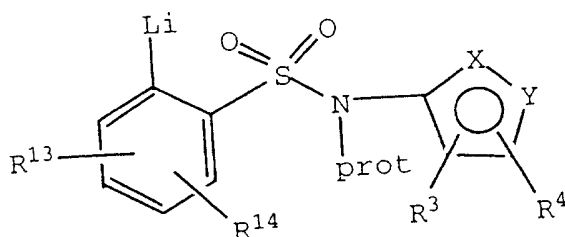
16.05.03

Výrazem "odstupující skupina" se zde vždy míní jakákoliv odstupující skupina například atom halogenu, s výhodou atom chloru. Ve stupni (a) se může použít jakákoliv organická zásada. Jakožto výhodné organické zásady se uvádějí aminy například pyridin nebo trialkylamin. Organickým rozpouštědlem popřípadě používaným ve stupni (a) je s výhodou halogenovaný alkan, například dichlormethan, 1,2-dichlorethan nebo organická zásada, například pyridin, který může působit také jako rozpouštědlo.

Jak shora uvedeno, sloučeniny obecného vzorce VIII a jejich soli se mohou připravovat uváděním do styku sloučenin obecného vzorce V nebo jejich solí s aminem obecného vzorce VI nebo s jeho solí a chráněním atomu dusíku sloučeniny obecného vzorce VII nebo její soli. Sloučenina obecného vzorce VIII nebo její soli se lithiují alkyllithiovou nebo aryllithiovou sloučeninou, s výhodou n-butyllithiem nebo fenyllithiem při teplotě s výhodou v rozmezí přibližně -40 až přibližně -105 °C, zvláště při teplotě v rozmezí přibližně -70 až přibližně -100 °C za získání sloučeniny obecného vzorce

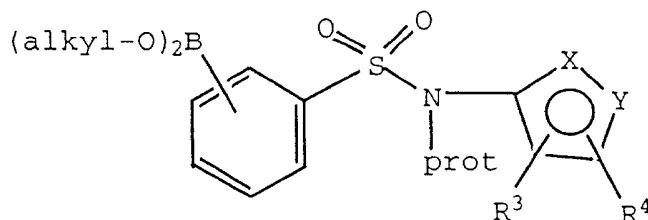


kde fenylová skupina této sloučeniny je popřípadě dále substituovaná například jednou nebo několika skupinami R^{11} až R^{14} nebo její soli, s výhodou sloučeniny obecného vzorce

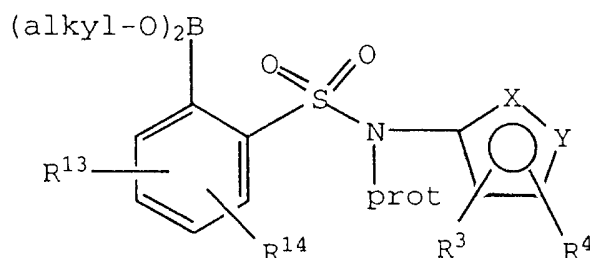


16.05.03

nebo její soli. Zpracováním lithiované sloučeniny nebo její soli trialkylborátem například triisopropylborátem nebo s výhodou trimethylborátem při teplotě s výhodou v rozmezí přibližně -40 až přibližně -105 °C, zvláště při teplotě v rozmezí přibližně -70 až přibližně -100 °C za získání boronátového esteru obecného ---



kde fenylová skupina této sloučeniny je popřípadě dále substituovaná například jednou nebo několika skupinami R^{11} až R^{14} nebo její soli, s výhodou boronátového esteru obecného vzorce



nebo jeho soli, který se hydrolyzuje vhodnou kyselinou, s výhodou vodnou kyselinou, například vodnou chlorovodíkovou kyselinou nebo vhodnou zásadou za získání kyseliny borité obecného vzorce IX nebo její soli. Hydrolýza za vytváření kyseliny borité obecného vzorce IX nebo její soli je výhodná, jelikož kyselina boritá se snadněji čistí (podíl borité kyseliny) jednoduchými fyzikálně/chemickými prostředky ve srovnání s boritým esterem, ze kterého se získá. Shora uváděné stupně se provádějí obdobnými způsoby, jako jsou způsoby popsané v literatuře a za použití jako výchozích látek sloučeniny obecného vzorce V a VI a jejich solí, připravených obdobně, jako je popsáno v amerických patentových spisech číslo US 5 612359, US 5 827869, US 5 846990, US 5 856507, US 6043265 a v americké přihlášce vyná-

16.05.03

lezu číslo US 09/528,819.

Kyselina boritá obecného vzorce IX nebo její sůl se pak mohou uvádět do styku s pinacolem za odstraňování vody za získání odpovídajícího pinacolesteru obecného vzorce II nebo jeho soli. Odstraňování vody se může provádět například přidáním vysoušecích činidel, jako je sírn hořečnatý nebo azeotropickým odváděním vody zahříváním s rozpouštědlem, například s toluenem. Tato reakce se s výhodou provádí při teplotě v rozmezí přibližně 110 až přibližně 120 °C, nejvýhodněji v rozmezí přibližně 112 až přibližně 115 °C za tlaku přibližně 0,1 MPa a v prostředí dusíku nebo argonu. Molární poměr pinacolu ke kyselině borité obecného vzorce IX nebo její soli je s výhodou v rozmezí přibližně 1:1 až přibližně 1,1:1. Používaná rozpouštědla se s výhodou volí z organických kapalin, jako je toluen. Množství používaného rozpouštědla je s výhodou takové, aby roztok obsahoval kyselinu boritou obecného vzorce IX nebo její sůl ve hmotnostním množství 4 až 10 %, vztaženo na sumu hmotnosti rozpouštědla a kyseliny borité obecného vzorce IX nebo její soli.

Kyselina boritá obecného vzorce IX nebo její sůl, s výhodou kyselina boritá obecného vzorce IXa nebo její sůl, se mohou přímo kopulovat se sloučeninou obecného vzorce III nebo s její soli pro přípravu sloučeniny obecného vzorce IV nebo její soli. Tohoto způsobu, zvláště v případě, kdy sloučeninou obecného vzorce III nebo její soli je halogenfenylová sloučenina nebo její sůl, s výhodou jodfenylová nebo bromfenylová sloučenina obecného vzorce IIIa nebo její sůl, se vynález rovněž týká. Pinacolester obecného vzorce II nebo jeho sůl místo kyseliny borité obecného vzorce IX nebo její soli může být výhodný a jelikož jsou pinacolesterové sloučeniny vysoce stabilní a vytváří se menší množství nečistot může se dosahovat vyšších výtěžků sloučeniny obecného vzorce IV nebo její soli po kopulaci s halogenfenylovou sloučeninou obecného vzorce III

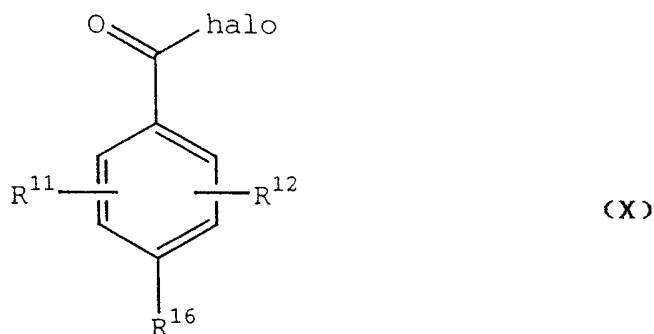
15.05.03

nebo s její solí.

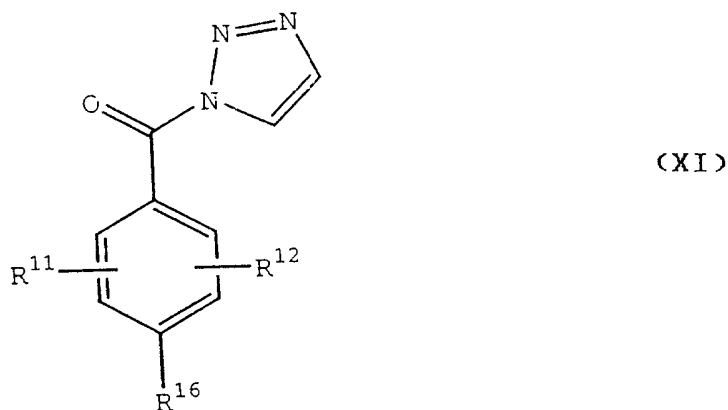
Příprava sloučenin obecného vzorce III

Sloučeniny obecného vzorce III a jejich soli se mohou připravovat obdobně, jako je popsáno v amerických patentových spisech číslo US 5 612359, US 5 827869, US 5 846990, US 5 856507, US 6043265 a v americké přihlášce vynálezu číslo US 09/528,819. Výhodné sloučeniny obecného vzorce IIIa a jejich soli mající oxazolový kruh se také mohou připravovat novými způsoby zde popsanými. Oxazol obecného vzorce IIIa(1) nebo jeho sůl se mohou připravovat tak, že

(a) se uvádí do styku halogenid fenylové kyseliny obecného vzorce X nebo jeho sůl

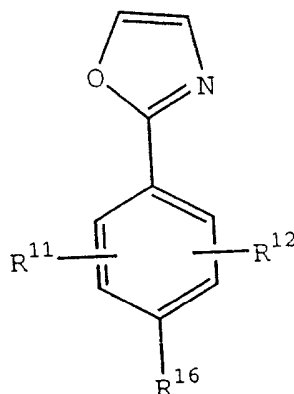


buď s triazolem v přítomnosti zásady, s výhodou hydridu sodného, nebo s N-trimethylsilylderivátem triazolu za získání triazolamidu obecného vzorce XI nebo jeho soli



15.05.00

- (b) uskuteční se dusík eliminující přeskupení například tepelně, fotochemicky nebo jinými katalytickými způsoby, známými v oboru, triazolamidu obecného vzorce XI nebo jeho soli za získání oxazolu obecného vzorce IIIa(1) nebo jejich soli



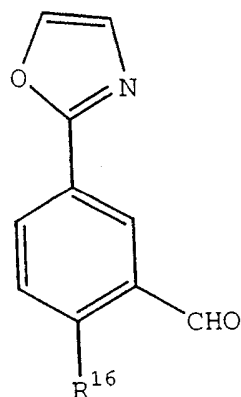
(IIIa(1))

Výchozí halogenid fenylové kyseliny nebo jeho sůl jsou obchodně dostupné nebo se mohou snadno připravit pracovníky v oboru. Halogenidovou skupinou podílu halogenidu kyseliny je s výhodou atom chloru; skupinou R^{16} je s výhodou atom bromu, chloru nebo jodu, nejvýhodněji atom jodu nebo bromu. Triazol a jeho N-trimethylsilylové deriváty jsou rovněž obchodně dostupné nebo se mohou snadno připravit pracovníky v oboru.

Používanou zásadou ve stupni (a) může být jakákoliv zásada a s výhodou je to hydrid sodný. Kopulace halogenidu kyseliny obecného vzorce X nebo jejich soli s 1,2,3-triazolem a následná eliminace dusíku/přeskupení se provádějí v rozpouštědle, jako je sulfolan, v přítomnosti uhličitanu draselného při teplotě v rozmezí 80 až 110 °C nebo reakcí soli 1,2,3-triazolu se zásadou, jako je hydrid sodný v rozpouštědle, jako je sulfolan, a reakcí soli s chloridem kyseliny obecného vzorce X při teplotě v rozmezí 80 až 110 °C. Kopulace halogenidu kyseliny obecného vzorce X nebo jeho soli s N-trimethylsilyl-1,2,3-triazolem a následná eliminace dusíku/přeskupení se mohou provádět v rozpouštědle, jako jsou toluen, xyleny a sulfolan, při teplotě v rozmezí 80 až 150 °C.

16.05.03

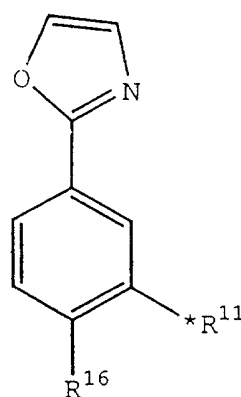
Výhodné sloučeniny obecného vzorce I se mohou připravovat ze sloučenin obecného vzorce IIIa(2)



(IIIa(2))

což je možné novým způsobem zde popsáním. Sloučenina obecného vzorce IIIa(2) se může připravovat tak, že

(a) hydrolyzuje se sloučenina obecného vzorce IIb nebo její sůl



(IIb)

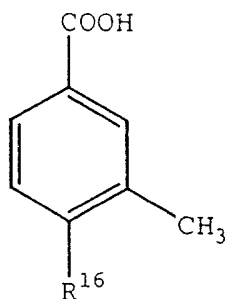
kde znamená $*R^{11}$ skupinu dihalogenmethylovou, s výhodou dibrommethylovou skupinu,

v přítomnosti nukleofilní zásady například sekundárního aminu jako morfolinu, za získání sloučeniny obecného vzorce IIIa(2).

Sloučeniny obecného vzorce IIb se mohou připravovat tak, že

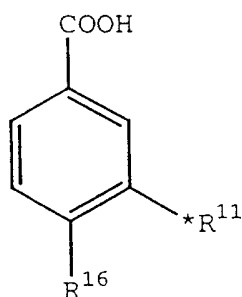
16.05.03

(a) uvádí se do styku sloučenina obecného vzorce XXI



(XXI)

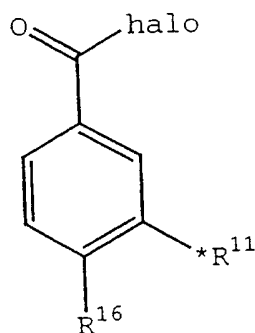
se vhodným halogenačním činidlem například s N-bromsukcinnidem nebo s 1,3-dibrom-5,5-dimethylhydantoinem za získání sloučeniny obecného vzorce XXII



(XXII)

kde znamená $\times R^{11}$ skupinu dihalogenmethylovou, s výhodou dibrommethylovou skupinu,

(b) převádí se sloučenina obecného vzorce XXII na halogenid arylkyseliny obecného vzorce Xa



(Xa)

například reakcí sloučeniny obecného vzorce XXII s reakč-

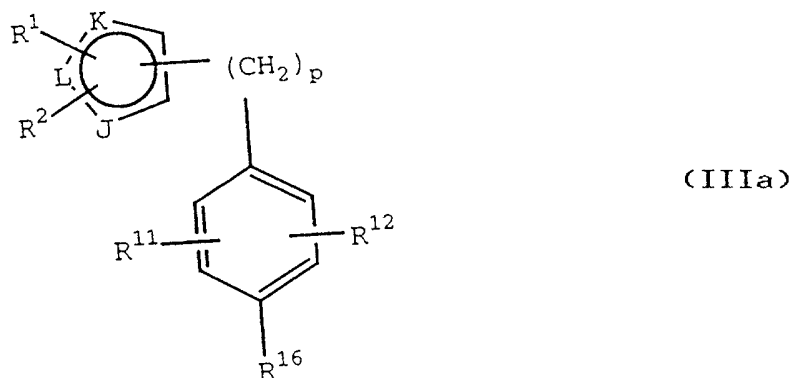
ním činidlem ze souboru zahrnujícího například oxalylchlorid, thionylchlorid, chlorid fosforitý, chlorid fosforečný nebo bromid fosforitý; a

- (c) převádí se sloučenina obecného vzorce Xa na sloučeninu obecného vzorce IIIb například reakcí s triazolem nebo s jeho N-trimethylsilylovým derivátem shora popsáním způsobem nebo jinými způsoby, například obdobně jako je popsáno v amerických patentových spisech číslo US 5 612359, US 5 827869, US 5 846990, US 5 856507, US 6043265 a v americké přihlášce vynálezu číslo US 09/528,819.

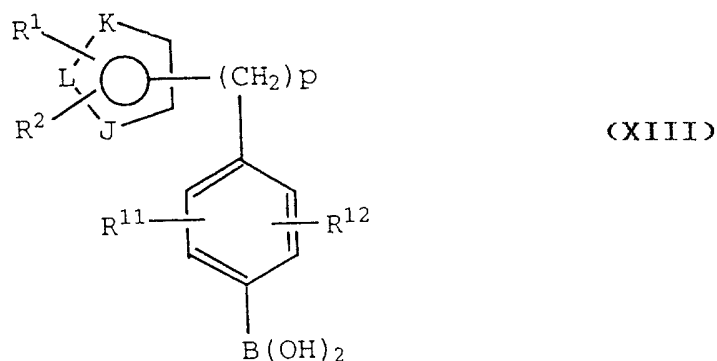
Sloučenina obecného vzorce XXI se může nechávat reagovat s bromačným činidlem, jako je N-bromsukcinimid při teplotě v rozmezí 100 až 120 °C v rozpouštědlech, jako je trifluorotoluen nebo dichlorbenzen, v přítomnosti radikálových iniciátorů, jako je 2,2'-azo-bis-isobutyronitril, za získání sloučeniny obecného vzorce XXII. Konverze sloučeniny obecného vzorce XXII na chlorid obecného vzorce Xa se může provádět za použití oxalylchloridu v toluenu nebo v dichlormethanu v přítomnosti malého množství N,N-dimethylformamidu. Kopulace halogenidu kyseliny obecného vzorce Xa s 1,2,3-triazolem a následná eliminace dusíku/přeskupení se provádějí v rozpouštědle, jako je sulfolan, v přítomnosti uhličitanu draselného při teplotě v rozmezí 80 až 110 °C nebo reakcí soli 1,2,3-triazolu se zásadou, jako je hydrid sodný, v sulfolanu a reakcí soli s chloridem kyseliny obecného vzorce Xa při teplotě v rozmezí 80 až 110 °C. Sloučeniny obecného vzorce IIIa a jejich soli se také mohou používat pro další způsob ("reverzní kopulace"), kterého se vynález rovněž týká, pro přípravu sloučenin obecného vzorce Ia nebo jejich solí, při kterém

- (a) se lithiuje sloučenina obecného vzorce IIIa nebo její sůl

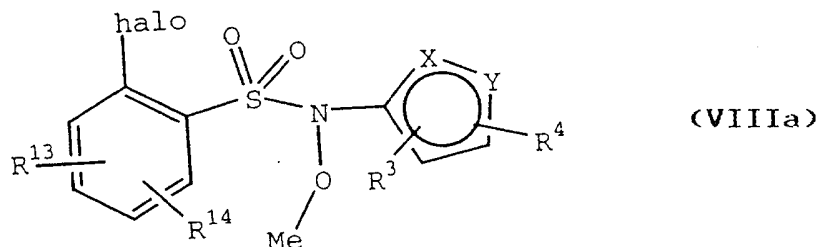
18.05.03



s výhodou sloučenina obecného vzorce IIIa(1) nebo její soli alkylolithiovou nebo aryllithiovou sloučeninou v přítomnosti trialkylborátu a získaný produkt se hydrolyzuje za získání borité kyseliny obecného vzorce XIII nebo její soli

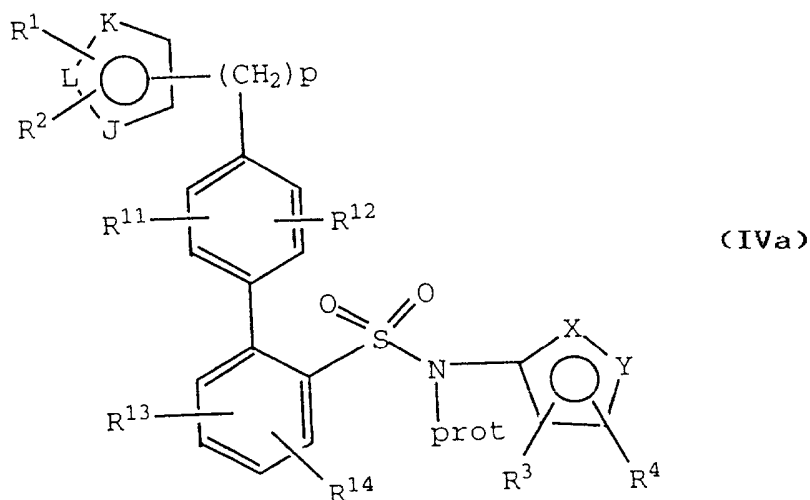


(b) uvádí se do styku kyselina boritá obecného vzorce XIII nebo její sůl se sloučeninou obecného vzorce VIIa nebo s její solí



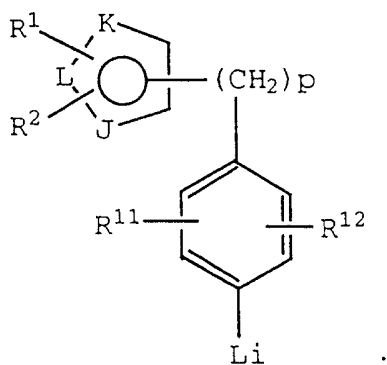
příčemž atomem halogenu je s výhodou atom bromu, jodu nebo chloru, nejvýhodněji atom bromu, v přítomnosti palladia(0)

jakožto katalyzátoru a s výhodou v přítomnosti zásady za získání sloučeniny obecného vzorce IVa s chráněným atomem dusíku nebo její soli



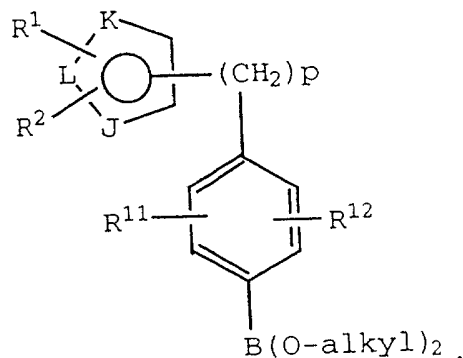
(c) odstraňuje se chránicí skupina z atomu dusíku sloučeniny obecného vzorce IVa nebo z její soli za získání sloučeniny obecného vzorce Ia nebo její soli.

Lithiování se provádí v přítomnosti trialkylborátu, následuje hydrolýza za zde popsaných podmínek pro přípravě boritých kyselin obecného vzorce IX nebo jejich solí. Kopulace produktu v přítomnosti palladia(0) jakožto katalyzátoru a s výhodou v přítomnosti zásady a odstraňování chránicí skupiny z atomu dusíku se mohou provádět za zde popsaných podmínek pro kopulaci sloučenin obecného vzorce II a obecného vzorce III nebo jejich solí a pro odstraňování chránicí skupiny. Lithiováním se získají sloučeniny obecného vzorce



16.05.03

nebo jejich soli. Jejich uváděním do styku s trialkylborátem poskytuje následující borité estery



Výhodné sloučeniny

Je výhodné, aby ve sloučenině, používané při přípravě způsobem podle vynálezu nebo připravené způsobem podle vynálezu, měl alespoň jeden substituent a zvláště všechny substituenty následující výhodný význam:

X znamená atom kyslíku a Y atom dusíku;

cyklus, nesoucí skupinu K, L a J je 2-oxazolová skupina;

p znamená nulu;

R^1 a R^2 znamená na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu alkylovou, alkoxy skupinu, skupinu arylovou, hydroxyalkylovou, skupinu vzorce $-CO_2R^5$ nebo $-Z^4-NR^6R^7$, nejvýhodněji však nižší alkylovou skupinu nebo atom vodíku;

R^3 a R^4 znamená na sobě nezávisle nejvýhodněji skupinu nižší alkylovou, zvláště metylovou;

R^{11} , R^{12} , R^{13} a R^{14} znamená na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu hydroxylovou, aminoskupinu, skupinu heterocyklickou, alkenylovou, alkoxy skupinu, skupinu karboxamidovou nebo substituovanou nižší alkylovou, nejvýhodněji znamená R^{12} až R^{14} atom vodíku a R^{11} atom vodíku, skupinu hydroxylovou, aminoskupinu, skupinu heterocyklickou, alkenylovou, alkoxy skupinu, skupinu karboxamidovou nebo substituovanou nižší alkylovou,

16.05.03

například skupinu vzorce $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$.

Obzvláště významnými sloučeninami obecného vzorce I jsou N-(3,4-dimethyl-5-isoxazolyl)-4'-(2-oxazolyl)-[1,1'-bifenyl] -2-sulfonamid a jeho soli a N-[[2'-[(4,5-dimethyl-3-isoxazolyl)aminosulfonyl]-4-(2-oxazolyl)-[1,1'-bifenyl]-2-yl]methyl]-N,3,3-trimethylbutanamid a jeho soli.

Použitelnost sloučenin obecného vzorce I a jejich solí jakožto endothelových antagonistů

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli jsou antagonisty ET-1, ET-2 a/nebo ET-3 a jsou užitečné pro ošetřování stavů spojených se zvýšenými hladinami ET (například dialýza, truma, chirurgie) a všechny poruchy závislé na endotelu. Jsou užitečné jako antihypertenzivní činidla. Podáváním prostředku obsahujícího jednu nebo kombinaci sloučenin podle vynálezu se snižuje krevní tlak hypertenzivních savců například lidí. Jsou také užitečné pro ošetřování hypertenze navozené těhotenstvím a komatem (preeklampsie a eklampsie) akutní portálové hypertenze a sekundární hypertenze k ošetřování s erythropoietinem.

Sloučeniny podle vynálezu jsou také užitečné pro ošetřování poruch souvisejících s ledvinovou, glomerulární a mesangiózní buněčnou funkcí včetně například akutního a chronického selhávání ledvin, glomerulárních potíží ledvinového sekundárního poškození ve starém věku nebo souvisejícího s dialýzou, nefrosklerózy, zvláště hypertenzivní nefrosklerózy, nefrotoxicity, zvláště nefrotoxicity související se zobrazováním a s kontrastními činidly a se cyclosporinem, ledvinové ischemie, primárního vesikouterálního refluxu a glomerulosklerózy. Sloučeniny podle vynálezu jsou také užitečné pro ošetřování poruch souvisejících s parakrinní a endokrinní funkcí.

Sloučeniny podle vynálezu jsou také užitečné pro ošetřo-

vání endotoxemického a endotoxického šoku jakož také hemoragického šoku.

Sloučeniny podle vynálezu jsou také užitečné pro ošetřování hypoxických a ischemických nemocí a jako antiischemická činidla pro ošetřování například srdeční, ledvinové a mozkové ischemie a reperfúze, ke které dochází po kardiopulmonární bypasové chirurgii a pro ošetřování koronárního a mozkového vasospasmu.

Kromě toho mohou být sloučeniny podle vynálezu užitečné jako činidla antiarytmická, antianginální, antifibrilační, antiastmatická, antiaterosklerotická a antiareteriosklerotická činidla, jako přísady do kardioplegických roztoků pro kardiopulmonární bypas jako činidla pro trombolytickou terapii a jako protiprůjmová činidla.

Sloučeniny podle vynálezu jsou také užitečné pro ošetřování infarktu myokardu; pro ošetřování periferních vaskulárních nemocí například Raynaudovy nemoci a Takayashuovy nemoci; pro ošetřování srdeční hypertrofie například hypertropické kardiomyopatie; pro ošetřování primární pulmonární hypertenze například plexogenní, embolické dospělých jedinců a novorozenců a pro ošetřování sekundární pulmonární hypertenze při selhání srdce, při radiaci a při chemoterapeutickém ošetření; pro ošetřování vaskulárních poruch centrálního nervového systému například mrtvice, migrény a subarachnoidní hemorragie; pro ošetřování poruch chování centrálního nervového systému; pro ošetřování gastrointestinálních nemocí, například vředovité kolitidy, Crohnovy nemoci, poškození sliznice žaludku, vředu a biochemického střevního onemocnění; pro ošetřování žlučníku nebo nemocí založených na žlučovodu, například cholangitidy; pro ošetřování pankreatitidy; pro regulaci buněčného růstu; pro ošetřování začátku benigní hypertrofie prostaty; pro ošetřování restenózy po angioplastice nebo po jakém zákroku včetně

16.05.03

transplantace; pro ošetřování kongestivního selhání srdce včetně inhibice fibrózy; pro inhibici levé ventrikulární dilatace, remodelování a dysfunkce; a pro ošetřování hepatotoxicity a náhlé smrti. Sloučeniny podle vynálezu mohou být také užitečné pro ošetřování nemoci projevující se srpkovitými erytrocyty včetně iniciace a/nebo vývoje bolestivých krizí souvisejících s touto nemocí; pro ošetřování škodlivých následků ET-produkujících nádorů, jako jsou hypertenze způsobená heman-giopericytomem; pro ošetřování časně a pokročilé jaterní nemoci a poškození zahrnujícího ošetřované komplikace například hepatotoxicitu, fibrózu a cirhózu; pro ošetřování spastických nemocí urinárního traktu a nebo močového měchýře; pro ošetřování hepatorenálního syndromu; pro ošetřování imunologických nemocí včetně vaskulitidy, jako jsou lupus, systémová skleróza a směsná kryoglobulinemie; a pro ošetřování fibrózy spojené s ledvinovou dysfunkcí a s hepatotoxicitou. Sloučeniny podle vynálezu mohou být také užitečné pro léčení metabolických a neurologických poruch; pro ošetřování rakoviny; pro ošetřování na inzulinu závislém a na inzulinu nezávislém diabetes mellitus; pro ošetřování neuropatie; retinopatie; mateřského respiračního úzkostného syndromu; dismenorrhey; epilepsie; hemoragického a ischemického mrtvičného záchvatu; remodelování kostí; lupénky; a chronických zánětlivých onemocnění, jako jsou revmatická artritida, osteoartritida, sarkoidóza a ekzematická dermatitida (všechny typy dermatitidy).

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli se mohou také formulovat v kombinaci s účinnými látkami, jako jsou: inhibitory endotel konvertujícího enzymu (ECE), jako je fosforamidon; tromboxanové receptorové antagonisty; otvírače draslíkových kanálků; inhibitory trombinu (například hirudin); inhibitory růstového faktoru, jako jsou modulátory PDGF aktivity; antagonisty destičky aktivujícího faktoru (PAF); antagonisty receptoru angiotensin II (AII); reninové inhibitory; inhibitory angiotenzin převádějícího enzymu (ACE), jako jsou captopril, zo-

fenopril, fosinopril, ceranapril, alacepril, enalapril, delapril, pentopril, chinapril, ramipril, lisinopril a soli takových sloučenin; neutrální endopeptidázové (NEP) inhibitory; duální NEP-ACE inhibitory; HMG CoA reduktázové inhibitory, jako jsou pravastatin a mevacor; inhibitory squalensytetázy; sekvestranty žlučové kyseliny, jako jsou questran; blokátory vápníkových kanálků; aktivátory draslíkových kanálků; β -adrenergická činidla; antiarytmická činidla; diuretika, jako jsou chlorthiazid, hydrochlorthiazid, flumethiazid, hydroflumethiazid, bendroflumethiazid, methylchlorthiazid, trichlormethiazid, polythiazid nebo benzothiazid stejně jako ethacrynová kyselina, tricrynafen, chlorthalidon, furosemid, musolimin, bumetanid, triamteren, amilorid a spironolakton a soli těchto sloučenin; a trombolytická činidla, jako jsou aktivátor tkáňového plasminogenu (tPA), rekombinant tPA, strptokináza, urokináza, prourokináza a anisoylovaný plasminogenový streptokinázový aktivátorový komplex (APSAC). Při formulování jako pevné dávky využívají takové kombinční produkty sloučenin podle vynálezu v dávkovacím oboru níže popsaném a jiné farmaceuticky účinné látky v osvědčeném dávkovacím množství. Sloučeniny podle vynálezu se mohou také formulovat s protihoubovými a iminosupresivními činidly, jako jsou amfotericin B, cyklosporiny a podobná činidla protipůsobící proti glomerulární kontrakci a sekundární nefrotoxicitě takových sloučenin. Sloučeniny podle vynálezu se mohou také používat ve spojení s hemodialýzou.

Sloučeniny podle vynálezu se mohou podávat orálně nebo pranterálně různým druhům savců, o kterých je známo, že trpí uvedenými nemocemi, například lidem, v účinném množství v rozmezí dávek přibližně 0,1 až přibližně 100 mg/kg, s výhodou přibližně 0,2 až přibližně 50 mg/kg a především přibližně 0,5 až přibližně 25 mg/kg (nebo přibližně 1 až přibližně 2500 mg/kg, s výhodou přibližně 5 až přibližně 2000 mg/kg) v jedné nebo ve dvou až čtyřech oddělených dávkách za den.

16.05.03

Účinná látka se může podávat ve formě prostředků, jako jsou tablety, kapsle, roztoky nebo suspenze obsahující přibližně 5 až přibližně 500 mg na dávkovací jednotku sloučeniny nebo směsi sloučenin obecného vzorce I nebo v topické formě pro léčení ran (hmotnostně 0,01 až 5 % sloučeniny obecného vzorce I pro ošetření jednou až pětkrát za den). Sloučeniny podle vynálezu se mohou zpracovávat o sobě známým způsobem za přísady například fyziologicky přijatelného nosiče, excipientu, pojidla, činidla konzervačního, stabilizačního a ochucovacího nebo nosiče pro topické podání jako Plastibase (minerální olej gelovaný polyethylenem) určené pro farmaceutickou praxi.

Sloučeniny podle vynálezu se také mohou podávat topicky k ošetřování periferních vaskulárních nemocí a jako takové se mohou formulovat jako krém nebo mast.

Sloučeniny obecného vzorce I se také mohou formulvat ve formě prostředků, jako jsou sterilní roztoky nebo suspenze pro parenterální podání. Zpracovává se přibližně 0,1 až 500 mg sloučeniny obecného vzorce I s fyziologicky přijatelnými pomocnými činidly, jako jsou například nosiče, excipienty, pojidla, konzervační činidla a stabilizátory na jednotkovou dávkovací formu přijatelnou pro farmaceutickou praxi. Množství účinné látky v těchto kompozicích nebo prostředcích je takové, aby se získala vhodná dávka ve shora uvedeném množství.

Vynález blíže objasňuje, nijak však neomezují, následující příklady praktického provedení. Procenta jsou míněna vždy hmotnostně, pokud není uvedeno jinak.

Příklady provedení

Příklad 1

Příprava pinacolesteru, sloučeniny II

A. N-(4,5-Dimethylisoxazol-3-yl)-2-brombenzensulfonamid

Do baňky o obsahu 500 ml se vnese 2-brombenzensulfonylchlorid (153,3 g) a dimethylaminopyridin (7,37 g, 0,1 ekv.), propláchne se argonem a ochladí se na lázni ledu a solanky. Přidá se pyridin (300 ml) a směs se míchá. Na ledové lázni se v prostředí argonu ochladí oddělená baňka obsahující 3-amino-4,5-dimethylisoxazol (73,95 g) v bezvodém pyridinu³ (300 ml). Když vnitřní teplota roztoku pyridin-brombenzensulfonylchlorid dosáhne přibližně -3°C , přikape se kanylou roztok izoxazolpyridinu v průběhu přibližně 90 minut. Kvantitativního převedení isoxazolu se dosáhne promytím 10 ml pyridinu. Po ukončení přísady se z lázně solanky odstraní led a vnitřní teplota v reakční nádobě se udržuje jednu hodinu na teplotě v rozmezí 8 až 10°C . Reakční nádoba se pak ponoří do předem ohřáté olejové lázně na teplotu 42°C a na této teplotě se udržuje 24,5 hodiny. Teplý rozok se kanylou přikape do ledově studené 6N kyseliny chlorovodíkové (8 litrů) za intenzivního míchání během přibližně 90 minut. Okamžitě dojde k vysrážení. Směs se míchá přibližně jednu hodinu na lázni led-voda a filtrací za odsávání se izoluje žlutá pevná látka na skleněné fritě střední porozity. Filtrační koláč se promyje studenou deionizovanou vodou (4x 0,5 l), při čemž se dbá, aby se při každém promývání nevířil filtrační koláč. Pevná látka se suší 24 hodin na vzduchu za odsávání, čímž se získá žlutý prášek: 185,5 g, 93,4% výtěžek, procento HPLC plochy 97,7. Pevná látka se rozpustí v ethylacetátu (3,7 l nebo 20 ml/g), přidá se aktivní uhlí (46,1 g, Darco KB, šarže 1F-074), směs se krátce udržuje na teplotě 58°C , ochladí se na teplotu místnosti, míchá se po dobu 12 hodin, zfiltruje se přes celit, celitová vrstva se promyje ethylacetátem (5x200 ml) a odpaří se k suchu.

Pevná látka se rozpustí v ethylacetátu (přibližně 500 ml) a míchá se na olejové lázni o teplotě přibližně 63 až 68°C . Přidá se teplý hexan (750 ml) (napřed rychle, pak po kapkách

jakmile začne krystalizace).

Srážení/krystalizace nastane po přidání přibližně 100 ml hexanu. Po ukončení přísady se olejová lázeň odstaví a po přibližně dvou hodinách se v míchání přestane. Směs se ochladí přes noc na teplotu místnosti (13 hodin), pak na přibližně 5 °C na dobu 32 hodin, pevné podíly se shromáždí se a promyjí se ledově studenou směsí 1:2 ethylacetát/hexan (přibližně 100 ml). Suší se 15 hodin, čímž se získá bílá pevná látka: 160,3 g, celkový výtěžek je 81 % teorie, HPLC AP⁷ 99,5, teplota tání 143 až 145 °C. Infračervené a ¹H NMR spektra jsou konsistentní s určenou strukturou. Hmotové spektrum: m/e 331 (MH⁺), elementální analýza pro C₁₁H₁₁BrN₂O₃S:

	C,	H,	N
vypočteno:	39,89	3,35	8,46
nalezeno :	30,89	3,28	8,47

B. 1-Brom-N-(methoxymethyl)-N-(4,5-dimethyl-3-isoxazolyl)benzonsulfonamid

Do suché, baňky o obsahu 1 l s kulatým dnem se vnese BMS-224339 (26,5 g, 80 mmol), celit (52,8 g), dichlormethan (400 ml), dimethoxymethan (56 ml) a P₄O₁₀ (10 g). Baňka se ponoří do přehřáté olejové lázně a míchá se 13 hodin při teplotě 38 °C. Podle analýzy HPLC je reakce ukončena. Směs se zfiltruje vrstvou celitu a celitová vrstva se promyje dichlormethanem (4x200 ml). Filtrát se intenzivně míchá s 0,5N roztokem hydroxidu sodného (400 ml) jednu hodinu. Vrstvy se oddělí, vodná fáze se extrahuje dichlormethanem (2x100 ml) a spojené organické látky se suší síranem sodným, zfiltrují se a zkoncentrují se za získání voskovité pevné látky. Pevná látka se rozpustí v bezvodém etheru (260 ml), ochladí se na ledové lázni, naočkuje se a za míchání se během dvou hodin přikape heptan (540 ml) a nechá se stát dva dny v chladné místnosti o teplotě přibližně v 5 °C. Pevná látka se oddělí, promyje se

16.05.03

studeným heptanem (40 ml) a suší se 10 hodin za odsávání, čímž se získá 24,5 g 1-brom-N-(methoxymethyl-N-(4,5-dimethyl-3-isoxazolyl)benzensulfonamid, 81,7% výtěžek, AP 99,9 +% v podobě bílé pevné látky o teplotě tání 71 až 72 °C. Odpařením matečného louhu k suchu a vykrystalováním zbytku (5,02 g) ze směsi etheru a heptanu, jako shora uvedeno, se získá dalších 3,72 g 1-brom-N-(methoxymethyl-N-(4,5-dimethyl-3-isoxazolyl)benzensulfonamidu, AP 99,9, 12,4 % teorie, teplota tání 71 až 72 °C. Infračervené a ¹H NMR spektra jsou konsistentní s určenou strukturou.

C. [2-[[[(4,5-Dimethyl-3-isoxazolyl)-(methoxymethyl)amino]sulfonyl]fenyl]boritá kyselina

Do tříhrdlé baňky o obsahu 1 l s kulatým dnem, opatřené mechanickým míchadlem, dávkovací nálevkou a termočlánkem se vnese shora popsany arylbromid (30,0 g, 80,2 mmol) a baňka se promývá půl hodiny slabým proudem argonu. Kanylou se přidá tetrahydrofuran (400 ml) a výsledný roztok se pomalu ochladí na vnitřní teplotu -100 °C. Dávkovací nálevkou se přikape n-butyllithium (40,1 ml, 84,2 mmol) během 20 minut za intenzivního míchání, přičemž se vnitřní teplota udržuje v rozmezí -99 až -101 °C. Barva reakční směsi se změní na světle žlutou a případně na oranžovou. Po ukončeném přidávání n-butyllithia se dávkovací nálevka promyje tetrahydrofuranem (5 ml). Reakční směs se udržuje 20 minut na teplotě -100 °C, načež se pomalým, trvalým proudem přidá roztok trimethylborátu (18,2 ml, 160,4 mmol) v tetrahydrofuranu (136 ml) dávkovací nálevkou během 15 minut. Vnitřní teplota se udržuje v rozmezí -98 až -101 °C během přísady roztoku borát/tetrahydrofuran. Barva reakční směsi se změní na světle oranžovou, žlutou a případně světle žlutou. Výsledný roztok se míchá jednu hodinu při teplotě -100 °C, načež se ohřeje na teplotu -78 °C. Za intenzivního míchání se trvalým pomalým proudem přidá 3N kyselina chlorovodíková (158 ml), za exotermické reakce, kterou se teplota zvýší na -35 °C.

Reakční směs se ohřeje na teplotu 0 °C a míchá se půl hodiny. Reakční směs o hodnotě pH 0,1 se alkalizuje 4N roztokem hydroxidu sodného (130 ml) na pH přibližně 12,2. Výsledný roztok se extrahuje systémem MTBE/hexany (1:1, 2 x 300 ml) a organická fáze se promyje 0,5N roztokem hydroxidu sodného (4x100 ml). Vodné vrstvy se slíjí a promyjí se systémem MTBE/hexany (1:1, 2 x 300 ml). Vodná vstava (pH přibližně 13,1) se okyselí 6,0 N kyselinou chlorovodíkovou (přibližně 85 ml) na hodnotu pH přibližně 1,0. Okyselený roztok se extrahuje MTBE (4x300 ml). Organické vrstvy se slíjí, vysuší se síranem sodným, zfiltrují a zkoncentrují se, čímž se získá [2-[[[(4,5-dimethyl-3-isoxazolyl)-(methoxymethyl)amino]sulfonyl]fenyl]boritá kyselina v podobě světle žlutého oleje, který ztuhne uložením přes noc při teplotě v rozmezí 0 až 5 °C. (25,4 g, 93% výtěžek, procento HPLC plochy 93,1%). ¹H NMR a hmotová spektra jsou konsistentní s určenou strukturou.

D. N-[Methoxymethyl]-N-(4,5-dimethyl-3-isoxazolyl)-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzensulfonamid

Baňka o obsahu 1 l s kulatým dnem, opatřená magnetickým míchadlem, Dean-Starkovou odlučovačem vody a kondenzátorem, se naplní shora popsanou boritou kyselinou (25,0 g, 73,5 mmol), pinacolem (9,1 g, 77,1 mmol) a toluenem (1500 ml) a umístí se do prostředí argonu. Směs se zahřívá na intenzivní zpětný tok a voda se jímá po dobu přibližně 20 minut do Dean-Starkova odlučovače. Směs se udržuje na teplotě zpětného toku po celkovou dobu 1,5 hodin. Toluén (přibližně 75 ml) se pak oddestiluje a reakční směs se zkoncentruje na rotační odparce během 16 hodin, čímž se získá N-[methoxymethyl]-N-(4,5-dimethyl-3-isoxazolyl)-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzensulfonamid v podobě viskozního, bezbarvého oleje (31,9 g, 103% výtěžek, HPLC AP 97%). ¹H NMR a hmotová spektra jsou konsistentní s určenou strukturou.

16.05.03

Příklad 2

Příprava halogenfenylové sloučeniny III

A. 4-Brom-3-(dibrommethyl)benzoová kyselina

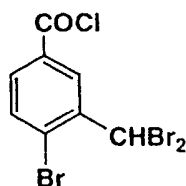
Tříhrdlá baňka o obsahu 3 l, opatřená zpětným chladičem, se naplní 3-methyl-4-brombenzoovou kyselinou (50 g), N-brom-sukcinimidem (41,4 g, 1 ekv.), azobisisobutyronitrilem (0,5 g) a trifluortoluenem (750 ml). Horní prostor se promývá 10 minut argonem. Baňka se umístí do předehřáté olejové lázně o teplotě přibližně 110 °C a reakční směs se míchá. Po třech až čtyřech hodinách se přidá další pevná látka NNBS (1,4 g, 1ekv.) a AIBN (250 mg). Každé tři až čtyři hodiny se periodicky přidává AIBN (250 mg) za ohřevu a míchání při teplotě zpětného toku 12 až 24 hodin, dokud se nedosáhne poměru vedlejší řetězec monobromid/dibromid přibližně 7:93, nebo výhodněji posouzení reakce analytickou chromatografií HPLC. Směs se ochladí na teplotu místnosti za míchání, přikape se 250 ml heptanu a směs se míchá dvě hodiny ve směsi ledu a soli. Pevná látka se oddělí a promyje se dvakrát studeným heptanem. Pevná látka se suší přibližně jednu hodinu na vzduchu za odsávání. Pevná látka se promyje horkou vodou (přibližně 70 °C) (3x500 ml), vždy za zviření filtračního koláče. Pak se pevná látka suší 12 hodin na vzduchu za odsávání. Získá se 72,5 g 4-brom-3-(dibrommethyl)benzoové kyseliny (84% výtěžek, HPLC a ¹H NMR (DMSO-d₆) dává 96 % plochy pro dibromidový vedlejší řetězec, přibližně 4 % plochy pro monobromid.

Pevná látka se rozpustí ve 1200 ml horkého n-butylacetátu a zfiltruje se přes tenkou vrstvu celitu. Vrstva celitu se promyje 100 ml horkého butylacetátu, objem se nastaví na 325 ml a směs se udržuje na teplotě zpětného toku k získání roztočku. Po vychladnutí na teplotu místnosti se vytvoří krystaly. Směs se míchá a přidá se heptan (650 ml) při teplotě místnosti

16.05.03

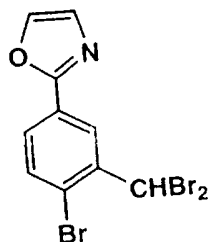
a pak v ledové lázni. Pevná látka se oddělí a promyje se ledově studeným heptanem a vysuší se, čímž se získá jako produkt 4-brom-3-(dibrommethyl)benzoová kyselina ve výtěžku přibližně 70%. ^1H NMR a hmotová spektra jsou konsistentní s určenou strukturou. Monobromid vedlejšího řetězce je obsažen obvykle v menším než 5% množství.

B. 4-Brom-3-(dibrommethyl)benzoylchlorid



Baňka s kulatým dnem o obsahu 250 ml se naplní shora připravenou 4-brom-3-(dibrommethyl)benzoovou kyselinou (114,6 g, 307 mmol) v bezvodém toluenu (1,14 l) a v bezvodém dimethylformamidu (6,3 ml). Výsledná suspenze se míchá při teplotě místnosti v prostředí argonu. Přikape se oxalylchlorid (29,5 ml, 338 mmol). Reakční směs se ke konci reakce vyčeří na žlutý roztok. Podle analýzy HPLC reakce zkončí za dvě hodiny. Rztok se dekantuje od gumovitého oleje usazeného u dna reakční nádoby a roztok se zkoncentruje na rotační odparce a pak v prostředí silné vývěvy přes noc k suchu. Získá se 115,2 g 4-brom-3-(dibrommethyl)benzoylchloridu v podobě světle hnědé pevné látky v 95,7% výtěžku a plochou 93,5%. ^1H NMR a hmotová spektra jsou konsistentní s určenou strukturou.

C. 2-[4-Brom-3-(dibrommethyl)fenyl]oxazol



16.05.03

Nádoba se naplní 488,4 ml Sulfolanu. V prostředí inertního plynu se přidá 24,0 g hydridu sodného (60% suspenze v minerálním oleji). Suspenze se míchá a zahřeje se na teplotu 50 °C. V oddělené nádobě se rozpustí 40,7 g 1,2,3-triazolu ve 244,2 ml Sulfolanu. Do suspenze hydridu sodného se pomalu přidá roztok 1,2,3-triazolu. Je nezbytné účinné míchání. Pozoruje se vývoj vodíku. Je-li vývoj vodíku příliš prudký, přísada se přeruší. Po ukončení přísady se v míchání při teplotě 50 °C pokračuje ještě 1,5 hodiny. Suspenze natrium-1,2,3 triazolu se ochladí na 30 °C.

Shora popsany chlorid kyseliny se rozpustí v 600 ml Sulfolanu. Když je veškerý chlorid kyseliny rozpuštěn, teplota se zvýší na 90 až 95 °C. Při této teplotě se natriumtriazolový roztok pomalu přidá. Během přísady se teplota udržuje v rozmezí 95 až 100 °C. Reakce je mírně exothermická. Během přísady se pozoruje slabý vývin dusíku. Přísada vyžaduje 60 až 90 minut. Po ukončení přísady se v míchání pokračuje 30 minut při teplotě v rozmezí 95 až 100 °C. Směs se ochladí na teplotu 10 °C a pomalu se přidá do ledově studeného roztoku 66,7 g uhličitanu draselného ve 2000 ml vody s udržováním teploty pod 10 °C. Po ukončení přísady uhličitanu draselného se přidá 660 ml vody a směs se míchá 30 minut při teplotě 10 °C. Krystaly se oddělí, vysuší se na vzduchu za odsávání a promyjí se vodou. Koláč se promyje 45 °C teplou vodou k odstranění zbylého sulfolanu. Získá se 133,3 g 2-[4-brom-3-(dibrommethyl)fenyl]oxazolu.

Rozpustí se 133,3 g 2-[4-brom-3-(dibrommethyl)fenyl]oxazolu v 666,7 ml methanolu při teplotě zpětného toku, přidá se 20,0 g aktivního uhlí a v destilaci se pokračuje 5 minut. Uhlí se odfiltruje při teplotě zpětného toku vrstvou hyflofiltru. Koláč se promyje 66,8 ml horkého methanolu. Roztok se nechá pomalu vychladnout na teplotu místnosti. Krystalizace začne při přibližně 35 °C. Směs se míchá jednu hodinu při teplotě

16.05.03

místnosti, teplota se pomalu sníží na 5 °C a v míchání se pokračuje jednu hodinu.

Do směsi míchané další hodinu se pomalu přidá 66,7 ml vody. Krystaly se odfiltrují za odsávání a vysuší se do konstantní hmotnosti ve vakuu. Získá se 120 g 2-[4-Brom-3-(dibrommethyl)fenyl]oxazolu. ¹H NMR a hmotová spektra jsou konstantní s určenou strukturou.

D. 2-[4-Brom-3-(formyl)fenyl]oxazol

Naplní se baňka s kulatým dnem o obsahu 1000 ml oxazolem, jak popsáno shora, (30 g, 75,8 mmol) v morfolinu (65 ml, 757,6 mmol) a destilovanou vodou (17 ml). Výsledný žlutý roztok se míchá v prostředí argonu a zahřeje se na externí teplotu 75 °C. Část pevných látek se okamžitě vysráží a pak se pomalu taví za získání heterogenní směsi. Reakce se sleduje HPLC a ukončí se po dvou hodinách. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti. Pak se po částech přidá kyselina chlorovodíková (1N, 760 ml). Směs se míchá jednu hodinu při teplotě místnosti a pak dvě hodiny na ledové lázni. Pevná látka se odfiltruje, promyje se vodou (1x100 ml) a horkou vodou (3x100 ml). Suší se přes noc za odsávání, čímž se získá 18,0 g žluté pevné látky, výtěžek 94,1% a AP=99,6 (CRP-NB). Surová pevná látka se spojí s dřívější dávkou (přibližně 1,8 g) a rozpustí se v cyklohexanu pod zpětným chladičem (470 ml). Horký roztok se zfiltruje k odstranění malého množství nerozpuštěné pevné látky. Filtrační nálevka se propláchne horkým cyklohexanem (3x100 ml). Spojený horký cyklohexanový roztok se míchá, ochladí se na teplotu místnosti a naočkuje se. Krystalizace začne během 10 minut. Směs se míchá čtyři až pět hodin při teplotě místnosti, uloží se přes noc do chladné místnosti při teplotě 4 °C a oddělí se špinavě bílý krystalický produkt. Pevná látka se suší za odsávání, čímž se získá 19,2 g 2-[4-brom-3-(formyl)fenyl]oxazolu, 91,2% výtěžek, procento plochy HPLC 98,5, o teplotě tání 100

16.05.03

až 104 °C. ^1H NMR a hmotová spektra jsou konsistentní s určenou strukturou.

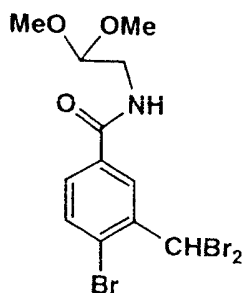
Elementární analyza pro $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{BrNO}_2 \times 0,1 \text{ H}_2\text{O} \times 0,1 \text{ C}_6\text{H}_{12}$:

	C	H	N	KF (H_2O)
vypočteno:	48,54	2,84	5,34	0,69
nalezeno :	48,95	2,94	5,29	0,63

Příklad 2A

Alternativní syntesa příkladu 2D

A.

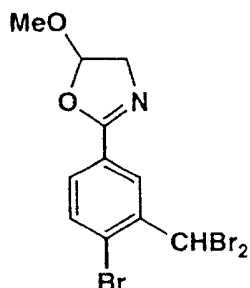


Baňka s kulatým dnem o obsahu 1 l se naplní hydrogenuhlitanem draselným (13,3 g, 132,3 mmol), vodou (220 ml) a acetonem (150 ml). Výsledná směs se ochladí na teplotu v rozmezí -10 až 0 °C v lázni ledu a acetonu. Přidá se aminoacetaldehyd dimethylacetal (14,5 ml, 133,1 mmol) a směs se míchá 15 minut při teplotě -10 až 0 °C. Přikape se 4-brom-3-(dibrommethyl)-benzoylchlorid (50,0 g, 127,8 mmol) v acetonu (200 ml) během půl hodiny v prostředí argonu. Během přísady se reakční směs naočkuje za vzniku zákalu. Výsledná, mléku podobná suspenze se míchá 2,5 hodiny při teplotě 0 °C. Aceton, použitý jako rozpouštědlo, se odstraní na rotační odparce. Pevná látka se odfiltruje a promyje se vodou (2x50ml). Suší se za odsávání 13 hodin a ve vakuové komoře šest hodin při teplotě 60 °C, čímž se získá karboxamid v podobě zažloutlé pevné látky ve výtěžku 95,6%, procento plochy HPLC. ^1H NMR a hmotová spektra jsou

16.05.03

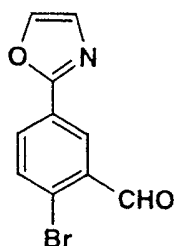
konsistentní s určenou strukturou.

B. 2-[4-Brom-3-(dibrommethyl)fenyl]-5-methoxyoxazolin



Do baňky s kulatým dnem o obsahu 500 ml se vnese amidoacetal (30,3 g, 67,3 mmol), bezvodý toluen (200 ml) a diisopropylethylamin (47 ml, 269,8 mmol). Směs se ochladí na teplotu v rozmezí -10 až 0°C v lázni ledu a acetonu v prostředí argonu. Přikape se během půl hodiny trifluorboraetherát (33 ml). Získá se suspenze, která se zahřeje na teplotu místnosti a míchá se po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. Pak se suspenze udržuje 3,5 hodiny na teplotě 60°C . Podle chromatografie v tenksé vrstvě TLC je výchozí materiál spotřebován. Směs se ochladí na teplotu místnosti a vlije se do nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného (1,2 l). Směs se míchá při teplotě místnosti půl hodiny ($\text{pH}=9$) a zfiltruje se přes vrstvu celitu. Vrstva se promyje toluenem (3x 200 ml). Každá promývací kapalina se využije k extrakci vodné fáze. Toluénové vrstvy se promyjí nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (250 ml), vodou (2x250 ml) a solankou (2x250 ml). Suší se síranem hořečnatým (50 g) a aktivním uhlím (9 g) po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. Po filtraci a koncentraci se získá 2-[4-brom-3-(dibrommethyl)fenyl]-5-methoxyoxazolin v podobě zažloutlé pevné látky, které se použije v následujícím stupni bez dalšího čištění.

C. 2-[4-Brom-3-(formyl)fenyl]oxazol



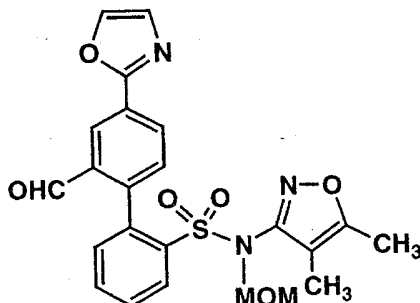
Baňka s kulatým dnem o obsahu 1 l se naplní BMS-240682-01 (27,8 g, 67,1 mmol), DBU (24,1 ml, 161,2 mmol) a morfolinem (56,4 ml, 646,7 mmol). Směs se udržuje 2,5 hodiny na teplotě 60 °C. Podle chromatografie HPLC výchozí materiál vymizel. Reakční směs se ochladí na teplotu v rozmezí -10 až 0 °C v lázni ledu a acetonu. Míchání se ukončí. Během půl hodiny se přikape terc-butoxid draselný (1M roztok v tetrahydrofuranu, 350 ml). S mícháním se započne po přidání přibližně 20 ml roztoku terc-butoxidu draselného v tetrahydrofuranu. Reakční směs se zahřeje na teplotu místnosti a míchá se pět hodin při teplotě místnosti. Odloží se na 13 hodin do mrazáku o teplotě -40 °C a pak se míchá při teplotě místnosti další dvě hodiny. Reakční směs se ochladí na teplotu v rozmezí -10 až 0 °C v lázni ledu a acetonu. Během 15 minut se přikape kyselina chlorovodíková (6N, studená, 214 ml). Směs se míchá půl hodiny při teplotě 0 °C až teplotě místnosti. Přelije se do dělicí nálevky o obsahu 2 l, zředí se ethylacetátem (300 ml) a vodou (300 ml). Vodná vrstva se oddělí a extrahuje se ethylacetátem (2x300 ml). Organické vrstvy se spojí a spojená organická fáze se promyje směsí solanky a 1N kyseliny chlorovodíkové (200 ml/30 ml), směsí solanky a vody (200 ml/30 ml x 2) a solankou (230 ml x 2). Suší se síranem hořečnatým (50 g) půl hodiny a zkoncentruje se za získání 21,3 g polotuhé látky. Surová polotuhá látka se rozpustí v teplém tetrahydrofuranu (60 ml). Roztok tetrahydrofuranu se přikape do směsi cyklohexanu (600 ml) a aktivního uhlí (3,6 g) o teplotě zpětného toku. Směs se míchá půl hodiny bez zahřívání a pak při teplotě zpětného toku. Zfiltruje se vrstvou celitu a vrstva se promyje horkou směsí cyklohexanu a tetrahydrofuranu (90 ml/9 ml x 3). Filtrát se zkoncentruje za získání 14,1 g zažloutlé pevné látky. Surový produkt, zpracovaný dřevěbým uhlím, se rozpustí v cyklohexanu (300 ml) při teplotě zpětného toku. Krystalizace nastane po ochlazení na teplotu místnosti. Směs se míchá čtyři hodiny při teplotě místnosti, pak 13 hodin při teplotě 4 °C. 2-[4-Brom-3-(formyl) fenylloxazol se odfiltruje a suší se 13 hodin při teplotě

místnosti za odsávání. Získá se v podobě špinavě bílé pevné látky ve výtěžku 72,3%, % HPLC plochy 99,8. ^1H NMR a hmotová spektra jsou konsistentní s určenou strukturou.

Příklad 3

Příprava sloučeniny obecného vzorce I

A. N-(4,5-Dimethyl-3-isoxazolyl)-2'-formyl-N-(methoxymethyl)-4'-oxazol-2-yl[[1,1]bifeny]]sulfonamid



Do tříhrdlé baňky o obsahu 3 l, opatřená kapací nálevkou, kondenzátorem, vrchním mechanickým míchadlem a termočlánkem, se vnese octan palladnatý (0,56 g, 2,5 mmol) a trifenylyfosfan (1,76 g, 6,7 mmol). Baňka se promývá přes noc pomalu argonem. Injekční stříkačkou se přidá toluen (125 ml). Výsledný světle žlutý roztok se míchá přibližně jednu hodinu deset minut při teplotě v rozmezí 73 až 75 °C na olejové lázni. Barva roztoku se postupně mění od světle žluté k tmavě žluté, tmavě oranžové, červené až případně krvavě červené. Roztok se ochladí na teplotu přibližně 28 °C.

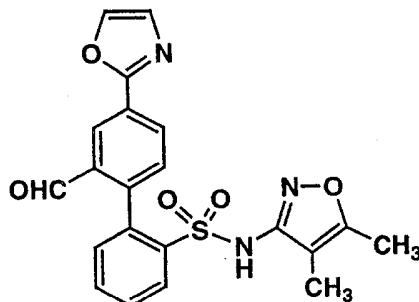
Kanylou se přidá roztok sestávající z pinacolboronátesteru (11,6 g, 27,5 mmol) v toluenu, 2-[4-brom-3-(formyl)fenyl]oxazolu (12,6 g, 50,0 mmol), ethanolu (337,5 ml) a toluenu (325 ml). Kanylou se přidá také pečlivě odplyněný roztok 2,0 M uhličitanu sodného ve vodě (150 ml). Výsledná směs se míchá a roztok se zahřeje na vnitřní teplotu přibližně 72 až 74 °C.

Zbývající pinakolboronátový ester (112,6 g, 27,5 mmol) v toluenu se přidá po dávkách během přibližně 20 minut (přibližně 5,5 mol pinacolboronátu, 7,9 ml každých 20 minut), celková doba přísady je dvě hodiny. Směs se ochladí na teplotu místnosti a zkombinuje se s jinou malou dávkou surového produktu (přípraveného stejným způsobem ze 2,5 g 2-[4-brom-3-(formyl)fenylloxazolu]. Vrstvy se oddělí v separační nálevce. Vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem (4x120 ml). Organické extrakty se spojí, suší se síranem hořečnatým a zfiltrují se přes teflonový filtr (velikost pórů 0,45 μ m). Filtrát se zkoncentruje, čímž se získá červenohnědý olej (41,4 g).

Olej se rozpustí v ethylacetátu (300 ml) a přidá se tri-thiokyanurová kyselina (TMT, 5,6 g, 31,6 mmol). Směs se udržuje půl hodiny na teplotě přibližně 55 °C, načež se přidá aktivní uhlí¹⁶ (27 g). Výsledná suspenze se míchá přibližně půl hodiny při teplotě přibližně 55 °C. Suspenze se ochladí na teplotu 5 °C za 15 minut, zfiltruje se přes 76,2 mm vrstvu celitu. Celitová vrstva se promyje ethylacetátem (3x200 ml). Filtrát se promyje 0,5N roztokem hydroxidu sodného (4x150 ml) v dělicí nálevce. Organická vrstva se pak promyje solankou (1x150 ml), vysuší se bezvodým síranem hořečnatým, zfiltruje se a zkoncentruje se za získání žlutého oleje (35,1 g). Olej se rozpustí v ethylacetátu (300 ml) a přidá se TMT (5,6 g, 31,6 mmol). Směs se udržuje půl hodiny na teplotě přibližně 55 °C a přidá se aktivní uhlí (27 g). Výsledná suspenze se míchá půl hodiny při teplotě přibližně °C. Suspenze se ochladí na teplotu 5 °C a udržuje se na této teplotě po dobu 15 minut, zfiltruje přes 76,2 mm vrstvu celitu. Celitová vrstva se promyje ethylacetátem (3x200 ml). Filtrát se promyje 0,5N roztokem hydroxidu sodného (4x150 ml) v dělicí nálevce. Organická vrstva pak promyje solankou (1x150 ml), vysuší se bezvodým síranem hořečnatým, zfiltruje se a zkoncentruje se, čímž se získá surový N-(4,5-dimethyl-3-isoxazolyl)-2'-formyl-N-(methoxymethyl)-4'-oxazol-2-yl[1,1'-bifenyl]sulfonamid v podobě velmi

světlého oleje (30,8 g, 110%, plocha HPLC 85 %).

B. N-(4,5-Dimethyl-3-isoxazolylyl)-2'-formyl-4'-(2-oxazolylyl)-[1,1'-bifenylyl]-2-sulfonamid



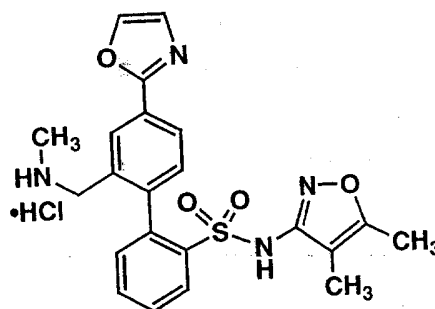
Nečištěná bifenylová sloučenina, získaná shora popsaným způsobem, (30,4 g) se vnese do baňky s kulatým dnem o obsahu 2 l, opatřené kondenzátorem, a rozpustí se v teplém ethanolu (300 ml). V prostředí argonu se přidá 6N vodná kyselina chlorovodíková (300 ml). Roztok se udržuje na vnitřní teplotě v rozmezí 78 až 81 °C. Postup reakce se sleduje chromatografií HPLC. Po dvou hodinách a 45 minutách je podle HPLC reakce ukončena. Velká část produktu se vysráží. Reakční směs se ochladí na teplotu přibližně 74 °C. Pomalým trvalým proudem se přidá destilovaná voda (207 ml) během půl hodiny a vnitřní teplota se udržuje v rozmezí 68 až 70 °C. Výsledná suspenze se ochladí na teplotu místnosti během 45 minut, načež se baňka chladí dvě hodiny na ledové lázni za intenzivního mechanického míchání. Surový produkt se odfiltruje, promyje se směsí etanolu a vody, suší se ve vakuu 48 hodin, čímž se získá surový 19,9 g, N-(4,5-dimethyl-3-isoxazolylyl)-2'-formyl-4'-(2-oxazolylyl)-[1,1'-bifenylyl]-2-sulfonamidu, plocha HPLC 98 %.

Surová pevná látka (19,5 g) se suspenduje v destilované vodě (103 ml) a suspenze se ochladí na přibližně 10 °C. Za intenzivního mechanického míchání se přikape 1N roztok hydroxidu sodného (92 ml). Vytvořená mléčná emulze se vyčeří během pěti až sedmi 7 minut. Přidá se MTBE (60 ml) a dvojfázový roztok se

míchá pět minut. Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se zředí ethanolom (58 ml). Vodná vrstva se okyselí přikapáním 1N kyseliny chlorovodíkové (138 ml) během 45 minut. Vnitřní teplota se během okyselení udržuje v rozmezí 18 až 22 °C. Výsledkem je bílá sraženina a suspenze se míchá jednu hodinu při teplotě přibližně 20 °C. Produkt se odfiltruje za odsávání a filtrační koláč se promyje destilovanou vodou (80 ml). Suší se ve vakuu 24 hodin, pak 16 hodin ve vakuové pícce při teplotě 35 °C.

Surový produkt se suspenduje v acetonitrilu (360 ml) při teplotě místnosti, suspenze se udržuje na teplotě přibližně 70 °C až do získání žlutého roztoku. Během 20 minut se přidá horká destilovaná voda (180 ml, přibližně 75 °C) za intenzivního míchání. Produkt začne krystalovat. Externím topením se teplota udržuje v rozmezí přibližně 64 až přibližně 67 °C. Výsledná suspenze se ochladí na teplotu místnosti, míchá se jednu hodinu, načež se na osm hodin umístí na lázeň ledu a vody. Produkt se odfiltruje ve vakuu na slinuté skleněné nálevce. Produkt se promyje ledově studeným roztokem acetonitrilu a vody (1:1, 38 ml) a suší se ve vakuu půl hodiny, pak přes noc ve vakuové pícce při teplotě 30 až 35 °C. Získá se 17,7 g N-(4,5-dimethyl-3-isoxazolyl)-2'-formyl-4'-(2-oxazolyl)-[1,1'-bifenyl]-2-sulfonamidu, plocha HPLC 96,9 %. ¹H NMR a hmotová spektra jsou konsistentní s určenou strukturou.

C. N-(4,5-Dimethyl-3-isoxazolyl)-2'-[(methylamino)methyl]-4'-(2-oxazolyl)-[1,1'-bifenyl]-2-sulfonamidmonohydrochlorid



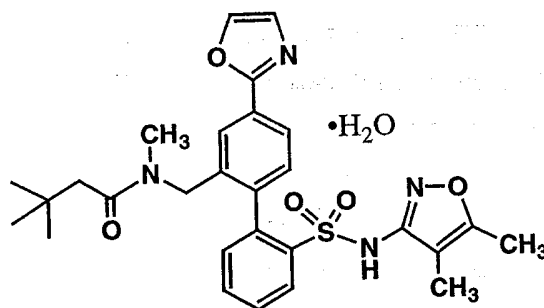
Do tříhrdlé baňky s kulatým dnem o obsahu 2 l se vnese N-

-(4,5-dimethyl-3-isoxazoly1)-2'-formyl-4'-(2-oxazoly1)-[1,1' -bifeny1]-2-sulfonamid (15,0 g, 35,5 mmol). Reakční nádoba je opatřena mechanickým míchadlem a přívodem argonu a sondou digitálního teploměru. Přidá se ethanol (195 ml), pak ledová kyselina octová (5,3 ml) a methylamin v ethanolu (8,03M 15,6 ml). Výsledný čirý roztok se míchá při teplotě místnosti. Během 10 minut se vytvoří bílá hustá sraženina. Suspenze se míchá intenzivně jednu hodinu, načež se přidá prášek natriumtri-acetoxymorhydridu (22,6 g, 106 mmol) v jedné dávce během pěti minut. Vnitřní stěny baňky se opláchnou ethanolem (30 ml). Během 15 minut vznikne homogenní roztok. Reakční směs se míchá přibližně dvě hodiny při teplotě místnosti, reakční směs se přenesse do baňky o obsahu 1 l a zkoncentruje se na rotační odparce. Do vzniklé husté kaše se během 10 minut přikape 3N kyselina chlorovodíková (150 ml) za rychlého míchání. Suspenze se rozpustí a vznikne světle žlutý roztok. Během minuty se vytvoří hustá bílá sraženina. Suspenze se míchá jednu hodinu při teplotě místnosti, pak 2,5 hodiny při teplotě v rozmezí 0 až 5 °C. Baňka se nechá stát přes noc při teplotě v rozmezí 0 až 5 °C. Suspenze se míchá přibližně 30 minut při teplotě v rozmezí 0 až 5 °C a sraženina se odfiltruje za odsávání na slinuté skleněné nálevce. Surový produkt se promyje studenou vodou (20 ml) a suší se přibližně 24 hodin za vakua.

Bílá pevná látka (HPLC AP 97,6 %) se rozpustí v methanolu (185 ml) při teplotě 50 až 55 °C. Do výsledného roztoku se přidá aktivní uhlí a suspenze se míchá jednu hodinu při teplotě v rozmezí 50 až 55 °C. Suspenze se zfiltruje přes vrstvu celi-tu a celitová vrstva se promyje horkým methanolem (100 ml). Filtrát se zkoncentruje na přibližně 120 ml, přičemž zčne vy-srážení produktu. Výsledná suspenze se zahřeje na teplotu zpětného toku za vytvoření čirého roztoku, načež se směs míchá jeden a půl 1,5 hodiny při teplotě místnosti. Produkt začne krystalovat. Suspenze se míchá jeden a půl hodiny v lázni ledu a vody a uloží se na 16 hodin při teplotě v rozmezí 0 až 5 °C.

Suspenze se míchá tři hodiny při teplotě v rozmezí -24 až -27 °C a produkt se odfiltruje za odsávání na slinuté skleněné nálevce. Produkt se promyje methanolem (při teplotě přibližně -25 °C a suší se ve vakuu, čímž se získá hydrochloridová sůl N-(4,5-dimethyl-3-isoxazolyl)-2'-[(methylamino)methyl]-4'-(2-oxazolyl)-[1,1'-bifenyl]-2-sulfonamidmonohydrochlorid (14,4 g, výtěžek krystalického produktu je 85% z N-(4,5-dimethyl-3-isoxazolyl)-2'-formyl-4'-(2-oxazolyl)-[1,1'-bifenyl]-2-sulfonamidu), plocha HPLC 98,8 %. ¹H NMR a hmotová spektra jsou konsistentní s určenou strukturou.

D. N-[[2'-[[[(4,5-dimethyl-3-isoxazolyl)amin]sulfonyl]-4-(2-oxazolyl)-[1,1'-bifenyl]-2-yl]methyl]-N,3,3-trimethylbutan- amid



Do baňky s kulatým dnem o obsahu 1 l se vnese aminhydrochloridová sůl, připravená shora popsáním způsobem, (14,2 g, 29,9 mmol). Baňka se opatří Claisenovou hlavicí a mechanickým míchadlem. Přidá se tetrahydrofuran (220 ml), voda (248 ml) a 1N roztok hydroxidu sodného (142 ml). Výsledná suspenze se míchá při teplotě místnosti až do vyčerení velmi světlého žlutého homogenního roztoku. Reakční směs se ochladí na teplotu přibližně -5 °C. Kapací nálevkou se přikape za intenzivního míchání během 20 minut terc-butylacetylchlorid (4,9 g, 5,1 ml, 35,9 mmol). Reakční směs se míchá celkem jednu hodinu. Reakční směs se odpaří na rotační odparce: odstraní se přibližně 195 ml rozpouštědla. Koncentrovaný roztok se ochladí na teplotu 0 °C, načež se během 10 minut okyselí přikapáním 1N kyseliny chlorovodíkové (156 ml). Okamžitě vznikne bílá sraženina. Do

suspenze se přidá 6N kyselina chlorovodíková (10 ml) a suspenze se míchá jeden a půl hodiny při teplotě v rozmezí 0 až 5 °C. Surový produkt se odfiltruje za odsávání na slinuté skleněné nálevce. Pevná látka se promyje studenou vodou (250 ml) a suší se ve vakuu za získání 17,4 g surového karboxamidu (výtěžek 107 %, plocha HPLC 99 %).

Surová pevná látka (16,73 g) se zahřeje v isopropanolu (250 ml) na teplotu 60 °C a zfiltruje se při teplotě 50 °C přes tenkou vrstvu celitu na skleněné fritě střední porozity. Celit se promyje isopropanolem (50 mlx2) a rozpouštědlo se odstraní na rotační odparce. Zbytek se rozpustí v teplém isopropanolu (225 ml), míchá se na olejové lázni s vnitřní teplotou v rozmezí přibližně 58 až 60 °C a přikape se teplá voda (338 ml) za udržení vnitřní teploty v rozmezí přibližně 58 až 60 °C. Roztok se naočkuje při teplotě přibližně 58 °C a pomalu se nechá vychladnout na teplotu místnosti za míchání po dobu přibližně sedm hodin, nechá se stát přes noc při teplotě místnosti a pak 24 hodin při teplotě 5 °C. Pevná látka se shromáždí a promyje se ledově studenou směsí 1:1,5 isopropanol/voda (30 ml), suší se 24 hodin na vzduchu za odsávání, čímž se získá 14,87 g produktu (výtěžek 92%) N-[[2'-[[[(4,5-dimethyl-3-isoxazolyl)aminosulfonyl]-4-(2-oxazolyl)]-[1,1'-bifenyl]-2-yl]met-hyll-N,3,3-trimethylbutanamid jako monohydrát, plocha HPLC 98,6 %, teplota tání 116 až 118 °C. ¹H NMR a hmotová spektra jsou konsistentní s určenou strukturou. Analýza Karl Fischer indikuje hmotnostně 3,4 % vody, tedy monohydrát. Krystalický anhydrid se získá krystalizací ze směsi isopropanol/voda za podobných podmínek. Teplota tání je 156 až 158 °C. Druhý, odlišný anhydrid se získá ze systému ethylacetát/hexany, teplota tání 166 až 168 °C.

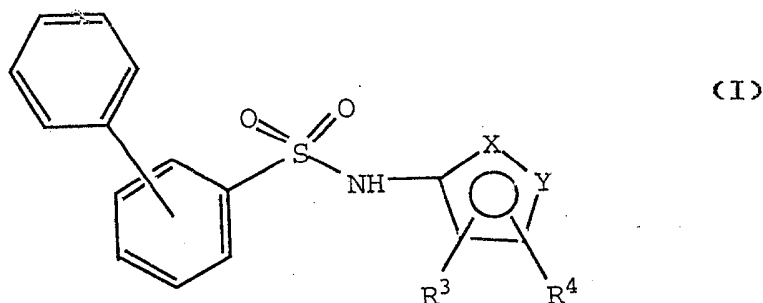
Průmyslová využitelnost

Způsob přípravy derivátu bifenylisoxazolsulfonamidu, který je endotelovým antagonistem vhodným pro výrobu farmaceutických prostředků například pro ošetřování hypertenze.

JUDr. Petr Kalonský
advokát

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob přípravy bifenylylsulfonamidu obecného vzorce I



příčemž fenylové kruhy bifenylové skupiny jsou navzájem nezávisle nesubstituované nebo substituované jednou nebo několika skupinami, jejich enantiomerů a diastereomerů a jejich solí,

kde znamená

jeden ze symbolů X a Y atom dusíku a druhý atom kyslíku,

R^3 a R^4 které jsou přímo vázané na atom uhlíku kruhu, na sobě nezávisle

(a) atom vodíku,

(b) skupinu alkylovou, alkenylovou, alkinylovou, alkoxy skupinu, skupinu cykloalkylovou, cykloalkylalkylovou, cykloalkenylovou, cykloalkenylalkylovou, arylovou, aryloxy skupinu, skupinu aralkylovou nebo aralkoxy skupinu, přičemž každá z těchto skupin je popřípadě substituovaná skupinou Z^1 , Z^2 a Z^3 ,

(c) atom halogenu,

(d) skupinu hydroxylovou,

(e) kyanoskupinu,

(f) nitroskupinu,

(g) skupinu $-C(O)H$ nebo $-C(O)R^5$,

(h) skupinu $-CO_2H$ nebo $-CO_2R^5$.

- (i) skupinu $-Z^4-NR^6R^7$,
- (j) skupinu $-Z^4-N(R^{10})-Z^5-NR^8R^9$ nebo
- (k) R^3 a R^4 spolu dohromady také skupinu alkylenovou nebo alkenylenovou, přičemž kterákoliv tato skupina je popřípadě substituovaná skupinou Z^1 , Z^2 a Z^3 , vytvářející čtyřčlenný až osmičlenný nasycený, nenasycený nebo aromatický cyklus spolu s atomem uhlíku, na který jsou vázány,

R^5 skupinu alkylovou, alkenylovou, alkinylovou, cykloalkylovou, cykloalkylalkylovou, cykloalkenylovou, cykloalkenylalkylovou, arylovou nebo aralkylovou, přičemž každá z těchto skupin je popřípadě substituovaná skupinou Z^1 , Z^2 a Z^3 ,

R^6 , R^7 , R^8 , R^9 a R^{10} na sobě nezávisle

- (a) atom vodíku nebo
- (b) skupinu alkylovou, cykloalkylovou, cykloalkylalkylovou, cykloalkenylalkylovou, arylovou, aralkylovou, přičemž každá z těchto skupin je popřípadě substituovaná skupinou Z^1 , Z^2 a Z^3 ,

R^6 a R^7 spolu dohromady také skupinu alkylenovou nebo alkenylenovou, přičemž kterákoliv tato skupina je popřípadě substituovaná skupinou Z^1 , Z^2 a Z^3 , vytvářející tříčlenný až osmičlenný nasycený nebo nenasycený cyklus spolu s atomem dusíku, na který jsou vázány,

nebo vždy dva ze symbolů R^8 , R^9 a R^{10} spolu dohromady také skupinu alkylenovou nebo alkenylenovou, přičemž kterákoliv tato skupina je popřípadě substituovaná skupinou Z^1 , Z^2 a Z^3 vytvářející tříčlenný až osmičlenný nasycený, nebo nenasycený cyklus spolu s atomy, na které jsou vázány,

16.05.03

Z^1 , Z^2 a Z^3 na sobě nezávisle

- (a) atom vodíku,
- (b) atom halogenu,
- (c) skupinu hydroxylovou,
- (d) skupinu alkylovou,
- (e) skupinu alkenylovou,
- (f) skupinu arylovou,
- (g) skupinu aralkylovou,
- (h) alkoxyskupinu,
- (i) aryloxyskupinu,
- (j) aralkoxyskupinu,
- (k) skupinu heterocyklickou, substituovanou heterocyklickou skupinu nebo heterocyklooxyskupinu,
- (l) skupinu $-SH$, $-S(O)_nZ^6$, $-S(O)_m-OH$, $-S(O)_m-OZ^6$, $-O-S(O)_m-Z^6$, $-O-S(O)_mOH$ nebo $-O-S(O)_m-OZ^6$,
- (m) oxoskupinu,
- (n) nitroskupinu,
- (o) kyanoskupinu,
- (p) skupinu $-C(O)H$ nebo $-C(O)Z^6$,
- (q) skupinu $-CO_2H$ nebo $-CO_2Z^6$,
- (r) skupinu $-Z^4-NZ^7Z^8$,
- (s) skupinu $-Z^4-N(Z^{11})-Z^5H$,
- (t) skupinu $-Z^4-N(Z^{11})-Z^5, Z^6$ nebo
- (u) skupinu $-Z^4-N(Z^{11})-Z^5-NZ^7Z^8$,

Z^4 a Z^5 na sobě nezávisle

- (a) jednoduchou vazbu,
- (b) skupinu $-Z^9-S(O)_n-Z^{10}$,
- (c) skupinu $-Z^9-C(O)-Z^{10}$,
- (d) skupinu $-Z^9-C(S)-Z^{10}$,
- (e) skupinu $-Z^9-O-Z^{10}$,
- (f) skupinu $-Z^9-S-Z^{10}$,
- (g) skupinu $-Z^9-O-C(O)-Z^{10}$ nebo,
- (h) skupinu $-Z^9-C(O)-O-Z^{10}$,

Z⁶ skupinu alkylovou, alkylovou substituovanou jednou až třemi skupinami ze souboru zahrnujícího atom halogenu, skupinu arylovou, aryloxyskupinu a alkoxyskupinu, dále znamená skupinu alkenylovou, alkinylovou, cykloalkylovou, cykloalkylovou substituovanou jednou až třemi skupinami ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, arylovou, alkenylovou a alkoxyarylovou, dále znamená skupinu cykloalkylovou, na kterou je kondenzovaná benzenová skupina, aryloxyskupinu substituovanou jedním nebo dvěma atomy halogenu, dále znamená skupinu cykloalkylalkylovou, cykloalkenylalkylovou, cykloalkenylalkylovou, arylovou, arylovou substituovanou methylenedioxy skupinou nebo jednou až čtyřmi skupinami ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, dialkylaminoskupinu, kyanoskupinu, atom halogenu, skupinu trihalogenalkylovou, alkoxyskupinu a trihalogenalkoxyskupinu, dále znamená skupinu heterocyklickou nebo substituovanou heterocyklickou skupinu,

Z⁷ a Z⁸ na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu alkylovou, cykloalkylovou, cykloalkylalkylovou, cykloalkenylalkylovou, arylovou nebo aralkylovou skupinu nebo Z⁷ a Z⁸ spolu dohromady skupinu alkylenovou nebo alkenylenovou vytvářející tříčlenný až osmičlenný nasycený nebo nenasyčený cyklus spolu s atomem dusíku, na který jsou vázány,

Z⁹ a Z¹⁰ na sobě nezávisle jednoduchou vazbu, skupinu alkylenovou, alkenylenovou nebo alkinylenovou

Z¹¹ (a) atom vodíku nebo

(b) skupinu alkylovou, alkylovou substituovanou jedním, dvěma nebo třemi atomy halogenu, skupinu cykloalkylovou, cykloalkylalkylovou, cykloalkenylalkylovou, arylovou nebo aralkylovou,

16.05.03

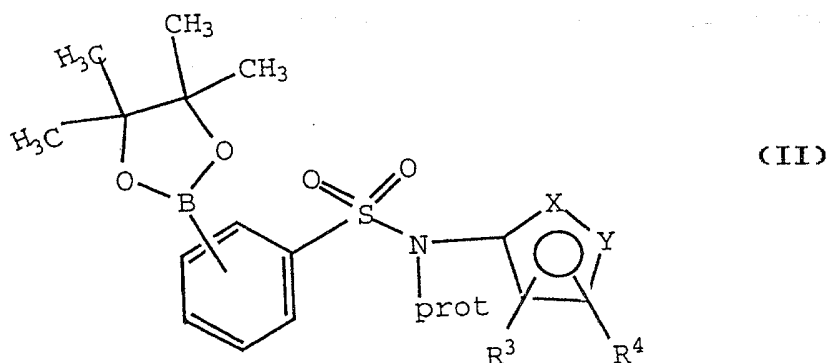
nebo vždy dvě ze skupin Z^7 , Z^8 a Z^{11} spolu dohromady skupinu alkylenovou nebo alkenylenovou vytvářející tříčlenný až osmičlenný nasycený nebo nenasycený cyklus spolu s a tomy, na které jsou vázány,

m na sobě nezávisle 1 nebo 2 a

n na sobě nezávisle 0, 1 nebo 2,

v y z n a č u j í c í s e t í m, že

(a) uvádí se do styku pinacolester obecného vzorce II nebo jeho sůl



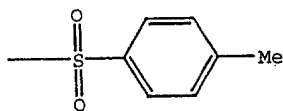
příčemž je fenylový kruh sloučeniny obecného vzorce II popřípadě dále substituován a kde znamená "prot" skupinu alkoxy-methylovou chránící atom dusíku, se sloučeninou obecného vzorce III nebo s její solí



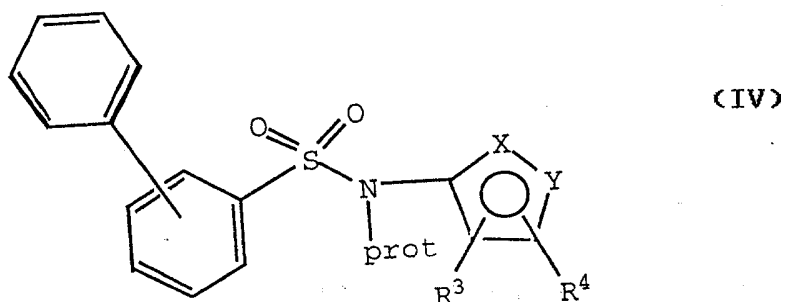
kde znamená R^{16} atom halogenu nebo skupinu $-O-Q$, kde znamená

Q skupinu $-SO_2CF_3$, $-SO_2CH_3$ nebo vzorce

16.05.03



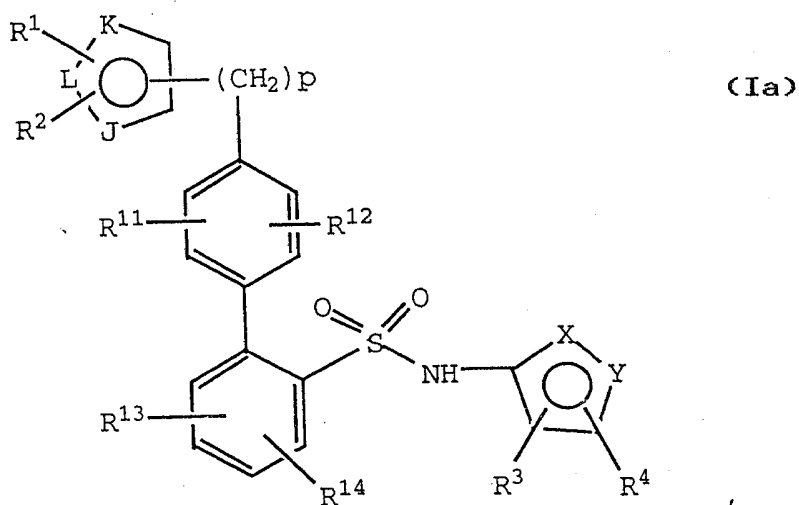
přičemž je fenylový kruh sloučeniny obecného vzorce III popřípadě dále substituován, v přítomnosti palladia(0) jakožto katalyzátoru a popřípadě zásady za získání sloučeniny obecného vzorce IV nebo její soli



přičemž jsou fenylové kruhy bifenylové skupiny na sobě nezávisle nesubstituované nebo substituované jednou až třemi skupinami a

- (b) odstraňuje se chránicí skupina z dusíku sloučeniny obecného vzorce IV nebo její soli za získání sloučeniny obecného vzorce I nebo její soli.

2. Způsob podle nároku 1 přípravy sloučeniny obecného vzorce Ia



jejích enantiomerů a diastereomerů a solí, kde znamená

R^1 a R^2 které jsou přímo vázané na atom uhlíku kruhu, na sobě nezávisle skupiny (a) až (j) uvedené pro význam symbolu R^3 a R^4 ,

R^{11} , R^{12} , R^{13} a R^{14} na sobě nezávisle

- (a) atom vodíku,
- (b) skupinu alkylovou, alkenylovou, alkinylovou, alkoxykupinu, skupinu cykloalkylovou, cykloalkylalkylovou, cykloalkenylovou, cykloalkenylalkylovou, arylovou, aryloxykupinu, skupinu aralkylovou nebo aralkoxykupinu, přičemž každá z těchto skupin je popřípadě substituovaná skupinou Z^1 , Z^2 a Z^3 ,
- (c) skupinu heterocyklickou, substituovanou heterocyklickou skupinu nebo heterocyklooxykupinu,
- (d) atom halogenu,
- (e) skupinu hydroxylovou,
- (f) kyanoskupinu,
- (g) nitroskupinu,
- (h) skupinu $-C(O)H$ nebo $-C(O)R^5$,
- (i) skupinu $-CO_2H$ nebo $-CO_2R^5$
- (j) skupinu $-SH$, $-S(O)_nR^5$, $-S(O)_m-OH$, $-S(O)_m-OR^5$, $-O-S(O)_m-R^5$, $-O-S(O)_mOH$ nebo $-O-S(O)_m-OR^5$,
- (k) skupinu $-Z^4-NR^6R^7$ nebo
- (l) skupinu $-Z^4-N(R^{10})-Z^5-NR^8R^9$,

J atom kyslíku, síry, dusíku nebo skupinu NR^{15} ,

K a L atom dusíku nebo uhlíku za podmínky, že alespoň jeden ze symbolů K a L znamená atom uhlíku,

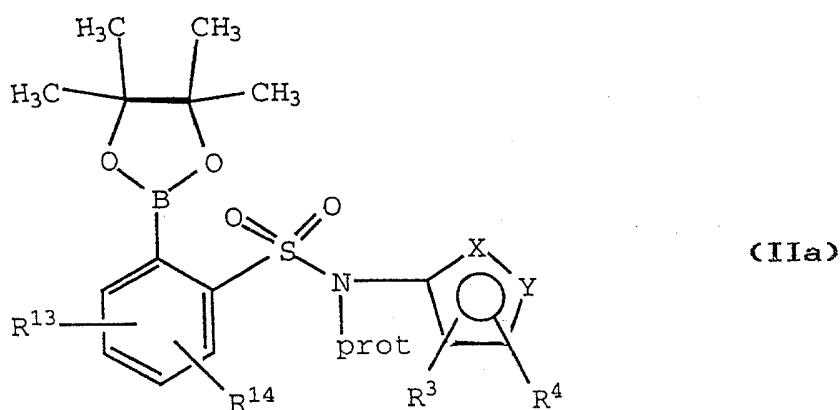
R^{15} atom vodíku, skupinu alkylovou, hydroxyethoxymethylovou nebo methoxyethoxymethylovou a

16.05.03

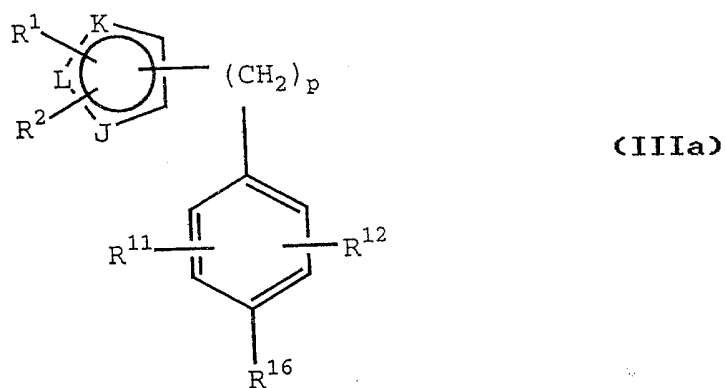
p 0 nebo celé číslo 1 až 2,

v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e

(a) uvádí se do styku pinacolester obecného vzorce IIa nebo jeho sůl

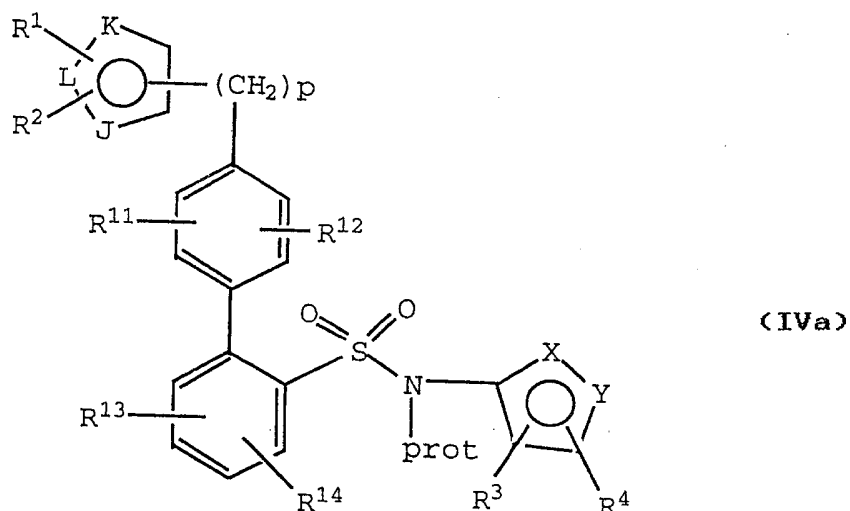


se sloučeninou obecného vzorce IIIa nebo s její solí



v přítomnosti palladia(0) jakožto katalyzátoru a popřípadě zásady za získání sloučeniny obecného vzorce IVa nebo její soli

16.05.03



(b) a odstraňuje se chránicí skupina z dusíku sloučeniny obecného vzorce IVa nebo její soli za získání sloučeniny obecného vzorce Ia nebo její soli.

3. Způsob podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se jako palladia(0) katalyzátoru používá palladnatá sůl a trifenylofosfin.

4. Způsob podle nároku 3, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se jako palladnaté soli používá octanu palladnatého.

5. Způsob podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se jako zásady používá vodného roztoku uhličitanu draselného nebo sodného.

6. Způsob podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m , že "prot" znamená methoxymethylovou skupinu.

7. Způsob podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m , že halogenovou skupinou ve sloučenině obecného vzorce IIIa nebo její soli je atom bromu, chloru nebo jodu.

8. Způsob podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e

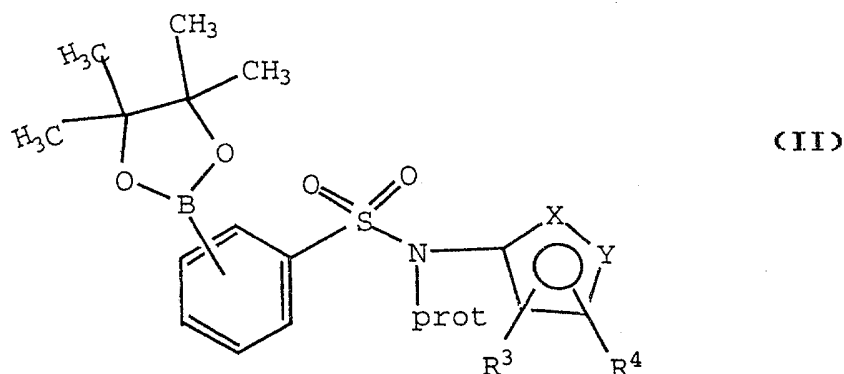
16.05.03

t í m , že se sloučenina obecného vzorce Ia nebo její sůl nechává krystalovat z roztoku získaného ve stupni (b).

9. Způsob podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se zbylé palladium odstraňuje z reakční směsi po stupni (a) použitím chelatačního činidla.

10. Způsob podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se nechává reagovat jakožto sloučenina obecného vzorce IIa nebo její sůl N-[methoxymethyl]-N-(4,5-dimethyl-3-isoxazolyl)-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl) - benzensulfonamid a jako sloučenina obecného vzorce IIIa nebo její sůl 2-[4-brom-3-(formyl)fenylloxazol.

11. Sloučenina obecného vzorce II nebo její sůl



příčemž fenylové kruhy bifenylové skupiny jsou popřípadě dále substituovány a "prot" znamená alkoxy-methylovou skupinu chránící atom dusíku a

kde znamená

jeden ze symbolů X a Y atom dusíku a druhý atom kyslíku,

R³ a R⁴ které jsou přímo vázané na atom uhlíku kruhu, na sobě nezávisle

16.05.03

- (a) atom vodíku,
- (b) skupinu alkylovou, alkenylovou, alkinylovou, alkoxykupinu, skupinu cykloalkylovou, cykloalkylalkylovou, cykloalkenylalkylovou, arylovou, aryloxyskupinu, skupinu aralkylovou nebo aralkoxyskupinu, přičemž každá z těchto skupin je popřípadě substituovaná skupinou Z^1 , Z^2 a Z^3 ,
- (c) atom halogenu,
- (d) skupinu hydroxylovou,
- (e) kyanoskupinu,
- (f) nitroskupinu,
- (d) skupinu $-C(O)H$ nebo $-C(O)R^5$,
- (h) skupinu $-CO_2H$ nebo $-CO_2R^5$
- (i) skupinu $-Z^4-NR^6R^7$,
- (j) skupinu $-Z^4-N(R^{10})-Z^5-NR^8R^9$ nebo
- (k) R^3 a R^4 spolu dohromady také skupinu alkylenovou nebo alkenylenovou, přičemž kterákoliv tato skupina je popřípadě substituovaná skupinou Z^1 , Z^2 a Z^3 , vytvářející čtyřčlenný až osmičlenný nasycený, nenasycený nebo aromatický cyklus spolu s atomem uhlíku, na který jsou vázány,

R^5 skupinu alkylovou, alkenylovou, alkinylovou, cykloalkylovou, cykloalkylalkylovou, cykloalkenylalkylovou, arylovou nebo aralkylovou, přičemž každá z těchto skupin je popřípadě substituovaná skupinou Z^1 , Z^2 a Z^3 ,

R^6 , R^7 , R^8 , R^9 a R^{10} na sobě nezávisle

- (a) atom vodíku nebo
- (b) skupinu alkylovou, cykloalkylovou, cykloalkylalkylovou, cykloalkenylalkylovou, arylovou, aralkylovou, přičemž každá z těchto skupin je popřípadě substituovaná skupinou Z^1 , Z^2 a Z^3 ,

15.05.03

R^6 a R^7 spolu dohromady také skupinu alkylenovou nebo alkenylenovou, přičemž kterákoliv tato skupina je popřípadě substituovaná skupinou Z^1 , Z^2 a Z^3 , vytvářejí tříčlenný až osmičlenný nasycený nebo nenasycený cyklus spolu s atomem dusíku, na který jsou vázány,

nebo vždy dva ze symbolů R^8 , R^9 a R^{10} spolu dohromady také skupinu alkylenovou nebo alkenylenovou, přičemž kterákoliv tato skupina je popřípadě substituovaná skupinou Z^1 , Z^2 a Z^3 , vytvářející tříčlenný až osmičlenný nasycený, nebo nenasycený cyklus spolu s atomy, na které jsou vázány,

Z^1 , Z^2 a Z^3 na sobě nezávisle

- (a) atom vodíku,
- (b) atom halogenu,
- (c) skupinu hydroxylovou,
- (d) skupinu alkylovou,
- (e) skupinu alkenylovou,
- (f) skupinu arylovou,
- (g) skupinu aralkylovou,
- (h) alkoxyskupinu,
- (i) aryloxyskupinu,
- (j) aralkoxyskupinu,
- (k) skupinu heterocyklickou, substituovanou heterocyklickou skupinu nebo heterocyklooxyskupinu,
- (l) skupinu $-SH$, $-S(O)_nZ^6$, $-S(O)_m-OH$, $-S(O)_m-OZ^6$, $-O-S(O)_m-Z^6$, $-O-S(O)_mOH$ nebo $-O-S(O)_m-OZ^6$,
- (m) oxoskupinu,
- (n) nitroskupinu,
- (o) kyanoskupinu,
- (p) skupinu $-C(O)H$ nebo $-C(O)Z^6$,
- (q) skupinu $-CO_2H$ nebo $-CO_2Z^6$
- (r) skupinu $-Z^4-NZ^7Z^8$,
- (s) skupinu $-Z^4-N(Z^{11})-Z^5H$,

15.05.03

(t) skupinu $-Z^4-N(Z^{11})-Z^5, Z^6$ nebo

(u) skupinu $-Z^4-N(Z^{11})-Z^5-NZ^7Z^8$,

Z^4 a Z^5 na sobě nezávisle

(a) jednoduchou vazbu,

(b) skupinu $-Z^9-S(O)_n-Z^{10}$,

(c) skupinu $-Z^9-C(O)-Z^{10}$,

(d) skupinu $-Z^9-C(S)-Z^{10}$,

(e) skupinu $-Z^9-O-Z^{10}$,

(f) skupinu $-Z^9-S-Z^{10}$,

(g) skupinu $-Z^9-O-C(O)-Z^{10}$ nebo,

(h) skupinu $-Z^9-C(O)-O-Z^{10}$,

Z^6 skupinu alkylovou, alkylovou substituovanou jednou až třemi skupinami ze souboru zahrnujícího atom halogenu, skupinu arylovou, aryloxyskupinu a alkoxyskupinu, dále znamená skupinu alkenylovou, alkinylovou, cykloalkylovou, cykloalkylovou substituovanou jednou až třemi skupinami ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, arylovou, alkenylovou a alkoxyarylovou, dále znamená skupinu cykloalkylovou, na kterou je kondenzovaná benzenová skupina, aryloxyskupinu substituovanou jedním nebo dvěma atomy halogenu, dále znamená skupinu cykloalkylalkylovou, cykloalkenylovou, cykloalkenylalkylovou, arylovou, arylovou substituovanou methylendioxy skupinou nebo jednou až čtyřmi skupinami ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, dialkylaminoskupinu, kyanoskupinu, atom halogenu, skupinu trihalogenalkylovou, alkoxyskupinu a trihalogenalkoxyskupinu, dále znamená skupinu heterocyklickou nebo substituovanou heterocyklickou skupinu,

Z^7 a Z^8 na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu alkylovou, cykloalkylovou, cykloalkylalkylovou, cykloalkenylalkylovou, arylovou nebo aralkylovou skupinu nebo Z^7 a Z^8

spolu dohromady skupinu alkylenovou nebo alkenylenovou vytvářející tříčlenný až osmičlenný nasycený nebo nenasyčený cyklus spolu s atomem dusíku, na který jsou vázány,

Z^9 a Z^{10} na sobě nezávisle jednoduchou vazbu, skupinu alkylenovou, alkenylenovou nebo alkinylenovou

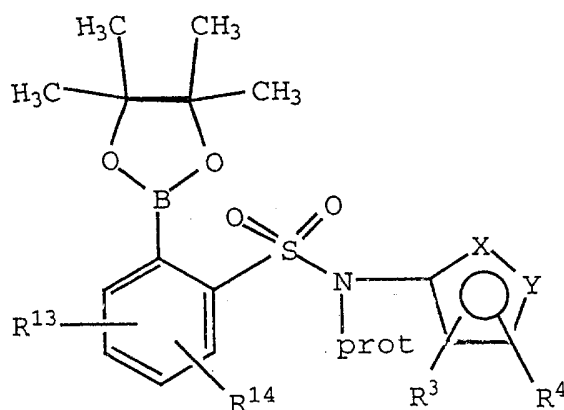
Z^{11} (a) atom vodíku nebo
(b) skupinu alkylovou, alkylovou substituovanou jedním, dvěma nebo třemi atomy halogenu, skupinu cykloalkylovou, cykloalkylalkylovou, cykloalkenylalkylovou, arylovou nebo aralkylovou,

nebo vždy dvě skupiny Z^7 , Z^8 a Z^{11} spolu dohromady skupinu alkylenovou nebo alkenylenovou vytvářející tříčlenný až osmičlenný nasycený nebo nenasyčený cyklus spolu s atomy, na které jsou vázány,

m na sobě nezávisle 1 nebo 2 a

n na sobě nezávisle 0, 1 nebo 2.

12. Sloučenina podle nároku 11 obecného vzorce IIa nebo její sůl



(IIa)

kde znamená

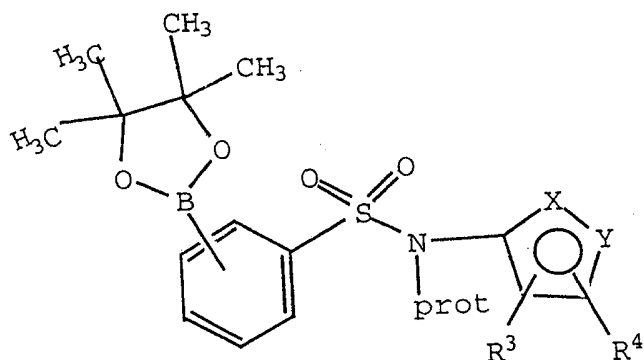
prot skupinu methoxymethylovou,

R^{13} a R^{14} na sobě nezávisle

- (a) atom vodíku,
- (b) skupinu alkylovou, alkenylovou, alkinylovou, alkoxykupinu, skupinu cykloalkylovou, cykloalkylalkylovou, cykloalkenylovou, cykloalkenylalkylovou, arylovou, aryloxykupinu, skupinu aralkylovou nebo aralkoxykupinu, přičemž každá z těchto skupin je popřípadě substituovaná skupinou Z^1 , Z^2 a Z^3 ,
- (c) skupinu heterocyklickou, substituovanou heterocyklickou skupinu nebo heterocyklooxykupinu,
- (d) atom halogenu,
- (e) skupinu hydroxylovou,
- (f) kyanoskupinu,
- (g) nitroskupinu,
- (h) skupinu $-C(O)H$ nebo $-C(O)R^5$,
- (i) skupinu $-CO_2H$ nebo $-CO_2R^5$
- (j) skupinu $-SH$, $-S(O)_nR^5$, $-S(O)_m-OH$, $-S(O)_m-OR^5$, $-O-S(O)_m-R^5$, $-O-S(O)_mOH$ nebo $-O-S(O)_m-OR^5$,
- (k) skupinu $-Z^4-NR^6R^7$ nebo
- (l) skupinu $-Z^4-N(R^{10})-Z^5-NR^8R^9$.

13. Sloučenina podle nároku 12, kterou je N-[methoxymethyl]-N-(3,4-dimethyl-5-isoxazolyl)-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzensulfonamid.

14. Způsob přípravy pinacolesteru obecného vzorce II nebo jeho soli



(II)

příčemž fenylové kruhy bifenylové skupiny jsou popřípadě dále substituovány a "prot" znamená alkoxy-methylovou skupinu chránící atom dusíku a kde znamená

jeden ze symbolů X a Y atom dusíku a druhý atom kyslíku,

R^3 a R^4 které jsou přímo vázané na atom uhlíku kruhu, na sobě nezávisle

(a) atom vodíku,

(b) skupinu alkylovou, alkenylovou, alkinylovou, alkoxy-skupinu, skupinu cykloalkylovou, cykloalkylalkylovou, cykloalkenylovou, cykloalkenylalkylovou, arylovou, aryloxy-skupinu, skupinu aralkylovou nebo aralkoxy-skupinu, přičemž každá z těchto skupin je popřípadě substituovaná skupinou Z^1 , Z^2 a Z^3 ,

(c) atom halogenu,

(d) skupinu hydroxylovou,

(e) kyanoskupinu,

(f) nitroskupinu,

(g) skupinu $-C(O)H$ nebo $-C(O)R^5$,

(h) skupinu $-CO_2H$ nebo $-CO_2R^5$

(i) skupinu $-Z^4-NR^6R^7$,

(j) skupinu $-Z^4-N(R^{10})-Z^5-NR^8R^9$ nebo

(k) R^3 a R^4 spolu dohromady také skupinu alkyleneovou nebo alkenyleneovou, přičemž kterákoliv tato skupina je popřípadě substituovaná skupinou Z^1 , Z^2 a Z^3 , vytvářející čtyřčlenný až osmičlenný nasycený, nenasycený nebo aromatický cyklus spolu s atomem uhlíku, na který jsou vázány,

R^5 skupinu alkylovou, alkenylovou, alkinylovou, cykloalkylovou, cykloalkylalkylovou, cykloalkenylovou, cykloalkenylalkylovou, arylovou nebo aralkylovou, přičemž každá z těchto skupin je popřípadě substituovaná skupinou Z^1 , Z^2 a Z^3 ,

16.05.03

R^6 , R^7 , R^8 , R^9 a R^{10} na sobě nezávisle

- (a) atom vodíku nebo
- (b) skupinu alkylovou, cykloalkylovou, cykloalkylalkylovou, cykloalkenylalkylovou, arylovou, aralkylovou, přičemž každá z těchto skupin je popřípadě substituovaná skupinou Z^1 , Z^2 a Z^3 .

R^6 a R^7 spolu dohromady také skupinu alkylenovou nebo alkenylenovou, přičemž kterákoliv tato skupina je popřípadě substituovaná skupinou Z^1 , Z^2 a Z^3 , vytvářející tříčlenný až osmičlenný nasycený nebo nenasycený cyklus spolu s atomem dusíku, na který jsou vázány,

nebo vždy dva ze symbolů R^8 , R^9 a R^{10} spolu dohromady také skupinu alkylenovou nebo alkenylenovou, přičemž kterákoliv tato skupina je popřípadě substituovaná skupinou Z^1 , Z^2 a Z^3 , vytvářející tříčlenný až osmičlenný nasycený, nebo nenasycený cyklus spolu s atomy, na které jsou vázány,

Z^1 , Z^2 a Z^3 na sobě nezávisle

- (a) atom vodíku,
- (b) atom halogenu,
- (c) skupinu hydroxylovou,
- (d) skupinu alkylovou,
- (e) skupinu alkenylovou,
- (f) skupinu arylovou,
- (g) skupinu aralkylovou,
- (h) alkoxyskupinu,
- (i) aryloxyskupinu,
- (j) aralkoxyskupinu,
- (k) skupinu heterocyklickou, substituovanou heterocyklickou skupinu nebo heterocyklooxyskupinu,
- (l) skupinu $-SH$, $-S(O)_nZ^6$, $-S(O)_mOH$, $-S(O)_mOZ^6$, $-O-S(O)_m-Z^6$, $-O-S(O)_mOH$ nebo $-O-S(O)_mOZ^6$,

16.05.03

- (m) oxoskupinu,
- (n) nitroskupinu,
- (o) kyanoskupinu,
- (p) skupinu $-C(O)H$ nebo $-C(O)Z^6$,
- (q) skupinu $-CO_2H$ nebo $-CO_2Z^6$
- (r) skupinu $-Z^4-NZ^7Z^8$,
- (s) skupinu $-Z^4-N(Z^{11})-Z^5H$,
- (t) skupinu $-Z^4-N(Z^{11})-Z^5, Z^6$ nebo
- (u) skupinu $-Z^4-N(Z^{11})-Z^5-NZ^7Z^8$,

Z^4 a Z^5 na sobě nezávisle

- (a) jednoduchou vazbu,
- (b) skupinu $-Z^9-S(O)_n-Z^{10}$,
- (c) skupinu $-Z^9-C(O)-Z^{10}$,
- (d) skupinu $-Z^9-C(S)-Z^{10}$,
- (e) skupinu $-Z^9-O-Z^{10}$,
- (f) skupinu $-Z^9-S-Z^{10}$,
- (g) skupinu $-Z^9-O-C(O)-Z^{10}$ nebo,
- (h) skupinu $-Z^9-C(O)-O-Z^{10}$,

Z^6 skupinu alkylovou, alkylovou substituovanou jednou až třemi skupinami ze souboru zahrnujícího atom halogenu, skupinu arylovou, aryloxyskupinu a alkoxyskupinu, dále znamená skupinu alkenylovou, alkinylovou, cykloalkylovou, cykloalkylovou substituovanou jednou až třemi skupinami ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, arylovou, alkenylovou a alkoxyarylovou, dále znamená skupinu cykloalkylovou, na kterou je kondenzovaná benzenová skupina, aryloxyskupinu substituovanou jedním nebo dvěma atomy halogenu, dále znamená skupinu cykloalkylalkylovou, cykloalkenylovou, cykloalkenylalkylovou, arylovou, arylovou substituovanou methylenedioxy skupinou nebo jednou až čtyřmi skupinami ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, dialkylaminoskupinu, kyanoskupinu, atom halogenu, skupinu trihalogenalkylo-

vou, alkoxy skupinu a trihalogenalkoxy skupinu, dále znamená skupinu heterocyklickou nebo substituovanou heterocyklickou skupinu,

Z^7 a Z^8 na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu alkylovou, cykloalkylovou, cykloalkylalkylovou, cykloalkenylalkylovou, arylovou nebo aralkylovou skupinu nebo Z^7 a Z^8 spolu dohromady skupinu alkylenovou nebo alkenylenovou vytvářející tříčlenný až osmičlenný nasycený nebo nenasyčený cyklus spolu s atomem dusíku, na který jsou vázány,

Z^9 a Z^{10} na sobě nezávisle jednoduchou vazbu, skupinu alkylenovou, alkenylenovou nebo alkinylenovou

Z^{11} (a) atom vodíku nebo
(b) skupinu alkylovou, alkylovou substituovanou jedním, dvěma nebo třemi atomy halogenu, skupinu cykloalkylovou, cykloalkylalkylovou, cykloalkenylalkylovou, arylovou nebo aralkylovou,

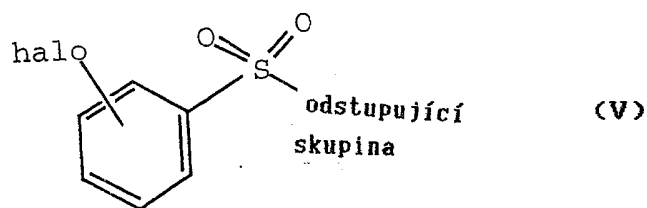
nebo vždy dvě skupiny Z^7 , Z^8 a Z^{11} spolu dohromady skupinu alkylenovou nebo alkenylenovou vytvářející tříčlenný až osmičlenný nasycený nebo nenasyčený cyklus spolu s atomy, na které jsou vázány,

m na sobě nezávisle 1 nebo 2 a

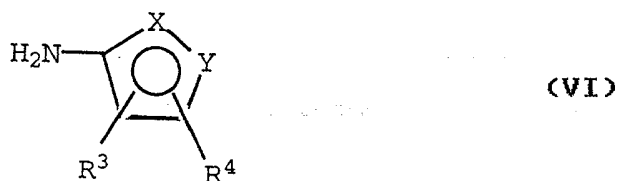
n na sobě nezávisle 0, 1 nebo 2.

v y z n a č u j í c í s e t í m, že

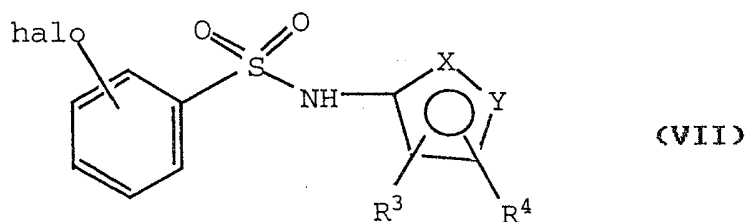
(a) se uvádí do styku sloučenina obecného vzorce V nebo její sůl



kde fenylová skupina sloučeniny obecného vzorce V je popřípadě dále substituovaná, s aminem obecného vzorce VI nebo s jeho solí



v přítomnosti organické zásady a popřípadě organického rozpouštědla za získání sloučeniny obecného vzorce VII nebo její soli



kde fenylová skupina sloučeniny obecného vzorce VII je popřípadě dále substituovaná,

- (b) zavádí se chránicí skupina na atom dusíku sloučeniny obecného vzorce VII nebo její soli uváděním do styku sloučeniny obecného vzorce VII se sloučeninou obecného vzorce XX

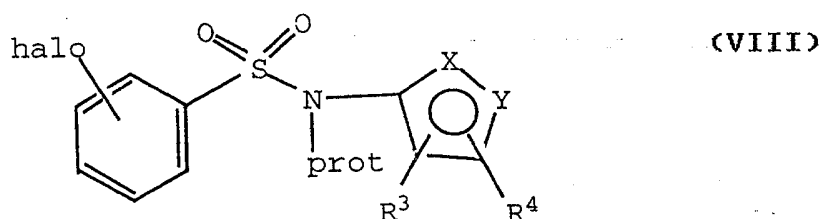


kde znamená

R¹⁷ alkoxy skupinu nebo atom halogenu a

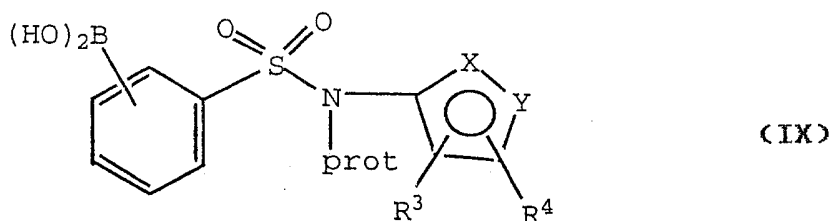
R¹⁸ alkoxy skupinu,

v přítomnosti Lewisovy nebo protické kyseliny, jestliže R^{17} znamená alkoxykupinu nebo v přítomnosti zásady, jestliže R^{17} znamená atom halogenu, za získání sloučeniny obecného vzorce VIII nebo její soli



kde fenylová skupina sloučeniny obecného vzorce VIII je po případě dále substituovaná,

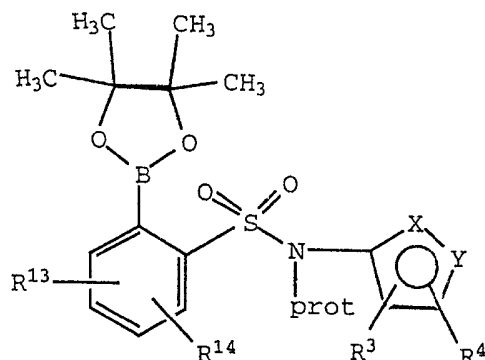
- (c) lithiuje se sloučenina obecného vzorce VIII nebo její sůl alkylolithiovou nebo aryllithiovou sloučeninou a lithiovaný produkt se uvádí do styku s trialkylborátem, získaný produkt se hydrolyzuje za získání borité kyseliny obecného vzorce IX nebo její soli



kde fenylová skupina sloučeniny obecného vzorce VIII je popřípadě dále substituovaná a

- (d) uvádí se do styku sloučenina obecného vzorce IX nebo její sůl s pinacolem za odstraňování vody, čímž se získá sloučenina obecného vzorce II nebo její sůl.

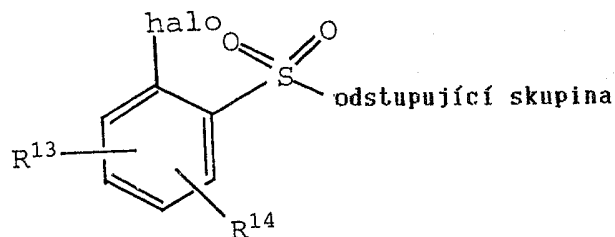
15. Způsob podle nároku 14 přípravy pinacolesteru obecného vzorce IIa nebo jeho soli



(IIa)

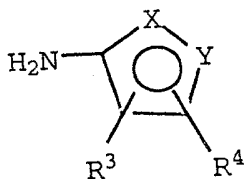
kde R^{13} a R^{14} mají význam uvedený v nároku 2 a "prot." znamená methoxymethylovou skupinu, vyznačující se tím, že

(a) se uvádí do styku sloučenina obecného vzorce Va nebo její sůl



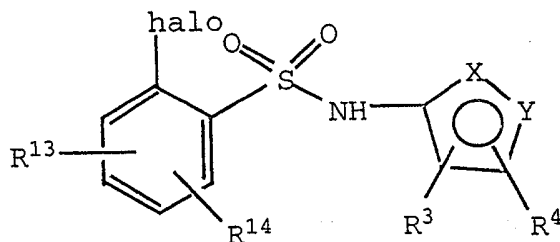
(Va)

s aminem obecného vzorce VIa nebo s jeho solí



(VIa)

v přítomnosti organické zásady a popřípadě organického rozpouštědla za získání sloučeniny obecného vzorce VIIa nebo její soli



(VIIa)

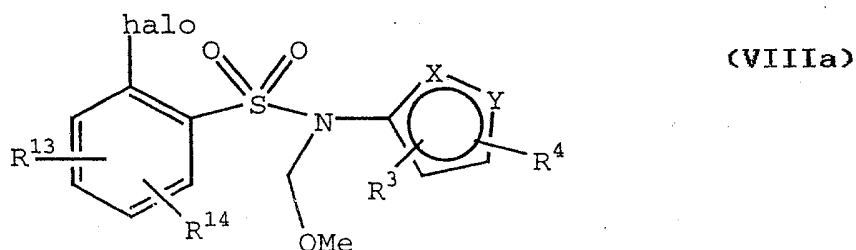
- (b) zavádí se chránicí skupina na atom dusíku sloučeniny obecného vzorce VIIa nebo její soli uváděním do styku sloučeniny obecného vzorce VIIa se sloučeninou obecného vzorce XX



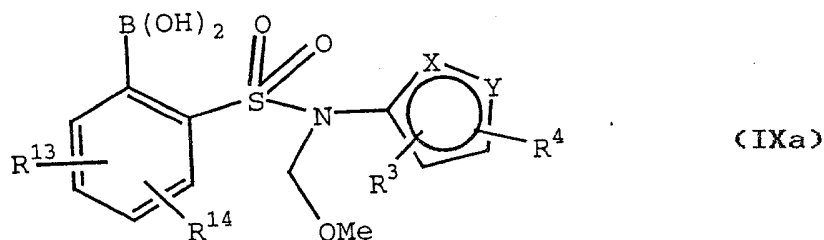
kde znamená

R^{17} a R^{18} methoxyskupinu

v přítomnosti Lewisovy nebo protické kyseliny za získání sloučeniny obecného vzorce VIIIa nebo její soli



- (c) lithiuje se sloučenina obecného vzorce VIIIa nebo její sůl alkylolithiovou nebo aryllithiovou sloučeninou a lithiovaný produkt se uvádí do staku s trialkylborátem, získaný produkt se hydrolyzuje za získání borité kyseliny obecného vzorce IXa nebo její soli



- (d) uvádí se do styku sloučenina obecného vzorce IXa nebo její sůl s pinacolem za odstraňování vody, čímž se získá sloučenina obecného vzorce IIa nebo její sůl.

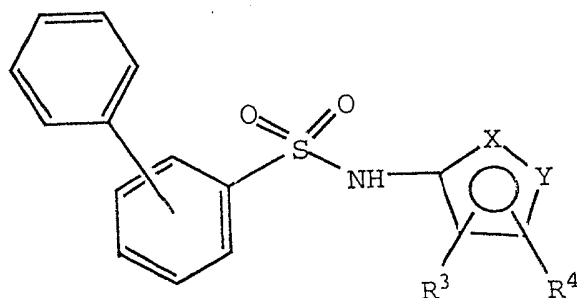
16. Způsob podle nároku 15, v y z n a č u j í c í s e tím, že X znamená atom dusíku a Y atom kyslíku.

17. Způsob podle nároku 15, v y z n a č u j í c í s e tím, že halogenovou skupinou ve sloučenině obecného vzorce Va nebo v její soli je atom bromu, chloru nebo jodu.
18. Způsob podle nároku 15, v y z n a č u j í c í s e tím, že odstupující skupinou je atom halogenu.
19. Způsob podle nároku 18, v y z n a č u j í c í s e tím, že odstupující skupinou je atom chloru.
20. Způsob podle nároku 15, v y z n a č u j í c í s e tím, že se jako organická zásada ve stupni (a) používá amin.
21. Způsob podle nároku 20, v y z n a č u j í c í s e tím, že se jako organická zásada používá pyridin nebo trialkylamin.
22. Způsob podle nároku 15, v y z n a č u j í c í s e tím, že organická zásada působí zároveň jako organické rozpouštědlo.
23. Způsob podle nároku 15, v y z n a č u j í c í s e tím, že se jako alkyllithiová nebo aryllithiová sloučenina používá n-butyllithium nebo fenyllithium.
24. Způsob podle nároku 15, v y z n a č u j í c í s e tím, že se lithiování a/nebo uvádění do styku s trialkylborátem provádí při teplotě v rozmezí přibližně -40 až přibližně -105 °C.
25. Způsob podle nároku 15, v y z n a č u j í c í s e tím, že se jako trialkylborátu používá triisopropylborátu nebo trimethylborátu.
26. Způsob podle nároku 15, v y z n a č u j í c í s e

tím, že se odstraňování vody provádí přidáním sušicího činidla nebo azeotropickým odstraňováním vody zahříváním s rozpouštědlem.

27. Způsob podle nároku 15, v y z n a č u j í c í s e tím, že sloučeninou obecného vzorce IIa nebo její solí je N-[methoxymethyl]-N-(4,5-dimethyl-3-isoxazolyl)-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzensulfonamid, sloučeninou obecného vzorce Va nebo její solí je 2-brombenzensulfonylchlorid a aminem obecného vzorce VIa nebo jeho solí je 3-amino-4,5-dimethylisoxazol.

28. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I nebo její soli



(I)

příčemž fenylové kruhy bifenylové skupiny jsou navzájem nezávisle nesubstituované nebo substituované jednou nebo několika skupinami, jejich enantiomerů a diastereomerů a jejich solí,

kde znamená

jeden ze symbolů X a Y atom dusíku a druhý atom kyslíku,

R³ a R⁴ které jsou přímo vázané na atom uhlíku kruhu, na sobě nezávisle

(a) atom vodíku,

(b) skupinu alkylovou, alkenylovou, alkinylovou, alko-

xyskupinu, skupinu cykloalkylovou, cykloalkylalkylovou, cykloalkenylovou, cykloalkenylalkylovou, arylovou, aryloxyskupinu, skupinu aralkylovou nebo aralkoxyskupinu, přičemž každá z těchto skupin je popřípadě substituovaná skupinou Z^1 , Z^2 a Z^3 ,

- (c) atom halogenu,
- (d) skupinu hydroxylovou,
- (e) kyanoskupinu,
- (f) nitroskupinu,
- (d) skupinu $-C(O)H$ nebo $-C(O)R^5$,
- (h) skupinu $-CO_2H$ nebo $-CO_2R^5$
- (i) skupinu $-Z^4-NR^6R^7$,
- (j) skupinu $-Z^4-N(R^{10})-Z^5-NR^8R^9$ nebo
- (k) R^3 a R^4 spolu dohromady také skupinu alkylenovou nebo alkenylenovou, přičemž kterákoliv tato skupina je popřípadě substituovaná skupinou Z^1 , Z^2 a Z^3 , vytvářející čtyřčlenný až osmičlenný nasycený, nenasyčený nebo aromatický cyklus spolu s atomem uhlíku, na který jsou vázány,

R^5 skupinu alkylovou, alkenylovou, alkinylovou, cykloalkylovou, cykloalkylalkylovou, cykloalkenylovou, cykloalkenylalkylovou, arylovou nebo aralkylovou, přičemž každá z těchto skupin je popřípadě substituovaná skupinou Z^1 , Z^2 a Z^3 ,

R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , a R^{10} na sobě nezávisle

- (a) atom vodíku nebo
- (b) skupinu alkylovou, cykloalkylovou, cykloalkylalkylovou, cykloalkenylalkylovou, arylovou, aralkylovou, přičemž každá z těchto skupin je popřípadě substituovaná skupinou Z^1 , Z^2 a Z^3 ,

R^6 a R^7 spolu dohromady také skupinu alkylenovou nebo alkenylenovou, přičemž kterákoliv tato skupina je popřípadě

substituovaná skupinou Z^1 , Z^2 a Z^3 , vytvářející tříčlenný až osmičlenný nasycený nebo nenasycený cyklus spolu s atomem dusíku, na který jsou vázány,

nebo vždy dva ze symbolů R^8 , R^9 a R^{10} spolu dohromady také skupinu alkylenovou nebo alkenylenovou, přičemž kterákoliv tato skupina je popřípadě substituovaná skupinou Z^1 , Z^2 a Z^3 , vytvářející tříčlenný až osmičlenný nasycený, nebo nenasycený cyklus spolu s atomy, na které jsou vázány,

Z^1 , Z^2 a Z^3 na sobě nezávisle

- (a) atom vodíku,
- (b) atom halogenu,
- (c) skupinu hydroxylovou,
- (d) skupinu alkylovou,
- (e) skupinu alkenylovou,
- (f) skupinu arylovou,
- (g) skupinu aralkylovou,
- (h) alkoxy skupinu,
- (i) aryloxy skupinu,
- (j) aralkoxy skupinu,
- (k) skupinu heterocyklickou, substituovanou heterocyklickou skupinu nebo heterocyklooxy skupinu,
- (l) skupinu $-SH$, $-S(O)_n Z^6$, $-S(O)_m OH$, $-S(O)_m OZ^6$, $-O-S(O)_m Z^6$, $-O-S(O)_m OH$ nebo $-O-S(O)_m OZ^6$,
- (m) oxoskupinu,
- (n) nitroskupinu,
- (o) kyanoskupinu,
- (p) skupinu $-C(O)H$ nebo $-C(O)Z^6$,
- (q) skupinu $-CO_2H$ nebo $-CO_2Z^6$
- (r) skupinu $-Z^4-NZ^7Z^8$,
- (s) skupinu $-Z^4-N(Z^{11})-Z^5H$,
- (t) skupinu $-Z^4-N(Z^{11})-Z^5, Z^6$ nebo
- (u) skupinu $-Z^4-N(Z^{11})-Z^5-NZ^7Z^8$,

Z^4 a Z^5 na sobě nezávisle

- (a) jednoduchou vazbu,
- (b) skupinu $-Z^9-S(O)_n-Z^{10}$,
- (c) skupinu $-Z^9-C(O)-Z^{10}$,
- (d) skupinu $-Z^9-C(S)-Z^{10}$,
- (e) skupinu $-Z^9-O-Z^{10}$,
- (f) skupinu $-Z^9-S-Z^{10}$,
- (g) skupinu $-Z^9-O-C(O)-Z^{10}$ nebo,
- (h) skupinu $-Z^9-C(O)-O-Z^{10}$,

Z^6 skupinu alkylovou, alkylovou substituovanou jednou až třemi skupinami ze souboru zahrnujícího atom halogenu, skupinu arylovou, aryloxyskupinu a alkoxyskupinu, dále znamená skupinu alkenylovou, alkinylovou, cykloalkylovou, cykloalkylovou substituovanou jednou až třemi skupinami ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, arylovou, alkenylovou a alkoxyarylovou, dále znamená skupinu cykloalkylovou, na kterou je kondenzovaná benzenová skupina, aryloxyskupinu substituovanou jedním nebo dvěma atomy halogenu, dále znamená skupinu cykloalkylalkylovou, cykloalkenylovou, cykloalkenylalkylovou, arylovou, arylovou substituovanou methylenedioxy skupinou nebo jednou až čtyřmi skupinami ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, dialkylaminoskupinu, kyanoskupinu, atom halogenu, skupinu trihalogenalkylovou, alkoxyskupinu a trihalogenalkoxyskupinu, dále znamená skupinu heterocyklickou nebo substituovanou heterocyklickou skupinu,

Z^7 a Z^8 na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu alkylovou, cykloalkylovou, cykloalkylalkylovou, cykloalkenylalkylovou, arylovou nebo aralkylovou skupinu nebo Z^7 a Z^8 spolu dohromady skupinu alkylenovou nebo alkenylenovou vytvářející tříčlenný až osmičlenný nasycený nebo ne-

nasycený cyklus spolu s atomem dusíku, na který jsou vázány,

Z^9 a Z^{10} na sobě nezávisle jednoduchou vazbu, skupinu alkylenovou, alkenylenovou nebo alkinylenovou,

Z^{11} (a) atom vodíku nebo
(b) skupinu alkylovou, alkylovou substituovanou jedním, dvěma nebo třemi atomy halogenu, skupinu cykloalkylovou, cykloalkylalkylovou, cykloalkenylalkylovou, arylovou nebo aralkylovou,

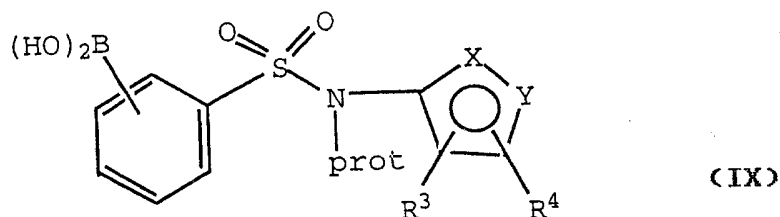
nebo vždy dvě skupiny Z^7 , Z^8 a Z^{11} spolu dohromady skupinu alkylenovou nebo alkenylenovou vytvářející tříčlenný až osmičlenný nasycený nebo nenasycený cyklus spolu s atomy, na které jsou vázány,

m na sobě nezávisle 1 nebo 2 a

n na sobě nezávisle 0, 1 nebo 2,

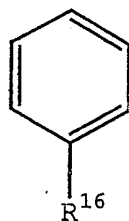
v y z n a č u j í c í s e t í m, že

(a) uvádí se do styku kyselina boritá vzorce IX nebo její sůl



příčemž je fenylová skupina sloučeniny obecného vzorce IX popřípadě dále substituovaná a "prot" znamená alkoxy-methylovou skupinu chránící atom dusíku,

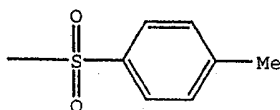
se sloučeninou obecného vzorce III nebo s její solí



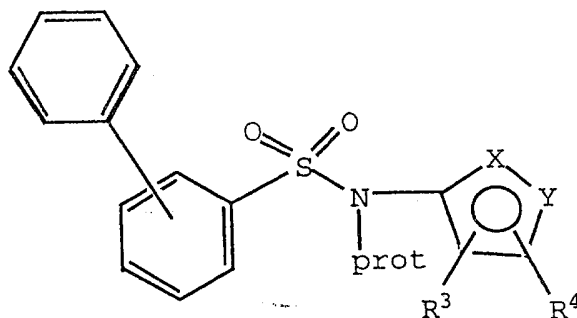
(III)

kde znamená R^{16} atom halogenu nebo skupinu $-O-Q$, kde znamená

Q skupinu $-SO_2CF_3$, $-SO_2CH_3$ nebo vzorce



přičemž je fenylový kruh sloučeniny obecného vzorce III popřípadě dále substituován, v přítomnosti palladia(0) jakožto katalyzátoru a popřípadě zásady za získání na atomu dusíku chráněné sloučeniny obecného vzorce IV nebo její soli

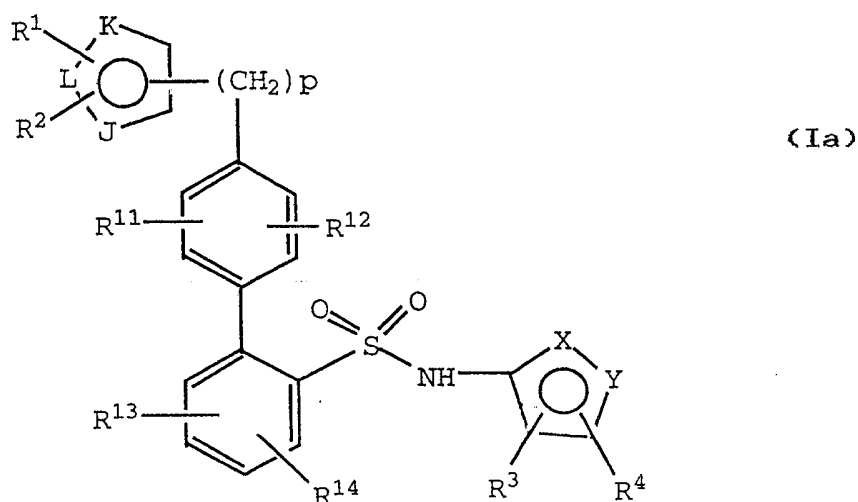


(IV)

přičemž jsou fenylové kruhy bifenylové skupiny na sobě nezávisle nesubstituované nebo substituované jednou až třemi skupinami a

- (b) odstraňuje se chránicí skupina z dusíku sloučeniny obecného vzorce IV nebo její soli za získání sloučeniny obecného vzorce I nebo její soli.

29. Způsob podle nároku 28 přípravy sloučeniny obecného vzorce Ia



jejích enantiomerů a diastereomerů a solí, kde znamená

R^1 a R^2 které jsou přímo vázané na atom uhlíku kruhu, na sobě nezávisle skupiny (a) až (j) uvedené pro význam symbolu R^3 a R^4 ,

R^{11} , R^{12} , R^{13} a R^{14} na sobě nezávisle

- (a) atom vodíku,
- (b) skupinu alkylovou, alkenylovou, alkinylovou, alkoxykupinu, skupinu cykloalkylovou, cykloalkylalkylovou, cykloalkenylovou, cykloalkenylalkylovou, arylovou, aryloxykupinu, skupinu aralkylovou nebo aralkoxykupinu, přičemž každá z těchto skupin je popřípadě substituovaná skupinou Z^1 , Z^2 a Z^3 ,
- (c) skupinu heterocyklickou, substituovanou heterocyklickou skupinu nebo heterocyklooxykupinu,
- (d) atom halogenu,
- (e) skupinu hydroxylovou,
- (f) kyanoskupinu,
- (g) nitroskupinu,
- (h) skupinu $-C(O)H$ nebo $-C(O)R^5$,
- (i) skupinu $-CO_2H$ nebo $-CO_2R^5$

16.05.03

(j) skupinu $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{OH}$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{OR}^5$,
 $-\text{O}-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^5$, $-\text{O}-\text{S}(\text{O})_m\text{OH}$ nebo $-\text{O}-\text{S}(\text{O})_m\text{OR}^5$,

(k) skupinu $-\text{Z}^4-\text{NR}^6\text{R}^7$ nebo

(l) skupinu $-\text{Z}^4-\text{N}(\text{R}^{10})-\text{Z}^5-\text{NR}^8\text{R}^9$,

J atom kyslíku, síry, dusíku nebo skupinu NR^{15} ,

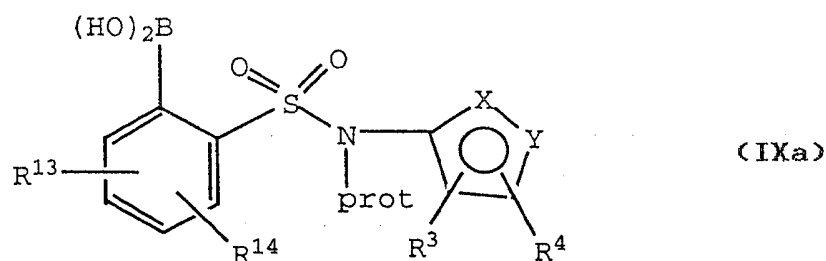
K a L atom dusíku nebo uhlíku za podmínky, že alespoň jeden ze symbolů K a L znamená atom uhlíku,

R^{15} atom vodíku, skupinu alkylovou, hydroxyethoxymethylovou nebo methoxyethoxymethylovou a

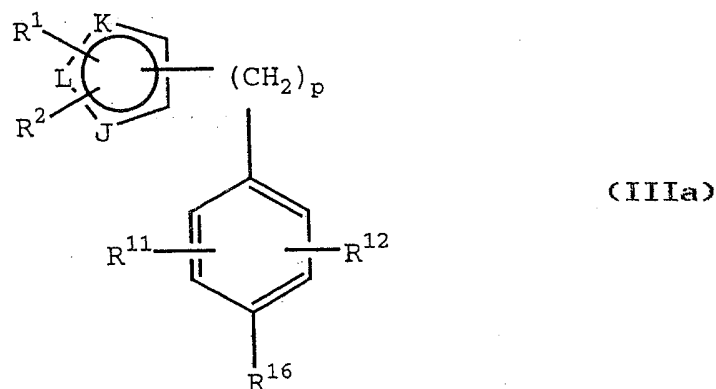
p 0 nebo celé číslo 1 až 2,

v y z n a č u j í c í s e t í m, že

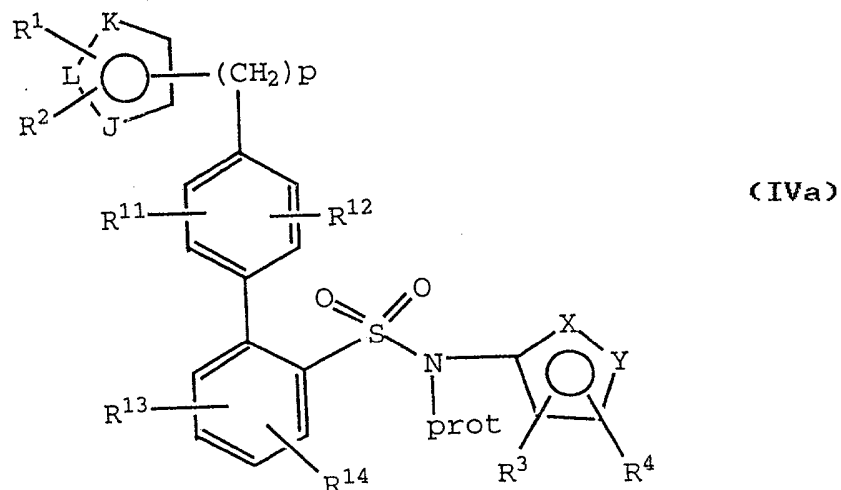
(a) uvádí se do styku kyselina boritá obecného vzorce IXa nebo její sůl



kde znamená "prot" methoxymethylovou skupinu,
 se sloučeninou obecného vzorce IIIa nebo s její solí

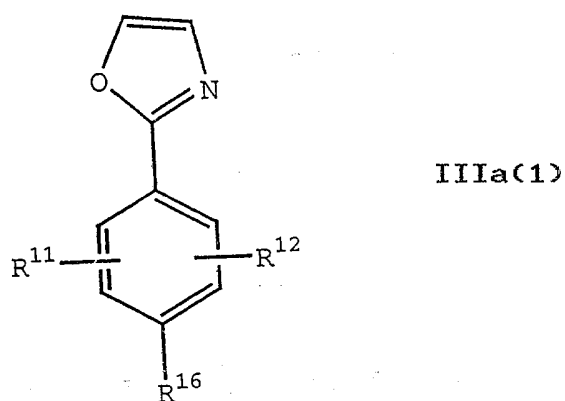


v přítomnosti palladia(0) jakožto katalyzátoru a popřípadě zásady za získání na atomu dusíku chráněné sloučeniny obecného vzorce IVa nebo její soli



(b) a odstraňuje se chránicí skupina z dusíku sloučeniny obecného vzorce IVa nebo její soli za získání sloučeniny obecného vzorce Ia nebo její soli.

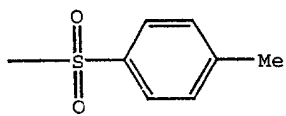
30. Způsob přípravy oxazolfenylhalogenidu obecného vzorce IIIa(1) nebo její soli



kde R^{11} a R^{12} mají význam uvedený v nároku 2 a kde znamená R^{16} atom halogenu nebo skupinu -O-Q, kde znamená

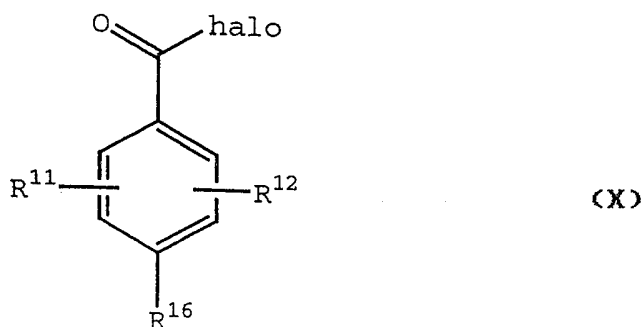
16.05.03

Q skupinu $-\text{SO}_2\text{CF}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ nebo vzorce

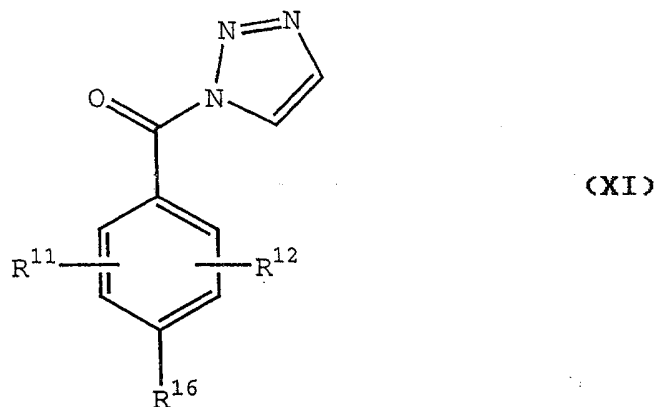


v y z n a č u j í c í s e t í m , že

(a) se uvádí do styku halogenid fenylové kyseliny obecného vzorce X nebo jeho sůl



buď s triazolem v přítomnosti zásady, s výhodou hydridu sodného, nebo s N-trimethylsilylderivátem triazolu za získání triazolamidu obecného vzorce XI nebo jeho soli



(b) uskuteční se dusík eliminující přeskupení triazolamidu obecného vzorce XI nebo jeho soli za získání oxazolu obecného vzorce IIIa(1) nebo jeho soli.

31. Způsob podle nároku 30, v y z n a č u j í c í s e tím, že ve sloučenině obecného vzorce X je halogenidovou

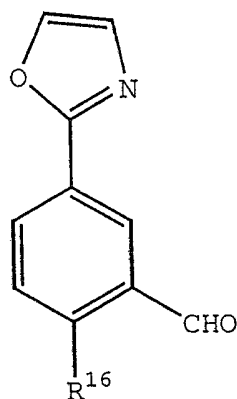
16.05.03

skupinou halogenidového podílu kyseliny atom chloru a skupinou R^{16} je atom chloru, bromu nebo jodu.

32. Způsob podle nároku 31, v y z n a č u j í c í s e tím, že znamená R^{11} skupinu dihalogenmethylovou a R^{12} atom vodíku.

33. Způsob podle nároku 30, v y z n a č u j í c í s e tím, že se sloučenina obecného vzorce X uvádí do styku s triazolem v přítomnosti hydridu sodného,

34. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce IIIa(2) nebo jeho soli

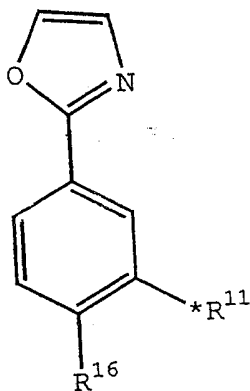


IIIa(2)

kde $\times R^{11}$ znamená dihalogenmethylovou skupinu,

v y z n a č u j í c í s e t í m , že

(a) se hydrolyzuje sloučenina obecného vzorce IIIb nebo její sůl



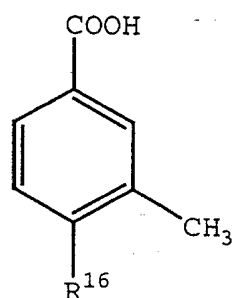
(IIIb)

16.05.03

v přítomnosti nukleofilní zásady za získání sloučeniny obecného vzorce IIIa(2).

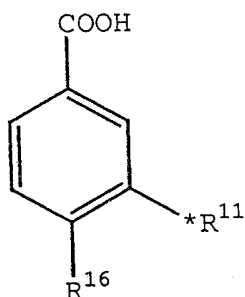
35. Způsob podle nároku 34 přípravy sloučeniny IIIb, vyznačující se tím, že

(a) uvádí se do styku sloučenina obecného vzorce XXI



(XXI)

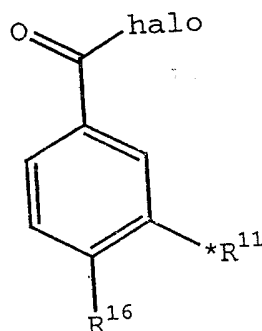
se vhodným halogenačním činidlem za získání sloučeniny obecného vzorce XXII



(XXII)

kde znamená $*R^{11}$ skupinu dihalogenmethylovou,

(b) převádí se sloučenina obecného vzorce XXII na halogenid a-rylkyseliny obecného vzorce Xa

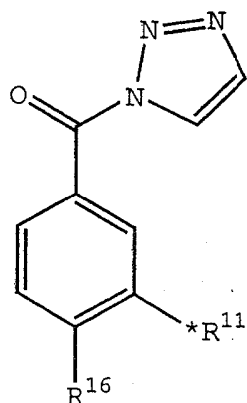


(Xa)

16.05.03

(c) převádí se sloučenina obecného vzorce Xa na sloučeninu obecného vzorce IIIb způsobem (i) nebo (ii)

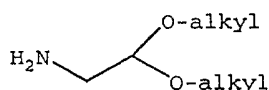
(i) sloučenina obecného vzorce Xa se uvádí do styku buď s triazolem v přítomnosti zásady nebo s N-trimethylsilylovým derivátem triazolu za získání triazolamidu obecného vzorce XI nebo jeho soli,



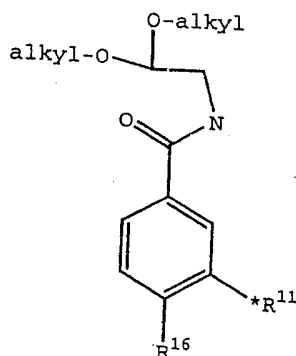
(XI)

a uskuteční se dusík eliminující přeskupení triazolamidu obecného vzorce XI nebo jeho soli za získání oxazolu obecného vzorce IIIb, nebo

(ii) sloučenina obecného vzorce Xa se uvádí do styku s aminacetalem obecného vzorce



v přítomnosti zásady a rozpouštědla za získání amidacetalu obecného vzorce XXIII



a amidacetal se cyklizuje v přítomnosti cyklizačního činidla za získání sloučeniny obecného vzorce IIIb.

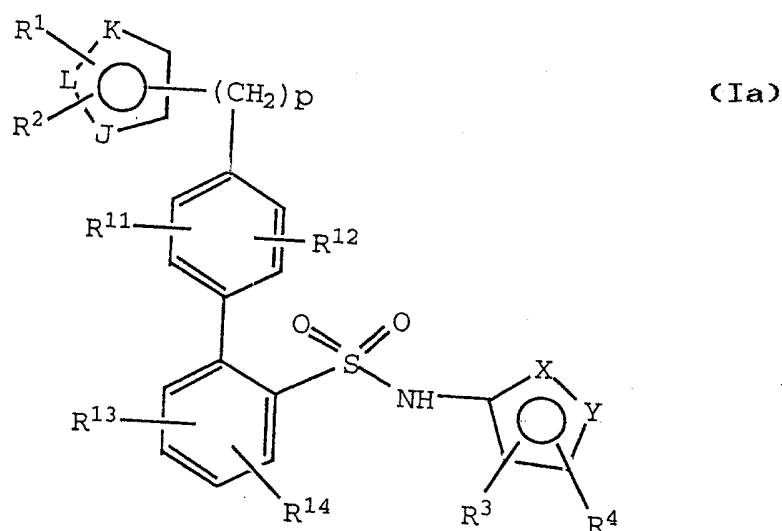
36. Způsob podle nároku 34, v y z n a č u j í c í s e tím, že znamená R^{16} atom bromu nebo jodu a $\times R^{11}$ skupinu dibrom-methylovou.

37. Způsob podle nároku 35, v y z n a č u j í c í s e tím, že znamená R^{16} atom bromu nebo jodu a $\times R^{11}$ skupinu dibrom-methylovou.

38. Způsob podle nároku 35, v y z n a č u j í c í s e tím, že se sloučenina obecného vzorce Xa převádí na sloučeninu obecného vzorce IIIb způsobem podle odstavce (i).

39. Způsob podle nároku 35, v y z n a č u j í c í s e tím, že se sloučenina obecného vzorce XXIII převádí na sloučeninu obecného vzorce IIIb způsobem podle odstavce (ii).

40. Způsob podle nároku 1 přípravy sloučeniny obecného vzorce Ia nebo její soli



kde znamená

jeden ze symbolů X a Y atom dusíku a druhý atom kyslíku,

R^1 , R^2 , R^3 a R^4 které jsou přímo vázané na atom uhlíku kruhu, na sobě nezávisle

- (a) atom vodíku,
- (b) skupinu alkylovou, alkenylovou, alkinylovou, alkoxykupinu, skupinu cykloalkylovou, cykloalkylalkylovou, cykloalkenylovou, cykloalkenylalkylovou, arylovou, aryloxyskupinu, skupinu aralkylovou nebo aralkoxyskupinu, přičemž každá z těchto skupin je popřípadě substituovaná skupinou Z^1 , Z^2 a Z^3 ,
- (c) atom halogenu,
- (d) skupinu hydroxylovou,
- (e) kyanoskupinu,
- (f) nitroskupinu,
- (d) skupinu $-C(O)H$ nebo $-C(O)R^5$,
- (h) skupinu $-CO_2H$ nebo $-CO_2R^5$
- (i) skupinu $-Z^4-NR^6R^7$,
- (j) skupinu $-Z^4-N(R^{10})-Z^5-NR^8R^9$ nebo
- (k) R^3 a R^4 spolu dohromady také skupinu alkylenovou nebo alkenylenovou, přičemž kterákoliv tato skupina je popřípadě substituovaná skupinou Z^1 , Z^2 a Z^3 , vytvářející čtyřčlenný až osmičlenný nasycený, nenasycený nebo aromatický cyklus spolu s atomem uhlíku, na který jsou vázány,

R^5 skupinu alkylovou, alkenylovou, alkinylovou, cykloalkylovou, cykloalkylalkylovou, cykloalkenylovou, cykloalkenylalkylovou, arylovou nebo aralkylovou, přičemž každá z těchto skupin je popřípadě substituovaná skupinou Z^1 , Z^2 a Z^3 ,

R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , a R^{10} na sobě nezávisle

- (a) atom vodíku nebo
- (b) skupinu alkylovou, cykloalkylovou, cykloalkylalky-

lovou, cykloalkenylalkylovou, arylovou, aralkylovou, přičemž každá z těchto skupin je popřípadě substituovaná skupinou Z^1 , Z^2 a Z^3 ,

R^6 a R^7 spolu dohromady také skupinu alkylenovou nebo alkenylenovou, přičemž kterákoliv tato skupina je popřípadě substituovaná skupinou Z^1 , Z^2 a Z^3 , vytvářející tříčlenný až osmičlenný nasycený nebo nenasycený cyklus spolu s atomem dusíku, na který jsou vázány,

nebo vždy dva ze symbolů R^8 , R^9 a R^{10} spolu dohromady také skupinu alkylenovou nebo alkenylenovou, přičemž kterákoliv tato skupina je popřípadě substituovaná skupinou Z^1 , Z^2 a Z^3 , vytvářející tříčlenný až osmičlenný nasycený, nebo nenasycený cyklus spolu s atomy, na které jsou vázány,

R^{11} , R^{12} , R^{13} , a R^{14} na sobě nezávisle

- (a) atom vodíku,
- (b) skupinu alkylovou, alkenylovou, alkinylovou, alkoxy skupinu, skupinu cykloalkylovou, cykloalkylalkylovou, cykloalkenylovou, cykloalkenylalkylovou, arylovou, aryloxy skupinu, skupinu aralkylovou nebo aralkoxy skupinu, přičemž každá z těchto skupin je popřípadě substituovaná skupinou Z^1 , Z^2 a Z^3 ,
- (c) skupinu heterocyklickou, substituovanou heterocyklickou skupinu nebo heterocyklooxy skupinu,
- (d) atom halogenu,
- (e) skupinu hydroxylovou,
- (f) kyanoskupinu,
- (g) nitroskupinu,
- (h) skupinu $-C(O)H$ nebo $-C(O)R^5$,
- (i) skupinu $-CO_2H$ nebo $-CO_2R^5$
- (j) skupinu $-SH$, $-S(O)_nR^5$, $-S(O)_m-OH$, $-S(O)_m-OR^5$, $-O-S(O)_m-R^6$, $-O-S(O)_mOH$ nebo $-O-S(O)_m-OR^6$,

18.05.03

(k) skupinu $-Z^4-NR^6R^7$ nebo

(l) skupinu $-Z^4-N(R^{10})-Z^5-NR^8R^9$,

Z^1 , Z^2 a Z^3 na sobě nezávisle

(a) atom vodíku,

(b) atom halogenu,

(c) skupinu hydroxylovou,

(d) skupinu alkylovou,

(e) skupinu alkenylovou,

(f) skupinu arylovou,

(g) skupinu aralkylovou,

(h) alkoxykupinu,

(i) aryloxykupinu,

(j) aralkoxykupinu,

(k) skupinu heterocyklickou, substituovanou heterocyklickou skupinu nebo heterocyklooxykupinu,

(l) skupinu $-SH$, $-S(O)_nZ^6$, $-S(O)_m-OH$, $-S(O)_m-OZ^6$,
 $-O-S(O)_m-Z^6$, $-O-S(O)_mOH$ nebo $-O-S(O)_m-OZ^6$,

(m) oxoskupinu,

(n) nitroskupinu,

(o) kyanoskupinu,

(p) skupinu $-C(O)H$ nebo $-C(O)Z^6$,

(q) skupinu $-CO_2H$ nebo $-CO_2Z^6$,

(r) skupinu $-Z^4-NZ^7Z^8$,

(s) skupinu $-Z^4-N(Z^{11})-Z^5H$,

(t) skupinu $-Z^4-N(Z^{11})-Z^5, Z^6$ nebo

(u) skupinu $-Z^4-N(Z^{11})-Z^5-NZ^7Z^8$,

Z^4 a Z^5 na sobě nezávisle

(a) jednoduchou vazbu,

(b) skupinu $-Z^9-S(O)_n-Z^{10}$,

(c) skupinu $-Z^9-C(O)-Z^{10}$,

(d) skupinu $-Z^9-C(S)-Z^{10}$,

(e) skupinu $-Z^9-O-Z^{10}$,

(f) skupinu $-Z^9-S-Z^{10}$,

16.05.03

(g) skupinu $-Z^9-O-C(O)-Z^{10}$ nebo,

(h) skupinu $-Z^9-C(O)-O-Z^{10}$,

Z^6 skupinu alkylovou, alkylovou substituovanou jednou až třemi skupinami ze souboru zahrnujícího atom halogenu, skupinu arylovou, aryloxyskupinu a alkoxyskupinu, dále znamená skupinu alkenylovou, alkinylovou, cykloalkylovou, cykloalkylovou substituovanou jednou až třemi skupinami ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, arylovou, alkenylovou a alkoxyarylovou, dále znamená skupinu cykloalkylovou, na kterou je kondenzovaná benzenová skupina, aryloxyskupinu substituovanou jedním nebo dvěma atomy halogenu, dále znamená skupinu cykloalkylalkylovou, cykloalkenylovou, cykloalkenylalkylovou, arylovou, arylovou substituovanou methylenedioxy skupinou nebo jednou až čtyřmi skupinami ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, dialkylaminoskupinu, kyanoskupinu, atom halogenu, skupinu trihalogenalkylovou, alkoxyskupinu a trihalogenalkoxyskupinu, dále znamená skupinu heterocyklickou nebo substituovanou heterocyklickou skupinu,

Z^7 a Z^8 na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu alkylovou, cykloalkylovou, cykloalkylalkylovou, cykloalkenylalkylovou, arylovou nebo aralkylovou skupinu nebo Z^7 a Z^8 spolu dohromady skupinu alkylénovou nebo alkenylénovou vytvářející tříčlenný až osmičlenný nasycený nebo nenasyčený cyklus spolu s atomem dusíku, na který jsou vázány,

Z^9 a Z^{10} na sobě nezávisle jednoduchou vazbu, skupinu alkylénovou, alkenylénovou nebo alkinylenovou

Z^{11} (a) atom vodíku nebo

(b) skupinu alkylovou, alkylovou substituovanou jedním, dvěma nebo třemi atomy halogenu, skupinu cyk-

15.05.03

loalkylovou, cykloalkylalkylovou, cykloalkenylalkylovou, arylovou nebo aralkylovou,

nebo vždy dvě skupiny Z^7 , Z^8 a Z^{11} spolu dohromady skupinu alkylenovou nebo alkenylenovou vytvářející tříčlenný až osmičlenný nasycený nebo nenasycený cyklus spolu s atomy, na které jsou vázány,

J atom kyslíku, síry, dusíku nebo skupinu NR^{15} ,

K a L atom dusíku nebo uhlíku za podmínky, že alespoň jeden ze symbolů K a L znamená atom uhlíku,

R^{15} atom vodíku, skupinu alkylovou, hydroxyethoxymethylovou nebo methoxyethoxymethylovou,

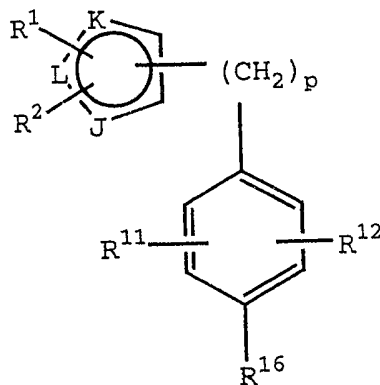
m na sobě nezávisle 1 nebo 2,

n na sobě nezávisle 0, 1 nebo 2 a

p 0 nebo celé číslo 1 až 2.

v y z n a č u j í c í s e t í m, že

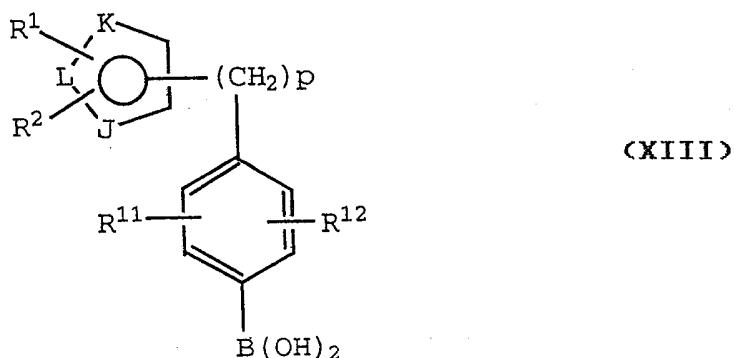
(a) lithiuje se sloučenina obecného vzorce IIIa nebo její sůl



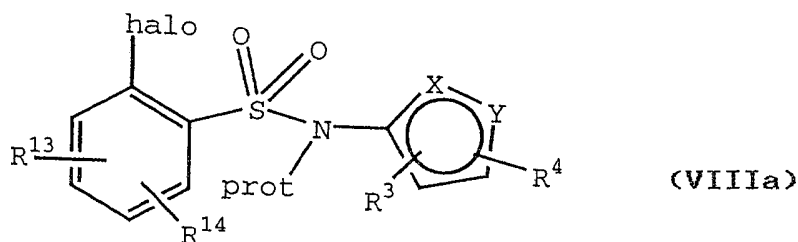
(IIIa)

16.05.03

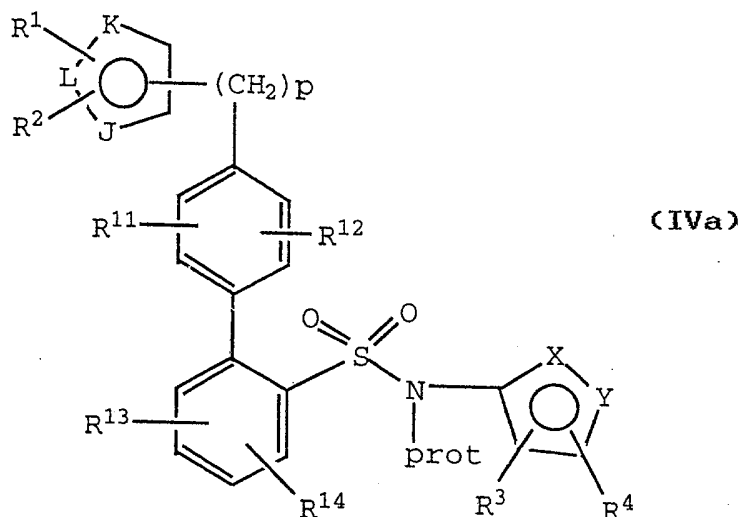
alkyllithiovou nebo aryllithiovou sloučeninou v přítomnosti trialkylborátu, získaný produkt se hydrolyzuje za získání borité kyseliny obecného vzorce XIII nebo její soli



(b) uvádí se do styku kyselina boritá obecného vzorce XIII nebo její sůl se sloučeninou obecného vzorce VIIIa nebo s její solí



v přítomnosti palladia(0) jakožto katalyzátoru a popřípadě v přítomnosti zásady za získání sloučeniny obecného vzorce IVa nebo její soli



16.05.03

(c) odstraňuje se chránící skupina z atomu dusíku sloučeniny obecného vzorce IVa nebo z její soli za získání sloučeniny obecného vzorce Ia nebo její soli.

41. N-(4,5-Dimethyl-3-isoxazolyl)-2'-formyl-N-[methoxymethyl]-4'-(2-oxazolyl)-[1,1'-bifenyl]-2-sulfonamid.

42. Vysokotající polymorf N-[[2'-[[4,5-dimethyl-3-isoxazolyl)aminol]sulfonyl]-4-(2-oxazolyl)-[1,1'-bifenyl]-2-ylmethyl]-N,3,3-trimethylbutanamid o teplotě tání v rozmezí přibližně 166 až 168 °C.

43. Vysokotající polymorf N-[[2'-[[4,5-dimethyl-3-isoxazolyl)aminol]sulfonyl]-4-(2-oxazolyl)-[1,1'-bifenyl]-2-ylmethyl]-N,3,3-trimethylbutanamid o teplotě tání v rozmezí přibližně 156 až 158 °C.

44. Vysokotající polymorf N-[[2'-[[4,5-dimethyl-3-isoxazolyl)aminol]sulfonyl]-4-(2-oxazolyl)-[1,1'-bifenyl]-2-ylmethyl]-N,3,3-trimethylbutanamid o teplotě tání v rozmezí přibližně 116 až 118 °C.


JUDr. Petr Kalenský
advokát

SPOLUPRÁVNÍ ADVOKÁTI A KANCELÁŘ
VŠETČEN ZELSKÝ ŠVORČEK KALENSKÝ
A PARTNERI
120 00 Praha 2, Hájkova 2
Česká republika