

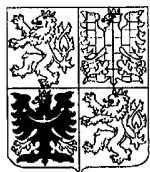
PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2000 -3690

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **08.04.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **08.04.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/081093**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.03.2001**
(Věstník č. 3/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/US99/07722**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/51569**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 C 255/33

A 61 K 31/275

A 61 P 3/14

(71) Přihlašovatel:

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION,
Philadelphia, PA, US;
NPS PHARMACEUTICALS, INC., Salt Lake City, UT,
US;

(72) Původce:

Bhatnagar Pradip Kumar, Exton, PA, US;
Burgess Joelle Lorraine, Phoenixville, PA, US;
Callahan James Francis, Philadelphia, PA, US;
Calvo Raul Rolando, Royersford, PA, US;
Del Mar Eric G., Salt Lake City, UT, US;
Lago Maria Amparo, Audubon, PA, US;
Nguyen Thomas The, Collegeville, PA, US;

(74) Zástupce:

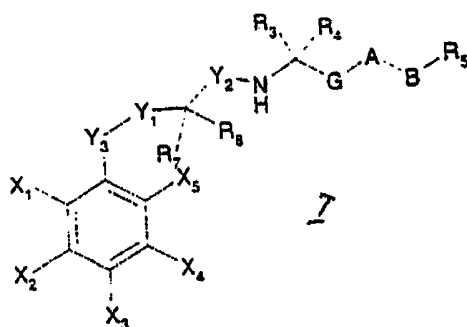
Zelený Pavel JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Kalcilytické sloučeniny

(57) Anotace:

Kalcilytické sloučeniny obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají význam uvedený v popisu, farmaceutické přípravky obsahující uvedené sloučeniny a jejich použití jako antagonistů receptoru vápníku.



Kalcilytické sloučeniny

Oblast techniky

Předložený vynález se týká nových kalcilytických sloučenin, farmaceutických přípravků obsahujících tyto sloučeniny a jejich použití jako antagonistů receptoru vápníku.

Dosavadní stav techniky

U savců je extracelulární Ca^{2+} pod tuhou homeostatickou kontrolou a reguluje různé procesy, jako je srážení krve, vzrušivost nervů a svalů a řádná tvorba kostí. Extracelulární Ca^{2+} inhibuje sekreci parathyroidálního hormonu ("PTH") z buněk příštítné žlázy, inhibuje resorpci kosti osteoklasty a stimuluje sekreci kalcitoninu z C buněk. Proteiny receptoru vápníku umožňují jistým specializovaným buňkám odpovídat na změny v extracelulární koncentraci Ca^{2+} .

PTH je základním endokrinním faktorem regulujícím homeostázu Ca^{2+} v krvi a extracelulárních tekutinách. PTH zvyšuje působením na buňky kostí a ledvin hladinu Ca^{2+} v krvi. Tento vzestup extracelulárního Ca^{2+} působí jako signál negativní zpětné vazby, který snižuje sekreci PTH. Reciproční vztah mezi extracelulárním Ca^{2+} a sekrecí PTH tvoří důležitý mechanismus udržující tělní homeostázu Ca^{2+} .

Extracelulární Ca^{2+} působí přímo na buňky příštítné žlázy, aby reguloval sekreci PTH. Byla potvrzena existence proteinu na povrchu buněk příštítné žlázy, který

detekuje změny extracelulárního Ca^{2+} . Viz Brown a kol., Nature, 366, 574 (1993). V buňkách příštítné žlázy působí tento protein, receptor vápníku, jako receptor extracelulárního Ca^{2+} , detekuje změny v koncentraci iontů extracelulárního Ca^{2+} a zahajuje funkční buněčnou odpověď, sekreci PTH.

Extracelulární Ca^{2+} ovlivňuje různé buněčné funkce, v přehledu uvedené v Nemeth a kol., Cell Calcium, 11, 319 (1990). Například hraje extracelulární Ca^{2+} roli v parafolikulárních buňkách (C buňky) a buňkách příštítné žlázy. Viz Nemeth a kol., Cell Calcium, 11, 323 (1990). Role extracelulárního Ca^{2+} na kostní osteoklasty byla rovněž studována. Viz Zaidi, Bioscience Reports, 10, 493 (1990).

O různých sloučeninách je známo, že napodobují účinek extracelulárního Ca^{2+} na receptor vápníku. Kalcilytika jsou sloučeniny schopné inhibovat aktivitu receptoru vápníku, čímž způsobují snížení jedné nebo více aktivit receptoru vápníku navozených extracelulárním Ca^{2+} . Kalcilytika jsou užitečná jako vodící molekuly při objevování, vývoji, designu, modifikaci a/nebo konstrukci užitečných modulátorů vápníku, které jsou aktivní na Ca^{2+} receptorech. Taková kalcilytika jsou užitečná při léčbě různých chorobných stavů, charakterizovaných abnormálními hladinami jedné nebo více komponent, např. polypeptidů, jako jsou hormony, enzymy nebo růstové faktory, jejichž exprese a/nebo jejichž sekrece je regulována nebo ovlivňována aktivitou na jednom nebo více Ca^{2+} receptorech. Cílové nemoci nebo poruchy pro kalcilytické sloučeniny zahrnují choroby zahrnující abnormální homeostázu kostí a minerálů.

Abnormální homeostáza vápníku je chrakterizována jednou nebo více z následujících aktivit: abnormální vzestup nebo pokles sérového vápníku, abnormální vzestup nebo pokles vylučování vápníku močí, abnormální vzestup nebo pokles hladin vápníku v kostech (např. jak je stanoveno měřením hustoty kostního minerálu), abnormální absorpce vápníku z potravy, abnormální vzestup nebo pokles tvorby a/nebo uvolňování posla, který ovlivňuje hladiny vápníku, jako je PTH a kalcitonin, a abnormální změna odpovědi vyvolané posly, kteří ovlivňují hladiny sérového vápníku.

Antagonisté receptoru vápníku tedy poskytují jedinečný přístup k farmakoterapii nemocí spojených s abnormální homeostázou kosti nebo minerálů, jako je hypoparathyroidismus, osteosarkom, periodontální nemoc, hojení zlomenin, osteoartritida, revmatoidní artritida, Pagetova choroba, humorální hyperkalcémie doprovázená zhoubným bujením a hojení zlomenin a osteoporóza.

Podstata vynálezu

Předložený vynález zahrnuje nové antagonisty receptoru vápníku představované obecným vzorcem (I) uvedeným zde dále a jejich použití jako antagonistů receptoru vápníku při léčbě různých nemocí spojených s abnormální homeostázou kosti nebo minerálů, zahrnujících hypoparathyroidismus, osteosarkom, periodontální nemoc, hojení zlomenin, osteoartritidu, revmatoidní artritidu, Pagetovu chorobu, humorální hyperkalcémii doprovázenou zhoubným bujením a hojení zlomenin a osteoporózu, výčet tím však není omezen.

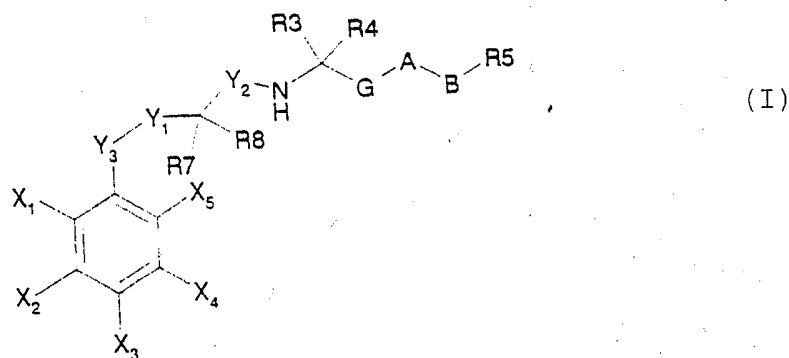
05.12.00

Předložený vynález dále poskytuje způsob antagonizování receptorů vápníku u živočicha, včetně lidí, který zahrnuje podávání živočichovi, který to potřebuje, účinného množství sloučeniny obecného vzorce (I), uvedeného dále.

Předložený vynález dále poskytuje způsob zvyšování hladin sérového parathyroidálního hormonu u živočicha, včetně lidí, který zahrnuje podávání živočichovi, který to potřebuje, účinného množství sloučeniny obecného vzorce (I), uvedeného dále.

Detailní popis vynálezu

Sloučeniny podle předloženého vynálezu jsou zvoleny z obecného vzorce (I), uvedeného zde dále:



ve kterém

Y_1 je kovalentní vazba, alkylen nebo alkenylen obsahující až 4 atomy uhlíku, nesubstituovaný nebo substituovaný C_{1-4} alkylem, nebo atom kyslíku,

06.12.00

- Y₂ je methylen, nesubstituovaný nebo substituovaný C₁₋₄alkylem nebo halogenalkylem,
- Y₃ je kovalentní vazba nebo atom kyslíku, síry, skupina NR^{IV} nebo C₁₋₄alkylen-O, C₁₋₄alkylen-S a C₁₋₄alkylen-NR^{IV},
- R₃ a R₄ jsou nezávisle methyl nebo ethyl nebo dohromady tvoří cyklopropyl,
- R₅ je aryl nebo kondenzovaný aryl, kondenzovaný dihydro- nebo tetrahydroaryl, nesubstituovaný nebo substituovaný jakýmkoli substituentem zvoleným ze skupiny sestávající z OH, atomu halogenu, C₁₋₄alkylu, C₁₋₄alkoxyskupiny, C₃₋₆cykloalkylu, OSO₂R^{IV}, CN, NO₂, OCF₃, CF₃, CH₂CF₃, (CH₂)_nCO₂R^{IV} a O-(CH₂)_nCO₂R^{IV}, kde n je celé číslo od 0 do 3 a R^{IV} je zvolen ze skupiny sestávající z atomu vodíku, C₁₋₄alkylu nebo C₃₋₆cykloalkylu, nebo
- R₅ je heteroaryl nebo kondenzovaný heteroaryl, kde heterokruh obsahuje atom dusíku, kyslíku nebo síry, a který je aromatický, dihydro- nebo tetrahydro-, nesubstituovaný nebo substituovaný jakýmkoli substituentem zvoleným ze skupiny sestávající z OH, OCH₃, CH(CH₃)₂, atomu halogenu, C₁₋₄alkylu, C₁₋₄alkoxyskupiny, C₃₋₆cykloalkylu, OSO₂R^{IV}, CN, NO₂, OCF₃, CF₃, CH₂CF₃, (CH₂)_nCO₂H, (CH₂)_nCO₂R^{IV} a O-(CH₂)_nCO₂R^{IV},

05.12.00

G je kovalentní vazba, CHR_6 nebo C-R_6 , kde R_6 je atom vodíku, OH nebo atom kyslíku (vytváří ketoskupinu),

R_7 je atom vodíku, OH, nebo $\text{O-C}_{1-4}\text{alkyl}$,

R_8 je atom vodíku nebo $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, nebo R_7 a R_8 dohromady tvoří keton,

A a B jsou nezávisle zvoleny ze skupiny sestávající z vazby, CH_2 , NH, atomu kyslíku, atomu síry a C=O , za předpokladu, že buď A nebo B je zvoleno z CH_2 a NH, nebo A a B dohromady tvoří vazbu, nebo část A-B je představována CH=CH nebo $\text{C}\equiv\text{C}$,

X_1 a X_5 jsou nezávisle zvoleny ze skupiny sestávající z atomu vodíku, halogenu, CN, NO_2 , $\text{C}_{1-4}\text{alkylu}$, cykloalkylu, $\text{CH}_2\text{-arylu}$ a $\text{CH}_2\text{-heteroarylu}$ za předpokladu, že buď X_1 nebo X_5 je atom vodíku,

X_2 , X_3 a X_4 jsou zvoleny ze skupiny sestávající z atomu vodíku, halogenu, $\text{O-C}_{1-4}\text{alkylu}$, O-arylu , O-heteroarylu , $\text{CH}_2\text{-arylu}$, $\text{CH}_2\text{-heteroarylu}$, alkylu, C(O)arylu , C(O)heteroarylu , CH(OH)arylu , CH(OH)heteroarylu a J-K,

J je kovalentní vazba, alkylen, O-alkylen nebo alkenylen obsahující až 5 atomů uhlíku, nesubstituovaných nebo substituovaných substituentem zvoleným ze skupiny sestávající z $\text{C}_{1-4}\text{alkylu}$, OH, atomu kyslíku (tvoří keton), arylu, heteroarylu a NR'R'' , kde R' a R'' jsou nezávisle zvoleny ze

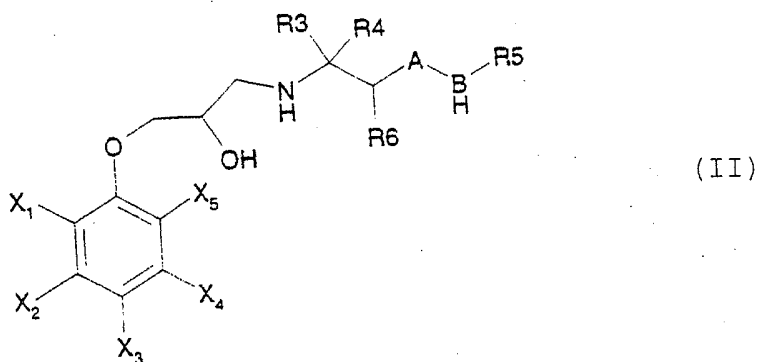
06.12.00

skupiny sestávající z atomu vodíku, alkylu, arylu, heteroarylu, C(O)alkylu, C(O)arylu a C(O)heteroarylu,

K je zvolen ze skupiny sestávající z $\text{CO}_2\text{R}^{\text{IV}}$, OH a CN,

a jejich farmaceuticky přijatelných solí a komplexů.

Výhodně mají sloučeniny podle předloženého vynálezu strukturu podle obecného vzorce (II):



ve kterém

R_3 a R_4 jsou nezávisle methyl nebo ethyl, nebo dohromady tvoří cyklopropyl,

R_5 je aryl nebo kondenzovaný aryl, nebo kondenzovaný dihydro- nebo tetrahydroaryl, nesubstituovaný nebo substituovaný jakýmkoli substituentem zvoleným ze skupiny sestávající z OH, atomu halogenu, C_{1-4} alkylu, C_{1-4} alkoxyskupiny, C_3-6 cykloalkylu, $\text{OSO}_2\text{R}^{\text{IV}}$, CN, NO_2 , OCF_3 , CF_3 , CH_2CF_3 , kde R^{IV} je zvolen ze skupiny sestávající z atomu vodíku, C_{1-4} alkylu nebo C_3-6 cykloalkylu, nebo

05.12.00

- R₅ je heteroaryl nebo kondenzovaný heteroaryl, kde heterokruh obsahuje atom dusíku, kyslíku nebo síry, a který je aromatický, dihydro- nebo tetrahydro-, nesubstituovaný nebo substituovaný jakýmkoli substituentem zvoleným ze skupiny sestávající z OH, OCH₃, CH(CH₃)₂, atomu halogenu, C₁₋₄alkylu, C₁₋₄alkoxy skupiny, C₃₋₆cykloalkylu, CN, NO₂, OCF₃, CF₃ nebo CH₂CF₃,
- R₆ je atom vodíku, OH nebo atom kyslíku (tvořící keton), a
- A a B jsou nezávisle zvoleny ze skupiny sestávající z vazby, CH₂, NH, atomu kyslíku, atomu síry a C=O, za předpokladu, že buď A nebo B je zvoleno z CH₂ a NH, nebo A a B dohromady tvoří vazbu, nebo část A-B je představována CH=CH nebo C≡C,
- X₁ a X₅ jsou nezávisle zvoleny ze skupiny sestávající z atomu vodíku, halogenu, CN, NO₂, C₁₋₄alkylu, cykloalkylu, CH₂-arylu a CH₂-heteroarylu za předpokladu, že buď X₁ nebo X₅ je atom vodíku,
- X₂, X₃ a X₄ jsou zvoleny ze skupiny sestávající z atomu vodíku, halogenu, O-C₁₋₄alkylu, O-arylu, O-heteroarylu, CH₂-arylu, CH₂-heteroarylu, alkylu, C(O)arylu, C(O)heteroarylu, CH(OH)arylu, CH(OH)heteroarylu a J-K,
- J je kovalentní vazba, alkylen, O-alkylen nebo alkenylen obsahující až 5 atomů uhlíku, nesubsti-

tuovaných nebo substituovaných substituentem
zvoleným ze skupiny sestávající z C_{1-4} alkylu, OH,
atomu kyslíku (keton), arylu, heteroarylu

a $NR'R''$, kde R' a R'' jsou nezávisle zvoleny ze
skupiny sestávající z atomu vodíku, alkylu, arylu,
heteroarylu, $C(O)$ alkylu, $C(O)$ arylu a $C(O)$ hetero-
arylu,

K je zvolen ze skupiny sestávající z CO_2H , CO_2R^{IV} , OH
a CN.

Ještě výhodněji

R₅ je aryl nebo kondenzovaný aryl, nebo kondenzovaný
dihydro- nebo tetrahydroaryl, nesubstituovaný
nebo substituovaný jakýmkoli substituentem zvoleným
ze skupiny sestávající z OCH_3 , CH_2CH_3 , atomu
halogenu, C_{3-6} heterocykloalkylu, CN, NO_2 , OCF_3 ,
 CF_3 , CH_2CF_3 , nebo

R₅ je heteroaryl nebo kondenzovaný heteroaryl, kde
heterocyklický kruh obsahuje atom dusíku, kyslíku
nebo síry, a který je aromatický, dihydro- nebo
tetrahydro-, nesubstituovaný nebo substituovaný
jakýmkoli substituentem zvoleným ze skupiny
sestavající z OCH_3 , atomu halogenu, C_{1-4} alkylu,
CN, NO_2 , OCF_3 , CF_3 nebo CH_2CF_3 ,

R₆ je atom vodíku a

A a B jsou nezávisle zvoleny ze skupiny sestávající z
vazby, CH_2 , NH, atomu kyslíku, atomu síry

05.12.00

a C=O, za předpokladu, že buď A nebo B je zvoleno z CH₂ a NH, nebo A a B dohromady tvoří vazbu,

X₁ a X₅ jsou zvoleny ze skupiny sestávající z atomu chloru, fluoru, skupiny CN a NO₂, za předpokladu, že buď X₁ nebo X₅ je atom vodíku,

X₂, X₃ a X₄ jsou zvoleny ze skupiny sestávající z atomu vodíku, fluoru, chloru, skupiny CN, O-arylu, O-heteroarylu, CH₂-arylu, CH₂-heteroarylu, C(O)arylu, C(O)heteroarylu, CH(OH)arylu, CH(OH)heteroarylu a J-K,

J je kovalentní vazba, alkylen, alkenylen nebo O-alkylen obsahující až 5 atomů uhlíku, nesubstituovaných nebo substituovaných C₁₋₄alkylem, arylem, heteroarylem nebo skupinou NR'R'', kde R' a R'' jsou nezávisle zvoleny ze skupiny sestávající z atomu vodíku, alkylu, arylu, heteroarylu, C(O)alkylu, C(O)arylu a C(O)heteroarylu,

K je CO₂R^{IV}.

Nejvýhodněji

R₅ je fenyl, naftyl, heteroaryl nebo kondenzovaný heteroaryl, ve kterém heterokruh obsahuje atom dusíku, kyslíku nebo síry, a který je aromatický, dihydro- nebo tetrahydro-, nesubstituovaný nebo substituovaný jakýmkoli substituentem zvoleným ze skupiny sestávající z atomu halogenu, OCH₃, CF₃ nebo C₁₋₄alkylu,

R₆ je atom vodíku a

A a B jsou nezávisle zvoleny ze skupiny sestávající z vazby, CH₂ a atomu kyslíku, nebo A a B dohromady tvoří vazbu,

X₁ a X₅ jsou nezávisle atom chloru, skupina CN nebo NO₂, za předpokladu, že buď X₁ nebo X₅ je atom vodíku,

X₂, X₃ a X₄ jsou atom vodíku, skupina CN, atom chloru nebo J-K,

J je kovalentní vazba, alkylen nebo alkenylen obsahující až 5 atomů uhlíku, nesubstituovaných nebo substituovaných arylem, heteroarylem nebo skupinou NR'R'', kde R' a R'' jsou zvoleny ze skupiny sestávající z atomu vodíku, alkylu, arylu, heteroarylu, C(O)alkylu, C(O)arylu a C(O)heteroarylu,

K je CO₂R^{IV}.

Výhodné heteroaryly užitečné podle předloženého vynálezu zahrnují nesubstituované a substituované chinoliny, isochinoliny, benzofurany, dihydrobenzofurany, benzo-thiofeny, dihydrobenzothiofeny a pyridiny.

Jak je zde používáno, "cykloalkyl" odkazuje na případně substituovaný 3- až 7-členný karbocyklický kruh, ve kterém jsou jakékoli substituenty zvoleny ze skupiny

05.12.00

sestavající z atomu fluoru, chloru, bromu, jodu, skupiny $N(R^{IV})_2$, SR^{IV} a skupiny OR^{IV} , pokud není vyznačeno jinak.

Jak je zde používáno, "heterocykloalkyl" odkazuje na případně substituované 4-, 5-, 6- nebo 7-členné heterocyklické kruhy obsahující 1 nebo 2 heteroatomy zvolené z atomu dusíku, kyslíku a síry.

Jak je zde používáno, "aryl" odkazuje na případně substituovanou aromatickou skupinu s alespoň jedním kruhem, který má konjugovaný π -elektronový systém, obsahující až 2 konjugované nebo kondensované kruhové systémy. Aryl zahrnuje karbocyklickou arylovou skupinu a biarylovou skupinu, které obě mohou být případně substituovány. Výhodný aryl zahrnuje fenyl a naftyl. Výhodnější aryl zahrnuje fenyl. Výhodné substituenty jsou zvoleny ze skupiny sestávající z halogenu, C_{1-4} alkylu, OCF_3 , CF_3 , OMe , CN , OSO_2R a NO_2 , kde R představuje C_{1-4} alkyl nebo C_{3-6} cykloalkyl.

Jak je zde používáno, "acyl" odkazuje na C_{1-4} alkylkarbonyl.

Jak je zde používáno, "alkenyl" odkazuje na případně substituovanou uhlovodíkovou skupinu, která má alespoň jednu dvojnou vazbu spojující dva atomy uhlíku, a která obsahuje až 5 atomů uhlíku spolu spojených. Alkenylový uhlovodíkový řetězec může být přímý, rozvětvený nebo cyklický. Jakékoli substituenty jsou zvoleny ze skupiny sestávající z atomu halogenu, C_{1-4} alkylu, OCF_3 , CF_3 , OMe , CN , OSO_2R a NO_2 , kde R představuje C_{1-4} alkyl nebo C_{3-6} cykloalkyl.

Jak je zde používáno, "alkinyl" odkazuje na případně substituovanou uhlovodíkovou skupinu, která obsahuje přinejmenším jednu trojnou vazbu mezi dvěma atomy uhlíku, a která obsahuje 5 atomů uhlíku spolu spojených. Alkinylová uhlovodíková skupina může být s přímým řetězcem, rozvětvená nebo cyklická. Jakékoli substituenty jsou zvoleny ze skupiny sestávající z halogenu, C₁₋₄alkylu, OCF₃, CF₃, OMe, CN, OSO₂R a NO₂, kde R představuje C₁₋₄alkyl nebo C₃₋₆cykloalkyl.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou obsahovat jeden nebo více asymetrických atomů uhlíku a mohou existovat v racemických nebo opticky aktivních formách. U všech těchto sloučenin a diastereoisomerů se má zato, že spadají do rozsahu předloženého vynálezu.

Výhodné sloučeniny podle předloženého vynálezu zahrnují následující sloučeniny:

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-4-(2-ethoxykarbonylethyl) fenoxi)-propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-4-(2-karboxyethyl) fenoxi)-propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-5-(3-ethoxykarbonylpropyl) fenoxi)propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-5-(3-karboxypropyl) fenoxi)-propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

06.12.00

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-5-(2-ethoxykarbonylethyl) fenoxi)-propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-5-(2-karboxyethyl) fenoxi)-propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-4-(3-ethoxykarbonylpropyl) fenoxi)propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-4-(3-karboxypropyl) fenoxi)-propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-3-(3-ethoxykarbonylpropyl) fenoxi)propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-3-(3-karboxypropyl) fenoxi)-propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-3-(2-ethoxykarbonylethyl) fenoxi)-propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-3-(2-karboxyethyl) fenoxi)-propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-4-(ethoxykarbonylmethyl) fenoxi)-propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-4-(karboxymethyl) fenoxi)-propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-5-(ethoxykarbonylmethyl) fenoxi)-propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

06.12.00

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-5-(karboxymethyl) fenoxi) propyl]-
-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl) ethylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-4-(2-ethoxykarbonyl-trans-
-ethylen) fenoxi) propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl) ethylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-4-(2-karboxy-trans-ethylen)-
fenoxi) propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl) ethylamin;

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl) ethylamino]-3-(4-(2-
-fenyl-2-R,S-methoxykarbonyl ethyl)) fenoxi) propan-2-ol;

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl) ethylamino]-3-[(4-(2-
-fenyl-2-R,S-karboxyethyl)) fenoxi) propan-2-ol;

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl) ethylamino]-3-[(3-
-benzyl-4-methoxykarbonylmethyl) fenoxi) propan-2-ol;

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl) ethylamino]-3-[(3-benzyl-4-
-methoxykarbonylmethyl) fenoxi] propan-2-ol;

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl) ethylamino]-3-[(3-benzyl-4-
-karboxymethyl) fenoxi] propan-2-ol;

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl) ethylamino]-3-[(3-
-benzyl-4-karboxymethyl) fenoxi] propan-2-ol;

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl) ethylamino]-3-[(4-(3-
-hydroxy) propyl) fenoxi] propan-2-ol;

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl) ethylamino]-3-[(4-(3-
-hydroxy) ethyl) fenoxi] propan-2-ol;

06.12.00

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[(4-(2-
-kyan)ethyl)fenoxy]propan-2-ol;

(R)-methyl-2-[4-(3-[2-(4-methoxyfenyl)-1,1-dimethylethyl-
-amino]-2-hydroxypropoxy]benzoylbenzoat;

kyselina (R)-2-[4-[3-[2-(4-methoxyfenyl)-1,1-dimethyl-
ethylamino]-2-hydroxypropoxy]benzoylbenzoová;

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[(4-
-kyanmethyl)fenoxy]propan-2-ol;

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[(4-
-kyan)fenoxy]propan-2-ol;

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[(4-
-methoxykarbonylmethyl)fenoxy]propan-2-ol;

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenylethylamino)-3-[(2-
-nitro-4-kyan)fenoxy]propan-2-ol;

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[(2-
-nitro-4-(hydroxymethyl))fenoxy]propan-2-ol;

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[(2-
-nitro-4-methoxykarbonylmethyl)fenoxy]propan-2-ol;

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[(2-
-nitro-4-karboxymethyl)fenoxy]propan-2-ol;

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[(4-methoxy-
karbonyl)fenoxy]propan-2-ol;

05.12.00

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[(4-karboxy)-
fenoxy]propan-2-ol;

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[(2-
-kyan-4-ethoxykarbonylmethyl)fenoxy]propan-2-ol;

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[(2-
-kyan-4-karboxymethyl)fenoxy]propan-2-ol;

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[(4-me-
thoxykarbonylethyl)fenoxy]propan-2-ol;

N-[2R-hydroxy-3-[[2-nitro-4-[2S-ethoxykarbonyl-2-[methyl-
sulfonyl]amino]fenoxy]propyl]-1,1-dimethyl-2-[4-methoxy-
fenyl]ethylamin;

N-[2R-hydroxy-3-[[2-nitro-4-[2S-methoxykarbonyl-2-[ftal-
imido]fenoxy]propyl]-1,1-dimethyl-2-[naftyl]ethylamin;

N-[2R-hydroxy-3-[[2-nitro-4-[2S-karboxy-2-[[[2-karboxy]-
fenyl]karbonyl]amino]ethyl]fenoxy]propyl]-1,1-dimethyl-
-2-[naftyl]ethylamin;

N-[2R-hydroxy-3-[[2-nitro-4-[2S-methoxykarbonyl-2-[[[2kar-
boxy]fenyl]karbonyl]amino]ethyl]fenoxy]propyl]-1,1-dimethyl-
-2-[naftyl]ethylamin;

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[(3-(2-ami-
nofenoxy)-4-methoxykarbonyl)fenoxy]propan-2-ol;

(R)-1-(1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino)-3-[(3-(2-amino-
fenoxy)-4-karboxy)fenoxy]propan-2-ol

08.12.00

a jejich farmaceuticky přijatelné soli a komplexy.

Výhodnější sloučeniny podle předloženého vynálezu zahrnují:

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-4-(2-ethoxykarbonylethyl)-fenoxy)propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-4-(2-karboxyethyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-5-(3-ethoxykarbonylpropyl)-fenoxy)propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-5-(3-karboxypropyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-5-(2-ethoxykarbonylethyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-5-(2-karboxyethyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-4-(3-ethoxykarbonylpropyl)-fenoxy)propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-4-(3-karboxypropyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-N-(2-hydroxy-3-(2-kyan-3-(3-ethoxykarbonylpropyl)-fenoxy)propyl)-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

05.12.00

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-3-(3-karboxypropyl) fenoxi)-propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-3-(2-ethoxykarbonylethyl) fenoxi)-propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-3-(2-karboxyethyl) fenoxi)-propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-4-(ethoxykarbonylmethyl) fenoxi)-propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-4-(karboxymethyl) fenoxi)-propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-5-(ethoxykarbonylmethyl) fenoxi)-propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-5-(karboxymethyl) fenoxi)-propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-4-(2-ethoxykarbonyl-trans-ethylen) fenoxi)propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-4-(2-karboxy-trans-ethylen) fenoxi)propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[(3-(2-aminofenoxi)-4-methoxykarbonyl) fenoxi]propan-2-ol;

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-(4-(2-fenyl-2-R,S-methoxykarbonylethyl) fenoxi]propan-2-ol;

08.12.00

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[(3-benzyl-4-methoxykarbonylmethyl)fenoxy]propan-2-ol;

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[(3-benzyl-4-methoxykarbonylmethyl)fenoxy]propan-2-ol;

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[(3-benzyl-4-karboxymethyl)fenoxy]propan-2-ol;

(R)-methyl-2-[4-[3-[2-(4-methoxyfenyl)-1,1-dimethylethylamino]-2-hydroxypropoxy]benzoylbenzoat;

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[(2-kyan-4-ethoxykarbonyl(methyl)fenoxy]propan-2-ol;

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[(2-nitro-4-methoxykarbonylmethyl)fenoxy]propan-2-ol;

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[(2-methoxykarbonyl)fenoxy]propan-2-ol;

N-[2R-hydroxy-3-[[2-nitro-4-[2S-ethoxykarbonyl-2-[methylsulfonyl]amino]fenoxy]propyl]-1,1-dimethyl-2-[4-methoxyfenyl]ethylamin;

N-[2R-hydroxy-3-[[2-nitro-4-(2S-methoxykarbonyl-2-[ftalimido]fenoxy]propyl]-1,1-dimethyl-2-[naftyl]ethylamin;

N-[2R-hydroxy-3-[[2-nitro-4-[2S-methoxykarbonyl-2-[[[2-karboxy]fenyl]karbonyl]amino]ethyl]fenoxy]propyl]-1,1-dimethyl-2-[naftyl]ethylamin a

jejich farmaceuticky přijatelné soli a komplexy.

Nejvýhodnější sloučeniny užitečné podle tohoto vynálezu zahrnují:

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-4-(2-ethoxykarbonylethyl) fenoxi)-propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-4-(2-karboxyethyl) fenoxi)-propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-5-(3-ethoxykarbonylpropyl)-fenoxi)propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-5-(3-karboxypropyl) fenoxi)-propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-5-(2-ethoxykarbonylethyl) fenoxi)-psopyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-5-(2-karboxyethyl) fenoxi)-propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-4-(3-ethoxykarbonylpropyl)-fenoxi)propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-4-(3-karboxypropyl) fenoxi)-propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-3-(3-ethoxykarbonylpropyl)-fenoxi)propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-3-(3-karboxypropyl) fenoxi)-propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

08.12.00

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-3-(2-ethoxykarbonylethyl) fenoxý) -
propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-3-(2-karboxyethyl) fenoxý) -
propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-4-(ethoxykarbonylmethyl) fenoxý) -
propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-4-(karboxymethyl) fenoxý) propyl]-
1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-5-(ethoxykarbonylmethyl) fenoxý) -
propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-5-(karboxymethyl) fenoxý) propyl]-
-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-4-(2-ethoxykarbonyl-trans-
-ethylen) fenoxý) propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-4-(2-karboxy-trans-ethylen) -
fenoxý) propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-((3-(2-ami-
nofenoxý)-4-methoxykarbonyl) fenoxý)propan-2-ol a

jejich farmaceuticky přijatelné soli a komplexy.

Farmaceuticky přijatelné soli jsou v množstvích a
koncentracích, ve kterých jsou podávány, netoxickými solemi.

Farmaceuticky přijatelné soli zahrnují adiční soli s kyselinou, jako jsou soli obsahující sulfat, hydrochlorid, fumarat, maleat, fosfat, sulfamat, acetat, citrat, laktat, tartrat, methansulfonat, ethansulfonat, benzensulfonat, p-toluensulfonat, cyklohexylsulfamat a chinat. Výhodnou solí je hydrochlorid. Farmaceuticky přijatelné soli mohou být získány z kyselin jako jsou kyselina chlorovodíková, kyselina maleinová, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina sulfamová, kyselina octová, kyselina citrónová, kyselina mléčná, kyselina vinná, kyselina maľonová, kyselina methansulfonová, kyselina ethansulfonová, kyselina benzensulfonová, kyselina p-toluensulfonová, kyselina cyklohexylsulfamová, kyselina fumarová a kyselina chinová.

Farmaceuticky přijatelné soli také zahrnují adiční soli s bází, jako jsou soli zahrnující benzathin, chlorprokain, cholin, diethanolamin, ethylendiamin, meglumin, prokain, hliník, vápník, lithium, hořčík, draslík, sodík, amoniak, alkylamin a zinek, když jsou přítomny kyselá funkční skupiny, jako odvozené od kyseliny karboxylové nebo fenolu.

Předložený vynález poskytuje sloučeniny obecného vzorce (I) uvedeného výše, které mohou být připraveny použitím standardních postupů. Všeobecná strategie přípravy výhodných sloučenin zde popsána se může provádět tak, jak je popsáno v této části. Příklady, které následují, ilustrují syntézu specifických sloučenin. Použitím protokolů zde popsaných jako model může osoba s běžnou zkušeností v oboru snadno připravit jiné sloučeniny podle předloženého vynálezu.

Veškerá reagentia a rozpouštědla se získají od komerčních dodavatelů. Výchozí materiály (např. aminy a epoxidy) se syntetizují za použití obvyklých způsobů a postupů.

Schéma 1

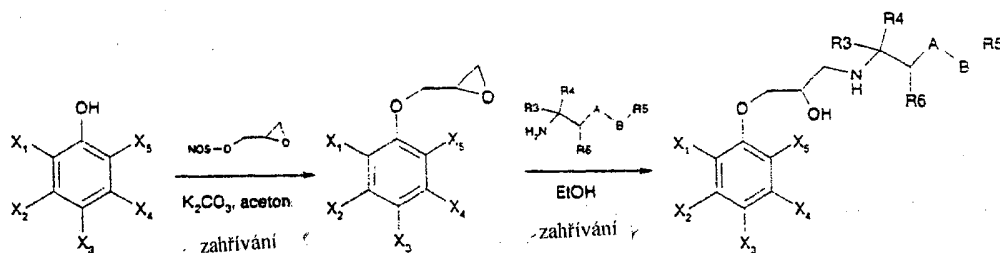


Schéma 2

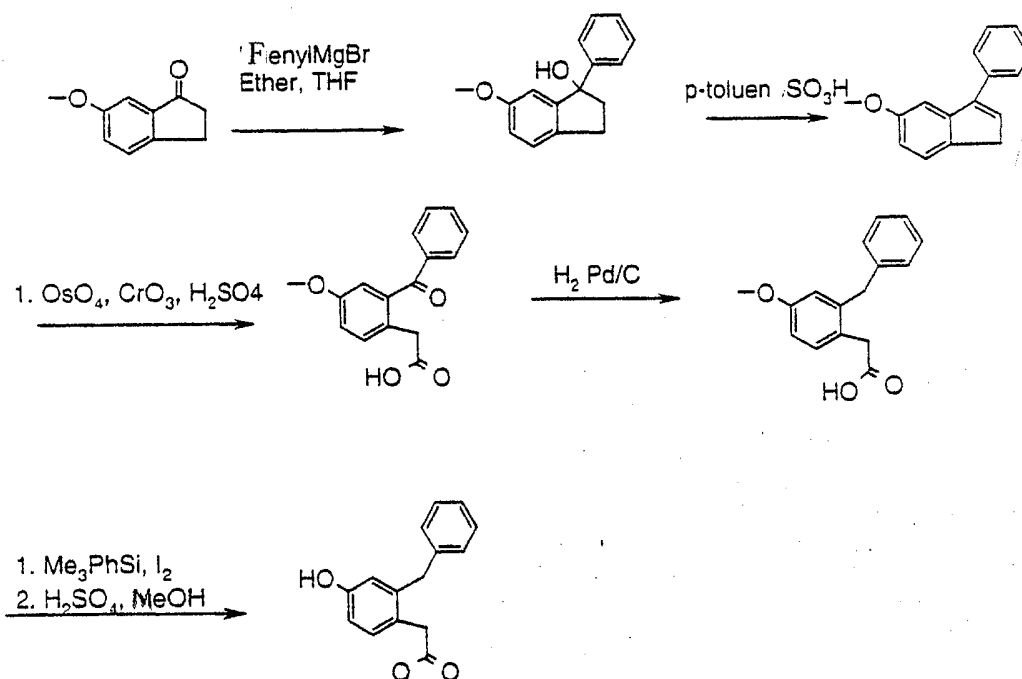


Schéma 3

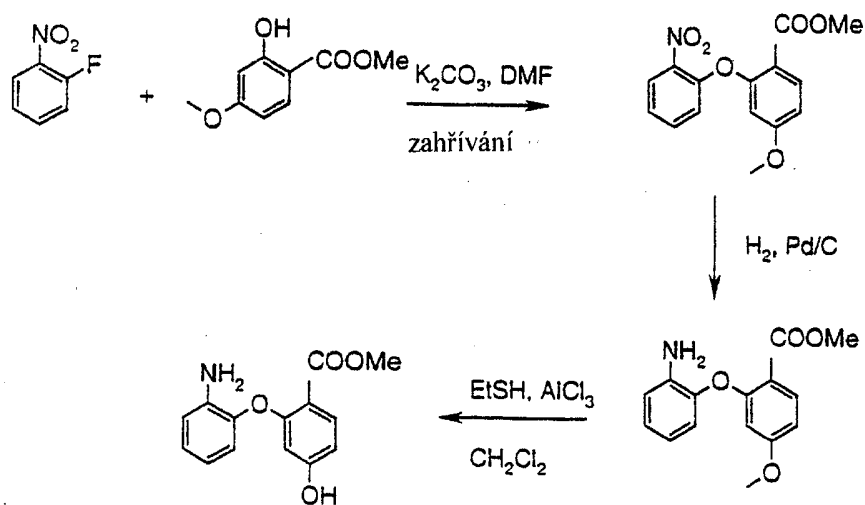


Schéma 4

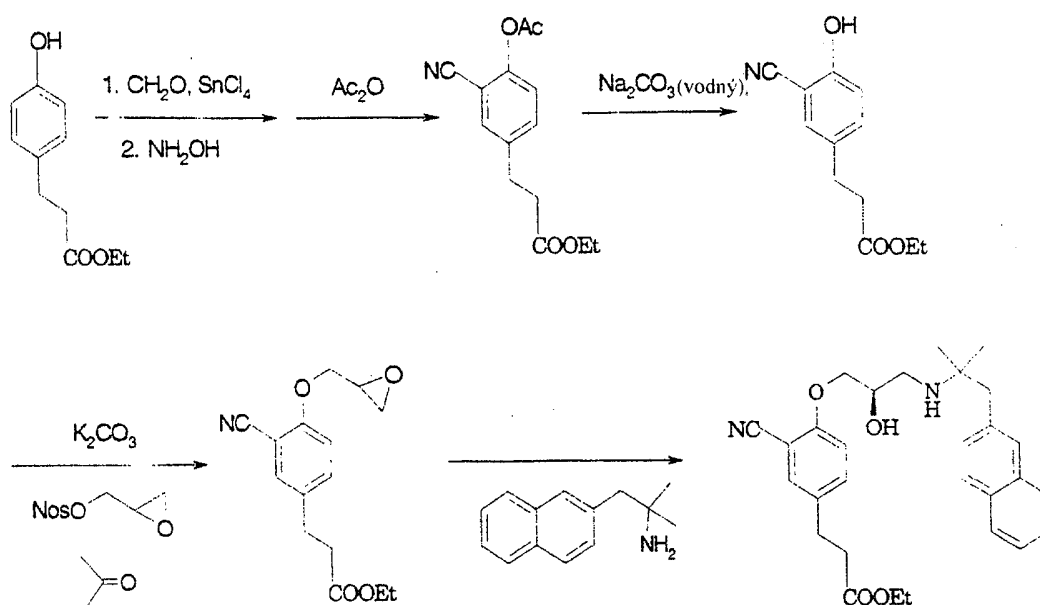


Schéma 5

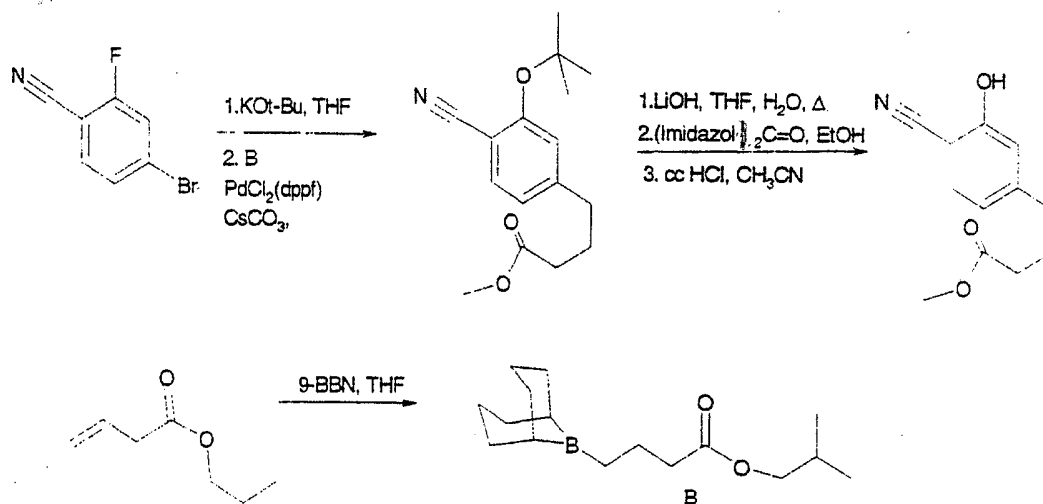


Schéma 6

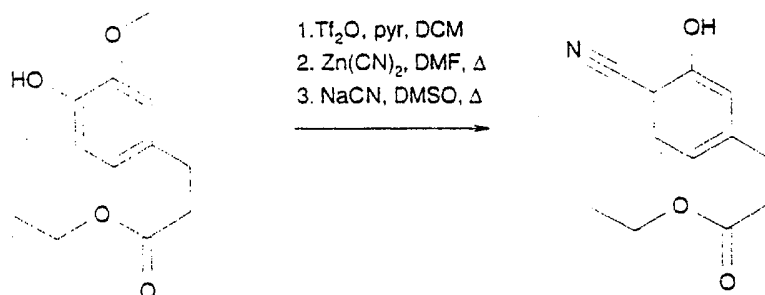


Schéma 7

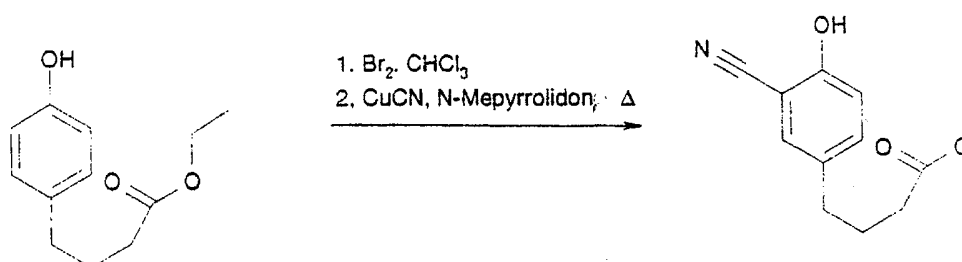


Schéma 8

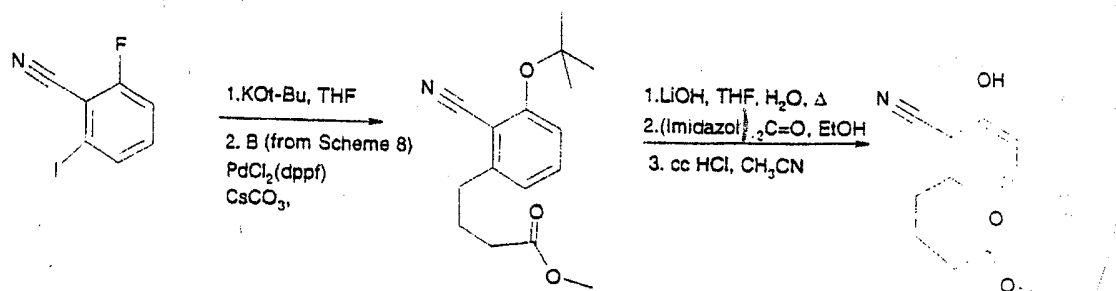
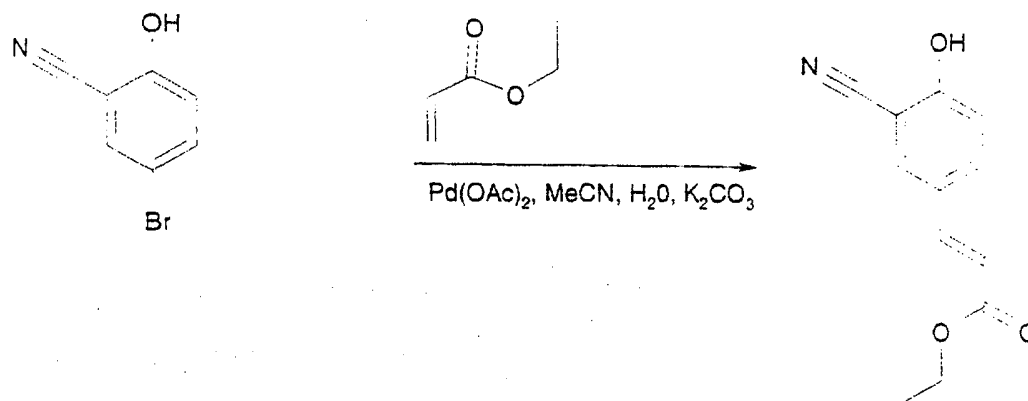


Schéma 9



Obecná příprava

Obecný postup používaný k syntéze mnoha těchto sloučenin může být prováděn podle popisu ze schématu 1: roztok arylalkoholu v acetonu se vystaví působení příslušné báze jako je K₂CO₃ a zahřívá se 15 minut. Přidá se R-glycidynosylat a reakce pokračuje přes noc, aby se získal odpovídající glycidylether (schéma 1). V případě alkylalkoholu (např. Y₃ je C₁₋₄alkylen-O) se použije silnější báze, např. NaH v DMF. Tento způsob může také být použit pro arylalkoholy. Roztok substituovaného glycidyletheru a přebytek aminu (obvykle 1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)-ethylamin) v absolutním ethanolu, acetonitrilu, THF nebo jakémkoli jiném podobném rozpouštědle se za přítomnosti vhodného katalyzátoru, jako je LiClO₄, míchá přes noc za

teploty zpětného toku. Produkt se vyčistí normální fázovou chro-matografií. Hydrochloridové soli se připravují působením HCl na odpovídající volnou bázi buď v plynné fázi nebo ve 4M roztoku dioxanu nebo jakoukoli jinou standardní metodou. Způsob přípravy methyl-2-(2-benzyl-4-hydroxy)fenyl-acetátů je načrtnut ve schématu 2. Grignardovou adicí následovanou dehydratací a oxidativním štěpením výsledné dvojné vazby se získá derivát benzofenonu, který se deoxygenuje a demethyluje k získání kyseliny odvozené od arylalkoholu a jejího odpovídajícího esteru. Způsob přípravy 1-(2-aminofenoxy)-2-methoxykarbonyl-5-hydroxybenzenů je načrtnut ve schématu 3. Odsraněním arylfluoridu se získá bifenylether. Redukcí nitroskupiny následovanou štěpením methyletheru se získá požadovaný arylalkohol. Schémata 4 až 9 načrtávají obecnou syntézu odpovídajícího fenolu substituovaného různými postranními řetězci kyseliny/esterů propionové a máselné s příslušnou manipulací a chráněním jakékoli chemické funkční skupiny, přičemž se postupy analogickými s postupy popsány výše a v experimentální části uskuteční syntéza zbývajících sloučenin obecného vzorce (I).

Aby mohla být sloučenina obecného vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelná sůl použita pro léčení lidí a jiných savců, je obvykle formulována podle standardních farmaceutických praktik jako farmaceutický přípravek.

Kalcilytické sloučeniny mohou být podávány různými cestami včetně intravenózního, intraperitoneálního, subkutánního, intramuskulárního, orálního, topického (transdermálního) nebo transmukosálního podání. Pro systémové podání je výhodné podání orální. Pro orální podání mohou být sloučeniny například formulovány do

konvenčních orálních lékových forem, jako jsou kapsule, tablety a tekuté přípravky, jako jsou sirupy, nálevy a koncentrované kapky.

Alternativně mohou být použity injekce (parenterální podání), např. intramuskulární, intravenózní, intraperitoneální a subkutánní. Pro injekci jsou sloučeniny podle vynálezu formulovány v tekutých roztocích, výhodně ve fyziologicky kompatibilních pufrách nebo roztocích, jako je fyziologický roztok, Hankův roztok nebo Ringerův roztok. Sloučeniny mohou navíc být formulovány v pevné formě a opětovně rozpuštěny nebo suspendovány bezprostředně před použitím. Mohou být vytvořeny také lyofilizované formy.

Systémové podávání může být také také transmukosálními nebo transdermálními prostředky. Pro transmukosální nebo transdermální podání jsou v přípravku použity penetranty příslušné pro bariéru, která má být prostoupena. Takové penetranty jsou v oboru obecně známy a zahrnují například, pro transmukosální podání, žlučové kyseliny a deriváty kyseliny fusidové. K usnadnění permeace mohou navíc být použity detergenty. Transmukosální podání může být prostřednictvím nasálních sprajů, rektálních čípků nebo vaginálních čípků.

Pro topické podání mohou být sloučeniny podle tohoto vynálezu formulovány do mazání, mastí, gelů nebo krémů a je v oboru obecně známo.

Množství různých kalcyolitických sloučenin, které

mají být podávány, může být stanoveno standardními postupy, přičemž se vezmou v potaz takové faktory, jako je IC_{50} a EC_{50} sloučeniny, biologický poločas sloučeniny, věk, velikost a hmotnost pacienta a nemoc nebo porucha provázející pacienta. Důležitost těchto a jiných faktorů, které mají být brány v potaz, jsou odborníkovi s běžnou znalostí oboru známy.

Podávaná množství také závisí na cestách podání a stupni orální biologické dostupnosti. Například sloučenin s nízkou orální biologickou dostupností budou muset být podávány relativně vyšší dávky.

Výhodně je přípravek v jediné dávkové jednotce. Pro orální aplikaci může být podána například tableta nebo kapsle, pro nasální aplikaci může být podána měřená aerosolová dávka, pro transdermální aplikaci může být podán topický přípravek nebo náplast a pro transmukosální dodání může být podána buková náplast. V každém případě je dávkování takové, že pacientu může být podána jednotlivá dávka.

Každá dávková jednotka pro orální podání obsahuje vhodně od 0,01 do 500 mg/kg a výhodně od 0,1 do 50 mg/kg sloučeniny obecného vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné soli, počítané jako volná báze. Denní dávka pro parenterální, nasální, orální inhalaci, transmukosální nebo transdermální cesty obsahuje vhodně od 0,01 mg do 100 mg/kg sloučeniny obecného vzorce (I). Topický přípravek obsahuje vhodně 0,01 až 5,0 % sloučeniny obecného vzorce (I). Aktivní složka může být podávána 1 až 6krát za den, výhodně jednou,

dostatečně, aby se projevila požadovaná aktivita, jak je snadno zřejmé odborníkovi v oboru.

Jak je zde používáno, "léčení" nemoci zahrnuje prevenci, zpomalení a profylaxi nemoci, výčet tím však není omezen.

Nemoci a poruchy, které mohou být léčeny nebo proti nimž může být prováděna prevence, založené na postižených buňkách, zahrnují nemoci a poruchy spojené s kostmi a minerály, hypoparathyroidismus, nemoci centrálního nervového systému, jako jsou záchvaty, mrtvice, poranění hlavy, poranění míchy, hypoxií navozené poškození nervových buněk, jaké se objevuje při srdečním bloku nebo novorozenecké dechové tísní, epilepsie, neurodegenerativní nemoci, jako jsou Alzheimerova nemoc, Huntingtonova nemoc a Parkinsonova nemoc, demence, svalové napětí, deprese, úzkost, panická úzkostná porucha, obsedantní-kompulsivní porucha, postraumatická stresová porucha, schizofrenie, neuroleptický maligní syndrom a Tourettův syndrom, nemoci zahrnující nadměrnou reabsorpci vody v ledvinách, jako je syndrom nevhodné sekrece ADH (SIADH), cirhóza, městnavé srdeční selhání a nefróza, hypertensi, prevenci a/nebo snižování renální toxicity kationtových antibiotik (např. aminoglykosidových antibiotik), poruchy střevní motility, jako je průjem a spastické tlusté střevo, gastrointestinální vředové choroby, gastrointestinální choroby s nadměrnou absorpcí vápníku, jako je sarkoidóza, autoimunní choroby a rejekce orgánových transplantátů, skvamózní buněčný karcinom a pankreatitida.

Ve výhodném ztělesnění předloženého vynálezu se předložené sloučeniny použijí ke zvýšení hladin sérového

parathyroidálního hormonu ("PTH"). Zvýšení sérových hladin PTH může být užitečné při léčení nemocí jako je hypo-, parathyroidismus, osteosarkom, periodontální nemoc, zlomenina, osteoartritida, revmatoidní artritida, Pagetova choroba, humorální hyperkalcémie doprovázená zhoubným bujením a osteoporóza.

Další aspekt tohoto vynálezu popisuje způsob léčení pacienta zahrnující podávání předložené sloučeniny pacientovi v množství dostatečném ke způsobení zvýšení sérového PTH. Výhodně se tento způsob provádí podáváním množství sloučeniny účinného ke způsobení prodloužení doby trvání a/nebo množství hladiny sérového PTH dostatečného k tomu, aby mělo terapeutický účinek.

V různých ztělesněních předloženého vynálezu způsobuje sloučenina podaná pacientovi zvýšení sérového PTH, které trvá až 1 hodinu, asi 1 hodinu až asi 24 hodin, asi 1 hodinu až asi 12 hodin, asi 1 hodinu až asi 6 hodin, asi 1 hodinu až asi 5 hodin, asi 1 hodinu až asi 4 hodiny, asi 2 až asi 5 hodin, asi 2 hodiny až asi 4 hodiny nebo asi 3 hodiny až asi 6 hodin.

V alternativním ztělesnění předloženého vynálezu způsobuje sloučenina podaná pacientovi zvýšení sérového PTH, které trvá více než asi 24 hodin za předpokladu, že je podána spolu s antiresorpčním činidlem.

Různá další ztělesnění zahrnují podávání sloučeniny pacientovi ke způsobení zvýšení sérového PTH až 2-krát, 2- až 5-krát, 5- až 10-krát a alespoň 10-krát vyššího, než vrcholné sérové PTH u pacienta. Vrcholná sérová hladina se měří vzhledem k pacientovi nepodstupujícímu léčbu.

Sloučeniny obecného vzorce (I) a jejich farmaceuticky přijatelné soli, které jsou při orálním podání aktivní, mohou být formulovány jako sirupy, tablety, kapsle a pastilky. Sirupový přípravek bude obecně sestávat ze suspenze nebo roztoku sloučeniny nebo soli v tekutém nosiči, například ethanolu, oleji z podzemnice olejné, olivovém oleji, glycerinu nebo vodě s příchutí nebo barvivem. Tam, kde je přípravek ve formě tablety, může být použit jakýkoli nosič rutinně používaný pro přípravu pevných formulací. Příklady takových nosičů zahrnují stearat hořečnatý, bílou hlinku, mastek, želatinu, arabskou gumu, kyselinu stearovou, škrob, laktózu a sacharózu. Tam, kde je přípravek ve formě kapsle, je vhodná jakákoli rutinní enkapsulace, například za použití výše zmíněných nosičů ve skořápce z tuhé želatiny. Tam, kde je přípravek ve formě kapsle se skořápkou z měkké želatiny, může se uvažovat o jakémkoli farmaceutickém nosiči rutinně používaném pro přípravu dispersí nebo suspenzí, například vodné gummy, celulózy, silikáty nebo oleje, a které jsou inkorporovány do skořápky z měkké želatiny.

Typické parenterální přípravky sestávají z roztoku nebo suspenze sloučeniny nebo soli ve sterilním vodném nebo nevodném nosiči, případně obsahují parenterálně přijatelný olej, například polyethylenglykol, polyvinylpyrrolidon, lecithin, arašídový olej nebo sezamový olej.

Typické přípravky pro inhalaci jsou ve formě roztoku, suspenze nebo emulze, která může být podávána jako suchý prášek nebo ve formě aerosolu za použití obvyklého hnacího plynu, jako je dichlordifluormethan nebo trichlorfluormethan.

Typický čípkový přípravek zahrnuje sloučeninu obecného vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, která je při takovém použití aktivní, s pojivovým a/nebo lubrikačním činidlem, například polymerními glykoly, želatinami, kakaovým máslem nebo jinými rostlinnými vosky nebo tuky tajícími při nízkých teplotách nebo jejich syntetickými analogy.

Typické dermální a transdermální přípravky zahrnují obvyklý vodný nebo nevodný nosič, například krém, mazání, lotio nebo pastu nebo jsou ve formě medikovaného obvazu, náplasti nebo membrány.

Výhodně je přípravek v jediné dávkové jednotce, například tabletě, kapsli nebo odměřené aerosolové dávce, tak, aby si pacient mohl dát jednotlivou dávku.

Při podávání sloučenin podle předloženého vynálezu v souladu s předloženým vynálezem se neočekávají žádné nepříjemné toxikologické účinky.

Biologické aktivity sloučenin obecného vzorce (I) jsou ukázány následujícími testy:

(I) Stanovení inhibitoru receptoru vápníku

Kalcylitická aktivita se měří stanovením IC_{50} testované sloučeniny při blokování vzestupu intracelulárního

05.12.00

Ca^{2+} navozeného extracelulárním Ca^{2+} v buňkách HEK 293 4.0-7 stabilně exprimujících lidský receptor vápníku.

Buňky HEK 293 4.0-7 byly získány tak, jak je popsáno v Rogers a kol., J. Bone Miner. Res. 10 Suppl. 1, S483 (1985) (zde zahrnuto jako odkaz). Vzestupy intracelulárního Ca^{2+} byly navozeny zvýšením extracelulárního Ca^{2+} z 1 na 1,75 mM. Intracelulární Ca^{2+} bylo měřeno za použití fluo-3, fluorescentního indikátoru vápníku.

Postup byl následující:

1. Buňky se udržují v lahvích T-150 v selekčním mediu (DMEM doplněné 10% fetálním hovězím sérem a 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ hygromycinu B), pod směsí 5 % CO_2 :95 % vzduchu při 37 °C a pěstují se až do 90% sbíhání.

2. Medium se slije a buněčná monovrstva se dvakrát promyje fyziologickým roztokem pufovaným fosfátem (PBS) udržovaným při teplotě 37 °C. Po druhém promytí se přidá 6 ml 0,02% EDTA v PBS a 4 minuty se inkubuje při 37 °C. Po inkubaci se buňky dispergují jemným protřepáním.

3. Buňky ze 2 nebo 3 láhví se spojí dohromady a peletují (100 x g). Buněčná peleta se resuspenduje v 10 až 15 ml SPF-PCB+ a opět se odstředěním peletuje. Toto promytí se provede 2-krát.

Pufr příštítných buněk prostý sulfátu a fosfátu (SPF-PCB) obsahuje 20 mM Na-Hepes, pH 7,4, 126 mM NaCl, 5 mM KCl a 1 mM MgCl_2 . SPF-PCB se připraví a skladuje

při 4 °C. V den použití se SPF-PCB doplní 1 mg/ml D-glukózy a 1 mM CaCl₂ a potom se rozdělí na 2 části. K jedné části se přidá albumin z hovězího séra (BSA, frakce V, ICN) v dávce 5 mg/ml (SPF-PCB+). Tento pufr se použije pro promývání, ukládání a udržování buněk. Frakce bez BSA se použije pro ředění buněk v kyvetě pro měření fluorescence.

4. Peleta se resuspenduje v 10 ml SPF-PCB+ obsahující 2,2 μM fluo-3 (Molecular Probes) a při teplotě místnosti se inkubuje 35 minut.

5. Po inkubační době se buňky peletují odstředěním. Vzniklá peleta se promyje SPF-PCB+. Po tomto promytí se buňky resuspendují v SPF-PCB+ na hustotu 1 až 2×10^6 buněk/ml.

6. Pro zaznamenání fluorescentních signálů se 300 μl buněčné suspenze naředí 1,2 ml pufru SPF obsahujícím 1 mM CaCl₂ a 1 mg/ml D-glukózy. Měření fluorescence se provádí při 37 °C, přičemž se při používání spektrofluorimetru konstantně míchá. Excitační a emisní vlnové délky se měří při 485 respektive při 535 nm. Ke kalibraci fluorescenčních signálů se přidá digitonin (5 mg/ml v ethanolu), aby se získalo $F_{\max}$ a zřejmé $F_{\min}$ se stanoví přidáním Tris-EGTA (2,5 M Tris-báze, 0,3 M EGTA).
Koncentrace intracelulárního vápníku = $(F - F_{\min} / F_{\max}) \times K_d$, kde $K_d = 400$ nm.

7. Ke stanovení potenciální kalcylické aktivity testovaných sloučenin se buňky inkubují s testovanou sloučeninou (nebo nosičem jako kontrolou) 90 sekund před

05.12.00

zvýšením koncentrace extracelulárního Ca^{2+} z 1 na 2 mM. Kalcylické sloučeniny byly detekovány podle jejich schopnosti blokovat, v závislosti na koncentraci, zvýšení koncentrace intracelulárního Ca^{2+} navozeného extracelulárním Ca^{2+} .

Obecně ty sloučeniny, které mají při stanovení inhibitoru receptoru vápníku nižší hodnoty IC_{50} , jsou výhodnějšími sloučeninami. Sloučeniny mající IC_{50} vyšší než 50 μM se považují za neaktivní. Výhodné sloučeniny jsou ty, které mají IC_{50} 10 μM nebo nižší, výhodnější mají IC_{50} 1 μM a nejvýhodnější sloučeniny mají IC_{50} 0,1 μM nebo nižší.

(II) Stanovení vazby na receptor vápníku

Buňky HEK 293 4.0-7 stabilně transfekované lidským příštítým receptorem vápníku ("HuPCaR") se vypěstují v lahvích na pěstování tkáňových kultur T 180. Plasmatická membrána se získá polytronovou homogenizací nebo douncingu v pufru (50 mM Tris-HCl, pH 7,4, 1 mM EDTA, 3 mM MgCl_2) za přítomnosti koktejlu inhibitorů proteáz obsahujících 1 μM leupeptinu, 0,04 μM pepstatinu a 1 mM PMSF. Membrány vzorku se bleskově zmrazí a skladují při -80 °C. Sloučeniny značené ^3H se radioaktivně označí na radioaktivně specifickou aktivitu 81×10^{10} Bq/mmol a upraví se do vzorku a skladují při teplotě kapalného dusíku, aby se zajistila radioaktivně chemická stabilita.

Typická reakční směs obsahuje 2 nM ^3H sloučeniny ((R,R)-N-4'-methoxy-t-3,3'-methyl-1'-ethylfenyl-1-(1-

05.12.00

-naftyl)ethylamin, 4 až 10 µg membrány v homogenizačním pufru obsahujícím 0,1 % želatiny a 10 % EtOH v reakčním objemu 0,5 ml. Inkubace se provádí v polyethylenových zkumavkách o rozměrech 12 x 75 v lázni ledové vody. Do každé zkumavky se přidá 25 µl testovaného vzorku v 100% EtOH, následuje 400 µl studeného inkubačního pufru a 25 µl 40nM ³H-sloučeniny v 100% EtOH k dosažení konečné koncentrace 2nM. Vazebná reakce se iniciuje přidáním 50 µl obsahujících 80 až 200 µg/ml membrán HEK 293 4.0-7 naředěných v inkubačním pufru a nechá se 30 minut inkubovat při 4 °C. Promývacím pufrém je 50mM Tris-HCl obsahující 0,1 % PEI. Nespecifická vazba se stanoví přidáním 100násobného přebytku neznačeného homologního ligandu a obecně představuje 20 % celkové vazby. Vazebná reakce se ukončí rychlou filtrací na GF/C filtrech předem ošetřených 1% PEI za použití Brandel Harvester. Filtry jsou umístěny ve scintilační tekutině a radioaktivita se stanoví čítáním scintilace tekutin.

Následující příklady jsou ilustrativními, ale nikoliv omezujícími ztělesněními předloženého vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Příprava hydrochloridové soli (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[4-(2-fenyl-2-R,S-methoxykarbonylethyl)fenoxy]propan-2-olu

05.12.00

a) (R) 4-(2-Fenyl-2-R,S-(methoxykarbonyl)ethyl)fenoxyglycidol

Materiál zakoupený od firmy Sigma, kyselina 3-(p-hydroxyfenyl)-2-fenylpropionová, (1 g, 4,1 mmol) se rozpustí v methanolu (10 ml) a po dobu 16 h se vystaví působení koncentrované kyseliny sírové (0,5 ml) při teplotě zpětného toku. Směs se ochladí, odpaří, vyjme 5% roztokem hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se do diethyletheru. Směs této surové sloučeniny (1 g, 4,1 mmol), uhličitanu draselného (0,62 g, 4,5 mmol) a 2R-(-)-glycidyl-3-nitrobenzensulfonátu (1,6 g, 6,2 mmol) v acetonu (50 ml) se zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu 24 hodin. Směs se ochladí, odpaří, vyjme se vodou a extrahuje se pomocí EtOAc. Organické extrakty se promyjí 5% roztokem hydrogenuhličitanu sodného, roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltrují, odpaří a vyčistí bleskovou sloupcovou chromatografií (50 % EtOAc/hexan) k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví (1 g, 75 %) jako bělavé pěny.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 2,70-2,73 (m, 1H), 2,85-2,99 (m, 2H), 3,29-3,35 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,76-3,90 (m, 2H), 4,15 (dd, $J = 5,4, 11,4$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 7,01 (d, $J = 9,3$ Hz, 2H), 7,23-7,29 (m, 5H).

b) Hydrochloridová sůl (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-(4-(2-fenyl-2-R,S-methoxykarbonyl-ethyl))fenoxy]propan-2-olu

Směs sloučeniny z příkladu 1(a) (0,3 g, 0,96 mmol) a 4-methoxyfenyl-1,1-dimethylethylaminu (0,2 g, 1,06 mmol) v ethanolu (20 ml) se 24 hodin zahřívá na teplotu zpětného toku. Směs se ochladí, odpaří a vyčistí bleskovou

05.12.00

sloupcovou chromatografií (3% MeOH/ CHCl₃) k získání bezbarvého oleje (0,321 g, 69 %), který se v množství 0,200 g míchá v methanolu a přidá se 4M kyselina chlorovodíková, odpaří se a trituruje se v etheru k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví (0,325 g).

ESMS (M+H)⁺ m/e 492,4.

Příklad 2

Příprava hydrochloridové soli (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[4-(2-fenyl-2-R,S-ethoxykarbonylethyl)fenoxy]propan-2-olu

Materiál zbývající z příkladu 1 (b) (0,13 g, 0,28 mmol) se rozpustí v methanolu (5 ml) a vystaví se působení 1M vodného roztoku hydroxidu sodného (1,2 ml) při teplotě místnosti po dobu 16 hodin. Reakce se uhasí pomocí 1M kyseliny chlorovodíkové, extrahuje se pomocí CHCl₃, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří k získání bílého prášku (0,12 g).

ESMS (M+H)⁺ m/e, 478,4.

Příklad 3

Příprava hydrochloridové soli (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3[(3-benzyl-4-methoxykarbonylmethyl)fenoxy]propan-2-olu

a) Kyselina 2-benzyl-4-methoxyfenyloctová

Roztok kyseliny 2-benzoyl-4-methoxyfenyloctové

05.12.00

(5,18 g, 20,3 mmol), připravená podle způsobu uvedeného v J. Med. Chem., 24, 998 (1984) v ledové kyselině octové (200 ml) se pod atmosférou argonu vystaví působení 10% Pd/C (1 g) a 17 hodin se hydrogenuje při tlaku 344,7 kPa. Směs se zfiltruje za použití rozsivkové zeminy a filtrát se odpaří a propláchne toluenem a methylenchloridem k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví (4,3 g).

$^1\text{H-NMR}$ (350 MHz, CDCl_3): δ 3,52 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,0 (s, 2H), 6,7 (m, 2H), 7,15 (m, 6H).

b) Methyl-[2-(2-benzyl-4-hydroxy)fenylacetat]

Směs sloučeniny z příkladu 3 (a) (0,50 g, 1,9 mmol), PhSiMe_3 (5 ml) a jod (0,99 g, 7,8 mmol) se 16 hodin zahřívají na teplotu 130 °C. Směs se ochladí, přidá se nasycený vodný roztok hydrogensířičitanu sodného a extrahuje se pomocí EtOAc. Organické extrakty se promyjí vodou, roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují, odpaří, rozpustí v methanolu (10 ml) a vystaví působení koncentrované kyseliny sírové (1 ml) při teplotě zpětného toku po dobu 16 hodin. Materiál se odpaří, zalije se roztokem hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se etherem k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví (0,673 g).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 3,52 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,94 (s, 2H) 6,56-7,25 (m, 8H).

c) (R)-Methyl-[2-(2-benzyl-4-glycidyl)fenylacetat]

Směs sloučeniny z příkladu 3 (b) (2 mmol), uhličitanu draselného (0,39 g, 2,8 mmol) a 2R-(-)-glycidyl-

05.12.00

-3-nitrobenzensulfonatu (0,73 g, 2,8 mmol) v acetonu (20 ml) se 16 hodin zahřívá na teplotu zpětného toku. Směs se ochladí, odpaří, vyjme vodou, extrahuje etherem a vyčistí bleskovou sloupcovou chromatografií (25% EtOAc/hexan) k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví (0,232 g) jako čirého oleje.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 2,70-2,73 (m, 1H), 2,85-2,89 (m, 1H), 3,30-3,32 (m, 1H), 3,53 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,87-3,94 (m, 1H), 3,98 (s, 2H), 4,18 (dd, $J = 5,4, 11,4$ Hz, 1H), 6,70-7,29 (m, 8H).

d) Hydrochloridová sůl (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[(3-benzyl-4-methoxykarbonylmethyl)-fenoxy]propan-2-olu

Směs sloučeniny z příkladu 3(c) (0,37 mmol) a 4-methoxyfenyl-1,1-dimethylethylaminu (0,2 g, 1,11 mmol) v ethanolu (20 ml) se 24 hodin zahřívá na teplotu zpětného toku. Směs se ochladí, odpaří a vyčistí bleskovou sloupcovou chromatografií (5% MeOH/ CHCl_3) k získání bezbarvého oleje (0,110 g), který v množství 0,020 g se míchá v methanolu a přidá se 4M kyselina chlorovodíková, odpaří se a trituruje se v etheru k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví (0,020 g).

ESMS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ m/e 492,3.

Příklad 4

Příprava hydrochloridové soli (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[(3-benzyl-4-methoxykarbonylmethyl)-fenoxy]propan-2-olu

05.12.00

Směs sloučeniny z příkladu 3(c) (0,37 mmol) a 2-naftylfenyl-1,1-dimethylethylaminu (0,22 g, 1,12 mmol) v ethanolu (20 ml) se 24 hodin zahřívá na teplotu zpětného toku. Směs se ochladí, odpaří a vyčistí bleskovou sloupcovou chromatografií (5% MeOH/CHCl₃) k získání bezbarvého oleje (0,100 g), který v množství 0,020 g se míchá v methanolu a přidá se 4M kyselina chlorovodíková, odpaří se a trituruje se v etheru k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví (0,025 g).

ESMS (M+H)⁺ m/e 512,4.

Příklad 5

Příprava hydrochloridové soli (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[(3-benzyl-4-methoxykarbonyl)-fenoxy]propan-2-olu

Směs sloučeniny z příkladu 4 (0,151 mmol) a 1M roztoku hydroxidu sodného (0,200 ml) se rozpustí v methanolu (2 ml) a 24 hodin se míchá. Reakce se uhasí pomocí 1M kyseliny chlorovodíkové, extrahuje se pomocí CHCl₃, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří k získání bílého prášku (0,05 g).

ESMS (M+H)⁺ m/e 498,3.

Příklad 6

Příprava hydrochloridové soli (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-

05.12.00

-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[(3-benzyl-4-methoxykarbonyl)-
fenoxy]propan-2-olu

Směs sloučeniny z příkladu 3 (0,173 mmol) a 1M
roztoku hydroxidu sodného (2,0 ml) se rozpustí v methanolu
(5 ml) a míchá se 48 hodin. Reakce se uhasí 1M kyselinou
chlorovodíkovou, extrahuje se pomocí CHCl_3 , vysuší se
síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří k získání bílého
prášku (0,03 g).

ESMS $(\text{M}+\text{H})^+$ m/e 478,3.

Příklad 7

Příprava hydrochloridové soli (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-
-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[(4-(3-hydroxy)propyl)fenoxy]-
propan-2-olu

Směs 3-p-hydroxyfenylpropanolu (Aldrich, 1 g, 6,5
mmol), uhličitanu draselného (1,1 g, 7,8 mmol) a 2R-(-)-
-glycidyl-3-nitrobenzensulfonátu (2,1 g, 8,2 mmol) v acetonu
(30 ml) se zahřívá na teplotu zpětného toku 24 hodin. Směs
se ochladí, odpaří, vyjme se vodou a extrahuje se
diethyletherem. Organické extrakty se promyjí 5% roztokem
hydrogenuhlčitanu sodného, roztokem chloridu sodného,
vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří. Tato
sloučenina (0,35 g, 1,68 mmol) a 4-methoxyfenyl-1,1-di-
methylethylamin (0,331 g, 1,89 mmol) v ethanolu (10 ml) se
24 hodin zahřívají na teplotu zpětného toku. Směs se
ochladí, odpaří a vyčistí bleskovou sloupcovou chromato-
grafií (5% MeOH/ CHCl_3) k získání oleje, který se míchá v
methanolu a přidá se 4M kyselina chlorovodíková, odpaří se a

trituruje se v etheru k získání bílého prášku sloučeniny pojmenované v záhlaví (0,15 g).

ESMS (M+H)⁺ m/e 388,3.

Příklad 8

Příprava hydrochloridové soli (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[(4-(2-hydroxy)ethyl)fenoxy]-propan-2-olu

Směs 4-hydroxyfenylethylalkoholu (Aldrich, 1 g, 7,25 mmol), uhličitanu draselného (1,2 g, 8,7 mmol) a 2R-(-)-glycidyl-3-nitrobenzensulfonatu (2,07 g, 8,0 mmol) v acetonu (30 ml) se zahřívá na teplotu zpětného toku 24 hodin. Směs se ochladí, odpaří, vyjme vodou a extrahuje se diethyletherem. Organické extrakty se promyjí 5% roztokem hydrogenuhlčitanu sodného, roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří. Tato sloučenina (0,394 g, 2,03 mmol) a 4-methoxyfenyl-1,1-dimethylethylamin (0,400 g, 2,23 mmol) v ethanolu (10 ml) se 24 hodin zahřívají na teplotu zpětného toku. Směs se ochladí, odpaří a vyčistí bleskovou sloupcovou chromatografií (5% MeOH/CHCl₃) k získání oleje, který se míchá v methanolu a přidá se 4M kyselina chlorovodíková, odpaří se a trituruje se v etheru k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bílého prášku (0,11 g).

ESMS (M+H)⁺ m/e 374,4.

Příklad 9

Příprava hydrochloridové soli (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-

-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[(4-(2-kyan)ethyl)fenoxy]-
propan-2-olu

Směs 4-hydroxyfenylpropionitrilu (Lancaster, 1 g, 6,8 mmol), uhličitanu draselného (2,8 g, 20,4 mmol) a 2R-(-)-glycidyl-3-nitrobenzensulfonátu (1,76 g, 6,8 mmol) v acetonu (30 ml) se zahřívá na teplotu zpětného toku 24 hodin. Směs se ochladí, odpaří, vyjme vodou a extrahuje se diethyletherem. Organické extrakty se promyjí 5% roztokem hydrogenuhličitanu sodného, roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří. Tato sloučenina (0,28 g, 1,38 mmol) a 4-methoxyfenyl-1,1-dimethylethylamin (0,272 g, 1,52 mmol) v ethanolu (5 ml) se 24 hodin zahřívají na teplotu zpětného toku. Směs se ochladí, odpaří a vyčistí bleskovou sloupcovou chromatografií (5% MeOH/CHCl₃) k získání oleje, který se míchá v methanolu a přidá se 4M kyselina chlorovodíková, odpaří se a trituruje se v etheru k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bílého prášku (0,25 g).

ESMS (M+H)⁺ m/e 483,3.

Příklad 10

Příprava hydrochloridové soli (R)-methyl-[2-[4-[3-[2-(4-methoxyfenyl)-1,1-dimethylethylamino]-2-hydroxypropoxy]-benzoyl]benzoátu]

a) (R)-Methylester kyseliny [4-(oxiranylmethoxy)fenyl-benzoylbenzoové

Materiál zakoupený od ICN, kyselina 2-(4-hydro-

xybenzoyl)benzoová (3,5 g, 14,5 mmol) se rozpustí v methanolu (50 ml) a na 16 hodin se vystaví působení koncentrované kyseliny sírové (0,5 ml) při teplotě zpětného toku. Směs se ochladí, odpaří, vyjme se 5% roztokem hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se do diethyletheru. Směs této surové sloučeniny (3,07 g, 11,99 mmol), uhličitanu draselného (4,97 g, 36 mmol) a 2R-(-)-glycidyl-3-nitrobenzensulfonatu (3,2 g, 11,99 mmol) v acetonu (50 ml) se zahřívá na teplotu zpětného toku 24 hodin. Směs se ochladí, odpaří, vyjme se vodou a extrahuje se pomocí EtOAc. Organické extrakty se promyjí nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují, odpaří a vyčistí bleskovou sloupcovou chromatografií (50% EtOAc/hexan) k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví (3,48 g) jako bělavé pěny.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 2,70-2,73 (m, 1H), 2,91-2,99 (m, 1H), 3,32-3,45 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,91-3,99 (m, 1H), 4,35 (dd, $J = 5,3, 11,4$ Hz, 1H), 6,80-8,0 (m, 8H).

b) Hydrochloridová sůl (R)-methyl-[2-[4-[3-[2-(4-methoxyfenyl)-1,1-dimethylethylamino]-2-hydroxypropoxy]benzoyl]-benzoatu]

Směs sloučeniny z příkladu 10 (a) (1,75 g, 6,25 mmol) a 4-methoxyfenyl-1,1-dimethylethylaminu (1,11 g, 6,25 mmol) v ethanolu (5 ml) se zahřívá na teplotu zpětného toku 16 hodin. Směs se ochladí, odpaří a vyčistí bleskovou sloupcovou chromatografií (5% MeOH/ CHCl_3) k získání oleje (1,27 g), z něž se (0,384 g) míchá v methanolu a přidá se 4M kyselina chlorovodíková, odpaří se a trituruje se v

05.12.00

etheru k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bílého prášku (0,28 g).

ESMS (M+H)⁺ m/e 492,0.

Příklad 11

Příprava hydrochloridové soli kyseliny (R)-2-[4-[3-[2-(4-methoxyfenyl)-1,1-dimethylethylamino]-2-hydroxypropoxy]-benzoyl]benzoové

Směs sloučeniny z příkladu 10 (b) (0,30 g, 0,61 mmol) a 1M roztoku hydroxidu sodného (1 ml) se rozpustí v methanolu (5 ml) a při teplotě místnosti se míchá 12 hodin, poté při teplotě zpětného toku 5 hodin. Reakce se uhasí 1M kyselinou chlorovodíkovou, extrahuje se pomocí CHCl₃, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří k získání bílého prášku (0,125 g).

ESMS (M+H)⁺ m/e 487,1.

Příklad 12

Příprava hydrochloridové soli (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[(4-kyanmethyl)fenoxy]propan-2-olu

Směs 4-hydroxybenzylkyanidu (Aldrich, 1 g, 7,51 mmol), uhličitanu draselného (3,1 g, 22 mmol) a 2R-(-)-glycidyl-3-nitrobenzensulfonátu (1,95 g, 7,51 mmol) v acetonu (25 ml) se zahřívá na teplotu zpětného toku 16 hodin. Směs se ochladí, odpaří, vyjme vodou a extrahuje se diethyletherem. Organické extrakty se promyjí 5% roztokem

hydrogenuhlíčitanu sodného, roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří. Tato sloučenina (0,250 g, 1,3 mmol) a 4-methoxyfenyl-1,1-dimethylethylamin (0,255 g, 1,43 mmol) v ethanolu (10 ml) se 16 hodin zahřívají na teplotu zpětného toku. Směs se ochladí, odpaří a vyčistí bleskovou sloupcovou chromatografií (5% MeOH/CHCl₃) k získání oleje, který se míchá v methanolu a přidá se 4M kyselina chlorovodíková, odpaří se a trituruje v etheru k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bílého prášku (0,100 g).

ESMS (M+H)⁺ m/e 369,1.

Příklad 13

Příprava hydrochloridové soli (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[(4-kyan)fenoxy]propan-2-olu

Směs 4-kyanfenolu (Aldrich, 1 g, 8,40 mmol), uhličitanu draselného (3,5 g, 25 mmol) a 2R-(-)-glycidyl-3-nitrobenzensulfonátu (2,18 g, 8,4 mmol) v acetonu (25 ml) se 16 hodin udržuje při teplotě zpětného toku. Směs se ochladí, odpaří, vyjme vodou a extrahuje se diethyletherem. Organické extrakty se promyjí nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří. Tato sloučenina (0,260 g, 1,5 mmol) a 4-methoxyfenyl-1,1-dimethylethylamin (0,269 g, 1,5 mmol) v ethanolu (10 ml) se zahřívají na teplotu zpětného toku 16 hodin. Směs se ochladí, odpaří a vyčistí bleskovou sloupcovou chromatografií (5% MeOH/CHCl₃) k získání oleje, který se míchá v methanolu a přidá se 4M kyselina chlorovodíková,

05.12.00

odpaří se a trituruje v etheru k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bílého prášku (0,060 g).

ESMS (M+H)⁺ m/e 355,1.

Příklad 14

Příprava hydrochloridové soli (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[(4-methoxykarbonylmethyl)-fenoxy]propan-2-olu

Směs methyl-4-hydroxyfenylacetatu (Aldrich, 0,500 g, 2,99 mmol), uhličitanu draselného (1,24 g, 8,89 mmol) a 2R-(-)-glycidyl-3-nitrobenzensulfonatu (0,777 g, 2,99 mmol) v acetonu (10 ml) se zahřívá na teplotu zpětného toku 16 hodin. Směs se ochladí, odpaří, vyjme se vodou a extrahuje se diethyletherem. Organické extrakty se promyjí 5% roztokem hydrogenuhličitanu sodného, roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří. Tato sloučenina (0,200 g, 1,12 mmol) a 4-methoxyfenyl-1,1-dimethylethylamin (0,250 g, 1,12 mmol) v ethanolu (10 ml) se zahřívají na teplotu zpětného toku 16 hodin. Směs se ochladí, odpaří a vyčistí bleskovou sloupcovou chromatografií (5% MeOH/ CHCl₃) k získání oleje (0,266 g), z něž se 80 mg míchá v methanolu a přidá se 4M kyselina chlorovodíková, odpaří se a trituruje se v etheru k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví (0,060 g) s menším znečištěním ethylesterem.

ESMS (M+H)⁺ m/e 402,2 a 416,4.

Příklad 15

Příprava hydrochloridové soli (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[(2-nitro-4-kyan)fenoxy]propan-2-olu

Směs 4-hydroxy-3-nitrobenzonitrilu (Aldrich, 0,500 g, 3,05 mmol), uhličitanu draselného (1,26 g, 9,15 mmol) a 2R-(-)-glycidyl-3-nitrobenzensulfonátu (0,790 g, 3,05 mmol) v acetonu (10 ml) se zahřívá na teplotu zpětného toku 16 hodin. Směs se ochladí, odpaří, vyjme se vodou a extrahuje se diethyl-etherem. Organické extrakty se promyjí 5% roztokem hydro-genuhličitanu sodného, roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří. Tato sloučenina (0,100 g, 0,45 mmol) a 4-methoxyfenyl-1,1-dimethylethylamin (0,085 g, 0,45 mmol) v ethanolu (10 ml) se zahřívají na teplotu zpětného toku 16 hodin. Směs se ochladí, odpaří a vyčistí bleskovou sloupcovou chromatografií (5% MeOH/CHCl₃) k získání oleje, který se míchá v methanolu a přidá se 4M kyselina chlorovodíková, odpaří se a trituruje se v etheru k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví (0,030 g).

ESMS (M+H)⁺ m/e 400,1.

Příklad 16

Příprava hydrochloridové soli (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[(2-nitro-4-(hydroxymethyl)-fenoxy]propan-2-olu

Směs 4-hydroxy-3-nitrobenzylalkohol (Aldrich, 0,500 g, 2,96 mmol), uhličitanu draselného (1,22 g, 8,87 mmol) a 2R-(-)-glycidyl-3-nitrobenzensulfonátu (0,767 g, 2,96 mmol) v acetonu (10 ml) se zahřívá na teplotu zpětného

toku 16 hodin. Směs se ochladí, odpaří, vyjme se vodou a extrahuje se diethyletherem. Organické extrakty se promyjí 5% roztokem hydrogenuhlčitanu sodného, roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří. Tato sloučenina (0,252 g, 1,12 mmol) a 4-methoxyfenyl-1,1-dimethylethylamin (0,200 g, 1,12 mmol) v ethanolu (10 ml) se zahřívá na teplotu zpětného toku 16 hodin. Směs se ochladí, odpaří a vyčistí sloupcovou chromatografií (5% MeOH/CHCl₃) k získání oleje, který se míchá v methanolu a přidá se 4M kyselina chlorovodíková, odpaří se a trituruje se v etheru k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví (0,250 g).

ESMS (M+H)⁺ m/e 405,1.

Příklad 17

Příprava hydrochloridové soli (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[(2-nitro-4-(methoxykarbonylmethyl)fenoxy]propan-2-olu

a) (R)-Methyl-[4-(oxiranylmethoxy)-3-nitrofenylacetat]

Materiál zakoupený od firmy Aldrich, kyselina 4-hydroxy-3-nitrofenyloctová, (0,500 g, 2,54 mmol) se rozpustí v methanolu (5 ml) a na 16 hodin se vystaví působení koncentrované kyseliny sírové (0,25 ml) za podmínek zpětného toku. Směs se ochladí, odpaří, vyjme se 5% hydrogenuhlčitanem sodným a extrahuje se do ethyletheru. Směs této surové sloučeniny (0,512 g, 2,43 mmol), uhličitanu draselného (1,0 g, 7,27 mmol) a 2R-(-)-glycidyl-3-nitrobenzensulfonátu (0,630 g, 2,43 mmol) v acetonu (10 ml) se zahřívá na teplotu zpětného toku 24 hodin. Směs se ochladí, odpaří a vyčistí bleskovou sloupcovou chromatografií (50 %

EtOAc/hexan) k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví (0,59 g) jako bělavé pěny.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 2,84-2,93 (m, 2H), 3,37-3,450 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 4,09-4,16 (m, 1H), 4,37-4,42 (m, 1H), 7,1-7,8 (m, 3H).

b) Hydrochloridová sůl (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[(2-nitro-4-methoxykarbonylmethyl)-fenoxy]propan-2-olu

Směs sloučeniny z příkladu 17 (a) (0,298 g, 1,12 mmol) a 4-methoxyfenyl-1,1-dimethylethylaminu (0,200 g, 1,12 mmol) v ethanolu (10 ml) se 16 hodin zahřívá na teplotu zpětného toku. Směs se ochladí, odpaří a vyčistí bleskvou sloupcovou chromatografií (5% MeOH/ CHCl_3) k získání oleje (0,345 g), z něhož 0,110 g se míchá v methanolu a přidá se 4M kyselina chlorovodíková, odpaří se a trituruje se v etheru k získání bílého prášku sloučeniny pojmenované v záhlaví (0,067 g) s menší mírou zněšišťení ethylesterem.

ESMS $(\text{M}+\text{H})^+$ m/e 447,2 a 461,2.

Příklad 18

Příprava hydrochloridové soli (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[(2-nitro-4-(karboxylmethyl)-fenoxy]propan-2-olu

Směs sloučeniny z příkladu 17(b) (0,23 g, 0,51 mmol) a 1M roztok hydroxidu sodného (1,2 ml) se rozpustí v methanolu (5 ml) a při teplotě místnosti se míchá 24 hodin. Reakce se uhasí 1M kyselinou chlorovodíkovou, extrahuje se

pomocí CHCl_3 , vysuší se síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bílého prášku (0,060 g).

ESMS $(\text{M}+\text{H})^+$ m/e 433,2.

Příklad 19

Příprava hydrochloridové soli (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[(4-methoxykarbonyl)fenoxý]propan-2-olu

(a) Methyl-[4-(R)-glycidylbenzoat]

Methyl-[4-hydroxybenzoat] (1,0 g, 6,57 mmol, Aldrich) v acetonu se vystaví působení roztoku uhličitanu draselného (2,72 g, 19,71 mmol) a 2R-(-)-glycidyl-3-nitrobenzensulfonátu (1,7 g, 6,57 mmol) a roztok se 24 hodin zahřívá na teplotu zpětného toku. Reakční směs se zfiltruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se promyje 5% vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného, vysuší bezvodým síranem hořečnatým a odpaří k získání methyl-[4-(R)-glycidylbenzoátu], který se použije bez dalšího čištění v dalším kroku.

(b) Hydrochloridová sůl (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[(4-methoxykarbonyl)fenoxý]propan-2-olu

Epoxid sloučeniny z příkladu 19(a) (380 mg, 1,82 mmol) se vystaví působení 1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylaminu (364 mg, 1,82 mmol) v ethanolu a 24 hodin se zahřívá na teplotu zpětného toku. Reakční směs se odpaří a odparek se vyčistí bleskovou chromatografií (silikagel, 3% MeOH

05.12.00

v CHCl_3) k získání výše uvedené sloučeniny pojmenované v záhlaví (344 mg).

ESMS $(\text{M}+\text{H})^+$ m/e 408.

Příklad 20

Příprava hydrochloridové soli (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[(4-karboxy)fenoxy]propan-2-olu

Ester sloučeniny z příkladu 19(b) (281 mg, 0,69 mmol) v dioxanu (4 ml) se vystaví působení 1,4 ml 1N vodného roztoku hydroxidu sodného při teplotě místnosti po dobu 190 hodin. Reakční směs se okyselí 3N vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové a odpaří se. Odparek se promyje vodou a poté se azeotropně destiluje z CH_2Cl_2 k získání výše uvedené sloučeniny pojmenované v záhlaví (194 mg).

ESMS $(\text{M}+\text{H})^+$ m/e 394.

Příklad 21

Příprava (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[(4-kyan-4-ethoxykarbonylmethyl)fenoxy]propan-2-olu

(a) Ethyl-[(2-kyan-4-oxyacetyl)fenylacetat]

Roztok ethyl-4-hydroxyfenylacetatu (2,34 g, 13 mmol), chloridu cíničitého (0,15 ml, 1,3 mmol) a tri-butylaminu (1,2 ml, 5,2 mmol) v toluenu (100 ml) se míchá 20 minut při teplotě místnosti pod atmosférou argonu. Přidá se paraformaldehyd (0,86 g) a roztok se zahřívá na teplotu zpětného toku 8 hodin. Roztok se ochladí na teplotu

místnosti a vlije se do vody a okyselí se vodnou kyselinou chlorovodíkovou (3M) na hodnotu pH 2 (lakmusový papírek). Přidá se ethylacetat a vrstvy se oddělí. Organická vrstva se promyje vodou a roztokem chloridu sodného a odpaří na olej, který se použije bez dalšího čištění v dalším kroku.

Výše uvedený olej, hydrochlorid hydroxylaminu (0,69 g, 10 mmol) a diisopropylethylamin (1,3 g, 10 mmol) v EtOH (20 ml) se pod atmosférou argonu zahřívají na teplotu zpětného toku. Po 18 hodinách se roztok odpaří k získání 2,1 g oleje, který se použije v příštím kroku bez dalšího čištění.

Roztok výše uvedeného oleje v anhydridu kyseliny octové (30 ml) se 30 minut zahřívá na teplotu zpětného toku. Roztok se poté odpaří. Bleskovou chromatografií (silikagel, 30% EtOAc/hexan) se získá 0,7 g (22 %) sloučeniny pojmenované v záhlaví.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1,2-1,3 (m, 3H), 2,4 (s, 3H), 3,6 (s, 2H), 4,1-4,2 (q, 2H), 7,1-7,8 (m, 3H).

(b) (2R)-Glycidyl-[ethyl-2-kyan-4-hydroxyfenyl]acetat

Roztok ethyl-(2-kyan-4-hydroxyfenyl)acetatu (0,5 g, 2 mmol) ve směsi EtOH/voda (1 : 1, 10 ml) se vystaví působení uhličitanu draselného (0,28 g, 2 mmol). Po 3 hodinách se roztok odpaří. Odparek se rozdělí mezi EtOAc/vodu a přidá se vodná kyselina chlorovodíková (1M) k úpravě hodnoty pH na 2 (lakmusový papírek). Vrstva EtOAc se oddělí a promyje vodou a odpaří k získání 0,42 g oleje.

Roztok výše uvedeného oleje (0,42 g, 2 mmol),

(2R)-glycidyl-3-nitrobenzensulfonatu (Aldrich Chemicals, 0,52 g, 2 mmol) a uhličitanu draselného (0,28 g, 2 mmol) v acetonu (20 ml) se 18 hodin zahřívá na teplotu zpětného toku. Roztok se ochladí a zfiltruje. Filtrát se odpaří na olej. Bleskovou chromato-grafií (silikagel, 20% EtOAc/hexan) se získá 0,4 g (77 %) sloučeniny pojmenované v záhlaví.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1,2-1,3 (m, 3H), 2,7 (m, 1H), 2,8 (m, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,6 (s, 2H), 4,0-4,2 (m, 3H), 4,4 (m, 1H), 7,0-7,5 (m, 3H).

(c) (R)-1-[1,1-Dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[(2-
-kyan-4-ethoxykarbonylmethyl)fenoxyl]propan-2-ol

Směs (2R)-glycidyl(ethyl-2-kyan-4-hydroxyfenyl)-acetátu (0,2 g, 0,77 mmol) a 4-methoxyfenyl-1,1-dimethyl-ethylaminu (0,138 g, 0,77 mmol) v ethanolu (20 ml) se 24 hodin zahřívá na teplotu zpětného toku. Směs se ochladí, odpaří a vyčistí bleskovou sloupcovou chromatografií na silikagelu (5% MeOH/ CH_2Cl_2) k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bezbarvého oleje (0,207 g, 61 %).

ESMS $(\text{M}+\text{H})^+$ m/e 441,2.

Příklad 22

Příprava (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-
-3-[(2-kyan-4-karboxymethyl)fenoxyl]propan-2-olu

Sloučenina z příkladu 21 (0,100 g, 0,23 mmol) se rozpustí v methanolu (10 ml) a míchá se s 1M vodným roztokem hydroxidu sodného (3 ml) 18 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se odpaří ve vakuu. Odparek se vystaví působení

2 ml vody a hodnota pH se upraví na 5 pomocí 1M kyseliny chlorovodíkové. Výsledná gumovitá látka se odstraní a dvakrát odpaří z EtOH. Triturací etherem se získá bílý prášek (0,08 g, 84 %).

ESMS (M+H)⁺ m/e 413,2.

Příklad 23

Příprava (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[(4-methoxykarbonyl)ethyl]fenoxy]propan-2-olu

(a) (R)-Glycidyl-[methyl-3-(4-hydroxyfenyl)propionat]

Roztok methyl-[3-(4-hydroxyfenyl)propionatu] (Aldrich Chemicals, 1,8 g, 10 mmol), (R)-glycidolu (Aldrich Chemicals 0,74 g, 10 mmol), trifenylfosfinu (2,62 g, 10 mmol) a diisopropylazodikarboxylatu (2,02 g, 10 mmol) v 50 ml THF se 18 hodin míchá při teplotě místnosti. Roztok se zfiltruje a filtrát se odpaří ve vakuu. Bleskovou chromatografií (silikagel, CH₂Cl₂) se získá 1,33 g (56 %) sloučeniny pojmenované v záhlaví.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2,6 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 2,9 (m, 3H), 3,4 (m, 1H), 3,6 (s, 3H), 3,9 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 6,8-7,2 (m, 4H).

(b) (R)-1-[1,1-Dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[(4-methoxykarbonyl)ethyl]fenoxy]propan-2-ol

Směs (2R)-glycidyl(ethyl-4-hydroxyfenyl)acetatu (0,2 g, 0,85 mmol) a methoxyfenyl-1,1-dimethylethylaminu (0,15 g, 0,85 mmol) v ethanolu (20 ml) se 24 hodin zahřívá

na teplotu zpětného toku. Směs se ochladí, odpaří a vyčistí bleskovou sloupcovou chromatografií na silikagelu (5% MeOH/CH₂Cl₂) k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bezbarvého oleje (0,178 g, 51 %).

ESMS (M+H)⁺ m/e 416,3.

se získá bílý prášek (0,081 g, 70 %).

ESMS (M+H)⁺ m/e 402,3.

Příklad 24

Příprava hydrochloridu N-[2R-hydroxy-3-[[2-nitro-4-[2S-ethoxykarbonyl-2-[methylsulfonyl]amino]fenoxy]propyl]-1,1-dimethyl-2-[4-methoxyfenyl]ethylaminu

(a) Methyl-[2S-amino-3-[[3-nitro-4-hydroxy]fenyl]propionat]

Roztok 3-nitro-L-tyrosinu (25 g, 110,54 mmol) v methanolu (250 ml, předem nasycený plynným chlorovodíkem) se zahřívá na teplotu zpětného toku 16 hodin. Směs se ochladí, odpaří, vyjme se vodou, neutralizuje nasyceným roztokem uhličitanu draselného, odfiltruje se oranžová tuhá látka, promyje se vodou a vysuší na vzduchu (22 g, 83 %).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,75 (dd, J = 7,6, 13,6 Hz, 1H), 2,84 (dd, J = 7,6, 13,6 Hz, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 7,04 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H).

(b) Methyl-[2S-[methylsulfonyl]amino-3-[[3-nitro-4-hydroxy]fenyl]propionat]

K míchané směsi sloučeniny z příkladu 24(a) (1 g, 4,16 mmol) a pyridinu (0,33 g, 4,16 mmol) v sušeném THF (30 ml) se přidá methansulfonylchlorid (0,48 g, 4,16 mmol). Po celonočním míchání při teplotě místnosti se směs odpaří, vyjme se vodou, extrahuje se pomocí EtOAc, promyje se 5% kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným roztokem hydrogen-uhličitanu sodného, roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a odpaří se k získání světle hnědého oleje (0,98 g, 74 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2,70 (s, 3H), 2,85 (dd, $J = 11,2, 14,1$ Hz, 1H), 3,05 (dd, $J = 4,9, 11,2$ Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 4,20 (m, 1H), 7,07 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 1,8, 8,5$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,9 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H).

(c) Methyl-[2S-[methylsulfonyl]amino-3-[[3-nitro-4-R-glycidyl]fenyl]propionat]

Směs sloučeniny z příkladu 24(b) (0,98g, 3,08 mmol), uhličitanu draselného (0,85 g, 6,16 mmol) a 2R-glycidyl-3-nitrobenzensulfonatu (0,83 g, 3,23 mmole) v acetonu (20 ml) se 24 hodin zahřívá na teplotu zpětného toku. Směs se odpaří, vyjme se vodou a extrahuje se pomocí EtOAc. Organické extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, odpaří, vyčistí bleskovou sloupcovou chromatografií (50% EtOAc/hexan) k získání světle žlutého oleje (0,4 g, 35 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2,70 (s, 3H), 2,82 (dd, $J = 4,9, 11,2$ Hz, 1 H), 2,88 (dd, $J = 4,9, 11,2$ Hz, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,51 (dd, $J = 11,2, 14,1$ Hz, 1H), 3,55 (dd, $J = 4,9,$

11,2 Hz, 1H), 3,7 (s, 3H), 4,10 (dd, $J = 4,9$, 11,2 Hz, 1H), 4,33 (dd, $J = 2,2$, 4,9 Hz, 1H), 5,10 (dd, $J = 4,9$, 11,2 Hz, 1H), 6,97 (dd, $J = 1,8$, 8,5 Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 1,8$, 8,5 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H).

(d) Hydrochlorid N-[2R-hydroxy-3-[[2-nitro-4-[2S-ethoxykarbonyl-2-[methylsulfonyl]amino]fenoxy]propyl]-1,1-dimethyl-2-[4-methoxyfenyl]ethylaminu

Směs sloučeniny z příkladu 24(c) (0,22 g, 0,59 mmol), LiClO_4 a 1,1-dimethyl-2-[4-methoxyfenyl]ethylaminu (0,13 g, 0,7102 mmol) v EtOH (5 ml) se 24 hodin zahřívá na teplotu zpětného toku. Směs se ochladí, odpaří, vyjme se vodou a extrahuje se pomocí EtOAc. Organické extrakty se vysuší síranem hořečnatým, odpaří a vyčistí bleskovou sloupcovou chromatografií (3% MeOH/ CH_2Cl_2) k získání žlutého oleje, který se rozpustí v THF a přidá se 4M kyselina chlorovodíková v p-dioxanu, odpaří se a společně se odpaří s etherem k získání bělavé pěny (0,26 g, 79 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1,17 (s, 6H), 2,63 (s, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,87 (dd, $J = 4,9$, 11,2 Hz, 1H), 3,07 (m, 3H), 3,17 (dd, $J = 4,9$, 11,2 Hz, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 4,14 (s, 3H), 4,37 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,81 (dd, $J = 1,8$, 8,5 Hz, 1H), 7,10 (m, 3H), 7,45 (dd, $J = 1,8$, 8,5 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H).

Příklad 25

Příprava hydrochloridu N-[2R-hydroxy-3-[[2-nitro-4-[2S-methoxykarbonyl-2-[ftalimido]fenoxy]propyl]-1,1-dimethyl-2-[naftyl]ethylaminu

(a) Methyl-[2S-[ftalimido]-3-[(3-nitro-4-hydroxy)fenyl]-propionat]

Směs sloučeniny z příkladu 24(a) (5 g, 20,82 mmol), anhydridu kyseliny ftalové (3,4 g, 22,9 mmol) v CHCl_3 (150 ml) se 24 hodin zahřívá na teplotu zpětného toku. Ke směsi se přidá Et_3N (10,6 g, 104,08 mmol), ochladí se, odpaří, vyjme se vodou a extrahuje se pomocí EtOAc . Organické extrakty se promyjí 6N kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a odpaří k získání žlutého oleje (7 g, 91 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,24 (dd, $J = 11,2, 14,1$ Hz, 1H), 3,45 (dd, $J = 4,9, 11,2$ Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 5,28 (dd, $J = 4,9, 11,2$ Hz, 1H), 6,95 (d, 8,3 Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 2,3, 8,3$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,87 (m, 4H).

(b) Methyl-2S-[ftalimido]-3-[[3-nitro-4-R-glycidyl]fenyl]-propionat

Podle postupu z příkladu 24(c) se připraví sloučenina pojmenovaná v záhlaví jako hnědočervená tuhá látka (7,9 g, 98 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2,82 (dd, $J = 4,9, 11,2$ Hz, 1H), 2,88 (dd, $J = 4,9, 11,2$ Hz, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,51 (dd, $J = 11,2, 14,1$ Hz, 1H), 3,55 (dd, $J = 4,9, 11,2$ Hz, 1H), 3,7 (s, 3H), 4,10 (dd, $J = 4,9, 11,2$ Hz, 1H), 4,33 (dd, $J = 2,2, 4,9$ Hz, 1H), 5,10 (dd, $J = 4,9, 11,2$ Hz, 1H), 6,97 (dd, $J = 1,8, 8,5$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 1,8, 8,5$ Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,81 (m, 2H).

(c) Hydrochlorid N-[2R-hydroxy-3-[2-nitro-4-[2S-methoxy-karbonyl-2-[ftalimido]fenoxy]propyl]-1,1-dimethyl-2-[naftyl]ethylaminu]

Směs sloučeniny z příkladu 25(b) (1 g, 2,35 mmol), LiClO₄ (0,65 g, 4,69 mmol) a 1,1-dimethyl-2-naftylaminu (0,47 g, 2,35 mmol) v MeCN (20 ml) se 24 hodin zahřívá na teplotu zpětného toku. Směs se ochladí, odpaří, vyjme se vodou a extrahuje se pomocí EtOAc. Organické extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, odpaří a vyčistí bleskovou sloupcovou chromatografií (3% MeOH/CH₂Cl₂) k získání světle žluté pěny, která se rozpustí v etheru a přidá se 4M kyselina chlorovodíková v p-dioxanu, odpaří se a společně se odpaří se směsí ether/hexan k získání bělavé tuhé látky (1,08 g, 74 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,35 (s, 6H), 3,10 (s, 2H), 3,3 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,98 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 4,37 (m, 1H), 5,06 (m, 1H), 6,91 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,79 (m, 9H).

Příklad 26

Příprava N-[2R-hydroxy-3-[[2-nitro-4-[2S-karboxy-2-[[[2-karboxy]fenyl]karbonyl]amino]ethyl]fenoxy]propyl]-1,1-dimethyl-2-[naftyl]ethylaminu

(a) N-[2R-Hydroxy-3-[[2-nitro-4-[2S-karboxy-2-[[[2-karboxy]fenyl]karbonyl]amino]ethyl]fenoxy]propyl]-1,1-dimethyl-2-[naftyl]ethylamin

Směs sloučeniny z příkladu 25(c) (0,20 g, 0,32 mmol) a LiOH.H₂O (0,03 g, 0,64 mmol) ve směsi THF/H₂O (5 ml, 4:1) se 24 hodin míchá při teplotě místnosti. Směs se odpaří, vyjme se vodou, okyselí se AcOH, tuhá látka se odfiltruje a trituruje se v etheru k získání bělavé tuhé látky (0,15 g, 71 %).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,25 (s, 6H), 3,05 (m, 2H), 3,15 (s, 2H), 3,25 (m, 3H), 4,21 (m, 3H), 4,61 (m, 1H), 7,45 (m, 7H), 7,82 (m, 7H), 8,83 (d, J = 4,9 Hz, 1H).

Příklad 27

Příprava hydrochloridu N-[2R-hydroxy-3-[[2-nitro-4-[2S-methoxykarbonyl-2-[[[2-karboxy]fenyl]karbonyl]amino]-ethyl]fenoxy]propyl]-1,1-dimethyl-2-[naftyl]ethylaminu

(a) Hydrochlorid N-[2R-hydroxy-3-[[2-nitro-4-[2S-karboxy-2-[[[2-karboxy]fenyl]karbonyl]amino]ethyl]fenoxy]propyl]-1,1-dimethyl-2-[naftyl]ethylaminu

Směs sloučeniny z příkladu 25(c) (0,20 g, 0,32 mmol) a LiOH.H₂O (0,02 g, 0,32 mmol) ve směsi THF/H₂O (5 ml, 4:1) se 24 hodin míchá při teplotě místnosti. Směs se odpaří, vyjme se vodou, okyselí se AcOH, tuhá látka se odfiltruje a trituruje se v etheru k získání bělavé tuhé látky (0,10 g, 50 %).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,25 (s, 6H), 3,05 (m, 2H), 3,15 (s, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,21 (m, 3H), 4,61 (m, 1H), 7,45 (m, 7H), 7,82 (m, 7H), 8,83 (d, J = 4,9 Hz, 1H).

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,25 (s, 6H), 3,05 (m, 2H), 3,15 (s, 2H), 3,25 (m, 2H), 4,21 (m, 3H), 4,61 (m, 1H), 7,45 (m, 7H), 7,82 (m, 7H), 8,83 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H).

Příklad 28

Příprava dihydrochloridové soli (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[(3-(2-aminofenoxy)-4-methoxykarbonyl)fenoxy]propan-2-olu

(a) 1-(2-Nitrofenoxy)-2-methoxykarbonyl-5-methoxybenzen

Roztok 2-methoxykarbonyl-5-methoxyfenolu (34,1 g, 0,187 mol), 2-nitrofluorbenzenu (19,7 ml, 0,187 mol) a uhličitanu draselného (65 g, 0,467 mol) v DMF (200 ml) se 18 hodin zahřívá na teplotu 110 °C. Roztok se naředí vodou (200 ml) a extrahuje se EtOAc. Vrstva EtOAc se odpaří k získání surové sloučeniny pojmenované v záhlaví (57 g), která se bez dalšího čištění použije v příštím kroku.

(b) 2-Karboxymethyl-5-methoxyfenoxy-(3-aminobenzen)

Roztok sloučeniny z příkladu 28(a) (57 g, 0,187 mol) a 10% Pd/C (11 g) v MeOH (1000 ml) se na 2 hodiny vystaví působení vodíku při tlaku 344,7 kPa. Roztok se zfiltruje přes rozsivkovou zeminu a filtrát se odpaří. Bleskovou chromatografií (silikagel, 20% EtOAc/hexan) se získá sloučenina pojmenovaná v záhlaví (49,3 g, 96 %):

MS (ES) $(M + H)^+$ m/e 274,1.

(c) 1-(2-Aminofenoxy)-2-methoxykarbonyl-5-hydroxybenzen

Ke studenému roztoku sloučeniny z příkladu 28 (b) (1 g, 4,1 mmol) a ethylmerkaptanu (1,5 ml, 20 mmol) v CH_2Cl_2 (15 ml) se přidá AlCl_3 (2,8 g, 20 mmol). Po 2 hodinách při teplotě 0 °C se roztok odpaří a odparek se vystaví působení směsi led/voda (50 ml) a CH_2Cl_2 (50 ml). Organická vrstva se oddělí a promyje vodou (2x). Organická vrstva se odpaří k získání surové sloučeniny pojmenované v záhlaví (0,95 g), která se tak jak je použije v dalším kroku.

(d) 1-(2-Aminofenoxy-2-methoxykarbonyl-5-(2(R)-glycidyl)-benzen

Roztok sloučeniny z příkladu 28 (c) (0,51 g 2,2 mmol), 2R-glycidyl-3-nitrobenzensulfonatu (0,582 g, 2,2 mmol) a uhličitanu draselného (0,93 g, 6,6 mmol) v acetonu (20 ml) se 18 hodin zahřívá na teplotu zpětného toku. Roztok se zfiltruje a filtrát se odpaří k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví (0,64 g), která se tak jak je použije v dalším kroku.

(e) Dihydrochloridová sůl (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)-ethylamino]-3-((3-(2-aminofenoxy)-4-methoxykarbonyl)fenoxy]-propan-2-olu

Roztok sloučeniny z příkladu 28 (d) (0,10 g, 0,4 mmol) a 1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylaminu (0,07 g, 0,4 mmol) v EtOH (5 ml) se 18 hodin zahřívá na teplotu zpětného toku. Roztok se odpaří. Bleskovou chromatografií (silikagel, 5% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) a působením kyseliny chlorovodíkové v MeOH se získá sloučenina pojmenovaná v záhlaví (0,1 g, 60 %):

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,0-1,3 (m, 8H), 3,0-4,3 (m, 11H), 6,7-8,0 (m, 11H), 8,8-8,9 (m, 1H), 9,3-9,4 (m, 1H),

MS (ES) $(\text{M} + \text{H})^+$ m/e 515,0.

Příklad 29

Příprava dihydrochloridové soli (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[(3-(2-aminofenoxy)-4-karboxy)fenoxy]-propan-2-olu

Roztok sloučeniny z příkladu 28 (e) (0,7 g, 1,4 mmol) v MeOH (5 ml) se vystaví působení 1N roztoku hydroxidu sodného (3,0 ml, 3,0 mmol). Po 18 hodinách se roztok odpaří. Přidá se voda (10 ml) a roztok se vystaví působení 1N kyseliny chlorovodíkové k úpravě hodnoty pH na 7, zfiltruje se a tuhá látka se vysuší ve vakuu k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví (0,35 g, 50 %).

MS (ES) $(\text{M} + \text{H})^+$ m/e 501,1,

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,2-1,3 (s, 6H), 3,1-4,3 (m, 11H), 6,7-7,9 (m, 13H), 8,7-8,9 (m, 1H), 9,2-9,5 (m, 1H).

Formulace pro farmaceutické použití zahrnující sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou být připraveny v různých formách a s četnými pomocnými látkami. Příklady takových formulací jsou uvedeny dále.

Příklad 30

Příprava (R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-4-(3-ethoxykarbonyl-ethyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylaminu

(a) Ethyl-[3-(2-kyan-4-hydroxyfenyl)propionat]

K ethyl-[3-(4-hydroxy-3-kyanfenyl)propionatu] (25,2 g, 0,13 mol) ve 300 ml suchého toluenu se pod atmosférou argonu přidá tri-n-butylamin (12,4 ml, 0,052 mol), poté následuje chlorid cíničitý (1,5 ml, 0,013 mol). Po 10 minutách míchání se přidá 8,6 g paraformaldehydu a reakční směs se pod atmosférou argonu 18 hodin udržuje při zpětném toku. Reakční směs se ochladí a odpaří na tmavý olej, který se vystaví bleskové sloupcové chromatografii na silikagelu, přičemž se eluuje směsí hexan:ethylacetat v poměru 90:10 (objemově). Získá se 5,3 g produktu (18,6 %). Další eluci směsí hexan:ethylacetat v poměru 70:30 (objemově) se získá 12 g výchozího materiálu.

K roztoku výše uvedeného aldehydu (10 g, 0,045 mol) ve 200 ml absolutního ethanolu se přidá triethylamin (6,1 g, 0,06 mol), poté následuje hydrochlorid hydroxylaminu (3,48 g, 0,05 mol). Reakční směs se 18 hodin míchá pod atmosférou argonu při zpětném toku. Reakční směs se odpaří. Výsledný olej se rozpustí v ethylacetatu a promyje se 1N kyselinou chlorovodíkovou. Ethylacetátová vrstva se vysuší, zfiltruje a odpaří na olej, který se vystaví působení 100 ml anhydridu kyseliny octové a 30 minut se pod atmosférou argonu udržuje při zpětném toku. Reakční směs se odpaří. Výsledný olej se rozpustí v ethylacetatu a promyje se vodou. Ethylacetátová vrstva se vysuší, zfiltruje a odpaří na olej, který se rozpustí ve 200 ml ethanolu a vystaví se působení roztoku 9,54 g (0,09 mol) uhličitanu sodného v 50 ml vody. Po 5 hodinách míchání při teplotě místnosti se směs neutralizuje pomocí 3N kyseliny chlorovodíkové na hodnotu pH 5 a odpaří se. Výsledná směs se extrahuje pomocí ethylacetatu.

Roztok ethylacetatu se vysuší, zfiltruje a odpaří na olej, který během skladování ztuhne: 9,5 g (97 %).

(b) Ethyl-[3-(2-kyan-4-(R)-glycidyloxyfenyl)propionat]

Roztok ethyl-[3-(2-kyan-4-hydroxyfenyl)propionatu] (7,7 g, 0,035 mol) a 2-(R)-glycidyl-3-nitrobenzensulfonatu (9,1 g, 0,035 mol) ve 100 ml suchého acetonu se vystaví působení uhličitanu draselného (7,6 g, 0,055 mol) a 18 hodin se pod atmosférou argonu udržuje při zpětném toku. Reakční směs se ochladí a zfiltruje. Filtrát se odpaří a vyčistí bleskovou sloupcovou chromatografií na silikagelu, přičemž se eluuje směsí hexan:ethylacetate v poměru 70:30 k získání 6 g (62 %) epoxidu.

(c) (R)-N-[2-Hydroxy-3-(2-kyan-4-(3-karboethoxyethyl)-fenoxy)propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin

Roztok epoxidu (2,69 g, 0,0098 mol) a aminu (1,95 g, 0,098 mol) se 18 hodin udržuje pod atmosférou argonu v 75 ml ethanolu při zpětném toku. Reakční směs se odpaří a odparek se vyčistí bleskovou sloupcovou chromatografií na silikagelu, přičemž se eluuje směsí methylenchlorid:methanol v poměru 95:5 (objemově) k získání 4,0 g požadovaného produktu (86 %).

Příklad 31

Příprava sodné soli (R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-4-(3-karboxyethyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)-ethylaminu

K míchanému roztoku ethylesteru (100 mg, 0,21

mmol) v 5 ml ethanolu se přidá 1N roztok hydroxidu sodného (1 ml, 1 mmol). Směs se 4 hodiny míchá a poté se odpaří, naředí 0,5 ml vody a hodnota pH se upraví na asi 4 pomocí 3N kyseliny chlorovodíkové. Směs se slije a výsledná gumovitá látka se vystaví působení 2 ml 1N kyseliny chlorovodíkové v methanolu a odpaří se. Odparek se poté 4-krát odpaří z ethanolu. Výsledná tuhá látka se trituruje etherem, zfiltruje a vysuší ve vakuu k získání 60 mg bílého prášku (64 %).

ES-MS, m/z 446,7 ($M+H$)⁺.

Příklad 32

Příprava hydrochloridu (R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-5-(3-ethoxykarbonylpropyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)-ethylaminu

(a) Ethyl-[4-(4-kyan-3-hydroxyfenyl)butanoat]

K roztoku 2-fluor-4-brombenzonitrilu (2,0 g, 10 mmol) v 10 ml THF, ochlazeném na -15 °C, se během 7 minut přidá roztok terc.-butoxidu draselného (10 ml, 10 mmol). Chladicí lázeň se odstraní a reakční směs se míchá dalších 40 minut. Reakční směs se vlije do směsi ether/10% kyselina chlorovodíková a etherová vrstva se oddělí. Etherová vrstva se promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a odpaří k získání 2,5 g 2-terc.-butoxy-4-brombenzonitrilu.

Isobutylvinylacetat (5,69 g, 40 mmol) se umístí do suché láhve o obsahu 500 ml, ochlazené na 0 °C a profoukne se dusíkem. Během 5 minut se přidá 0,5M roztok 9-BBN (80 ml,

40 mmol) v THF, přičemž se chladí na ledové lázni. Lázeň se odstraní a reakční směs se při teplotě místnosti míchá přes noc. K 2-terc.-butoxy-4-brombenzonitrilu (10,2 g, 40 mmol) se přidá 60 ml suchého DMF. Roztok se umístí pod atmosféru dusíku a za silného míchání se během 1 minuty přidá chlorid paladnatý (dppf) (0,98 g, 1,2 mmol). Výsledný roztok se stříkačkou přidá k výše popsanému boranovému roztoku, poté následuje přidání uhličitanu cesného (26,07 g, 80 mmol). Roztok se 45 minut zahřívá na teplotu 90 °C, poté se nechá vychladnout. Reakční směs se zpracuje vlitím do směsi ether/5% kyselina chlorovodíková. Etherová vrstva se oddělí a vodná vrstva se ještě jednou extrahuje etherem. Spojené etherové extrakty se promyjí vodou (3 x 1 liter) a roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a odpaří. Produkt, isobutyl-[4-(4-kyan-3-terc.-butoxyfenyl)butanoat], se tak jak je použije v další reakci.

Veškerý výše uvedený ester se rozpustí ve 125 ml THF, ke kterému se přidá 50 ml vody obsahující 80 mmol hydroxidu lithného. Roztok se 5,5 hodiny zahřívá na teplotu 65 až 72 °C, poté se odpaří ve vakuu. Odparek se vyjme směsí ether/voda a etherová vrstva se oddělí. Vodná vrstva se ještě 2-krát extrahuje etherem k odstranění jakýchkoli nekyselinových nečistot. Vodná vrstva se okyselí pomocí kyseliny chlorovodíkové a 2-krát se extrahuje etherem. Spojené etherové extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a odpaří k získání 11,1 g kyseliny 4-(4-kyan-3-terc.-butoxyfenyl)butanové (stále obsahuje určité cyklooktylové nečistoty odvozené od 9-BBN).

Výše uvedená kyselina (přibližně 40 mmol) se rozpustí v suchém THF a umístí pod atmosféru dusíku, přidá se 1,1-karbonyldiimidazol (6,81 g, 42 mmol) a reakční směs

se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti. K roztoku se poté přidá suchý ethanol (5,552 g, 120 mmol), k němuž je přidán hydrid sodný (80 mg, 2 mmol), a roztok se při teplotě místnosti míchá 1 hodinu, poté následuje zahřívání na teplotu 50 až 60 °C po dobu 3 hodin. Roztok se odpaří a odparek se vyjme směsí ether/5% kyselina chlorovodíková. Etherová vrstva se oddělí, promyje vodou, roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a roztokem chloridu sodného, poté se vysuší síranem sodným a odpaří k získání 9,3 g surového produktu. Surový produkt se chromatografuje na silikagelovém sloupci (5 x 20 cm) vyváženém v CHCl_3 a eluuje se 4% EtOAc CHCl_3 . Výtěžek je 7,15 g (62 % během 3 kroků z 2-terc.-butoxy-4-brombenzonitrilu).

Ethyl-[4-(4-kyan-3-terc.-butoxyfenyl)butanoat] (6,8 g, 23,5 mmol) se rozpustí ve směsi acetonitrilu (42 ml) a koncentrované kyseliny chlorovodíkové (3,85 ml) a 80 minut se nechá stát. Reakční směs se vlije do směsi ether/voda a etherová vrstva se oddělí. Etherová vrstva se promyje vodou a roztokem chloridu sodného a spojené vodné promývací kapaliny se jednou reextrahují etherem. Spojené etherové vrstvy se vysuší síranem sodným a odpaří k získání 5,1 g bělavé voskovité tuhé látky. Tento materiál se vloží do sloupce silikagelu (5 x 15 cm) v CHCl_3 a eluuje se 20% EtOAc CHCl_3 k získání 4,5 g ethyl-[4-(4-kyan-3-hydroxyfenyl)-butanoatu].

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8,2 (1H, s), 7,42 (1H, d), 6,95 (1H, s), 6,77 (1H, d), 4,2 (2H, q), 2,63 (2H, dd), 2,39 (2H, dd), 1,96 (2H, m), 1,28 (3H, t).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) 174,4, 159,5, 149,2, 132,8, 120,8, 117,0, 116,1, 97,1, 60,9, 35,2, 33,6, 25,7, 14,1.

(b) Příprava (R)-2-kyan-5-(3-ethoxykarbonylpropyl)fenylglycidyletheru

Za použití způsobu z příkladu 30(b), viz výše, ethyl-[4-(4-kyan-3-hydroxyfenyl)butanoat] (1,4 g, 6 mmol) a (R)-glycidylnosylat (1,48 g, 5,71 mmol) se použijí k přípravě 1,47 g (88 %) sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bílé tuhé látky.

(c) Hydrochlorid (R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-5-(3-ethoxykarbonylpropyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylaminu

Za použití způsobu z příkladu 30 (c), viz výše, (R)-2-kyan-5-(3-ethoxykarbonylpropyl)fenylglycidylether (1,47 g, 5,08 mmol) a 1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin (1,1 g, 5,59 mmol) se použijí k přípravě sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bílé tuhé látky.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 9,82 (1H, široký s), 8,42 (1H, široký s), 7,78 (4H, m), 7,35-7,5 (4H), 6,8 (2H, m), 5,7 (1H, široký s), 4,82 (1H, m), 4,25 (2H, m), 4,1 (2H, q), 3,4-3,65 (4H), 2,65 (2H, dd), 2,3 (2H, dd), 1,95 (2H, m), 1,55 (6H, d), 1,25 (3H, t):

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 173,0, 160,1, 149,4, 133,2, 133,1, 132,4, 131,9, 129,7, 128,7, 128,0, 127,7, 127,5, 126,2, 125,9, 121,7, 116,5, 113,1, 99,8, 70,7, 65,6, 61,4, 60,4, 45,1, 44,2, 35,5, 33,4, 25,9, 23,1, 22,9, 14,2.

Příklad 33

Příprava sodné soli (R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-5-(3-karboxypropyl)fenoxyl)propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)-ethylaminu

(R)-N-[2-Hydroxy-3-(2-kyan-5-(3-ethoxykarbonylpropyl)fenoxyl)propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin (0,77 g, 1,58 mmol) se hydrolyzuje mícháním při teplotě místnosti přes noc ve 25 ml EtOH obsahujícím 2,37 mmol hydroxidu sodného ve 2,37 ml vody. Reakční směs se odpaří a odparek se rozpustí ve 40 ml vody. Hodnota pH se snižuje pomocí 1N kyseliny chlorovodíkové dokud z roztoku nezačne vypadávat zwitterionová forma produktu (pH přibližně 6 až 6,5). Tuhá látka se zfiltruje a promyje vodou. Tuhá látka se poté suspenduje ve 30 ml vody a pomalu se přidává 1N roztok hydroxidu sodného, dokud se tuhá látka nerozpustí (konečná hodnota pH je přibližně 11). Roztok se zmrazí a lyofilizuje do sucha k získání 732 mg sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bílé tuhé látky.

^1H -NMR (1:1 $\text{CD}_3\text{CN}:\text{D}_2\text{O}$) 7,6-7,8 (4H), 7,4 (3H, m), 7,32 (1H, d), 7,0 (1H, s), 6,9 (1H, d), 4,1 (2H, m), 4,0 (1H, m), 3,78-3,92 (4H), 2,6 (2H, dd), 2,1 (2H, dd), 1,8 (2H, m), 1,02 (6H, d).

^{13}C -NMR (1:1 $\text{CD}_3\text{CN}:\text{D}_2\text{O}$) 181,7, 160,8, 151,8, 136,4, 133,7, 133,5, 132,2, 129,6, 129,0, 127,7, 127,5, 126,3, 125,7, 121,9, 117,6, 113,3, 98,2, 71,4, 69,1, 53,7, 46,5, 44,5, 37,5, 36,0, 27,8, 26,1, 26,0.

Příklad 34.

06.12.00

Příprava hydrochloridu (R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-5-(3-ethoxykarbonyl)ethoxy)phenoxy)propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)-ethylaminu

(a) Ethyl-[3-(4-kyan-3-hydroxyfenyl)propionat]

Anhydrid kyseliny trifluormethansulfonové (9,0 ml, 15 g, 53 mmol, 1,2 ekv.) se během 5 minut přidá k roztoku ethyl-[3-(4-hydroxy-3-methoxyfenyl)propionatu] (8,7 ml, 10 g, 45 mmol, 1 ekv.) a pyridinu (9,0 ml, 8,8 g, 110 mmol, 2,5 ekv.) v CH_2Cl_2 (40 ml) a ochladí se na 0 °C v ledové lázni. Ledová lázeň se odstraní a reakční směs se 24 hodin míchá. Reakční směs se odpaří. Tento materiál se poté vyjme Et_2O (100 ml) a promyje se 0,1M kyselinou chlorovodíkovou (2 x 50 ml). Organická vrstva se vysuší bezvodým síranem sodným a odpaří (75 °C). Tím se získá 13,7 g (86 %) produktu jako žlutého oleje. Surový materiál (13,3 g) se chromatografuje bleskovou chromatografií (1000 ml směsi hexan/ EtOAc v poměru 9:1, 500 ml směsi hexan/ EtOAc v poměru 4:1) přes „bleskový“ silikagel (200 mm x 50 mm průměr). Frakce obsahující pouze produkt se spojí a odpaří (75 °C). Tím se získá 12,3 g ethyl-[3-(4-trifluormethansulfoxy-3-methoxyfenyl)propionatu] jako téměř bezbarvého oleje.

Ke směsi ethyl-[3-(4-trifluormethansulfoxy-3-methoxyfenyl)propionatu] (11,9 g, 33,4 mmol, 1 ekv.) a kyanidu zinečnatého (7,8 g, 66,4 mmol, 2,0 ekv.) v deoxygenovaném suchém DMF (60 ml) se přidá tetrakis(trifenylofosfin)palladium(0) (1,3 g, 1,1 mmol, 0,034 ekv.). Reakční směs se 5 hodin míchá při teplotě 120 °C. Reakční směs se poté zfiltruje přes Celite®. Filtrát se naředí nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (100 ml) a vodou (100 ml) a extrahuje se pomocí EtOAc (1 x 100

ml). Organická vrstva se poté promyje vodou (2 x 50 ml), vysuší bezvodým síranem sodným a odpaří (75 °C). Tím se získá 6,99 g (89,7 %) surového produktu jako hnědého oleje. Tento olej se chromatografuje bleskovou chromatografií (500 ml směsi hexan/EtOAc v poměru 9:1, 1500 ml směsi hexan/EtOAc v poměru 3:1) přes „bleskový“ silikagel (200 mm x 50 mm průměr). Frakce obsahující produkt se odpaří (75 °C), čímž se získá 4,70 g (60,3 %) ethyl-[3-(4-kyan-3-methoxyfenyl)-propionatu] jako bílé krystalické tuhé látky.

Směs ethyl-[3-(4-kyan-3-methoxyfenyl)propionatu] (3,17 g, 13,6 mmol, 1 ekv.) a kyanidu sodného (2,00 g, 40,8 mmol, 3,00 ekv.) v DMSO (60 ml) se 2 hodiny míchá při teplotě 140 až 180 °C. Po 2,5 hodinách se reakční směs vyjme vodou (300 ml). Hodnota pH se upraví na 7 pomocí AcOH (2,1 ml) a extrahuje se pomocí Et₂O (1 x 150 ml). Organická vrstva se promyje vodou (2 x 50 ml), vysuší bezvodým síranem sodným a odpaří (75 °C). Tím se získá 2,05 g (68,8 %) ethyl-[4-(4-kyan-3-hydroxyfenyl)propionatu] jako světle žluté krystalické tuhé látky.

¹H-NMR (CDCl₃): 7,42 (1H, d), 7,40 (1H, široký s), 6,92 (1H, d), 6,81 (1H, dd), 4,15 (2H, q), 2,94 (2H, dd), 2,64 (2H, dd), 1,25 (3H, t).

(b) (R)-2-Kyan-5-(2-ethoxykarbonylethyl)fenylglycidylether

Za použití způsobu z příkladu 30(b), viz výše, se ethyl-[4-(4-kyan-3-hydroxyfenyl)propionat] (1,32 g, 6 mmol) a (R)-glycidylnosylat (1,48 g, 5,71 mmol) použijí k přípravě 1,35 g (86 %) sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bílé tuhé látky.

{c) Hydrochlorid (R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-5-(2-karb-ethoxyethyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)-ethylaminu

Za použití způsobu z příkadu 30(c), viz výše, se (R)-2-kyan-5-(2-ethoxykarbonylethyl)fenylglycidylether (1,35 g, 4,9 mmol) a 1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin (1,07 g, 5,39 mmol) použijí k přípravě sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bílé tuhé látky.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 9,82 (1H, široký m), 8,45 (1H, široký m), 7,7-7,8 (4H), 7,3-7,48 (4H), 6,82 (2H, m), 5,68 (1H, d), 4,82 (1H, široký m), 4,25 (2H, m), 4,10 (2H, q), 3,38-3,62 (4H), 2,92 (2H, t), 2,60 (2H, t), 1,52 (6H, d), 1,22 (3H, t).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 172,12, 160,11, 148,42, 133,23, 133,18, 132,39, 131,93, 129,70, 128,73, 127,96, 127,70, 127,48, 126,16, 125,91, 121,57, 116,45, 113,07, 100,11, 70,73, 65,62, 61,46, 60,61, 45,06, 44,22, 34,96, 31,17, 23,12, 22,94, 14,14.

Příklad 35

Příprava sodné soli (R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-5-(2-karboxyethyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)-ethylaminu

(R)-N-(2-Hydroxy-3-(2-kyan-5-(2-ethoxykarbonyl-ethyl)fenoxy)propyl)-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin (0,54 g, 1,14 mmol) se hydrolyzuje způsobem z příkladu 34, viz výše, k získání 510 mg sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bílé tuhé látky.

^1H -NMR (1:1 $\text{CD}_3\text{CN}:\text{D}_2\text{O}$) 7,6-7,8 (4H), 7,40 (3H, m), 7,34 (1H, d), 7,00 (1H, s), 6,90 (1H, d), 4,10 (2H, m), 4,00 (1H, 5 m), 2,83 (6H, m), 2,39 (2H, dd), 1,02 (6H, d).

^{13}C -NMR (1:1 $\text{CD}_3\text{CN}:\text{D}_2\text{O}$) 180,57, 160,77, 151,51, 136,47, 133,76, 133,55, 132,28, 129,68, 129,07, 127,78, 127,49, 126,32, 125,77, 121,76, 117,58, 113,18, 98,30, 71,48, 69,08, 53,71, 46,56, 44,59, 38,98, 33,10, 26,11, 25,92.

Příklad 36

Příprava hydrochloridu (R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-4-(3-ethoxykarbonylpropyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)-ethylaminu

(a) Ethyl-[4-(3-kyan-4-hydroxyfenyl)butanoat]

K ledem chlazenému roztoku ethyl-[4-(4-hydroxyfenyl)butanoatu] (16,73 g, 80,32 mmol) ve 200 ml CHCl_3 se přidá brom (4,15 ml, 80,8 mmol). Chladicí lázeň se odstraní a reakční směs se míchá při teplotě místnosti 2 hodiny. Reakční směs se poté promyje vodou a roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a odpaří k získání 22,3 g (96,6 %) ethyl-[4-(3-brom-4-hydroxyfenyl)butanoatu] jako krystalické tuhé látky.

K roztoku ethyl-[4-(3-brom-4-hydroxyfenyl)-butanoatu] (19,8 g, 69 mmol) ve 172 ml N-methyl-2-pyrrolidinonu se přidá kyanid měďný (6,49 g, 72,4 mmol). Roztok se 4 hodiny zahřívá na teplotu zpětného toku, poté se ochladí na teplotu místnosti. Reakční směs se naředí EtOAc a dvakrát se promyje 5% kyselinou chlorovodíkovou a jednou

05.12.00

roztokem chloridu sodného, poté se vysuší síranem sodným a odpaří. Vyčistí se na silikagelu za použití směsi hexany:EtOAc v poměru 60:40 jako eluentu. Výtěžek ethyl-[4-(3-kyan-4-hydroxyfenyl)butanoatu] je 9,84 g (61 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,67 (1H, s), 7,24-7,29 (2H), 7,94 (1H, d), 4,14 (2H, q), 2,59 (2H, dd), 2,34 (2H, dd), 1,91 (2H, m), 1,28 (3H, t).

(b) Příprava (R)-2-kyan-4-(3-ethoxykarbonylpropyl)fenylglycidyletheru

Za použití způsobu z příkladu 30(b), viz výše, se ethyl-[4-(3-kyan-4-hydroxyfenyl)butanoat] (0,93 g, 4 mmol) a (R)-glycidylnosylat (1,00 g, 3,86 mmol) použijí k přípravě 0,74 g (66 %) sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bílé tuhé látky.

(c) Příprava hydrochloridu (R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-4-(3-ethoxykarbonylpropyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylaminu

Za použití způsobu z příkladu 30(c), viz výše, se (R)-2-kyan-4-(3-ethoxykarbonylpropyl)fenylglycidylether (0,72 g, 2,48 mmol) a 1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin (0,52 g, 2,6 mmol) se použijí k přípravě 0,87 g (67 %) sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bílé tuhé látky.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 9,8 (1 H, široký m), 8,38 (1H, široký m), 7,73-7,8 (4H), 7,44 (2H, m), 7,36 (1 H, d), 7,22-7,28 (3H), 6,9 (1H, d), 4,8 (1H, široký m), 4,22 (2H, m), 4,12 (2H, q), 3,35-3,6 (4H), 2,53 (2H, dd), 2,26 (2H, dd), 1,85 (2H, m), 1,50 (6H, d), 1,25 (3H, t).

Příklad 37

Příprava sodné soli (R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-4-(3-karboxypropyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)-ethylaminu

(R)-N-[2-Hydroxy-3-(2-kyan-4-(3-ethoxykarbonylpropyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin (0,618 g, 1,17 mmol) se hydrolyzuje způsobem z příkladu 33, viz výše, k získání 555 mg (90 %) sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bílé tuhé látky.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) 7,86-7,94 (3H), 7,78 (1H, s), 7,59 (1H, d), 7,48-7,54 (3H), 7,42 (1H, d), 7,25 (1H, d), 4,22 (3H, m), 3,0-3,28 (4H, dd + široký s), 2,60 (2H, dd), 2,23 (2H, dd), 1,81 (2H, m), 1,24 (6H, s).

Příklad 38

Příprava hydrochloridu (R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-3-(3-ethoxykarbonylpropyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylaminu

(a) Příprava ethyl-[4-(2-kyan-3-hydroxyfenyl)butanoatu]

Tím, že se vyjde z 2-fluor-6-jodbenzonitrilu, sloučenina pojmenovaná v záhlaví se připraví podle způsobu z příkladu 32, viz výše, nahrazením fluoroskupiny terc.-butoxyskupinou, nahrazením jodoskupiny 3-karbethoxypropylovým bočním řetězcem prostřednictvím Suzukiho kondenzace a výměnou esteru a konečným odstraněním

terc.-butylové skupiny kyselinou. Sloučenina pojmenovaná v záhlaví se získá se 49% výtěžkem během 4 kroků.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,84 (1H, široký s), 7,33 (1H, dd), 6,87 (1H, d), 6,82 (1H, d), 4,16 (2H, q), 2,83 (2H, dd), 2,40 (2H, dd), 2,02 (2H, m), 1,28 (3H, t).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 174,28, 159,84, 146,57, 134,18, 120,98, 115,81, 114,05, 100,09, 61,09, 33,80, 33,77, 25,75, 14,29.

(b) Příprava (R)-2-kyan-3-(3-ethoxykarbonylpropyl)fenylglyci-dyletheru

Za použití způsobu z příkladu 1(a), viz výše, se ethyl-[4-(2-kyan-3-hydroxyfenyl)butanoat] (1,9 g, 7,33 mmol) a (R)-glycidylnosylat (1,78 g, 7,6 mmol) použijí k přípravě 1,70 g (80 %) sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bílé tuhé látky.

(b) Příprava hydrochloridu (R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-3-(3-ethoxykarbonylpropyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylaminu

Za použití způsobu z příkladu 1(b), viz výše, se (R)-2-kyan-3-(3-ethoxykarbonylpropyl)fenylglycidylether (0,8 g, 2,77 mmol) a 1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin (0,58 g, 2,9 mmol) použijí k přípravě 1,07 g (74 %) sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bílé tuhé látky.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 9,81 (1H, široký m), 8,40 (1H, široký m), 7,72-7,82 (4H), 7,45 (2H, m), 7,35 (2H, m), 6,85 (1H, d), 6,81 (1H, d), 4,81 (1H, široký s), 4,24 (2H, m), 4,12 (2H,

q), 3,55 (2H, široký m), 3,40 (2H, s), 2,77 (2H, dd), 2,33 (2H, dd), 1,95 (2H, m), 1,51 (6H, d), 1,24 (3H, t).

^{13}C -NMR (CDCl_3): 173,15, 160,64, 147,29, 134,05, 133,42, 132,64, 132,16, 129,95, 128,99, 128,21, 127,95, 127,73, 126,42, 126,17, 122,26, 115,62, 110,50, 102,70, 70,94, 65,79, 61,68, 60,63, 45,31, 44,46, 33,74, 33,66, 25,77, 23,36, 23,18, 14,42.

Příklad 39

Příprava sodné soli (R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-3-(3-karboxypropyl)fenoxyp)propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)-ethylaminu

(R)-N-[2-Hydroxy-3-(2-kyan-3-(3-ethoxykarbonylpropyl)fenoxyp)propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin (0,687 g, 1,3 mmol) se hydrolyzuje způsobem z příkladu 33, viz výše, k získání 502 mg (80 %) sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bílé tuhé látky.

^1H -NMR (D_2O) 7,00 (5H, m), 6,70 (3H, m), 6,53 (1H, d), 6,22 (1H, d), 3,70 (1H, široký s), 3,52 (2H, široký s), 2,21-2,37 (6H), 1,92 (2H, m), 1,54 (2H, m), 0,53 (5H, široký s).

^{13}C -NMR (D_2O) 176,89, 154,86, 142,43, 130,24, 129,08, 127,58, 126,29, 123,66, 123,13, 121,91, 121,67, 120,21, 119,65, 116,37, 110,99, 104,04, 94,82, 65,87, 63,21, 60,58, 47,80, 40,61, 38,94, 31,64, 28,23, 21,29, 20,35.

Příklad 40

(R)-N-[2-Hydroxy-3-(2-kyan-4-(2-ethoxykarbonyl-trans-

-ethylen) fenoxy)propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin

(a) Ethyl[-3-(2-kyan-4-hydroxyfenyl)propenoat]

Roztok 2-kyan-4-bromfenolu (158,1 g, 0,8 mol), ethylmethakrylatu (88,11 g, 0,88 mol), tri-o-tolylfosfinu (36,5 g, 0,12 mol) a uhličitanu draselného (110,6 g, 0,8 mol) v 1000 ml acetonitrilu a 300 ml vody se míchá a zbavuje plynu 3-krát tak, že se lahev střídavě odsaje ve vakuu a poté se naplní dusíkem. Pod atmosférou dusíku se přidá octan palladnatý (9 g, 0,04 mol) a směs se 7 hodin udržuje při teplotě zpětného toku. Reakční směs se naředí 500 ml vody a hodnota pH se upraví na 3 až 4 koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Směs se poté extrahuje ethylacetatem. Ethylacetatový roztok se vysuší síranem sodným, zfiltruje a odpaří na objem přibližně 500 ml. Výsledná suspenze se rozpustí ve 4 litrech MeCN, zahřeje se ke zpětnému toku a poté se přelije přes podložku z rozsívkové zeminy o tloušťce 2,5 cm. Filtrát se odpaří na objem okolo 1,5 litrů a nechá se přes noc vychladnout na teplotu místnosti. Roztok se zfiltruje a tuhá látka se vysuší ve vakuu k získání 150 g bílé tuhé látky (86 %).

Sloučenina pojmenovaná v záhlaví se získá podle postupů popsanych v příkladech 30 a 31.

Příklad 41

Inhalační přípravek

Sloučenina obecného vzorce (I) (1 mg na 100 mg) ve formě aerosolu z dávkovacího inhalátoru dodává v požadovaném množství léčiva na použití.

Příklad 42

Tabletový přípravek

Tablety/složky	Na tabletu
1. Aktivní složka (Sloučenina obecného vzorce (I))	40 mg
2. Kukuřičný škrob	20 mg
3. Kyselina alginová	20 mg
4. Alginat sodný	20 mg
5. Stearat hořečnatý	13 mg

Postup přípravy tablet

Složky 1, 2, 3 a 4 se ve vhodném mixeru/míchadle smíchají. Po částech se po smíchání přidá dostatečné množství vody, přičemž po každém přidání vody se pečlivě míchá, dokud není hmota takové konsistence, aby umožnila převedení na vlhké granule. Vlhká hmota se převede na granule protlačením přes oscilační granulátor za použití síta o velikosti ok 2,38 mm. Vlhké granule se potom vysuší dosucha v sušárně při 60 °C. Suché granule se lubrikují složkou č. 5 a lubrikované granule se vylisují na vhodné tabletovače.

Příklad 43

05.12.00

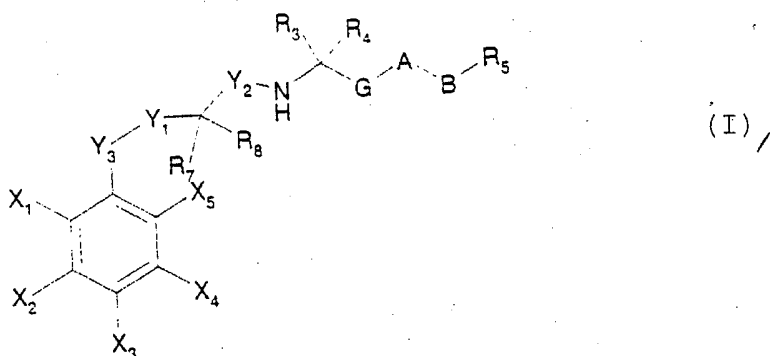
Parenterální přípravek

Farmaceutický přípravek pro parenterální podání se připraví rozpuštěním příslušného množství sloučeniny obecného vzorce (I) v polyethylenglykolu při zahřívání. Tento roztok je potom naředěn vodou pro injekce (na 100 ml). Rostok je potom sterilizován filtrací skrz membránový filtr o průměru pórů 0,22 μm a uzavřen ve sterilních nádobách.

Všechny publikace, včetně patentů a patentových přihlášek, výčet tím však není omezen, citované v tomto popisu jsou zde zahrnuty v odkazech, jako kdyby každá jednotlivá publikace byla specificky a individuálně označena k začlenění jako odkaz jako kdyby byla plně uvedena.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina podle obecného vzorce (I) uvedeného zde dále:



ve kterém

Y_1 je kovalentní vazba, alkylen nebo alkenylen obsahující až 4 atomy uhlíku, nesubstituovaný nebo substituovaný C_{1-4} alkylem, nebo atom kyslíku,

Y_2 je methylen, nesubstituovaný nebo substituovaný C_{1-4} alkylem nebo halogenalkylem,

Y_3 je kovalentní vazba nebo atom kyslíku, síry, skupina NR^{IV} nebo C_{1-4} alkylen-O, C_{1-4} alkylen-S a C_{1-4} alkylen- NR^{IV} ,

R_3 a R_4 jsou nezávisle methyl nebo ethyl nebo dohromady tvoří cyklopropyl,

R_5 je aryl nebo kondenzovaný aryl, kondenzovaný dihydro- nebo tetrahydroaryl, nesubstituovaný nebo substituovaný jakýmkoli substituentem zvoleným ze skupiny sestávající z OH, atomu halogenu,

C_{1-4} alkylu, C_{1-4} alkoxyskupiny, C_{3-6} cykloalkylu, OSO_2R^{IV} , CN, NO_2 , OCF_3 , CF_3 , CH_2CF_3 , $(CH_2)_nCO_2R^{IV}$ a $O-(CH_2)_nCO_2R^{IV}$, kde n je celé číslo od 0 do 3 a R^{IV} je zvolen ze skupiny sestávající z atomu vodíku, C_{1-4} alkylu nebo C_{3-6} cykloalkylu, nebo

R₅ je heteroaryl nebo kondenzovaný heteroaryl, kde heterokruh obsahuje atom dusíku, kyslíku nebo síry, a který je aromatický, dihydro- nebo tetrahydro-, nesubstituovaný nebo substituovaný jakýmkoli substituentem zvoleným ze skupiny sestávající z OH, OCH_3 , $CH(CH_3)_2$, atomu halogenu, C_{1-4} alkylu, C_{1-4} alkoxyskupiny, C_{3-6} cykloalkylu, OSO_2R^{IV} , CN, NO_2 , OCF_3 , CF_3 , CH_2CF_3 , $(CH_2)_nCO_2H$, $(CH_2)_nCO_2R^{IV}$ a $O-(CH_2)_nCO_2R^{IV}$,

G je kovalentní vazba, CHR_6 nebo $C-R_6$, kde R_6 je atom vodíku, OH nebo atom kyslíku (vytváří ketoskupinu),

R₇ je atom vodíku, OH, nebo $O-C_{1-4}$ alkyl,

R₈ je atom vodíku nebo C_{1-4} alkyl, nebo R₇ a R₈ dohromady tvoří keton,

A a B jsou nezávisle zvoleny ze skupiny sestávající z vazby, CH_2 , NH, atomu kyslíku, atomu síry a $C=O$, za předpokladu, že buď A nebo B je zvoleno z CH_2 a NH, nebo A a B dohromady tvoří vazbu, nebo část A-B je představována $CH=CH$ nebo $C\equiv C$,

X₁ a X₅ jsou nezávisle zvoleny ze skupiny sestávající z atomu vodíku, halogenu, CN, NO₂, C₁₋₄alkylu, cykloalkylu, CH₂-arylu a CH₂-heteroarylu za předpokladu, že buď X₁ nebo X₅ je atom vodíku,

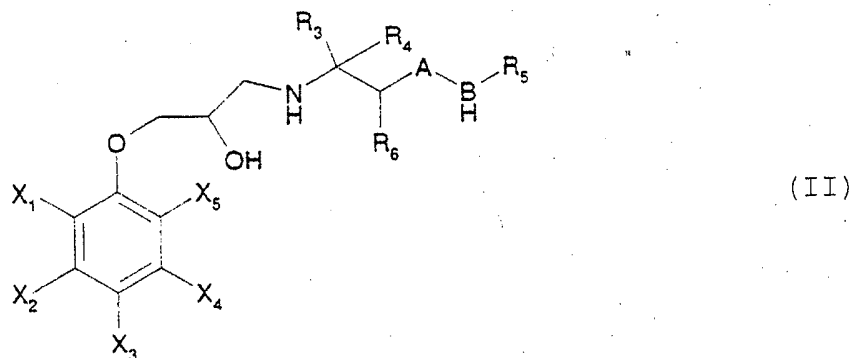
X₂, X₃ a X₄ jsou zvoleny ze skupiny sestávající z atomu vodíku, halogenu, O-C₁₋₄alkylu, O-arylu, O-heteroarylu, CH₂-arylu, CH₂-heteroarylu, alkylu, C(O)arylu, C(O)heteroarylu, CH(OH)arylu, CH(OH)heteroarylu a J-K,

J je kovalentní vazba, alkylen, O-alkylen nebo alkenylen obsahující až 5 atomů uhlíku, nesubstituovaných nebo substituovaných substituentem zvoleným ze skupiny sestávající z C₁₋₄alkylů, OH, atomu kyslíku (tvoří keton), arylu, heteroarylu a NR'R'', kde R' a R'' jsou nezávisle zvoleny ze skupiny sestávající z atomu vodíku, alkylu, arylu, heteroarylu, C(O)alkylu, C(O)arylu a C(O)heteroarylu,

K je zvolen ze skupiny sestávající z CO₂R^{IV}, OH a CN,

a její farmaceuticky přijatelné soli a komplexy.

2. Sloučenina podle nároku 1, která má strukturu podle obecného vzorce (II) uvedeného zde dále:



ve kterém

R_3 a R_4 jsou nezávisle methyl nebo ethyl, nebo dohromady tvoří cyklopropyl,

R_5 je aryl nebo kondenzovaný aryl, nebo kondenzovaný dihydro- nebo tetrahydroaryl, nesubstituovaný nebo substituovaný jakýmkoli substituentem zvoleným ze skupiny sestávající z OH, atomu halogenu, C_{1-4} alkylu, C_{1-4} alkoxyskupiny, C_{3-6} cykloalkylu, OSO_2R^{IV} , CN, NO_2 , OCF_3 , CF_3 , CH_2CF_3 , kde R^{IV} je zvolen ze skupiny sestávající z atomu vodíku, C_{1-4} alkylu nebo C_{3-6} cykloalkylu, nebo

R_5 je heteroaryl nebo kondenzovaný heteroaryl, kde heterokruh obsahuje atom dusíku, kyslíku nebo síry, a který je aromatický, dihydro- nebo tetrahydro-, nesubstituovaný nebo substituovaný jakýmkoli substituentem zvoleným ze skupiny sestávající z OH, OCH_3 , $CH(CH_3)_2$, atomu halogenu, C_{1-4} alkylu, C_{1-4} alkoxyskupiny, C_{3-6} cykloalkylu, CN, NO_2 , OCF_3 , CF_3 nebo CH_2CF_3 ,

R₆ je atom vodíku, OH nebo atom kyslíku (tvořící keton), a

A a B jsou nezávisle zvoleny ze skupiny sestávající z vazby, CH₂, NH, atomu kyslíku, atomu síry a C=O, za předpokladu, že buď A nebo B je zvoleno z CH₂ a NH, nebo A a B dohromady tvoří vazbu, nebo část A-B je představována CH=CH nebo C≡C,

X₁ a X₅ jsou nezávisle zvoleny ze skupiny sestávající z atomu vodíku, halogenu, CN, NO₂, C₁₋₄alkylu, cykloalkylu, CH₂-arylu a CH₂-heteroarylu za předpokladu, že buď X₁ nebo X₅ je atom vodíku,

X₂, X₃ a X₄ jsou zvoleny ze skupiny sestávající z atomu vodíku, halogenu, O-C₁₋₄alkylu, O-arylu, O-heteroarylu, CH₂-arylu, CH₂-heteroarylu, alkylu, C(O)arylu, C(O)heteroarylu, CH(OH)arylu, CH(OH)heteroarylu a J-K,

J je kovalentní vazba, alkylen, O-alkylen nebo alkenylen obsahující až 5 atomů uhlíku, nesubstituovaných nebo substituovaných substituentem zvoleným ze skupiny sestávající z C₁₋₄alkylu, OH, atomu kyslíku (keton), arylu, heteroarylu a NR'R'', kde R' a R'' jsou nezávisle zvoleny ze skupiny sestávající z atomu vodíku, alkylu, arylu, heteroarylu, C(O)alkylu, C(O)arylu a C(O)heteroarylu,

K je zvolen ze skupiny sestávající z CO₂H, CO₂R^{IV}, OH

a CN.

3. Sloučenina podle nároku 2, ve které

R₅ je aryl nebo kondenzovaný aryl, nebo kondenzovaný dihydro- nebo tetrahydroaryl, nesubstituovaný nebo substituovaný jakýmkoli substituentem zvoleným ze skupiny sestávající z OCH₃, CH₂CH₃, atomu halogenu, C₃₋₆heterocykloalkylu, CN, NO₂, OCF₃, CF₃, CH₂CF₃, nebo

R₅ je heteroaryl nebo kondenzovaný heteroaryl, kde heterocyklický kruh obsahuje atom dusíku, kyslíku nebo síry, a který je aromatický, dihydro- nebo tetrahydro-, nesubstituovaný nebo substituovaný jakýmkoli substituentem zvoleným ze skupiny sestávající z OCH₃, atomu halogenu, C₁₋₄alkylu, CN, NO₂, OCF₃, CF₃ nebo CH₂CF₃,

R₆ je atom vodíku a

A a B jsou nezávisle zvoleny ze skupiny sestávající z vazby, CH₂, NH, atomu kyslíku, atomu síry a C=O, za předpokladu, že buď A nebo B je zvoleno z CH₂ a NH, nebo A a B dohromady tvoří vazbu,

X₁ a X₅ jsou zvoleny ze skupiny sestávající z atomu chloru, fluoru, skupiny CN a NO₂, za předpokladu, že buď X₁ nebo X₅ je atom vodíku,

X_2 , X_3 a X_4 jsou nezávisle zvoleny ze skupiny sestávající z atomu vodíku, fluoru, chloru, skupiny CN, O-arylu, O-heteroarylu, CH_2 -arylu, CH_2 -heteroarylu, C(O)arylu, C(O)heteroarylu, CH(OH)arylu, CH(OH)heteroarylu a J-K,

J je kovalentní vazba, alkylen, alkenylen nebo O-alkylen obsahující až 5 atomů uhlíku, nesubstituovaných nebo substituovaných C_{1-4} alkylem, arylem, heteroarylem nebo skupinou $NR'R''$, kde R' a R'' jsou nezávisle zvoleny ze skupiny sestávající z atomu vodíku, alkylu, arylu, heteroarylu, C(O)alkylu, C(O)arylu a C(O)heteroarylu,

K je CO_2R^{IV} .

4. Sloučenina podle nároku 3, ve které

R_5 je fenyl, naftyl, heteroaryl nebo kondenzovaný heteroaryl, ve kterém heterokruh obsahuje atom dusíku, kyslíku nebo síry, a je aromatický, dihydro- nebo tetrahydro-, nesubstituovaný nebo substituovaný jakýmkoli substituentem zvoleným ze skupiny sestávající z atomu halogenu, OCH_3 , CF_3 nebo C_{1-4} alkylu,

R_6 je atom vodíku a

A a B jsou nezávisle zvoleny ze skupiny sestávající z vazby, CH_2 a atomu kyslíku, nebo A a B dohromady tvoří vazbu,

06.12.00

X₁ a X₅ jsou nezávisle atom chloru, skupina CN nebo NO₂, za předpokladu, že buď X₁ nebo X₅ je atom vodíku,

X₂, X₃ a X₄ jsou atom vodíku, skupina CN, atom chloru nebo J-K,

J je kovalentní vazba, alkylen nebo alkenylen obsahující až 5 atomů uhlíku, nesubstituovaných nebo substituovaných arylem, heteroarylem nebo skupinou NR'R'', kde R' a R'' jsou zvoleny ze skupiny sestávající z atomu vodíku, alkylu, arylu, heteroarylu, C(O)alkylu, C(O)arylu a C(O)heteroarylu,

K je CO₂R^{IV}.

5. Sloučenina podle nároku 1 zvolená ze skupiny zahrnující:

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-4-(2-ethoxykarbonylethyl) fenoxi)-propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-4-(2-karboxyethyl) fenoxi)-propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-5-(3-ethoxykarbonylpropyl) fenoxi)propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-5-(3-karboxypropyl) fenoxi)-propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-5-(2-ethoxykarbonylethyl) fenoxi)-propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

06.12.00

(R) -N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-5-(2-karboxyethyl) fenoxi) -
propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R) -N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-4-(3-ethoxykarbonylpropyl) -
fenoxi)propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R) -N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-4-(3-karboxypropyl) fenoxi) -
propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R) -N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-3-(3-ethoxykarbonylpropyl) -
fenoxi)propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R) -N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-3-(3-karboxypropyl) fenoxi) -
propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R) -N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-3-(2-ethoxykarbonylethyl) fenoxi) -
propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R) -N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-3-(2-karboxyethyl) fenoxi) -
propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R) -N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-4-(ethoxykarbonylmethyl) fenoxi) -
propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R) -N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-4-(karboxymethyl) fenoxi) -propyl]-
1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R) -N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-5-(ethoxykarbonylmethyl) fenoxi) -
propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R) -N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-5-(karboxymethyl) fenoxi)propyl]-
1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R) -N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-4-(2-ethoxykarbonyl-trans-

05.12.00

-ethylen) fenoxi) propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-N-[2-hidroksi-3-(2-kyan-4-(2-karboxi-trans-ethylen)-fenoxi)propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-metoksiyfenil)ethylamino]-3-(4-(2-fenil-2-R,S-metoksiykarbonyletil))fenoxi)propan-2-ol;

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-metoksiyfenil)ethylamino]-3-[(4-(2-fenil-2-R,S-karboxyethyl))fenoxi)propan-2-ol];

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-metoksiyfenil)ethylamino]-3-[(3-benzil-4-metoksiykarbonilmethyl)fenoxi)propan-2-ol];

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[(3-benzil-4-metoksiykarbonilmethyl)fenoksi]propan-2-ol;

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[(3-benzil-4-karboxymethyl)fenoksi]propan-2-ol;

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-metoksiyfenil)ethylamino]-3-[(3-benzil-4-karboxymethyl)fenoksi]propan-2-ol;

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-metoksiyfenil)ethylamino]-3-[(4-(3-hidroksi)propil)fenoksi]propan-2-ol;

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-metoksiyfenil)ethylamino]-3-[(4-(3-hidroksi)etil)fenoksi]propan-2-ol;

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-metoksiyfenil)ethylamino]-3-[(4-(2-kyan)etil)fenoksi]propan-2-ol;

(R)-methyl-2-[4-(3-[2-(4-metoksiyfenil)-1,1-dimethyletil]-

06.12.00

-amino]-2-hydroxypropoxy]benzoylbenzoat;

kyselina (R)-2-[4-[3-[2-(4-methoxyfenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-2-hydroxypropoxy]benzoylbenzoová;

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[(4-
-kyanmethyl) fenoxyl]propan-2-ol;

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[(4-
-kyan) fenoxyl]propan-2-ol;

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[(4-
-methoxykarbonylmethyl) fenoxyl]propan-2-ol;

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenylethylamino)-3-[(2-
-nitro-4-kyan) fenoxyl]propan-2-ol;

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[(2-
-nitro-4-(hydroxymethyl)) fenoxyl]propan-2-ol;

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[(2-
-nitro-4-methoxykarbonylmethyl) fenoxyl]propan-2-ol;

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[(2-
-nitro-4-karboxymethyl) fenoxyl]propan-2-ol;

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[(4-methoxy-
karbonyl) fenoxyl]propan-2-ol;

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[(4-karboxy)-
fenoxyl]propan-2-ol;

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[(2-

-kyan-4-ethoxykarbonylmethyl) fenoxylpropan-2-ol;

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[(2-
-kyan-4-karboxymethyl) fenoxylpropan-2-ol;

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[(4-me-
thoxykarbonylethyl) fenoxylpropan-2-ol;

N-[2R-hydroxy-3-[[2-nitro-4-[2S-ethoxykarbonyl-2-[methyl-
sulfonyl]amino]fenoxylpropyl]-1,1-dimethyl-2-[4-methoxy-
fenyl]ethylamin;

N-[2R-hydroxy-3-[[2-nitro-4-[2S-methoxykarbonyl-2-[ftal-
imido]fenoxylpropyl]-1,1-dimethyl-2-[naftyl]ethylamin;

N-[2R-hydroxy-3-[[2-nitro-4-[2S-karboxy-2-[[[2-karboxy]-
fenyl]karbonyl]amino]ethyl]fenoxylpropyl]-1,1-dimethyl-
-2-[naftyl]ethylamin;

N-[2R-hydroxy-3-[[2-nitro-4-[2S-methoxykarbonyl-2-[[[2kar-
boxy]fenyl]karbonyl]amino]ethyl]fenoxylpropyl]-1,1-dimethyl-
-2-[naftyl]ethylamin;

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[(3-(2-ami-
nofenoxyl)-4-methoxykarbonyl) fenoxylpropan-2-ol;

(R)-1-(1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino)-3-[(3-(2-amino-
fenoxyl)-4-karboxyl) fenoxylpropan-2-ol

a její farmaceuticky přijatelné soli a komplexy.

6. Sloučenina podle nároku 5 zvolená ze skupiny zahrnující:

05.12.00

(R) -N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-4-(2-ethoxykarbonylethyl)-
fenoxy)propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R) -N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-4-(2-karboxyethyl) fenoxy)-
propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R) -N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-5-(3-ethoxykarbonylpropyl)-
fenoxy)propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R) -N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-5-(3-karboxypropyl) fenoxy)-
propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R) -N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-5-(2-ethoxykarbonylethyl) fenoxy)-
propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R) -N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-5-(2-karboxyethyl) fenoxy)-
propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R) -N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-4-(3-ethoxykarbonylpropyl)-
fenoxy)propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R) -N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-4-(3-karboxypropyl) fenoxy)-
propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R) -N-(2-hydroxy-3-(2-kyan-3-(3-ethoxykarbonylpropyl)-
fenoxy)propyl)-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R) -N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-3-(3-karboxypropyl) fenoxy)-
propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R) -N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-3-(2-ethoxykarbonylethyl) fenoxy)-
propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

05.12.00

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-3-(2-karboxyethyl) fenoxi)-propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-4-(ethoxykarbonylmethyl) fenoxi)-propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-4-(karboxymethyl) fenoxi)-propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-5-(ethoxykarbonylmethyl) fenoxi)-propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-N-(2-hydroxy-3-(2-kyan-5-(karboxymethyl) fenoxi)-propyl)-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-4-(2-ethoxykarbonyl-trans-ethylen) fenoxi)propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-4-(2-karboxy-trans-ethylen) fenoxi)propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[(3-(2-aminofenoxi)-4-methoxykarbonyl) fenoxi]propan-2-ol;

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3(4-(2-fenyl-2-R,S-methoxykarbonylethyl)) fenoxi]propan-2-ol;

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[(3-benzyl-4-methoxykarbonylmethyl) fenoxi]propan-2-ol;

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[(3-benzyl-4-methoxykarbonylmethyl) fenoxi]propan-2-ol;

05.12.00

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[(3-benzyl-4-karboxymethyl)fenoxy]propan-2-ol;

(R)-methyl-2-[4-[3-[2-(4-methoxyfenyl)-1,1-dimethylethylamino]-2-hydroxypropoxy]benzoylbenzoat;

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[(2-kyan-4-ethoxykarbonyl(methyl)fenoxy]propan-2-ol;

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[(2-nitro-4-methoxykarbonylmethyl)fenoxy]propan-2-ol;

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[(2-methoxykarbonyl)fenoxy]propan-2-ol;

N-[2R-hydroxy-3-[[2-nitro-4-[2S-ethoxykarbonyl-2-[methylsulfonyl]amino]fenoxy]propyl]-1,1-dimethyl-2-[4-methoxyfenyl]ethylamin;

N-[2R-hydroxy-3-[[2-nitro-4-(2S-methoxykarbonyl-2-[ftalimido]fenoxy]propyl]-1,1-dimethyl-2-[naftyl]ethylamin;

N-[2R-hydroxy-3-[[2-nitro-4-[2S-methoxykarbonyl-2-[[[2-karboxy]fenyl]karbonyl]amino]ethyl]fenoxy]propyl]-1,1-dimethyl-2-[naftyl]ethylamin a

její farmaceuticky přijatelné soli a komplexy.

7. Sloučenina podle nároku 6 zvolená ze skupiny zahrnující:

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-4-(2-ethoxykarbonylethyl)fenoxy)-propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

06.12.00

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-4-(2-karboxyethyl) fenoxi) -
propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-5-(3-ethoxykarbonylpropyl) -
fenoxi)propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-5-(3-karboxypropyl) fenoxi) -
propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-5-(2-ethoxykarbonylethyl) fenoxi) -
psopyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-5-(2-karboxyethyl) fenoxi) -
propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-4-(3-ethoxykarbonylpropyl) -
fenoxi)propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-4-(3-karboxypropyl) fenoxi) -
propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-3-(3-ethoxykarbonylpropyl) -
fenoxi)propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-3-(3-karboxypropyl) fenoxi) -
propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-3-(2-ethoxykarbonylethyl) fenoxi) -
propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-3-(2-karboxyethyl) fenoxi) -
propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

05.12.00

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-4-(ethoxykarbonylmethyl) fenoxi)-propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-4-(karboxymethyl) fenoxi)propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-5-(ethoxykarbonylmethyl) fenoxi)-propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-5-(karboxymethyl) fenoxi)propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-4-(2-ethoxykarbonyl-trans-ethylen) fenoxi)propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyan-4-(2-karboxy-trans-ethylen) fenoxi)propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin;

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-((3-(2-aminofenoxi)-4-methoxykarbonyl) fenoxi)propan-2-ol a

její farmaceuticky přijatelné soli a komplexy.

8. Farmaceutický přípravek pro použití při léčbě choroby nebo poruchy charakterizované abnormální homeostázou kosti nebo minerálů, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu podle nároku 1 a farmaceuticky přijatelný nosič.

9. Způsob antagonizování receptoru vápníku, v y z n a č u j í c í s e t í m, že subjektu, který to potřebuje, se podává účinné množství sloučeniny podle nároku 1.

05.12.00

10. Způsob léčení nemoci nebo poruchy, která je charakterizována abnormální homeostázou kostí nebo minerálů, v y z n a č u j í c í s e t í m, že subjektu, který to potřebuje, se podává účinné množství sloučeniny podle nároku 1.

11. Způsob podle nároku 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že nemoc nebo porucha kosti nebo minerálu je zvolena ze skupiny sestávající z osteosarkomu, periodontální nemoci, hojení zlomenin, osteoartritidy, revmatoidní artritidy, Pagetovy choroby, humorální hyperkalcémie doprovázené zhoubným bujením a osteoporózy.

12. Způsob podle nároku 10, v y z n a č u j í c í s e t í m, že nemoc nebo porucha kostí nebo minerálu je osteoporóza.

13. Způsob zvyšování sérových hladin parathyroidálního hormonu, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny podle nároku 1 subjektu, který potřebuje léčbu.

14. Použití sloučeniny obecného vzorce (I) k výrobě léčiva pro použití při léčení nemoci nebo poruchy, která je charakterizována abnormální homeostázou kostí nebo minerálů.