

RZECZPOSPOLITA  
POLSKA



Urząd Patentowy  
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **241191**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **434465**

(22) Data zgłoszenia: **25.06.2020**

(51) Int.Cl.

**C07D 319/20 (2006.01)**

**C07D 405/10 (2006.01)**

**C07D 413/10 (2006.01)**

**A61K 31/357 (2006.01)**

**A61K 31/4164 (2006.01)**

**A61K 31/5375 (2006.01)**

**A61K 31/539 (2006.01)**

**A61P 35/00 (2006.01)**

(54)

**Pochodne 6-(2-chloro-[1,1'-bifenyl]-3-ylo)benzo-1,4-dioksanu  
do stosowania w immunoterapii nowotworów**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

**27.12.2021 BUP 39/21**

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

**22.08.2022 WUP 34/22**

(73) Uprawniony z patentu:

**UNIwersytet Jagielloński, Kraków, PL**

(72) Twórca(y) wynalazku:

**DAMIAN MUSZAK, Kraków, PL**

**JACEK PLEWKA, Kraków, PL**

**EWA SURMIAK, Kraków, PL**

**TADEUSZ HOLAK, Kraków, PL**

(74) Pełnomocnik:

**rzecz. pat. Rafał Witek**

**PL 241191 B1**

## Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku są nowe pochodne 6-(2-chloro-[1,1'-bifenyli]-3-ylo)benzo-1,4-dioksanu stanowiące małowcząsteczkowe inhibitory celujące w punkt kontroli odpowiedzi immunologicznej PD-1/PD-L1 mogące znaleźć zastosowanie w immunoterapii nowotworów.

Immunoterapia oparta na inhibitorach punktów kontroli jak np. PD-1, CTLA-4, etc. powoduje trwałe odpowiedzi terapeutyczne i dłuższe przeżycie u pacjentów z różnymi rodzajami nowotworów<sup>1-3</sup>. Liczne postępy w tej dziedzinie sprawiły, że czasopismo Science ogłosiło immunoterapię „Przełomem Roku” w 2013 roku, natomiast w 2018 James P. Allison z USA i Tasuku Honjo z Japonii otrzymali Nagrodę Nobla z medycyny i fizjologii za opracowanie metod odblokowania działania układu odporności.

Jednym ze sposobów, w jaki komórki nowotworowe unikają nadzoru immunologicznego umożliwiając rozrost guzów, są złożone mechanizmy immunosupresyjne, które zwykle odgrywają rolę w kontrolowaniu normalnych przeciwbakteryjnych i antywirusowych odpowiedzi immunologicznych i zapobiegają nadmiernie nadmiernej odpowiedzi immunologicznej i powiązanim immunopatologiom. Na przykład, silnie lub chronicznie aktywowane komórki T nadregulują ekspresję PD-1 w wyniku czego komórki będą ekspresjonować PD-L1 po ekspozycji na IFN $\gamma$  pochodzący z limfocytów T. Tak więc w procesie znanym jako „adaptacyjna odporność immunologiczna” odpowiedź przeciwnowotworowa limfocytów T spowoduje supresję aktywowanych komórek T CD8 + za pośrednictwem PD-L1 / PD-1.

PD-1 czyli receptor programowanej śmierci (eng. programmed death receptor 1, CD279) to glikoproteinowe białko o masie ok. 55 kDa składające się z 288 aminokwasów z rodziny białek B7-CD28. Składa się z zewnątrzkomórkowej domeny IgV podobnej, domeny transbłonowej oraz cytoplazmatycznej. PD-1 pełni funkcję negatywnego regulatora odpowiedzi immunologicznej. Jest kodowane przez gen *pdcd1* zlokalizowany na drugim chromosomie (2q37) i ulega ekspresji na powierzchni aktywowanych limfocytów T i B, odpowiadając za regulację tolerancji immunologicznej.

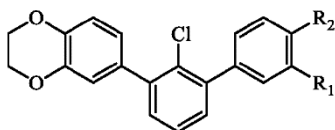
Ligand białka PD-1 (PD-L1, CD270 lub B7-H1) to glikoproteinowe białko o masie 33 kDa z genem zlokalizowanym na 9 chromosomie 9p24. To transmembranowe białko typu I składa się z 290 aminokwasów i posiada domeny IgV and IgC w części zewnątrzkomórkowej. Jego nadekspresja została zaobserwowana w wielu komórkach układu odpornościowego takich jak makrofagi, limfocyty B oraz wielu typach komórek niehematopoetycznych<sup>4</sup>. Oddziaływanie pomiędzy PD-1 i jego ligandem PD-L1 skutkuje supresją m.in. proliferacji limfocytów T, wydzielania cytokin oraz funkcji cytotoksycznych limfocytów. Szlak ten jest również często wykorzystywany przez komórki nowotworowe oraz wirusy czy bakterie do osłabienia naturalnej odpowiedzi immunologicznej organizmu i ułatwienia rozprzestrzeniania się w zaatakowanym organizmie<sup>5</sup>. Blokada tego szlaku np. poprzez specyficzne przeciwciała blokujące oddziaływanie PD1-/PD-L1 przywraca funkcje cytotoksyczne limfocytom T normalizując odpowiedź immunologiczną organizmu i jest jednym z najważniejszych elementów immunoterapii nowotworowej.

Na chwilę obecną wszystkie zarejestrowane bądź znajdujące się w fazie klinicznej związki bezpośrednio blokujące interakcje białka PD-1 z jego ligandem są oparte na przeciwciałach monoklonalnych bądź ich kombinacjach między sobą lub z chemioterapią. Jedyny związek małowcząsteczkowy znajdujący się aktualnie w I fazie badań klinicznych w Stanach Zjednoczonych, który miał bezpośrednio oddziaływać z białkami PD-1/PD-L1 (CA-170), został ostatnio scharakteryzowany jako oddziałujący na szlak PD-1/PD-L1<sup>6</sup>. Jednakże małowcząsteczkowe inhibitory oddziaływania PD-1/PD-L1 są interesującą alternatywą dla terapii opartych na przeciwciałach ze względu na dużo niższe koszty produkcji, możliwość podawania doustnego zamiast dożylnego, lepszej farmakokinytyce i potencjalnie braku niepożądanych działań związanych z odpornością pacjenta tak charakterystycznych dla terapii opartych na przeciwciałach<sup>7</sup>.

Celem wynalazku jest dostarczenie nowych związków, które mogłyby być wykorzystywane jako inhibitor oddziaływania PD-1/PD-L1.

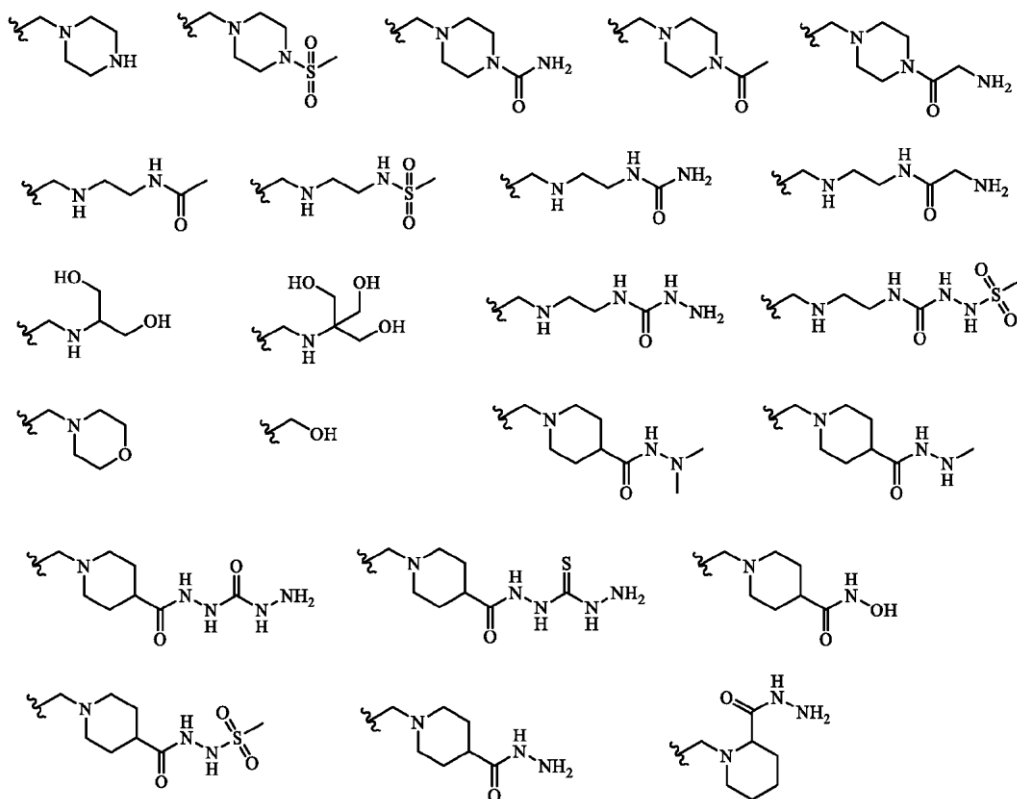
Przedmiotem wynalazku są związki oraz ich zastosowania zdefiniowane w załączonych zastrzeżeniach.

W szczególności, przedmiot wynalazku stanowi inhibitor oddziaływania PD-1/PD-L1 o wzorze ogólnym (I) (Schemat 1),



**Schemat 1. Struktura inhibitorów opartych na rdzeniu 6-(2-chloro-[1,1'-bifenyli]-3-ylo)benzo-1,4-dioksanu (I)**

gdzie R<sub>1</sub> to -H, -OCH<sub>2</sub>CN, grupa alkoksylowa w skład której wchodzi od 1 do 6 atomów węgla (zawierająca fragmenty alkanowe i metylocykloalkanowe), N,N-dialkilo, diarylo bądź alkiloarylokarbaminian, R<sub>2</sub> stanowią podstawniki, które możemy przedstawić za pomocą zamieszczonych poniżej struktur:



lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól mogąca znaleźć zastosowanie jako lek w leczeniu chorób nowotworowych.

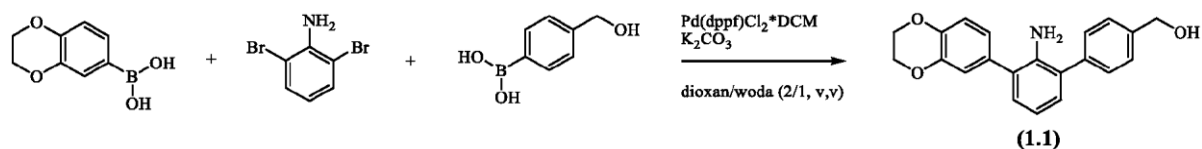
Inhibitory te powodują dimeryzację białka PD-L1 uniemożliwiającą jego interakcję z białkiem PD-1 co zostało potwierdzone metodą NMR. Aktywność związków w dysocjacji kompleksu PD-1/PD-L1 została potwierdzona badaniami metodą fluorescencji czasowo-rozdzielczej (eng. Homogenous Time Resolved Fluorescence – HTRF).

Dla lepszego zrozumienia istoty wynalazku niniejszy opis został wzbogacony o szczegółowe przykłady jego realizacji, które zostały przedstawione poniżej.

Widma <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>CNMR zarejestrowano na spektrometrze Bruker Avance 600 MHz z wyrażeniem przesunięć chemicznych (δ) w ppm i stałych sprzężenia (J) w Hz. TMS został zastosowany jako wzorzec i wewnętrzny standard. Ponadto analizowano przesunięcia chemiczne w odniesieniu do pików rozpuszczalnika (DMSO-d<sub>6</sub>, CDCl<sub>3</sub>). Związki oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej z zastosowaniem chromatografu typu flash Grace Reveleris X2. Progres reakcji monitorowano poprzez wizualizację płytek TLC z żelem krzemionkowym typu TLC Merck 60 254 do 365 nm.

### Przykład 1. (3'-(benzo-1,4-dioksan-6-ylo)-2'-chloro-[1,1'-bifenyl]-4-ylo)metanol

#### Produkt pośredni 1.1. (2'-amino-3'-(benzo-1,4-dioksan-6-ylo)-[1,1'-bifenyl]-4-ylo)metanol



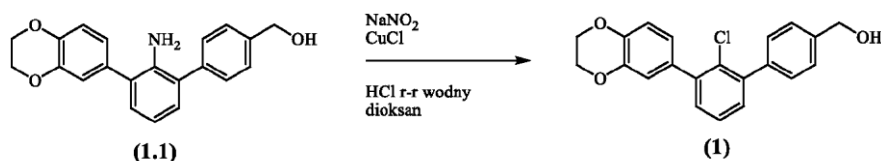
W trójzycznej kolbie okrągłodennej umieszczono 2,6-dibromoanilinę (5,02 g, 20,00 mmol, 1,2 eq.), kwas 1,4-benzodioksyno-6-boronowy (3,00 g, 16,67 mmol, 1,0 eq.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9,22 g, 66,68 mmol, 4,0 eq.), oraz mieszaninę dioksan/woda (30 ml, 2/1, v,v). Tak otrzymany roztwór odtlenowywano przez 30 minut poprzez przemywanie argonem, po czym dodano Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-DCM (0,68 g, 0,83 mmol, 0,05 eq.).

Zawartość kolby ogrzewano w temperaturze 80°C przez 3 godziny, w atmosferze gazu obojętnego, po czym dodano kwasu 4-(hydroksymetylo)fenyloboronowego (3,04 g, 20,00 mmol, 1,2 eq.) i ogrzewano w tej samej temperaturze przez kolejne 3 godziny. Po upływie tego czasu zawartość kolby przeniesiono do rozdzielacza i ekstrahowano trójrotnie octanem etylu (po 15 ml). Fazy organiczne połączone, osuszono nad bezwodnym MgSO<sub>4</sub> i oczyszczono z użyciem chromatografii typu fleszt (SiO<sub>2</sub>, heksan/octan etylu, 4/1). Otrzymano produkt **1.1** z wydajnością 32% (1,78 g).

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm]: 7,53 (m, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,12 (m, 2H), 7,05 (d, *J* = 2,00 Hz, 1H), 7,00 (dd, *J* = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,88 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,31 (s, 4H), 3,90 (s szeroki, 2H), 2,23 (s szeroki, 1H)

<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm]: 143,7; 142,9; 141,0; 139,9; 139,2; 133,0; 129,8; 129,6; 129,5; 127,5; 127,5; 127,5; 122,4; 118,1; 117,6; 65,1; 64,5; 64,4

**Produkt końcowy 1. (3'-(benzo-1,4-dioksan-6-ylo)-2'-chloro-[1,1'-bifenyl]-4-ylo)metanol**



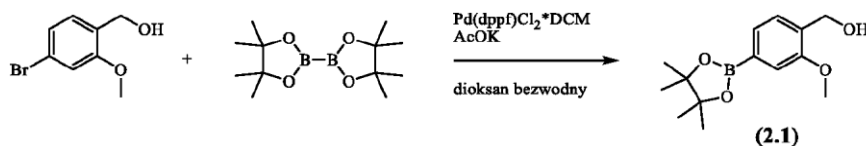
W trójszyjnej kolbie okrągłodennej zaopatrzonej w termometr umieszczono (2'-amino-[1,1':3',1'-terfenyl]-4-ylo)metanol (0,22 g, 0,63 mmol, 1,0 eq.) i rozpuszczono go w 2 ml dioksanu, następnie dodano 1 ml 15% HCl. Otrzymaną mieszaninę ochłodzono w łaźni lodowej, po czym do kolby wkroplono roztwór NaNO<sub>2</sub> (0,10 g, 1,51 mmol, 2,4 eq.) w 2 ml wody, utrzymując temperaturę mieszaniny reakcyjnej poniżej 5°C i mieszano przez 5 minut. Po upływie tego czasu do mieszaniny wkroplono roztwór CuCl (0,12 g, 1,26 mmol, 2 eq.) w 0,4 ml stężonego HCl utrzymując temperaturę poniżej 5°C. Po dodaniu reagenta mieszaninę ogrzano do temperatury pokojowej i mieszano przez 40 minut. Po upływie tego czasu zawartość kolby przeniesiono do rozdzielacza, dodano 5 ml wody i ekstrahowano trój krotnie octanem etylu (po 10 ml). Fazy organiczne połączone, osuszono nad bezwodnym MgSO<sub>4</sub> i oczyszczono z użyciem chromatografii typu fleszt (SiO<sub>2</sub>, heksan/octan etylu, 4/1). Otrzymano produkt **1** z wydajnością 53% (0,12 g).

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm]: 7,48 (m, 4H), 7,36-7,30 (m, 3H), 7,03 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,98-6,95 (m, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,33 (s, 4H), 1,75 (s, 1H)

<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm]: 143,2; 143,0; 141,3; 141,1; 140,1; 139,6; 133,4; 131,0; 130,5; 130,2; 129,8; 126,7; 126,4; 122,8; 118,6; 116,9; 65,2; 64,5; 64,4

**P r z y k ł a d 2. (3'-(benzo-1,4-dioksan-6-ylo)-2'-chloro-3-metoksy-[1,1'-bifenyl]-4-ylo)metanol**

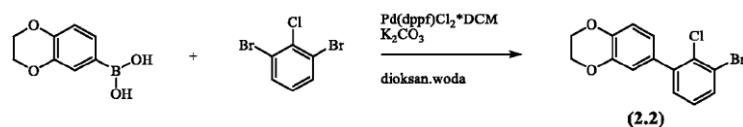
**Produkt pośredni 2.1. (2-metoksy-4-(4,4,5,5-tetrametylo-1,3,2-dioksyborolan-2-ylo)fenylo)metanol.**



W dwuszyjnej kolbie okrągłodennej umieszczono bis(pinakolato)diboran (1,43 g, 5,53 mmol, 1,2 eq), bezwodny octan potasu (1,38 g, 13,82 mmol, 3,0 eq.), alkohol 4-bromo-2-metoksybenzylowy (1,02 g, 4,61 mmol, 1,0 eq.) i bezwodny dioksan (20 ml). Tak otrzymany roztwór odtlenowywano przez 30 minut poprzez przemywanie argonem, po czym dodano Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (0,19 g, 0,02 mmol, 0,05 eq.). Zawartość kolby ogrzewano w temperaturze 80°C przez 3 godziny. Po upływie tego czasu do kolby dodano 10 ml wody, mieszaninę przeniesiono do rozdzielacza i ekstrahowano trójrotnie octanem etylu (po 15 ml). Fazy organiczne połączone, osuszono nad bezwodnym MgSO<sub>4</sub> i oczyszczono z użyciem chromatografii typu fleszt (SiO<sub>2</sub>, heksan/octan etylu, 4/1). Otrzymano produkt **2.1** z wydajnością 75% (0,93 g).

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm]: 7,42 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,29 (m, 2H), 4,70 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,40 (s szeroki, 1H), 1,35 (s, 12H)

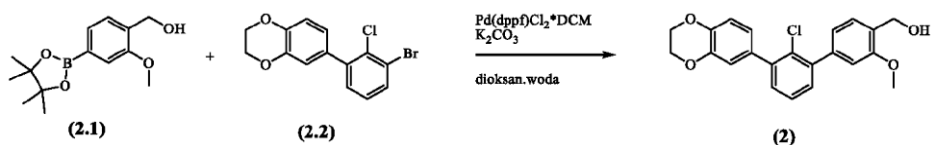
<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm]: 156,9; 132,2; 128,0; 127,6; 115,6; 83,9; 62,2; 55,4; 24,9

**Produkt pośredni 2.2. 6-(3-bromo-2-chlorofenylo)benzo-1,4-dioksan**

W trójszyjnej kolbie okrągłodennej umieszczono 1,3-dibromo-2-chlorbenzen (5,16 g, 20,09 mmol, 1,1 eq.), kwas 1,4-benzodioxyno-6-boronowy (3,12 g, 167,40 mmol, 1,0 eq.),  $K_2CO_3$  (9,62 g, 69,60 mmol, 4,0 eq.) oraz mieszaninę dioksan/woda (120 ml, 2/1, v,v). Tak otrzymany roztwór odtlenowywano przez 30 minut poprzez przemywanie argonem, po czym dodano  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$  (0,71 g, 0,87 mmol, 0,05 eq.). Zawartość kolby ogrzewano w temperaturze  $80^\circ C$  przez 5 godziny, w atmosferze gazu obojętnego. Po upływie tego czasu zawartość kolby przeniesiono do rozdzielacza i ekstrahowano trójrotnie octanem etylu (po 40 ml). Fazy organiczne połączono, osuszono nad bezwodnym  $MgSO_4$  i oczyszczono z użyciem chromatografii typu flesz ( $SiO_2$ , heksan/octan etylu, 4/1). Otrzymano produkt 2.2 z wydajnością 47% (2,65 g).

$^1H$  NMR (600 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  [ppm]: 7,59 (dd,  $J = 8,0$ ; 1,6 Hz, 1H), 7,24 (dd,  $J = 7,6$ ; 1,6 Hz, 1H), 7,13 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 6,93-6,91 (m, 2H), 6,87 (dd,  $J = 8,3$ ; 2,1 Hz, 1H), 4,30 (s, 4H)

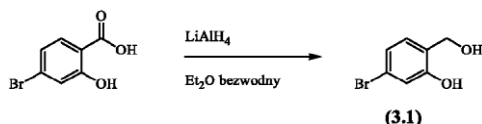
$^{13}C$  NMR (151 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  [ppm]: 143,5; 143,1; 142,3; 132,9; 132,9; 132,6; 130,2; 127,4; 123,8; 122,5; 118,3; 117,0; 64,5; 64,4

**Produkt końcowy 2. (2'-chloro-3'-(benzo-1,4-dioksan-6-ylo)-3-metoksy-[1,1'-bifenyli]-4-ylo)metanol**

W trójszyjnej kolbie okrągłodennej umieszczono 6-(3-bromo-2-chlorofenylo)benzo-1,4-dioksan (0,46 g, 1,41 mmol, 1,0 eq.), (3'-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxyn-6-ylo)-3-metoksy-2'-metylo-[1,1'-bifenyli]-4-ylo)metanol (0,37 g, 1,41 mmol, 1,0 eq.),  $K_2CO_3$  (0,78 g, 5,63 mmol, 4,0 eq.), oraz mieszaninę dioksan/woda (30 ml, 2/1, v,v). Tak otrzymany roztwór odtlenowywano przez 30 minut poprzez przemywanie argonem, po czym dodano  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$  (0,06 g, 0,07 mmol, 0,05 eq.). Zawartość kolby ogrzewano w temperaturze  $80^\circ C$  przez 5 godziny, w atmosferze gazu obojętnego. Po upływie tego czasu zawartość kolby przeniesiono do rozdzielacza i ekstrahowano trójrotnie octanem etylu (po 40 ml). Fazy organiczne połączono, osuszono nad bezwodnym  $MgSO_4$  i oczyszczono z użyciem chromatografii typu flesz ( $SiO_2$ , heksan/octan etylu, 1/1). Otrzymano produkt 2 z wydajnością 70% (0,38 g).

$^1H$  NMR (600 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  [ppm]: 7,35 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 7,33-7,28 (m, 3H), 7,02 (dd,  $J = 7,5$ ; 1,5 Hz, 1H), 7,00 (m, 2H), 6,99-6,92 (m, 2H), 4,74 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 4,31 (s, 4H), 3,89 (s, 3H), 2,30 (t,  $J = 6,5$  Hz, 1H)

$^{13}C$  NMR (151 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  [ppm]: 156,9; 143,2; 143,0; 141,4; 141,1; 141,1; 133,3; 131,0; 130,6; 130,1; 128,4; 128,3; 126,4; 122,8; 121,8; 118,6; 116,9; 111,9; 64,5; 64,4; 62,0; 55,4;

**Przykład 3. (3'-(benzo-1,4-dioksan-6-ylo)-2'-chloro-3-etoksy-[1,1'-bifenyli]-4-ylo)metanol****Produkt pośredni 3.1. Alkohol 4-bromo-2-hydroksybenzylowy**

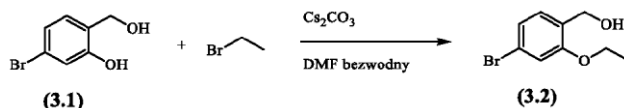
W dwuszyjnej kolbie okrągłodennej zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną i wkraplacz w atmosferze gazu obojętnego (Ar) umieszczono  $LiAlH_4$  (2,62 g, 69,12 mmol, 3 eq.) i dodano bezwodny  $Et_2O$  (40 ml). Do intensywnie mieszanej zawiesiny wdroplono roztwór kwasu 4-bromosalicylowego (5,00 g, 23,04 mmol, 1 eq.) w bezwodnym  $Et_2O$  (100 ml), po czym pozostawiono na mieszkadle przez noc. Następnego dnia mieszaninę ochłodzono w łaźni lodowej i dodano małymi porcjami octan etylu, aż do zaprzestania wydzielania się gazu, po czym dodano małymi porcjami nasycony roztwór  $NH_4Cl$  aż do zaprzestania wydzielania się gazu. Po zneutralizowaniu reduktora roztwór zakwaszono 2M  $HCl$  do  $pH \approx 4$  i ekstrahowano pięciokrotnie  $Et_2O$  (po 70 ml). Warstwy organiczne połączono, osuszono nad bezwodnym  $MgSO_4$

i rozpuszczalnik odparowano. Produkt oczyszczono z użyciem chromatografii kolumnowej typu flesz (heksan/octan etylu, 1/1, v/v) otrzymując związek 3.1 z wydajnością 89% (4,16 g).

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 9,85 (s, 1H), 7,24 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 6,96 (dd,  $J = 8,0$ ; 1,9 Hz, 1H), 6,94 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 4,44 (s, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$  (151 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 155,7; 129,4; 128,8; 121,9; 119,8; 117,5; 58,2

### Produkt pośredni 3.2. Alkohol 4-bromo-2-etoksybenzylowy

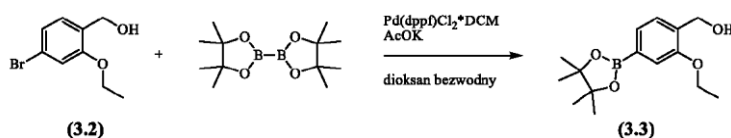


W kolbie okrągłodennej umieszczono alkohol 4-bromo-2-hydroksybenzylowy (0,50 g, 2,46 mmol, 1,0 eq.), bromoetan (0,82 ml, 2,71 mmol, 1,1 eq.),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,20 g, 3,69 mmol, 1,5 eq.) oraz bezwodny DMF (8 ml). Otrzymaną mieszaninę pozostawiono na mieszadle magnetycznym przez noc, następnie zaś sprawdzono postęp reakcji z użyciem TLC ( $\text{SiO}_2$ , heksan/octan etylu, 2/1, v/v). Po całkowitej konwersji alkoholu mieszaninę przeniesiono do rozdzielacza, dodano 10 ml wody i ekstrahowano trójrotnie octanem etylu (po 15 ml). Warstwy organiczne połączone, osuszono nad bezwodnym  $\text{MgSO}_4$  i rozpuszczalnik odparowano. Produkt oczyszczono z użyciem chromatografii kolumnowej typu flesz (heksan/octan etylu, 2/1, v/v) otrzymując związek 3.2 z wydajnością 91% (0,52 g).

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm]: 7,07 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 6,99 (dd,  $J = 8,0$ ; 1,7 Hz, 1H), 6,92 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,00 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 2,13 (s szeroki, 1H), 1,37 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H)

$^{13}\text{C NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm]: 157,3; 129,7; 128,3; 123,5; 121,9; 114,7; 64,0; 61,6; 14,8

### Produkt pośredni 3.3. (2-etoksy-4-(4,4,5,5-tetrametylo-1,3,2-dioksyborolan-2-yl)fenylo)metanol

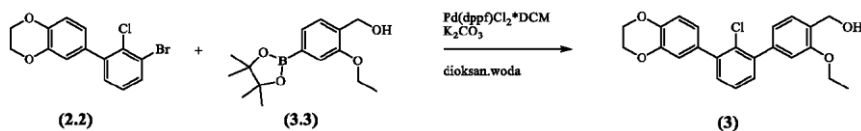


W dwuszyjnej kolbie okrągłodennej umieszczono bis(pinakolato)diboran (0,55 g, 2,17 mmol, 1,2 eq), bezwodny octan potasu (0,53 g, 5,43 mmol, 3,0 eq.), alkohol 4-bromo-2-etoksybenzylowy (0,42 g, 1,81 mmol, 1,0 eq.) i bezwodny dioksan (10 ml). Tak otrzymany roztwór odtlenowywano przez 30 minut poprzez przemywanie argonem, po czym dodano  $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{DCM}$  (0,07 g, 0,09 mmol, 0,05 eq.). Zawartość kolby ogrzewano w temperaturze  $80^\circ\text{C}$  przez 3 godziny. Po upływie tego czasu do kolby dodano 10 ml wody, mieszaninę przeniesiono do rozdzielacza i ekstrahowano trójrotnie octanem etylu (po 10 ml). Fazy organiczne połączone, osuszono nad bezwodnym  $\text{MgSO}_4$  i oczyszczono z użyciem chromatografii typu flesz ( $\text{SiO}_2$ , heksan/octan etylu, 4/1). Otrzymano produkt 3.3 z wydajnością 81% (0,41 g).

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm]: 7,39 (m, 1H), 7,28 (m, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,16 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 2,44 (s szeroki, 1H), 1,44 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 1,34 (s, 12H)

$^{13}\text{C NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm]: 156,4; 132,3; 128,0; 127,5; 116,6; 83,9; 63,6; 62,6; 24,9; 15,0

### Produkt końcowy 3. (3'-(benzo-1,4-dioksan-6-yl)-2'-chloro-3-etoksy-[1,1'-bifenyli]-4-yl)metanol



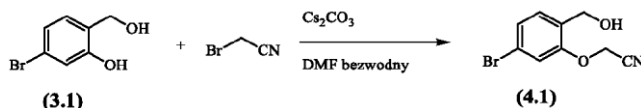
W trójszyjnej kolbie okrągłodennej umieszczono 6-(3-bromo-2-chlorofenylo)benzo-1,4-dioksan (0,50 g, 1,53 mmol, 1,2 eq.), (2-etoksy-4-(4,4,5,5-tetrametylo-1,3,2-dioksyborolan-2-yl)fenylo)metanol (0,35 g, 1,27 mmol, 1,0 eq.),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,70 g, 5,10 mmol, 4,0 eq.), oraz mieszaninę dioksan/woda (15 ml, 2/1, v,v). Tak otrzymany roztwór odtlenowywano przez 30 minut poprzez przemywanie argonem, po czym dodano  $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{DCM}$  (0,05 g, 0,06 mmol, 0,05 eq.). Zawartość kolby ogrzewano w temperaturze  $80^\circ\text{C}$  przez 5 godziny, w atmosferze gazu obojętnego. Po upływie tego czasu zawartość kolby przeniesiono do rozdzielacza i ekstrahowano trójrotnie octanem etylu (po 20 ml). Fazy organiczne połączone, osuszono nad bezwodnym  $\text{MgSO}_4$  i oczyszczono z użyciem chromatografii typu flesz ( $\text{SiO}_2$ , heksan/octan etylu, 1/1). Otrzymano produkt 3 z wydajnością 38% (0,19 g).

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm]: 7,38 (m, 1H), 7,35-7,31 (m, 3H), 7,05-7,03 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 6,99-6,95 (m, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,33 (s, 4H), 4,16 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 2,58 ( $s_{\text{broad}}$ , 1H), 1,48 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H)

$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm]: 156,3; 143,2; 143,0; 141,4; 141,1; 140,9; 133,3; 131,0; 130,5; 130,1; 128,4; 128,4; 126,4; 122,8; 121,7; 118,6; 116,9; 112,8; 64,5; 64,4; 63,7; 62,1; 14,9

**P r z y k ł a d 4. 2-((3'-(benzo-1,4-dioksan-6-ylo)-2'-chloro)-4-(hydroksymetylo)-[1,1'-bifenyli]-3-ylo)oksy)acetonitryl**

**Produkt pośredni 4.1. 2-(5-bromo-2-(hydroksymetylo)fenoksy)acetamid**

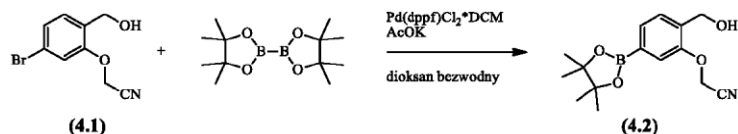


W kolbie okrągłodennej umieszczono alkohol 4-bromo-2-hydroksybenzylowy (0,50 g, 2,46 mmol, 1,0 eq.), bromoacetonitryl (0,33 ml, 4,92 mmol, 2,0 eq.),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,68 g, 4,92 mmol, 2,0 eq.) oraz bezwodny DMF (10 ml). Otrzymaną mieszaninę pozostawiono na mieszadle magnetycznym przez noc, następnie zaś sprawdzono postęp reakcji z użyciem TLC ( $\text{SiO}_2$ , heksan/octan etylu, 4/1, v/v). Po całkowitej konwersji alkoholu mieszaninę przeniesiono do rozdzielacza, dodano 10 ml wody i ekstrahowano trójrotnie octanem etylu (po 15 ml). Warstwy organiczne połączono, osuszono nad bezwodnym  $\text{MgSO}_4$  i rozpuszczalnik odparowano. Produkt oczyszczono z użyciem chromatografii kolumnowej typu flesz (heksan/octan etylu, 4/1, v/v) otrzymując związek 4.1 z wydajnością 43% (0,25 g).

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm]: 7,31 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,25 (dd,  $J = 8,1, 1,6$  Hz, 1H), 7,08 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,67 (s, 2H)

$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm]: 154,6; 130,5; 129,5; 126,5; 122,0; 115,5; 114,6; 60,3; 54,1

**Produkt pośredni 4.2. (2-(2-hydroksymetylo)-5-(4,4,5,5-tetrametylo-1,3,2-dioksyborolan-2-ylo)fenoksy)acetamid**

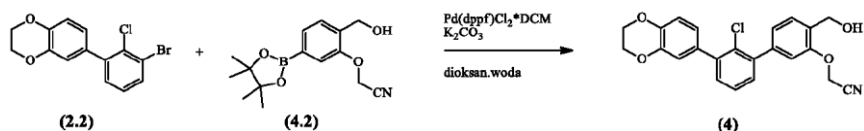


W dwuszyjnej kolbie okrągłodennej umieszczono bis(pinakolato)diboran (0,57 g, 2,24 mmol, 1,1 eq.), bezwodny octan potasu (0,60 g, 6,12 mmol, 3,0 eq.), 2-(5-bromo-2-(hydroksymetylo)fenoksy)acetamid (0,49 g, 2,04 mmol, 1,0 eq.) i bezwodny dioksan (10 ml). Tak otrzymany roztwór odtlenowywano przez 30 minut poprzez przemywanie argonem, po czym dodano  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-DCM}$  (0,05 g, 0,06 mmol, 0,03 eq.). Zawartość kolby ogrzewano w temperaturze  $80^\circ\text{C}$  przez 3 godziny. Po upływie tego czasu do kolby dodano 10 ml wody, mieszaninę przeniesiono do rozdzielacza i ekstrahowano trójrotnie octanem etylu (po 10 ml). Fazy organiczne połączono, osuszono nad bezwodnym  $\text{MgSO}_4$  i oczyszczono z użyciem chromatografii typu flesz ( $\text{SiO}_2$ , heksan/octan etylu, 4/1). Otrzymano produkt 4.2 z wydajnością 97% (0,57 g).

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm]: 7,56 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 7,43 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 1,35 (s, 12H)

$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm]: 153,8; 133,4; 130,1; 128,7; 117,0; 115,2; 84,3; 61,0; 53,9; 25,0

**Produkt końcowy 4. 2-((3'-(benzo-1,4-dioksan-6-ylo)-2'-chloro)-4-(hydroksymetylo)-[1,1'-bifenyli]-3-ylo)oksy)acetonitryl**



W trójszyjnej kolbie okrągłodennej umieszczono 6-(3-bromo-2-chlorofenyl)benzo-1,4-dioksan (0,40 g, 1,24 mmol, 1,0 eq.), (2-(2-hydroksymetylo)-5-(4,4,5,5-tetrametylo-1,3,2-dioksyborolan-2-ylo)fenoksy)acetamid (0,50 g, 1,72 mmol, 1,4 eq.),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,51 g, 3,72 mmol, 3,0 eq.), oraz mieszaninę dioksan/woda (15 ml, 2/1, v,v). Tak otrzymany roztwór odtlenowywano przez 30 minut poprzez

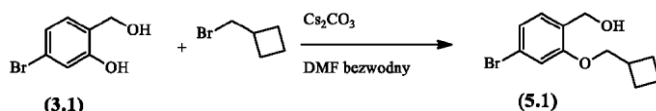
przemywanie argonem, po czym dodano Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-DCM (0,10 g, 0,12 mmol, 0,1 eq.). Zawartość kolby ogrzewano w temperaturze 80°C przez 5 godziny, w atmosferze gazu obojętnego. Po upływie tego czasu zawartość kolby przeniesiono do rozdzielacza i ekstrahowano trójrotnie octanem etylu (po 20 ml). Fazy organiczne połączono, osuszono nad bezwodnym MgSO<sub>4</sub> i oczyszczono z użyciem chromatografii typu flesz (SiO<sub>2</sub>, heksan/octan etylu, 1/1). Otrzymano produkt **3** z wydajnością 56% (0,28 g).

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm]: 7,49 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,36-7,32 (m, 2H), 7,29 (dd, *J* = 6,5; 2,8 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 7,7; 1,4 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,00-6,99 (m, 1H), 6,96-6,91 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,31 (s, 4H), 1,90 (s, 1H)

<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm]: 153,8; 143,4; 143,2; 141,4; 141,3; 133,2; 131,0; 130,2

**Przykład 5. (3'-(benzo-1,4-dioksan-6-ylo)-2'-chloro-3-(cyklobutylo)metoksy-[1,1'-bifenyli]-4-ylo)metanol.**

**Produkt pośredni 5.1. Alkohol 4-bromo-2-(cyklobutylo)metoksybenzylowy**

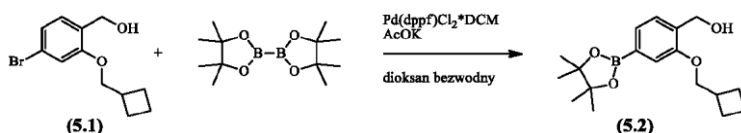


W kolbie okrągłodennej umieszczono alkohol 4-bromo-2-hydroksybenzylowy (1,00 g, 4,90 mmol, 1,0 eq.), (bromometylo)cyklobutan (1,10 ml, 9,80 mmol, 2,0 eq.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,35 g, 9,80 mmol, 2,0 eq.) oraz bezwodny DMF (20 ml). Otrzymaną mieszaninę pozostawiono na mieszadle magnetycznym przez noc, następnie zaś sprawdzono postęp reakcji z użyciem TLC (SiO<sub>2</sub>, heksan/octan etylu, 4/1, v/v). Po całkowitej konwersji alkoholu mieszaninę przeniesiono do rozdzielacza, dodano 10 ml wody i ekstrahowano trójrotnie octanem etylu (po 15 ml). Warstwy organiczne połączono, osuszono nad bezwodnym MgSO<sub>4</sub> i rozpuszczalnik odparowano. Produkt oczyszczono z użyciem chromatografii kolumnowej typu flesz (heksan/octan etylu, 4/1, v/v) otrzymując związek **5.1** z wydajnością 59% (0,79 g).

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm]: 7,14 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 7,9; 1,8 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,96 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,83-2,75 (m, 1H), 2,18-2,12 (m, 2H), 2,04-1,92 (m, 2H), 1,90-1,83 (m, 2H)

<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm]: 157,7; 129,8; 128,5; 123,6; 122,1; 114,9; 72,4; 61,8; 34,5; 24,9; 18,7

**Produkt pośredni 5.2. (2-etoksy-4-(4,4,5,5-tetrametylo-1,3,2-dioksyborolan-2-ylo)fenylo)metanol**

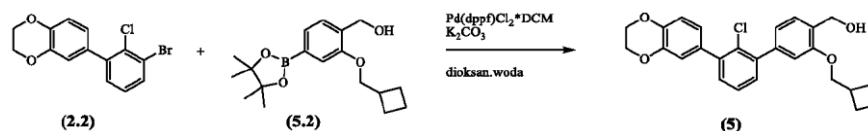


W dwuszyjnej kolbie okrągłodennej umieszczono bis(pinakolato)diboran (0,81 g, 3,19 mmol, 1,1 eq), bezwodny octan potasu (0,85 g, 8,70 mmol, 3,0 eq.), alkohol 4-bromo-2-(cyklobutylo)metoksybenzylowy (0,78 g, 2,90 mmol, 1,0 eq.) i bezwodny dioksan (20 ml). Tak otrzymany roztwór odtlenowywano przez 30 minut poprzez przemywanie argonem, po czym dodano Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-DCM (0,07 g, 0,09 mmol, 0,03 eq.). Zawartość kolby ogrzewano w temperaturze 80°C przez 3 godziny. Po upływie tego czasu do kolby dodano 10 ml wody mieszaninę przeniesiono do rozdzielacza i ekstrahowano trójrotnie octanem etylu (po 15 ml). Fazy organiczne połączono, osuszono nad bezwodnym MgSO<sub>4</sub> i oczyszczono z użyciem chromatografii typu flesz (SiO<sub>2</sub>, heksan/octan etylu, 4/1). Otrzymano produkt **5.2** z wydajnością 72% (0,66 g).

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm]: 7,40 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,28-7,26 (m, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,06 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,84-2,76 (m, 1H), 2,19-2,11 (m, 2H), 2,03-1,84 (m, 4H), 1,35 (s, 12H)

<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm]: 156,8; 132,5; 128,1; 127,6; 116,7; 84,0; 72,2; 62,8; 34,8; 29,8; 25,0; 25,0; 18,8.

**Produkt końcowy 5. (3'-(benzo-1,4-dioksan-6-ylo)-2'-chloro-3-(cyklobutylo)metoksy-[1,1'-bifenyli]-4-ylo)metanol**



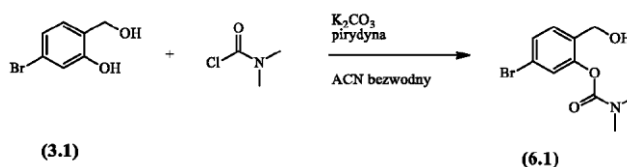
W trójszyjnej kolbie okrągłodennej umieszczono 6-(3-bromo-2-chlorofenyl)benzo-1,4-dioksan (0,49 g, 1,50 mmol, 1,0 eq.), (2-(cyklobutylometoxy)-4-(4,4,5,5-tetrametylo-1,3,2-dioksyborolan-2-ylo)fenyl)metanol (0,67 g, 2,10 mmol, 1,4 eq.),  $K_2CO_3$  (0,62 g, 4,48 mmol, 3,0 eq.), oraz mieszaninę dioksan/woda (20 ml, 2/1, v,v). Tak otrzymany roztwór odtlenowywano przez 30 minut poprzez przemywanie argonem, po czym dodano  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$  (0,12 g, 0,15 mmol, 0,1 eq.). Zawartość kolby ogrzewano w temperaturze  $80^\circ C$  przez 5 godziny, w atmosferze gazu obojętnego. Po upływie tego czasu zawartość kolby przeniesiono do rozdzielacza i ekstrahowano trójrotnie octanem etylu (po 20 ml). Fazy organiczne połączono, osuszono nad bezwodnym  $MgSO_4$  i oczyszczono z użyciem chromatografii typu flesz ( $SiO_2$ , heksan/octan etylu, 1/1). Otrzymano produkt **5** z wydajnością 65% (0,42 g).

$^1H$  NMR (600 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  [ppm]: 7,34-7,27 (m, 4H), 7,02-6,98 (m, 3H), 6,96-6,92 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,31 (s, 4H), 4,02 (d,  $J = 6,6$  Hz), 2H), 2,87-2,78 (m, 1H), 2,19-2,12 (m, 2H), 2,02-1,85 (m, 4H)

$^{13}C$  NMR (151 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  [ppm]: 156,7; 143,3; 143,1; 141,5; 141,2; 141,1; 133,5; 131,1; 130,7; 130,2; 128,6; 128,4; 126,5; 122,9; 121,8; 118,7; 117,0; 113,0; 72,2; 64,6; 64,6; 62,5; 34,7; 25,0; 18,8

### Przykład 6. 3'-(benzo-1,4-dioksan-6-ylo)-2'-chloro-4-(hydroksymetylo)-[1,1'-bifenyl]-3-ylo-dimetylokarbaminian

#### Produkt pośredni 6.1. 5-bromo-2-(hydroksymetylo)fenyl dimetylokarbaminian (3.1)

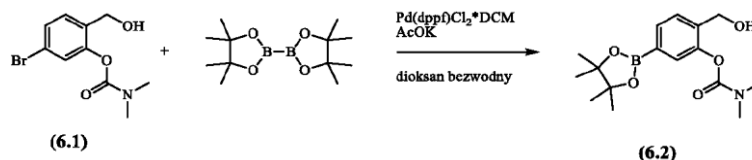


W kolbie okrągłodennej w atmosferze gazu obojętnego (Ar) umieszczono alkohol 4-bromo-2-hydroksybenzylowy (0,50 g, 2,46 mmol, 1,0 eq.), pirydynę (2,50 ml) oraz bezwodny ACN (8 ml). Zawartość kolby mieszano aż do rozpuszczenia się alkoholu, po czym dodano  $K_2CO_3$  (0,68 g, 4,93 mmol, 2,0 eq.) i mieszano przez 20 minut. Po upływie tego czasu do kolby wkroplono roztwór chlorku N,N-dimetylokarbamoiłu (0,46 ml, 4,92 mmol, 2 eq.) w 5 ml bezwodnego ACN. Otrzymany roztwór pozostawiono na mieszadle magnetycznym na 2 godziny, następnie zaś sprawdzono postęp reakcji z użyciem TLC ( $SiO_2$ , heksan/octan etylu, 1/1, v/v). Po całkowitej konwersji alkoholu mieszaninę przeniesiono do rozdzielacza, dodano 10 ml wody i ekstrahowano trójrotnie octanem etylu (po 15 ml). Warstwy organiczne połączono, osuszono nad bezwodnym  $MgSO_4$  i rozpuszczalnik odparowano. Produkt oczyszczono z użyciem chromatografii kolumnowej typu flesz (heksan/octan etylu, 1/1, v/v) otrzymując związek **6.1** z wydajnością 97% (0,65 g).

$^1H$  NMR (600 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  [ppm]: 7,03 (m, 1H), 6,91 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,21 (s, 6H)

$^{13}C$  NMR (151 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  [ppm]: 158,4; 130,7; 122,5; 121,3; 120,4; 117,9; 59,5; 44,2

#### Produkt pośredni 6.2. 2-(hydroksymetylo)-5-(4,4,5,5-tetrametylo-1,3,2-dioksaborolan-2-ylo)fenyl dimetylokarbaminian.



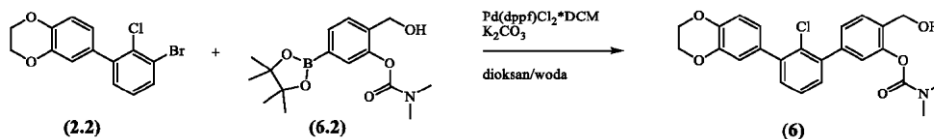
W dwuszyjnej kolbie okrągłodennej umieszczono bis(pinakolato)diboran (0,57 g, 2,26 mmol, 1,2 eq), bezwodny octan potasu (0,55 g, 5,65 mmol, 3,0 eq.), 5-bromo-2-(hydroksymetylo)fenyl dimetylokarbaminian (0,52 g, 1,88 mmol, 1,0 eq.) i bezwodny dioksan (15 ml). Tak otrzymany roztwór odtlenowywano przez 30 minut poprzez przemywanie argonem, po czym dodano  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$  (0,08 g, 0,09 mmol, 0,05 eq.). Zawartość kolby ogrzewano w temperaturze  $80^\circ C$  przez 3 godziny. Po upływie tego czasu do kolby dodano 10 ml wody, mieszaninę przeniesiono do rozdzielacza i ekstrahowano trójrotnie octanem etylu (po 10 ml). Fazy organiczne połączono, osuszono nad bezwodnym  $MgSO_4$  i oczyszczono

z użyciem chromatografii typu flesz (SiO<sub>2</sub>, heksan/octan etylu, 1/2). Otrzymano produkt **6.2** z wydajnością 77% (0,46 g).

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm]: 7,67 (dd, *J* = 7,5; 1,0 Hz, 1H), 7,47 (m, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,12 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 1,33 (s, 12H), 1,22 (s, 1H)

<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm]: 155,9; 149,1; 136,6; 132,8; 129,9; 128,5; 84,1; 60,6; 37,0; 36,7; 25,0

**Produkt końcowy 6. 3'-(benzo-1,4-dioksan-6-ylo)-2'-chloro-4-(hydroksymetylo)-[1,1'-bifenyl]-3-ylo dimetylokarbaminian.**

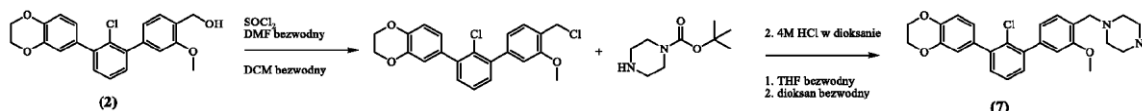


W trójzycznej kolbie okrągłodennej umieszczono 6-(3-bromo-2-chlorofenyl)benzo-1,4-dioksan (0,57 g, 1,74 mmol, 1,2 eq.), 2-(hydroksymetylo)-5-(4,4,5,5-tetrametylo-1,3,2-dioksaborolan-2-ylo)fenylo dimetylokarbaminian (0,46 g, 1,45 mmol, 1,0 eq.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,80 g, 5,78 mmol, 4,0 eq.), oraz mieszaninę dioksan/woda (15 ml, 2/1, v,v). Tak otrzymany roztwór odtlenowywano przez 30 minut poprzez przemywanie argonem, po czym dodano Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (0,06 g, 0,07 mmol, 0,05 eq.). Zawartość kolby ogrzewano w temperaturze 80°C przez 5 godzin, w atmosferze gazu obojętnego. Po upływie tego czasu zawartość kolby przeniesiono do rozdzielacza i ekstrahowano trójrotnie octanem etylu (po 20 ml). Fazy organiczne połączono, osuszono nad bezwodnym MgSO<sub>4</sub> i oczyszczono z użyciem chromatografii typu flesz (SiO<sub>2</sub>, heksan/octan etylu, 1/1). Otrzymano produkt **6** z wydajnością 30% (0,19 g).

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm]: 7,30-7,27 (m, 3H), 7,01-6,99 (m, 2H), 6,95-6,91 (m, 3H), 6,87 (dd, *J* = 7,6; 1,6 Hz, 1H), 4,30 (s, 4H), 3,70 (s, 2H), 2,37 (s, 6H).

<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm]: 157,8; 143,2; 143,1; 141,6; 141,1; 140,9; 133,7; 131,1; 130,4; 130,3; 127,9; 126,4; 123,0; 121,2; 120,4; 118,7; 117,4; 116,9; 64,6; 64,5; 62,9; 44,8

**P r z y k ł a d 7. 1-((3'-(benzo-1,4-dioksan-6-ylo)-2'-chloro-3-metoksy-[1,1'-bifenyl]-4-ylo)metylo)piperazyna**



W kolbie okrągłodennej umieszczono 3'-(benzo-1,4-dioksan-6-ylo)-2'-chloro-3-metoksy-[1,1'-bifenyl]-4-ylo)metanol (0,15 g, 0,39 mmol, 1,0 eq.) w atmosferze gazu obojętnego (Ar) i rozpuszczono w 5 ml bezwodnego dichlorometanu. Otrzymaną mieszaninę ochłodzono w łaźni lodowej, po czym wkroplono SOCl<sub>2</sub> (0,14 ml, 1,95 mmol, 5,0 eq.), nie doprowadzając rozpuszczalnika do wrzenia, następnie zaś dodano bezwodny DMF (0,04 ml) w jednej porcji. Zawartość kolby mieszano przez 2 godziny, po czym sprawdzono postęp reakcji z użyciem TLC (SiO<sub>2</sub>, heksan/octan etylu, 4/1). Po całkowitym zaniknięciu substratu do kolby dodano kroplami nasycony roztwór NaHCO<sub>3</sub>, do momentu zaprzestania wydzielania się gazu. Mieszaninę przeniesiono do rozdzielacza, dodano 5 ml nasyconego r-ru NaHCO<sub>3</sub> i warstwę wodną ekstrahowano trójrotnie DCM (po 10 ml). Warstwy organiczne połączono, osuszono nad bezwodnym MgSO<sub>4</sub> i rozpuszczalnik odparowano.

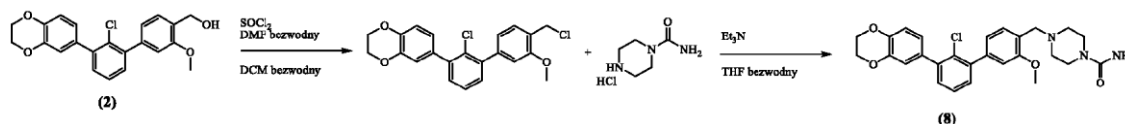
Otrzymany w poprzednim etapie olej umieszczono w kolbie okrągłodennej w atmosferze gazu obojętnego (Ar), dodano 1-Boc-piperazynę (0,36 g, 1,95 mmol, 5,0 eq.) oraz bezwodny THF (5 ml) i pozostawiono na mieszadle na 48 h. Po upływie tego czasu zawartość kolby przeniesiono do rozdzielacza nasyconym roztworem Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 ml), po czym warstwę wodną przemyto trójrotnie octanem etylu (po 10 ml). Fazy organiczne połączono, osuszono nad bezwodnym MgSO<sub>4</sub> i rozpuszczalnik odparowano. Produkt oczyszczono z użyciem chromatografii kolumnowej typu flesz (SiO<sub>2</sub>, heksan/octan etylu, 2/1). Oczyszczony produkt poddano deprotekcji grupy aminowej. W tym celu rozpuszczono go w bezwodnym dioksanie, po czym dodano 4M roztwór HCl w dioksanie (0,98 ml, 3,90 mmol, 10,0 eq.) i pozostawiono na mieszadle magnetycznym przez noc. Następnego dnia zawartość kolby przeniesiono do rozdzielacza z nasyconym roztworem Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7 ml). Warstwę wodną ekstrahowano trójrotnie octanem etylu (po 10 ml), fazy organiczne połączono, osuszono nad bezwodnym MgSO<sub>4</sub> i odparowano.

rozpuszczalnik, produkt z odbezpieczoną grupą aminową oczyszczono z użyciem chromatografii kolumnowej (metanol/7M NH<sub>3</sub> w metanolu, 20/1, v/v) otrzymując związek **7** jako bezbarwne ciało stałe z wydajnością 33% (0,06 g).

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 7,43 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,35 (dd, *J* = 7,5; 1,5 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,99 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,95-6,93 (m, 2H), 6,90 (dd, *J* = 8,3; 1,8 Hz, 1H), 4,29 (s, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,46 (s, 2H), 2,70 (t, *J* = 54,43 Hz, 1H), 2,35 (m, 5H).

<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 157,3; 143,6; 143,3; 141,5; 140,9; 139,6; 133,0; 130,9; 130,8; 130,4; 129,8; 127,4; 125,9; 122,9; 121,6; 118,5; 117,2; 112,5; 64,6; 64,6; 56,5; 55,9; 54,9; 46,2

**Przykład 8.** 1-karboksyamid 4-((3'-(benzo-1,4-dioksan-6-ylo)-2'-chloro-3-metoksy-[1,1'-bifenyl]-4-ylo)metylo)piperazyny



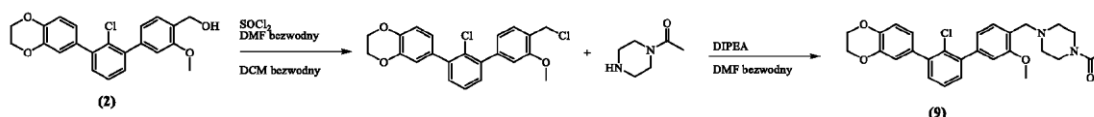
W kolbie okrągłodennej umieszczono (3'-(benzo-1,4-dioksan-6-ylo)-2'-chloro-3-metoksy-[1,1'-bifenyl]-4-ylo)metanol (0,15 g, 0,39 mmol, 1,0 eq.) w atmosferze gazu obojętnego (Ar) i rozpuszczono w 5 ml bezwodnego dichlorometanu. Otrzymaną mieszaninę ochłodzono w łaźni lodowej, po czym wkroplono SOCl<sub>2</sub> (0,14 ml, 1,95 mmol, 5,0 eq.), nie doprowadzając rozpuszczalnika do wrzenia, następnie zaś dodano bezwodny DMF (0,04 ml) w jednej porcji. Zawartość kolby mieszano przez 2 godziny, po czym sprawdzono postęp reakcji z użyciem TLC (SiO<sub>2</sub>, heksan/octan etylu, 4/1). Po całkowitym zaniknięciu substratu do kolby dodano kroplami nasycony roztwór NaHCO<sub>3</sub>, do momentu zaprzestania wydzielania się gazu. Mieszaninę przeniesiono do rozdzielacza, dodano 5 ml nasyconego r-ru NaHCO<sub>3</sub> i warstwę wodną ekstrahowano trójrotnie DCM (po 10 ml). Warstwy organiczne połączono, osuszono nad bezwodnym MgSO<sub>4</sub> i rozpuszczalnik odparowano.

Otrzymany w poprzednim etapie olej umieszczono w kolbie okrągłodennej w atmosferze gazu obojętnego (Ar), dodano chlorowodorek 1-karboksyamidopiperazyny (0,13 g, 0,78 mmol, 2,00 eq.) oraz bezwodny THF (5 ml). Do tak sporządzonej mieszaniny dodano Et<sub>3</sub>N (0,11, 0,78 mmol, 2,00 eq.) i ogrzewano w temperaturze 50°C przez noc. Po upływie tego czasu zawartość kolby przeniesiono do rozdzielacza nasyconym roztworem Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 ml) i warstwę wodną przemyto trójrotnie octanem etylu (po 10 ml). Fazy organiczne połączono, osuszono nad bezwodnym MgSO<sub>4</sub> i rozpuszczalnik odparowano. Produkt oczyszczono z użyciem chromatografii kolumnowej typu flesz (SiO<sub>2</sub>, heksan/octan etylu, 1/1), otrzymując związek **6** jako bezbarwne ciało stałe z wydajnością 36% (0,07 g).

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm]: 7,31 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,24-7,17 (m, 3H), 6,943 (dd, *J* = 7,7; 1,5 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,86-76,83 (m, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,20 (s, 4H), 3,74 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 3,34 (t, *J* = 5,0 Hz, 4H), 2,45 (t, *J* = 5,1 Hz, 4H).

<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm]: 158,3; 157,2; 143,2; 143,0; 141,5; 141,1; 140,2; 133,4; 130,9; 130,5; 130,2; 130,0; 126,4; 125,0; 122,8; 121,6; 118,6; 116,9; 112,1; 64,5; 64,4; 56,0; 55,6; 52,8; 44,1

**Przykład 9.** 1-(4-((3'-(benzo-1,4-dioksan-6-ylo)-2'-chloro-3-metoksy-[1,1'-bifenyl]-4-ylo)metylo)piperazyn-1-ylo)etan-1-on



W kolbie okrągłodennej umieszczono (3'-(benzo-1,4-dioksan-6-ylo)-2'-chloro-3-metoksy-[1,1'-bifenyl]-4-ylo)metanol (0,15 g, 0,39 mmol, 1,0 eq.) w atmosferze gazu obojętnego (Ar) i rozpuszczono w 5 ml bezwodnego dichlorometanu. Otrzymaną mieszaninę ochłodzono w łaźni lodowej, po czym wkroplono SOCl<sub>2</sub> (0,14 ml, 1,95 mmol, 5,0 eq.), nie doprowadzając rozpuszczalnika do wrzenia, następnie zaś dodano bezwodny DMF (0,04 ml) w jednej porcji. Zawartość kolby mieszano przez 2 godziny, po czym sprawdzono postęp reakcji z użyciem TLC (SiO<sub>2</sub>, heksan/octan etylu, 4/1). Po całkowitym zaniknięciu substratu do kolby dodano kroplami nasycony roztwór NaHCO<sub>3</sub>, do momentu zaprzestania wydzielania się gazu. Mieszaninę przeniesiono do rozdzielacza, dodano 5 ml nasyconego r-ru NaHCO<sub>3</sub> i warstwę wodną ekstrahowano trójrotnie DCM (po 10 ml). Warstwy organiczne połączono, osuszono nad bezwodnym MgSO<sub>4</sub> i rozpuszczalnik odparowano.

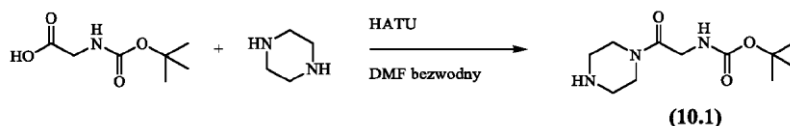
Otrzymany w poprzednim etapie olej umieszczono w kolbie okrągłodennej w atmosferze gazu obojętnego (Ar), dodano 1-acetylopiperazynę (0,10 g, 0,78 mmol, 2,00 eq.) oraz bezwodny DMF (5 ml). Do tak sporządzonej mieszaniny dodano DIPEA (0,14, 0,78 mmol, 2,00 eq.) i ogrzewano w temperaturze 80°C przez noc. Po upływie tego czasu zawartość kolby przeniesiono do rozdzielacza z nasyconym roztworem Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 ml), i warstwę wodną przemyto trójrotnie octanem etylu (po 10 ml). Fazy organiczne połączono, osuszono nad bezwodnym MgSO<sub>4</sub> i rozpuszczalnik odparowano. Produkt oczyszczono z użyciem chromatografii kolumnowej typu flesz (SiO<sub>2</sub>, heksan/octan etylu, 1/1), otrzymując związek **7** jako bezbarwne ciało stałe z wydajnością 76% (0,15 g).

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm]: 7,30 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,23-7,17 (m, 3H), 6,92 (dd, *J* = 7,6; 1,5 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,85-6,82 (m, 2H), 4,18 (s, 4H), 3,74 (s, 3H), 3,56 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,39 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 2,44 (m, 4H), 1,99 (s, 3H)

<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm]: 169,0; 157,3; 143,2; 143,0; 141,5; 141,1; 140,3; 133,3; 130,9; 130,5; 130,2; 130,1; 126,4; 124,7; 122,8; 121,6; 118,6; 116,9; 112,1; 64,4; 64,4; 55,8; 55,5; 53,1; 52,7; 46,4; 41,5; 21,4

**Przykład 10. 2-amino-1-(4-((3'-(benzo-1,4-dioksan-6-ylo)-2'-chloro-3-metoksy-[1,1'-bifenyl]-4-ylo)metylo)piperazyn-1-ylo)etan-1-on**

**Produkt pośredni 10.1. (2-okso-2-(piperazyn-1-ylo)etylo)karbaminian *tert*-butylu**

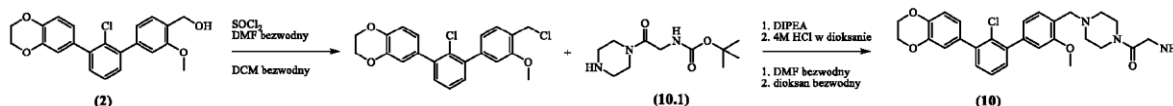


W kolbie okrągłodennej umieszczono N-Boc-glicynę (1,00 g, 5,71 mmol, 1,0 eq.), HATU (2,17 g, 5,71 mmol, 1,0 eq.) i bezwodny DMF (20 ml). Zawartość kolby mieszano przez 20 minut na mieszadle magnetycznym, po czym dodano piperazynę (1,48 g, 17,13 mmol, 3 eq.) i pozostawiono na mieszadle na 2 dni. Po upływie tego czasu odparowano azeotropowo (toluen) rozpuszczalnik. Produkt oczyszczono z użyciem chromatografii kolumnowej (SiO<sub>2</sub>, metanol) otrzymując produkt pośredni **10.1** z wydajnością 55% (0,76 g).

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm]: 5,61 (s, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,42 (s, 2H), 2,91 (s, 4H), 1,44 (s, 9H)

<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm]: 167,0; 155,9; 79,6; 45,6; 45,3; 45,0; 42,4; 42,2; 28,4

**Produkt końcowy 10. 2-amino-1-(4-((3'-(benzo-1,4-dioksan-6-ylo)-2'-chloro-3-metoksy-[1,1'-bifenyl]-4-ylo)metylo)piperazyn-1-ylo)etan-1-on**



W kolbie okrągłodennej umieszczono (3'-(benzo-1,4-dioksan-6-ylo)-2'-chloro-3-metoksy-[1,1'-bifenyl]-4-ylo)metanol (0,15 g, 0,39 mmol, 1,0 eq.) w atmosferze gazu obojętnego (Ar) i rozpuszczono w 5 ml bezwodnego dichlorometanu. Otrzymaną mieszaninę ochłodzono w łaźni lodowej, po czym wkroplono SOCl<sub>2</sub> (0,14 ml, 1,95 mmol, 5,0 eq.), nie doprowadzając rozpuszczalnika do wrzenia, następnie zaś dodano bezwodny DMF (0,04 ml) w jednej porcji. Zawartość kolby mieszano przez 2 godziny, po czym sprawdzono postęp reakcji z użyciem TLC (SiO<sub>2</sub>, heksan/octan etylu, 4/1). Po całkowitym zaniknięciu substratu do kolby dodano kroplami nasycony roztwór NaHCO<sub>3</sub>, do momentu zaprzestania wydzielania się gazu. Mieszaninę przeniesiono do rozdzielacza, dodano 5 ml nasyconego r-ru NaHCO<sub>3</sub> i warstwę wodną ekstrahowano trójrotnie DCM (po 10 ml). Warstwy organiczne połączono, osuszono nad bezwodnym MgSO<sub>4</sub> i rozpuszczalnik odparowano.

Otrzymany w poprzednim etapie olej umieszczono w kolbie okrągłodennej w atmosferze gazu obojętnego (Ar), dodano (2-okso-2-(piperazyn-1-ylo)etylo)karbaminian *tert*-butylu (0,19 g, 0,78 mmol, 2,0 eq.) oraz bezwodny DMF (5 ml). Do tak sporządzonej mieszaniny dodano DIPEA (0,14 ml, 0,78 mmol, 2,0 eq.) i ogrzewano w temperaturze 80°C przez noc. Po upływie tego czasu zawartość kolby przeniesiono do rozdzielacza nasyconym roztworem Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 ml) i warstwę wodną przemyto trójrotnie octanem etylu (po 10 ml). Fazy organiczne połączono, osuszono nad bezwodnym MgSO<sub>4</sub> i rozpuszczalnik odparowano. Otrzymaną pastę rozpuszczono w bezwodnym dioksanie (5 ml), dodano 4M HCl

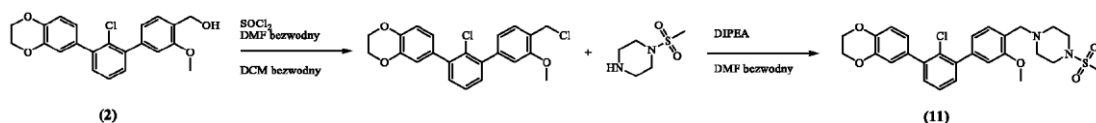
w dioksanie (1,00 ml, 4,00 mmol, 10,0 eq.) i pozostawiono na mieszadle na noc. Następnego dnia zawartość kolby przeniesiono do rozdzielacza z nasyconym roztworem  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (5 ml). Warstwę wodną ekstrahowano trójrotnie octanem etylu (po 10 ml), fazy organiczne połączono, osuszono nad bezwodnym  $\text{MgSO}_4$  i odparowano rozpuszczalnik. Produkt z odbezpieczoną grupą aminową oczyszczono z użyciem chromatografii kolumnowej ( $\text{SiO}_2$ , metanol/7M  $\text{NH}_3$  w metanolu, 20/1, v/v) otrzymując związek **10** jako bezbarwne ciało stałe z wydajnością 20% (0,04 g).

$^1\text{H}$ NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm]: 7,30 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,25-7,19 (m, 3H), 6,94-6,92 (m, 2H), 6,89 (m, 1H), 6,87-6,83 (m, 2H), 4,22 (s, 4H), 3,75 (s, 3H), 3,59 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,48 (sszeroki, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,05 (sszeroki, 2H), 2,45 (m, 4H)

$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm]: 170,2; 157,2; 143,2; 143,0; 141,5; 141,1; 140,3; 133,3; 130,9; 130,5; 130,2; 130,0; 126,3; 124,8; 122,8; 121,6; 118,6; 116,9; 112,1; 64,5; 64,4; 55,9; 55,6; 52,9; 52,8; 44,3; 42,7; 42,2

**Przykład 11. 1-((3'-(benzo-1,4-dioksan-6-ylo)-2'-chloro-3-metoksy-[1,1'-bifenyl]-4-ylo)methyl)-4-(metylosulfonylo)piperazyna**

W celu otrzymania związku 11 wykorzystano procedurę opisaną w przykładzie 9.



(3'-(benzo-1,4-dioksan-6-ylo)-2'-chloro-3-metoksy-[1,1'-bifenyl]-4-ylo)metanol (0,15 g, 0,39 mmol, 1,0 eq.),  $\text{SOCl}_2$  (0,14 ml, 1,95 mmol, 5,0 eq.), bezwodny DMF (0,04 ml),

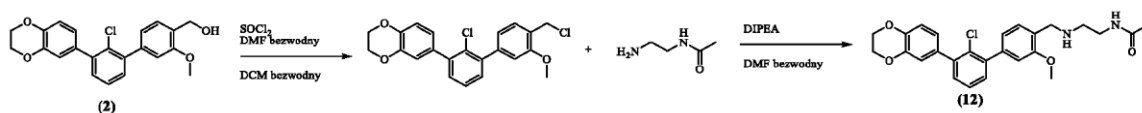
1-(metylosulfonylo)piperazynę (0,13 g, 0,78 mmol, 2,0 eq.), DIPEA (0,14 ml, 0,78 mmol, 2,0 eq.)  
Produkt **11** otrzymano z wydajnością 89% (0,18 g).

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm]: 7,39 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,36-7,31 (m, 3H), 7,03 (dd,  $J = 7,6$ ; 1,5 Hz, 1H), 7,02 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 7,00 (d,  $J = 1,4$  Hz, 1H), 6,97-6,94 (m, 2H), 4,32 (s, 4H), 3,86 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 3,30 (m, 4H), 2,80 (s, 3H), 2,69 (t,  $J = 4,2$  Hz, 4H)

$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm]: 157,3; 143,2; 143,0; 141,4; 141,1; 140,4; 133,3; 130,9; 130,5; 130,1; 130,0; 126,4; 124,7; 122,8; 121,6; 118,6; 116,9; 112,2; 64,5; 64,4; 55,7; 55,6; 52,3; 46,0; 34,1

**Przykład 12. N-(2-(((3'-(benzo-1,4-dioksan-6-ylo)-2'-chloro-3-metoksy-[1,1'-bifenyl]-4-ylo)metylo)amino)etylo)acetamid**

W celu otrzymania związku 12 wykorzystano procedurę opisaną w przykładzie 9.



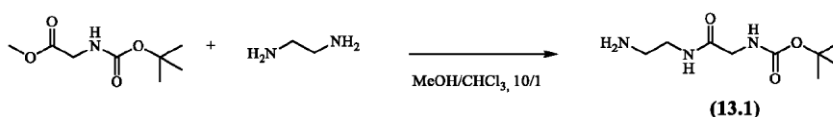
(3'-(benzo-1,4-dioksan-6-ylo)-2'-chloro-3-metoksy-[1,1'-bifenyl]-4-ylo)metanol (0,15 g, 0,39 mmol, 1,0 eq.),  $\text{SOCl}_2$  (0,14 ml, 1,95 mmol, 5,0 eq.), bezwodny DMF (0,04 ml), *N*-(2-aminoetylo)acetamid (0,19 ml, 1,95 mmol, 5,0 eq.), DIPEA (0,14 ml, 0,78 mmol, 2,0 eq.). Produkt **12** otrzymano z wydajnością 28% (0,05 g). Chromatografia kolumnowa:  $\text{SiO}_2$ , chloroform/7M  $\text{NH}_3$  w metanolu, 20/1, v/v.

$^1\text{H}$ NMR (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 7,33 (m, 4H), 7,00-6,98 (m, 3H), 6,95-6,91 (m, 2H), 6,33 (s, 1H), 4,29 (s, 4H), 3,86 (s, 3H), 3,81 (s, 2H), 3,36 (m, 2H), 2,78 (t,  $J = 5,8$  Hz, 2H), 2,00 (sszeroki, 1H), 1,98 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 170,3; 157,1; 143,2; 143,0; 141,4; 141,1; 140,5; 133,3; 130,9; 130,5; 130,1; 129,5; 127,2; 126,4; 122,8; 121,6; 118,6; 116,9; 112,0; 64,5; 64,4; 55,4; 48,7; 47,9; 39,1; 23,3

**Przykład 13. 2-amino-N-(2-(((3'-(benzo-1,4-dioksan-6-ylo)-2'-chloro-3-metoksy-[1,1'-bifenyl]-4-ylo)metylo)amino)etylo)acetamid**

Produkt pośredni **13.1. (2-((2-aminoetylo)amino)-2-oksoetylo)karbaminian tert-butylu**



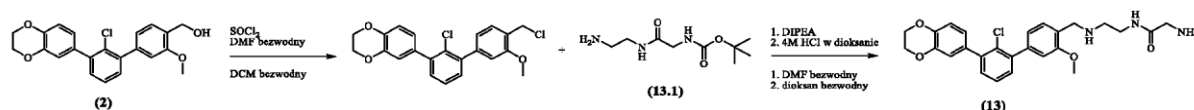
W dwuszyjnej kolbie okrągłodennej, w atmosferze gazu obojętnego (Ar) umieszczono (2-((2-aminoetylo)amino)-2-oksoetylo)karbaminian tert-butylu (1,00 g, 5,28 mmol, 1 eq.) i rozpuszczono w mieszaninie metanol/woda (33 ml, 10/1, v/v). Zawartość kolby ochłodzono w łaźni lodowej, po czym wkroplono metanолоwый roztwór etylenodiaminy (1,77 ml, 26,43 mmol, 5,0 eq. w 15 ml MeOH). Zawartość kolby pozostawiono na mieszadle na 3 dni, po czym rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt oczyszczono z użyciem chromatografii kolumnowej (SiO<sub>2</sub>, metanol/7M NH<sub>3</sub> w metanolu, 20/1) otrzymując produkt **13.1** z wydajnością 48% (0,55 g).

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 6,79 (s szeroki, 1H), 5,42 (s szeroki, 1H), 3,78 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,77 (m, 2H), 2,82 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H)

<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 167,0; 156,2; 80,3; 44,4; 41,8; 41,2; 28,3

**Produkt końcowy 13. 2-amino-N-(2-((3'-(benzo-1,4-dioksan-6-ylo)-2'-chloro-3-metoksy-[1,1'-bifenyl]-4-ylo)metylo)amino)etylo)acetamid**

W celu otrzymania związku 13 wykorzystano procedurę opisaną w przykładzie 10.



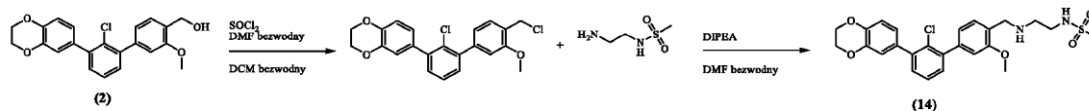
(3'-(benzo-1,4-dioksan-6-ylo)-2'-chloro-3-metoksy-[1,1'-bifenyl]-4-ylo)metanol (0,15 g, 0,39 mmol, 1,0 eq.), SOCl<sub>2</sub> (0,14 ml, 1,95 mmol, 5,0 eq.), bezwodny DMF (0,04 ml), (2-((2-aminoetylo)amino)-2-oksoetylo)karbaminian *tert*-butylu (0,17 g, 0,78 mmol, 2,0 eq.), DIPEA (0,14 ml, 0,78 mmol, 2,0 eq.), 4M HCl w dioksanie (1,00 ml, 4,0 mmol, 10,0 eq.). Związek **13** otrzymano z wydajnością 43,3% (0,08 g).

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm]: 7,47 (s, 1H), 7,22 (m, 4H), 6,91-6,85 (m, 5H), 4,22 (s, 4H), 3,77 (s, 5H), 3,38-3,38 (m, 4H), 2,74 (s, 2H)

<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm]: 172,8; 157,1; 143,2; 143,0; 141,4; 141,1; 140,4; 133,3; 130,9; 130,5; 130,1; 129,5; 126,4; 122,8; 121,6; 118,6; 116,8; 112,0; 64,5; 64,4; 55,4; 48,5; 48,0; 44,9; 38,6

**P r z y k ł a d 14. N-(2-((3'-(benzo-1,4-dioksan-6-ylo)-2'-chloro-3-metoksy-[1,1'-bifenyl]-4-ylo)metylo)amino)etylo)metanosulfonamid**

W celu otrzymania związku 14 wykorzystano procedurę opisaną w przykładzie 9.



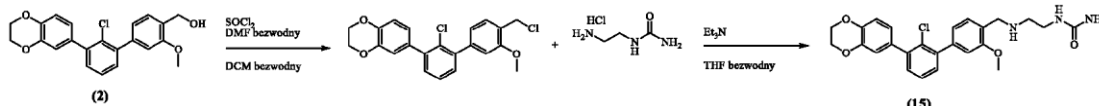
(3'-(benzo-1,4-dioksan-6-ylo)-2'-chloro-3-metoksy-[1,1'-bifenyl]-4-ylo)metanol (0,15 g, 0,39 mmol, 1,0 eq.), SOCl<sub>2</sub> (0,14 ml, 1,95 mmol, 5,0 eq.), bezwodny DMF (0,04 ml), *N*-(2-aminoetylo)metanosulfamid (0,27 ml, 1,95 mmol, 5,0 eq.), DIPEA (0,14 ml, 0,78 mmol, 2,0 eq.). Produkt **14** otrzymano z wydajnością 89% (0,18 g). Chromatografia kolumnowa: SiO<sub>2</sub>, chloroform/7M NH<sub>3</sub> w metanolu, 20/1, v/v.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm]: 7,26-7,21(m, 3H), 7,19 (dd, J = 6,6; 2,3 Hz, 1H), 6,94-6,91 (m, 3H), 6,87-6,84 (m, 2H), 4,85 (s szeroki, 2H), 4,22 (s, 4H), 3,83 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,22 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,84 (t, J = 5,6 Hz, 2H)

<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm]: 157,2; 143,2; 143,0; 141,4; 141,1; 141,1; 133,2; 130,9; 130,7; 130,1; 126,4; 124,5; 122,8; 121,8; 118,6; 116,9; 112,2; 64,5; 64,4; 55,6; 48,1; 47,6; 41,7; 40,0

**P r z y k ł a d 15. 1-(2-((3'-(benzo-1,4-dioksan-6-ylo)-2'-chloro-3-metoksy-[1,1'-bifenyl]-4-ylo)metylo)amino)etylo)mocznik**

W celu otrzymania związku 15 wykorzystano procedurę opisaną w przykładzie 8.



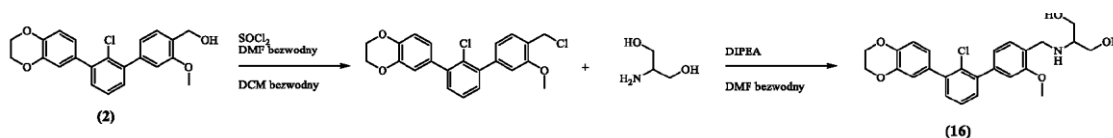
(3'-(benzo-1,4-dioksan-6-ylo)-2'-chloro-3-metoksy-[1,1'-bifenyl]-4-ylo)metanol (0,15 g, 0,39 mmol, 1,0 eq.), SOCl<sub>2</sub> (0,14 ml, 1,95 mmol, 5,0 eq.), bezwodny DMF (0,04 ml), chlorowodorek 1-(2-aminoetylo)mocznika (0,11 ml, 1,95 mmol, 5,0 eq.), Et<sub>3</sub>N (0,11 ml, 0,78 mmol, 2,0 eq.). Produkt **15** otrzymano z wydajnością 55% (0,10 g). Chromatografia kolumnowa: SiO<sub>2</sub>, chloroform/7M NH<sub>3</sub> w metanolu, 20/1, v/v.

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm]: 7,33-7,27 (m, 3H), 7,24 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 6,99-6,96 (m, 3H), 6,94-6,91 (m, 2H), 5,70 (s szeroki, 1H), 4,93 (s szeroki, 2H), 4,29 (s, 4H), 3,84 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 3,27 (m, 2H), 2,77 (t,  $J = 5,5$  Hz, 2H), 2,19 (s szeroki, 1H)

$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm]: 159,7; 157,1; 143,2; 143,0; 141,4; 141,1; 140,6; 133,3; 130,9; 130,5; 130,1; 129,5; 126,9; 126,4; 122,8; 121,6; 118,6; 116,9; 112,0; 64,5; 64,4; 55,4; 48,9; 48,8; 40,3

**Przykład 16. 2-(((3'-(benzo-1,4-dioksan-6-yl)-2'-chloro-3-metoksy-[1,1'-bifenyl]-4-yl)-metylo)amino)propano-1,3-diol**

W celu otrzymania związku 16 wykorzystano procedurę opisaną w przykładzie 9.



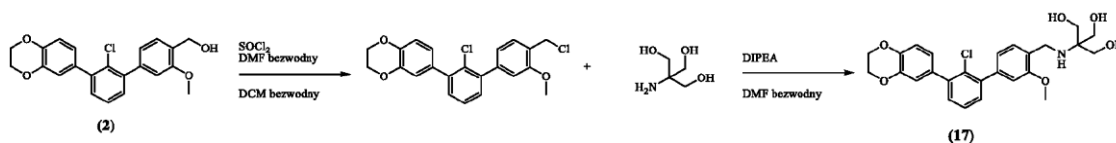
(3'-(benzo-1,4-dioksan-6-yl)-2'-chloro-3-metoksy-[1,1'-bifenyl]-4-yl)metanol (0,15 g, 0,39 mmol, 1,0 eq.),  $\text{SOCl}_2$  (0,14 ml, 1,95 mmol, 5,0 eq.), bezwodny DMF (0,04 ml), serynol (0,07 ml, 1,95 mmol, 5,0 eq.), DIPEA (0,09 ml, 0,78 mmol, 2,0 eq.). Produkt **16** otrzymano z wydajnością 68% (0,12 g). Chromatografia kolumnowa:  $\text{SiO}_2$ , chloroform/7M  $\text{NH}_3$  w metanolu, 20/1, v/v.

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm]: 7,26 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,23-7,21 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 6,93-6,90 (m, 3H), 6,86-6,83 (m, 2H), 4,84 (s szeroki, 2H), 4,22 (s, 4H), 3,98 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 3,61 (m, 2H), 2,86 (m, 1H), 1,84 (s, 1H)

$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm]: 157,2; 143,2; 143,0; 141,8; 141,1; 141,1; 133,2; 130,9; 130,7; 130,3; 130,1; 126,4; 123,3; 122,8; 122,0; 118,6; 116,9; 112,2; 77,1; 64,5; 64,4; 60,7; 59,6; 55,6; 46,1; 24,0

**Przykład 17. 2-(((3'-(benzo-1,4-dioksan-6-yl)-2'-chloro-3-metoksy-[1,1'-bifenyl]-4-yl)-metylo)amino)-2-(hydroksymetylo)propano-1,3-diol**

W celu otrzymania związku 17 wykorzystano procedurę opisaną w przykładzie 9.



(3'-(benzo-1,4-dioksan-6-yl)-2'-chloro-3-metoksy-[1,1'-bifenyl]-4-yl)metanol (0,15 g, 0,39 mmol, 1,0 eq.),  $\text{SOCl}_2$  (0,14 ml, 1,95 mmol, 5,0 eq.), bezwodny DMF (0,04 ml), tris(hydroksymetylo)aminometan (0,09 ml, 1,95 mmol, 2,0 eq.), DIPEA (0,09 ml, 0,78 mmol, 2,0 eq.). Produkt **17** otrzymano z wydajnością 78% (0,15 g). Chromatografia kolumnowa:  $\text{SiO}_2$ , chloroform/7M  $\text{NH}_3$  w metanolu, 20/1, v/v.

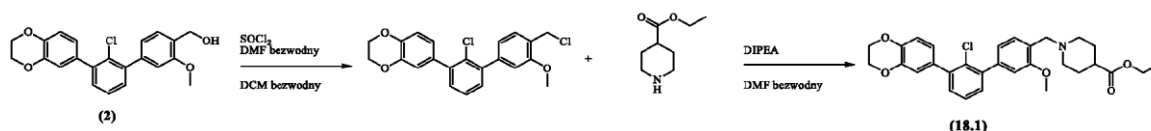
$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm]: 7,23 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,21-7,17 (m, 3H), 6,90 (m, 3H), 6,85-6,82 (m, 2H), 4,20 (s, 4H), 3,78 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 3,52 (s, 6H), 3,13 (s szeroki, 3H)

$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm]: 156,9; 143,2; 143,0; 141,3; 141,1; 140,9; 133,3; 130,9; 130,6; 130,1; 129,8; 127,1; 126,4; 122,8; 122,0; 118,6; 116,9; 112,2; 64,5; 64,4; 62,9; 60,4; 55,6; 40,9

**Przykład 18. 2-(((2'-chloro-3'-(benzo-1,4-dioksan-6-yl)-3-metoksy-[1,1'-bifenyl]-4-yl)-metylo)amino)-2-(hydroksymetylo)propano-1,3-diol**

**Produkt pośredni 18.1 1-((3'-(benzo-1,4-dioksan-6-yl)-2'-chloro-3-metoksy-[1,1'-bifenyl]-4-yl)-metylo)piperidyno-4-karboksylan etylu**

W celu otrzymania związku 18.1 wykorzystano procedurę opisaną w przykładzie 9.

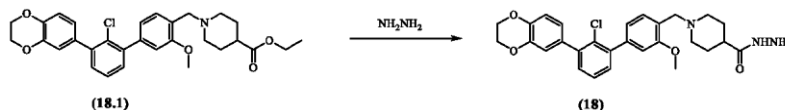


(2'-chloro-3'-(benzo-1,4-dioksan-6-yl)-3-metoksy-[1,1'-bifenyl]-4-yl)metanol (0,28 g, 0,74 mmol, 1,0 eq.),  $\text{SOCl}_2$  (0,27 ml, 3,71 mmol, 5,0 eq.), bezwodny DMF (0,06 ml), piperidyno-4-karboksylan etylu (0,34 ml, 2,22 mmol, 3,0 eq.), DIPEA (0,25 ml, 1,48 mmol, 2,0 eq.). Produkt pośredni **18.1** otrzymano z wydajnością 7% (0,26 g). Chromatografia kolumnowa:  $\text{SiO}_2$ , heksan/octan, 2/1, v/v.

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm]: 7,43 (d,  $J = 7,1$  Hz, 1H), 7,34-7,28 (m, 3H), 7,01-6,99 (m, 2H), 6,97-6,91 (m, 3H), 4,31 (s, 4H), 4,13 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,00-2,93 (m, 2H), 2,34-2,26 (m, 1H), 2,18-2,10 (m, 2H), 1,94-1,77 (m, 4H), 1,25 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H)

$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm]: 175,5; 157,3; 143,3; 143,1; 141,7; 141,2; 133,5; 131,1; 130,5; 130,3; 129,9; 126,4; 122,9; 121,7; 118,7; 117,0; 112,2; 64,6; 64,5; 60,4; 56,3; 55,7; 53,3; 41,4; 28,5; 14,4

**Produkt końcowy 18. 1-((3'-(benzo-1,4-dioksan-6-ylo)-2'-chloro-3-metoksy-[1,1'-bifenyl]-4-ylo)metylo)piperydino-4-karbohydrazyd**



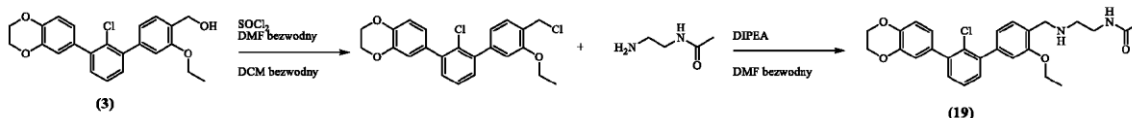
W kolbie okrągłodennej umieszczono 1-((3'-(benzo-1,4-dioksan-6-ylo)-2'-chloro-3-metoksy-[1,1'-bifenyl]-4-ylo)metylo)piperydino-4-karboksylan etylu (0,24 g, 0,5 mmol, 1,0 eq.), monohydrat hydrazyny (0,94 ml, 20,0 mmol, 40,0 eq.) i metanol (10 ml). Zawartość kolby ogrzewano przez 3 dni w temperaturze wrzenia mieszadłem magnetycznym pod chłodnicą zwrotną. Po upływie tego czasu odparowano rozpuszczalnik. Produkt oczyszczono z użyciem chromatografii kolumnowej ( $\text{SiO}_2$ , metanol) otrzymując produkt pośredni **18** z wydajnością 28% (0,06 g).

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 8,94 (s, 2H), 7,43 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,39-7,36 (m, 2H), 7,34 (dd,  $J = 7,4$ ; 1,9 Hz, 1H), 7,02 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 6,99 (dd,  $J = 7,7$ ; 1,6 Hz, 1H), 6,94-6,92 (m, 2H), 6,89 (dd,  $J = 8,3$ ; 2,0 Hz, 1H), 4,28 (s, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,47 (s, 2H), 2,90-2,85 (m, 2H), 2,08-2,02 (m, 1H), 1,98-1,93 (m, 2H), 1,67-1,58 (m, 4H)

$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 174,0; 156,8; 143,1; 142,9; 141,1; 140,5; 139,1; 132,5; 130,4; 130,3; 129,9; 129,1; 127,0; 125,6; 122,4; 121,2; 118,0; 116,7; 112,0; 64,1; 64,1; 55,6; 55,5; 53,0; 28,6; 20,5

**Przykład 19. N-(2-(((3'-(benzo-1,4-dioksan-6-ylo)-2'-chloro-3-etoksy-[1,1'-bifenyl]-4-ylo)metylo)amino)etylo)acetamid**

W celu otrzymania związku 19 wykorzystano procedurę opisaną w przykładzie 9.



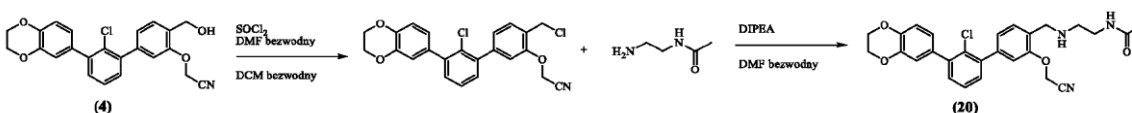
(3'-(benzo-1,4-dioksan-6-ylo)-2'-chloro-3-etoksy-[1,1'-bifenyl]-4-ylo)metanol (0,16 g, 0,27 mmol, 1,0 eq.),  $\text{SOCl}_2$  (0,98 ml, 1,35 mmol, 5,0 eq.), bezwodny DMF (0,03 ml), *N*-(2-amino)acetamid (0,05 ml, 0,54 mmol, 2,0 eq.), DIPEA (0,09 ml, 0,35 mmol, 2,0 eq.). Produkt **19** otrzymano z wydajnością 49% (0,09 g). Chromatografia kolumnowa:  $\text{SiO}_2$ , chloroform/7M  $\text{NH}_3$  w metanolu, 20/1, v/v.

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm]: 7,25-7,10 (m, 4H), 6,92 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1H), 6,91-6,89 (m, 2H), 6,87-6,84 (m, 2H), 6,14 (szeroki, 1H), 4,22 (s, 4H), 4,02 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,29 (m, 2H), 2,70 (t,  $J = 5,9$  Hz, 2H), 1,90 (s, 3H), 1,84 (szeroki, 1H), 1,35 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm]: 170,2; 156,4; 143,2; 143,0; 141,4; 141,1; 140,4; 133,3; 131,0; 130,5; 130,1; 129,5; 127,3; 126,4; 122,8; 121,5; 118,6; 116,9; 112,9; 64,5; 64,4; 63,6; 548,8; 47,8; 39,1; 23,4; 15,0

**Przykład 20. N-(2-(((3'-(benzo-1,4-dioksan-6-ylo)-2'-chloro-3-cyjanometoksy-[1,1'-bifenyl]-4-ylo)metylo)amino)etylo)acetamid**

W celu otrzymania związku 20 wykorzystano procedurę opisaną w przykładzie 9.



2-((3'-(benzo-1,4-dioksan-6-ylo)-2'-chloro)-4-(hydroksymetylo)-[1,1'-bifenyl]-3-ylo)oksy)acetonitryl (0,22 g, 0,54 mmol, 1,0 eq.),  $\text{SOCl}_2$  (0,12 ml, 1,62 mmol, 3,0 eq.), bezwodny DMF (0,04 ml), *N*-(2-amino)acetamid (0,21 ml, 2,24 mmol, 4,0 eq.), DIPEA (0,21 ml, 2,24 mmol, 4,0 eq.). Produkt **20**

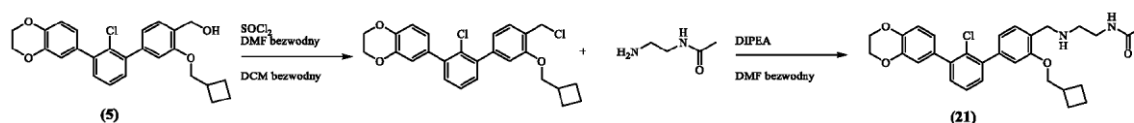
otrzymano z wydajnością 9.8% (0,03 g). Chromatografia kolumnowa: SiO<sub>2</sub>, chloroform/7M NH<sub>3</sub> w metanolu, 20/1, v/v.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm]: 7,37 (d, 7,7 Hz, 1H), 7,35-7,31 (m, 2H), 7,28 (dd, *J* = 6,7; 2,7 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J* = 7,6; 1,5 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 6,99-6,98 (m, 1H), 6,95-6,91 (m, 2H), 6,09 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,30 (s, 4H), 3,85 (s, 2H), 3,38 (q, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,81 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 1,99 (s, 3H)

<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm]: 170,3; 154,1; 143,3; 143,0; 141,2; 140,8; 140,5; 133,1; 130,9; 130,1; 128,5; 126,5; 124,3; 122,8; 118,5; 116,9; 115,1; 113,6; 64,5; 64,4; 53,9; 48,1; 48,0; 39,1; 23,4

**Przykład 21. *N*-(2-(((3'-(benzo-1,4-dioksan-6-ylo)-2'-chloro-3-(cyklobutylometoksy)-[1,1'-bifenyli]-4-ylo)metylo)amino)etylo)acetamid.**

W celu otrzymania związku 21 wykorzystano procedurę opisaną w przykładzie 7.



(3'-(benzo-1,4-dioksan-6-ylo)-2'-chloro-3-(cyklobutylometoksy)-[1,1'-bifenyli]-4-ylo)metanol (0,36 g, 0,83 mmol, 1,0 eq.), SOCl<sub>2</sub> (0,30 ml, 4,16 mmol, 5,0 eq.), bezwodny DMF (0,05 ml), *N*-(2-aminoetylo)acetamid (0,23 ml, 2,49 mmol, 3,0 eq.), DIPEA (0,29 ml, 1,66 mmol, 2,0 eq.). Produkt **21** otrzymano z wydajnością 30% (0,13 g). Chromatografia kolumnowa: SiO<sub>2</sub>, chloroform/7M NH<sub>3</sub> w metanolu, 20/1, v/v.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ [ppm]: 7,82 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,43 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,38-7,36 (m, 2H), 7,35 (dd, *J* = 7,5; 1,8 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 7,6; 1,6 Hz, 1H), 6,95-6,93 (m, 2H), 6,90 (dd, *J* = 8,3; 2,1 Hz, 1H), 4,29 (s, 4H), 3,99 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,15 (q, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,78-2,71 (m, 1H), 2,58 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,11-2,03 (m, 2H), 1,94-1,85 (m, 4H), 1,79 (s, 3H)

<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ [ppm]: 169,1; 156,1; 143,1; 142,8; 141,1; 140,4; 139,0; 132,5; 130,4; 130,3; 129,9; 128,5; 128,5; 126,9; 122,4; 121,0; 118,0; 116,7; 112,7; 79,2; 71,3; 64,1; 64,1; 48,5; 47,3; 34,1; 24,2; 22,6; 18,1

### Aktywność biologiczna

#### Pomiary widm NMR

Widma NMR dla poniższych związków otrzymano na spektrometrze Bruker Avance 600 MHz w temperaturze 300 K. Po dodaniu do białka wszystkie przetestowane związki dimeryzowały ludzkie PD-L1 (0,18 mM) powodując zanik pików w alifatycznej części jednowymiarowego spektrum w porównaniu do spektrum samego białka. Przykład spektrów ludzkiego PD-L1 referencyjnego i zdimersowanego po dodaniu związków widoczny jest w Fig. 1, na której przedstawiono porównanie widm <sup>1</sup>H NMR dla referencyjnego ludzkiego białka PD-L1 (niebieski), po dodaniu 1:5 związku: 12 (czerwony), 17 (żółty), 6 (zielony), 20 (fioletowy).

#### Wyznaczanie powinowactwa związków metodą HTRF

Aktywność biologiczna związków wyrażoną w formie IC<sub>50</sub> – (połowa maksymalnego stężenia hamującego) została wyznaczona metodą fluorescencji czasowo-rozdzielczej (eng, Homogenous Time Resolved Fluorescence – HTRF). Wyznaczenie zostało przeprowadzone z wykorzystaniem kitu od firmy Cisbio w formacie 20 μL wykorzystując protokół od producenta. Związki w zakresie stężeń pozwalających na wyznaczenie aktywności biologicznej z krzywej przegięcia zostały dodane do kompleksu białek hPD-1 (50 nM) i hPD-L1 (5 nM) wraz z przeciwciałami oraz pozostawione na 2 godziną inkubację w temperaturze pokojowej przed pomiarem transferu Forster rezonansowej energii (TR-FRET) na aparacie Tecan Spark 20 M. Wyniki zostały znormalizowane na kontrole pozytywną (kompleks bez inhibitora) oraz negatywną (brak hPD-1), uśrednione z trzech niezależnych pomiarów i dopasowane krzywą Hill'a. Wyniki przedstawione w Tabeli 1 w przedziałach IC<sub>50</sub> >100 nM (+), między 100 nM a 10 nM (++) oraz poniżej 100 nM (+++)

Nazwa	Aktywność biologiczna	Nazwa	Aktywność biologiczna
1	+	12	+++
2	+	13	+++
6	+	14	+++
7	++	15	+++
9	++	16	++
11	++	17	+++

### Wyniki i dyskusja

Modulacja odpowiedzi immunologicznej poprzez inhibicję receptorów punktów kontrolnych przeciwciałami jest skuteczną metodą walki z nowotworami znaną jako immuno-onkologia. Zastosowanie małowcząsteczkowych inhibitorów zamiast znanych białkowych stanowi korzystną zmianę w terapiach nowotworowych ze względu na częste i liczne niepożądane działania immunologiczne spowodowane stosowaniem przeciwciał.

W świetle wyników opisanych powyżej badań związku według wynalazku stanowią nową atrakcyjną grupę aktywnych inhibitorów wiążących się bezpośrednio do PD-L1, co zostało potwierdzone zaprezentowanymi badaniami NMR, w których związek dimeryzuje białko oraz wynikami wykonanych testów HTRF. Zaobserwowana zależność struktury od aktywności pozwala na dodatkową optymalizację wyłonionych struktur.

#### SKRÓTY:

**EtOAc**, octan etylu;

**AcOH**, kwas octowy;

**CHCl<sub>3</sub>**, chloroform;

**DMSO**, dimetylosulfotlenek

**DCM**, dichlorometan;

**DMF**, dimetyloformamid;

**HTRF**, fluorescencji czasowo-rozdzielczej (ang, Homogenous Time Resolved Fluorescence)

**DIPEA**, diizopropylloetyloamina;

**MeOH**, metanol;

**ACN**, acetonitryl;

**MgSO<sub>4</sub>**, siarczan(VI) magnezu;

**NMR**, Spektroskopia Magnetycznego Rezonansu Jądrowego;

**PD-1**, ang, Programmed Death 1;

**PD-L1**, z ang, Programmed Death Ligand;

**THF**, tetrahydrofuran;

**EtO<sub>2</sub>**, eter dietylowy

**TLC**, chromatografia cienkowarstwowa;

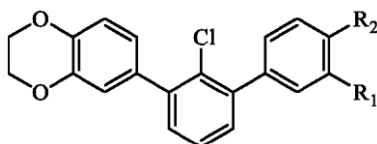
**TMS**, tetrametylosilan;

## LITERATURA

1. Hellmann, M, D, et al, Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer, *N, Engl, J, Med*, 381, 2020–2031 (2019),
2. Hellmann, M, D, et al, Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden, *N, Engl, J, Med*, (2018) doi:10.1056/NEJMoa1801946,
3. Wolchok, J, D, et al, Nivolumab plus Ipilimumab in advanced melanoma, *N, Engl, J, Med*, (2013) doi:10.1056/NEJMoa1302369,
4. Pardoll, D, M, The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy, *Nat, Rev, Cancer* 12, 252–264 (2012),
5. Tumei, P, C, et al, PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance, *Nature* 515, 568–71 (2014),
6. Musielak, B, et al, CA-170 – A Potent Small-Molecule PD-L1 Inhibitor or Not? *Molecules* 24, 2804 (2019),
7. Adams, J, L, Smothers, J, Srinivasan, R, & Hoos, A, Big opportunities for small molecules in immuno-oncology, *Nat, Rev, Drug Discov*, 14, 603–622 (2015),
8. Guzik, K, et al, Development of the Inhibitors That Target the PD-1/PD-L1 Interaction—A Brief Look at Progress on Small Molecules, Peptides and Macrocycles, *Molecules* 24, 2071 (2019).

## Zastrzeżenia patentowe

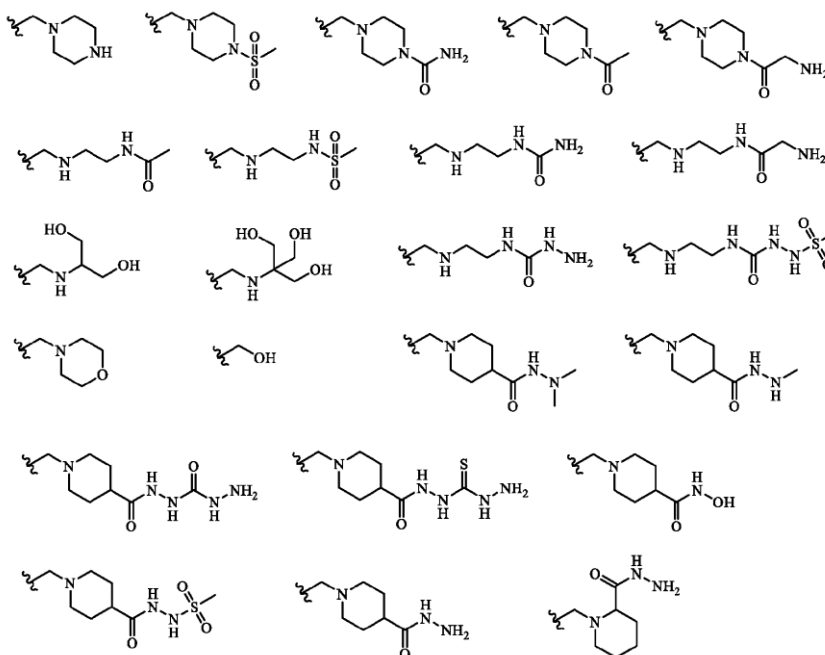
1. Związek o wzorze ogólnym (I):



(I)

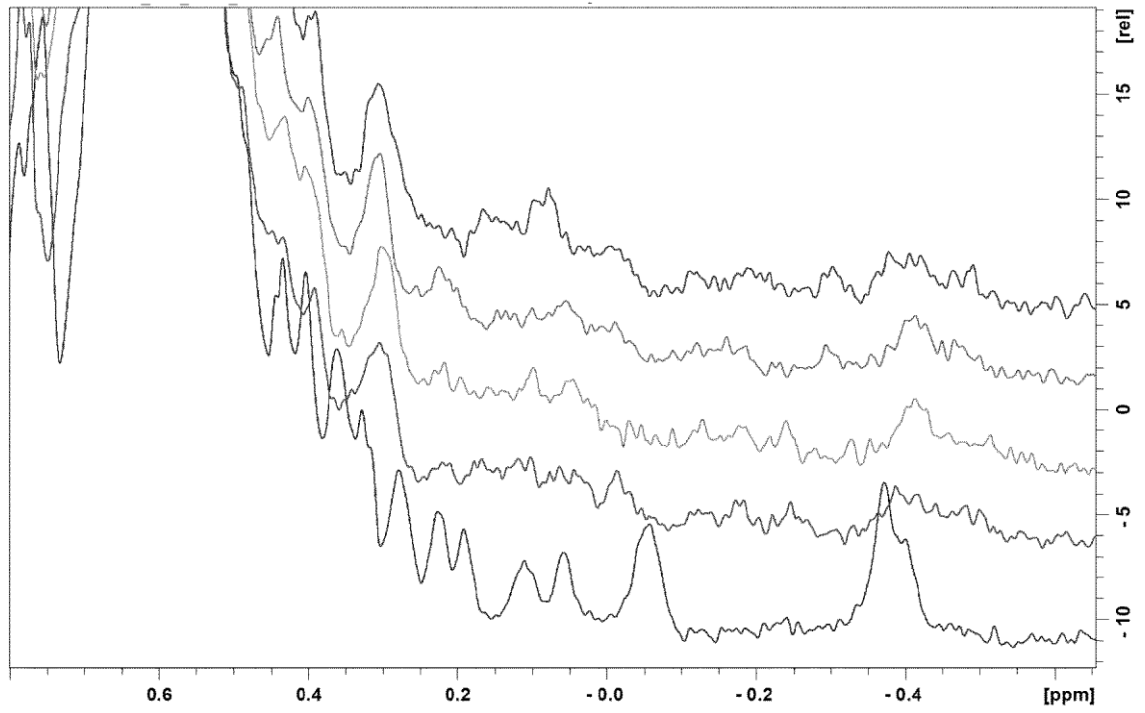
gdzie R<sub>1</sub> oznacza -H, - OCH<sub>2</sub>CN, grupę alkoksylową w skład której wchodzi od 1 do 6 atomów węgla, korzystnie zawierającą fragmenty alkanowe i metylocykloalkanowe, grupę N,N-dialkilo, grupę diarylo lub alkiloarylokarbaminian,

R<sub>2</sub> oznacza podstawnik wybrany spośród następujących struktur:



lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól.

2. Związek według zastrz. 1, **znamienny tym**, że został wybrany z grupy obejmującej:
  - (3'-(benzo-1,4-dioksan-6-ylo)-2'-chloro-[1,1'-bifenyl]-4-ylo)metanol,
  - (3'-(benzo-1,4-dioksan-6-ylo)-2'-chloro-3-metoksy-[1,1'-bifenyl]-4-ylo)metanol,
  - (2'-chloro-3'-(benzo-1,4-dioksan-6-ylo)-3-metoksy-[1,1'-bifenyl]-4-ylo)metanol,
  - (3'-(benzo-1,4-dioksan-6-ylo)-2'-chloro-3-etoksy-[1,1'-bifenyl]-4-ylo)metanol,
  - 2-((3'-(benzo-1,4-dioksan-6-ylo)-2'-chloro)-4-(hydroksymetylo)-[1,1'-bifenyl]-3-ylo)oksy)acetonitryl,
  - (3'-(benzo-1,4-dioksan-6-ylo)-2'-chloro-3-(cyclobutylo)metoksy-[1,1'-bifenyl]-4-ylo)metanol,
  - 3'-(benzo-1,4-dioksan-6-ylo)-2'-chloro-4-(hydroksymetylo)-[1,1'-bifenyl]-3-ylo)dimetylokarbaminian,
  - 1-((3'-(benzo-1,4-dioksan-6-ylo)-2'-chloro-3-metoksy-[1,1'-bifenyl]-4-ylo)metylo)piperazyna,
  - 1-karboksyamid 4-((3'-(benzo-1,4-dioksan-6-ylo)-2'-chloro-3-metoksy-[1,1'-bifenyl]-4-ylo)metylo)piperazyny,
  - 1-(4-((3'-(benzo-1,4-dioksan-6-ylo)-2'-chloro-3-metoksy-[1,1'-bifenyl]-4-ylo)metylo)piperazyn-1-ylo)etan-1-on,
  - 2-amino-1-(4-((3'-(benzo-1,4-dioksan-6-ylo)-2'-chloro-3-metoksy-[1,1'-bifenyl]-4-ylo)metylo)piperazyn-1-ylo)etan-1-on,
  - 1-((3'-(benzo-1,4-dioksan-6-ylo)-2'-chloro-3-metoksy-[1,1'-bifenyl]-4-ylo)metyl)-4-(metylosulfonylo)piperazyna,
  - N*-2-(((3'-(benzo-1,4-dioksan-6-ylo)-2'-chloro-3-metoksy-[1,1'-bifenyl]-4-ylo)metylo)amino)etylo)acetamid,
  - 2-amino-*N*-(2-((3'-(benzo-1,4-dioksan-6-ylo)-2'-chloro-3-metoksy-[1,1'-bifenyl]-4-ylo)metylo)amino)etylo)acetamid,
  - N*-(2-(((3'-(benzo-1,4-dioksan-6-ylo)-2'-chloro-3-metoksy-[1,1'-bifenyl]-4-ylo)metylo)amino)etylo)metanosulfonamid,
  - 1-(2-(((3'-(benzo-1,4-dioksan-6-ylo)-2'-chloro-3-metoksy-[1,1'-bifenyl]-4-ylo)metylo)amino)etylo)mocznik,
  - 2-(((3'-(benzo-1,4-dioksan-6-ylo)-2'-chloro-3-metoksy-[1,1'-bifenyl]-4-ylo)metylo)amino)propano-1,3-diol,
  - 2-(((3'-(benzo-1,4-dioksan-6-ylo)-2'-chloro-3-metoksy-[1,1'-bifenyl]-4-ylo)metylo)amino)-2-(hydroksymetylo)propano-1,3-diol,
  - 2-(((2'-chloro-3'-(benzo-1,4-dioksan-6-ylo)-3-metoksy-[1,1'-bifenyl]-4-ylo)metylo)amino)-2-(hydroksymetylo)propano-1,3-diol,
  - N*-(2-(((3'-(benzo-1,4-dioksan-6-ylo)-2'-chloro-3-etoksy-[1,1'-bifenyl]-4-ylo)metylo)amino)etylo)acetamid,
  - N*-(2-(((3'-(benzo-1,4-dioksan-6-ylo)-2'-chloro-3-cyjanometoksy-[1,1'-bifenyl]-4-ylo)metylo)amino)etylo)acetamid oraz
  - N*-(2-(((3'-(benzo-1,4-dioksan-6-ylo)-2'-chloro-3-(cyklobutylo)metoksy)-[1,1'-bifenyl]-4-ylo)metylo)amino)etylo)acetamid.
3. Związek określony w zastrz. 1–2 do stosowania jako inhibitor szlaku białek PD-1/PD-L1, zwłaszcza w komórkach ssaka, korzystnie komórkach nowotworowych.
4. Związek określony w zastrz. 1–2 do stosowania w farmacji, zwłaszcza w leczeniu lub profilaktyce chorób nowotworowych.
5. Kompozycja farmaceutyczna zawierająca efektywną terapeutycznie dawkę związku określonego w zastrz. 1–2.

**Rysunek****Fig. 1**