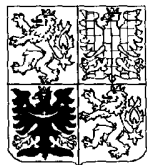


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **01.12.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **05.12.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/9704546**

(33) Země priority: **SE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.09.2000**
(Věstník č. 9/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/SE98/02190**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/29686**

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 2042

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 405/06 A 61 P 9/00
C 07 D 413/06
C 07 D 417/06
C 07 D 401/06
A 61 K 31/4427
A 61 K 31/506
A 61 P 29/00
A 61 P 37/00

(71) Přihlašovatel:

ASTRAZENECA UK LIMITED, London, GB;

(72) Původce:

Baxter Andrew, Loughborough, GB;
Cheshire David, Loughborough, GB;
McInally Thomas, Loughborough, GB;
Mortimore Michael, Loughborough, GB;
Cladingboel David, Loughborough, GB;

(74) Zástupce:

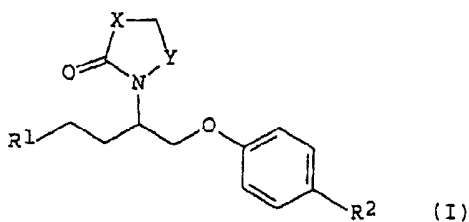
Hakr Eduard Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Heterocyklické sloučeniny, způsob jejich
přípravy a farmaceutický prostředek, který je
obsahuje**

(57) Anotace:

Řešením jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém X je O, S, NH, CH₂, CH₂CH₂ nebo OCH₂; Y je CH₂ nebo C=O; R¹ je pyridyl nebo pyrimidinyl a R² má specifický význam; a jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo solváty. Řešením jsou dále způsob jejich přípravy, farmaceutické prostředky je obsahující a jejich použití pro léčení, zejména zánětlivých, imunitních nebo kardiovaskulárních chorob, v jejichž etiologii hraje roli P2X₇ receptor.



Heterocyklické sloučeniny, způsob jejich přípravy a farmaceutický prostředek, který je obsahuje

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká nových heterocyklických sloučenin, způsobu jejich přípravy, farmaceutických prostředků, které je obsahují, způsobu přípravy farmaceutických prostředků a jejich použití při léčení.

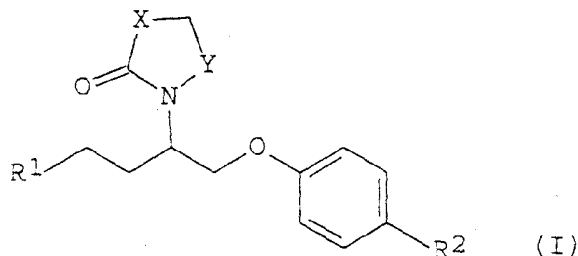
Dosavadní stav techniky

Receptor P2X₇ (dříve známý jako P2Z receptor), což je ligandem uzavíraný iontový kanál, se vyskytuje v řadě typů buněk, často v těch, které se účastní zánětlivého/imunitního procesu, specificky u makrofágů, žírných buněk a lymfocytů (T a B). Aktivace P2X₇ receptoru extracelulárními nukleotidy, zejména adenosintrifosfátem vede k uvolnění interleukinu-1 β (IL 1 β) a tvorbě obrovských buněk (makrofágy/mikrogliaální buňky), degranulaci (žírné buňky) a ubývání L-selektinu (lymfocyty). Receptory P2X₇ se nachází také na buňkách poskytujících antigeny (APC), keratinocytech, salivárních lalůčkových buňkách (příušní buňky) a hepatocytech.

Je žádoucí vyrobit sloučeniny působící jako antagonisté P2X₇ receptorů pro použití při léčení zánětlivých, imunitních nebo kardiovaskulárních chorob, v jejichž etiologii (příčina) může hrát P2X₇ receptor roli.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález se tedy týká sloučeniny obecného vzorce I



kde X je atom kyslíku nebo atom síry nebo skupina NH, skupina CH₂, skupina CH₂CH₂ nebo skupina OCH₂;

Y je skupina CH₂ nebo skupina C=O;

R¹ je pyridylová skupina (zejména 3-pyridylová skupina nebo 4-pyridylová skupina) nebo pyrimidinylová skupina;

R² je fenylová skupina, pyridylová skupina nebo pyrimidinylová skupina, kdy každá tato skupina je popřípadě substituovaná jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu nebo aminoskupina, kyanoskupina, hydroxylová skupina, nitroskupina, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, halogenalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxykupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkylthioskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, (di)alkylamino skupina obsahující v každé alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, alkylkarbonylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxykarbonylová skupina obsahující v alkoxylové části 1 až 6 atomů uhlíku, alkylsulfinylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkylsulfonylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupina -NR³SO₂R⁴ nebo skupina -SO₂NR⁵R⁶ nebo skupina -Z-(CH₂)_p-Z-(CH₂)_q-H, kde každá skupina Z je nezávisle atom dusíku nebo atom kyslíku, p je celé číslo 2 až 5 a q je 0 nebo celé číslo 1 až 5;

R^3 a R^3 jsou každá nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku; a

R^5 a R^5 jsou každá nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo

společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, tvoří pyrrolidinylovou skupinu nebo piperidinylovou skupinu; nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu.

V kontextu předkládaného vynálezu, pokud není uvedeno jinak, může být alkylový substituent nebo alkylový zbytek v substituční skupině lineární nebo rozvětvený a také alkylové skupiny v dialkylaminosubstituentech mohou být stejné nebo různé.

Dále, pokud je X skupina OCH_2 , atom kyslíku je umístěn vedle karbonylové skupiny na kruhu.

Skupina R^2 je s výhodou fenylová skupina, pyridylová skupina nebo pyrimidinylová skupina, kdy každá tato skupina je popřípadě substituovaná jedním, dvěma, třemi nebo čtyřmi substituenty nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu (například atom fluoru, atom chloru, atom bromu nebo atom jodu) nebo aminoskupina, kyanoskupina, hydroxylová skupina, nitroskupina, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku (například methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, butylová skupina, pentylová skupina nebo hexylová skupina), halogenalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku (například trifluormethylová skupina), alkoxykupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku (například methoxykupina, ethoxykupina, propoxykupina, butoxykupina, pentyoxykupina nebo hexoxykupina), alkylthioskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku (například methyl-, ethyl-, propyl-, butyl-, pentyl nebo hexylthioskupina), (di)alkylaminoskupina obsahující v každé alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku (například methylaminoskupina, dimethylaminoskupina, ethylaminoskupina nebo

diethylaminoskupina), alkylkarbonylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku (například methyl-, ethyl-, propyl-, butyl-, pentyl- nebo hexylkarbonylová skupina), alkoxykarbonylová skupina obsahující v alkoxylové části 1 až 6 atomů uhlíku (například methoxy-, ethoxy-, propoxy-, butoxy-, pentoxy- nebo hexoxykarbonylová skupina), alkylsulfinylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku (například methyl-, ethyl-, propyl-, butyl-, pentyl- nebo hexylsulfinylová skupina), alkylsulfonylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku (například methyl-, ethyl-, propyl-, butyl-, pentyl- nebo hexylsulfonylová skupina), skupina $-NR^3SO_2R^4$ nebo skupina $-SO_2NR^5R^6$ nebo skupina $-Z-(CH_2)_p-Z-(CH_2)_q-H$, kde každá skupina Z je nezávisle atom dusíku nebo atom kyslíku, p je celé číslo 2 až 5 a q je 0 nebo celé číslo 1 až 5.

Výhodněji je R^2 fenylová skupina, pyridylová skupina nebo pyrimidinylová skupina, kdy každá tato skupina je popřípadě jednou, dvakrát nebo třikrát substituovaná substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu nebo aminoskupina, kyanoskupina, hydroxylová skupina, nitroskupina, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, haloalkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, (di)alkylaminoskupina obsahující v každé alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, alkylkarbonylová obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylová skupina obsahující v alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, skupina $-NR^3SO_2R^4$ nebo skupina $-SO_2NR^5R^6$.

Ještě výhodněji je R^2 fenylová skupina, pyridylová skupina nebo pyrimidinylová skupina, kdy každá tato skupina je popřípadě substituovaná jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu nebo amino-

skupina, kyanoskupina, nitroskupina, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupina $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$.

Nejvýhodněji je R^2 fenylová skupina nebo pyridylová skupina popřípadě substituovaná jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom fluoru nebo atom chloru nebo aminoskupina, kyanoskupina, nitroskupina, trifluormethylová skupina, methoxyskupina nebo skupina $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$.

R^3 a R^4 jsou s výhodou nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku (například methylová skupina nebo ethylová skupina).

R^5 a R^6 jsou s výhodou nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku (například methylová skupina nebo ethylová skupina), nebo společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, tvoří pyrrolidinylovou skupinu nebo piperidinylovou skupinu, zejména pyrrolidinylovou skupinu.

Mezi výhodné sloučeniny podle předkládaného vynálezu patří:

(+/-)-[N-[1-(Bifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butyl]-pyrrolidin-2,5-dion,

(+/-)-N-[1-(3'-Methoxybifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butyl]-pyrrolidin-2,5-dion,

(+/-)-N-[1-(Bifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butyl]-thiazolidin-2,4-dion,

(+/-)-N-[1-(3'-Chlorbifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butyl]-pyrrolidin-2,5-dion,

(+/-)-N-[1-(3'-Fluorbifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butyl]-pyrrolidin-2,5-dion,

01.05.00

(+/-)-N-[1-(3'-Methoxybiphenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-pyrrolidin-2,5-dion,

(+/-)-N-[1-(3'-Methoxybiphenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-thiazolidin-2,4-dion,

(2R)-N-[1-(3'-Kyanobiphenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butyl]-thiazolidin-2,4-dion,

(2R)-N-[1-(3'-Nitrobiphenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butyl]-pyrrolidin-2,5-dion,

(2R)-N-[1-(3'-Kyanobiphenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butyl]-pyrrolidin-2,5-dion,

(+/-)-N-[1-(3'-Nitrobiphenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-thiazolidin-2,4-dion,

(+/-)-N-[1-(3'-Nitrobiphenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-pyrrolidin-2,5-dion,

(+/-)-N-[1-(4'-Fluorbiphenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-pyrrolidin-2,5-dion,

(+/-)-N-[1-(4'-Fluorbiphenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-thiazolidin-2,4-dion,

(+/-)-N-[1-(Biphenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butyl]-oxazolidin-2-on,

(2R)-N-[1-(3'-Chlor-4'-fluorbiphenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butyl]-thiazolidin-2,4-dion,

(2R)-N-[1-(3'-Chlor-4'-fluorbiphenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butyl]-pyrrolidin-2,5-dion,

(2R)-N-[1-(3',5'-Dikyanobiphenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butyl]-thiazolidin-2,4-dion,

01.08.00

(+/-)-N-[1-(3'-Nitrobifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-oxazolidin-2-on,

(2R)-N-[1-(3'-Fluorbifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butyl]-thiazolidin-2,4-dion,

(+/-)-N-[1-(3'-(Trifluormethyl)bifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-thiazolidin-2,4-dion,

(+/-)-N-[1-(2'-Methoxybifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-thiazolidin-2,4-dion,

(+/-)-N-[1-(3'-Nitrobifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-piperidin-2,6-dion,

(+/-)-N-[1-(3'-Aminobifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-thiazolidin-2,4-dion,

(+/-)-N-[1-(3'-Nitrobifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-[1,3]-oxazinan-2-on,

(2S)-N-[1-(3'-Kyanobifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butyl]-thiazolidin-2,4-dion,

(2S)-N-[1-(3'-Aminobifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-thiazolidin-2,4-dion,

(2S)-N-[1-(3'-Methansulfonamidobifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butyl]thiazolidin-2,4-dion,

(2S,3S)-N-[1-(3'-(Pyrrolidin-1-sulfonyl)bifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-3-pentyl]pyrrolidin-2,5-dion,

(2S,3S)-N-[1-(3'-Kyano-4'-fluorbifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-3-pentyl]-pyrrolidin-2,5-dion,

(2S)-N-[1-(3'-Kyano-4'-fluorbifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butyl]-thiazolidin-2,4-dion,

(+/-)-N-[1-(4'-Fluor-3'-sulfonamidobifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-oxazolidin-2-on,

(+/-)-N-[1-(4-(6-Methoxypyridin-2-yl) fenoxi)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-oxazolidin-2-on,

(+/-)-N-[1-(Bifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-oxazolidin-2-on,

(+/-)-N-[1-(4'-Chlorbifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-oxazolidin-2-on,

(+/-)-N-[1-(4'-Methylbifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-oxazolidin-2-on,

(+/-)-N-[1-(4'-Methoxybifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-oxazolidin-2-on,

(+/-)-N-[1-(3',4'-Dichlorbifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-oxazolidin-2-on,

(+/-)-N-[1-(4-(6-Methoxypyridin-2-yl)-fenoxi)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-piperidin-2,6-dion,

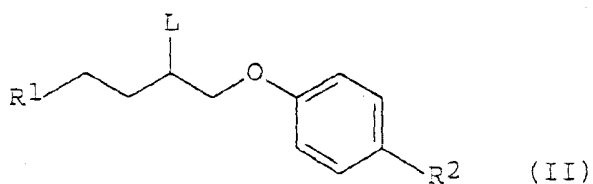
(+/-)-N-[1-(3'-Nitrobifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-imidazolidin-2,4-dion,

(+/-)-N-[1-(3'-Nitrobifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-piperidin-2-on a

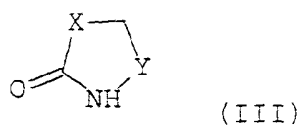
(+/-)-N-[1-(3'-Nitrobifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-pyrrolidin-2-on.

Předkládaný vynález dále poskytuje způsob přípravy sloučeniny vzorce I definované výše, který zahrnuje:

(a) reakci sloučeniny vzorce II

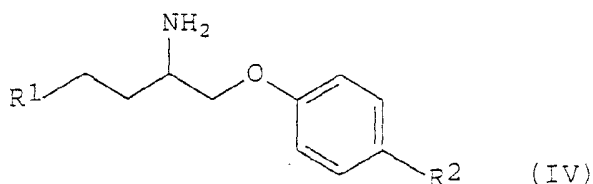


kde L je odstupující skupina (například hydroxylová skupina) a R^1 a R^2 jsou stejné, jako bylo definováno výše, se sloučeninou vzorce III



kde X a Y jsou definovány výše kromě toho, že pokud X je atom kyslíku nebo skupina OCH_2 , potom Y není skupina CH_2 ; nebo

(b) pokud X je atom kyslíku a Y je skupina CH_2 , reakci sloučeniny vzorce IV

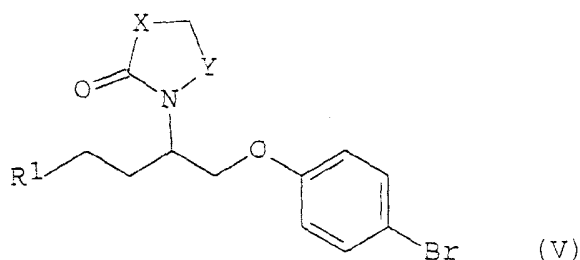


kde R^1 a R^2 jsou stejné, jako bylo definováno výše, s 2-chlorethylchloroformiátem; nebo

(c) pokud X je skupina OCH_2 a Y je skupina CH_2 , reakci sloučeniny vzorce IV, která je definovaná pod (b) výše, s 3-chlorpropanolem v přítomnosti fosgenu; nebo

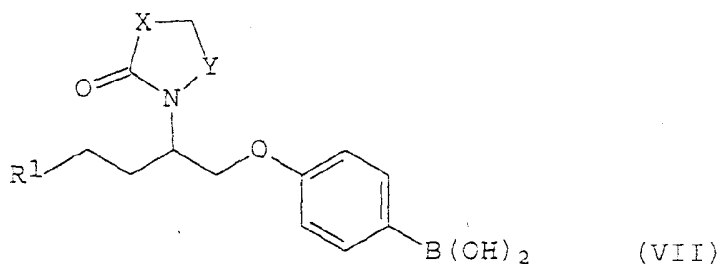
(d) pokud X je skupina CH_2 a Y je skupina CH_2 , reakci sloučeniny vzorce IV, která je definovaná výše pod (b), s 4-chlorbutyrylchloridem; nebo

- (e) pokud X je skupina CH_2CH_2 a Y je skupina CH_2 , reakci sloučeniny vzorce IV, která je definovaná pod (b) výše, s 5-valerylchloridem; nebo
- (f) pokud je X atom kyslíku nebo skupina OCH_2 , reakci sloučeniny vzorce V



kde X je atom kyslíku nebo skupina OCH_2 a Y a R^1 jsou definovány výše, se sloučeninou obecného vzorce VI, $\text{R}^2\text{-B(OH)}_2$, kde R^2 je definováno výše; nebo

- (g) pokud X je atom kyslíku nebo skupina OCH_2 , reakci sloučeniny obecného vzorce VII



kde X je atom kyslíku nebo skupina OCH_2 a Y a R^1 jsou definovány výše, se sloučeninou obecného vzorce VIII, $\text{R}^2\text{-Br}$, kde R^2 je definováno výše,

a popřípadě po (a), (b), (c), (d), (e), (f) nebo (g) převedení sloučeniny vzorce I na jinou sloučeninu vzorce I a/nebo vznik farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu sloučeniny vzorce I.

Způsoby (a), (b), (c), (d), (e), (f) a (g) se mohou vhodně provádět v rozpouštědlech (například dichlormethan, chloroform, acetonitril, dioxan nebo tetrahydrofuran), při teplotě v rozmezí 0 až 100 °C, s výhodou v rozmezí 10 až 80 °C a zejména při teplotě místnosti (20 °C). Sloučeniny vzorce II jsou známy z WO 97/20815 a WO 98/42670 nebo se mohou připravit analogickými způsoby, jako je popsáno v WO 97/20815 a WO 98/42670.

Sloučeniny vzorce III, VI a VIII jsou známy nebo komerčně dostupné sloučeniny nebo se mohou připravit způsoby, které jsou odborníkům v této oblasti známy.

Sloučeniny vzorce IV se mohou připravit pomocí způsobů, které jsou odborníkům v této oblasti známy pro přípravu sloučenin vzorce II.

Sloučeniny vzorce V a VII se mohou připravit pomocí způsobů, které jsou analogické (a), (b) nebo (c) výše za použití odpovídající sloučenin obsahujících brom nebo bór vzorce II nebo IV.

Odborníci v této oblasti vědí, že ve způsobu podle předkládaného vynálezu může být nutné některé funkční skupiny (jako je hydroxylová skupina nebo aminoskupina) v intermediátech chránit chránicími skupinami. Proto poslední krok přípravy sloučenin vzorce I může zahrnovat odstranění jedné nebo několika chránicích skupin.

Chránění a odstranění chránicích skupin z funkčních skupin je popsáno v práci „Protective Groups in Organic Chemistry“, vyd. J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) a „Protective Groups in Organic Synthesis“, 2. vyd., T.W. Greene a P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1991).

Sloučeniny vzorce I lze za použití standardních postupů převést na jiné sloučeniny vzorce I. Například sloučeniny vzorce

I, kde R^2 je nitrofenylová skupina, se mohou převést na sloučeniny vzorce I, kde R^2 je aminofenylová skupina pomocí redukce za použití práškového železa a chloridu amonného v ethanolu nebo ve směsi ethanol/voda za podmínek varu pod zpětným chladičem.

Sloučeniny vzorce I výše se mohou převést na farmaceuticky přijatelné soli nebo jejich solváty, s výhodou kyselé adiční soli jako je hydrochlorid, hydrobromid, fosfát, acetát, fumarát, maleát, tartrát, citrát, oxalát, methansulfonát nebo p-toluensulfonát nebo soli alkalických kovů jako je sodná nebo draselná sůl.

Některé sloučeniny vzorce I jsou schopné existence ve stereocizomerních formách. Vynález zahrnuje všechny geometrické a optické isomery sloučeniny vzorce I a jejich směsi včetně racemátů. Jedním z aspektů předkládaného vynálezu jsou i tautomery a jejich směsi.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou výhodné, protože mají farmakologickou aktivitu. Proto se jeví jako farmaka pro použití při léčení nebo prevenci chorob ze skupiny, kterou tvoří revmatoidní arthritida, osteoarthritis, psoriasis, alergická dermatitida, astma, přecitlivělost dýchacích cest, septický šok, glomerulonefritida, podrážděné vnitřnosti, Crohnova choroba, vředová kolitida, atherosklerosa, růst a metastase maligních buněk, myokardiální ischemie, reperfuční poškození srdce, mozková ischemie, mrtvice, myoblastická leukemie, diabetes, Alzheimerova choroba, osteoporóza, popáleniny, křečové žíly a meningitida.

Proto předkládaný vynález poskytuje sloučeninu vzorce I nebo její farmaceuticky upotřebitelnou sůl nebo solvát, jak je uvedeno výše, pro použití při léčení.

V dalším aspektu vynález poskytuje použití sloučeniny vzorce I nebo její farmaceuticky upotřebitelné soli nebo solvátu, jak je uvedeno výše, pro výrobu léčiv pro použití při léčení.

Vynález dále poskytuje způsob ovlivnění imunosuprese (například při léčení revmatoidní artritidy, podrážděných vnitřností, atherosklerosy nebo psoriasis), který zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny vzorce I nebo její farmaceuticky upotřebitelné soli nebo solvátu, jak je uvedeno výše, pacientovi.

Pro výše uvedeného terapeutického použití se podáváná dávka samozřejmě liší podle použité sloučeniny, způsobu podávání, požadovaného léčení a indikované poruchy.

Sloučeniny vzorce I a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli a solváty lze použít samostatně, ale obecně se podávají ve formě farmaceutického prostředku, ve kterém je sloučenina vzorce I nebo její sůl nebo solvát (aktivní složka) přítomná v kombinaci s farmaceuticky upotřebitelnou přísadou, ředidlem nebo nosičem. V závislosti na způsobu podávání obsahuje farmaceutický prostředek od 0,05 do 99 % hmotnostních, výhodněji od 0,10 do 70 % hmotnostních aktivní složky a od 1 do 99,95 % hmotnostních, výhodněji od 30 do 99,90 % hmotnostních farmaceuticky upotřebitelné přísady, ředidla nebo nosiče; veškerá uvedená hmotnostní procenta jsou ze základu celkové hmotnosti prostředku.

Předkládaný vynález proto také poskytuje farmaceutický prostředek obsahující sloučeninu vzorce I nebo její farmaceuticky upotřebitelnou sůl nebo solvát, jak je uvedeno výše, ve spojení s farmaceuticky upotřebitelnou přísadou, ředidlem nebo nosičem.

Vynález dále poskytuje způsob přípravy farmaceutického prostředku, který zahrnuje smíchání sloučeniny vzorce I nebo její

farmaceuticky upotřebitelné soli nebo solvátu, jak je uvedeno výše, s farmaceuticky upotřebitelnou přísadou, ředidlem nebo nosičem.

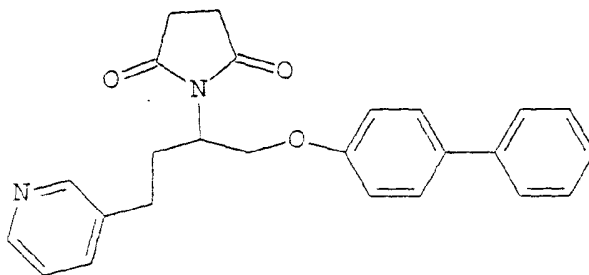
Farmaceutický prostředek podle předkládaného vynálezu lze podávat topicky (to je přes plíce/dýchací cesty nebo na kůži) ve formě roztoků, suspenzí, heptafluoralkanových aerosolů a suchých prášků; nebo systemicky tj. perorálně ve formě tablet, tobolek, sirupů, prášků nebo granulí, nebo parenterálně ve formě roztoků nebo suspenzí, nebo podkožně nebo rektálně ve formě čípků nebo přes kůži.

Příklady provedení vynálezu

Předkládaný vynález je dále popsán pomocí následujících ilustrativních příkladů, kde zkratky MS, NMR a DMSO označují hmotnostní spektrum, jadernou magnetickou resonanci a dimethylsulfoxid.

Příklad 1

(+/-) - (N-[1-(Bifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butyl]-pyrrolidin-2,5-dion



K roztoku 0,16 g triphenylfosfinu ve 2 ml tetrahydrofuranu se přidá 0,1 ml diethylazodikarboxylátu; probíhá slabě exotermní reakce. Vzniklý oranžový roztok se míchá 5 minut, potom se přidá 0,062 g sukcinimidu, míchání pokračuje dalších 5 minut a potom se přidá 0,10 g (+/-)-1-(biphenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanolu připraveného podle popisu v příkladu 25 v mezinárodní patentové přihlášce WO 97/20815. Po 1,5 hodině míchání se

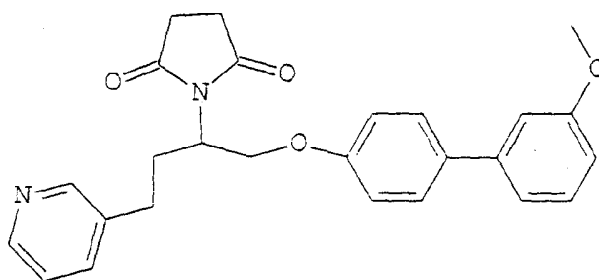
reakční směs odpaří za sníženého tlaku a získaný zbytek se čistí pomocí chromatografie na silikagelu za eluce ethylacetátem a získá se 0,09 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě bezbarvé pevné látky.

Teplota tání: 150-151 °C; MS (APCI +ve) 401 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,42-8,40 (2H, m), 7,64 -7,55 (5H, m), 7,43 (2H, t), 7,33-7,28 (2H, m), 6,97 (2H, d), 4,45-4,33 (2H, m), 4,27-4,23 (1H, m), 2,62-2,57 (6H, m), 2,32-2,24 (1H, m), 2,11-2,02 (1H, m)

Příklad 2

(+/-)-N-[1-(3'-Methoxybifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butyl]-pyrrolidin-2,5-dion



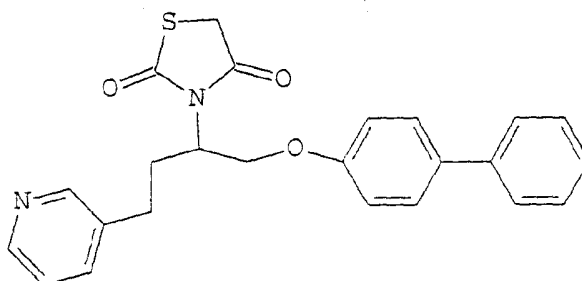
Postupem popsaným v příkladu 1 výše se z 0,30 g sukcinimidu a 0,25 g (+)-1-(3'-methoxybifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanolu, připraveného postupem podle příkladu 42 v mezinárodní patentové přihlášce WO 97/20815, získá 0,17 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

Teplota tání: 92-94 °C; MS (EI) 430 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,42-8,40 (2H, m), 7,61 (1H, m), 7,59 (2H, t), 7,33-7,28 (2H, m), 7,16 (1H, d), 7,12 (1H, t), 6,97 (2H, d), 6,88 (1H, dd), 4,44-4,33 (2H, m), 4,26-4,24 (1H, m), 3,81 (3H, s), 2,62-2,57 (6H, m), 2,32-2,24 (1H, m), 2,11-2,02 (1H, m)

Příklad 3

(+/-)-N-[1-(Bifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butyl]-thiazolidin-2,4-dion



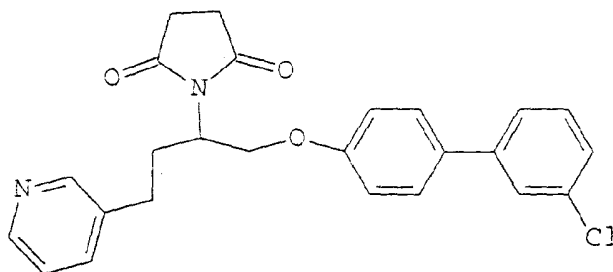
Postupem popsaným v příkladu 1 výše se z 0,32 g (+)-1-(biphenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanolu, připraveného postupem podle příkladu 25 z mezinárodní patentové přihlášky WO 97/20815, a 2,4-thiazolindionu (0,23 g) získá 0,08 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

Teplota tání: 125-126 °C; MS (FAB) 419 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,42-8,40 (2H, m), 7,55-7,49 (5H, m), 7,41 (2H, t), 7,33-7,28 (2H, m), 6,97 (2H, d), 4,76 (1H, m), 4,52 (1H, t), 4,16 (1H, dd), 3,83 (2H, s), 2,73-2,60 (2H, m), 2,55-2,49 (1H, m), 2,15-2,06 (1H, m)

Příklad 4

(+/-)-N-[1-(3'-Chlorbiphenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butyl]-pyrrolidin-2,5-dion



Postupem popsaným v příkladu 1 výše se z 0,42 g ($\pm$)-1-(3'-chlorbifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanolu, připraveného postupem podle příkladu 33 z mezinárodní patentové přihlášky WO 97/20815, a 0,24 g sukcinimidu získá 0,21 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

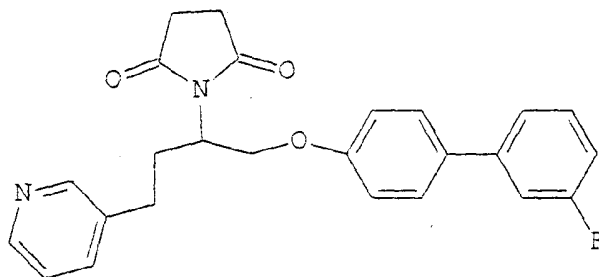
Teplota tání: 154 °C

MS (APCI +ve) 436/438 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,47-8,45 (2H, m), 7,53 -7,23 (8H, m), 6,92 (2H, d), 4,63 (1H, m), 4,50 (1H, t), 4,16 (1H, dd), 2,73 (1H, m), 2,62-2,57 (6H, m), 2,11-2,02 (1H, m)

Příklad 5

(+/-)-N-[1-(3'-Fluorbifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butyl]-pyrrolidin-2,5-dion



Postupem popsaným v příkladu 1 výše se z 0,05 g ($\pm$)-1-(3'-fluorbifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanolu, připraveného postupem podle příkladu 43 z mezinárodní patentové přihlášky WO 97/20815, a 0,03 g sukcinimidu, získá 0,06 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

Teplota tání: 143 °C

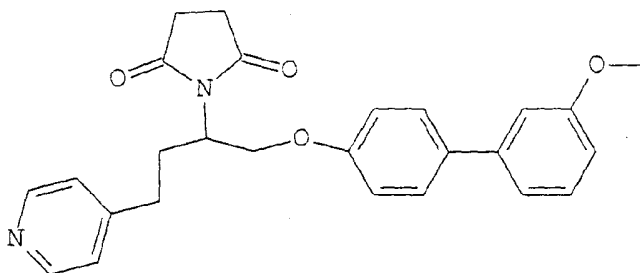
MS (APCI +ve) 419 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,42-8,40 (2H, m), 7,54-7,45 (3H, m), 7,38-7,20 (4H, m), 7,01 (1H, m), 6,91 (2H, d), 4,62 (1H, m), 4,50

(1H, t), 4,16 (1H, dd), 2,75-2,47 (2H, m), 2,56 (4H, s), 2,53 (1H, m), 2,11-2,02 (1H, m)

Příklad 6

(+/-)-N-[1-(3'-Methoxybifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-pyrrolidin-2,5-dion



a) (+/-)-4-Bromfenyloxymethyloxiran

K roztoku 17 g 4-bromfenolu a 25 ml epichlorhydrinu v 50 ml acetonitrilu se přidá 24 g uhličitanu cesného a získaná suspenze se zahřívá 4 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se potom odpaří za sníženého tlaku a získaný zbytek se extrahuje mezi ether a vodu. Organická fáze se oddělí, promyje se solankou, suší se nad síranem hořečnatým a odpaří se za sníženého tlaku za získání zbytku. Po destilaci zbytku ve vakuu se získá 13 g sloučeniny uvedené v podtitulu ve formě bezbarvého oleje.

Teplota varu: 140 °C (olejová pumpa)

MS (gcms) 228/230 M⁺

b) (+/-)-1-(4-Bromfenyloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butanol

K roztoku 1,2 g 4-methylpyridinu v 10 ml tetrahydrofuranu ochlazenému na -78 °C se přidá 5,8 ml 2,5M roztoku n-butyllithia v hexanu a reakční směs se ohřeje na 0 °C. Směs se pomocí kanyly pomalu přidá k roztoku 3,0 g 4-bromfenyloxymethyloxiranu, připravenému postupem popsáním v kroku a) výše,

v 5 ml tetrahydrofuranu, ochlazenému na 0 °C. Po 1,5 hodině míchání při teplotě místnosti se reakční směs nejprve rozloží přidáním vodného roztoku chloridu amonného a potom se extrahuje ethylacetátem. Organická fáze se potom oddělí, promyje se solankou, suší se nad síranem hořečnatým a odpaří se za sníženého tlaku za získání zbytku. Po čištění zbytku pomocí chromatografie na silikagelu za eluce směsí 5 % methanolu v dichlormethanu se získá 1,8 g sloučeniny uvedené v podtitulu ve formě žluté pevné látky.

MS (APCI +ve) 322/324 (M+H)⁺

c) (+/-)-1-(3'-Methoxybifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butanol

Směs 1,8 g 1-(4-bromfenyloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butanolu, připraveného postupem podle kroku b) výše, 0,90 g 3-methoxyfenylboronové kyseliny, 0,16 g tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0), 3,5 ml 2M vodného roztoku uhličitanu sodného, 2 ml ethanolu a 7,5 ml toluenu se 1,5 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se extrahuje mezi ethylacetát a vodu a organická fáze se oddělí, promyje se solankou, suší se nad síranem hořečnatým a potom se odpaří za sníženého tlaku za získání zbytku. Po čištění zbytku pomocí chromatografie na silikagelu za eluce směsí 5 % methanolu v dichlormethanu se získá 1,0 g sloučeniny uvedené v potitulu ve formě bílé pevné látky.

Teplota tání: 74-76 °C

MS (APCI +ve) 350 (M+H)⁺

d) (+/-)-N-[1-(3'-Methoxybifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]pyrrolidin-2,5-dion

Postupem popsáním v příkladu 1 výše se z 0,42 g (+/-)-1-(3'-methoxybifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butanolu, připraveného

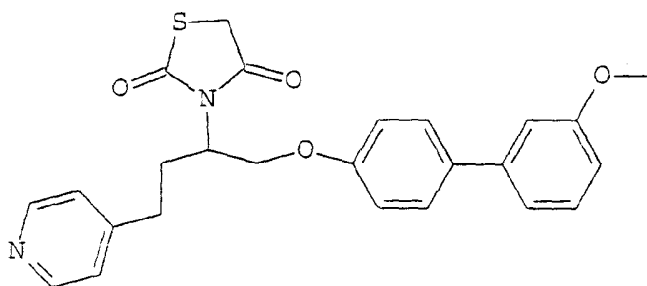
postupem podle kroku c) výše, a 0,30 g sukcinimidu získá 0,15 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

Teplota tání: 111-113 °C; MS (EI) 431 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,42 (2H, s), 7,48 (2H, d), 7,34 (1H, t), 7,15 (3H, m), 7,06 (1H, m), 6,88 (2H, d), 6,84 (1H, m), 4,61 (1H, m), 4,47 (1H, t), 4,16 (1H, dd), 3,83 (3H, s), 2,78 (1H, m), 2,61-2,50 (2H, m), 2,46 (4H, s), 2,11-2,02 (1H, m)

Příklad 7

(+/-)-N-[1-(3'-Methoxybifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-thiazolidin-2,4-dion



Postupem popsaným v příkladu 1 výše se z 0,10 g (+/-)-1-(3'-methoxybifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butanolu, připraveného podle postupu popsaneho v příkladu 6c) výše, a 0,067 g 2,4-thiazolindionu získá 0,07 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě bezbarvé pevné látky.

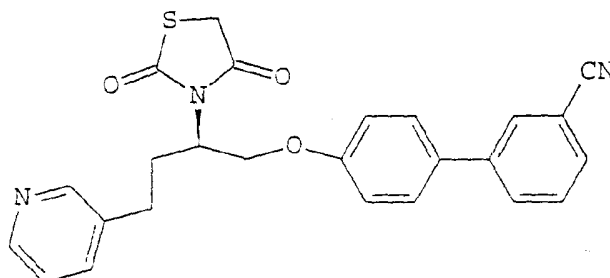
Teplota tání: 111-112 °C;

MS (EI) 449 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,46 (2H, d), 7,58 (2H, d), 7,34 (1H, t), 7,23 (2H, d), 7,17 (2H, d), 7,12 (1H, d), 6,88 (2H, d), 4,53 (1H, m), 4,44 (1H, t), 4,28 (1H, dd), 4,18 (2H, s), 3,81 (3H, s), 2,62 (2H, t), 2,37-2,24 (1H, m), 2,16-2,06 (1H, m)

Příklad 8

(2R)-N-[1-(3'-Kyanobifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butyl]-thiazolidin-2,4-dion



Postupem popsaným v příkladu 1 výše se z 0,20 g (2S)-1-(3'-kyanobifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanolu, připraveného postupem popsaným v příkladu 38 v mezinárodní patentové přihlášce WO 97/20815, a 0,13 g 2,4-thiazolidindionu získá 0,14 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

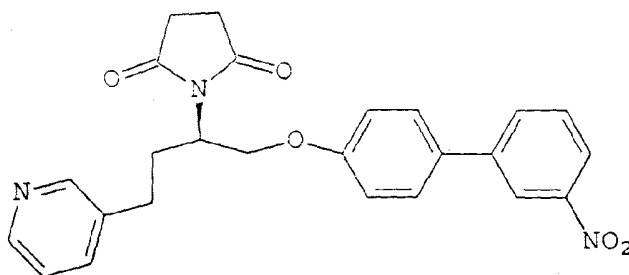
Teplota tání: 110-112 °C;

MS (EI) 444 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,43 (2H, m), 8,10 (1H, s), 7,97 (1H, d), 7,76 (1H, d), 7,70-7,60 (4H, m), 7,32 (1H, dd), 7,01 (2H, d), 4,56 (1H, m), 4,46 (1H, t), 4,30 (1H, dd), 4,19 (2H, s), 2,65 (2H, t), 2,30 (1H, m), 2,09 (1H, m)

Příklad 9

(2R)-N-[1-(3'-Nitrobifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butyl]-pyrrolidin-2,5-dion



Postupem popsaným v příkladu 1 výše se z 0,10 g (2S)-1-(3'-nitrobifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanolu, připraveného postupem popsaným v příkladu 41 v mezinárodní patentové přihlášce WO 97/20815, a 0,054 g sukcinimidu získá 0,03 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

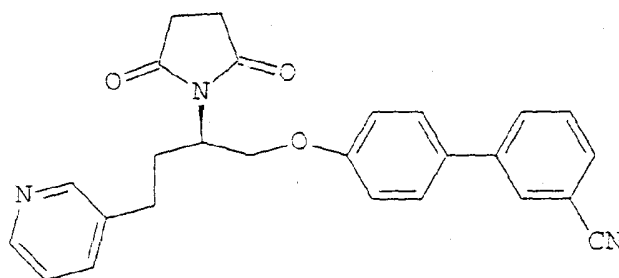
Teplota tání: 115-117 °C

MS (EI) 446 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,40 (3H, m), 8,14 (2H, s), 7,72 (3H, m), 7,63 (1H, d), 7,32 (1H, ddd), 7,03 (2H, d), 4,42 (2H, m), 4,28 (1H, dd), 2,61 (6H, m), 2,28 (1H, m), 2,07 (1H, m)

Příklad 10

(2R)-N-[1-(3'-Kyanobifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butyl]-pyrrolidin-2,5-dion



Postupem popsaným v příkladu 1 výše se z 0,15 g (2S)-1-(3'-kyanobifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanolu, připraveného postupem popsaným v příkladu 38 v mezinárodní patentové přihlášce WO 97/20815, a 0,09 g sukcinimidu získá 0,09 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

Teplota tání: 136-137 °C

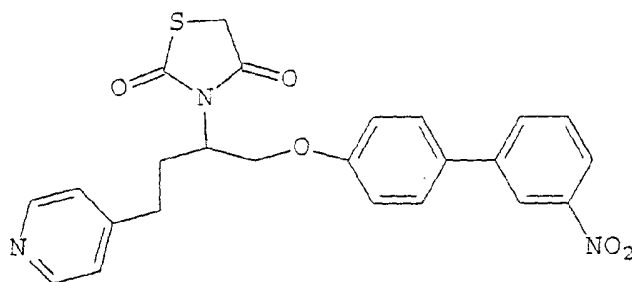
MS (EI) 426 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,41 (2H, m), 8,11 (1H, s), 7,97 (1H, d), 7,77 (1H, d), 7,69-7,60 (4H, m), 7,32 (1H, dd), 6,99 (2H, d),

4,39 (2H, m), 4,28 (1H, dd), 2,60 (6H, m), 2,27 (1H, m), 2,02 (1H, m)

Příklad 11

(+/-)-N-[1-(3'-Nitrobifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-thiazolidin-2,4-dion



a) (+/-)-1-(3'-Nitrobifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butanol

Postupem popsaným v příkladu 6c) výše se z 3,12 g 1-(4-bromfenyloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butanolu, připraveného postupem podle příkladu 6b), a 2,59 g 3-nitrofenylboronové kyseliny získá 2,20 g sloučeniny uvedené v podtitulu ve formě oranžového oleje.

MS (APCI +ve) 365 (M+H)⁺

b) (+/-)-N-[1-(3'-Nitrobifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-thiazolidin-2,4-dion

Postupem popsaným v příkladu 1 výše se z 0,14 g (+/-)-1-(3'-nitrobifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butanolu, připraveného postupem popsaným v kroku a) výše, a 0,09 g 2,4-thiazolidinu, získá 0,11 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě světle žluté pevné látky.

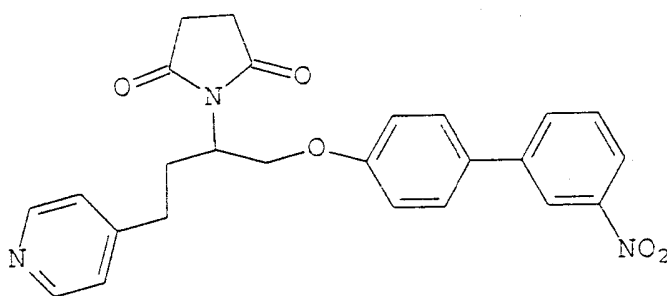
Teplota tání: 145-150 °C

MS (EI) 446 (M+H)⁺

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,47 (2H, d), 8,38 (1H, s), 8,17 (1H, d), 8,11 (1H, d), 7,75-7,70 (3H, m), 7,23 (2H, dd), 7,04 (2H, d), 4,60-4,44 (2H, m), 4,31 (1H, dd), 4,19 (2H, s), 2,65 (2H, t), 2,32 (1H, m), 2,09 (1H, m)

Příklad 12

(+/-)-N-[1-(3'-Nitrobifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-pyrrolidin-2,5-dion



Postupem popsaným v příkladu 1 výše se z 0,09 g (+/-)-1-(3'-nitrobifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butanolu, připraveného postupem podle příkladu 11 a), a 0,05 g sukcinimidu získá 0,03 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě žluté pevné látky.

Teplota tání: 116-118 °C

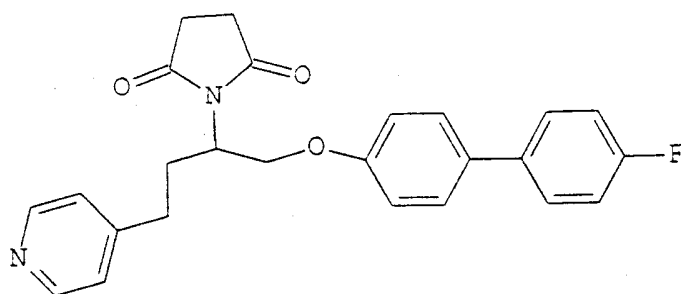
MS (EI) 426 (M+H)⁺

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,46 (2H, m), 8,38 (1H, s), 8,16 (1H, d), 8,11 (1H, d), 7,75-7,70 (3H, m), 7,22 (2H, d), 7,03 (2H, d), 4,76-4,34 (2H, m), 4,28 (1H, dd), 2,65-2,60 (6H, m), 2,29 (1H, m), 2,08 (1H, m)

Příklad 13

(+/-)-N-[1-(4'-Fluorbifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-pyrrolidin-2,5-dion

a) (+/-)-1-(4'-Fluorbifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butanol



Postupem popsaným v příkladu 6c) se z 0,40 g 1-(4-bromfenyloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butanolu, připraveného postupem podle příkladu 6b), a 0,28 g 4-fluorfenylboronové kyseliny získá 0,23 g sloučeniny uvedené v podtitulu ve formě bezbarvé pevné látky.

MS (APCI +ve) 338 (M+H)⁺

b) (+/-)-N-[1-(4'-Fluorbiphenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-pyrrolidin-2,5-dion

Postupem popsaným v příkladu 1 výše se z 0,10 g (+/-)-1-(4'-fluorbiphenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butanolu, připraveného postupem podle kroku a), a 0,06 g sukcinimidu získá 0,06 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě světle žluté pevné látky.

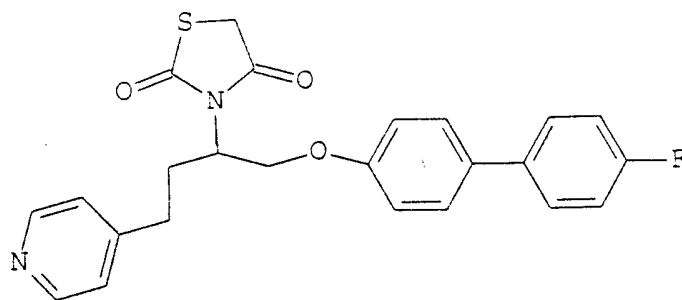
Teplota tání: 113-114 °C

MS (EI) 419 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,46 (2H, d), 7,63 (2H, dd), 7,55 (2H, d), 7,23-7,21 (4H, m), 6,37 (2H, d), 4,45-4,33 (2H, m), 4,26 (1H, m), 2,59 (6H, m), 2,28 (1H, m), 2,08 (1H, m)

Příklad 14

(+/-)-N-[1-(4'-Fluorbiphenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-thiazolidin-2,4-dion



Postupem popsaným v příkladu 1 výše se z 0,12 g (+/-)-1-(4'-fluorbiphenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butanolu, připraveného postupem podle příkladu 13a), a 0,08 g 2,4-thiazolindionu získá 0,06 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě světle šedé pevné látky.

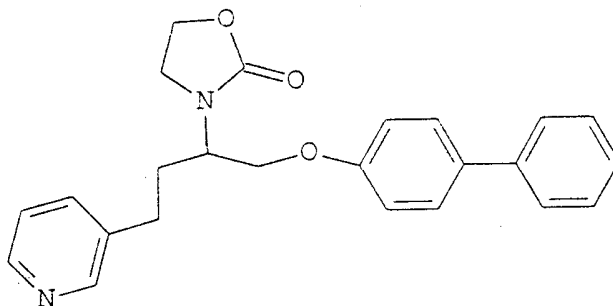
Teplota tání: 88-90 °C

MS (EI) 437 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,46 (2H, d), 7,63 (2H, dd), 7,56 (2H, d), 7,23 (4H, m), 6,97 (2H, d), 4,50 (1H, m), 4,44 (1H, t), 4,28 (1H, dd), 4,18 (2H, s), 2,65 (2H, t), 2,30 (1H, m), 2,12 (1H, m)

Příklad 15

(+/-)-N-[1-(Biphenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butyl]-oxazolidin-2-on



a) (+/-)-N-[1-(Bifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butyl]-isoindol-1,3-dion

Postupem popsaným v příkladu 1 výše se z 2,55 g ($\pm$)-1-(bifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanolu, připraveného postupem podle příkladu 25 v mezinárodní patentové přihlášce WO 97/20815, 3,62 g trifenylofosfinu, 2,52 ml diethylazodikarboxylátu a 2,36 g fthalimidu v tetrahydrofuranu, po čištění pomocí velmi rychlé kolonové chromatografie za eluce směsí hexan:ethylacetát (3:2), získá 3,9 g sloučeniny uvedené v podtitulu ve formě bezbarvé pevné látky.

Teplota tání: 132-133 °C

MS (EI) 448 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,40 (1H, d), 8,25 (1H, d), 7,85 (4H, m), 7,62-7,51 (5H, m), 7,41 (2H, t), 7,29 (1H, t), 7,23 (1H, dd); 6,93 (2H, d), 4,52 (2H, m), 4,38 (1H, dd), 2,70 (2H, t), 2,40 (1H, m), 2,20 (1H, m).

b) ($\pm$)-1-(Bifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butylamin

3,41 g (+/-)-N-(1-(Bifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butyl)-isoindol-1,3-dionu se rozpustí ve 100 ml 30% roztoku methylaminu v methanolu. Roztok se zahřívá 3 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se rozpustí v ethylacetátu, promyje se vodou, suší se nad síranem hořečnatým, filtruje se a odpaří se. Po čištění pomocí chromatografie na neutrální alumině za eluce směsí 10 % methanolu v dichlormethanu se získá 1,08 g sloučeniny uvedené v podtitulu ve formě krémové pevné látky.

Teplota tání: 52-53 °C

MS (EI) 318 (M+H)⁺

^1H NMR (CDCl_3) δ 8,51 (1H, d); 8,45 (1H, d); 7,56-7,51 (5H, m); 7,42 (2H, t); 7,32-7,31 (1H, m); 7,24-7,22 (1H, m); 6,96 (2H, d); 4,00-3,96 (1H, m); 3,82 (1H, t); 3,25-3,15 (1H, m); 2,89-2,82 (1H, m); 2,78-2,72 (1H, m); 1,92-1,88 (1H, m); 1,80-1,72 (3H, m).

c) (+/-)-N-[1-(Bifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butyl]-oxazolidin-2-on

0,516 ml 2-Chlorethylchlorformiátu se přikape k roztoku 0,318 g ($\pm$)-1-(bifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butylaminu v 30 ml acetonitrilu. Roztok se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku, zbytek se rozpustí v 5 ml tetrahydrofuranu a 1 ml dimethylformamidu. K roztoku se přidá 0,12 g hydridu sodného (60% disperze v minerálním oleji). Roztok se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti, k reakční směsi se přidá 20 ml vody, produkt se extrahuje do ethylacetátu a organický extrakt se suší nad síranem hořečnatým a odpaří se za sníženého tlaku. Po čištění pomocí chromatografie na silikagelu za eluce směsí 3 % methanolu v dichlormethanu, potom po rekrystalizaci z diethyletheru, se získá 0,093 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

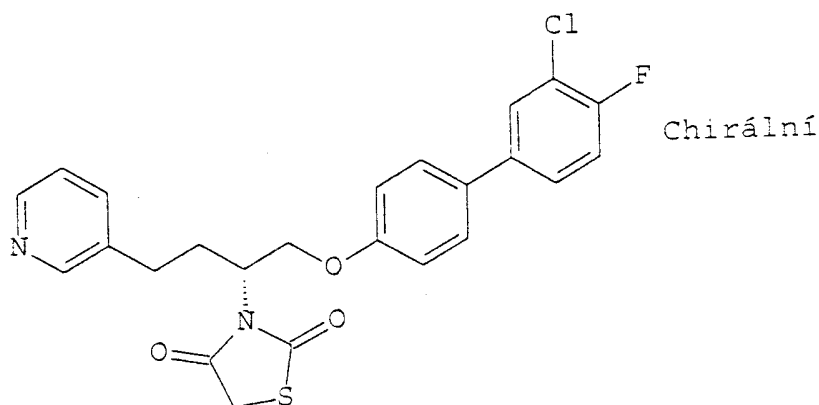
Teplota tání: 58-59 °C

MS (FAB) 339 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

^1H NMR (CDCl_3) δ 8,50-8,49 (2H, m); 7,58-7,52 (5H, m); 7,42 (2H, t); 7,31 (1H, t); 7,29-7,23 (1H, m); 6,95 (2H, d); 4,43-4,26 (3H, m); 4,15 (2H, d); 3,73-3,60 (2H, m); 2,74 (2H, t); 2,16-2,03 (2H, m).

Příklad 16

(2R)-N-[1-(3'-Chlor-4'-fluorbifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butyl]-thiazolidin-2,4-dion



a) (2S)-1-(3'-Chlor-4'-fluorbifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol

Postupem popsaným v příkladu 1 výše se z 0,214 g (2R)-1-(4-bromfenoxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanolu, připraveného postupem podle příkladu 40a) v mezinárodní patentové přihlášce WO 97/20815, a 0,18 g 3-chlor-4-fluorfenylboronové kyseliny získá 0,24 g sloučeniny uvedené v podtitulu ve formě žluté gumy.

MS (APCI +ve) 372/374 (M+H)⁺

b) (2R)-N-[1-(3'-Chlor-4'-fluorbifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butyl]thiazolidin-2,4-dion

Postupem popsaným v příkladu 1 výše se z 0,14 g (2S)-1-(3'-Chlor-4'-fluorbifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanolu, připraveného postupem podle kroku a), a 0,088 g 2,4-thiazolidionu, po čištění pomocí chromatografie na silikagelu za eluce směsí 80 % ethylacetátu v iso-hexanu, získá 0,077 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě bezbarvé gumy.

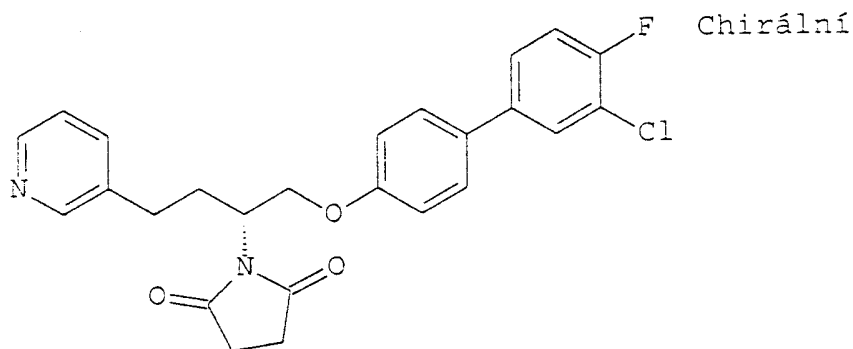
MS (APCI +ve) 471/473 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,43-8,40 (2H, m), 7,81 (1H, dd), 7,65 -7,60 (4H, m), 7,46 (1H, t), 7,32 (1H, dd), 6,97 (2H, d), 4,50 (1H,

m), 4,45 (1H, t), 4,28 (1H, dd), 4,19 (2H, d), 2,64 (2H, t),
2,39-2,26 (1H, m), 2,18-2,03 (1H, m)

Příklad 17

(2R)-N-[1-(3'-Chlor-4'-fluorbifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butyl]-pyrrolidin-2,5-dion



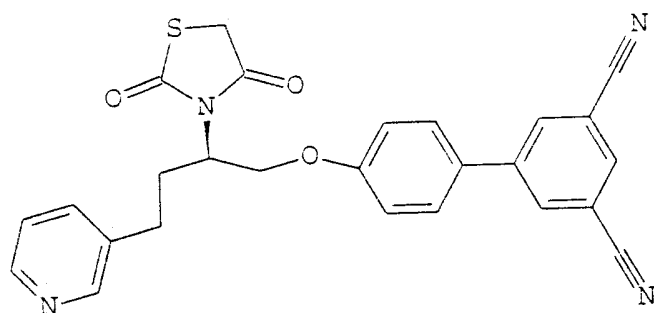
Postupem popsaným v příkladu 7 výše se z 0,10 g (2S)-1-(3'-chlor-4'-fluorbifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butanolu, připraveného postupem podle příkladu 16a), a 0,053 g sukcinimidu, po čištění pomocí chromatografie na silikagelu za eluce směsí 50 % acetonu v isohexanu, získá 0,05 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě světle hnědé pěny.

MS (APCI +ve) 453/455 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,41 (1H, s), 8,39 (1H, m), 7,81 (1H, dd), 7,65 -7,59 (4H, m), 7,56 (1H, t), 7,32 (1H, dd), 6,97 (2H, d), 4,45-4,32 (2H, m), 4,26 (1H, m), 2,51 (6H, m), 2,25 (1H, m), 2,07 (1H, m)

Příklad 18

(2R)-N-[1-(3',5'-Dikyanobifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butyl]-thiazolidin-2,4-dion



Chirální

a) (2S)-1-(4-Bromfenoxy)-4-(3-pyridyl)-2-(terc.butyl-dimethyl-silyloxy)butan

Roztok 10 g (2S)-4-(3-pyridyl)-1,2-butandiolu, připraveného postupem podle příkladu 26c) v mezinárodní patentové přihlášce WO 97/20815, a 12 g 1,1-karbonyldiimidazolu v 250 ml chloroformu se míchá při teplotě místnosti přes noc. Směs se částečně odpaří za sníženého tlaku a potom se filtruje přes sloupec silikagelu. Po odpaření filtrátu se získá zbytek, který se rozpustí ve 100 ml dimethylformamidu. Potom se přidá 11,6 g 4-bromfenolu a 16,6 g uhličitanu cesného a směs se zahřívá 18 hodin k varu pod zpětným chladičem. Ochlazená reakční směs se okyselí 2M kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje se třikrát diethyletherem. Vodná vrstva se oddělí a přidává se 2M roztok hydroxidu sodného dokud se nedosáhne pH 9 a extrahuje se třikrát ethylacetátem. Spojené organické extrakty se suší nad bezvodým síranem hořečnatým, filtrují se a odpaří se za sníženého tlaku za získání zbytku. Ke zbytku se přidá 10 ml dimethylformamidu, potom 6 g imidazolu a 8,4 g terc.butyl-dimethylsilylchloridu a získaná směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Reakční směs se potom nalije do vody a extrahuje se dvakrát směsí 1:1 diethylether/hexan. Organické extrakty se spojí, suší se nad bezvodým síranem hořečnatým, filtrují se a odpaří se za sníženého tlaku za získání zbytku. Zbytek se čistí pomocí chromatografie na

silikagelu za eluce směsí 1:1 diethylether/hexan za získání 13,27 g sloučeniny uvedené v podtitulu ve formě oleje.

MS (APCI +ve) 436/438 (M+H)

b) (2S)-4-[4-(3-pyridyl)-2-(terc.butyldimethylsilyloxy)butoxy]benzenboronová kyselina

Roztok 15,0 ml t-butyllithia (1,7M roztok v hexanu, POZOR-PYROFORNÍ) se při teplotě -78 °C přikape k míchajícímu se roztoku 5,0 g (2S)-1-(4-bromfenoxy)-4-(3-pyridyl)-2-(terc.butyldimethylsilyloxy)butanu, připravenému postupem podle kroku a) výše, a 4,3 ml triisopropylborátu v 200 ml tetrahydrofuranu. Po dokončení přidávání se reakční směs míchá 1 hodinu při -70 °C. Přidá se 200 ml vody a 200 ml ethylacetátu. Organická fáze se oddělí, suší se nad bezvodým síranem hořečnatým, filtruje se a odpaří se za sníženého tlaku za získání oleje. Ten se čistí pomocí chromatografie na silikagelu za eluce směsí 5:1 ethylacetát/methanol za získání 4,06 g sloučeniny uvedené v podtitulu ve formě pěny.

MS (APCI +ve) 402 (M + H)⁺

c) (2S)-1-(3',S'-Dikyanobifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol

Směs 0,479 g (2S)-4-[4-(3-pyridyl)-2-(terc.butyldimethylsilyloxy)butoxy]benzenboronové kyseliny, připravené podle postupu popsaneho v kroku b), 0,371 g 5-brom-1,3-benzendikarbonitrilu (viz. Ref. J. Het. Chem. (1994), 31 (6), str. 1417-1420, registrační číslo 160892-07-9), 0,035 g tetrakis-(trifenylfosfin)palladia(0), 0,9 ml 2M vodného roztoku uhličitanu sodného, 10 ml toluenu a 4 ml ethanolu se 2 hodiny zahřívá na 100 °C. Reakční směs se extrahuje mezi diethylether a 2N kyselinu chlorovodíkovou a vrstvy se oddělí. Vodná vrstva se neutralizuje 2N roztokem hydroxidu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se oddělí, suší se nad

bezvodým síranem hořečnatým, filtruje se a odpaří se za sníženého tlaku za získání zbytku. Zbytek se rozpustí v 25 ml tetrahydrofuranu a přidá se 0,163g tetrabutylamoniumfluoridu. Směs se míchá při teplotě místnosti přes noc, odpaří se za sníženého tlaku a extrahuje se mezi diethylether a 2N kyselinu chlorovodíkovou. Vrstvy se oddělí. Vodná vrstva se neutralizuje 2N roztokem hydroxidu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Organická fáze se oddělí, suší se nad bezvodým síranem hořečnatým, filtruje se a odpaří za sníženého tlaku za získání zbytku. Po čištění pomocí chromatografie na silikagelu za eluce směsí 2:1 dichlormethan/acetone a rekrystalizaci ze směsi ethylacetát/hexan se získá sloučenina uvedená v názvu ve formě bílé pevné látky.

MS (APCI +ve) 370 (M+H)⁺

d) (2R)-N-[1-(3',5'-Dikyanobifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butyl]-thiazolidin-2,4-dion

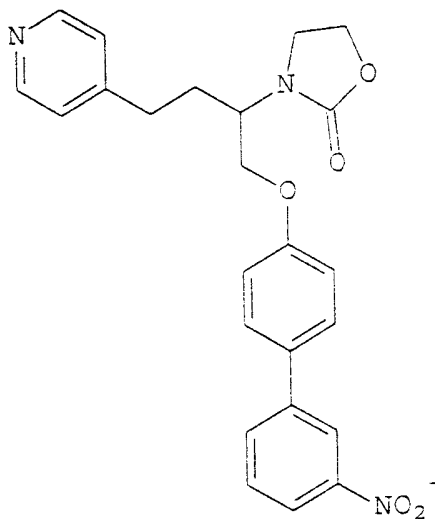
Postupem popsaným v příkladu 1 výše se z 0,05 g (2S)-1-(3',5'-dikyanobifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanolu, připraveného postupem podle kroku c), a 0,032 g 2,4-thiazolindionu, po čištění pomocí superkritické kapalinové chromatografie za eluce směsí 0 až 45 % methanolu v kapalném oxidu uhličitém, získá 0,015 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě skla.

MS (APCI +ve) 469 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,49 (2H, m), 8,41 (2H, m), 8,36 (1H, s), 7,80 (2H, d), 7,63 (1H, d), 7,32 (1H, dd), 7,03 (2H, m), 4,47 (2H, m), 4,31 (1H, dd), 4,19 (2H, s), 2,65 (2H, t), 2,30 (1H, m), 2,20 (1H, m)

Příklad 19

(+/-)-N-[1-(3'-Nitrobifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-oxazolidin-2-on



a) (+/-)-N-2-[1-(4-Bromfenoxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-isoindol-1,3-dion

Postupem popsaným v příkladu 15a) se z 6,02 g 1-(4-bromfenyloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butanolu, připraveného postupem podle příkladu 6b), a 5,49 g fthalimidu získá 10,13 g sloučeniny uvedené v podtitulu ve formě zlatého oleje.

MS (APCI) 451/453 (M+H)⁺

b) (+/-)-N-2-(4-Bromfenoxy)-4-(4-pyridyl)-butylamin

Postupem popsaným v příkladu 15b) se z 9,78 g (+/-)-N-2-[1-(4-bromfenoxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-isoindol-1,3-dionu získá 3,04 g sloučeniny uvedené v podtitulu ve formě žluté pevné látky.

Teplota tání: 168-169 °C

MS (APCI) 321/323 (M+H)⁺

c) (+/-)-N-2-(3'-Nitrobifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-butylamin

Směs 0,5 g (+/-)-N-2-(4-bromfenoxy)-4-(4-pyridyl)butylaminu, připraveného postupem podle kroku b) výše, 0,31 g 3-nitrofenylboronové kyseliny, 0,03 g tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0), 0,93 ml 2M vodného roztoku uhličitanu sodného a 2 ml ethanolu se 4 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení na teplotu místnosti se rozpouštědlo odpaří ve vakuu. Přidá se zředěná kyselina chlorovodíková a směs se extrahuje diethyletherem. pH vodné směsi se pomocí trochy pevného hydrogenuhličitanu sodného upraví na alkalické a extrahuje se ethylacetátem. Spojené extrakty se suší nad bezvodým síranem hořečnatým, filtrují se a odpaří se za sníženého tlaku. Zbytek se čistí pomocí kolonové chromatografie na neutrální alumině za eluce směsí dichlormethan:ethanol (98:2), potom ethanol a získá se 0,28 g sloučeniny uvedené v podtitulu ve formě žlutého oleje.

MS (APCI) 364 (M+H)⁺

d) (+/-)-N-[1-(3'-Nitrobifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-oxazolidin-2-on

Postupem popsáním v příkladu 15c) se z 0,030 ml 2-chlor-ethylchloroformiátu, po čištění produktu pomocí NPHPLC za eluce gradientem 0 až 10 % ethanolu v dichlormethanu, získá 0,025 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě žluté pěny.

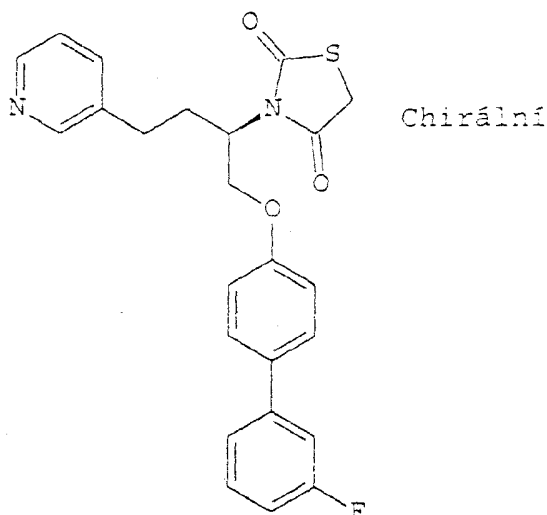
Teplota tání: 67-69 °C

MS (APCI) 434 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,46 (2H, dd), 8,39 (1H, t), 8,18-8,09 (2H, m), 7,76-7,70 (3H, m), 7,30 (2H, d), 7,09 (2H, d), 4,32-4,20 (2H, m), 4,16 (2H, d), 4,14 (1H, m), 3,63-3,47 (2H, m), 2,72-2,58 (2H, m), 1,95 (2H, kv)

Příklad 20

(2R)-N-(1-(3'-Fluorbifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butyl)-thiazolidin-2,4-dion



a) (2S)-1-(3'-Fluorbifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanol

Postupem popsaným v příkladu 18c) výše se z 0,30 g (2S)-4-[4-(3-pyridyl)-2-(terc.butyldimethylsilyloxy)butoxy]benzenboronové kyseliny, připravené postupem podle příkladu 18b) výše, a 0,15 ml 1-brom-3-fluorbenzenu získá 0,21 g sloučeniny uvedené v podtitulu ve formě bezbarvého oleje.

MS (APCI +ve) 338 (M+H)⁺

b) (2R)-N-[1-(3'-Fluorbifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butyl]-thiazolidin-2,4-dion

Postupem popsaným v příkladu 1 výše se z 0,205 g (2S)-1-(3'-fluorbifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanolu, připraveného postupem podle kroku a), a 0,14 g 2,4-thiazolidindionu, po čištění pomocí HPLC na normální fázi za eluce směsí 0 až 10 % ethanolu v dichlormethanu a rekrystalizaci z ethanolu, získá 0,032 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě bezbarvé pevné látky.

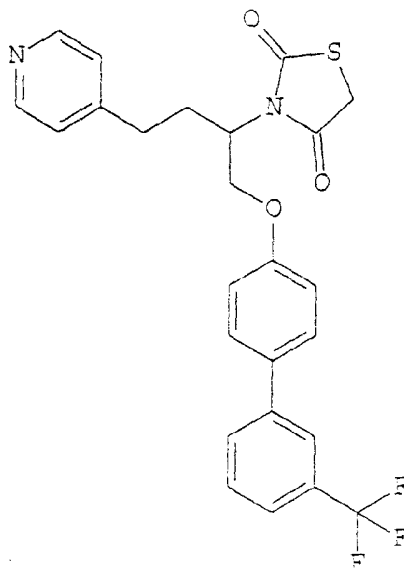
Teplota tání: 117-118 °C

MS (APCI +ve) 437 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,42 (2H, m), 7,63 (3H, m), 7,44 (3H, m), 7,33 (1H, dd), 7,13 (1H, m), 6,98 (2H, d), 4,54 (1H, m), 4,45 (1H, t), 4,27 (1H, dd), 4,19 (2H, s), 2,62 (2H, t), s 2,30 (1H, m), 2,10 (1H, m)

Příklad 21

(+/-)-N-[1-(3'-(Trifluormethyl)bifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-thiazolidin-2,4-dion



a) (+/-)-1-(3'-(Trifluormethyl)bifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butanol

Postupem popsaným v příkladu 6c) se z 0,20 g 1-(4-bromfenoxy)-4-(4-pyridyl)-2-butanolu, připraveného postupem podle příkladu 6b), a 0,13 g 3-trifluormethylfenylboronové kyseliny získá 0,18 g sloučeniny uvedené v podtitulu ve formě žlutého oleje.

MS (APCI +ve) 388 (M+H)⁺

b) (+/-)-N-[1-(3'-(Trifluormethyl)bifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]thiazolidin-2,4-dion

Postupem popsaným v příkladu 1 výše se z 0,175 g (+/-)-1-(3'-trifluormethylbifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butanolu, získaného postupem podle kroku a), a 0,106 g 2,4-thiazolidindionu, po čištění zbytku pomocí chromatografie na silikagelu za eluce směsí 2 % methanolu v dichlormethanu a pomocí superkritické kapalinové chromatografie za eluce směsí 0 až 45 % methanolu v kapalném oxidu uhličitém a krystalizací ze směsi ethanol/ethylacetát/isohexan získá 0,10 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě bezbarvé pevné látky.

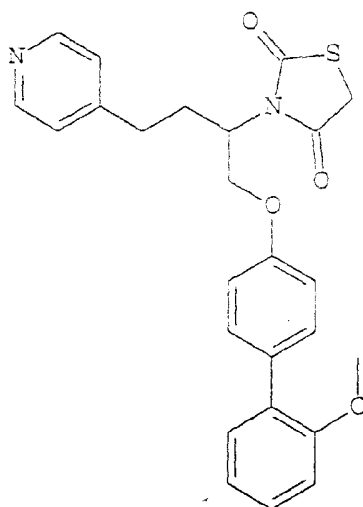
Teplota tání: 95-96 °C

MS (APCI +ve) 487 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,46 (2H, m), 7,92 (2H, m), 7,67 (4H, m), 7,23 (2H, d), 7,01 (2H, m), 4,56 (1H, m), 4,46 (1H, t), 4,30 (1H, dd), 4,18 (2H, s), 2,65 (2H, t), 2,32 (1H, m), 2,10 (1H, m)

Příklad 22

(+/-)-N-[1-(2'-Methoxybifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-thiazolidin-2,4-dion



a) (+/-)-1-(2'-(Methoxybifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butanol

Postupem popsaným v příkladu 6c) se z 0,20 g 1-(4-bromfenoxý)-4-(4-pyridyl)-2-butanolu, připraveného postupem podle příkladu 6b), a 0,104 g 2-methoxyfenyloboronové kyseliny získá 0,18 g sloučeniny uvedené v podtitulu ve formě bezbarvé pevné látky.

MS (APCI +ve) 350 (M+H)⁺

b) (+/-)-N-[1-(2'-(Methoxybifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-thiazolidin-2,4-dion

Postupem popsaným v příkladu 1 výše se z 0,17 g (+/-)-1-(3'-methoxybifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butanolu, připraveného postupem podle kroku a) výše, a 0,114 g 2,4-thiazolidionu, po čištění pomocí chromatografie na silikagelu za eluce směsí 2 % methanolu v dichlormethanu a pomocí superkritické kapalinové chromatografie za eluce směsí 0 % - 45 % methanolu v kapalném oxidu uhličitém, potom po krystalizaci ze směsi ethanol/ethylacetát/isohexan, získá 0,055 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě bezbarvé pevné látky.

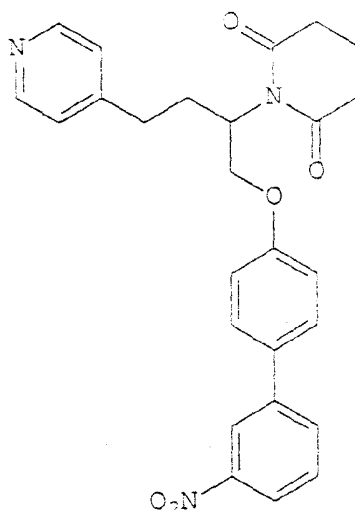
Teplota tání: 128-130 °C

MS (APCI +ve) 487 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,46 (2H, d), 7,38 (2H, d), 7,33 - 7,22 (4H, m), 7,08 (1H, d), 6,99 (1H, m), 6,91 (2H, d), 4,55 (1H, m), 4,44 (1H, t), 4,26 (1H, dd), 4,16 (2H, s), 3,75 (3H, s), 2,65 (2H, t), 2,31 (1H, m), 2,10 (1H, m)

Příklad 23

(+/-)-N-[1-(3'-Nitrobifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-piperidin-2,6-dion



Postupem popsaným v příkladu 1 výše se z 0,25 g (+/-)-1-(3'-nitrobiphenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butanolu, připraveného postupem podle příkladu 11a), a 0,16 g glutarimidu získá 0,11 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě světle žluté pěny.

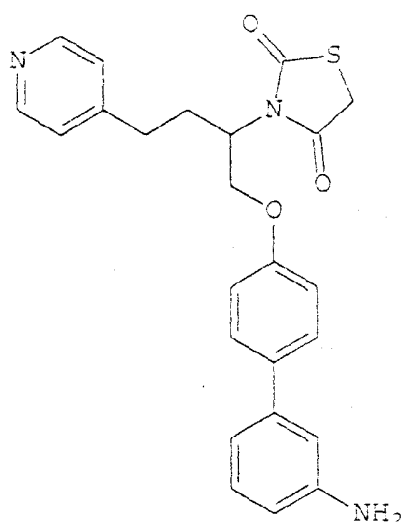
Teplota tání: 53-55°C

MS (APCI) 460 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,45 (2H, d), 8,38 (1H, s), 8,17-8,09 (2H, m), 7,75-7,70 (3H, m), 7,21 (2H, d), 7,02 (2H, d), 5,10-5,00 (1H, m), 4,43-4,29 (2H, m), 2,57 (6H, t), 2,36-2,21 (1H, m), 2,16-2,01 (1H, m), 1,74 (2H, t)

Příklad 24

(+/-)-N-[1-(3'-Aminobiphenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-thiazolidin-2,4-dion



Žlutá suspenze 0,377 g (+/-)-N-[1-(3'-nitrobiphenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]thiazolidin-2,4-dionu, připraveného postupem podle příkladu 11b) výše, 0,17 g chloridu amonného a 0,18 g práškového železa ve směsi 1:1 ethanol/voda se 1,5 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Ochlazená reakční směs se filtruje. Bezbarvý filtrát se nalije do nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Organická fáze se oddělí, promyje se vodou a solankou, suší se nad síranem sodným a odpaří se za sníženého tlaku za získání zbytku, který se čistí pomocí HPLC na normální fázi za eluce směsí 0 až 10 % ethanolu v dichlormethanu a potom pomocí srážení ze směsi ethanol/ethylacetát/isohexan, a získá se 0,34 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě bezbarvé pevné látky.

Teplota tání: 147-148 °C

MS (APCI +ve) 434 (M+H)⁺

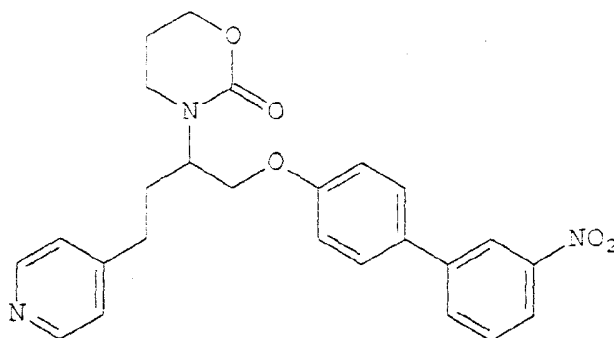
¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,46 (2H, d), 7,46 (2H, d), 7,23 (2H, d), 7,05 (1H, t), 6,94 (2H, d), 6,77 (1H, s), 6,71 (1H, d), 6,50

01.05.00

(1H, d), 5,10 (2H, s), 4,54 (1H, m), 4,43 (1H, t), 4,26 (1H, dd), 4,17 (2H, s), 2,62 (2H, t), 2,31 (1H, m), 2,12 (1H, m)

Příklad 25

(+/-)-N-[1-(3'-Nitrobifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-[1,3]-oxazinan-2-on



K suspenzi 0,31 ml 1,93M roztoku fosgenu v toluenu v 10 ml toluenu se přidá 0,20 g (+/-)-N-2-(3'-nitrobifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)butylaminu, připraveného postupem podle kroku 19c), a reakční směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí v 10 ml dimethylformamidu. Tento roztok se pomalu přidá k suspenzi 0,09 g hydridu sodného (60% disperze v oleji) v 1 ml dimethylformamidu. Směs se zahřívá 9 hodin na 70 °C. Po ochlazení na teplotu místnosti se rozpouštědla odpaří za sníženého tlaku. pH zbytku se upraví na alkalické pomocí 2M vodného roztoku hydroxidu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Spojené extrakty se suší nad bezvodým síranem hořečnatým, filtrují se a odpaří se za sníženého tlaku. Zbytek se čistí pomocí NPHPLC za eluce gradientem směsi 0 až 10 % ethanolu v dichlormethanu a získá se 0,009 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě žlutého oleje.

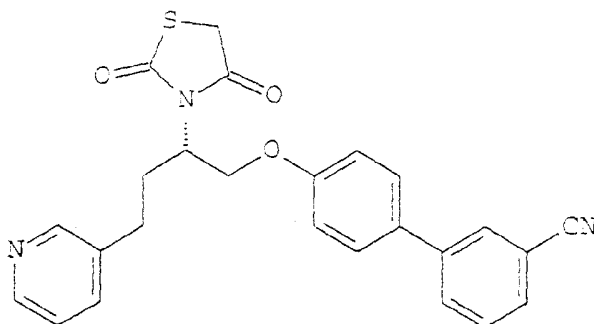
MS (APCI) 448 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,46 (2H, dd), 8,39 (1H, t), 8,18-8,09 (2H, m), 7,75-7,70 (3H, m); 7,29 (2H, dd), 7,09 (2H, dd), 4,48-4,33

(1H, m), 4,20-4,12 (4H, m), 3,31-3,21 (2H, m), 2,65 (2H, t),
2,07-1,95 (4H, m)

Příklad 26

(2S)-N-[1-(3'-Kyanobifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butyl]-
thiazolidin-2,4-dion



K 5 μ mol (2R)-1-(3'-kyanobifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanolu, připravenému postupem podle příkladu 37 v mezinárodní patentové přihlášce WO 97/20815, se přidá 50 μ l 0,2M roztoku trifenylfosfinu v tetrahydrofuranu, potom 50 μ l 0,2M roztoku 2,4-thiazolidindionu v tetrahydrofuranu. Přidají se 2 μ l diethylazodikarboxylátu a reakční směs se uzavře a míchá se při teplotě místnosti přes noc. Směs se odpaří za sníženého tlaku a získá se zbytek. Ten se rozpustí v dimethylsulfoxidu a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě 10mM roztoku v dimethylsulfoxidu a analyzuje se pomocí HPLC na koloně Waters Symmetry C8 50mm x 3,9mm, velikost částic 5 μ m, za eluce 0,1% vodným roztokem octanu amonného.

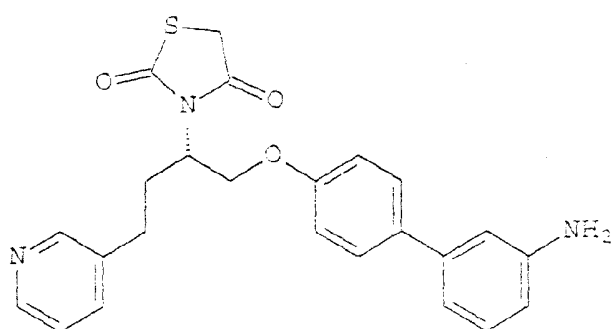
MS (APCI +ve) 444 (M+H)⁺

Příklad 27

(2S)-N-[1-(3'-Aminobifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-
thiazolidin-2,4-dion

01.08.00

44

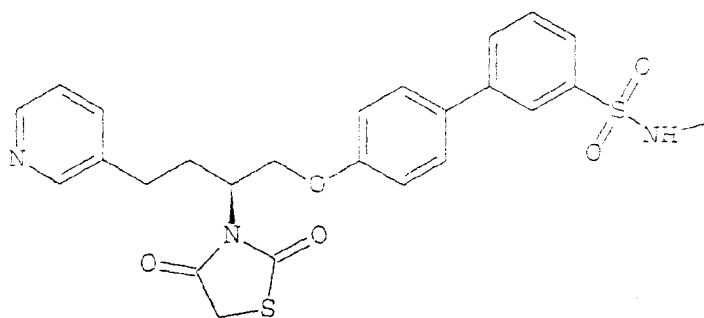


Postupem popsaným v příkladu 26) výše se z 5 μmol (2R)-1-(3'-aminobiphenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanolu, připraveného postupem podle příkladu 50 v mezinárodní patentové přihlášce WO 97/20815, 50 μl 0,2M roztoku trifenylfosfinu v tetrahydrofuranu, 50 μl 0,2M roztoku 2,4-thiazolidindionu v tetrahydrofuranu a 2 μl diethylazodikarboxylátu získá sloučenina uvedená v názvu ve formě 10mM roztoku v dimethylsulfoxidu a analyzuje se pomocí HPLC na koloně Waters Symmetry C8 50mm x 3,9mm, velikost částic 5 μm , za eluce 0,1% vodným roztokem octanu amonného.

MS (APCI +ve) 434 ($M+H$)⁺

Příklad 23

(2S)-N-[1-(3'-Methansulfonamidobiphenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butyl]thiazolidin-2,4-dion

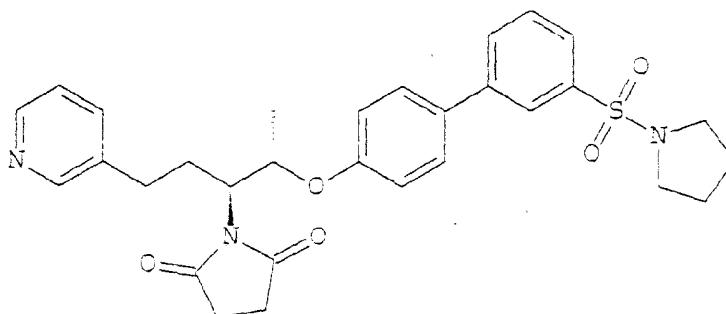


Postupem popsaným v příkladu 26) výše se z 5 μmol (2R)-1-(3'-methansulfonamidobifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanolu, připraveného postupem podle příkladu 98 v mezinárodní patentové přihlášce WO 97/20815, 50 μl 0,2M roztoku tri-fenylfosfinu v tetrahydrofuranu, 50 μl 0,2M roztoku 2,4-thiazolidindionu v tetrahydrofuranu a 2 μl diethylazodikarboxylátu získá sloučenina uvedená v názvu ve formě 10mM roztoku v dimethylsulfoxidu a analyzuje se pomocí HPLC na koloně Waters Symmetry C8 50mm x 3,9mm, velikost částic 5 μm , za eluce 0,1% vodným roztokem octanu amonného.

MS (APCI +ve) 512 (M+H)⁺

Příklad 29

(2S,3S)-N-[1-{3'-(Pyrrolidin-1-sulfonyl)bifenyl-4-yloxy}-4-(3-pyridyl)-3-pentyl]pyrrolidin-2,5-dion



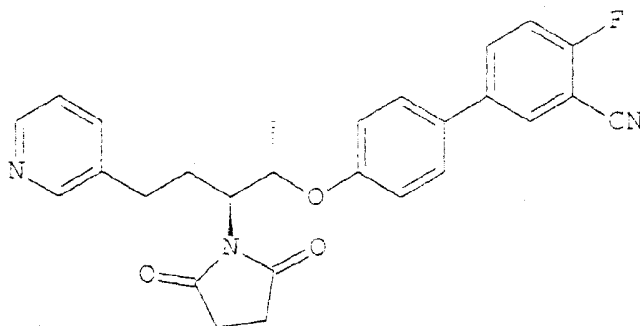
Postupem popsaným v příkladu 26) se z 6,67 μmol (3R,4S')-1-pyridin-3-yl-4-[3'-(pyrrolidin-1-sulfonyl)bifenyl-4-yl-oxy]-pentan-3-olu, připraveného postupem podle příkladu 72 v mezinárodní patentové přihlášce WO 98/42670, 50 μl 0,27M roztoku trifenylfosfinu v tetrahydrofuranu, 50 μl 0,27M roztoku sukcinimidu v tetrahydrofuranu a 3 μl diethylazodikarboxylátu získá sloučenina uvedená v názvu ve formě 10mM roztoku v dimethylsulfoxidu a analyzuje se pomocí HPLC na koloně Waters Symmetry C8 50mm x 3,9mm, velikost částic 5 μm , za eluce 0,1% vodným roztokem octanu amonného.

01.08.00

MS (APCI +ve) 543 (M+H)⁺

Příklad 30

(2S,3S)-N-[1-(3'-Kýano-4'-fluorbifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-3-pentyl]pyrrolidin-2,5-dion

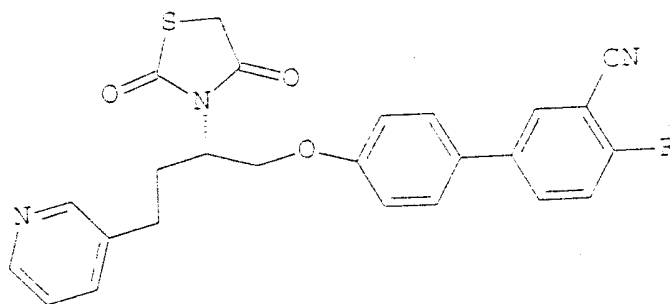


Postupem popsaným v příkladu 26) se z 6,67 μmol (1S,2R)-4-fluor-4'-(2-hydroxy-1-methyl-4-pyridin-3-ylbutoxy)bifenyl-3-karbonitrilu, připraveného postupem podle příkladu 36 v mezinárodní patentové přihlášce WO 98/42670, 50 μl 0,27M roztoku trifenylofosfinu v tetrahydrofuranu, 50 μl 0,27M roztoku sukcinimidu v tetrahydrofuranu a 3 μl diethylazodikarboxylátu získá sloučenina uvedená v názvu ve formě 10mM roztoku v dimethylsulfoxidu a analyzuje se pomocí HPLC na koloně Waters Symmetry C8 50mm x 3,9mm, velikost částic 5 μm , za eluce směsí 5 až 95 % acetonitrilu v octanu amonném.

MS (APCI +ve) 453 (M+H)⁺

Příklad 31

(2S)-N-[1-(3'-Kýano-4'-fluorbifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butyl]-thiazolidin-2,4-dion

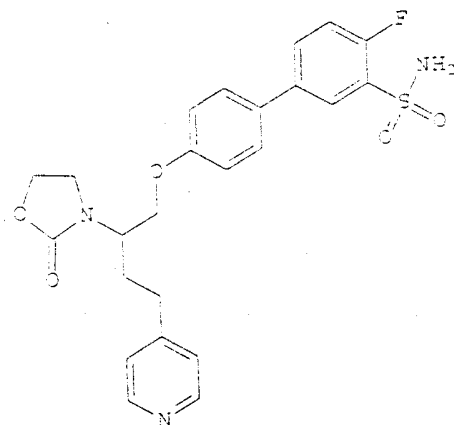


Postupem popsaným v příkladu 26) se z 6,67 μmol (2R)-1-(3'-kyano-4'-fluorbifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butanolu, 50 μl 0,27M roztoku trifenylfosfinu v tetrahydrofuranu, 50 μl 0,27M roztoku 2,4-thiazolidindionu v tetrahydrofuranu a 3 μl diethylazodikarboxylátu získá sloučenina uvedená v názvu ve formě 10mM roztoku v dimethylsulfoxidu a analyzuje se pomocí HPLC na koloně Waters Symmetry C8 50mm x 3,9mm, velikost částic 5 μm , za eluce směsí 5 až 95 % acetonitrilu v octanu amonném.

MS (APCI +ve) 462 (M+H)⁺

Příklad 32

(+/-)-N-[1-(4'-Fluor-3'-sulfonamidobifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]oxazolidin-2-on



01.06.00

a) (+/-)-N-(1-(4-Bromfenoxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-oxazolidin-2-on

Postupuje se podle způsobu popsaného v příkladu 15c) a vyjde se z 1,08 g (+/-)-N-2-(4-bromfenoxy)-4-(4-pyridyl)-butylaminu, připraveného postupem podle příkladu 19b), 0,521 ml 2-chlor-ethylchloroformiátu a 0,408 g hydridu sodného (60% disperze v minerálním oleji). Po 10 hodinách při 70 °C se přidá 100 ml vody a produkt se extrahuje ethylacetátem. Spojené organické extrakty se suší nad síranem hořečnatým, filtrují se a odpaří se za sníženého tlaku. Získaný zbytek se čistí pomocí kolonové chromatografie na silikagelu za eluce směsí dichlormethan: ethanol (95:5) a získá se 0,651 g sloučeniny uvedené v podtitulu ve formě oleje.

MS (APCI +ve) 391/393 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,46 (2H, dd), 7,44 (2H, dd), 7,28 (2H, dd), 6,92 (2H, dd), 4,29-4,19 (2H, m), 4,07 (2H, d), 4,04-3,96 (1H, m), 3,59-3,41 (2H, m), 2,70-2,56 (2H, m), 1,90 (2H, kv).

b) (+/-)-(4-(4-Pyridyl)-2-(oxazolidin-2-on-1-yl)butoxy]benzen-boronová kyselina

Postupem popsaným v příkladu 18b) se z 0,20 g (+/-)-N-[1-(4-bromfenoxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-oxazolidin-2-onu, připraveného postupem podle kroku a), 0,60 ml 1,7M roztoku terc.butyl-lithia v hexanu a 0,17 ml triisopropylborátu získá 0,09 g sloučeniny uvedené v podtitulu ve formě pěny.

MS (APCI +ve) 313 (M-B(OH)₃)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,56 (2H, d), 7,82 (2H, d), 7,39 (2H, d), 6,91 (2H, d), 4,25-4,15 (2H, m), 4,07 (2H, d), 4,05-3,94 (1H, m), 3,60-3,46 (2H, m), 2,74-2,62 (2H, m), 1,92 (2H, kv).

c) (+/-)-N-[1-(4'-Fluor-3'-sulfonamidobifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]oxazolidin-2-on

Postupuje se způsobem popsaným v příkladu 6c) a vyjde se z 0,090 g (+/-)-[4-(4-pyridyl)-2-(oxazolidin-2-on-1-yl)butoxy]-benzenboronové kyseliny, připravené postupem podle kroku b), 0,097 g 5-brom-2-fluorfenylsulfonamidu, připraveného postupem podle příkladu 35a v mezinárodní patentové přihlášce WO 93/42670, 1 ml ethanolu, 0,2 ml 2M vodného roztoku hydrogen-uhličitanu sodného, 0,010 g tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0).

Po zpracování se zbytek čistí pomocí kolonové chromatografie na silikagelu za eluce směsí dichlormethan:ethanol (95:5), potom dichlormethan:ethanol (90:10) a získá se 0,034 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě pevné látky.

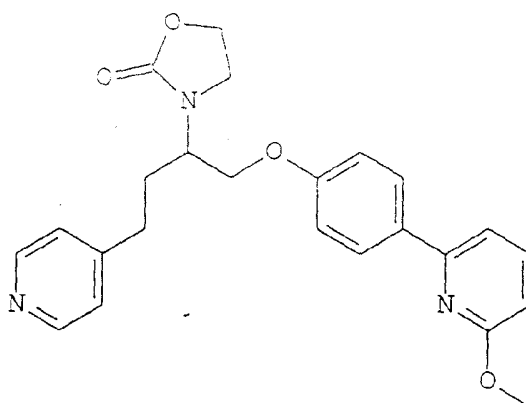
Teplota tání: 89-91 °C

MS (APCI +ve) 486 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,46 (2H, d), 7,95 (1H, dd), 7,91-7,86 (1H, m), 7,72 (2H, s), 7,60 (2H, d), 7,43 (1H, t), 7,29 (2H, d), 7,07 (2H, d), 4,29-4,19 (2H, m), 4,14 (2H, d), 4,03-4,00 (1H, m), 3,63-3,47 (2H, m), 2,72-2,60 (2H, m), 1,99-1,90 (2H, m).

Příklad 33

(+/-)-N-[1-(4-(6-Methoxypyridin-2-yl)-fenoxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-oxazolidin-2-on



Postupuje se způsobem popsaným v příkladu 6c) a vyjde se z 0,100 g (+/-)-[4-(4-pyridyl)-2-(oxazolidin-2-on-1-yl)butoxy]-benzenboronové kyseliny, připravené postupem podle příkladu 32b, 0,079 g 2-brom-6-methoxypyridinu (J. Org. Chem., 55, (1990), 69-73.), 3 ml ethanolu, 0,2 ml 2M vodného roztoku hydrogenkřičitanu sodného a 0,010 g tetrakis(trifenylfósfín)-palladia(0).

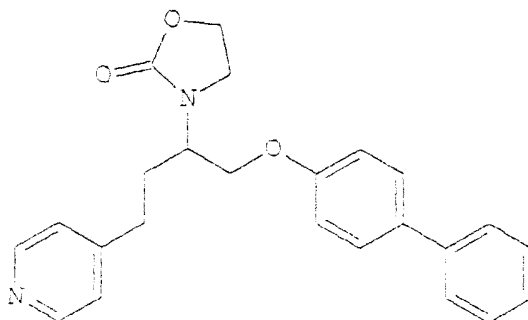
Po zpracování se zbytek čistí pomocí NPPLC za eluce gradientem 0 až 10 % ethanolu v dichlormethanu a získá se 0,032 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě oleje.

MS (APCI +ve) 420 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,45 (2H, dd), 8,04 (2H, d), 7,73 (1H, t), 7,48 (1H, d), 7,30 (2H, dd), 7,04 (2H, d), 6,70 (1H, d), 4,29-4,22 (2H, m), 4,15 (2H, d), 4,09-4,02 (1H, m), 3,94 (3H, s), 3,60-3,50 (2H, m), 2,73-2,59 (2H, m), 1,94 (2H, kv).

Příklad 34

(+/-)-N-[1-(Bifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-oxazolidin-2-on



Postupuje se způsobem popsaným v příkladu 6c) a vyjde se z 0,100 g (+/-)-N-[1-(4-bromfenoxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-oxazolidin-2-onu, připraveného postupem podle příkladu 32a, 0,047 g fenylboronové kyseliny, 3 ml ethanolu, 0,2 ml 2M vodného

roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 0,010 g tetrakis(trifenylofosfin)palladia(0).

Po zpracování se zbytek čistí pomocí NPHPLC za eluce gradientem 0 až 10 % ethanolu v dichlormethanu a získá se 0,012 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě pevné látky.

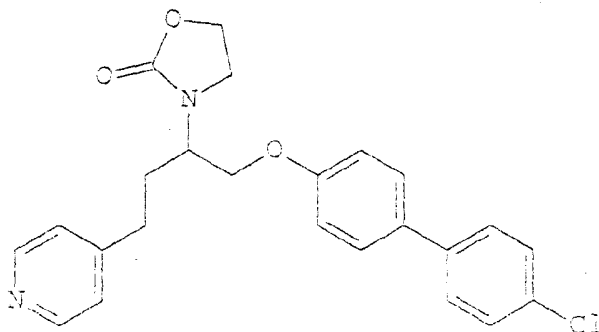
Teplota tání: 116-117 °C

MS (APCI +ve) 389 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 3,46 (2H, d), 7,60 (4H, t), 7,43 (2H, t), 7,30 (3H, d), 7,03 (2H, d), 4,31-4,20 (2H, m), 4,13 (2H, d), 4,07-4,00 (1H, m), 3,62-3,46 (2H, m), 2,72-2,59 (2H, m), 1,94 (2H, kv)

Příklad 35

(+/-)-N-[1-(4'-Chlorbifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-oxazolidin-2-on



Postupuje se způsobem popsaným v příkladu 6c) a vyjde se z 0,100 g (+/-)-N-[1-(4-bromfenoxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-oxazolidin-2-onu, připraveného postupem podle příkladu 32a), 0,060 g 4-chlorbenzenboronové kyseliny, 3 ml ethanolu, 0,2 ml 2M vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 0,010 g tetrakis-(trifenylofosfin)palladia(0).

Po zpracování se zbytek čistí pomocí NPHPLC za eluce gradientem 0 až 10 % ethanolu v dichlormethanu a získá se 0,033 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě pevné látky.

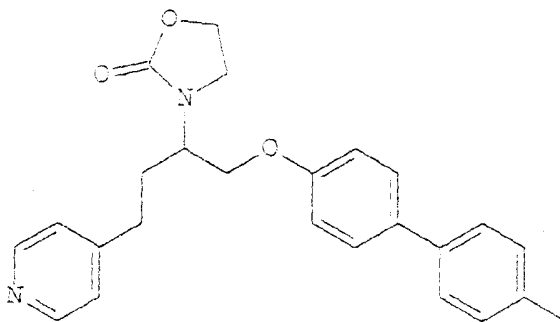
Teplota tání: 103-105 °C

MS (APCI +ve) 423 (M-H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,46 (2H, d), 7,62 (4H, kv), 7,47 (2H, d), 7,29 (2H, d), 7,03 (2H, d), 4,90-4,20 (2H, m), 4,13 (2H, d), 4,07-4,00 (1H, m), 3,62-3,48 (2H, m), 2,70-2,58 (2H, m), 1,94 (2H, kv).

Příklad 36

(+/-)-N-[1-(4'-Methylbifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-oxazolidin-2-on



Postupuje se způsobem popsaným v příkladu 6c) a vyjde se z 0,100 g (+/-)-N-[1-(4-bromfenoxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-oxazolidin-2-onu, připraveného postupem podle příkladu 32a), 0,052 g 4-methylbenzenboronové kyseliny, 3 ml ethanolu, 0,2 ml 2M vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 0,010 g tetrakis-(trifenylfosfin)palladia(0).

Po zpracování se zbytek čistí pomocí NPHPLC za eluce gradientem 0 až 10 % ethanolu v dichlormethanu a získá se 0,033 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě pevné.

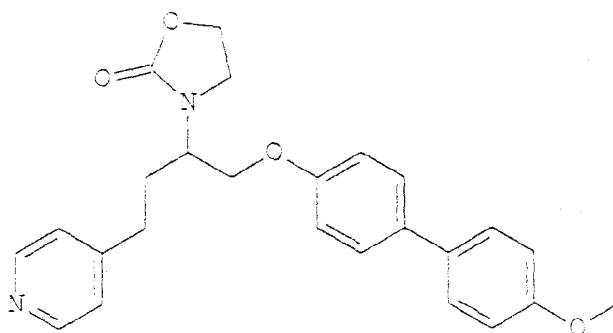
Teplota tání: 109-110 °C

MS (APCI +ve) 403 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,46 (2H, d), 7,56 (2H, d), 7,50 (2H, d), 7,29 (2H, d), 7,23 (2H, d), 7,01 (2H, d), 4,30-4,20 (2H, m), 4,12 (2H, d), 4,07-4,01 (1H, m), 3,62-3,46 (2H, m), 2,72-2,59 (2H, m), 1,84 (2H, kv).

Příklad 37

(+/-)-N-[1-(4'-Methoxybifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-oxazolidin-2-on



Postupuje se způsobem popsaným v příkladu 6c) a vyjde se z 0,100 g (+/-)-N-[1-(4-bromfenoxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-oxazolidin-2-onu, připraveného postupem podle příkladu 32a), 0,059 g 4-methoxybenzenboronové kyseliny, 3 ml ethanolu, 0,2 ml 2M vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 0,010 g tetrakis-(trifenylfosfin)palladia(0).

Po zpracování se zbytek čistí pomocí NPHPLC za eluce gradientem 0 až 10 % ethanolu v dichlormethanu a získá se 0,026 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě pevné látky.

Teplota tání: 114-115 °C

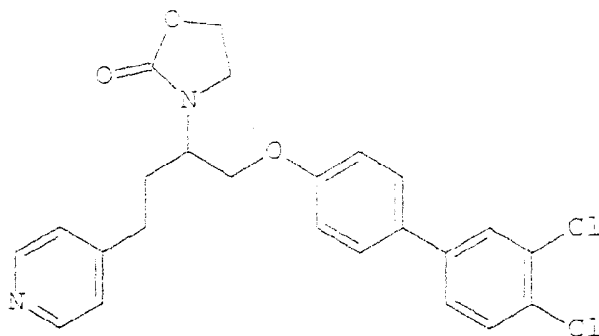
MS (APCI +ve) 419 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,46 (2H, d), 7,53 (4H, dd), 7,29 (2H, d), 6,99 (4H, dd), 4,30-4,20 (2H, m), 4,11 (2H, d), 4,06-4,01 (1H,

m), 3,32 (3H, s), 3,61-3,46 (2H, m), 2,70-2,59 (2H, m), 1,94 (2H, kv).

Příklad 33

(+/-)-N-[1-(3',4'-Dichlorbifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-oxazolidin-2-on



Postupuje se způsobem popsaným v příkladu 6c) a vyjde se z 0,050 g ((-/-)-[4-(4-pyridyl)-2-(oxazolidin-2-on-1-yl)butoxy]-benzenboronové kyseliny, připravené postupem podle příkladu 32b), 0,046 g 1-brom-3,4-dichlorbenzenu, 2 ml ethanolu, 0,1 ml 2M vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 0,006 g tetra-kis-(trifenylfosfin)palladia(0).

Po zpracování se zbytek čistí pomocí NPHPLC za eluce gradientem 0 až 10 % ethanolu v dichlormethanu a získá se 0,010 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě pevné látky.

Teplota tání: 92-93 °C

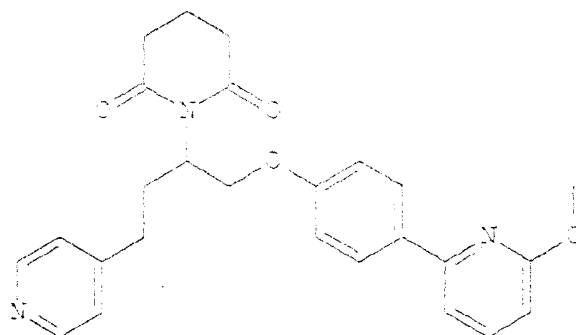
MS (APCI +ve) 457/459/461 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 3,45 (2H, d), 7,89 (1H, d), 7,63-7,62 (4H, m), 7,29 (2H, d), 7,04 (2H, d), 4,30-4,20 (2H, m), 4,13 (2H, d), 4,07-4,01 (1H, m), 3,62-3,46 (2H, m), 2,72-2,59 (2H, m), 1,94 (2H, kv).

01.06.00

Příklad 39

(+/-)-N-[1-(4-(6-Methoxypyridin-2-yl)-fenoxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-piperidin-2,6-dion



a) (+/-)-1-(4-Bromfenoxy)-4-(4-pyridyl)-2-(terc.butyldimethylsilyloxy)butan

20,53 g terc.Butyldimethylsilylchloridu a 9,25 g imidazolu se přidá k roztoku 14,60 g (+/-)-1-(4-bromfenyloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butanolu, připraveného postupem podle příkladu 6b), v 500 ml suchého dichlormethanu. Roztok se míchá při teplotě místnosti přes noc. Pevná látka se odfiltruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se čistí pomocí chromatografie na silikagelu za eluce směsí dichlormethan : ethylacetát (5 : 1) a získá se 19,34 g sloučeniny uvedené v podtitulu ve formě pevné látky.

Teplota tání: 73-75°C

MS (APCI +ve) 436/438 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,50 (2H, dd), 7,49 (2H, dd), 7,27 (2H, d), 6,94 (2H, dd), 4,13-4,02 (2H, m), 3,93-3,85 (1H, m), 2,82-2,63 (2H, m), 1,97-1,79 (2H, m), 0,91 (3H, s), 0,12 (3H, s), 0,09 (3H, s).

01.08.00

b) (+/-)-4-[4-(4-Pyridyl)-2-(tert.butylidimethylsilyloxy)butoxy]benzenboronová kyselina

Postupuje se způsobem popsaným v příkladu 16b) a vyjde se z 10,0 g (-/-)-1-(4-bromfenoxi)-4-(4-pyridyl)-2-(tert.butylidimethylsilyloxy)butanu, připraveného postupem podle kroku a), 27 ml 1,7M roztoku tert.butyllithia v hexanu a 6 ml tri-isopropylborátu v suchém tetrahydrofuranu 200 ml.

Po zpracování se zbytek čistí pomocí kolonové chromatografie na silikagelu za eluce směsí ethylacetát : hexan (2 : 1), potom ethylacetátem a získá se 4,33 g sloučeniny uvedené v podtitulu ve formě pěny).

MS (APCI +ve) 402 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆+D₂O) δ 8,45 (2H, dd), 7,71 (2H, d), 7,24 (2H, q), 6,87 (2H, d), 4,04-3,62 (3H, m), 2,79-2,66 (3H, m), 1,97-1,75 (2H, m), 0,67 (9H, s), 0,14 (3H, s), 0,06 (3H, s).

c) (+/-)-4-[4-(4-Pyridyl)-2-butoxy]benzenboronová kyselina

65 ml 2M předěné kyseliny chlorovodíkové se přidá k 4,33 g (+/-)-1-(4-bromfenoxi)-4-(4-pyridyl)-2-(tert.butylidimethylsilyloxy)butanu, připravenému postupem podle kroku b), v 200 ml methanolu. Směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti, potom se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se extrahuje mezi diethylether a vodu. pH vodné směsi se upraví na bazické pomocí vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného, potom se extrahuje ethylacetátem. Spojené organické extrakty se suší nad bezvodým síranem hořečnatým, filtrují se a odpaří se za sníženého tlaku za získání sloučeniny uvedené v podtitulu ve formě prášku.

MS (APCI +ve) 288 (M+H)⁺

^1H NMR (DMSO- d_6 - D_2O) δ 3,43 (2H, d), 7,71 (2H, d), 7,31 (2H, d), 6,92 (2H, d), 3,92 (2H, d), 3,84-3,78 (1H, m), 2,87-2,64 (2H, m), 1,89-1,74 (2H, m).

d) (+/-)-1-[4-(5-Methoxypyridin-2-yl)fenoxy]-4-(4-pyridyl)-2-butanol

Postupuje se způsobem popsaným v příkladu 6c) a vyjde se z 0,20 g (+/-)-4-[4-(4-pyridyl)-2-butoxyl]benzenboronové kyseliny, připravené postupem podle kroku c), 0,26 g 2-brom-6-methoxypyridinu (J. Org. Chem., 55, (1990), 69-73.), 3 ml ethanolu, 0,7 ml 2M vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 0,020 g tetrakis-(trifenylfosfin)palladia(0).

Po zpracování se zbytek čistí pomocí NPHPLC za eluce gradientem 0 až 10 % ethanolu v dichlormethanu a získá se 0,15 g sloučeniny uvedené v podtitulu ve formě oleje.

MS (APCI -ve) 351 ($M+H$) $^+$

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3,45 (2H, d), 8,03 (2H, dd), 7,73 (1H, t), 7,47 (1H, d), 7,26 (2H, dd), 7,03 (2H, dd), 6,70 (1H, d), 5,08 (1H, d), 3,95 (2H, d), 3,83-3,78 (1H, m), 3,32 (3H, s), 2,85-2,77 (1H, m), 2,72-2,64 (1H, m), 1,91-1,83 (1H, m), 1,73-1,70 (1H, m).

e) (+/-)-N-[1-(4-(5-Methoxypyridin-2-yl)-fenoxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]piperidin-2,6-dion

Postupuje se způsobem popsaným v příkladu 1 a vyjde se z 0,15 g (+/-)-1-[4-(5-methoxypyridin-2-yl)fenoxy]-4-(4-pyridyl)-2-butanolu, připraveného postupem podle kroku d), 0,1 g glutarimidu, 0,22 g trifenylfosfinu a 0,14 ml diethylazodikarboxylátu.

01.06.00

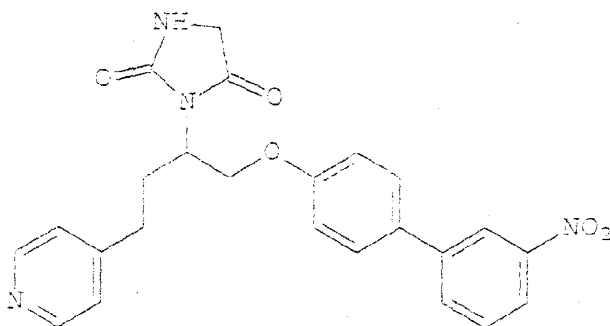
Po zpracování se zbytek čistí pomocí NPHPLC za eluce gradientem 0 až 10 % ethanolu v dichlormethanu a získá se 0,10 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě oleje.

MS (APCI +ve) 446 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,44 (2H, dd), 8,01 (2H, dd), 7,73 (1H, t), 7,47 (1H, d), 7,21 (2H, dd), 6,97 (2H, d), 6,70 (1H, d), 6,07-6,03 (1H, m), 4,42-4,28 (2H, m), 3,94 (3H, s), 2,62-2,51 (6H, m), 2,35-2,24 (1H, m), 2,12-2,01 (1H, m), 1,73-1,70 (2H, m).

Příklad 40

(+/-)-N-[1-(3'-Nitrobifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-imidazolidin-2,4-dion



Postupuje se způsobem popsaným v příkladu 1 a vyjde se z 0,20 g (+/-)-N-1-(3'-nitrobifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butanolu, připraveného postupem podle příkladu 15a), 0,11 g hydantoinu, 0,29 g triphenylfosfinu a 0,17 ml diethylazodicarboxylátu v 10 ml suchého tetrahydrofuranu a 2 ml dimethylformamidu.

Po zpracování se zbytek čistí pomocí NPHPLC za eluce gradientem 0 až 10 % ethanolu v dichlormethanu a získá se 0,03 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě pevné látky.

Teplota tání: 143-145 °C

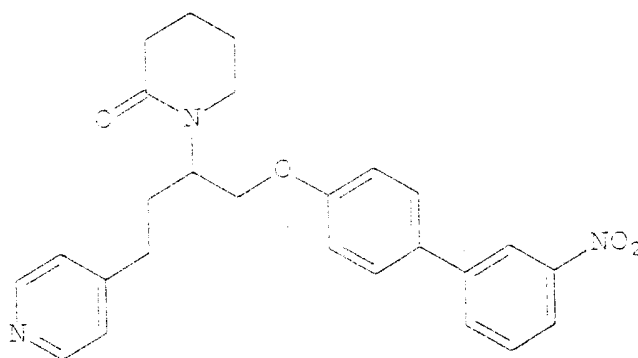
MS (APCI +ve) 447 (M+H)⁺

01.05.00

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,45 (2H, d), 8,38 (1H, s), 8,17-8,07 (3H, m), 7,74-7,70 (3H, m), 7,24 (2H, d), 7,03 (2H, d), 4,51-4,45 (1H, m), 4,38-4,23 (2H, m), 3,37 (2H, s), 2,69-2,60 (2H, m), 2,33-2,22 (1H, m), 2,16-2,00 (1H, m).

Příklad 41

(+/-)-N-(1-(3'-Nitrobifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl)-piperidin-2-on



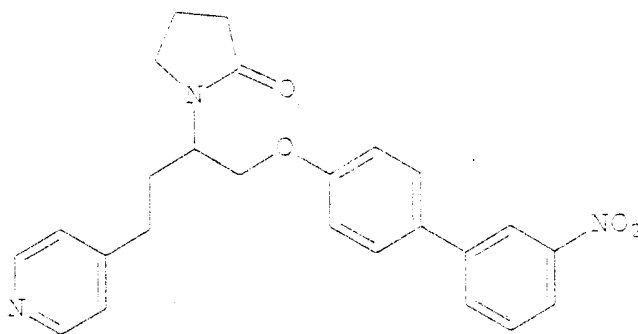
0,07 ml 5-Chlorvalerylchloridu se v přítomnosti 1 ml triethylaminu pomalu přidá k roztoku 0,20 g (+/-)-N-2-(3'-nitrobifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-butylaminu, připraveného postupem podle příkladu 19c), v 10 ml suchého dichlormethanu. Směs se míchá 15 minut při teplotě místnosti, potom se odpaří za sníženého tlaku. Ke zbytku rozpuštěnému v 10 ml bezvodého tetrahydrofuranu se přidá 1,5 ml 1M roztoku *tert.*butoxidu draselného. Po 30 minutách při teplotě místnosti se směs odpaří za sníženého tlaku. Přidá se voda a směs se extrahuje ethylacetátem. Spojené organické extrakty se suší nad bezvodým síranem hořečnatým, filtrují se a odpaří se za sníženého tlaku. Zbytek se čistí pomocí NPHPLC za eluce gradientem 0 až 10 % ethanolu v dichlormethanu a získá se 0,03 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě oleje.

MS (APCI -ve) 446 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,45 (2H, d), 8,38 (1H, t), 8,13-8,09 (2H, m), 7,75-7,69 (3H, m), 7,26 (2H, d), 7,07 (2H, d), 4,86-4,76 (1H, m), 4,19-4,07 (2H, m), 3,25-3,14 (2H, m), 2,73 (2H, t), 2,23-2,22 (2H, m), 2,00-1,87 (2H, m), 1,64 (4H, šd).

Příklad 42

(+/-)-N-[1-(3'-Nitrobifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-pyrrolidin-3-on



Postupuje se způsobem popsaným v příkladu 41 a vyjde se z 0,20 g (+/-)-N-2-(3'-nitrobifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-butylaminu, připraveného postupem podle příkladu 19c), 1 ml triethylaminu, 0,06 ml 4-chlorbutyrylchloridu a 1,5 ml 1M roztoku tetrabutylammoniumbromidu v tetrathydrofuranu.

Po zpracování se zbytek čistí pomocí NPHPLC za eluce gradientem 0 až 10 % ethanolu v dichlormethanu a získá se 0,035 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě oleje.

MS (APCI +ve) 432 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,45 (2H, dd), 8,38 (1H, t), 8,13-8,09 (2H, m), 7,75-7,69 (3H, m), 7,23 (2H, dd), 7,07 (2H, dd), 4,34-4,27 (1H, m), 4,11 (2H, d), 3,38-3,26 (2H, m), 2,61-2,55 (2H, m), 2,24 (2H, t), 1,97-1,85 (4H, m).

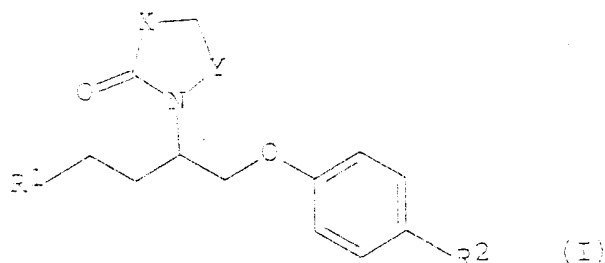
příklad 43

Farmakologická analýza

Některé sloučeniny, jako benzoylbenzoyladenosintrifosfát (bbATP), jsou známy svým antagonismem vůči P2K- receptoru, který působí na tvorbu porů v plazmové membráně (Drug Development Research, 1996), 37(3), str. 126). Proto pokud je receptor aktivován bbATP v přítomnosti ethidiumbromidu (fluorescenční DNA sonda), nastane zvýšení fluorescence intracelulárně přes DNA vázaného ethidiumbromidu. Zvýšení fluorescence lze použít jako měřítko aktivace P2K- receptoru, a tak kvantifikovat účinek sloučeniny na P2K- receptor.

Tímto způsobem byla testována, na antagonistickou aktivitu vůči P2K- receptoru, sloučenina z nadpisu příkladu 1 až 42. Testování se provádí na 96-jamkové mikrotitrační desce. Jamky se naplní 250 μ l testovacího roztoku obsahujícího 200 μ l suspenze THP-1 buněk ($2,5 \times 10^5$ buněk/ml) a 10^{-4} M ethidiumbromidu, 25 μ l roztoku draslíkového pufru obsahujícího 10^{-3} M bbATP, a 25 μ l roztoku draslíkového pufru obsahujícího 3×10^{-3} M testované sloučeniny. Mikrotitrační deska se přikryje plastovým krytem a inkubuje se při 37 °C po dobu jedné hodiny. Pak se provede měření fluorescence na přístroji Perkin-Elmer, excitace 520 nm, emise 595 nm, šířka štěrbin: Ex 15 nm, Em 20 nm. Jako srovnávací pokus se použije bbATP (agonista P2K- receptoru) a pyridoxal-5-fosfát (agonista P2K- receptoru). Ze získaných hodnot se pro každou sloučeninu vypočte hodnota pIC_{50} , což je záporný dekadický logaritmus koncentrace testované sloučeniny potřebné pro snížení bbATP agonistické aktivity na 50 %. Každá sloučenina z příkladů 1 až 42 vykazovala antagonistickou aktivitu resp. hodnotu $pIC_{50} > 4,50$.

1. Sloučenina obecného vzorce:



kde X je atom kyslíku nebo atom síry nebo skupina NH, skupina CH₃, skupina CH₂CH₃ nebo skupina OCH₃;

Y je skupina CH_2 nebo skupina $\text{C}=\text{O}$;

R^1 je pyridylová skupina nebo pyrimidinyllová skupina;

R^3 je fenyllová skupina, pyridyllová skupina nebo pyrimidinyllová skupina, kdy každá tato skupina je popřípadě substituovaná jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu nebo aminoskupina, kyanoskupina, hydroxylová skupina, nitroskupina, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, halogenalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxyskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkylthioskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, (di)alkylamino-skupina obsahující v každé alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, alkylkarbonylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxycarbonylová skupina obsahující v alkoxylové části 1 až 6 atomů uhlíku, alkylsulfinylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkylsulfonylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupina $-NR^3SO_2R^4$ nebo skupina $-SO_2NR^5R^6$ nebo skupina $-Z-(CH_2)_p-Z-(CH_2)_q-H$, kde každá skupina Z je nezávisle atom dusíku nebo atom kyslíku, p je celé číslo 2 až 5 a q je 0 nebo celé číslo 1 až 5;

R^3 a R^4 jsou každá nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku; a

R^5 a R^6 jsou každá nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo

společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, tvoří pyrrolidinylovou skupinu nebo piperidinylovou skupinu; nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát.

2. Sloučenina podle nároku 1, kde X je atom síry nebo skupina CH_2 .

3. Sloučenina podle kteréhokoli z nároků 1 nebo 2, kde Y je skupina $C=O$.

4. Sloučenina podle kteréhokoli z nároků 1 až 3, kde R^1 je pyridylová skupina.

5. Sloučenina podle kteréhokoli z nároků 1 až 4, kde R^2 je fenylová skupina, pyridylová skupina nebo pyrimidinylová skupina, kdy každá tato skupina je popřípadě substituovaná jedním, dvěma nebo třemi substituenty nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu nebo aminoskupina, kyano-skupina, hydroxylová skupina, nitroskupina, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkokyskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, (di)alkylaminoskupina obsahující v každé alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, alkylkarbonylová obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylová skupina obsahující v alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, skupina $-NR^3SO_2R^4$ nebo skupina $-SO_2NR^5R^6$.

6. Sloučenina podle kteréhokoli z nároků 1 až 5, kde R^3 je fenyllová skupina, pyridylová skupina nebo pyrimidinyllová skupina, kdy každá tato skupina je popřípadě substituovaná jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu nebo aminoskupina, kyanoskupina, nitroskupina, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupina $-SO_2NR^3R^3$.

7. Sloučenina podle nároku 1, kterou je:

(+/-)-N-[1-(Bifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butyl]-pyrrolidin-2,5-dion,

(+/-)-N-[1-(3'-Methoxybifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butyl]-pyrrolidin-2,5-dion,

(+/-)-N-[1-(Bifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butyl]-thiazolidin-2,4-dion,

(+/-)-N-[1-(3'-Chlorbifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butyl]-pyrrolidin-2,5-dion,

(+/-)-N-[1-(3'-Fluorbifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butyl]-pyrrolidin-2,5-dion,

(+/-)-N-[1-(3'-Methoxybifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-pyrrolidin-2,5-dion,

(+/-)-N-[1-(3'-Methoxybifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-thiazolidin-2,4-dion,

(2R)-N-[1-(3'-Kyanobifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butyl]-thiazolidin-2,4-dion,

(2R)-N-[1-(3'-Nitrobifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butyl]-pyrrolidin-2,5-dion,

(2R)-N-[1-(3'-Kyanobifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butyl]-pyrrolidin-2,5-dion,

(-/-)-N-[1-(3'-Nitrobifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-thiazolidin-2,4-dion,

(-/-)-N-[1-(3'-Nitrobifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-pyrrolidin-2,5-dion,

(-/-)-N-[1-(4'-Fluorbifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-pyrrolidin-2,5-dion,

(+/-)-N-[1-(4'-Fluorbifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-thiazolidin-2,4-dion,

(+/-)-N-[1-(Bifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butyl]-oxazolidin-2-on,

(2R)-N-[1-(3'-Chlor-4'-fluorbifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butyl]-thiazolidin-2,4-dion,

(2R)-N-[1-(3'-Chlor-4'-fluorbifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butyl]-pyrrolidin-2,5-dion,

(2R)-N-[1-(3',5'-Dikyanobifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butyl]-thiazolidin-2,4-dion,

(+/-)-N-[1-(3'-Nitrobifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-oxazolidin-2-on,

(2R)-N-[1-(3'-Fluorbifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butyl]-thiazolidin-2,4-dion,

(+/-)-N-[1-(3'-(Trifluormethyl)bifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-thiazolidin-2,4-dion,

(+/-)-N-[1-(2'-Methoxybifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-thiazolidin-2,4-dion,

(+/-)-N-[1-(3'-Nitrobifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-piperidin-2,6-dion,

(+/-)-N-[1-(3'-Aminobifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-thiazolidin-2,4-dion,

(+/-)-N-[1-(3'-Nitrobifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-[1,3]-oxazinan-2-on,

(2S)-N-[1-(3'-Kyanobifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butyl]-thiazolidin-2,4-dion,

(2S)-N-[1-(3'-Aminobifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-thiazolidin-2,4-dion,

(2S)-N-[1-(3'-Methansulfonamidobifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butyl]thiazolidin-2,4-dion,

(2S,3S)-N-[1-(3'-(Pyrrolidin-1-sulfonyl)bifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-3-pentyl]pyrrolidin-2,5-dion,

(2S,3S)-N-[1-(3'-Kyano-4'-fluorbifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-3-pentyl]-pyrrolidin-2,5-dion,

(2S)-N-[1-(3'-Kyano-4'-fluorbifenyl-4-yloxy)-4-(3-pyridyl)-2-butyl]-thiazolidin-2,4-dion,

(+/-)-N-[1-(4'-Fluor-3'-sulfonamidobifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-oxazolidin-2-on,

(+/-)-N-[1-(4-(6-Methoxypyridin-2-yl)fenoxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-oxazolidin-2-on,

(+/-)-N-[1-(Bifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-oxazolidin-2-on,

(+/-)-N-[1-(4'-Chlorbifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-oxazolidin-2-on,

(+/-)-N-[1-(4'-Methylbifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-oxazolidin-2-on,

(+/-)-N-[1-(4'-Methoxybifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-oxazolidin-2-on,

(+/-)-N-[1-(3',4'-Dichlorbifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-oxazolidin-2-on,

(+/-)-N-[1-(4-(6-Methoxypyridin-2-yl)-fenoxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-piperidin-2,6-dion,

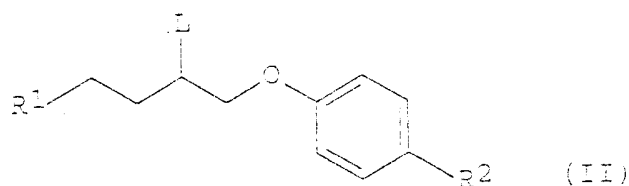
(+/-)-N-[1-(3'-Nitrobifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-imidazolidin-2,4-dion,

(+/-)-N-[1-(3'-Nitrobifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-piperidin-2-on nebo

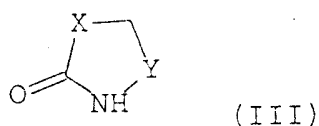
(+/-)-N-[1-(3'-Nitrobifenyl-4-yloxy)-4-(4-pyridyl)-2-butyl]-pyrrolidin-2-on.

3. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1, vyznačující se tím, že zahrnuje

(a) reakci sloučeniny vzorce II

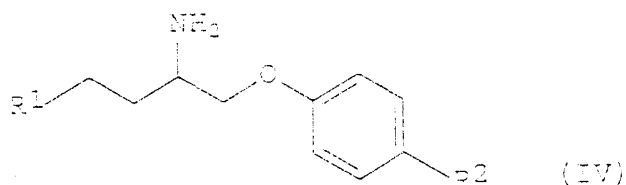


kde L je odstupující skupina a R^1 a R^2 jsou stejné, jako bylo definováno pro vzorec I, se sloučeninou vzorce III



kde X a Y jsou definovány pro vzorec I kromě toho, že pokud X je atom kyslíku nebo skupina OCH_3 , potom Y není skupina CH_3 ; nebo

(b) pokud X je atom kyslíku a Y je skupina CH_3 , reakci sloučeniny vzorce IV



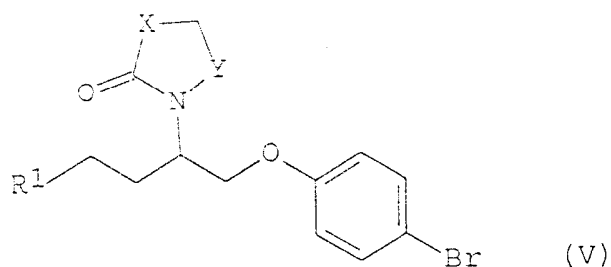
kde R^1 a R^2 jsou stejné, jako bylo definováno pro vzorec I, s 2-chlorethylchloroformiátem; nebo

(c) pokud X je skupina OCH_3 a Y je skupina CH_3 , reakci sloučeniny vzorce IV, která je definovaná pod (b) výše, s 3-chlorpropanolem v přítomnosti fosgenu; nebo

(d) pokud X je skupina CH_3 a Y je skupina CH_3 , reakci sloučeniny vzorce IV, která je definovaná výše pod (b), s 4-chlorbutyrylchloridem; nebo

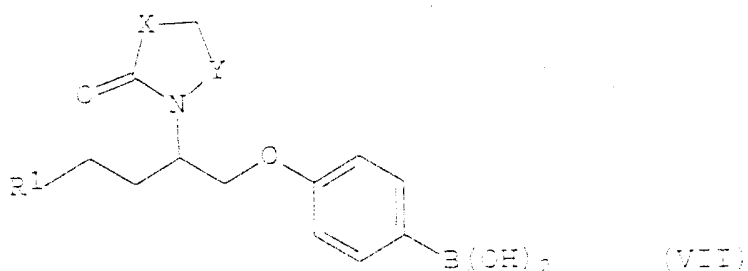
(e) pokud X je skupina CH_2CH_2 a Y je skupina CH_3 , reakci sloučeniny vzorce IV, která je definovaná pod (b) výše, s 5-valerylchloridem; nebo

(f) pokud je X atom kyslíku nebo skupina OCH_3 , reakci sloučeniny vzorce V



kde X je atom kyslíku nebo skupina OCH_3 a Y a R^1 jsou definovány pro vzorec I, se sloučeninou obecného vzorce VI, $\text{R}^2\text{-B(OH)}_2$, kde R^2 je definováno pro vzorec I; nebo

(g) pokud X je atom kyslíku nebo skupina OCH_3 , reakci sloučeniny obecného vzorce VII



kde X je atom kyslíku nebo skupina OCH_3 a Y a R^1 jsou definovány výše, se sloučeninou obecného vzorce VIII, $\text{R}^2\text{-Br}$, kde R^2 je definováno pro vzorec I,

a popřípadě po (a), (b), (c), (d), (e), (f) nebo (g) převedení sloučeniny vzorce I na jinou sloučeninu vzorce I a/nebo vznik farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu sloučeniny vzorce I.

9. Farmaceutický prostředek v y z n a ě u j í c í s e t í m , že obsahuje sloučeninu vzorce I nebo její farmaceuticky upotřebitelnou sůl nebo solvát podle kteréhokoli z nároků 1 až 7 ve spojení s farmaceuticky upotřebitelnou přísadou, ředidlem nebo nosičem.

10. Způsob přípravy farmaceutického prostředku podle nároku 9 v y z n a ě u j í c í s e t í m , že se smíchá sloučenina vzorce I nebo její farmaceuticky upotřebitelná sůl nebo solvát podle kteréhokoli z nároků 1 až 7 s farmaceuticky upotřebitelnou přísadou, ředidlem nebo nosičem.

11. Sloučenina vzorce I nebo její farmaceuticky upotřebitelná sůl nebo solvát podle kteréhokoli z nároků 1 až 7 pro použití při léčení.

12. Použití sloučeniny vzorce I nebo její farmaceuticky upotřebitelné soli nebo solvátu podle kteréhokoli z nároků 1 až 7 při výrobě léčiva pro použití při léčení.

13. Způsob působení na imunosupresi, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny vzorce I nebo její farmaceuticky upotřebitelné soli nebo solvátu podle kteréhokoli z nároků 1 až 7 pacientovi.