

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 08.12.2000
(32) Datum podání prioritní přihlášky: 11.12.1999
(31) Číslo prioritní přihlášky: 1999/9929297
(33) Země priority: GB
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 15.01.2003
(Věstník č. 1/2003)
(86) PCT číslo: PCT/GB00/04697
(87) PCT číslo zveřejnění: WO01/042195

(21) Číslo dokumentu:

2002 - 2017

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 C 237/06
C 07 C 229/52
C 07 D 213/80
A 61 K 31/44
A 61 P 3/04
A 61 P 3/10

(71) Přihlašovatel:
GLAXO GROUP LIMITED, Greenford, GB;

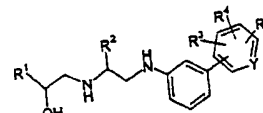
(72) Původce:
Lawrence Ronnie Maxwell, Stevenage, GB;
Millar Alan, Research Triangle Park, NC, US;

(74) Zástupce:
Zelený Pavel JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

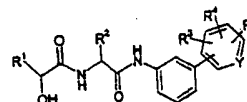
(54) Název přihlášky vynálezu:
**Způsob výroby aryethanolaminových derivátů s
antiobezitními a antidiabetickými vlastnostmi**

(57) Anotace:

Způsob výroby sloučeniny obecného vzorce IA, ve kterém R¹ je arylová, pyridylová, thiazolylová, fenoxymethylová nebo pyrimidylová skupina, popřípadě substituovaná jedním nebo více substituenty, vybranými ze souboru tvořeného halogenem, hydroxyskupinou, C₁₋₆alkoxyskupinou, C₁₋₆alkylovou skupinou, hydroxymethylem, trifluormethylem, skupinou -NR⁶R⁶ a -NHSO₂R⁶, kde R⁶ je nezávisle vodík nebo C₁₋₄alkyl; R² je vodík nebo C₁₋₆alkyl; R³ je CO₂R⁷, kde R⁷ je vodík nebo C₁₋₆alkyl; R⁴ a R⁵ jsou nezávisle vodík, C₁₋₆alkyl nebo -CO₂C₁₋₆alkyl; a Y je N nebo CH, nebo její farmaceuticky přijatelné soli zahrnující krok přípravy diamidu obecného vzorce II, ve kterém R¹ je arylová, pyridylová, triazolylová, fenoxymethylová nebo pyrimidylová skupina, popřípadě substituovaná jedním nebo více substituenty, vybranými ze souboru tvořeného halogenem, hydroxyskupinou, C₁₋₆alkoxyskupinou, C₁₋₆alkylovou skupinou, hydroxymethylem, trifluormethylem, skupinou -NR⁶R⁶ a -NHSO₂R⁶, kde každý R⁶ je nezávisle vodík nebo C₁₋₆alkyl; R² je vodík nebo C₁₋₆alkyl; R³ je CO₂R⁷, kde R⁷ je C₁₋₆alkyl; R⁴ a R⁵ jsou nezávisle vodík, C₁₋₆alkyl nebo -CO₂C₁₋₆alkyl; a Y je N nebo CH, nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli.



(IA)



(II)

Způsob výroby arylethanolaminových derivátů s antiobezitními a antidiabetickými vlastnostmi

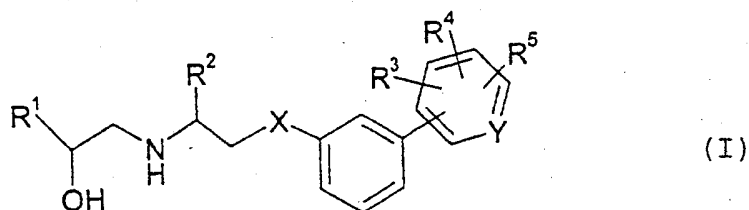
Oblast techniky

Tento vynález se týká způsobu přípravy určitých biarylových derivátů.

Dosavadní stav techniky

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

Britská patentová přihláška podaná 13. června 1998 jako dokument GB 9812709.5 (a odpovídající mezinárodní patentová přihláška WO99/65877) popisuje sloučeniny obecného vzorce (I) a jejich farmaceuticky přijatelné deriváty:



ve kterém

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

R^2 je vodík nebo C_{1-6} alkyl;

X je vodík, NH nebo NC_{1-4} alkyl;

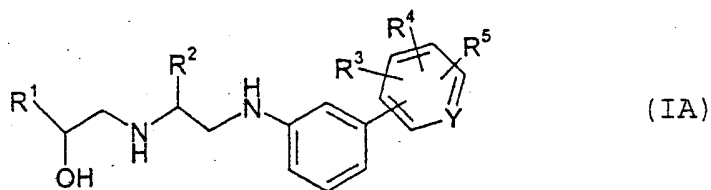
R^3 je kyanoskupina, tetrazol-5-yl nebo CO_2R^7 , kde R^7 je
vodík nebo C_{1-6} alkyl;

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

Y je N nebo CH.

Podstata vynálezu

Stručně, v jednom aspektu, poskytuje předkládaný vynález způsob výroby sloučeniny obecného vzorce (IA) nebo její farmaceuticky přijatelné soli:



ve kterém

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

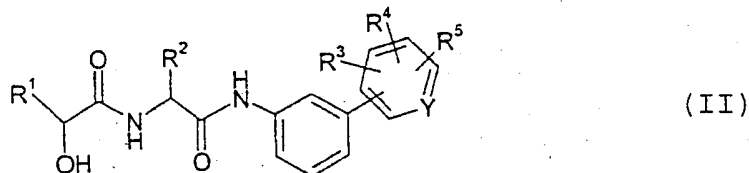
R^2 je vodík nebo C_{1-6} alkyl;

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

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

Y je N nebo CH

zahrnující krok přípravy diamidu obecného vzorce (II) nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli:



ve kterém

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

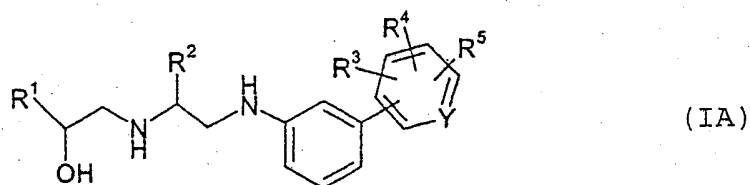
R^2 je vodík nebo C_{1-6} alkyl;

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

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

Y je N nebo CH.

V alternativním aspektu tento vynález poskytuje způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce (IA):



ve kterém

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

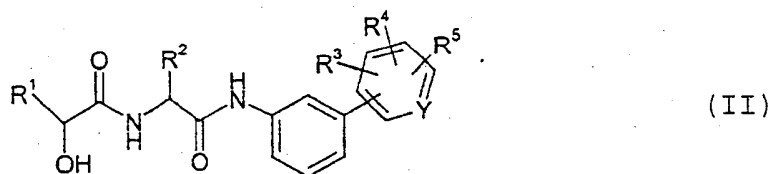
R^2 je vodík nebo C_{1-6} alkyl;

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

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

Y je N nebo CH,

nebo její farmaceuticky přijatelné soli, přičemž způsob zahrnuje redukci sloučeniny obecného vzorce (II):



ve kterém

R^1 je arylová, pyridylová, thiazolylová, fenoxymethylová nebo pyrimidylová skupina, popřípadě substituovaná jedním nebo více substituenty vybranými ze souboru tvořeného halogenem, hydroxyskupinou, C_{1-6} alkoxy-

skupinou, C₁₋₆alkylovou skupinou, hydroxymethylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, skupinou -NR⁶R⁶ a -NHSO₂R⁶, kde každý R⁶ je nezávisle vodík nebo C₁₋₄alkyl;

R² je vodík nebo C₁₋₆alkyl;

R³ je CO₂R⁷, kde R⁷ je C₁₋₆alkyl;

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

Y je N nebo CH;

nebo její farmaceuticky přijatelné soli,

a popřípadě krok hydrolýzy výsledné esterové skupiny R⁷ v obecném vzorci (IA) za vzniku sloučeniny obecného vzorce (IA), ve kterém R⁷ je H.

V dalším aspektu, předkládaný vynález poskytuje sloučeninu obecného vzorce (II), ve kterém

R¹ je arylová, pyridylová, thiazolylová, fenoxymethylová nebo pyrimidylová skupina, popřípadě substituovaná jedním nebo více substituenty vybranými ze souboru tvořeného halogenem, hydroxyskupinou, C₁₋₆alkoxy-skupinou, C₁₋₆alkylovou skupinou, hydroxymethylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, skupinou -NR⁶R⁶ a -NHSO₂R⁶, kde každý R⁶ je nezávisle vodík nebo C₁₋₄alkyl;

R² je vodík nebo C₁₋₆alkyl;

R³ je CO₂R⁷, kde R⁷ je C₁₋₆alkyl;

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

Y je N nebo CH;

nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl.

Dále je uveden podrobný popis vynálezu.

Jak je používán zde, znamená výraz „alkyl“ a „alkoxy“ přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu nebo alkoxy skupinu,

obsahující uvedený počet atomů uhlíku. Například C₁₋₆alkyl znamená přímý nebo rozvětvený alkyl obsahující nejméně jeden a nejvíce šest atomů uhlíku.

Jak je používán zde, znamená výraz „aryl“ monocyklické nebo bicyklické aromatické karbocyklické skupiny, jako jsou fenylová a naftylová skupina.

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

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

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

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

Výhodně Y je CH.

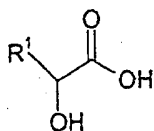
Zvláště výhodné sloučeniny nebo sloučeniny vyrobené tímto způsobem podle tohoto vynálezu zahrnují sloučeniny, ve kterých

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

Činidla pro transformaci sloučeniny obecného vzorce (II) na sloučeninu obecného vzorce (I) zahrnují jakékoliv vhodné činidlo pro redukci amidových karbonylových vazeb, např. boran-etherových, boran-sulfidových, boran-aminových komplexů a také podmínky, za kterých se vytváří boran in situ (například tetraboritan sodný a jod nebo kyselina sírová). Vhodná rozpouštědla zahrnují uhlovodíky, např. toluen nebo ethery, např. tetrahydrofuran. Reakce může být výhodně prováděna na pevném substrátu, jako jsou kuličky nebo standardní substrát používaný při syntéze v pevné fázi. Například sloučenina obecného vzorce (II) může být připojena k pevnému substrátu přes skupinu R^3 , tj. pevný substrát $-CO_2-$.

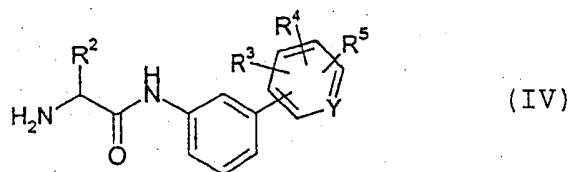
K vytvoření sloučeniny obecného vzorce (IA), ve kterém R^7 je vodík, by měla po kroku redukce sloučeniny obecného vzorce (II) následovat hydrolýza výsledné esterové skupiny R^7 .

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



(III)

se sloučeninou obecného vzorce (IV)



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

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

R^2 je vodík nebo C_{1-6} alkyl;

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

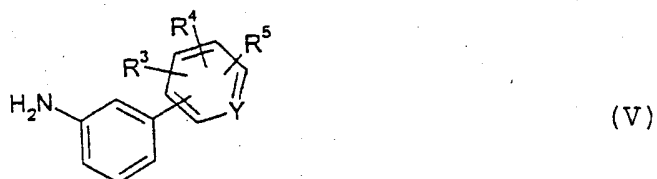
R^4 a R^5 jsou nezávisle vodík, C_{1-6} alkyl, $-CO_2C_{1-6}$ alkyl; a

Y je N nebo CH;

nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl.

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

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

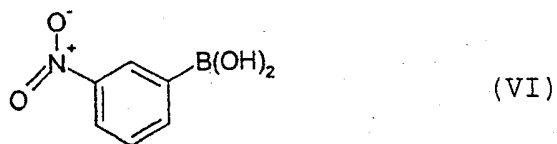


za použití jakékoliv vhodné metody pro tvorbu amidové vazby. Například sloučenina obecného vzorce (V) může být zpracována se sloučeninou obecného vzorce (VIII)



za použití standardních kondenzačních postupů např. diimidových kondenzačních činidel, např. diisopropylkarbodiimidu, dicyklohexylkarbodiimidu nebo karbonyldiimidazolu s vhodnou glycinovou sloučeninou, např. N-Boc-glycinem, ve vhodném rozpouštědle jako jsou estery, např. ethyl-acetát, ethery nebo uhlovodíky. P₂ je standardní ochranná skupina pro dusík, například butoxykarbonylová skupina.

Sloučeniny obecného vzorce (V) mohou být připraveny reakcí sloučeniny obecného vzorce (VI)



se sloučeninou obecného vzorce (VII), podle Thompsonovy metody (J. Org. Chem., 49, 5237 (1984))

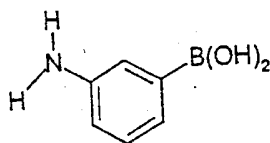


kde Z je halogen nebo trifluormethansulfonát, za použití vhodné kyseliny borité jako kondenzačních prostředí, např. palladia na uhlí a uhličitanu sodného nebo Pd(PPh₃)₄

(tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0)), po které následuje redukce nitroskupiny za použití standardních metod, např. pod vodíkovou atmosférou za použití katalyzátoru, jako je palladium na uhlí, ve vhodném rozpouštědle, jako je alkohol, tetrahydrofuran, DME, ethyl-acetát, toluen, isooktan, cyklohexan nebo voda nebo jejich směsi, popřípadě při zvýšené teplotě.

Sloučeniny obecného vzorce (IV) mohou být také výhodně připraveny za použití dvoufázové reakce v jedné nádobě vycházející z reakce sloučeniny obecného vzorce (VI) se sloučeninou obecného vzorce (VII) za podmínek popsanych výše, tj. za přítomnosti katalyzátoru palladium na uhlí, po které následuje redukce nitroskupiny pod vodíkovou atmosférou, za použití výše popsanych reakčních činidel.

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



(IX)

za použití standardních kondenzačních metod při použití kyseliny borité popsanych výše.

Příklady provedení vynálezu

Tento vynález je dále ilustrován následujícími meziprodukty a příklady. Všechny teploty se udávají ve stupních celsia. Hmotnostní spektra (ms) se získávají za

použití analýzy rozptylu elektronů (pozitivních nebo negativních iontů).

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

Způsob 1

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

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

Způsob 2

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

sloučenina z názvu jako tmavý olej, který pomalu tuhne (0,58 g).

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

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

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

Způsob 1

Směs methyl-[3'-amino-(1,1'-bifenyl)-3-karboxylátu] (4,0 g), N-terc-butoxykarbonylglycinu (3,24 g) a dicyklokarbodiimidu (3,81 g) v ethyl-acetátu (48 ml) se míchá při teplotě místnosti 1 hodinu, ochladí se na 5 °C a filtruje se. Pevná látka se promyje ethyl-acetátem (8 ml) a spojené organické vrstvy se promyjí vodným hydrogenuhlíčitánem sodným a potom vodou. Organický roztok se zpracuje s koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou (3,5 ml), míchá se přes noc a směs

se filtruje za získání sloučeniny z názvu jako bílé pevné látky (4,4 g).

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

Způsob 2

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

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

Suspenze methyl-[3'-[(aminoacetyl)amino]-(1,1'-bifenyl)-

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

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

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

Způsob 1

Roztok methyl-[3'-[(2-[(2S)-2-(3-chlorfenyl)-2-hydroxyethanoyl]amino)acetyl]amino]-(1,1'-bifenyl)-3-karboxylátu (10 g) v tetrahydrofuranu (40 ml) se zahřeje na 40 až 60 °C a zpracuje s roztokem 1M tetrahydrofuran-boranového komplexu v tetrahydrofuranu (51 ml) během 15 až 60 minut. Směs se při této teplotě zahřívá přibližně 2 hodiny, potom se zpracuje s dalším 1M tetrahydrofuran-boranovým komplexem v tetrahydrofuranu (6,7 ml). Po přibližně 2 hodinách se přidá další 1M tetrahydrofuran-boranový komplex v tetrahydrofuranu (4,4 ml). Reakční směs se míchá při této teplotě přes noc a potom se přidá methanol (13 ml). Do směsi se přidá bezvodý chlorovodík (připravený z acetylchloridu (4,7 ml) a methanolu

(50 ml)) a výsledná suspenze se odpaří na malý objem, zředí se ethyl-acetátem, ochladí se na 0 až 5 °C a filtruje se za získání sloučeniny z názvu jako bílé pevné látky (8,2 g).

Způsob 2

Směs methyl-[3'-[({[(2S)-2-(3-chlorfenyl)-2-hydroxy-ethanoyl]amino}acetyl)amino]-(1,1'-bifenyl)-3-karboxylátu] (10 g) v toluenu (44 ml) se zahřívá na 100 °C a zpracuje s roztokem boran-dimethylsulfidového komplexu (4,9 ml) během 60 až 120 minut. Směs se zahřívá další 1 až 4 hodiny, ochladí se a zpracuje se s ethanolem (44 ml). Přidá se koncentrovaná kyselina chlorovodíková (5,6 ml), suspenze se míchá 2 až 20 hodin a zfiltruje se za získání sloučeniny z názvu jako bílé pevné látky (6,6 g).

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

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

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

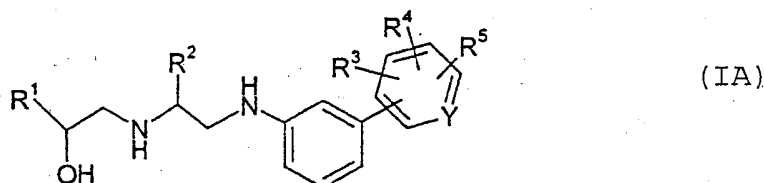
Hmotnostní spektroskopie M+H = 411/413 (rozptyl elektronů).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm: 3,06 (dd), 3,17 (t), 3,25 (dd), 3,52 (t), 5,07 (d), 6,10 (široký pík), 6,36 (široký pík), 6,70 (dd), 6,89 (d), 6,92 (s), 7,23 (dd), 7,38 (m široký), 7,47

(s), 7,57 (dd), 7,86 (d), 7,92 (d), 8,14 (s), 9,03 (široký
pík), 9,41 (1 široký pík), 13,04 (široký pík).

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob výroby sloučeniny obecného vzorce (IA) nebo její farmaceuticky přijatelné soli:



ve kterém

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

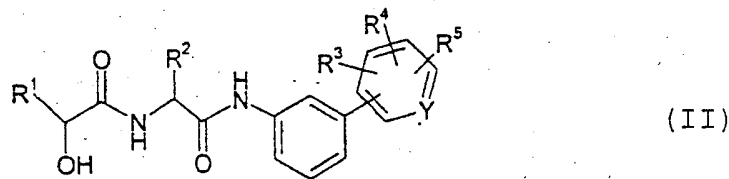
R^2 je vodík nebo C_{1-6} alkyl;

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

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

Y je N nebo CH;

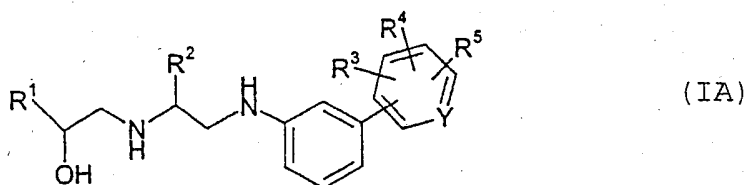
v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje krok přípravy diamidu obecného vzorce (II) nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli:



ve kterém

- R^1 je arylová, pyridylová, thiazolylová, fenoxymethylová nebo pyrimidylová skupina, popřípadě substituovaná jedním nebo více substituenty vybranými ze souboru tvořeného halogenem, hydroxyskupinou, C_{1-6} alkoxy-skupinou, C_{1-6} alkylovou skupinou, hydroxymethylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, skupinou $-NR^6R^6$ a $-NHSO_2R^6$, kde každý R^6 je nezávisle vodík nebo C_{1-4} alkyl;
- R^2 je vodík nebo C_{1-6} alkyl;
- R^3 je CO_2R^7 , kde R^7 je vodík nebo C_{1-6} alkyl;
- R^4 a R^5 jsou nezávisle vodík, C_{1-6} alkyl, $-CO_2C_{1-6}$ alkyl; a
- Y je N nebo CH.

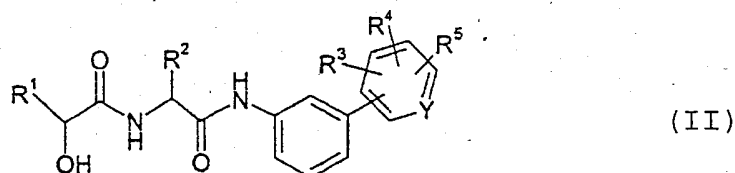
2. Způsob výroby sloučeniny obecného vzorce (IA):



ve kterém

- R^1 je arylová, pyridylová, thiazolylová, fenoxymethylová nebo pyrimidylová skupina, popřípadě substituovaná jedním nebo více substituenty vybranými ze souboru tvořeného halogenem, hydroxyskupinou, C_{1-6} alkoxy-skupinou, C_{1-6} alkylovou skupinou, hydroxymethylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, skupinou $-NR^6R^6$ a $-NHSO_2R^6$, kde každý R^6 je nezávisle vodík nebo C_{1-4} alkyl;
- R^2 je vodík nebo C_{1-6} alkyl;
- R^3 je CO_2R^7 , kde R^7 je vodík nebo C_{1-6} alkyl;
- R^4 a R^5 jsou nezávisle vodík, C_{1-6} alkyl, $-CO_2C_{1-6}$ alkyl; a
- Y je N nebo CH;

nebo její farmaceuticky přijatelné soli, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že způsob zahrnuje redukci sloučeniny obecného vzorce (II)



ve kterém

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

R^2 je vodík nebo C_{1-6} alkyl;

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

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

Y je N nebo CH;

nebo její farmaceuticky přijatelné soli,

a popřípadě krok hydrolýzy výsledné esterové skupiny R^7 v obecném vzorci (IA) za vzniku sloučeniny obecného vzorce (IA),

ve kterém

R^7 je H.

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

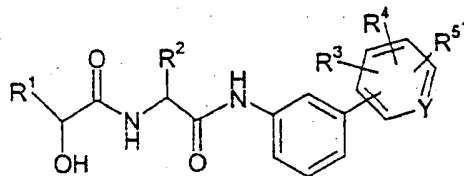
4. Způsob podle nároku 3, **vyznačující se tím**, že R^1 představuje fenoxymethyl, fenyl substituované atomem chloru, fluoru nebo bromu nebo methylovou nebo trifluormethylovou skupinou.

5. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, **vyznačující se tím**, že R^2 je vodík nebo methyl.

6. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5, **vyznačující se tím**, že nejméně jeden z R^4 a R^5 je vodík.

7. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 6, **vyznačující se tím**, že uvedená sloučenina obecného vzorce (IA) je vybrána ze souboru, který se skládá z (R)-5-[3-[[2-[[2-(3-chlorfenyl)-2-hydroxyethyl]amino]ethyl]-amino]fenyl]-3-pyridinkarboxylové kyseliny, 3'-[[2R-[[2-(3-chlorfenyl)-2R-hydroxyethyl]amino]propyl]-amino]-(1,1'-bifenyl)-2,4-dikarboxylové kyseliny, (R)-3'-[[2-[(2-hydroxy-3-fenoxypropyl)amino]ethyl]amino]-(1,1'-bifenyl)-3-karboxylové kyseliny, (R)-3'-[[2-[[2-(3-chlorfenyl)-2-hydroxyethyl]amino]ethyl]-amino]-(1,1'-bifenyl)-2-methyl-5-karboxylové kyseliny, (R)-3'-[[2-[[2-(3-chlorfenyl)-2-hydroxyethyl]amino]ethyl]-amino]-(1,1'-bifenyl)-3-karboxylové kyseliny, a jejich farmaceuticky přijatelných solí.

8. Sloučenina obecného vzorce (II) nebo její farmaceuticky přijatelná sůl:

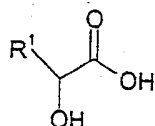


(II)

ve kterém

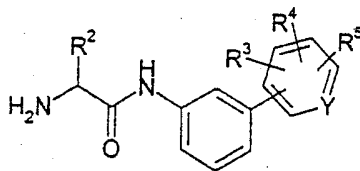
- R^1 je arylová, pyridylová, thiazolylová, fenoxymethylová nebo pyrimidylová skupina, popřípadě substituovaná jedním nebo více substituenty vybranými ze souboru tvořeného halogenem, hydroxyskupinou, C_{1-6} alkoxy-skupinou, C_{1-6} alkylovou skupinou, hydroxymethylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, skupinou $-NR^6R^6$ a $-NHSO_2R^6$, kde každý R^6 je nezávisle vodík nebo C_{1-4} alkyl;
- R^2 je vodík nebo C_{1-6} alkyl;
- R^3 je CO_2C_{1-6} alkyl;
- R^4 a R^5 jsou nezávisle vodík, C_{1-6} alkyl, $-CO_2C_{1-6}$ alkyl; a
- Y je N nebo CH.

9. Způsob výroby sloučeniny obecného vzorce (II), **v y z n a -**
č u j í c í s e t í m, že zahrnuje reakci sloučeniny obecného vzorce (III)



(III)

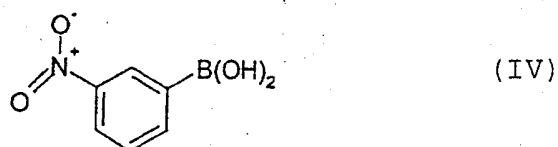
se sloučeninou obecného vzorce (IV)



(IV)

10. Způsob podle nároku 9, **v y z n a č u j í c í s e**
t í m, že dále zahrnuje výrobu sloučeniny obecného vzorce (IV)

za použití reakce v jedné nádobě, při které se sloučenina obecného vzorce (IV)

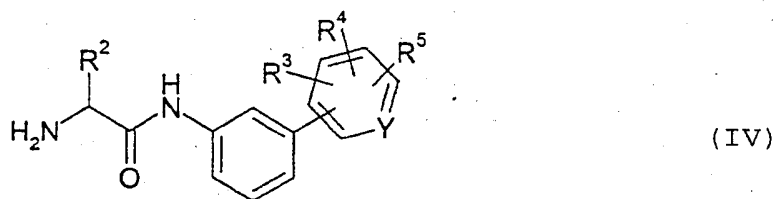


nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce (VII)



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

11. Sloučenina obecného vzorce (IV) nebo její farmaceuticky přijatelná sůl



ve kterém

R^2 je vodík nebo C_{1-6} alkyl;

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

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

Y je N nebo CH.