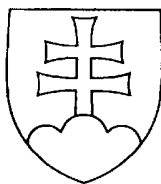


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

(11), (21) Číslo dokumentu:

413-2003

- (22) Dátum podania prihlášky: **24. 9. 2001**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **100 49 208.8**
101 24 905.5
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **5. 10. 2000**
22. 5. 2001
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **DE, DE**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **3. 2. 2004**
Vestník ÚPV SR č.: **2/2004**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP01/11005**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO02/028821**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.7 :

C07C237/04,
C07C333/20,
C07C323/52,
C07C317/18,
C07D307/52,
C07D263/32,
A61K 31/165,
A61K 31/421,
A61K 31/341,
A61K 31/381,
A61P 9/10,
C07C229/36,
C07C229/14

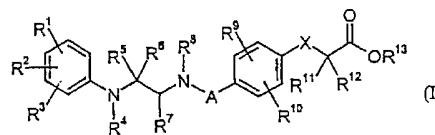
(71) Prihlasovateľ: **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, Leverkusen, DE;**

(72) Pôvodca: **Urbahns Klaus, Nada-ku, Kobe shi, JP;**
Woltering Michael, Wuppertal, DE;
Nikolic Susanne, Monheim, DE;
Pernerstorfer Josef, Wuppertal, DE;
Hinzen Berthold, Velbert, DE;
Dittrich-Wengenroth Elke, Wuppertal, DE;
Bischoff Hilmar, Wuppertal, DE;
Hirth-Dietrich Claudia, Wuppertal, DE;
Lustig Klemens, Wuppertal, DE;

(74) Zástupca: **Hörmannová Zuzana, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Deriváty kyseliny propiónovej, spôsob ich výroby, liečivá tieto látky obsahujúce, ich použitie a medziprodukty na ich výrobu**

(57) Anotácia:
Opísané sú účinné PPAR-alfa aktivované zlúčeniny všeobecného vzorca (I), ich použitie na výrobu liečiv na ošetrovanie koronárneho ochorenia srdca, spôsob ich výroby a liečiv tieto látky obsahujúcich a medziprodukty na ich výrobu.



DERIVÁTY KYSELINY PROPIÓNOVEJ, SPÔSOB ICH VÝROBY, LIEČIVÁ TIETO LÁTKY OBSAHUJÚCE, ICH POUŽITIE A MEDZIPRODUKTY NA ICH VÝROBU

Oblasť techniky

Vynález sa týka nových účinných PPAR-alfa aktivovaných zlúčenín na ošetrovanie napríklad koronárneho ochorenia srdca, spôsobu ich výroby, liečiv tieto látky obsahujúcich, ich použitia a medziproduktov na ich výrobu.

Doterajší stav techniky

Napriek mnohým úspechom v terapii zostávajú koronárne ochorenia srdca (KHK) závažným problémom verejného zdravia. Zatiaľ čo ošetrovaním statínmi, ktoré inhibujú HMG-CoA-reduktázu, veľmi úspešne klesá ako koncentrácia LDL-cholesterolu v plazme, tak tiež aj mortalita rizikových pacientov, tak chýba dnes presvedčivá stratégia ošetrovania na terapiu pacientov so zlým pomerom HDL/LDL-cholesterolu alebo s hypertriglyceridémiou.

Fibráty predstavujú dnes jedinou voľbu terapie pre pacientov týchto rizikových skupín. Pôsobia ako slabé agonisty peroxizóm-proliferátor-aktivovaných receptorov (PPAR)-alfa (Nature 1990, 347, 645-50). Nevýhoda doposiaľ prípustných fibrátov je ich len slabá interakcia s receptorom, ktorá vedie k vysokým denným dávkam a výrazným vedľajším účinkom.

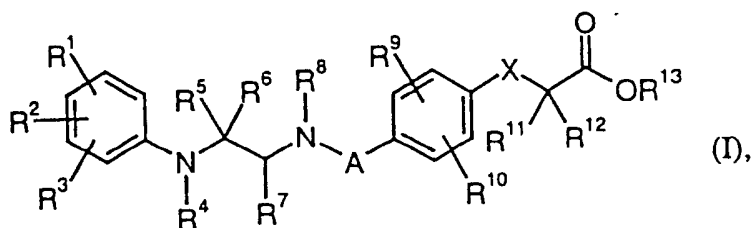
Vo WO 00/23407 sú opísané PPAR-modulátory na ošetrovanie obezity, aterosklerózy a/alebo diabetes.

Úlohou predloženého vynálezu teda je príprava nových zlúčenín, ktoré by sa mohli použiť ako PPAR-alfa-modulátory.

Podstata vynálezu

Teraz bolo zistené, že deriváty kyseliny propiónovej všeobecného vzorca

I



v ktorom

A znamená väzbu alebo skupinu $-\text{CH}_2-$ alebo $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$,

X znamená kyslík, síru alebo skupinu CH_2 ,

R^1 , R^2 a R^3 sú rovnaké alebo rôzne a nezávisle od seba znamenajú vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, aryloxyskupinu so 6 až 10 uhlíkovými atómami, atóm halogénu, trifluórmetylovú skupinu, trifluórmetoxyskupinu, alkylaminosulfonylovú skupinu, nitroskupinu alebo kyanoskupinu,

alebo

R^1 a R^2 sú viazané na dva susedné uhlíkové atómy a spoločne s nimi tvoria anelovaný cyklohexánový alebo benzénový kruh, pričom posledný je prípadne substituovaný alkylsulfonylmetylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami a

R^3 má vyššie uvedený význam,

R^4 znamená vodíkový atóm alebo alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami,

R^5 a R^6 znamenajú vodíkový atóm alebo spoločne s uhlíkovým atómom, na ktorý sú viazané, karbonylovú skupinu,

R^7 znamená vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, fenylovú alebo benzylovú skupinu, pričom uvedené aromáty samotné môžu byť raz alebo trikrát rovnako alebo rôzne substituované alkylovou

skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami, alkoxy skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami, hydroxy skupinou alebo atómom halogénu,

R⁸ znamená vodíkový atóm, arylovú skupinu so 6 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, ktorá sama môže byť substituovaná hydroxy skupinou, trifluórmetyloxy skupinou, alkoxy skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami alebo fenoxyskupinou, ktoré samy sú prípadne raz až dvakrát substituované trifluórmetylovou skupinou, alebo môže byť substituovaná arylovou skupinou so 6 až 10 uhlíkovými atómami alebo päťčlennou až šesťčlennou heteroarylovou skupinou s až tromi heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a/alebo síru, pričom všetky uvedené arylové a heteroarylové kruhy samotné môžu byť raz až trikrát rovnako alebo rôzne substituované atómom halogénu, hydroxy skupinou, alkylovou skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami, alkoxy skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami, trifluórmetylovou skupinou, trifluórmetyloxy skupinou, kyanoskupinou, nitroskupinou alebo aminoskupinou,

R⁹ a R¹⁰ sú rovnaké alebo rôzne a nezávisle od seba znamenajú vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, alkoxy skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, trifluórmetylovú skupinu, trifluórmetyloxy skupinu alebo atóm halogénu,

R¹¹ a R¹² sú rovnaké alebo rôzne a nezávisle od seba znamenajú vodíkový atóm alebo alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami alebo spoločne s uhlíkovým atómom, na ktorý sú viazané, tvoria cykloalkylový kruh so 4 až 7 uhlíkovými atómami a

R¹³ znamená vodíkový atóm alebo hydrolyzovateľnú skupinu, ktorá sa môže odbúrať na zodpovedajúcu karboxylovú kyselinu,

ako aj ich farmaceuticky prijateľné soli, hydráty a solváty, túto uvedenú úlohu spĺňajú a vykazujú farmakologický účinok a môžu sa použiť ako liečivá alebo na výrobu prípravkov liečiv.

V rámci predloženého vynálezu znamená v definícii R¹³ hydrolyzovateľná

skupina skupinu, ktorá obzvlášť v tele vedie k premene skupiny $-C(O)OR^{13}$ na zodpovedajúcu karboxylovú kyselinu ($R^{13}=\text{vodík}$). Takéto skupiny sú napríklad a výhodne: benzylová skupina, alkylová skupina s 1 až 6 uhlíkovými atómami alebo cykloalkylová skupina s 3 až 8 uhlíkovými atómami, ktoré sú prípadne raz alebo viackrát, rovnako alebo rôzne substituované atómom halogénu, hydroxyskupinou, aminoskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkoxyle, alkoxykarbonylaminoskupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkoxyle alebo alkanoyloxyskupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami, alebo obzvlášť alkylová skupina s 1 až 4 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne raz alebo viackrát, rovnako alebo rôzne substituovaná atómom halogénu, hydroxyskupinou, aminoskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkoxyle, alkoxykarbonylaminoskupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkoxyle alebo alkanoyloxyskupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami.

Alkylová skupina s 1 až 6 uhlíkovými atómami a s 1 až 4 uhlíkovými atómami znamená v rámci predloženého vynálezu priamy alebo rozvetvený alkylový zvyšok s 1 až 6 uhlíkovými atómami, prípadne s 1 až 4 uhlíkovými atómami, pričom výhodný je alkylový zvyšok s 1 až 4 uhlíkovými atómami. Ako príklad a výhodne je možné uviesť metylovú, etylovú, n-propylovú, izopropylovú a t-butylovú skupinu.

Arylová skupina so 6 až 10 uhlíkovými atómami znamená v rámci predloženého vynálezu aromatický zvyšok so 6 až 10 uhlíkovými atómami, ako príklad a výhodne je možné uviesť arylový zvyšok fenylovú skupinu.

Cykloalkylová skupina s 3 až 8 uhlíkovými atómami a cykloalkylová skupina so 4 až 7 uhlíkovými atómami znamená v rámci predloženého vynálezu cykloalkylový zvyšok s 3 až 8, prípadne so 4 až 7 uhlíkovými atómami, pričom ako príklad a výhodne je možné uviesť cyklobutylovú, cyklopentylovú a cyklohexylovú skupinu.

Alkoxyskupina s 1 až 6 uhlíkovými atómami znamená v rámci predloženého vynálezu priamy alebo rozvetvený alkoxyzvyšok s 1 až 6

uhlíkovými atómami, pričom výhodný je priamy alebo rozvetvený alkoxyzvyšok s 1 až 4 uhlíkovými atómami. Ako príklad a výhodne je možné uviesť metoxyskupinu, etoxyskupinu, n-propoxyskupinu, izopropoxyskupinu, t-butoxyskupinu, n-pentoxyskupinu a n-hexoxyskupinu.

Aryloxyskupina so 6 až 10 uhlíkovými atómami znamená v rámci predloženého vynálezu aromatický zvyšok so 6 až 10 uhlíkovými atómami, ktorý je pripojený cez kyslíkový atóm. Ako príklad a výhodne je aryloxyskupina fenoxyskupina.

Alkoxykarbonylová skupina s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkoxyle znamená v rámci predloženého vynálezu priamy alebo rozvetvený alkoxyzvyšok s 1 až 6 uhlíkovými atómami, ktorý je pripojený cez karbonylovú skupinu, pričom výhodný je priamy alebo rozvetvený alkoxykarbonylový zvyšok s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkoxyle. Ako príklad a výhodne je možné uviesť metoxykarbonylovú, etoxykarbonylovú, n-propoxykarbonylovú, izopropoxykarbonylovú a t-butoxykarbonylovú skupinu.

Alkoxykarbonylamínová skupina s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkoxyle znamená v rámci predloženého vynálezu aminoskupinu s priamym alebo rozvetveným alkoxykarbonylovým substituentom, ktorý má v alkoxyzvýšku 1 až 6 uhlíkových atómov a je pripojený cez karbonylovú skupinu, pričom je výhodný alkoxykarbonylaminozvyšok s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkoxyle. Ako príklad a výhodne je možné uviesť metoxykarbonylaminoskupinu, etoxykarbonylaminoskupinu, n-propoxykarbonylaminoskupinu, izopropoxykarbonylaminoskupinu a t-butoxykarbonylaminoskupinu.

Alkanoyloxyskupina s 1 až 6 uhlíkovými atómami znamená v rámci predloženého vynálezu priamy alebo rozvetvený alkylový zvyšok s 1 až 6 uhlíkovými atómami, ktorý nesie v polohe 1 dvojito viazaný kyslíkový atóm a v polohe 1 je pripojený cez ďalší kyslíkový atóm. Ako príklad a výhodne je možné uviesť acetoxyskupinu, propionoxyskupinu, n-butyroxyskupinu, i-butyroxyskupinu, pivaloyloxyskupinu a n-hexanoyloxyskupinu.

Alkylaminosulfonylová skupina s 1 až 6 uhlíkovými atómami znamená v

rámci predloženého vynálezu aminoskupinu, ktorá je pripojená cez sulfonylovú skupinu a ktorá má priamy alebo rozvetvený alkylový substituent s 1 až 6 uhlíkovými atómami. Výhodný je alkylaminosulfonylový zvyšok s 1 až 4 atómami. Ako príklad a výhodne je možné uviesť metylaminosulfonylovú, etylaminosulfonylovú, n-propylaminosulfonylovú, izopropylaminosulfonylovú a t-butylaminosulfonylovú skupinu.

Atóm halogénu znamená v rámci predloženého vynálezu atóm fluóru, chlóru, brómu a jódu, výhodný je chlór alebo fluór.

Päťčlenná až šesťčlenná heteroarylová skupina s až 3 heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej síru, dusík a/alebo kyslík znamená v rámci predloženého vynálezu všeobecne monocyklický heteroaromát, ktorý je pripojený cez uhlíkový atóm kruhu, prípadne tiež cez dusíkový atóm kruhu heteroaromátu. Ako príklad a výhodne je možné uviesť furanylovú, pyrolylovú, tienylovú, tiazolylovú, oxazolylovú, imidazolylovú, tiazolylovú, pyridylovú, pyrimidylovú a pyridazinylovú skupinu, pričom výhodná je furanylová, tienylová a oxazolylová skupina.

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sa môžu v závislosti od substitučného vzoru vyskytovať v stereoizomérnych formách, ktoré existujú buď ako obraz a zrkadlový obraz (enantioméry), alebo nie ako obraz a zrkadlový obraz (diastereoméry). Vynález sa týka tak enantiomérov alebo diastereomérov, ako aj ich zodpovedajúcich zmesí. Racemické formy sa dajú rovnako ako diastereoméry známymi spôsobmi rozdeliť na stereoizoméne jednotné súčasti.

Ďalej sa môžu určité zlúčeniny vyskytovať v tautomérnych formách. Toto je pre odborníkov známe a takéto zlúčeniny sú rovnako zahrnuté do rozsahu predloženého vynálezu.

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sa môžu tiež vyskytovať ako soli. V rámci predloženého vynálezu sú výhodné fyziologicky prijateľné soli.

Fyziologicky prijateľné soli môžu byť soli zlúčenín podľa predloženého vynálezu s anorganickými alebo organickými kyselinami. Výhodné sú soli s

anorganickými kyselinami, ako je napríklad kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina fosforečná alebo kyselina sírová, alebo soli s organickými karboxylovými alebo sulfónovými kyselinami, ako je napríklad kyselina octová, kyselina propiónová, kyselina maleínová, kyselina fumárová, kyselina jablčná, kyselina citrónová, kyselina vínna, kyselina mliečna, kyselina benzoová alebo kyselina metánsulfónová, kyselina etánsulfónová, kyselina benzénsulfónová, kyselina toluénsulfónová alebo kyselina naftalendisulfónová.

Fyziologicky neškodné soli môžu byť rovnako soli zlúčenín podľa predloženého vynálezu s bázami, ako sú kovové soli alebo amónne soli. Výhodnými príkladmi sú soli s alkalickými kovmi (napríklad sodné alebo draselné soli), soli s kovmi alkalických zemín (napríklad horečnaté alebo vápenaté soli), ako i soli amónne, ktoré sú odvodené od amoniaku alebo organických amínov, ako je napríklad etylamín, dietylamín, trietylamin, etyldiizopropylamín, monoetanolamín, dietanolamín, trietanolamín, dicyklohexylamín, dimetylaminoetanol, dibenzylamín, N-metylmorfolín, dihydroabietylamin, 1-efenamín, metylpiperidín, arginín, lyzín, etyléndiamín alebo 2-fenyletylamín.

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sa môžu vyskytovať tiež vo forme svojich solvátov, obzvlášť vo forme svojich hydrátov.

Výhodné sú deriváty kyseliny propiónovej všeobecného vzorca I, v ktorom

A znamená väzbu alebo skupinu $-\text{CH}_2-$ alebo $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$,

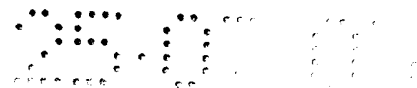
X znamená kyslík, síru alebo skupinu CH_2 ,

R^1 , R^2 a R^3 sú rovnaké alebo rôzne a nezávisle od seba znamenajú vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, hydroxyskupinu, alkoxykupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, atóm halogénu, trifluórmetylovú skupinu, trifluórmetoxyskupinu, nitroskupinu alebo kyanoskupinu,

R^4 znamená vodíkový atóm alebo alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami,

- R⁵ a R⁶ znamenajú vodíkový atóm alebo spoločne s uhlíkovým atómom, na ktorý sú viazané, karbonylovú skupinu,
- R⁷ znamená vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, fenylovú alebo benzylovú skupinu, pričom uvedené aromáty samotné môžu byť raz až trikrát rovnako alebo rôzne substituované alkylovou skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami, alkoxykupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami, hydroxyskupinou alebo atómom halogénu,
- R⁸ znamená vodíkový atóm, arylovú skupinu so 6 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, ktorá sama môže byť substituovaná arylovou skupinou so 6 až 10 uhlíkovými atómami alebo päťčlennou až šesťčlennou heteroarylovou skupinou s až tromi heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a/alebo síru, pričom všetky uvedené kruhové systémy samotné môžu byť raz až trikrát rovnako alebo rôzne substituované atómom halogénu, hydroxyskupinou, alkylovou skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami, alkoxykupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami, trifluórmetylovou skupinou, trifluórmetoxykupinou, kyanoskupinou, nitroskupinou alebo aminoskupinou.
- R⁹ a R¹⁰ sú rovnaké alebo rôzne a nezávisle od seba znamenajú vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, alkoxykupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, trifluórmetylovú skupinu, trifluórmetoxykupinu alebo atóm halogénu,
- R¹¹ a R¹² sú rovnaké alebo rôzne a nezávisle od seba znamenajú vodíkový atóm alebo alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami alebo spoločne s uhlíkovým atómom, na ktorý sú viazané, tvoria cykloalkylový kruh so 4 až 7 uhlíkovými atómami a
- R¹³ znamená vodíkový atóm alebo hydrolyzovateľnú skupinu, ktorá sa môže odbúrať na zodpovedajúcu karboxylovú kyselinu,
- ako aj ich farmaceuticky prijateľné soli, hydráty a solváty.

Obzvlášť výhodné sú deriváty kyseliny propiónovej všeobecného vzorca I, v ktorom



- A znamená skupinu $-\text{CH}_2-$ alebo $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$,
- X znamená kyslík, síru alebo skupinu CH_2 ,
- R^1 , R^2 a R^3 sú rovnaké alebo rôzne a nezávisle od seba znamenajú vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, alkoxy skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, atóm chlóru alebo fluóru, trifluórmetylovú skupinu, trifluórmetoxy skupinu, nitroso skupinu alebo kyanoskupinu,
- R^4 znamená vodíkový atóm alebo metylovú skupinu,
- R^5 a R^6 znamenajú vodíkový atóm alebo spoločne s uhlíkovým atómom, na ktorý sú viazané, karbonylovú skupinu,
- R^7 znamená vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami alebo benzylovú skupinu,
- R^8 znamená vodíkový atóm, fenylovú skupinu, benzylovú skupinu alebo päťčlennú heteroarylmetylovú skupinu s až dvoma heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a/alebo síru, pričom uvedené kruhové systémy samotné môžu byť raz až trikrát rovnako alebo rôzne substituované atómom chlóru, fluóru alebo brómu, hydroxy skupinou, alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami, alkoxy skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami, trifluórmetylovou skupinou alebo aminoskupinou,
- R^9 a R^{10} sú rovnaké alebo rôzne a nezávisle od seba znamenajú vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami, alkoxy skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami, trifluórmetylovú skupinu, alebo atóm fluóru alebo chlóru,
- R^{11} a R^{12} sú rovnaké alebo rôzne a nezávisle od seba znamenajú vodíkový atóm alebo metylovú alebo etylovú skupinu alebo spoločne s uhlíkovým atómom, na ktorý sú viazané, tvoria cyklopentylový alebo cyklohexylový kruh a
- R^{13} znamená vodíkový atóm alebo hydrolyzovateľnú skupinu, ktorá sa môže odbúrať na zodpovedajúcu karboxylovú kyselinu.

ako aj ich farmaceuticky prijateľné soli, hydráty a solváty.

Celkom obzvlášť výhodné sú deriváty kyseliny propiónovej všeobecného vzorca I, v ktorom

A znamená skupinu $-\text{CH}_2-$ alebo $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$,

X znamená kyslík, síru alebo skupinu CH_2 ,

R^1 znamená vodíkový atóm, metylovú skupinu alebo metoxyskupinu

R^2 a R^3 sú rovnaké alebo rôzne a nezávisle od seba znamenajú metylovú skupinu, trifluórmetylovú skupinu, metoxyskupinu, trifluórmetoxyskupinu alebo atóm chlóru alebo fluóru,

R^4 znamená vodíkový atóm,

R^5 a R^6 znamenajú spoločne s uhlíkovým atómom, na ktorý sú viazané, karbonylovú skupinu,

R^7 znamená metylovú skupinu, etylovú skupinu, n-propylovú skupinu alebo obzvlášť vodíkový atóm,

R^8 znamená fenylovú skupinu, furanylmetylovú skupinu alebo tienylmetylovú skupinu, pričom uvedené kruhové systémy samotné môžu byť raz až dvakrát rovnako alebo rôzne substituované metylovou alebo etylovou skupinou,

R^9 a R^{10} sú rovnaké alebo rôzne a nezávisle od seba znamenajú vodíkový atóm alebo metylovú skupinu a obzvlášť vodíkový atóm,

R^{11} a R^{12} sú rovnaké alebo rôzne a nezávisle od seba znamenajú vodíkový atóm alebo metylovú skupinu a obzvlášť metylovú skupinu a

R^{13} znamená vodíkový atóm alebo hydrolyzovateľnú skupinu, ktorá sa môže odbúrať na zodpovedajúcu karboxylovú kyselinu,

ako aj ich farmaceuticky prijateľné soli, hydráty a solváty.

Vyššie uvedené všeobecné alebo výhodné rozsahy definícií zvyškov platia ako pre konečné produkty všeobecného vzorca I, tak tiež zodpovedajúcim spôsobom pre východiskové látky, prípadne pre medziprodukty potrebné na ich výrobu.

Jednotlivo uvádzané definície zvyškov, uvedené v zodpovedajúcich kombináciách, prípadne výhodných kombináciách zvyškov, sa môžu používať nezávisle od týchto uvedených kombinácií ľubovoľne v iných definovaných kombináciách zvyškov.

Obzvlášť významné sú deriváty kyseliny propiónovej všeobecného vzorca I, v ktorom znamená R^4 vodíkový atóm.

Ďalej sú obzvlášť významné deriváty kyseliny propiónovej všeobecného vzorca I, v ktorom R^5 a R^6 tvoria spoločne s uhlíkovým atómom, na ktorý sú viazané, karbonylovú skupinu.

Tiež sú obzvlášť významné deriváty kyseliny propiónovej všeobecného vzorca I, v ktorom

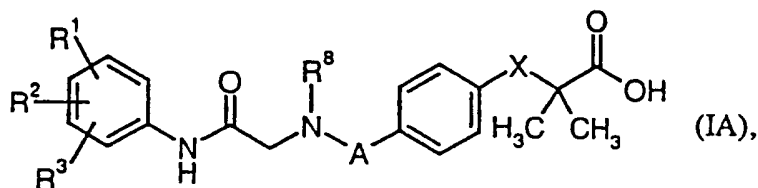
R^1 znamená vodíkový atóm, metylovú skupinu alebo metoxyskupinu a

R^2 a R^3 sú rovnaké alebo rôzne a nezávisle od seba znamenajú metylovú skupinu, izopropylovú skupinu, terc-butylovú skupinu, cyklohexylovú skupinu, trifluórmetylovú skupinu, metoxyskupinu, trifluórmetoxyskupinu alebo atóm chlóru alebo fluóru.

Tiež sú obzvlášť významné deriváty kyseliny propiónovej všeobecného vzorca I, v ktorom

R^8 znamená fenylovú skupinu, furanylmetylovú skupinu, tienylmetylovú skupinu alebo oxazolylmetylovú skupinu, pričom uvedené kruhové systémy samotné môžu byť raz až dvakrát substituované metylovou skupinou, alebo znamenajú 2-metoxyetylovú skupinu.

Celkom obzvlášť významné sú deriváty kyseliny propiónovej všeobecného vzorca IA



v ktorom

A znamená skupinu $-\text{CH}_2-$ alebo $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$,

X znamená kyslík alebo síru,

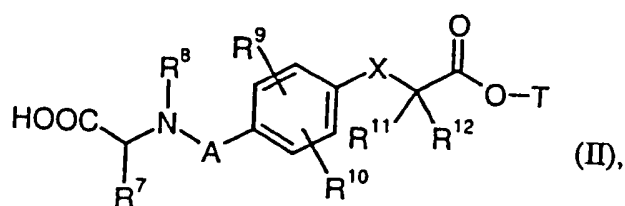
R^1 znamená vodíkový atóm, metylovú skupinu alebo metoxyskupinu

R^2 a R^3 sú rovnaké alebo rôzne a nezávisle od seba znamenajú metylovú skupinu, izopropylovú skupinu, terc-butylovú skupinu, cyklohexylovú skupinu, trifluórmetylovú skupinu, metoxyskupinu, trifluórmtoxyskupinu alebo atóm chlóru alebo fluóru a

R^8 znamená fenylovú skupinu, furanylmetylovú skupinu, tienylmetylovú skupinu alebo oxazolylmetylovú skupinu, pričom uvedené kruhové systémy samotné môžu byť raz až dvakrát substituované metylovou skupinou, alebo znamenajú 2-metoxyetylovú skupinu.

Predmetom predloženého vynálezu je ďalej spôsob výroby derivátov kyseliny propiónovej všeobecného vzorca I, ktorého podstata spočíva v tom, že sa

[A] nechajú reagovať zlúčeniny všeobecného vzorca II

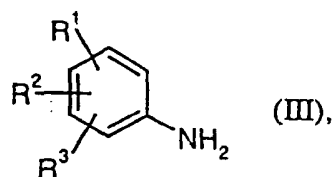


v ktorom majú A, X, R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} a R^{12} vyššie uvedený význam a

T znamená benzylovú skupinu, alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami alebo polymérny nosič, vhodný na syntézu v pevnej fáze,

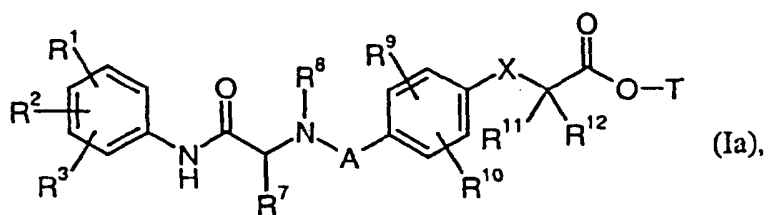
najskôr za aktivácie karboxylovej skupiny vo všeobecnom vzorci II so

zlúčeninami všeobecného vzorca III



v ktorom majú R^1 , R^2 a R^3 vyššie uvedený význam,

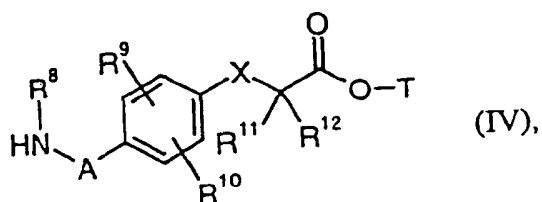
na zlúčeniny všeobecného vzorca Ia



v ktorom majú A, X, T, R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} a R^{12} vyššie uvedený význam,

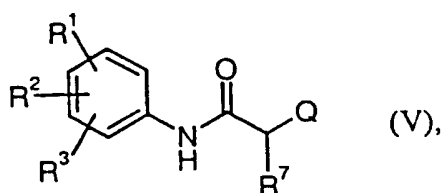
alebo sa

[B] nechajú reagovať zlúčeniny všeobecného vzorca IV



v ktorom majú A, X, T, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ a R¹² vyššie uvedený význam,

za prítomnosti bázy so zlúčeninami všeobecného vzorca V

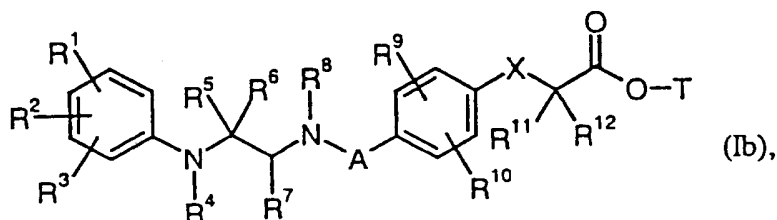


v ktorom majú R¹, R², R³ a R⁷ vyššie uvedený význam a

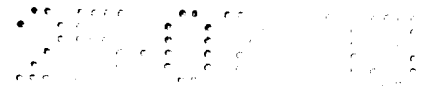
Q znamená vhodnú odštiepitelnú skupinu, ako je halogén, mesylát alebo tosylát, výhodne bróm alebo jód,

rovnako na zlúčeniny všeobecného vzorca Ia,

potom sa zlúčeniny všeobecného vzorca Ia prípadne pomocou známych metód amid-alkyláciou, prípadne amid-redukciou, prevedú na zlúčeniny všeobecného vzorca Ib

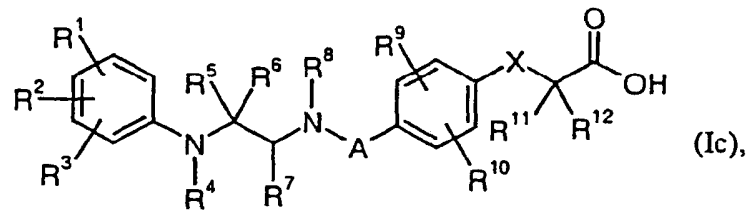


v ktorom majú A, X, T, R¹, R², R³, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ a R¹² vyššie uvedený



význam,

potom sa prevedú kyselinami alebo bázami na zodpovedajúce karboxylové kyseliny všeobecného vzorca Ic



v ktorom majú A, X, T, R¹, R², R³, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ a R¹² vyššie uvedený význam,

a tieto sa prípadne pomocou známych metód esterifikácie ďalej modifikujú reakciou so zlúčeninami všeobecného vzorca VI



pričom R¹³ má vyššie uvedený význam a

Z znamená vhodnú odštiepitelnú skupinu, ako je napríklad halogén, mesylát alebo tosylát, alebo znamená hydroxylovú skupinu.

Spôsob podľa predloženého vynálezu sa uskutočňuje všeobecne za normálneho tlaku. Je však ale tiež možné pracovať za zvýšeného alebo zníženého tlaku, napríklad v rozpätí 0,05 až 0,5 MPa.

Ako rozpúšťadlá sú pre spôsob vhodné obvyklé organické rozpúšťadlá, ktoré sa za daných reakčných podmienok nemenia. K týmto patria étery, ako je napríklad dietyléter, dioxán, tetrahydrofurán alebo glykoldimetyléter, uhľovodíky, ako je napríklad benzén, toluén, xylén, hexán, cyklohexán alebo ropné frakcie, halogénové uhľovodíky, ako je napríklad dichlórmetán, trichlórmetán, tetrachlórmetán, dichlóretylén, trichlóretylén alebo chlórbenzén a ďalej etylacetát, pyridín, dimetylsulfoxid, dimetylformamid, N,N'-dimetylpropylénmočovina (DMPU), N-metylpyrolidón (NMP), acetonitril, acetón alebo nitrometán. Rovnako je možné použiť zmesi uvedených rozpúšťadiel.

Výhodné rozpúšťadlá pre krok spôsobu II + III → Ia sú dichlórmetán a dimetylformamid. Pre krok spôsobu IV + V → Ia je dimetylformamid.

Krok spôsobu podľa predloženého vynálezu II + III → Ia sa uskutočňuje všeobecne pri teplote v rozpätí 0 °C až 100 °C, výhodne 0 °C až 40 °C. Krok spôsobu IV + V → Ia sa všeobecne uskutočňuje pri teplote v rozpätí 0 °C až 120 °C, výhodne 50 °C až 100 °C.

Ako pomocné látky pri tvorbe amidov pri kroku spôsobu II + III → Ia sa výhodne používajú obvyklé kondenzačné činidlá, ako sú karbodiimidy, napríklad N,N'-dietylkarbodiimid, N,N'-dipropylkarbodiimid, N,N'-diizopropylkarbodiimid, N,N'-dicyklohexylkarbodiimid (DCC), hydrochlorid N-(3-dimetylaminoizopropyl)-N'-etylkarbodiimidu (EDC), alebo karbonylové zlúčeniny, ako je karbonyldiimidazol, alebo 1,2-oxazoliové zlúčeniny, ako je 2-etyl-5-fenyl-1,2-oxazólium-3-sulfát alebo 2-terc-butyl-5-metyl-izoxazólium-perchlorát, alebo acylaminozlúčeniny, ako je 2-etoxy-1-etoxykarbonyl-1,2-dihydrochinolín, alebo anhydrid kyseliny propánfosfónovej, alebo izobutylchórmravčan, alebo bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-fosforylchlorid, alebo benzotriazoloxo-tris-(dimetylamino)fosfónium-hexafluórfosfát, alebo O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametylurónium-hexafluórfosfát (HBTU), 2-(2-oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetrametylurónium-tetrafluórborát (TPTU), alebo O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametylurónium-hexafluórfosfát (HATU), prípadne v kombinácii s ďalšími pomocnými látkami, ako je 1-hydroxybenzotriazol alebo N-hydroxysukcínimid, ako i ako bázami s uhličitanmi

alkalických kovov, napríklad uhličitanom alebo hydrogenuhličitanom sodným alebo draselným, alebo organickými bázami, ako sú trialkylamíny, napríklad trietylamín, N-metylmorfolín, N-metylpiperidín alebo diizopropyletylamín. Obzvlášť výhodná je kombinácia EDC, N-metylmorfolínu a 1-hydroxybenzotriazolu, EDC, trietylamínu a 1-hydroxybenzotriazolu alebo HATU a diizopropyletylamínu.

Ako bázy pre reakciu $IV + V \rightarrow Ia$ sú vhodné obvyklé anorganické bázy, ako sú hydroxidy alkalických kovov, napríklad hydroxid lítny, sodný alebo draselný, uhličitan alkalických kovov alebo kovov alkalických zemín, ako je uhličitan sodný, draselný, vápenatý alebo cézny, alebo hydrogenuhličitan sodný alebo draselný a ďalej organické bázy, ako sú trialkylamíny, napríklad trietylamín, N-metylmorfolín, N-metylpiperidín alebo diizopropyletylamín. Výhodný je hydrogenuhličitan sodný.

Hydrolýza esteru karboxylovej kyseliny v kroku spôsobu Ia príp. Ib \rightarrow Ic sa uskutočňuje obvyklými spôsobmi tak, že sa ester v inertných rozpúšťadlách spracuje bázami, pričom sa najskôr vznikajúce soli prevedú spracovaním s kyselinami na voľné karboxylové kyseliny. V prípade terc-butylesterov sa uskutočňuje hydrolýza výhodne pomocou kyselín.

Ako rozpúšťadlá na hydrolýzu esterov karboxylových kyselín sú vhodné voda alebo organické rozpúšťadlá, obvyklé na štiepenie esterov. K týmto patria výhodne alkoholy, ako je metylalkohol, etylalkohol, propylalkohol, izopropylalkohol alebo butylalkohol, étery, ako je tetrahydrofurán alebo dioxán, a ďalej dimetylformamid, dichlórmetán alebo dimetylsulfoxid. Rovnako tak je možné použiť zmesi uvedených rozpúšťadiel. Výhodné sú zmesi vody a tetrahydrofuránu a v prípade reakcie s kyselinou trifluóroctovou dichlórmetán, ako i v prípade chlorovodíka tetrahydrofurán, dietyléter, dioxán alebo voda.

Ako bázy sú vhodné na hydrolýzu obvyklé anorganické bázy. K týmto patria výhodne hydroxidy alkalických kovov alebo hydroxidy kovov alkalických zemín, ako je napríklad hydroxid sodný, lítny, draselný alebo bárnatý, uhličitan alkalických kovov, ako je uhličitan sodný alebo draselný, alebo hydrogenuhličitan sodný. Obzvlášť výhodne sa používa hydroxid sodný alebo

hydroxid litný.

Ako kyseliny sú vhodné všeobecne kyselina trifluóroctová, kyselina sírová, kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková a kyselina octová alebo ich zmesi, prípadne za prídavku vody. Výhodný je chlorovodík alebo kyselina trifluóroctová v prípade terc-butylesteru a kyselina chlorovodíková v prípade metylesteru.

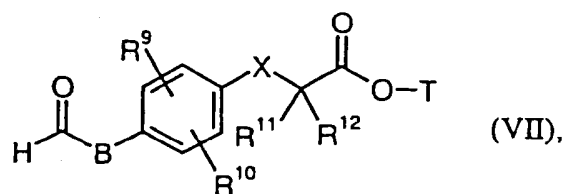
V prípade zlúčenín všeobecného vzorca Ia, prípadne Ib, viazaných na polymérny nosič cez skupinu karboxylovej kyseliny, vyrobených syntézou v pevnej fáze, sa uskutočňuje odštiepenie od živice na zlúčeniny všeobecného vzorca Ic rovnako pomocou vyššie opísaných obvyklých metód pre hydrolýzu esterov karboxylových kyselín. Výhodne sa tu používa kyselina trifluóroctová.

Pri uskutočňovaní hydrolýzy sa báza alebo kyselina používa v množstve 1 až 100 mol, výhodne 1,5 až 40 mol, vzťahnuté na jeden mol esteru.

Hydrolýza sa uskutočňuje pri teplote v rozpätí 0 °C až 100 °C, výhodne 0 °C až 50 °C.

Zlúčeniny všeobecného vzorca II sú nové a môžu sa vyrobiť tak, že sa najskôr

[a] nechajú reagovať zlúčeniny všeobecného vzorca VII



v ktorom majú X, T, R⁹, R¹⁰, R¹¹ a R¹² vyššie uvedený význam a

B znamená väzbu alebo metylénovú skupinu,

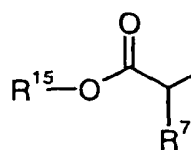
za prítomnosti vhodného redukčného činidla so zlúčeninami všeobecného vzorca VIII



v ktorom

R^{14} [a-1] má význam vyššie pre R^8 alebo

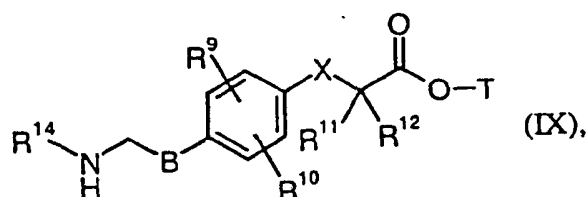
[a-2] znamená skupinu vzorca



pričom R^7 má vyššie uvedený význam a

R^{15} znamená alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami alebo trimetylsilylovú skupinu,

na zlúčeniny všeobecného vzorca IX



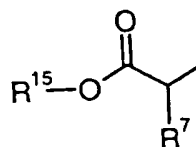
v ktorom majú B, X, T, R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} a R^{14} vyššie uvedený význam,

tieto sa potom nechajú reagovať za prítomnosti bázy so zlúčeninami všeobecného vzorca X



v ktorom

R^{16} znamená v prípade variantu spôsobu [a-1] skupinu vzorca

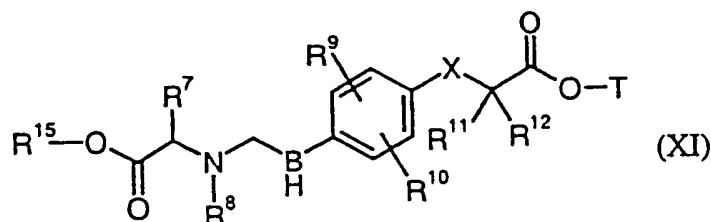


v ktorom majú R^7 a R^{15} vyššie uvedený význam alebo

v prípade variantu spôsobu [a-2] má vyššie uvedený význam pre R^8 a

Y znamená odštiepitelnú skupinu, ako je atóm halogénu, mesylát alebo tosylát, výhodne atóm brómu alebo jódu

na zlúčeniny všeobecného vzorca XI

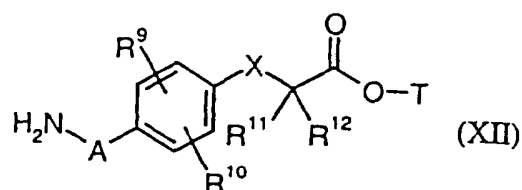


v ktorom majú B, X, T, R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} a R^{14} vyššie uvedený význam,

a nakoniec sa v týchto zlúčeninách selektívne hydrolyzuje skupina esterov karboxylovej kyseliny $-COOR^{15}$ na karboxylovú kyselinu,

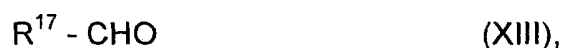
alebo sa

[b] zlúčeniny všeobecného vzorca XII



v ktorom majú A, X, T, R⁹, R¹⁰, R¹¹ a R¹² vyššie uvedený význam,

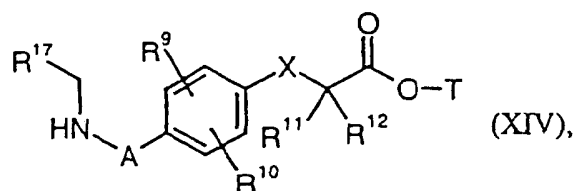
nechajú reagovať za prítomnosti vhodného redukčného činidla so zlúčeninami všeobecného vzorca XIII



v ktorom

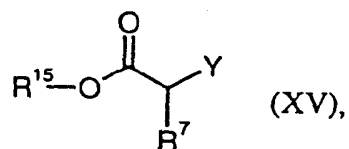
R¹⁷ znamená vodíkový atóm, arylovú skupinu so 6 až 10 uhlíkovými atómami, päťčlennú až šesťčlennú heteroarylovú skupinu s až tromi heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a/alebo síru alebo alkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami, ktorá sama môže byť substituovaná hydroxyskupinou, trifluórmtoxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami alebo fenoxykupinou, ktoré samotné sú prípadne raz až dvakrát substituované trifluórmetylovou skupinou, alebo môže byť substituovaná arylovou skupinou so 6 až 10 uhlíkovými atómami alebo päťčlennou až šesťčlennou heteroarylovou skupinou s až tromi heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a/alebo síru, pričom všetky uvedené arylové a heteroarylové kruhy samotné môžu byť substituované raz až trikrát, rovnako alebo rôzne, atómom halogénu, hydroxyskupinou, alkylovou skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami, alkoxyskupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami, trifluórmetylovou skupinou, trifluórmtoxyskupinou, kyanoskupinou, nitroskupinou alebo aminoskupinou,

na zlúčeniny všeobecného vzorca XIV



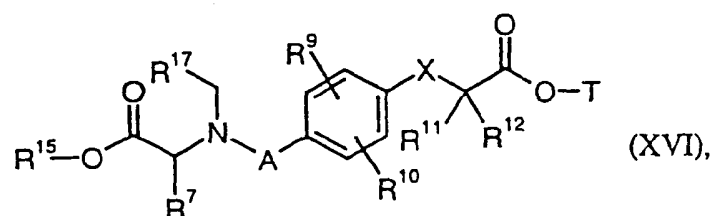
v ktorom majú A, X, T, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² a R¹⁷ vyššie uvedený význam,

tieto sa potom za prítomnosti bázy nechajú reagovať so zlúčeninami všeobecného vzorca XV



v ktorom majú R⁷, R¹⁵ a Y vyššie uvedený význam,

na zlúčeniny všeobecného vzorca XVI



v ktorom majú A, X, T, R⁷, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹⁵ a R¹⁷ vyššie uvedený význam,

a nakoniec sa v týchto zlúčeninách selektívne hydrolyzuje skupina esteru karboxylovej kyseliny -COOR¹⁵ na karboxylovú kyselinu.

Celý spôsob sa môže tiež uskutočňovať ako syntéza v pevnej fáze. V tomto prípade sa zlúčeniny všeobecného vzorca VII, prípadne XII, naviažu ako ester karboxylovej kyseliny na vhodnú nosnú živicu, ďalšie reakcie sa uskutočňujú na pevnej fáze a cieľová zlúčenina sa potom zo živice odštiepi. Syntéza v pevnej fáze, ako i naviazanie na živicu a odštiepenie zo živice sú bežné štandardné techniky. Ako príklad z rozsiahlej literatúry sa uvádza publikácia "Linkers for Solid Phase Organic Synthesis", Ian W. James, Tetrahedron 55, 4855-4946 (1999).

Reakcia VII + VIII → IX, prípadne XII + XIII → XIV sa uskutočňuje v pre redukčnú amináciu obvyklých a za reakčných podmienok inertných rozpúšťadiel, prípadne za prítomnosti kyseliny. K týmto rozpúšťadlám patrí napríklad voda, dimetylformamid, tetrahydrofurán, dichlórmetán, dichlórétán alebo alkoholy, ako je metylalkohol, etylalkohol, propylalkohol, izopropylalkohol alebo butylalkohol. Rovnako je možné použiť zmesi uvedených rozpúšťadiel. Výhodný je metylalkohol a etylalkohol za prídavku kyseliny octovej.

Ako redukčné činidlá pre reakciu VII + VIII → IX, prípadne XII + XIII → XIV sú vhodné komplexné alumíniumhydridy alebo bórhydridy, ako napríklad diizobutylalumíniumhydrid, natriumbórhydrid, natriumtriacetoxybórhydrid, natriumkyanobórhydrid alebo tetrabutylamóniumbórhydrid, alebo sa tiež môže uskutočňovať katalytická hydrogenácia za prítomnosti katalyzátorov na báze prechodných kovov, ako je napríklad paládium, platina, ródium alebo Raneyov nikel. Výhodné redukčné činidlo je natriumkyanobórhydrid, natriumacetoxybórhydrid a tetrabutylamóniumbórhydrid.

Reakcia VII + VIII → IX, prípadne XII + XIII → XIV sa uskutočňuje

všeobecne pri teplote v rozpätí 0 °C až 40 °C.

Reakcia IX + X → XI, prípadne XIV + XV → XVI sa uskutočňuje v obvyklých za reakčných podmienok inertných rozpúšťadlách. Výhodný je dimetylformamid, tetrahydrofurán a dioxán.

Ako bázy pre reakciu IX + X → XI, prípadne XIV + XV → XVI sú vhodné obvyklé anorganické alebo organické bázy. Výhodný je trietylamín.

Reakcia IX + X → XI, prípadne XIV + XV → XVI sa uskutočňuje všeobecne pri teplote v rozpätí 0 °C až 100°C.

Reakcia XI → II, prípadne XVI → II sa uskutočňuje v za reakčných podmienok pre štiepenie esterov obvyklých inertných rozpúšťadlách. V prípade hydrolyzy esterov je to výhodný tetrahydrofurán, dioxán a alkoholy, ako je metylalkohol a etylalkohol v zmesi s vodou. V prípade štiepenia silylesteru sa výhodne používa dioxán alebo tetrahydrofurán.

Ako bázy pre reakciu XI → II, prípadne XVI → II sú vhodné v prípade hydrolyzy obvyklé anorganické bázy. Výhodný je hydroxid lítny, draselný a sodný. V prípade štiepenia silylesteru sa výhodne používa tetrabutylamóniumfluorid.

Reakcia XI → II, prípadne XVI → II sa uskutočňuje všeobecne pri teplote v rozpätí 0 °C až 100 °C.

Zlúčeniny všeobecného vzorca IV zodpovedajú zlúčeninám všeobecného vzorca IX, prípadne XIV a môžu sa vyrobiť ako je opísané vyššie.

Zlúčeniny všeobecných vzorcov III, V, VI, VII, VIII, X, XII, XIII a XV sú komerčne dostupné, známe, alebo vyrobiteľné pomocou obvyklých metód (pozri napríklad P. J. Brown a kol., J. Med. Chem. 42, 3785-88, 1999)).

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu všeobecného vzorca I vykazujú prekvapivé a cenné spektrum farmakologického účinku a dajú sa preto použiť ako mnohostranné medikamenty. Obzvlášť sú vhodné na ošetrovanie koronárnych ochorení srdca, na profylaxiu infarktu myokardu, ako i na ošetrovanie restenózy po koronárnej angioplastike alebo stentingu. Výhodné sú vhodné

zlúčeniny podľa predloženého vynálezu všeobecného vzorca I na ošetrovanie artériosklerózy a hypercholesterolémie, na zvýšenie chorobne zníženej hladiny HDL, ako i na zníženie zvýšenej hladiny triglyceridov, fibrinogénu a LDL. Okrem toho sa môžu použiť na ošetrovanie obezity, diabetu, metabolického syndrómu (glukózová intolerancia, hyperinzulinémia, dislipidémia a vysokého krvného tlaku v dôsledku inzulínovej rezistencie), fibrózy pečene a rakoviny.

Účinnosť zlúčenín podľa predloženého vynálezu sa dá skúšať napríklad *in vitro* v príkladoch opísaných transaktivačným pokusom.

Účinnosť zlúčenín podľa predloženého vynálezu *in vivo* sa dá skúšať napríklad v príkladoch opísaných skúškami.

Na aplikáciu zlúčenín všeobecného vzorca I prichádzajú do úvahy všetky obvyklé aplikačné formy, to teda znamená orálna, parenterálna, inhalatívna, nazálna, sublinguálna, rektálna alebo vonkajšia, ako napríklad transdermálna aplikácia, obzvlášť výhodne orálna alebo parenterálna aplikácia. Pri parenterálnej aplikácii je možné obzvlášť menovať intravenóznou, intramuskulárnou a subkutánnou aplikáciu, napríklad ako subkutánnu depot. Celkom obzvlášť výhodná je orálna aplikácia.

Pritom sa môžu účinné látky aplikovať samotné alebo vo forme prípravkov. Na orálnu aplikáciu sú vhodné ako prípravky okrem iného tablety, kapsuly, pelety, dražé, pilulky, granuláty, pevné a kvapalné aerosóly, sirupy, emulzie, suspenzie a roztok. Pritom sa musí účinná látka vyskytovať v takom množstve, aby sa dosiahol terapeutický účinok. Obvykle sa účinná látka vyskytuje v koncentrácii 0,1 až 100 % hmotnostných, obzvlášť 0,5 až 90 % hmotnostných, výhodne 5 až 80 % hmotnostných. Obzvlášť by mala koncentrácia účinnej látky predstavovať 0,5 až 90 % hmotnostných, to znamená, že by mala byť účinná látka prítomná v množstve, ktoré by bolo dostatočné na dosiahnutie daného účinného priestoru dávky.

Na tento účel sa môžu účinné látky previesť známymi spôsobmi na obvyklé prípravky. Toto sa vykoná za použitia inertných, netoxických, farmaceuticky vhodných nosičov, pomocných látok, rozpúšťadiel, vehikul,

emulgátorov a/alebo dispergačných činidiel.

Ako pomocné látky je možné napríklad uviesť: vodu, netoxické organické rozpúšťadlá, ako sú napríklad parafíny, rastlinné oleje (napríklad sezamový olej), alkoholy (napríklad etylalkohol a glycerol), glykoly (napríklad polyetylénglykol), pevné nosiče, ako sú prírodné alebo syntetické horninové múčky (napríklad mastenec alebo kremičitany), cukor (napríklad mliečny cukor), emulgačné prostriedky, dispergačné prostriedky (napríklad polyvinylpyrolidón) a mazivá (napríklad síran horečnatý).

V prípade orálnej aplikácie môžu tablety obsahovať samozrejme tiež prísady, ako je citrát sodný, spoločne s prísadami, ako sú škroby, želatína a podobne. Vodné prípravky na orálnu aplikáciu sa môžu ďalej upraviť tiež látkami zlepšujúcimi chuť alebo farbivami.

Pri orálnej aplikácii predstavuje dávka množstvo 0,001 mg/kg až 5 mg/kg, výhodne 0,005 mg/kg až asi 3 mg/kg telesnej hmotnosti za 24 hodín.

Predložený vynález je objasnený pomocou nasledujúcich príkladov uskutočnenia, ktoré však vynález v žiadnom prípade neobmedzujú.

V nasledujúcich príkladoch sú použité nasledujúce skratky, ktoré znamenajú:

Ac	acetyl
Bu	butyl
DC	chromatografia na tenkej vrstve
DCI	priama chemická ionizácia (pri MS)
DCM	dichlórmetán
DIC	diizopropylkarbodiimid
DMAP	4-N,N-dimetylamino-pyridín
DMF	N,N-dimetylformamid
DMSO	dimetylsulfoxid
EDC	N'-(3-dimetylamino-propyl)-N-etylkarbodiimid hydrochlorid

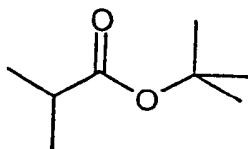
EI	ionizácia bombardovaním elektrónmi (pri MS)
ESI	elektrosprej-ionizácia (pri MS)
Et	etyl
nas.	nasýtený
HATU	O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametylurónium-hexafluórfosfát
HOBt	1-hydroxy-1H-benzotriazol x H ₂ O
HPLC	vysokotlaková, vysokovýkonná kvapalinová chromatografia
LC-MS	kvapalinová chromatografia - zdvojená hmotnostnou spektroskopiou
Me	metyl
MS	hmotnostná spektroskopia
NMR	jadrová rezonančná spektroskopia
RF	spätný tok
R _f	retenčný index (pri DC)
RT	teplota miestnosti
R _t	retenčný čas (pri HPLC)
TBAF	tetrabutylamóniumfluorid
TBAI	tetrabutylamóniumjodid
TFA	kyselina trifluóroctová
THF	tetrahydrofurán

Príklady uskutočnenia vynálezu

Východiskové zlúčeniny I

Príklad I-1

Terc-butyl-2-metylpropionát

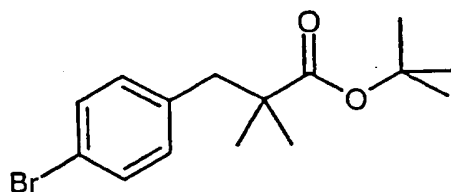


Roztok 73,0 g (0,985 mol) terc-butanolu, 190 g (1,877 mol) trietylamínu a 0,573 g (0,0047 mol) DMAP v 750 ml dichlórmetánu sa za chladenia ľadom zmieša s roztokom 100 g (0,939 mmol) chloridu kyseliny izomaslovej v 150 ml dichlórmetánu a po zmiešaní sa reakčná zmes mieša cez noc. Potom sa pridá 500 ml 2 M kyseliny chlorovodíkovej, vodná fáza sa extrahuje dichlórmetánom, spojené organické fázy sa premyjú vodou, nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušia sa pomocou bezvodého síranu sodného a zahustia sa. Po destilačnom čistení surového produktu sa získa 65,5 g (48 %) terc-butyl-2-metyl-propionátu.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1,11 (d, 6H), 1,44 (s, 9H), 2,42 (sept., 1H).

Príklad I-2

Terc-butyl-3-(4-brómfenyl)-2,2-dimetylpropionát



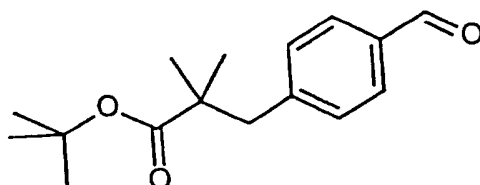
K roztoku 10,0 g (69,34 mmol) terc-butyl-2-metyl-propionátu (príklad I-1) v 100 ml tetrahydrofuránu sa pri teplote $-78\text{ }^\circ\text{C}$ pomaly prikvapká 34,7 ml (69,4

mmol) 2 M roztoku lítiumdiizopropylamidu. Po ukončení prídavku sa reakčná zmes mieša počas jednej hodiny pri teplote $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, na čo sa pridá 15,76 g (63,04 mmol) 4-benzylbromidu v 10 ml tetrahydrofuránu a mieša sa počas jednej hodiny pri teplote $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Potom sa nechá teplota reakčnej zmesi prejsť na teplotu miestnosti, vleje sa do 100 ml 1 N kyseliny chlorovodíkovej, fázy sa oddelia a vodná fáza sa extrahuje trikrát dietyléterom. Spojené organické fázy sa premyjú roztokom hydrogenuhličitanu sodného, vysušia sa pomocou bezvodého síranu sodného a rozpúšťadlo sa vo vákuu odstráni. Po destilačnom čistení zvyšku vo vákuu olejovej vývevy sa získa 16,75 g (85 %) terc-butyl-3-(4-brómfenyl)-2,2-dimetylpropionátu.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO): $\delta = 1,06$ (s, 6H), 1,38 (s, 9H), 2,74 (s, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,47 (d, 2H).

Príklad I-3

Terc-butyl-3-(4-formylfenyl)-2,2-dimetylpropionát



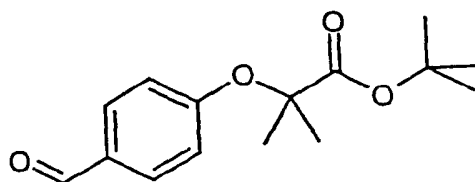
Roztok 6,00 g (19,16 mmol) terc-butyl-3-(4-brómfenyl)-2,2-dimetylpropionátu (príklad I-2) v 80 ml tetrahydrofuránu sa pri teplote $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ pomaly zmieša s 13,5 ml (22,98 mmol) 1,7 M roztoku terc-butyllítia v pentáne, pričom sa teplota udržiava pod $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Reakčná zmes sa mieša počas 15 minút, potom sa pridá 1,82 g (24,90 mmol) N,N-dimetylformamidu a zmes sa mieša počas ďalších 4 hodín pri teplote $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$. Potom sa pomaly zahreje na teplotu $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, za silného miešania sa zmieša s 20 ml vody a potom sa zahreje na teplotu miestnosti. Vodná fáza sa trikrát extrahuje dietyléterom, spojené organické fázy sa vysušia pomocou zmesi síranu sodného a uhličitanu sodného

a vo vákuu sa odstráni rozpúšťadlo. Destiláciou získaného zvyšku vo vákuu olejovej vývevy sa získa 2,54 g (51 %) terc-butyl-3-(4-formylfenyl)-2,2-dimetylpropionátu.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,16$ (s, 6H), 1,42 (s, 9H), 2,90 (s, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 9,98 (s, 1H).

Príklad I-4

Terc-butyl-2-(4-formylfenoxy)-2-metylpropionát

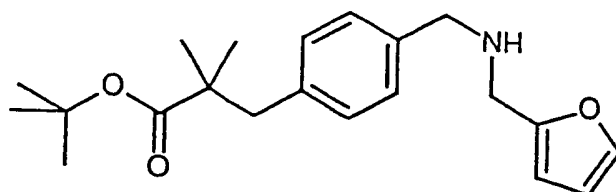


Roztok 24,4 g (200 mmol) 4-hydroxybenzaldehydu v 100 ml dimetylformamidu sa zmieša s 97,75 g (300 mmol) uhličitanu cézneho a mieša sa počas jednej hodiny pri teplote 90 °C. Potom sa prikvapká roztok 66,93 g (300 mmol) terc-butylesteru kyseliny 2-bróm-izomaslovej v 100 ml dimetylformamidu a reakčná zmes sa mieša cez noc pri teplote 90 °C. Po oddestilovaní dimetylformamidu vo vákuu sa získaný zvyšok vyberie do etylacetátu, premyje sa dvakrát vodou, dvakrát 1 N hydroxidom sodným a raz nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa pomocou bezvodého síranu sodného a vo vákuu sa odstráni rozpúšťadlo. Získa sa takto 16,6 g (31 %) terc-butyl-2-(4-formylfenoxy)-2-metylpropionátu.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,40$ (s, 9H), 1,63 (s, 6H), 6,90 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 9,88 (s, 1H).

Príklad I-5

Terc-butyl-3-(4-((2-furylmetyl)amino)metyl)fenyl)-2,2-dimetylpropionát

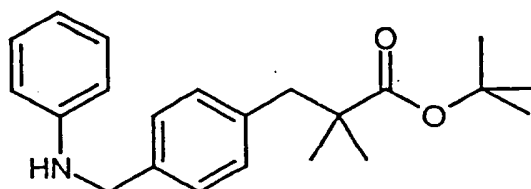


Roztok 1,00 g (3,81 mmol) terc-butyl-3-(4-formylfenyl)-2,2-dimetylpropionátu (príklad I-3) a 0,37 g (3,81 mmol) furylamínu v 10 ml dichlórétanu sa mieša pri teplote miestnosti počas 30 minút, zmieša sa s 1,21 g (5,72 mmol) natriumtriacetoxybórhydridu a mieša sa počas 22 hodín pri teplote miestnosti. Potom sa pridá 6 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 10 ml etylesteru kyseliny octovej, fázy sa oddelia, vodná fáza sa dvakrát extrahuje etylesterom kyseliny octovej, organické fázy sa spoja a vysušia sa pomocou bezvodého síranu sodného. Po odstránení rozpúšťadla vo vákuu sa získa po chromatografickom čistení na silikagéli (cyklohexán → cyklohexán/etylacetát 10 : 1 → 2 : 1) 720 mg (55 %) terc-butyl-3-(4-((2-furylmetyl)amino)fenyl)-2,2-dimetylpropionátu.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,11 (s, 6H), 1,42 (s, 9H), 1,62 (breites s, 1H), 2,70 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 6,18 (d, 1H), 6,32 (dd, 1H), 7,10 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,35 (d, 1H).

Príklad I-6

Terc-butyl-3-[4-(anilinometyl)fenyl]-2,2-dimetylpropionát

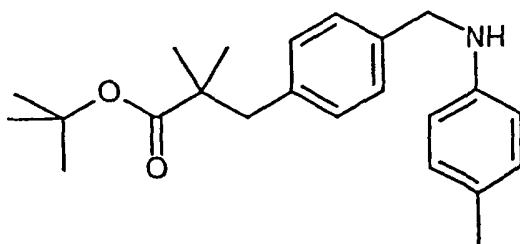


Analogicky ako je opísané v príklade I-5 sa nechá reagovať 200 mg (0,762 mmol) terc-butyl-3-(4-formylfenyl)-2,2-dimetylpropionátu (príklad I-3), 71 mg (0,762 mmol) anilínu a 210 mg (0,991 mmol) natriumacetoxybórhydridu v 2 ml dichlóretánu na 223 mg (86 %) terc-butyl-3-[4-(anilinometyl)fenyl]-2,2-dimetylpropionátu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,11 (s, 6H), 1,42 (s, 9H), 2,81 (s, 2H), 3,98 (breites s, 1H), 4,29 (s, 2H), 6,64 (d, 2H), 6,71 (t, 1H), 7,12 (d, 2H), 7,17 (t, 2H), 7,25 (d, 2H).

Príklad I-7

Terc-butyl-2,2-dimetyl-3-(4-[[4-(metylfenyl)amino]metyl]fenyl)propionát

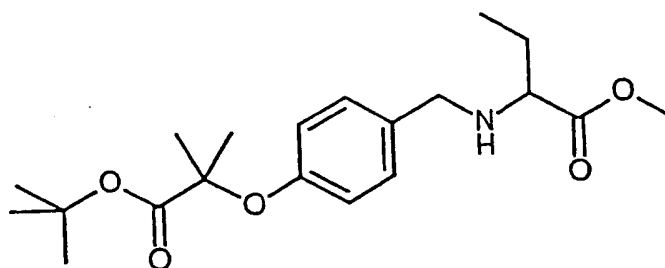


Analogicky ako je opísané v príklade I-5 sa nechá reagovať 200 mg (0,762 mmol) terc-butyl-3-(4-formylfenyl)-2,2-dimetylpropionátu (príklad I-3), 82 mg (0,762 mmol) toluidínu a 210 mg (0,991 mmol) natriumacetoxybórhydridu v 2 ml dichlóretánu na 206 mg (76 %) terc-butyl-2,2-dimetyl-3-(4-[[4-(metylfenyl)amino]metyl]fenyl)propionátu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,11 (s, 6H), 1,42 (s, 9H), 2,23 (s, 3H), 2,81 (s, 2H), 3,87 (breites s, 1H), 4,27 (s, 2H), 6,57 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 7,25 (d, 2H).

Príklad I-8

Metyl-2-[[4-(2-terc-butoxy-1,1-dimetyl-2-oxoetoxy)benzyl]amino]butyrát

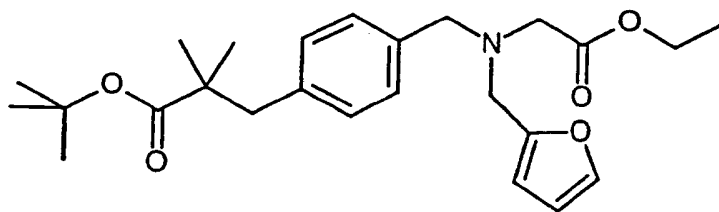


Analogicky ako je opísané v príklade I-5 sa nechá reagovať 1,20 g (4,54 mmol) terc-butyl-2-(4-formylfenoxy)-2-metylpropionátu (príklad I-4), 0,70 g (4,54 mmol) metylesteru kyseliny DL-2-aminomaslovej, 0,92 g (9,08 mmol) trietylamínu a 1,44 g (6,81 mmol) natriumacetoxýbórhydridu pri teplote miestnosti v 10 ml dichlóretánu. Po ďalšom prídavku 0,9 g (4,25 mmol) natriumacetoxýbórhydridu a 0,35 g (2,27 mmol) metylesteru kyseliny DL-2-aminomaslovej a zahriatím na teplotu 40 °C počas 3 hodín sa získa 1,47 g (89 %) metyl-2-[[4-(2-terc-butoxy-1,1-dimetyl-2-oxoetoxý)benzyl]amino]butyrátu.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO): δ = 0,84 (t, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,47 (s, 6H), 1,57 (dt, 2H), 2,29 (breites s, 1H), 3,08 (t, 1H), 3,47 (d, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,65 (d, 1H), 6,73 (d, 2H), 7,18 (d, 2H).

Príklad I-9

Terc-butyl-3-(4-[[[(2-etoxy-2-oxoetyl)(2-furylmetyl)amino]metyl]fenyl]-2,2-dimetylpropionát



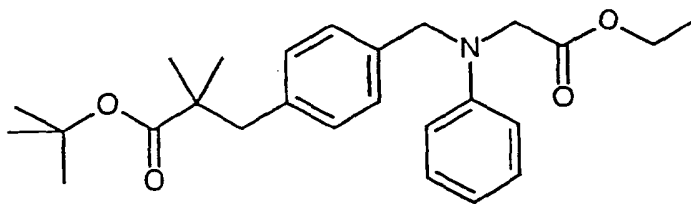
Roztok 600 mg (1,75 mmol) terc-butyl-3-(4-[[[(2-furylmetyl)amino]metyl]fenyl]-2,2-dimetylpropionátu (príklad I-5), 323 mg (0,87 mmol) tetra-n-

butylamóniumjodidu a 265 mg (2,62 mmol) trietylamínu v 10 ml tetrahydrofuránu sa zmieša so 438 mg (2,62 mmol) etylesteru kyseliny brómoctovej a reakčná zmes sa zahrieva cez noc pod spätným chladičom. Po ochladení sa zmes vo vákuu zahustí, vyberie sa do vody a etylesteru kyseliny octovej, vodná fáza sa dvakrát extrahuje etylesterom kyseliny octovej, spojené organické fázy sa premyjú roztokom chloridu sodného a vysušia sa pomocou bezvodého síranu sodného. Po odstránení rozpúšťadla vo vákuu sa získa po chromatografickom čistení na silikagéli (cyklohexán → cyklohexán/etylacetát 10 : 1) 702 mg (94 % terc-butyl-3-(4-[[2-(etoxy-2-oxoetyl)(2-furylmetyl)amino]metyl]fenyl)-2,2-dimetylpropionátu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,11 (s, 6H), 1,27 (t, 3H), 1,42 (s, 9H), 2,80 (s, 2H), 3,31 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 4,17 (q, 2H), 6,20 (d, 1H), 6,32 (dd, 1H), 7,10 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,38 (d, 1H).

Príklad I-10

Terc-butyl-3-(4-[[N-(2-etoxy-2-oxo)etyl-N-fenylamino]metyl]fenyl)-2,2-dimetylpropionát

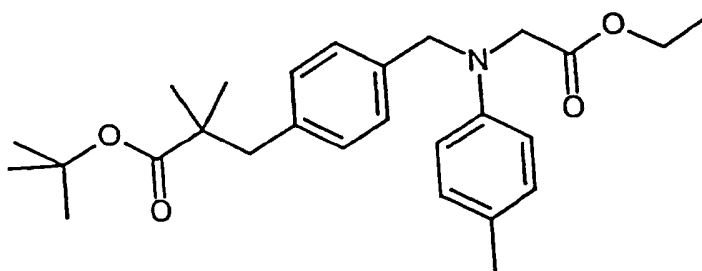


Analogicky ako je opísané v príklade I-9 sa získa z 198 mg (0,583 mmol) terc-butyl-3-[4-(anilinometyl)fenyl]-2,2-dimetylpropionátu (príklad I-6), 108 mg (0,292 mmol) tetra-n-butylamóniumjodidu, dvojnásobnej dávky vždy 89 mg (0,875 mmol) trietylamínu a trojnásobnej dávky vždy 146 mg (0,875 mmol) etylesteru kyseliny brómoctovej v 2 ml tetrahydrofuránu a 2 ml dimetylformamidu 191 mg (77 %) terc-butyl-3-(4-[[2-(etoxy-2-oxoetyl)(2-fenyl)amino]metyl]fenyl)-2,2-dimetylpropionátu.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1,11 (s, 6H), 1,25 (t, 3H), 1,42 (s, 9H), 2,70 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 4,20 (q, 2H), 4,62 (s, 2H), 6,69 (d, 2H), 6,73 (t, 1H), 7,07 - 7,25 (m, 6H).

Príklad I-11

Terc-butyl-3-(4-[[N-(2-etoxy-2-oxo)etyl-N-(4-metylfenyl)amino]metyl]fenyl)-2,2-dimetylpropionát

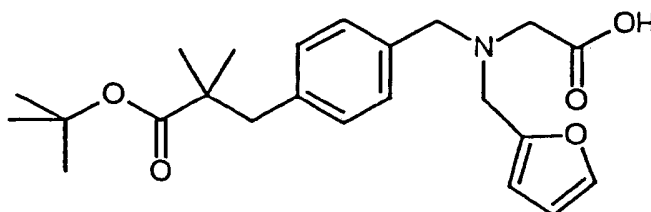


Analogicky ako je opísané v príklade I-9 sa získa zo 181 mg (0,512 mmol) terc-butyl-2,2-dimetyl-3-(4-[[4--(metylfenyl)amino]metyl]fenyl)propionátu (príklad I-7), 95 mg (0,256 mmol) tetra-n-butylamóniumjodidu, dvojnásobnej dávky vždy 78 mg (0,768 mmol) trietylamínu a trojnásobnej dávky vždy 128 mg (0,768 mmol) etylesteru kyseliny brómoctovej v 2 ml tetrahydrofuránu a 2 ml dimetylformamidu 176 mg (78 %) terc-butyl-3-(4-[[N-(2-etoxy-2-oxo)etyl-N-(4-metylfenyl)amino]metyl]fenyl)-2,2-dimetylpropionátu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,11 (s, 6H), 1,25 (t, 3H), 1,42 (s, 9H), 2,22 (s, 3H), 2,80 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 4,19 (q, 2H), 4,59 (s, 2H), 6,60 (d, 2H), 7,00 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,17 (d, 2H).

Príklad I-12

N-[4-(3-terc-butoxy-2,2-dimetyl-3-oxopropyl)benzyl]-N-(2-furylmetyl)glycín

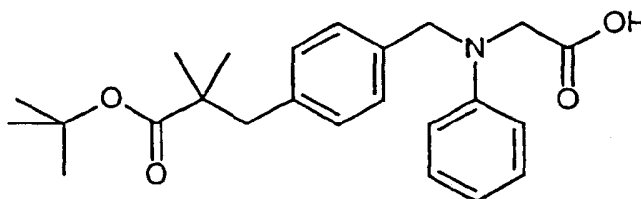


Roztok 785 mg (1,83 mmol) terc-butyl-3-(4-[[2-(etoxy-2-oxoetyl)(2-furylmetyl)amino]metylfenyl]-2,2-dimetylpropionátu (příklad I-9) v 15 ml etylalkoholu sa zmieša s 5,5 ml (5,5 mmol) 1 N hydroxidu sodného a zmes sa zahrieva počas jednej hodiny na teplotu 80 °C. Po ochladení sa zmes vo vákuu zahustí, vyberie sa do malého množstva vody, okyslí s 1 N kyselinou chlorovodíkovou a trikrát sa extrahuje etylesterom kyseliny octovej. Spojené organické extrakty sa dvakrát premyjú nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušia sa pomocou bezvodého síranu sodného a vo vákuu sa zbavia rozpúšťadla. Získa sa takto 728 mg (99 %) N-[4-(3-terc-butoxy-2,2-dimetyl-3-oxopropyl)benzyl]-N-(2-furylmetyl)glycinu.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO): δ = 1,06 (s, 6H), 1,37 (s, 9H), 2,74 (s, 2H), 3,24 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 6,32 (m, 1H), 6,41 (m, 1H), 7,11 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 12,20 (breites s, 1H).

Príklad I-13

N-[4-(3-terc-butoxy-2,2-dimetyl-3-oxopropyl)benzyl]-N-fenylglycín



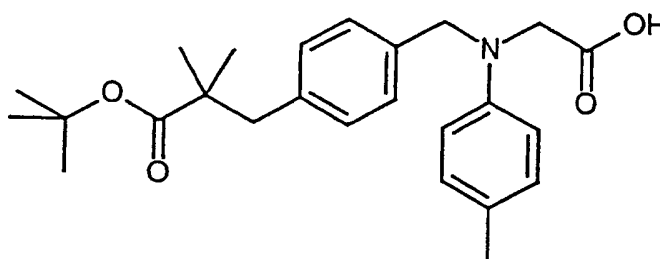
Analogicky ako je opísané v príklade I-12 sa získa zo 175 mg (0,411 mmol) terc-butyl-3-(4-[[2-(etoxy-2-oxoetyl)(2-fenyl)amino]metyl]fenyl)-2,2-dimetylpropionátu (příklad I-10) a 1,23 ml (1,23 mmol) 1 N hydroxidu sodného v 3 ml etylalkoholu 162 mg (99 %) N-[4-(3-terc-butoxy-2,2-dimetyl-3-

oxopropyl)benzyl]-N-fenylglycínu.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO): $\delta = 1,04$ (s, 6H), 1,36 (s, 9H), 2,73 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 6,56 (d, 2H), 6,61 (t, 1H), 7,07 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 7,19 (d, 1H), 12,53 (breites s, 1H).

Príklad I-14

N-[4-(3-terc-butoxy-2,2-dimetyl-3-oxopropyl)benzyl]-N-(4-metylphenyl)glycín

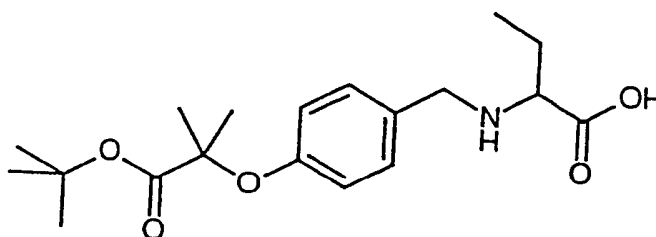


Analogicky ako je opísané v príklade I-12 sa získa zo 153 mg (0,348 mmol) terc-butyl-3-(4-[[N-(2-etoxy-2-oxo)etyl-N-(4-metylphenyl)amino]metyl]-fenyl)-2,2-dimetylpropionátu (príklad I-11) a 1,23 ml (1,23 mmol) 1 N hydroxidu sodného v 3 ml etylalkoholu 141 mg (99 %) N-[4-(3-terc-butoxy-2,2-dimetyl-3-oxopropyl)benzyl]-N-(4-metylphenyl)glycínu.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO): $\delta = 1,04$ (s, 6H), 1,36 (s, 9H), 2,14 (s, 3H), 2,72 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 6,48 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 12,48 (breites s, 1H).

Príklad I-15

Kyselina 2-[[4-(2-terc-butoxy-1,1-dimetyl-2-oxoetoxy)benzyl]amino]maslová



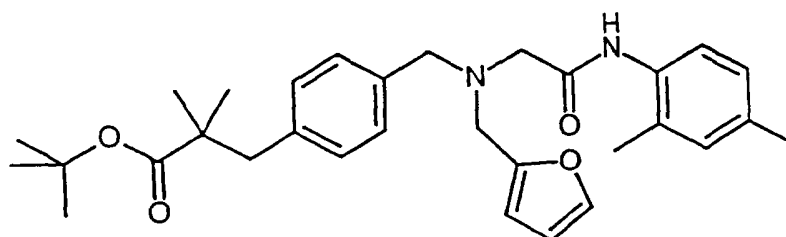
Analogicky ako je opísané v príklade I-12 sa získa zo 750 mg (2,05 mmol) metyl-2-[[4-(2-terc-butoxy-1,1-dimetyl-2-oxoetoxy)benzyl]amino]butyrátu (príklad I-8) a 6,20 ml (6,20 mmol) 1 N hydroxidu sodného v 6 ml etylalkoholu 640 mg (89 %) 2-[[4-(2-terc-butoxy-1,1-dimetyl-2-oxoetoxy)benzyl]amino]-maslovej kyseliny.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO): δ = 0,91 (t, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,51 (s, 6H), 1,84 (m, 2H), 3,25 (breites s, 1H), 3,57 (t, 1H), 3,99 (s, 2H), 6,81 (d, 2H), 7,38 (d, 2H).

Vykonávacie príklady 1

Príklad I-1

Terc-butyl-3-(4-[[[(2-(2,4-dimetylfenyl)-amino-2-oxoetyl)-(2-furylmetyl)amino]metyl]fenyl]-2,2-dimetylpropionát



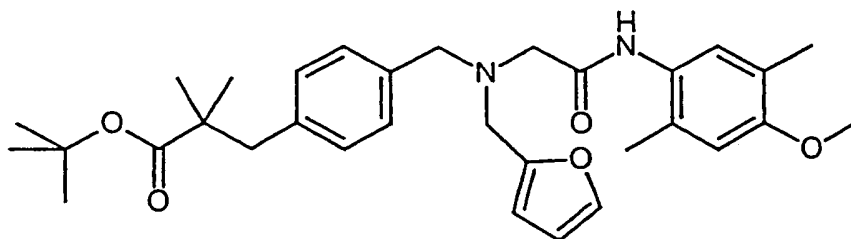
K roztoku 200 mg (0,498 mmol) N-[4-(3-terc-butoxy-2,2-dimetyl-3-oxopropyl)benzyl]-N-(2-furylmetyl)glycínu (príklad I-12) a 91 mg (0,747 mmol) 2,4-dimetylanilínu v 8 ml dimetylformamidu sa pri teplote 0 °C pridá 88 mg (0,648 mmol) 1-hydroxy-1H-benzotriazolu, 124 mg (0,648 mmol) hydrochloridu 1-etyl-3-(3-dimetylamino)propylkarbodiimidu, 151 mg (1,494 mmol) N-metylmorfolínu a 3 mg (0,025 mmol) 4-dimetylamino-pyridínu a reakčná zmes sa mieša počas jednej hodiny pri teplote miestnosti. Ďalej sa mieša počas 9 hodín pri teplote miestnosti, na čo sa zmieša s 10 ml vody. Vodná fáza sa dvakrát extrahuje etylesterom kyseliny octovej, spojené organické fázy sa premyjú 1 N kyselinou chlorovodíkovou, nasýteným roztokom

hydrogenuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušia sa pomocou bezvodého síranu sodného a vo vákuu sa rozpúšťadlo odstráni. Po chromatografickom čistení získaného zvyšku na silikagéli (cyklohexán/etylacetát 10 : 1 → 3 : 1) sa získa 228 mg (91 %) terc-butyl-3-(4-{{(2-(2,4-dimetylfenyl)amino-2-oxoetyl)(2-furylmetyl)amino]metyl}fenyl)-2,2-dimetylpropionátu.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,10 (s, 6H), 1,40 (s, 9H), 2,26 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,80 (s, 2H), 3,29 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 6,25 (d, 1H), 6,32 (dd, 1H), 6,99 (m, 2H), 7,11 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 9,12 (breites s, 1H).

Príklad 1-2

Terc-butyl-3-(4-{{(2-(4-metoxy-2,5-dimetylfenyl)amino-2-oxoetyl)(2-furylmetyl)amino]metyl}fenyl)-2,2-dimetylpropionát

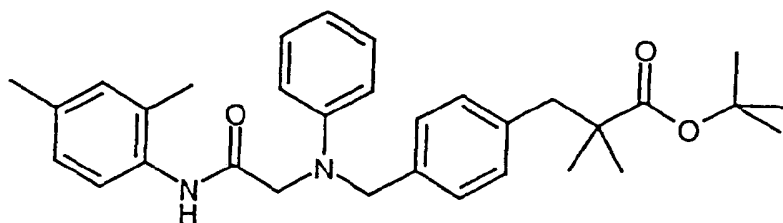


Analogicky ako je opísané v príklade 1-1 sa nechá zreagovať 200 mg (0,498 mmol) N-[4-(3-terc-butoxy-2,2-dimetyl-3-oxopropyl)benzyl]-N-(2-furylmetyl)glycínu (príklad 1-12), 113 mg (0,747 mmol) 4-metoxy-2,5-dimetylanilínu, 88 mg (0,648 mmol) 1-hydroxy-1H-benzotriazolu, 124 mg (0,648 mmol) hydrochloridu 1-etyl-3-(3-dimetylamino)propylkarbodiimidu, 151 mg (1,494 mmol) N-metylmorfolínu a 3 mg (0,025 mmol) 4-dimetylamino-pyridínu v 8 ml dimetylformamidu na 241 mg (90 %) terc-butyl-3-(4-{{(2-(4-metoxy-2,5-dimetylfenyl)amino-2-oxoetyl)(2-furylmetyl)amino]metyl}fenyl)-2,2-dimetylpropionátu.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO): δ = 1,05 (s, 6H), 1,35 (s, 9H), 2,08 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,75 (s, 2H), 3,18 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,76 (s, 2H), 6,35 (d, 1H), 6,41 (dd, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,11 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 9,02 (breites s, 1H).

Príklad 1-3

Terc-butyl-3-(4-{{N-(2-(2,4-dimetylfenyl)amino-2-oxo)etyl-N-fenylamino]metyl}fenyl)-2,2-dimetylpropionát

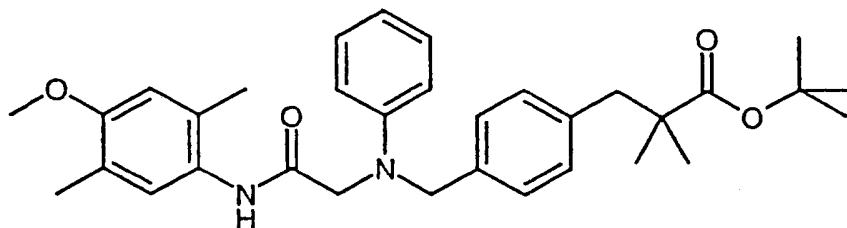


Analogicky ako je opísané v príklade 1-1 sa nechá zreagovať 65 mg (0,164 mmol) N-[4-(3-terc-butoxy-2,2-dimetyl-3-oxopropyl)benzyl]-N-fenylglycínu (príklad I-13), 30 mg (0,245 mmol) 2,4-dimetylanilínu, 29 mg (0,213 mmol) 1-hydroxy-1H-benzotriazolu, 41 mg (0,213 mmol) hydrochloridu 1-etyl-3-(3-dimetylamino)propylkarbodiimidu, 50 mg (0,491 mmol) N-metylmorfolínu a 0,2 mg (0,002 mmol) 4-dimetylaminopyridínu v 2 ml dimetylformamidu na 65 mg (79 %) terc-butyl-3-(4-{{N-(2-(2,4-dimetylfenyl)amino-2-oxo)etyl)-N-fenylamino]metyl}fenyl)-2,2-dimetylpropionátu.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,10 (s, 6H), 1,41 (s, 9H), 1,90 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,79 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 6,80 - 6,95 (m, 4H), 6,98 (d, 1H), 7,12 (s, 4H), 7,27 (m, 2H), 7,67 (d, 1H), 8,11 (breites s, 1H).

Príklad 1-4

Terc-butyl-3-(4-{{N-(2-(4-metoxo-2,5-dimetylfenyl)-amino-2-oxo)etyl-N-fenylamino]metyl}fenyl)-2,2-dimetylpropionát

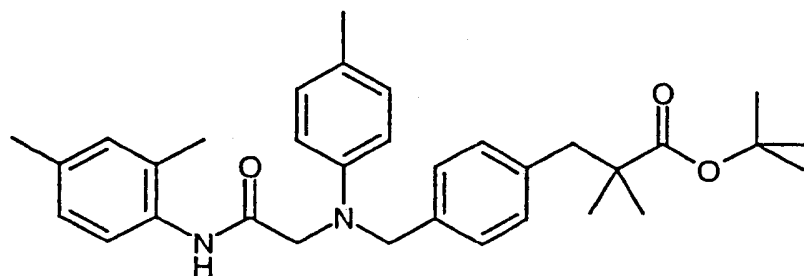


Analogicky ako je opísané v príklade 1-1 sa nechá zreagovať 65 mg (0,164 mmol) N-[4-(3-tert-butoxy-2,2-dimetyl-3-oxopropyl)benzyl]-N-fenylglycínu (príklad I-13), 37 mg (0,245 mmol) 4-metoxy-2,5-dimetylanilínu, 29 mg (0,213 mmol) 1-hydroxy-1H-benzotriazolu, 41 mg (0,213 mmol) hydrochloridu 1-etyl-3-(3-dimetylamino)propylkarbodiimidu, 50 mg (0,491 mmol) N-metylmorfolínu a 0,2 mg (0,002 mmol) 4-dimetylamino-pyridínu v 2 ml dimetylformamidu na 78 mg (90 %) terc-butyl-3-(4-[[N-(2-(4-metoxy-2,5-dimetylfenyl)amino-2-oxo)etyl)-N-fenylamino]metyl]fenyl)-2,2-dimetylpropionátu.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1,11 (s, 6H), 1,42 (s, 9H), 1,96 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,80 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,09 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,83 (dd, 1H), 6,89 (d, 2H), 7,13 (s, 4H), 7,24 (d, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,94 (breites s, 1H).

Príklad 1-5

Terc-butyl-3-(4-[[N-(2-(2,4-dimetylfenyl)amino-2-oxo)etyl)-N-(4-metylfenyl)amino]metyl]fenyl)-2,2-dimetylpropionát



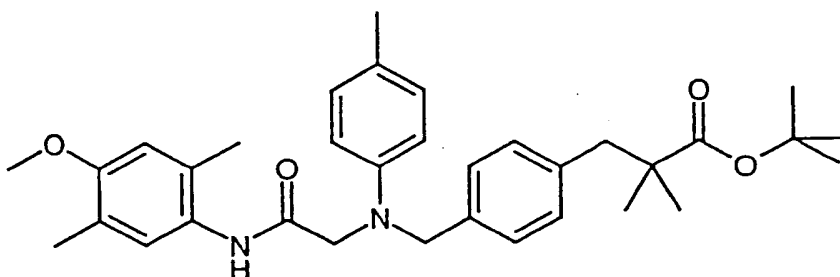
Analogicky ako je opísané v príklade 1-1 sa nechá zreagovať 50 mg (0,121 mmol) N-[4-(3-tert-butoxy-2,2-dimetyl-3-oxopropyl)benzyl]-N-(4-(3-tert-

butoxy-2,2-dimetyl-3-oxopropyl)benzyl]-N-(4-metylfenyl)glycínu (príklad I-14), 22 mg (0,182 mmol) 2,4 dimetylanilínu, 21 mg (0,158 mmol) 1-hydroxy-1H-benzotriazolu, 30 mg (0,158 mmol) hydrochloridu 1-etyl-3-(3-dimetylamino)propylkarbodiimidu, 37 mg (0,364 mmol) N-metylmorfolínu a 0,1 mg (0,001 mmol) 4-dimetylamino-pyridínu v 2 ml dimetylformamidu na 40 mg (64 %) terc-butyl-3-(4-[[N-(2-(2,4-dimetylfenyl)amino-2-oxo)etyl-N-(4-metylfenyl)amino]metyl]fenyl)-2,2-dimetylpropionátu.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,10 (s, 6H), 1,40 (s, 9H), 1,92 (s, 3H), 2,27 (s, 6H), 2,79 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 6,80 (d, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 7,67 (d, 1H), 8,18 (breites s, 1H).

Príklad 1-6

Terc-butyl-3-(4-[[N-(2-(4-metoxo-2,5-dimetylfenyl)amino-2-oxo)etyl-N-(4-metylfenyl)amino]metyl]fenyl)-2,2-dimetylpropionát



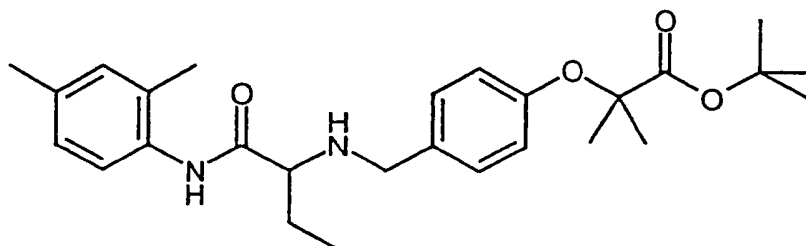
Analogicky ako je opísané v príklade 1-1 sa nechá zreagovať 50 mg (0,121 mmol) N-[4-(3-terc-butoxy-2,2-dimetyl-3-oxopropyl)benzyl]-N-(4-metylfenyl)glycínu (príklad I-14), 28 mg (0,182 mmol) 4-metoxo-2,5-dimetylanilínu, 21 mg (0,158 mmol) 1-hydroxy-1H-benzotriazolu, 30 mg (0,158 mmol) hydrochloridu 1-etyl-3-(3-dimetylamino)propylkarbodiimidu, 37 mg (0,364 mmol) N-metylmorfolínu a 0,1 mg (0,001 mmol) 4-dimetylamino-pyridínu v 2 ml dimetylformamidu na 58 mg (88 %) terc-butyl-3-(4-[[N-(2-(4-metoxo-2,5-dimetylfenyl)amino-2-oxo)etyl-N-(4-metylfenyl)amino]metyl]fenyl)-2,2-dimetylpropionátu.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,10 (s, 6H), 1,41 (s, 9H), 1,96 (s, 3H), 2,15 (s,

3H), 2,26 (s, 3H), 2,79 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,02 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,80 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 7,37 (s, 1H), 8,01 (breites s, 1H).

Príklad 1-7

Terc-butyl-2-(4-{{1-{{(2,4-dimetylfenyl)amino}karbonyl}propyl)metyl}fenoxy)-2-metylpropionát

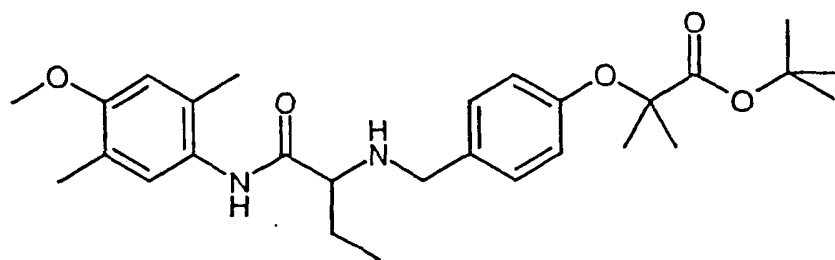


Analogicky ako je opísané v príklade 1-1 sa nechá zreagovať 320 mg (0,90 mmol) 2-{{4-(2-terc-butoxy-1,1-dimetyl-2-oxoetoxy)benzyl}amino}maslovej kyseliny (príklad 1-15), 160 mg (1,36 mmol) 2,4-dimetylanilínu, 160 mg (1,18 mmol) 1-hydroxy-1H-benzotriazolu, 230 mg (1,18 mmol) hydrochloridu 1-etyl-3-(3-dimetylamino)propylkarbodiimidu, 270 mg (2,71 mmol) N-metylmorfolínu a 1 mg (0,01 mmol) 4-dimetylaminopyridínu v 5 ml dimetylformamidu na 190 mg (46 %) terc-butyl-2-(4-{{1-{{(2,4-dimetylfenyl)amino}karbonyl}propylamino)-metyl}fenoxy)-2-metylpropionátu.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0,99 (t, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,56 (s, 6H), 1,74 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 3,22 (dd, 1H), 3,69 (d, 1H), 3,82 (d, 1H), 6,83 (d, 2H), 6,98 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,93 (d, 1H), 9,32 (breites s, 1H).

Príklad 1-8

Terc-butyl-2-(4-{{1-{{(4-metoxo-2,5-dimetylfenyl)amino}karbonyl}propyl)-amino}metyl}fenoxy)-2-metylpropionát

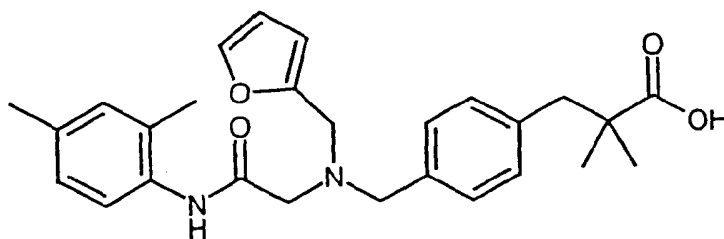


Analogicky ako je opísané v príklade 1-1 sa nechá zreagovať 320 mg (0,90 mmol) 2-[[4-(2-terc-butoxy-1,1-dimetyl-2-oxoetoxy)benzyl]amino]maslovej kyseliny (príklad 1-15), 210 mg (1,36 mmol) 4-metoxy-2,5-dimetylanilínu, 160 mg (1,18 mmol) 1-hydroxy-1H-benzotriazolu, 230 mg (1,18 mmol) hydrochloridu 1-etyl-3-(3-dimetylamino)propylkarbodiimidu, 270 mg (2,71 mmol) N-metylmorfolínu a 1 mg (0,01 mmol) 4-dimetylamino pyridínu v 5 ml dimetylformamidu na 130 mg (30 %) terc-butyl-2-(4-[[1-[[4-metoxy-2,5-dimetylfenyl]amino]karbonyl]propyl)amino]metyl]fenoxy)-2-metylpropionátu.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0,99 (t, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,56 (s, 6H), 1,74 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 3,22 (dd, 1H), 3,71 (d, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,82 (d, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,83 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 7,65 (s, 1H), 9,13 (breites s, 1H).

Príklad 1-9

Kyselina 3-(4-[[2-(2,4-dimetylfenyl)amino-2-oxoetyl](2-furylmetyl)amino]metyl]fenyl)-2,2-dimetylpropionová



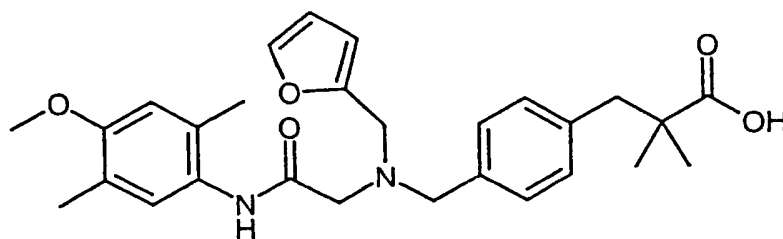
Roztok 192 mg (0,380 mmol) terc-butyl-3-[[2-(2,4-dimetylfenyl)-amino-2-oxoetyl](2-furylmetyl)amino]metyl]fenyl)-2,2-dimetylpropionátu (príklad 1-1) v 1 ml dichlórmetánu sa zmieša s 1 ml kyseliny trifluóroctovej a mieša sa počas 2 hodín pri teplote miestnosti. Potom sa reakčná zmes vo vákuu zahustí, vyberie

sa do etylesteru kyseliny octovej, organická fáza sa dvakrát premyje vodou, raz 20 % roztokom octanu sodného, raz vodou a raz nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa pomocou bezvodého síranu sodného a vo vákuu sa odstráni rozpúšťadlo. Po chromatografickom čistení získaného zvyšku na silikagéli (dichlórmetán → dichlórmetán/metylalkohol 20 : 1) sa získa 150 mg (88 %) kyseliny 3-(4-[[2-(2,4-dimetylfenyl)-amino-2-oxoetyl](2-furylmetyl)-amino]metyl}fenyl)-2,2-dimetylpropiónovej.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,16$ (s, 6H), 2,26 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,87 (s, 2H), 3,30 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 6,26 (d, 1H), 6,32 (dd, 1H), 6,99 (m, 2H), 7,12 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 9,12 (breites s, 1H).

Príklad 1-10

Kyselina 3-(4-[[2-(4-metoxo-2,5-dimetylfenyl)amino-2-oxoetyl](2-furylmetyl)-amino]metyl}fenyl)-2,2-dimetylpropiónová



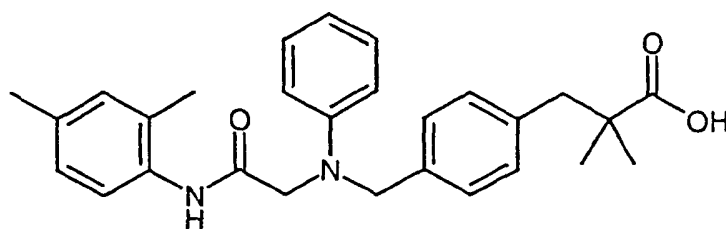
Analogicky ako je opísané v príklade 1-9 sa nechá reagovať 170 mg (0,318 mmol) terc-butyl-3-(4-[[2-(4-metoxo-2,5-dimetylfenyl)amino-2-oxoetyl](2-furylmetyl)amino]metyl}fenyl)-2,2-dimetylpropionátu (príklad 1-2) s 1 ml kyseliny trifluóroctovej v 1 ml dichlórmetánu na 133 mg (87 %) kyseliny 3-(4-[[2-(4-metoxo-2,5-dimetylfenyl)amino-2-oxoetyl](2-furylmetyl)amino]metyl}fenyl)-2,2-dimetylpropiónovej.

$^1\text{H-NMR}$ (00 MHz, DMSO): $\delta = 1,04$ (s, 6H), 2,07 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,76 (s, 2H), 3,18 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 6,39 (d, 2H), 6,87 (s,

1H), 7,12 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 9,02 (breites s, 1H), 12,18 (breites s, 1H).

Príklad 1-11

Kyselina 3-(4-[[N-(2-(2,4-dimetylfenyl)amino-2-oxo)etyl-N-fenylamino]metyl]-fenyl)-2,2-dimetylpropiónová

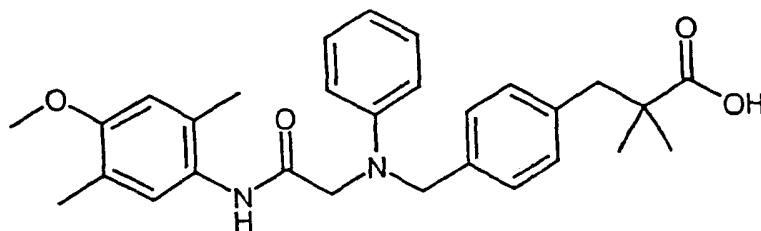


Analogicky ako je opísané v príklade 1-9 sa nechá reagovať 48 mg (0,096 mmol) terc-butyl-3-(4-[[N-(2-(2,4-dimetylfenyl)amino-2-oxo)etyl-N-fenylamino]metyl]fenyl)-2,2-dimetylpropionátu (príklad 1-3) s 1 ml kyseliny trifluóroctovej v 2 ml dichlórmetánu na 36 mg (85 %) kyseliny 3-(4-[[N-(2-(2,4-dimetylfenyl)amino-2-oxo)etyl-N-fenylamino]metyl]fenyl)-2,2-dimetylpropiónovej.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,19$ (s, 6H), 1,90 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,87 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 6,80 - 6,95 (m, 4H), 6,98 (d, 1H), 7,14 (s, 4H), 7,27 (m, 2H), 7,67 (d, 1H), 8,08 (breites s, 1H).

Príklad 1-12

Kyselina 3-(4-[[N-(2-(4-metoxy-2,5-dimetylfenyl)amino-2-oxo)etyl-N-fenylamino]metyl]fenyl)-2,2-dimetylpropiónová

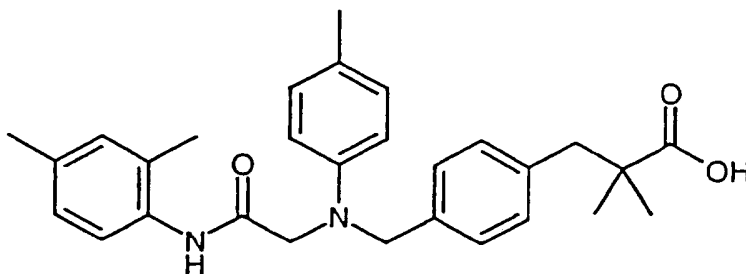


Analogicky ako je opísané v príklade 1-9 sa nechá reagovať 61 mg (0,115 mmol) terc-butyl-3-(4-[[N-(2-(4-metoxy-2,5-dimetylfenyl)amino-2-oxo)etyl-N-fenylamino]metyl]fenyl)-2,2-dimetylpropionátu (príklad 1-4) s 1 ml kyseliny trifluóroctovej v 2 ml dichlórmetánu na 46 mg (85 %) kyseliny 3-(4-[[N-(2-(4-metoxy-2,5-dimetylfenyl)amino-2-oxo)etyl-N-fenylamino]metyl]-2,2-dimetylpropiónovej.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1,19 (s, 6H), 1,94 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,86 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,08 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 6,56 (s, 1H), 6,83 (dd, 1H), 6,88 (d, 2H), 7,13 (s, 4H), 7,24 (d, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,93 (breites s, 1H).

Príklad 1-13

Kyselina 3-(4-[[N-(2-(2,4-dimetylfenyl)amino-2-oxo)-etyl-N-(4-metylfenyl)amino]metyl]fenyl)-2,2-dimetylpropiónová



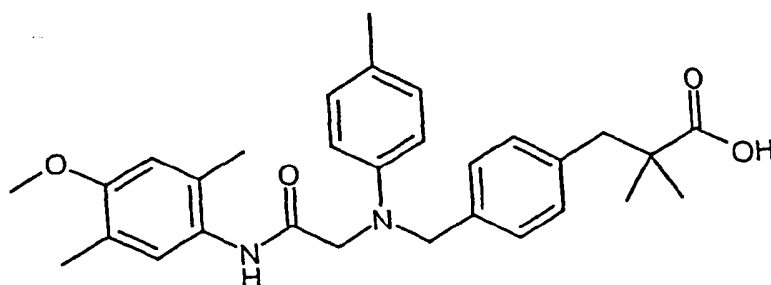
Analogicky ako je opísané v príklade 1-9 sa nechá reagovať 23 mg (0,049 mmol) terc-butyl-3-(4-[[N-(2-(2,4-dimetylfenyl)amino-2-oxo)etyl-N-(4-metylfenyl)amino]metyl]fenyl)-2,2-dimetylpropionátu (príklad 1-5) s 1 ml kyseliny trifluóroctovej v 2 ml dichlórmetánu na 20 mg (91 %) kyseliny 3-(4-[[N-(2-(2,4-dimetylfenyl)amino-2-oxo)-etyl-N-(4-metylfenyl)amino]metyl]fenyl)-2,2-dimetylpropiónovej.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1,17 (s, 6H), 1,92 (s, 3H), 2,25 (s, 6H), 2,86 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 6,79 (d, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,06 (d,

2H), 7,13 (s, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,68 (d, 1H), 8,19 (breites s, 1H).

Príklad 1-14

Kyselina 3-(4-[[N-(2-(4-metoxy-2,5-dimetylphenyl)amino-2-oxo)etyl-N-(4-metylphenyl)amino]metyl]fenyl)-2,2-dimetylpropiónová

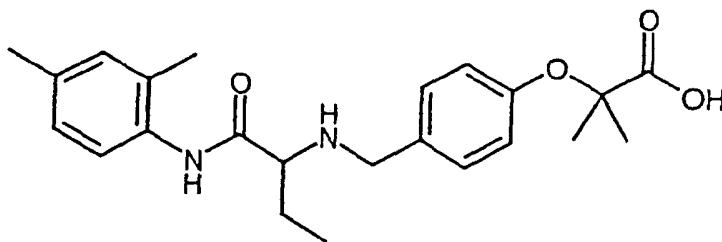


Analogicky ako je opísané v príklade 1-9 sa nechá reagovať 40 mg (0,073 mmol) terc-butyl-3-(4-[[N-(2-(4-metoxy-2,5-dimetylphenyl)amino-2-oxo)etyl-N-(4-metylphenyl)amino]metyl]fenyl)-2,2-dimetylpropionátu (príklad 1-6) s 1 ml kyseliny trifluóroctovej v 2 ml dichlórmetánu na 33 mg (93 %) kyseliny 3-(4-[[N-(2-(4-metoxy-2,5-dimetylphenyl)amino-2-oxo)etyl-N-(4-metylphenyl)amino]metyl]fenyl)-2,2-dimetylpropiónovej.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1,18 (s, 6H), 1,96 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,86 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 4,03 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,80 (dd, 2H), 7,07 (d, 2H), 7,14 (s, 4H), 7,36 (s, 1H), 8,02 (breites s, 1H).

Príklad 1-15

Kyselina 2-(4-[[1-[[[(2,4-dimetylphenyl)amino]karbonyl]propyl]amino]metyl]fenoxy)-2-metylpropiónová

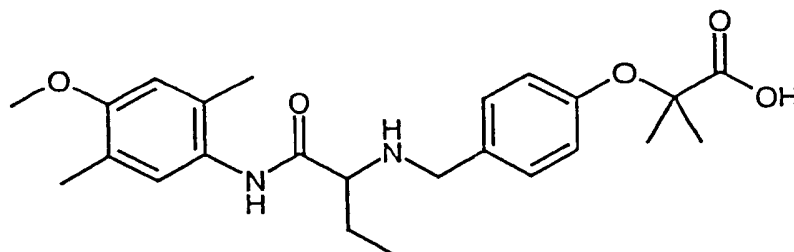


Analogicky ako je opísané v príklade 1-9 sa nechá reagovať 170 mg (0,374 mmol) terc-butyl-2-(4-[[1-[[2,4-dimetylfenyl]amino]karbonyl]propyl)amino]metyl}fenoxy)-2-metylpropionátu (príklad 1-7) s 0,72 ml (9,35 mmol) kyseliny trifluóroctovej v 3 ml dichlórmetánu na 113 mg (72 %) kyseliny 2-(4-[[1-[[2,4-dimetylfenyl]amino]karbonyl]propyl)amino]metyl}fenoxy)-2-metylpropiónovej.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,01 (t, 3H), 1,53 (d, 6H), 1,95 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 3,67 (breites s, 1H), 4,02 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 6,61 (d, 2H), 6,82 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,10 (d, 2H), 7,11 (s, 1H), 9,53 (breites s, 1H).

Príklad 1-16

kyselina 2-(4-[[1-[[4-metoxy-2,5-dimetylfenyl]amino]-karbonyl]propyl)amino]metyl}fenoxy)-2-metylpropiónová



Analogicky ako je opísané v príklade 1-9 sa nechá reagovať 115 mg (0,237 mmol) terc-butyl-2-(4-[[1-[[4-metoxy-2,5-dimetylfenyl]amino]karbonyl]propyl)amino]metyl}fenoxy)-2-metylpropionátu (príklad 1-8) s 0,46 ml (5,93 mmol) kyseliny trifluóroctovej v 3 ml dichlórmetánu na 100 mg (93 %) kyseliny 2-(4-[[1-[[4-metoxy-2,5-dimetylfenyl]amino]karbonyl]propyl)amino]metyl}fenoxy)-2-metylpropiónovej.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,05 (t, 3H), 1,55 (d, 6H), 1,97 (m, 2H), 2,10 (s, 6H), 3,75 (s, 3H), 3,78 (m, 1H), 4,08 (m, 2H), 4,50 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 6,64 (d, 2H), 6,94 (s, 1H), 7,14 (d, 2H), 7,65 (s, 1H), 9,38 (breites s, 1H).

Východiskové zlúčeniny II

Príklad II-1

1,1-dimetyletylester kyseliny 2-[(4-brómfenyl)tio]-2-metyl-propánovej

4-brómtiofenol (100 g) a terc-butyl-2-brómizobutyrát (118 g) sa rozpustí v 1 l etylalkoholu a zmieša sa s 29 g hydroxidu draselného. Reakčná zmes sa mieša počas 2 hodín za varu pod spätným chladičom, ochladí sa a bromid draselný sa odfiltruje. Filtrát sa zahustí a rekrystalizuje sa z n-hexánu. Získa sa takto 93,6 g bezfarebnej pevnej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,48$ (s, 15H), 7,38 (m, 4H).

Príklad II-2

1,1-dimetyletylester kyseliny 2-[(4-formylfenyl)tio]-2-metyl-propánovej

1,0 g 1,1-dimetylesteru kyseliny 2-[(4-brómfenyl)tio]-2-metyl-propánovej sa rozpustí v 20 ml tetrahydrofuránu a zmieša sa so 189 ml (3,02 mmol, 1 ekvivalent) roztoku n-butyllítia v hexáne. Priamo potom sa zmieša s 0,46 ml dimetylformamidu, zahreje sa na teplotu miestnosti a mieša sa počas jednej hodiny. Reakcia sa ukončí prídavkom 1 ml 1 N kyseliny chlorovodíkovej, zmes sa zahustí a získaný zvyšok sa vyberie do etylesteru kyseliny octovej. Potom sa pretrepe nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného a vysuší sa pomocou bezvodého síranu horečnatého. Po chromatografickom čistení (dichlórmetán) sa získa 550 mg svetlo žltej olejovitej látky.

LC-MS: acetonitril (30 % vodná HCl/voda (gradient): $R_f = 4,86$ min ($[\text{M}+\text{H}]^+ = 281$).

Príklad II-3

1,1-dimetyletylester kyseliny 2-[[4-[(2-furanylmetyl)-amino]metyl]fenyl]tio]-2-metyl-propánovej

550 mg 1,1-dimetylesteru kyseliny 2-[(4-formylfenyl)tio]-2-metyl-propánovej sa predloží s 381 mg furylamínu do 100 ml metylalkoholu a zmieša sa s 1 ml ľadovej kyseliny octovej, na čo sa mieša počas 15 minút pri teplote miestnosti, krátko sa povarí a potom sa zmieša pri teplote 0 °C po častiach s 493 mg natriumkyanobórhydridu. Po miešaní cez noc pri teplote miestnosti sa reakčná zmes zmieša s 1 N kyselinou chlorovodíkovou a mieša sa počas 30 minút, načo sa zalkalizuje roztokom uhličitanu sodného a dvakrát sa extrahuje etylesterom kyseliny octovej. Organická fáza sa premyje nasýteným roztokom chloridu sodného a vysuší sa pomocou bezvodého síranu horečnatého. Po zahustení a chromatografickom čistení (dichlórmetán/etylacetát 10 : 1) sa získa 430 mg bezfarebnej olejovitej látky.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1,42 (s, 15H), 3,79 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 6,15 (m, 1H), 6,28 (m, 1H), 7,25 - 7,45 (m, 5H).

Príklad II-4

1,1-dimetyletylester kyseliny 2-[[4-[2-[(2-etoxy-2-oxoetyl)(2-furanylmetyl)-amino]metyl]fenyl]tio]-2-metylpropánovej

5,4 g 1,1-dimetylesteru kyseliny 2-[[4-[[furanylmetyl)amino]metyl]-fenyl]tio]-2-metyl-propánovej sa rozpustí v 270 ml tetrahydrofuránu a zmieša sa s 2,27 g trietylaminu, 3,74 g etylesteru kyseliny brómoctovej a 14,85 g tetra-n-butylamóniumjodidu. Reakčná zmes sa mieša počas 48 hodín pri teplote 90 °C, ochladí sa a zmieša sa s vodou a etylesterom kyseliny octovej. Organická fáza sa oddelí a dvakrát sa premyje nasýteným roztokom chloridu sodného. Po vysušení pomocou bezvodého síranu horečnatého, zahustení a chromatografickom čistení (cyklohexán/etylacetát 5 + 1) sa získa 6,4 g bezfarebnej olejovitej látky.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 1,28 (t, 3H, J = 8,7 Hz), 1,40 (s, 9H), 1,42 (s, 6H), 3,32 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 4,15 (q, J = 8,7 Hz), 6,17 (m, 1H), 6,30

(m, 1H), 7,25 - 7,45 (m, 5H).

Príklad II-5

1,1-dimetyletylester kyseliny 2-[[4-[2-[(karboxymetyl)-(2-furanylmetyl)amino]metyl]fenyl]tio]-2-metyl-propánovej

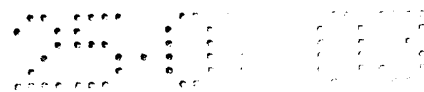
192 mg 1,1-dimetylesteru kyseliny 2-[[4-[2-[2-etoxy-2-oxoetyl)(2-furanylmetyl)amino]metyl]fenyl]tio]-2-metylpropánovej sa predloží do 5 ml etylalkoholu a zmieša sa s 0,4 ml 1 N hydroxidu sodného, na čo sa reakčná zmes mieša počas jednej hodiny pri teplote 80 °C. Po DC-kontrole (dichlórmetán/metylalkohol 10 + 1) sa ochladí, zahustí sa a získaný zvyšok sa rozpustí v malom množstve vody. Potom sa okyslí 1 N kyselinou chlorovodíkovou, extrahuje sa trikrát etylesterom kyseliny octovej, organické fázy sa spoja, premyjú sa dvakrát vodou a dvakrát nasýteným roztokom chloridu sodného a vysušia sa pomocou bezvodého síranu horečnatého. Roztok sa čistí na silikagéli pomocou okamžitej chromatografie (dichlórmetán → dichlórmetán/metylalkohol 50 + 1 → 25 + 1). Získa sa takto za vysokého vákua tuhnúca bezfarebná olejovitá látka.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO): 1,32 (s, 9H), 1,39 (s, 6H), 3,18 (s, 2H), 3,22 (s, 2H), 3,23 (s, 2H), 6,27 (m, 1H), 6,40 (m, 1H), 7,34 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,50 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,59 (m, 1H), 12,38 (breites s, 1H).

Príklad II-6

1,1-dimetyletylester kyseliny 2-[[4-[2-[(2-furanylmetyl)amino]etyl]fenyl]tio]-2-metyl-propánovej

4,0 g 1,1-dimetyletylesteru kyseliny 2-[[4-(2-aminoetyl)fenyl]tio]-2-metylpropánovej [(P. J. Brown a kol., J. Med. Chem. 42, 3785-88 (1999)] sa rozpustia v 100 ml metylalkoholu a zmiešajú sa s 2,6 g furalu, na čo sa pridá 9,3 ml ľadovej kyseliny octovej a krátko sa povaria (10 minút). Potom sa zmes ochladí na teplotu 0 °C, pridá sa po častiach 4,25 g natriumkyanobórhydridu,



mieša sa cez noc, zmieša sa s 1 N kyselinou chlorovodíkovou až do kyslej reakcie a mieša sa počas 30 minút. Potom sa zahustí, zalkalizuje sa pomocou nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, dvakrát sa extrahuje etylesterom kyseliny octovej, extrakty sa premyjú nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušia a zahustia. Po chromatografickom čistení (dichlórmetán/metylalkohol 15 + 1) sa získa 2,4 g v názve uvedenej zlúčeniny v R_f (dichlórmetán/metylalkohol 10 + 1) = 0,57.

Příklad II-7

1,1-dimetyletylester kyseliny 2-[[4-[2-[(2-etoxy-2-oxoetyl)(2-furanylmetyl)amino]etyl]fenyl]tio]-2-metyl-propánovej

2,4 g 1,1-dimetyletylesteru kyseliny 2-[[4-[2-[(karboxymetyl)-(2-furanylmetyl)amino]metyl]fenyl]tio]-2-metyl-propánovej sa rozpustí s 1,5 g etylesteru kyseliny brómooctovej, 0,97 g triethylamínu a 7,8 g tetra-n-butylamóniumjodidu v 100 ml tetrahydrofuránu a nechá sa cez noc zahrievať k varu pod spätným chladičom. Potom sa reakčná zmes zmieša s etylesterom kyseliny octovej a vodou a vytrepe sa vodou a nasýteným roztokom chloridu sodného. Po zahustení a chromatografii získaného zvyšku (petroléter/etylacetát 10 + 1) sa získa 1,38 g v názve uvedenej zlúčeniny.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO): 1,18 (t, 3H, t, J = 7,8 Hz), 1,37 (s, 15H), 2,77 (m, 4H), 3,32 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 4,06 (q, 2H, J = 7,8 Hz), 6,21 (m, 1H), 6,34 (m, 1H), 7,16 (d, 2H, J = 9,6 Hz), 7,32 (d, 2H, J = 9,6 Hz), 7,58 (m, 1H).

Příklad II-8

1,1-dimetyletylester kyseliny 2-[[4-[2-[(karboxymetyl)-(2-furanylmetyl)amino]etyl]fenyl]tio]-2-metyl-propánovej

1,0 g 1,1-dimetyletylesteru kyseliny 2-[[4-[2-[(2-etoxy-2-oxoetyl)(2-furanylmetyl)amino]etyl]fenyl]-tio]-2-metylpropánovej sa zmieša so 6,5 ml 1 N hydroxidu sodného v 10 ml etylalkoholu, mieša sa počas jednej hodiny pri

teplote 80 °C, zahustí sa, získaný zvyšok sa rozpustí vo vode a okyslí sa 1 N kyselinou chlorovodíkovou. Po trojnásobnej extrakcii etylesterom kyseliny octovej a chromatografii (dichlórmetán/metylalkohol 5 + 1) sa získa 744 mg produktu vo forme bezfarebnej olejovitej látky.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO): 1,36 (s, 15H), 2,75 (m, 4H), 3,20 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 6,18 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 7,12 (d, 2H, J = 9,5 Hz), 7,32 (d, 2H, J = 9,5 Hz), 7,56 (m, 1H).

Príklad II-9

1,1-dimetyletylester kyseliny 2-[[4-[[[(2-metoxyetyl)-amino]metyl]fenyl]tio]-2-metyl-propánovej

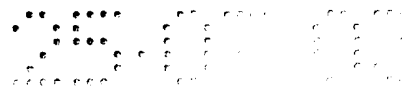
7,9 g 1,1-dimetylesteru kyseliny 2-[(4-formylfenyl)-tio]-2-metyl-propánovej sa predloží so 4,23 g metoxyetylaminu v 100 ml metylalkoholu a zmieša sa s 19 ml kyseliny octovej. Reakčná zmes sa mieša počas 15 minút pri teplote miestnosti, krátko sa povarí a potom sa zmieša pri teplote 0° po častiach s 8,9 g natriumkyanobórhydridu. Po miešaní cez noc pri teplote miestnosti sa zmieša s 1 N kyselinou chlorovodíkovou a nechá sa miešať počas 30 minút, na čo sa zalkalizuje pomocou roztoku uhličitanu sodného a dvakrát sa extrahuje etylesterom kyseliny octovej. Organická fáza sa premyje nasýteným roztokom chloridu sodného a vysuší sa pomocou bezvodého síranu horečnatého. Po zahustení a chromatografickom čistení sa získa 5,6 g (58 %) produktu vo forme bezfarebnej olejovitej látky.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 1,36 (s, 6H), 1,42 (s, 9H), 2,45 (m, 3H, CH₂ + NH), 3,37 (s, 3H), 3,88 (s, 2H), 7,25 - 7,52 (m, 4H).

Príklad II-10

1,1-dimetyletylester kyseliny 2-[[4-[[[(2-metylfurán-metyl]fenyl]tio]-2-metyl-propánovej

8,0 g 1,1-dimetylesteru kyseliny 2-[(formylfenyl)-tio]-2-metyl-propánovej



sa predloží so 6,3 g 5-metyl-2-furánmetylamínu v 100 ml metylalkoholu a zmieša sa so 16 ml kyseliny octovej, na čo sa mieša počas 15 minút pri teplote miestnosti, krátko sa povarí a potom sa po častiach zmieša pri teplote 0 °C s 5,7 g natriumkyanobórhydridu. Po miešaní cez noc pri teplote miestnosti sa reakčná zmes zmieša s 1 N kyselinou chlorovodíkovou a nechá sa miešať počas 30 minút, na čo sa zalkalizuje roztokom uhličitanu sodného a dvakrát sa extrahuje etylesterom kyseliny octovej. Organická fáza sa premyje nasýteným roztokom chloridu sodného a vysuší sa pomocou bezvodého síranu horečnatého. Po zahustení a chromatografickom čistení sa získa 4,8 g (45 %) produktu vo forme bezfarebnej olejovitej látky, ktorá má sklon k rozkladu a skladuje sa pri teplote -25 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1,42 (s, 15H), 1,72 (s, 1H, NH), 2,28 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 5,88 (m, 1H), 6,03 (m, 3H), 7,28 (dd, 2H, J = 11 Hz), 7,45 (m, 2H, J = 11 Hz).

Príklad II-11

2-bróm-N-(2,4-dimetylfenyl)-acetamid

117 g trietylamínu a 140 g 2,4-dimetylanilínu sa rozpustí v 2 l 4-metylénychloridu a zmieša sa s roztokom 233 g α -brómacetylbromidu v 400 ml metylénchloridu pri teplote maximálne 15 °C v dobe 15 minút za chladenia ľadom. Po 30 minútach reakčnej doby sa vytvorená zrazenina odsaje, získaný zvyšok sa rozpustí v 3 l metylénchloridu, spojí sa s filtrátom a dvakrát sa premyje 2 l vody a 2 l nasýteného roztoku chloridu sodného. Vysuší sa pomocou bezvodého síranu sodného, odsaje sa a získaný zvyšok sa kryštalizuje z etylalkoholu. Získa sa takto 193 g v názve uvedenej zlúčeniny.

Príklad II-12

2-bróm-N-(2,4-dichlórfenyl)-acetamid

Táto zlúčenina sa vyrobí analogicky ako je opísané v príklade II-11 zo

4,2 g 2,4-dichlóranilínu, 5,76 g brómacetyl bromidu a 2,89 g trietylaminu v metylénchloride. Získa sa takto 5,9 g (80,4 %) v názve uvedenej zlúčeniny.

R_f (dichlórmétán): 0,38

MS (EI poz.): $M^+ = 238$.

Výrobné príklady 2

Príklad 2-1

Terc-butylester kyseliny 2-[[4-[[2-[(2,4-dimetylfenyl)amino]-2-oxoetyl](2-furanylmetyl)amino]metyl]fenyl]tio]-2-metyl-propánovej

Metóda a)

250 mg 1,1-dimetylesteru kyseliny 2-[[4-[2-(karboxymetyl)(2-furanylmetyl)amino]metyl]fenyl]tio]-2-metyl-propánovej sa zmieša s 89 mg hydroxybenztriazolu, 249 ml trietylaminu, 82 mg 2,4-dimetylanilínu a 131 mg hydrochloridu N'-(3-dimetylaminopropyl)-N-etylkarbodiimidu a rozpustí sa v 5 ml dichlórmétánu. Reakčná zmes sa mieša počas 20 hodín pri teplote miestnosti a extrahuje sa 1 N hydroxidom sodným, 1 N kyselinou chlorovodíkovou a nasýteným roztokom chloridu sodného, spojené organické fázy sa vysušia pomocou bezvodého síranu horečnatého a chromatograficky sa čistia (dichlórmétán/etylacetát 25 + 1). Získa sa takto 200 mg produktu vo forme viskóznej olejovitej látky.

LC-MS: acetonitril/30 % vodná kyselina chlorovodíková/voda

(gradient): $R_t = 4,87$ min ($[M+H]^+ = 523$)

Metóda b)

1,5 g 1,1-dimetylesteru kyseliny 2-[[4-[(2-furanylmetyl)amino]metyl]fenyl]tio]-2-metyl-propánovej (príklad II-3) a 1,1 g 2-bróm-N-(2,4-dimetylfenyl)-acetamidu (príklad II-9) sa rozpustí v 20 ml dimetylformamidu a zmieša sa s 0,4 g hydrogenuhličitanu sodného, na čo sa reakčná zmes zahrieva cez noc na

teplotu 90 °C, zahustí sa a čistí sa chromatograficky (dichlórmetán/etylacetát 10 : 1 a 5 : 1). Získa sa takto 2,1 g v názve uvedenej zlúčeniny.

Príklad 2-2

Terc-butylester kyseliny 2-[[4-[[[2-[(2,4,6-trimetylfenyl)-amino](2-furanylmetyl)-amino]metyl]fenyl]tio]-2-metyl-propánovej

250 mg 1,1-dimetylesteru kyseliny 2-[[4-[2-[(karboxymetyl)(2-furanylmetyl)amino]metyl]fenyl]tio]-2-metylpropánovej sa zmieša spoločne s 90 mg hydroxybenztriazolu, 250 ml trietylaminu, 80 mg 2,4,6-trietylanilínu a 130 mg hydrochloridu N'-(3-dimetylamino)propyl)-N-etylkarbodiimidu a rozpustí sa v 5 ml dichlórmetánu. Reakčná zmes sa mieša počas 20 hodín pri teplote miestnosti a extrahuje sa 1 N hydroxidom sodným, 1 N kyselinou chlorovodíkovou, vodou a nasýteným roztokom chloridu sodného. Organické fázy sa spoja, vysušia sa pomocou bezvodého síranu horečnatého a po chromatografickom čistení (dichlórmetán/etylacetát 25 + 1) sa získa 210 mg viskózne olejovitej látky.

LC-MS: acetonitril/30 % vodná kyselina chlorovodíková/voda

(gradient): $R_t = 5,32 \text{ min}$ ($[M+H]^+ = 537$).

Príklad 2-3

Terc-butylester kyseliny 2-[[4-[[[2-[(2,5-dimetyl-4-metoxifenyl)amino]-2-oxoetyl-(2-furanylmetyl)amino]metyl]fenyl]tio]-2-metyl-propánovej

250 mg 1,1-dimetylesteru kyseliny 2-[[4-[2-[(karboxymetyl)(2-furanylmetyl)amino]metyl]fenyl]tio]-2-metylpropánovej sa zmieša spoločne s 90 mg hydroxybenztriazolu, 250 ml trietylaminu, 80 mg 2,5-dimetyl-4-metoxyanilínu a 130 mg hydrochloridu N'-(3-dimetylamino)propyl)-N-etylkarbodiimidu a rozpustí sa v 5 ml dichlórmetánu. Reakčná zmes sa mieša počas 20 hodín pri teplote miestnosti a extrahuje sa 1 N hydroxidom sodným, 1 N kyselinou chlorovodíkovou, vodou a nasýteným roztokom chloridu sodného.

Organické fázy sa spoja, vysušia sa pomocou bezvodého síranu horečnatého a po chromatografickom čistení (dichlórmetán/etylacetát 25 + 1) sa získa 190 mg viskóznejs olejevitej látky.

LC-MS: acetonitril/30 % vodná kyselina chlorovodíková/voda

(gradient): $R_t = 4,90$ min ($[M+H] = 552$)

Príklad 2-4

Terc-butylester kyseliny 2-[[4-[[[2-[(2-metyl-4-metoxifynyl)amino]-2-oxoetyl(2-furanylmetyl)amino]metyl]fenyl]tio]-2-metyl-propánovej

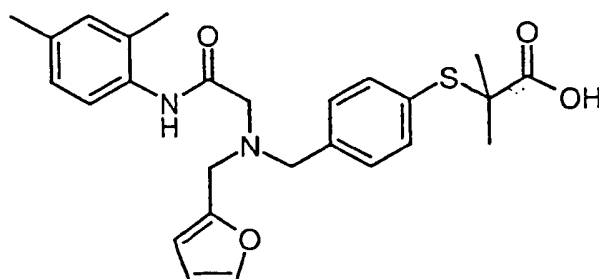
250 mg 1,1-dimetylésteru kyseliny 2-[[4-[2-[(karboxymetyl)(2-furanylmetyl)amino]metyl]fenyl]tio]-2-metylpropánovej sa zmieša spoločne s 90 mg hydroxybenztriazolu, 250 ml trietylamínu, 80 mg 2-metyl-4-metoxyanilínu a 130 mg hydrochloridu N'-(3-dimetylaminopropyl)-N-etyl-karbodiimidu a rozpustí sa v 5 ml dichlórmetánu. Reakčná zmes sa mieša počas 20 hodín pri teplote miestnosti a extrahuje sa 1 N hydroxidom sodným, 1 N kyselinou chlorovodíkovou, vodou a nasýteným roztokom chloridu sodného. Organické fázy sa spoja, vysušia sa pomocou bezvodého síranu horečnatého a po chromatografickom čistení (dichlórmetán/etylacetát 25 + 1) sa získa 190 ml viskóznejs olejevitej látky.

LC-MS: acetonitril/30 % vodná kyselina chlorovodíková/voda

(gradient): $R_t = 4,69$ min ($[M+H]^+ = 538$)

Príklad 2-5

Kyselina 2-[[4-[[[2-[(2,4-dimetylfenyl)amino]-2-oxoetyl](2-furanylmetyl)amino]-metyl]fenyl]tio]-2-metyl-propánová



90 mg terc-butylester kyseliny 2-[[4-[[[2-[(2,4-dimetylfenyl)amino]-2-oxoetyl](2-furanylmetyl)amino]metyl]fenyl]tio]-2-metyl-propánovej sa rozpustí v 5 ml dichlórmetánu a nechá sa reagovať s 0,1 ml kyseliny trifluóroctovej. Po štvorhodinovom miešaní pri teplote miestnosti, zahustení a chromatografickom čistení (dichlórmetán/metylalkohol 100 + 1) sa získa 80 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme pevnej penovitej látky.

R_f (dichlórmetán/metylalkohol 10 + 1) = 0,3

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ = (s, 6H, CH_3), 2,16 (s, 3H, CH_3), 2,23 (s, 3H, CH_3), 3,24 (s, 2H, CH_2), 3,76 (s, 2H, CH_2), 3,78 (s, 2H, CH_2), 6,38 - 6,40 (m, 2H, 2 x furanyl-H), 6,93 - 6,95 (d, 2H, Ar-H), 7,0 (s, 1H, Ar-H), 7,38 - 7,51 (m, 4H, Ar-H), 7,60 - 7,61 (m, 1H, furanyl-H), 9,14 (s, 1H, NH).

MS (EI poz.): $\text{M}^+ = 467$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $m/z = 489$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$)

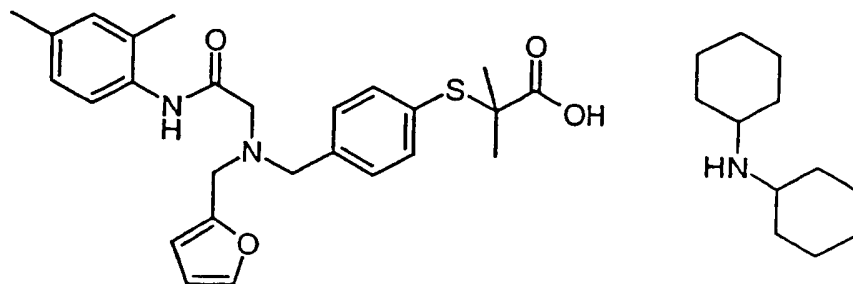
$R_t = 3,76$ min ($[\text{M}+\text{H}]^+ = 467$).

LC-MS: acetonitril/30 % vodná kyselina chlorovodíková/voda

(gradient): $R_t = 3,76$ min ($[\text{M}+\text{H}]^+ = 467$).

Príklad 2-5-a

Kyselina 2-[[4-[[[2-[(2,4-dimetylfenyl)amino]-2-oxoetyl]-(2-furanylmetyl)amino]metyl]fenyl]tio]-2-metyl-propánová dicyklohexylamóniová-soľ



500 mg kyseliny 2-[[4-[[[2-[(2,4-dimetylfenyl)amino]-2-oxoetyl]-(2-furanylmetyl)amino]metyl]fenyl]tio]-2-metyl-propánová

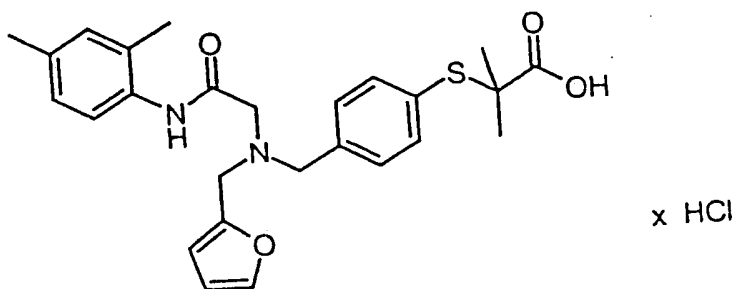
furanylmetyl)amino]metyl]fenyl]tio]-2-metyl-propánovej (pr. 2-5) sa rozpustí v 500 mg acetonitrilu a pridá sa 194 mg dicyklohexylamínu. Potom sa pridá voda, oddestiluje sa časť acetonitrilu až do zakalenia a lyofilizuje sa. Získa sa takto 445 mg práškovitej látky.

LC-MS: acetonitril/30 % vodná kyseliny chlorovodíkovej/voda

(gradient): $R_t = 3,76$ min ($[M+H]^+ = 467$).

Príklad 2-5-b

Hydrochlorid kyseliny 2-[[4-[[[2-[(2,4-dimetylfenyl)amino]-2-oxoetyl]-(2-furanylmetyl)amino]metyl]fenyl]tio]-2-metyl-propánovej

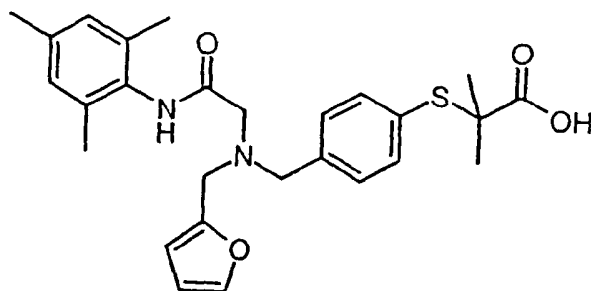


1,20 g kyseliny 2-[[4-[[[2-[(2,4-dimetylfenyl)amino]-2-oxoetyl]-(2-furanylmetyl)amino]metyl]fenyl]tio]-2-metyl-propánovej (pr. 2-5) sa rozpustí v 100 mg etylacetátu za horúca a až do zakalenia sa mieša s 1 N HCl/dietyléter. Vypadnuté kryštály sa odsajú a premyjú sa vysušeným dietyléterom. Získa sa takto 1 g v názve uvedenej zlúčeniny.

T.t.: 158 °C (etanol/dietyléter).

Príklad 2-6

Kyselina 2-[[4-[[[2-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino]-2-oxoetyl]-(2-furanylmetyl)amino]metyl]fenyl]tio]-2-metyl-propánovej

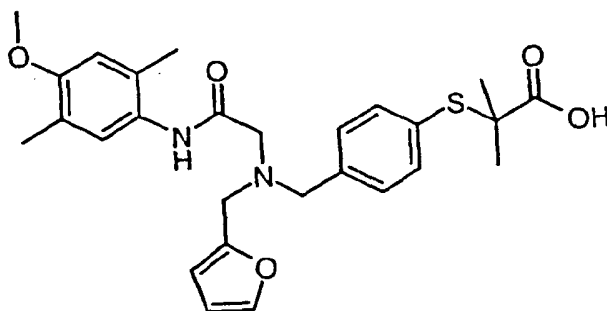


210 mg terc-butylesteru kyseliny 2-[[4-[[[2-[(2,4,6-trimetylphenyl)amino]-2-oxoetyl]-(2-furanylmetyl)amino]metyl]fenyl]tio]-2-metyl-propánovej sa rozpustí v 5 ml dichlórmétánu a nechá sa reagovať s 1 ml kyseliny trifluóroctovej. Po štvorhodinovom miešaní pri teplote miestnosti, zahustení a chromatografickom čistení (dichlórmétán/etylacetát 50 + 1) sa získa 187 mg v názve uvedenej zlučenyiny vo forme pevnej penovitej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO): 1,42 (s, 6H), 2,04 (s, 6H), 2,23 (s, 3H), 3,58 (breites s, 2H), 4,05 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 6,55 (m, 2H), 6,87 (s, 2H), 7,48 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz), 7,51 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz), 7,72 (m, 1H), 9,40 (breites s, 1H).

Príklad 2-7

Kyselina 2-[[4-[[[2-[(2,5-dimetyl-4-metoxifyfenyl)amino]-2-oxoetyl]-(2-furanylmetyl)amino]metyl]fenyl]tio]-2-metyl-propánovej

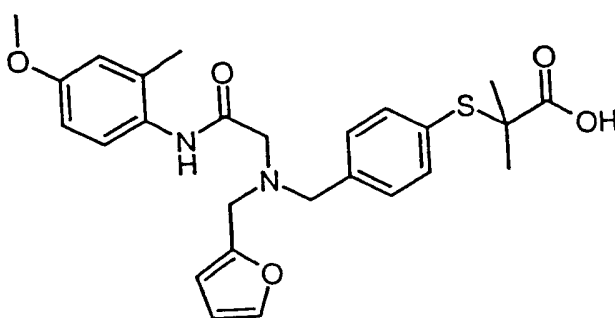


190 mg terc-butylester kyseliny 2-[[4-[[[2-[(2,5-dimetyl-4-metoxifyfenyl)amino]-2-oxoetyl]-(2-furanylmetyl)amino]metyl]fenyl]tio]-2-metyl-propánovej sa rozpustí v 5 ml dichlórmétánu a nechá sa reagovať s 1 ml kyseliny trifluóroctovej. Po dvadsaťhodinovom miešaní pri teplote miestnosti, zahustení a chromatografickom čistení (dichlórmétán/metylalkohol 50 + 1) sa získa 166 mg v názve uvedenej zlučenyiny vo forme pevnej penovitej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO): 1,39 (s, 6H), 2,08 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 3,7 (s, 3H), 4,00 (breites s, 4H), 6,48 (m, 1H), 6,51 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,48 (m, 4H), 7,72 (m, 1H), 9,35 (breites s, 1H), 12,65 (breites s, 1H).

Príklad 2-8

Kyselina 2-[[4-[[[2-[(2-metyl-4-metoxyfenyl)amino]-2-oxoetyl]-(2-furanylmetyl)-amino]metyl]fenyl]tio]-2-metyl-propánovej



200 mg terc-butylesteru kyseliny 2-[[4-[[[2-[(2-metyl-4-metoxyfenyl)-amino]-2-oxoetyl]-(2-furanylmetyl)amino]metyl]fenyl]tio]-2-metyl-propánovej sa rozpustí v 5 ml dichlórmetánu a nechá sa reagovať s 1 ml kyseliny trifluóroctovej. Po dvadsaťhodinovom miešaní pri teplote miestnosti, zahustení a chromatografickom čistení (dichlórmetán/metylalkohol 50 + 1) sa získa 174 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme pevnej penovitej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO): 1,38 (s, 6H), 2,12 (s, 3H), 3,7 (s, 3H), 3,80 (breites s, 2H), 4,00 (breites s, 2H), 6,45 (m, 1H), 6,55 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 6,78 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,48 (m, 4H), 7,71 (m, 1H), 9,37 (breites s, 1H), 12,65 (breites s, 1H).

Príklad 2-9

Terc-butylester kyseliny 2-[[4-[2-[[2-[(2,4-dimetylfenyl)amino]-2-oxoetyl]-(2-furanylmetyl)amino]etyl]fenyl]tio]-2-metyl-propánovej

104 mg 1,1-dimetylesteru kyseliny 2-[[4-[2-[[2-[(2,4-dimetylfenyl)amino]-2-oxoetyl]-(2-furanylmetyl)amino]etyl]fenyl]tio]-2-metyl-propánovej sa zmieša

spoločne s 36 mg hydroxybenztriazolu, 0,1 ml trietylamínu, 29 mg 2,4-dimetylanilínu a 53 mg hydrochloridu N'-(3-dimetylaminopropyl)-N-etylkarbodiimidu a rozpustí sa v 5 ml dichlórmetánu. Reakčná zmes sa mieša počas 20 hodín pri teplote miestnosti a extrahuje sa 1 N hydroxidom sodným, 1 N kyselinou chlorovodíkovou, vodou a nasýteným roztokom chloridu sodného. Organické fázy sa spoja, vysušia sa pomocou bezvodého síranu horečnatého a čistia sa chromatograficky (dichlórmetán/etylacetát 5 + 1). Získa sa takto 190 mg viskóznej olejovitej látky.

LC-MS: acetonitril/30 % vodná kyselina chlorovodíková/voda

(gradient): $R_t = 5,3$ min ($[M+H]^+ = 537$).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) : 1,38 (s, 9H), 1,40 (s, 6H), 2,08 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,82 (m, 4H), 3,32 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 6,22 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 7,05 (d, 2H, $J = 10,0$ Hz), 7,35 (d, 2H, $J = 10,0$ Hz), (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 8,95 (breites s, 1H), 12,60 (breites s, 1H).

Príklad 2-10

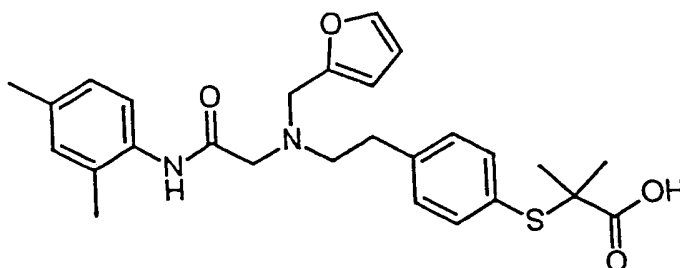
Terc-butylester kyseliny 2-[[4-[2-[[2-[(2,5-dimetyl-4-metoxifenyl)amino]-2-oxoetyl](2-furanylmetyl)amino]etyl]fenyl]tio]-2-metyl-propánovej

98 mg 1,1-dimetylésteru kyseliny 2-[[4-[2-[[2-[(2,5-dimetyl-4-metoxifenyl)amino]-2-oxoetyl](2-furanylmetyl)amino]etyl]fenyl]tio]-2-metyl-propánovej sa zmieša spoločne s 33 mg hydroxybenztriazolu, 0,09 ml trietylamínu, 34 mg 2,5-dimetyl-4-metoxyanilínu a 49 mg hydrochloridu N'-(3-dimetylaminopropyl)-N-etyl-karbodiimidu a rozpustí sa v 5 ml dichlórmetánu. Reakčná zmes sa mieša počas 20 hodín pri teplote miestnosti a extrahuje sa 1 N hydroxidom sodným, 1 N kyselinou chlorovodíkovou, vodou a nasýteným roztokom chloridu sodného. Organické fázy sa spoja, vysušia sa pomocou bezvodého síranu horečnatého a čistia sa chromatograficky (dichlórmetán/etylacetát 5 + 1). Získa sa takto 48 mg viskóznej olejovitej látky.

$R_t = 0,65$ min ([dichlórmetán/etylacetát = 10 + 1).

Príklad 2-11

Kyselina 2-[[4-[2-[[2-[(2,4-dimetylfenyl)amino]-2-oxoetyl](2-furanylmetyl)amino]etyl]fenyl]tio]-2-metyl-propánovej



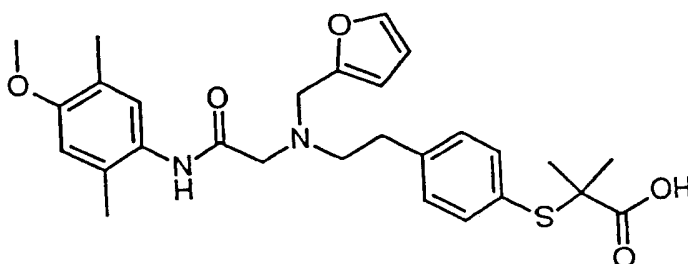
38 mg terc-butylesteru kyseliny 2-[[4-[2-[[2-[(2,4-dimetylfenyl)amino]-2-oxoetyl](2-furanylmetyl)amino]etyl]fenyl]tio]-2-metyl-propánovej sa rozpustí v 5 ml dichlórmetánu a zmieša sa s 0,27 ml kyseliny trifluóroctovej. Reakčná zmes sa mieša počas 24 hodín pri teplote miestnosti, vyberie sa do toluénu a zvyšok sa čistí chromatograficky (dichlórmetán/metylalkohol 10 + 1). Získa sa takto 33 mg produktu vo forme bezfarebnej olejovitej látky.

LC-MS: acetonitril/30 % vodná kyselina chlorovodíková/voda

(gradient): $R_t = 3,38 \text{ min}$ ($[M + H]^+ = 481$).

Príklad 2-12

Kyselina 2-[[4-[2-[[2-[(2,5-dimetyl-4-metoxifyenyl)amino]-2-oxoetyl](2-furanylmetyl)amino]etyl]fenyl]tio]-2-metyl-propánovej



30 mg terc-butylesteru kyseliny 2-[[4-[2-[[2-[(2,5-dimetyl-4-metoxifynyl)-amino]-2-oxoetyl](2-furanylmetyl)amino]etyl]fenyl]tio]-2-metyl-propánovej sa rozpustí v 5 ml dichlórmetánu a zmieša sa s 0,20 ml kyseliny trifluóroctovej. Reakčná zmes sa mieša počas 24 hodín pri teplote miestnosti, vyberie sa do toluénu a zvyšok sa čistí chromatograficky (dichlórmetán/metylalkohol 10 + 1). Získa sa takto 27 mg produktu vo forme na vzduchu tmavnúcej olejovitej látky.

LC-MS: acetonitril/30 % vodná kyselina chlorovodíková/voda

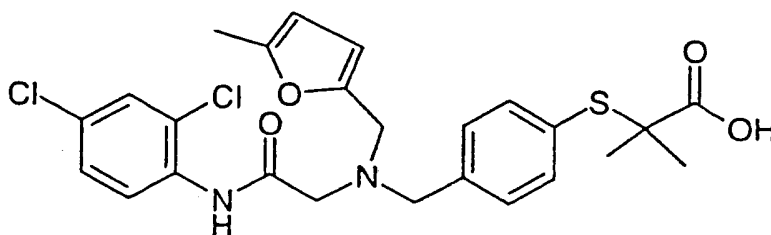
(gradient): $R_t = 3,78$ min ($[M+H]^+ = 511$).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO): 1,35 (s, 9H), 2,05 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,82 (m, 4H), 3,25 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 6,33 (m, 2H), 6,72 (m, 1H), 7,15 (d, 2H, $J = 9,8$ Hz), 7,24 (d, 2H, $J = 9,8$ Hz), (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 8,88 (breites s, 1H), 12,55 (breites s, 1H).

Analogickým spôsobom sa získajú nasledujúce príkladné zlúčeniny:

Príklad 2-13

Kyselina 2-metyl-2-[[4-[[[(5-metyl-2-furanyl)metyl]-2-oxo-2-[(2,4-dichlórphenyl)-amino]etyl]amino]metyl]fenyl]tio]-propánová



Výťažok: 343 mg (68 %)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,50$ (s, 6H, 2 x CH_3), 2,19 (s, 3H, CH_3), 3,38 (s, 2H, CH_2), 3,78 (s, 2H, CH_2), 3,83 (s, 2H, CH_2), 4,30 (s, br, 1H, COOH), 5,85 (m, 1H, furanyl-H), 6,16 (m, 1H, furanyl-H), 7,18 - 7,49 (m, 6H, Ar-H), 8,30 (m, 1H,

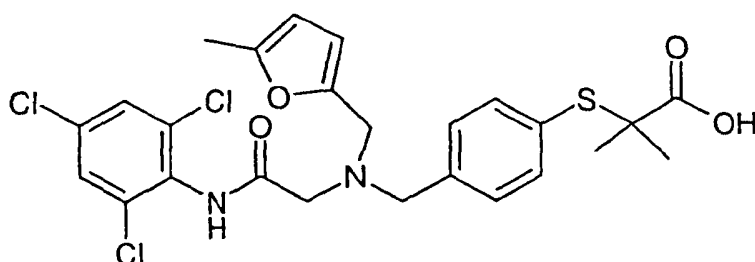
Ar-H), 9,68 (s, 1H, NH).

LC-MS: acetonitril/30 % vodná kyselina chlorovodíková/voda

(gradient): $R_t = 3,42$ min ($[M+H]^+ = 521$).

Príklad 2-14

Kyselina 2-metyl-2-[[4-[[[(5-metyl-2-furyl)metyl]-2-oxo-2-[(2,4,6-trichlórfenyl)-amino]etyl]amino]metyl]fenyl]tio]-propánová



Výťažok: 90 mg (36 %)

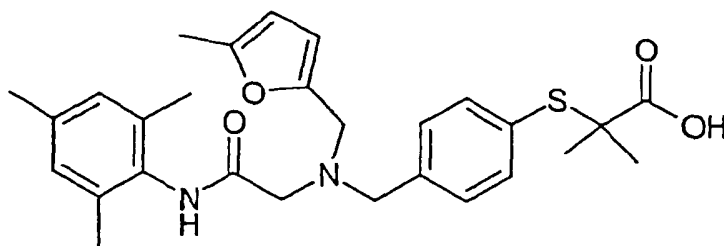
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,53$ (s, 6H, 2 x CH_3), 2,29 (s, 3H, CH_3), 3,75 (s, 2H, CH_2), 4,25 (s, 2H, CH_2), 4,28 (s, 2H, CH_2), 5,95 (m, 1H, furanyl-H), 6,49 (m, 1H, furanyl-H), 7,35 (s, 2H, Ar-H), 7,38 - 7,51 (m, 4H, Ar-H), 9,51 (s, 1H, NH).

LC-MS: acetonitril/30 % vodná kyselina chlorovodíková/voda

(gradient): $R_t = 3,05$ min ($[M+H]^+ = 555$).

Príklad 2-15

Kyselina 2-metyl-2-[[4-[[[(5-metyl-2-furanyl)metyl]-2-oxo-2-[(2,4,6-trimetylfenyl)-amino]etyl]amino]metyl]fenyl]tio]-propánová



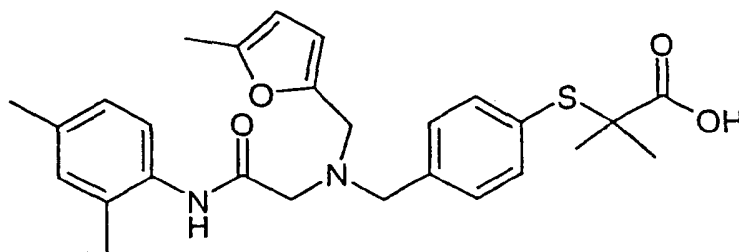
Výťažok: 46 mg (26 %)

LC-MS: acetonitril/30 % vodná kyselina chlorovodíková/voda

(gradient): $R_t = 4,18$ min ($[M+H] = 494$).

Príklad 2-16

Kyselina 2-metyl-2-[[4-[[[(5-metyl-2-furanyl)metyl]-2-oxo-2-[(2,4-dimetylfenyl)-amino]etyl]amino]metyl]fenyl]tio]-propánová



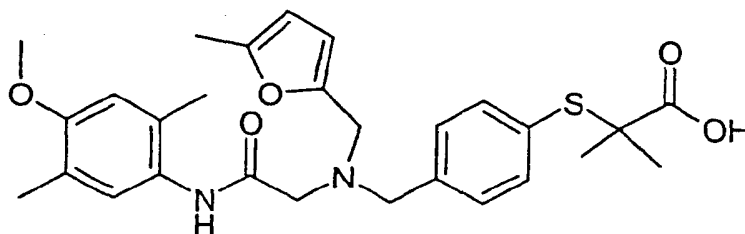
Výťažok: 183 mg (41 %)

LC-MS: acetonitril/30 % vodná kyselina chlorovodíková/voda

(gradient): $R_t = 2,80$ min ($[M+H]^+ = 481$).

Príklad 2-17

Kyselina 2-metyl-2-[[4-[[[(5-metyl-2-furanyl)metyl]-2-oxo-2-[(2,5-dimetyl-4-metoxifenyl)amino]etyl]amino]metyl]fenyl]tio]-propánová



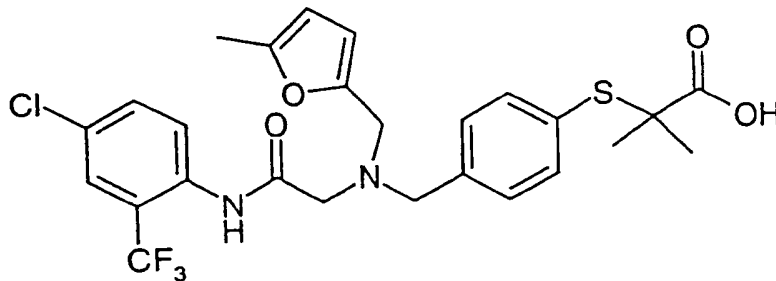
Výtěžok: 149 mg (67 %)

LC-MS: acetonitril/30 % vodná kyselina chlorovodíková/voda

(gradient): $R_t = 4,10$ min ($[M+H]^+ = 511$).

Príklad 2-18

Kyselina 2-metyl-2-[[4-[[[(5-metyl-2-furanyl)metyl]-2-oxo-2-[(4-chlór-2-trifluór-metylfenyl)amino]etyl]amino]metyl]fenyl]tio]-propánová



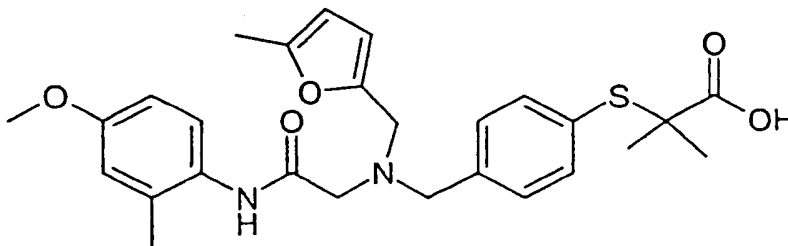
Výtěžok: 63 mg (22 %)

LC-MS: acetonitril/30 % vodná kyselina chlorovodíková/voda

(gradient): $R_t = 3,48$ min ($[M+H]^+ = 555$).

Príklad 2-19

Kyselina 2-metyl-2-[[4-[[[(5-metyl-2-furanyl)metyl]-2-oxo-2-[(4-metoxo-2-metylfenyl)amino]etyl]amino]metyl]fenyl]tio]-propánová



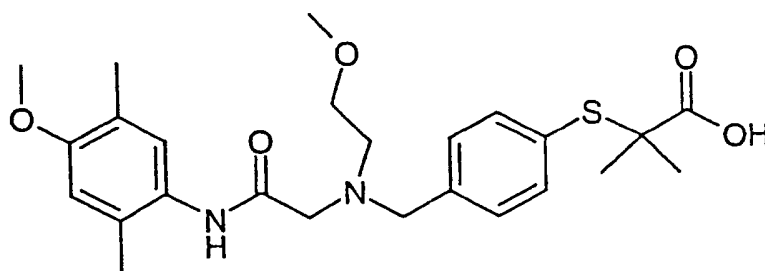
Výtěžok: 24 mg (18 %)

LC-MS: acetonitril/30 % vodná kyselina chlorovodíková/voda

(gradient): $R_t = 2,59$ min ($[M+H]^+ = 497$).

Príklad 2-20

Kyselina 2-[[4-[[[2-[(2,5-dimetyl-4-metoxyfenyl)amino]-2-oxoetyl](2-metoxyetyl)-amino]metyl]fenyl]tio]-2-metyl-propánová



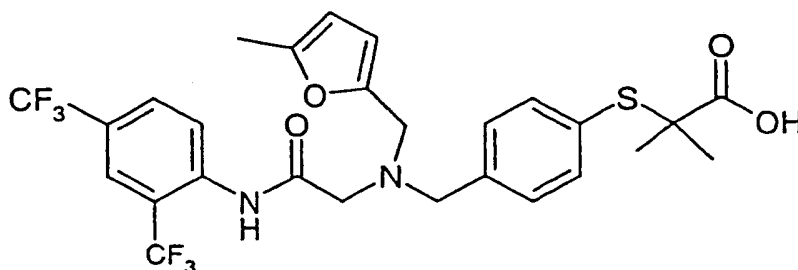
Výtěžok: 60 mg (60 %)

LC-MS: acetonitril/30 % vodná kyselina chlorovodíková/voda

(gradient): $R_t = 2,15$ min ($[M+H]^+ = 475$).

Príklad 2-21

Kyselina 2-metyl-2-[[4-[[[(5-metyl-2-furanyl)metyl]-[2-oxo-2-[(2,4-bistrifluórmetyl)-fenyl]amino]etyl]amino]metyl]fenyl]tio]-propánová



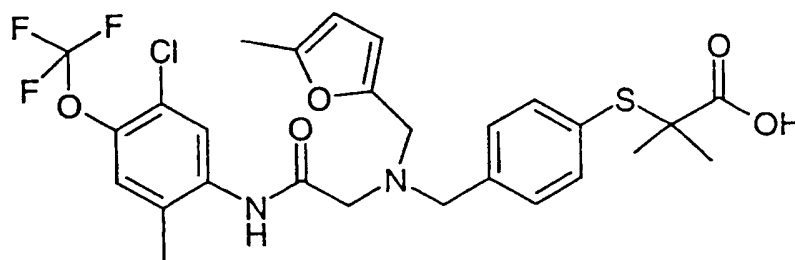
Výtěžok: 16 mg (20 %)

LC-MS: acetonitril/30 % vodná kyselina chlorovodíková/voda

(gradient): $R_t = 3,59$ min ($[M+H]^+ = 589$).

Príklad 2-22

Kyselina 2-metyl-2-[[4-[[[(5-metyl-2-furanyl)metyl]-[2-oxo-2-[(2-metyl-4-trifluórmetoxy-5-chlórfenyl]amino)etyl]amino]metyl]fenyl]tio]-propánová



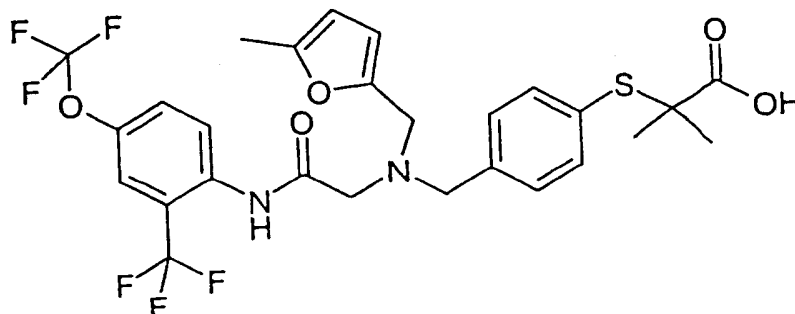
Výťažok: 89 mg (81 %)

LC-MS: acetonitril/30 % vodná kyselina chlorovodíková/voda

(gradient): $R_t = 3,36$ min ($[M+H]^+ = 585$).

Príklad 2-23

Kyselina 2-metyl-2-[[4-[[[(5-metyl-2-furanyl)metyl]-[2-oxo-2-[(2-trifluórmetyl-4-trifluórmetoxyfenyl]amino)etyl]amino]metyl]fenyl]tio]-propánová



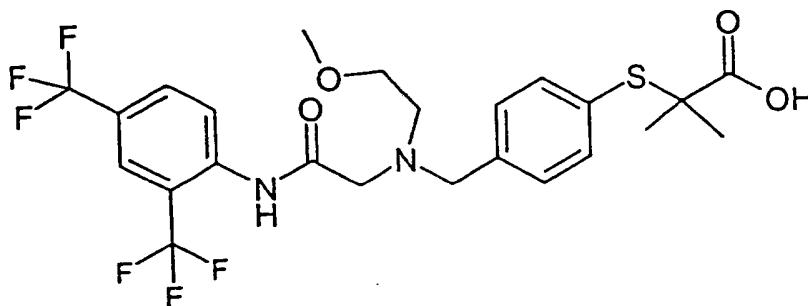
Výťažok: 22 mg (34 %)

LC-MS: acetonitril/30 % vodná kyselina chlorovodíková/voda

(gradient): $R_t = 3,52$ min ($[M+H]^+ = 605$).

Príklad 2-24

Kyselina 2-[[4-[[[2-[[2,4-bis(trifluórmetyl)fenyl]amino]-2-oxoetyl](2-metoxetyl)-amino]metyl]fenyl]tio]-2-metyl-propánová



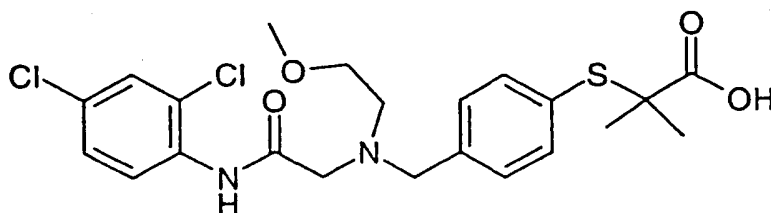
Výtazok: 26 mg (20 %)

LC-MS: acetonitril/30 % vodná kyselina chlorovodíková/voda

(gradient): $R_t = 3,05$ min ($[M+H]^+ = 553$).

Príklad 2-25

Kyselina 2-[[4-[[[2-[[2,4-dichlórfenyl]amino]-2-oxoetyl](2-metoxetyl)amino]-metyl]fenyl]tio]-2-metyl-propánová



Výtazok: 61 mg (27 %)

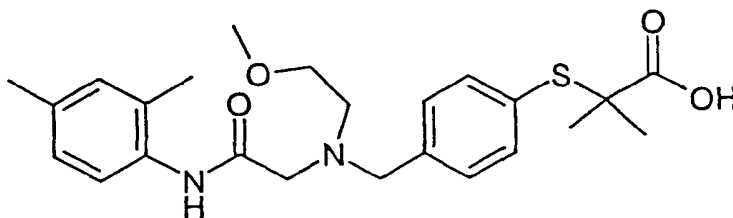
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,38 (s, 6H, 2 x CH_3), 2,82 (m, 2H, CH_2), 3,23 (s, 3H, OMe), 3,32 (s, 2H, CH_2), 3,50 (m, 2H, CH_2), 3,73 (s, 2H, CH_2), 5,28 (s, 1H, COOH), 7,15 - 7,48 (m, 6H, Ar-H), 8,35 (m, 1H, Ar-H), 9,90 (s, 1H, NH).

LC-MS: acetonitril/30 % vodná kyselina chlorovodíková/voda

(gradient): R_t = 2,76 min ($[\text{M}+\text{H}]^+$ = 485).

Príklad 2-26

Kyselina 2-[[4-[[[2-[[2,4-dimetylphenyl]amino]-2-oxoetyl](2-metoxyletyl)amino]-metyl]fenyl]tio]-2-metyl-propánová



Výťažok: 50 mg (75 %)

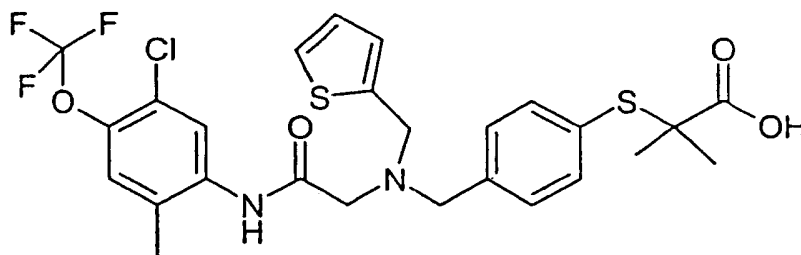
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1,50 (s, 6H, 2 x CH_3), 2,15 (s, 3H, Me), 2,28 (s, 3H, Me), 3,34 (s, 3H, OMe), 3,40 (m, 2H, CH_2), 3,68 (m, 2H, CH_2), 3,83 (s, 2H, CH_2), 4,32 (s, 2H, CH_2), 5,40 (s, 1H, COOH), 7,00 (m, 2H, Ar-H), 7,32 - 7,52 (m, 7H, Ar-H), 9,00 (s, 1H, NH).

LC-MS: acetonitril/30 % vodná kyselina chlorovodíková/voda

(gradient): R_t = 2,22 min ($[\text{M}+\text{H}]^+$ = 445).

Príklad 2-27

Kyselina 2-metyl-2-[[4-[[[(2-tiofenyl)metyl][2-oxo-2-[(2-metyl-4-trifluórmetoxy-5-chlórfenyl)amino]etyl]-amino]metyl]fenyl]tio]-propánová



Výtěžok: 200 mg (99 %)

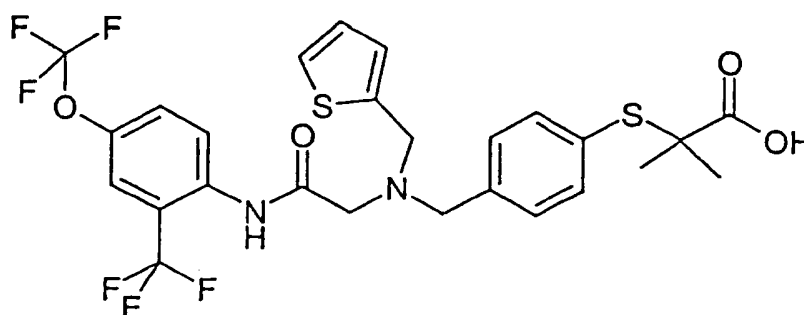
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,50 (s, 6H, 2 x CH_3), 2,20 (s, 3H, Me), 3,61 (s, 2H, CH_2), 4,20 (s, 2H, CH_2), 4,48 (s, 2H, CH_2), 5,60 (s, 1H, COOH), 7,00 (m, 2H, Ar-H), 7,02 - 7,17 (m, 3H, Ar-H a tienyl-H), 7,36 (m, 3H, Ar-H), 7,50 (m, 2H, Ar-H), 8,00 (s, 1H, Ar-H), 8,88 (s, 1H, NH).

LC-MS: acetonitril/30 % vodná kyselina chlorovodíková/voda

(gradient): R_t = 3,40 min ($[\text{M}+\text{H}]^+$ = 587).

Príklad 2-28

Kyselina 2-metyl-2-[[4-[[[(2-tiofenyl)metyl][2-oxo-2-[(2-trifluórmetyl-4-trifluórmetoxyfenyl)amino]etyl]-amino]metyl]fenyl]tio]-propánová



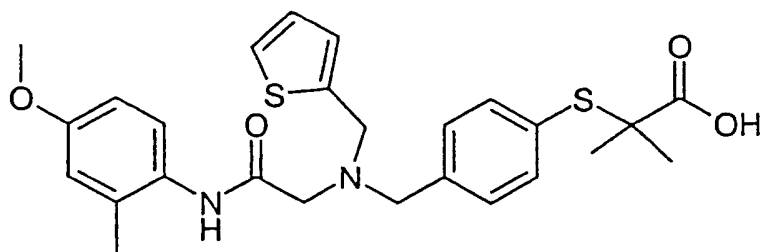
Výtěžok: 80 mg (98 %)

LC-MS: acetonitril/30 % vodná kyselina chlorovodíková/voda

(gradient): R_t = 3,56 min ($[\text{M}+\text{H}]^+$ = 606).

Príklad 2-29

Kyselina 2-metyl-2-[[4-[[[(2-tiofenyl)metyl][2-oxo-2-[(2-metyl-4-metoxyfenyl)-amino]etyl]-amino]metyl]fenyl]tio]-propánová



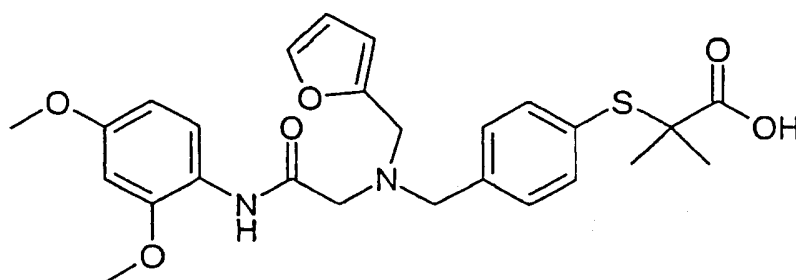
Výtěžok: 83 mg (83 %)

LC-MS: acetonitril/30 % vodná kyselina chlorovodíková/voda

(gradient): $R_t = 2,74$ min ($[M+H]^+ = 498$).

Príklad 2-30

Kyselina 2-metyl-2-[[4-[[[(2-furanyl)metyl][2-oxo-2-[(2,4-dimetoxyfenyl)amino]-etyl]amino]metyl]fenyl]tio]-propánová



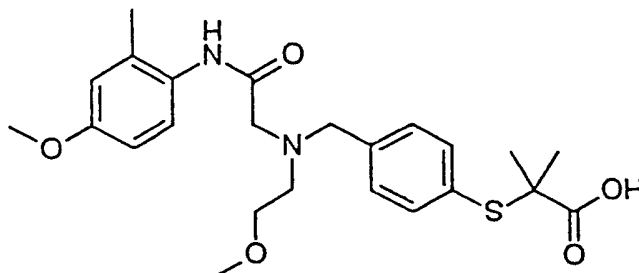
Výtěžok 75 mg (60 %)

LC-MS: acetonitril/30 % vodná kyselina chlorovodíková/voda

(gradient): $R_t = 4,19$ min ($[M+H]^+ = 499$).

Príklad 2-31

Kyselina 2-[[4-[[[2-[(2-metyl-4-metoxifenyl)amino-2-oxoetyl](2-metoxetyl)-amino]metyl]fenyl]tio]-2-metyl-propánová

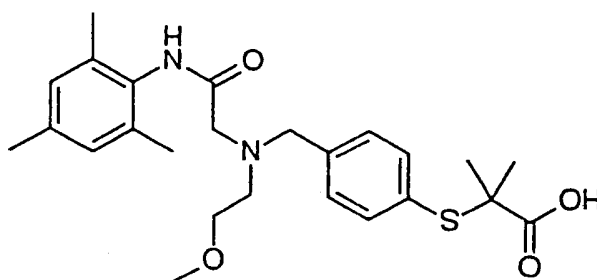


Výtazok: 65 %

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,51 (s, 6H), 2,18 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,37 - 3,45 (m, 2H), 3,65 - 3,75 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 6,67 - 6,78 (m, 2H), 7,35 - 7,44 (m, 3H), 7,52 (d, 2H), 9,05 (s, 1H).

Príklad 2-32

Kyselina 2-[[4-[[[2-[(2,4,6-trimetylfenyl)amino-2-oxoetyl](2-metoxetyl)amino]-metyl]fenyl]tio]-2-metyl-propánová



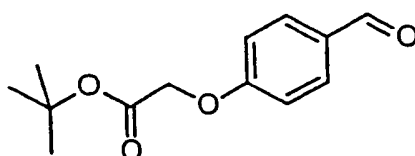
Výtazok: 89 %

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,51 (s, 6H), 2,12 (s, 6H), 2,25 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,38 - 3,54 (m, 2H), 3,65 - 3,77 (m, 2H), 3,85 - 3,94 (m, 2H), 4,30 - 4,45 (m, 2H), 6,87 (s, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 8,82 (br s, 1H).

Východiskové zlúčeniny III

Príklad III-1

Terc-butyl-(4-formylfenoxy)acetát



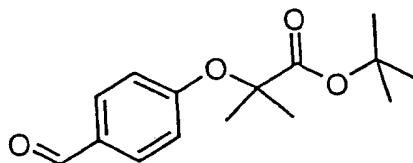
K roztoku 27,50 (225,18 mmol) 4-hydroxybenzaldehydu v 200 ml dioxánu sa pri teplote miestnosti pridá 31,60 g (281,48 mmol) terc-butylátu draselného a 52,70 g (270,22 mmol) terc-butylesteru kyseliny brómoctovej a reakčná zmes sa zahrieva k varu cez noc. Po prídavku 1 l vody sa extrahuje dietyléterom, premyje sa 1 N roztokom hydroxidu sodného, vodou a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa pomocou bezvodého síranu horečnatého a rozpúšťadlo sa oddestiluje. Po okamžitej chromatografii na silikagéli (cyklohexán → cyklohexán/etylacetát 20 : 1 → 10 : 1 5 : 1) sa získa po kryštalizácii z pentánu v názve uvedená zlúčenina.

Výťažok: 31 %

t.t.: 58 -60 °C

Príklad III-2

Terc-butyl-2-(4-formylfenoxy)-2-metylpropanoát



V 250 ml N,N-dimetylformamidu sa rozpustí 24,42 g (200 mmol) 4-hydroxybenzaldehydu a zmieša sa s 27,64 g (200 mmol) uhličitanu draselného. Pri teplote 100 °C sa prikvapká 53,55 g (240 mmol) terc-butylesteru kyseliny α -brómizomaslovej, mieša sa počas jednej hodiny, pridá sa ďalších 200 mmol uhličitanu draselného a 240 mmol terc-butylesteru kyseliny α -brómizomaslovej a po 4 hodinách pri teplote 100 °C sa reakčná zmes zmieša s 1 l vody. Po premytí 1 N hydroxidom sodným a nasýteným roztokom chloridu sodného a po vysušení pomocou bezvodého síranu horečnatého sa rozpúšťadlo oddestiluje a získaný zvyšok sa čistí pomocou okamžitej chromatografie na silikagéli (cyklohexán \rightarrow cyklohexán/etylacetát 20 : 1 \rightarrow 5 : 1) a vo vákuu sa usuší. V názve uvedená zlúčenina sa získa vo forme bezfarebnej kryštalickej látky.

Výťažok: 42 %

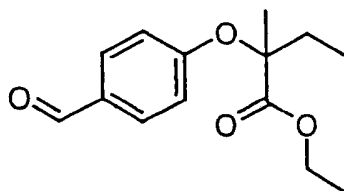
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1,40 (s, 9H), 1,62 (s, 6H), 6,91 (d, 2H), 7,79 (d, 2H), 9,88 (s, 1H).

MS (ESI): 265 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Analogicky ako je uvedené v príklade III-2 sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

Príklad III-3

Etyl-2-(4-formylfenoxy)-2-metylbutanoát



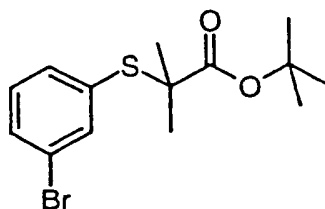
Výtěžok: 11,71 %

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,00$ (t, 3H), 1,22 (t, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,90 - 2,20 (m, 2H), 4,24 (q, 2H), 6,90 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 9,85 (s, 1H).

MS (ESI): 251 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 273 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Príklad III-4

Terc-butyl-2-[(3-brómfenyl)sulfanyl]-2-metylpropanoát



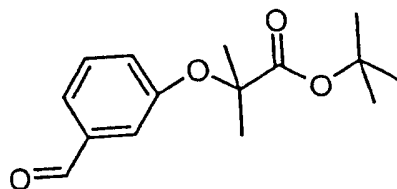
Výtěžok: 87 %

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,43$ (s, 9H), 1,45 (s, 9H), 1,45 (s, 6H), 7,14 - 7,28 (m, 1H), 7,39 - 7,53 (m, 2H), 7,67 (t, 1H).

MS (DCI/ NH_3): 348 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

Príklad III-5

Terc-butyl-2-(3-formylfenoxy)-2-metylpropanoát



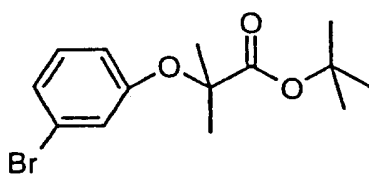
Výtěžok: 35 %

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,44$ (s, 9H), 1,61 (s, 6H), 7,14 (dd, 1H), 7,31 - 7,35 (m, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,45 - 5,52 (m, 1H).

MS (DCI/ NH_3): 282 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

Príklad III-6

Terc-butyl-2-(3-brómfenoxy)-2-metylpropanoát



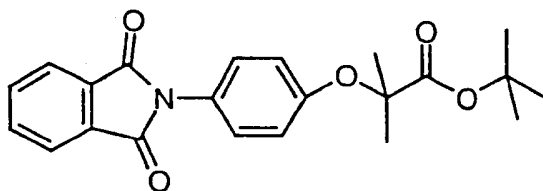
Výťažok: 21 %

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,44$ (s, 9H), 1,56 (s, 6H), 6,74 - 6,83 (m, 1H), 7,00 - 7,04 (m, 1H), 7,06 - 7,11 (m, 2H).

MS (DCI/ NH_3): 332 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

Príklad III-7

Terc-butyl-2-[4-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-izoindol-2-yl)-fenoxy]-2-metylpropanoát

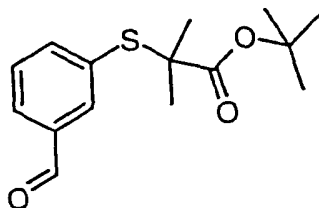


Výťažok: 24 %

T.t.: 142 - 143 °C

Príklad III-8

Terc-butyl-2-[(3-formylfenyl)sulfanyl]-2-metylpropanoát



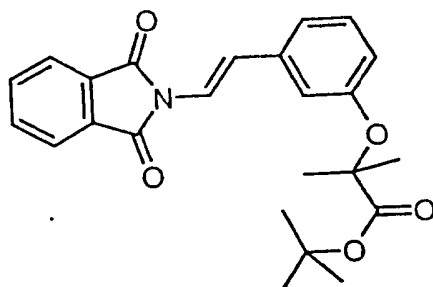
Pri teplote -78 °C sa rozpustí 30,00 g (90,56 mmol) zlúčeniny z príkladu III-4 v tetrahydrofuráne a zmieša sa s 36,2 ml 2,5 M roztoku n-butyllítia v hexáne, na čo sa pridá 13,94 ml (181,12 mmol) N,N-dimetylformamidu. Po 30 minútach sa reakčná zmes zahreje na teplotu miestnosti a mieša sa počas jednej hodiny. Potom sa pridá 30 ml 1 N kyseliny chlorovodíkovej, rozpúšťadlo sa oddestiluje, získaný zvyšok sa extrahuje etylesterom kyseliny octovej, premyje sa nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a chloridu sodného a vysuší sa pomocou bezvodého síranu horečnatého. Po okamžitej chromatografii na silikagéli (dichlórmetán) sa v názve uvedená zlúčenina čistí pomocou NP-HPLC (cyklohexán/etylacetát a získa sa vo výťažku 10 %.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,43 (s, 9H), 1,46 (s, 6H), 7,50 (t, 1H), 7,77 - 7,80 (m, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,98 - 8,05 (m, 1H), 10,00 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,98 - 8,05 (m, 1H), 10,00 (s, 1H).

MS (DCI/NH₃): 298 [M+NH₄]⁺.

Príklad III-9

Terc-butyl-2-{3-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-izoidol-2-yl)etenyl]fenoxy}-2-metylpropanoát



V autokláve sa pri teplote 130 °C zahrieva 14,93 g (47,37 mmol) zlúčeniny z príkladu III-6, 10,25 g (59,21 mmol) vinylftalimidu, 0,39 g (1,27 mmol) tris-o-tolylfosfinu, 0,07 g (0,32 mmol) a 21,78 g (215,23 mmol) trietylamínu. Po prídavku zmesi vody a metylalkoholu sa zrazenina odsaje a kryštalizuje sa zo zmesi cyklohexánu a etylacetátu.

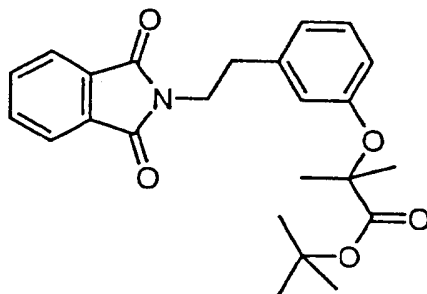
Výťažok: 66 %

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1,40 (s, 9H), 1,50 (s, 6H), 6,73 (dd, 1H), 6,86 - 6,93 (m, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,21 - 7,34 (m, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,80 - 8,00 (m, 4H).

MS (DCI/ NH_3): 425 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

Príklad III-10

Terc-butyl-2-{3-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-izoindol-2-yl)etyl]fenoxy}-2-metylpropanoát



V 200 ml tetrahydrofuránu sa rozpustí 15,00 g (36,81 mmol) zlúčeniny z príkladu III-9 a cez noc sa mieša vo vodíkovej atmosfére za normálneho tlaku za prítomnosti suspenzie 2,00 g (2,16 mmol) Wilkinsonovho katalyzátora v 40

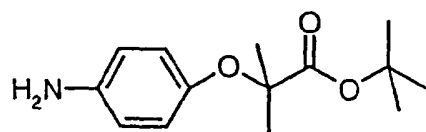
ml etylalkoholu. Po dvojnásobnej okamžitej chromatografii na silikagéli (cyklohexán/dichlórmetán 10 : 1 → cyklohexán/etylacetát 10 : 1 → 5 : 1 a cyklohexán → cyklohexán/dichlórmetán → dichlórmetán) sa získa v názve uvedená zlúčenina vo výťažku 64 %.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,45$ (s, 9H), 1,52 (s, 6H), 2,85 - 3,00 (m, 2H), 3,82 - 3,95 (m, 2H), 6,65 - 6,80 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,62 - 7,76 (m, 2H), 7,77 - 7,89 (m, 2H).

MS (ESI): 432 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 841 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.

Príklad III-11

Terc-butyl-2-(4-aminofenoxy)-2-metylpropanoát



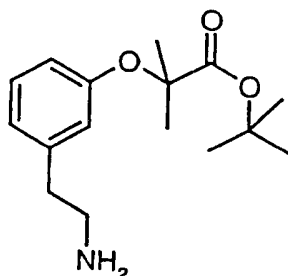
V 25 ml etylalkoholu sa rozpustí 18,88 g (49,50 mmol) zlúčeniny z príkladu III-7 a zahrieva sa s 12,04 ml (247,49 mmol) hydrazínhydrátu počas 2 hodín k varu, na čo sa počas 12 hodín mieša pri teplote miestnosti. Zrazenina sa oddelí, premyje sa etylalkoholom, filtrát sa zahustí a potom sa zriedi 1 l dietyléteru. Tento roztok sa premyje 1 N roztokom hydroxidu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného a vysuší sa pomocou bezvodého síranu horečnatého. Po odstránení rozpúšťadla sa v názve uvedená zlúčenina získa vo výťažku 87 %.

T.t.: 87 - 88 °C.

Analogicky ako je opísané v príklade III-11 sa získa nasledujúca zlúčenina:

Príklad III-12

Terc-butyl-2-[3-(2-aminoetyl)fenoxy]-2-metylpropanoát



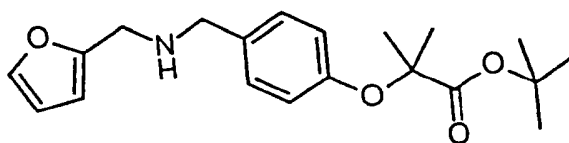
Výtťažok: 70 %

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,31$ (breites s, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,56 (s, 6H), 2,69 (t, 2H), 2,94 (t, 2H), 6,64 - 6,754 (m, 2H), 6,81 (d, 1H), 7,15 (t, 1H).

MS (ESI): 279 [M^+].

Príklad III-13

Terc-butyl-2-(4-[[2-furylmetyl]amino]metyl)fenoxy)-2-metylpropanoát



V 350 ml 1,2-dichlórmetánu sa mieša 20,00 g (75,67 mmol) zlučieniny z príkladu III-2 a 7,35 g (75,67 mmol) 2-furylamínu s 24,06 g (113,50 mmol) nátriumacetoxýbórhydridu počas 5 hodín pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa potom zmieša s nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a etylesterom kyseliny octovej, na čo sa po vysušení organickej fázy pomocou síranu horečnatého a oddestilovaní rozpúšťadla získaný zvyšok čistí pomocou

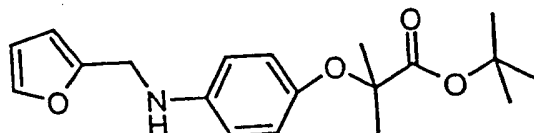
okamžitej chromatografie na silikagéli (cyklohexán → cyklohexán/etylacetát 10 : 1 → 2 : 1). Získa sa takto v názve uvedená zlúčenina vo výťažku 72 %.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1,61 (breites s, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,55 (s, 6H), 3,71 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 6,17 (d, 1H), 6,26 - 6,36 (m, 1H), 6,70 - 6,88 (m, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,32 - 7,40 (m, 1H).

MS (ESI): 346 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Príklad III-14

Terc-butyl-2-{4-[(2-furylmetyl)amino]fenoxy}-2-metylpropanoát



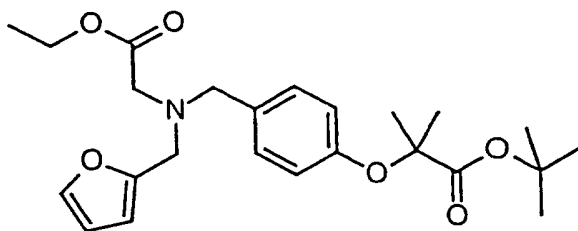
V 80 ml 1,2-dichlóretánu sa rozpustí 4,97 g (19,06 mmol) zlúčeniny z príkladu III-11 a 1,83 g (19,06) furalu a mieša sa za prítomnosti 6,06 g (28,59 mmol) natriumacetoxybórhydridu počas 5 hodín pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa potom zmieša s nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a etylesterom kyseliny octovej, organická fáza sa vysuší pomocou bezvodého síranu horečnatého a po oddestilovaní rozpúšťadla sa získaný zvyšok čistí pomocou okamžitej chromatografie na silikagéli (cyklohexán → cyklohexán/etylacetát 10 : 1 → 2 : 1 a pomocou NP-HPLC (cyklohexán/etylacetát 10 : 1). V názve uvedená zlúčenina sa takto získa vo výťažku 79 %.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1,46 (s, 9H), 1,48 (s, 6H), 3,80 (breites s, 1H), 4,26 (s, 2H), 6,21 (d, 1H), 6,25 - 6,35 (m, 1H), 6,50 - 6,61 (m, 2H), 6,72 - 6,85 (m, 2H), 7,30 - 7,39 (m, 1H).

MS (DCI/ NH_3): 332 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 349 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

Príklad III-15

Terc-butyl-2-[4-[[2-etoxy-2-oxoetyl)(2-furanylmetyl)-amino]metyl]fenoxy]-2-metylpropanoát



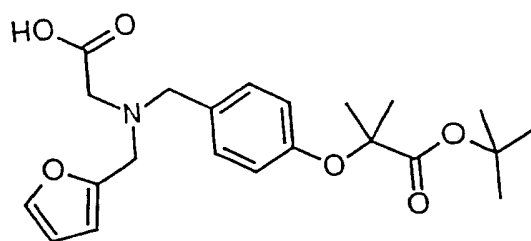
V 200 ml tetrahydrofuránu sa predloží 18,14 g (52,50 mmol) zlúčeniny z príkladu III-13, 11 ml trietylaminu a 1,10 g (2,97 mmol) tetra-n-butylamóniumjodidu s 8,77 ml (78,75 mmol) etylesteru kyseliny brómovej a reakčná zmes sa mieša počas jednej hodiny pri teplote miestnosti a počas 2 hodín pri teplote 60 °C. Potom sa zmieša s vodou a etylesterom kyseliny octovej, premyje sa nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa pomocou bezvodého síranu horečnatého a po odparení rozpúšťadla sa získaný zvyšok čistí pomocou okamžitej chromatografie na silikagéli (cyklohexán/dichlórmetán 4 : 1 → cyklohexán/etylacetát 10 : 1 → 5 : 1). Výťažok je kvantitatívny.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1,26 (t, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,55 (s, 6H), 3,30 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 4,15 (q, 2H), 6,19 (d, 1H), 6,28 - 6,34 (m, 1H), 6,77 - 6,85 (m, 2H), 7,22 (d, 2H), 7,35 - 7,41 (m, 1H).

MS (ESI): 432 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Príklad III-16

Terc-butyl-2-[4-[[karboxymetyl)(2-furanylmetyl)amino]-metyl]fenoxy]-2-metylpropanoát

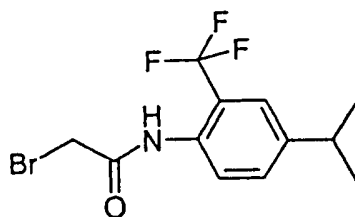


V 785 ml etylalkoholu sa mieša 22,01 g (51,00 mmol) zlúčeniny z príkladu III-15 za prítomnosti 6,12 g (153,00 mmol) hydroxidu sodného počas jednej hodiny pri teplote 80 °C. Po oddestilovaní rozpúšťadla a pridaní vody sa okyslí 1 N kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje sa etylesterom kyseliny octovej, na čo sa premyje vodou a nasýteným roztokom chloridu sodného. Po vysušení pomocou bezvodého síranu horečnatého a redukcii množstva rozpúšťadla sa produkt odsaje a usuší, pričom sa v názve uvedená zlúčenina získa vo výťažku 74 %.

T.t.: 152 - 155 °C.

Príklad III-17

2-bróm-N-[4-izopropyl-2-(trifluórmetyl)fenyl]acetamid



50 g (246,06 mmol) 4-izopropyl-2-(trifluórmetyl)anilínu sa predloží spoločne s 27,39 g (270,66 mmol) trietylamínu do 1000 ml dichlórmetánu. Pri teplote 0 °C až 5 °C sa prikvapká 54,63 g (270,66 mmol) brómacetylbromidu, rozpustených v 200 ml dichlórmetánu a vsádzka sa mieša počas 20 hodín pri teplote miestnosti. Potom sa reakčná zmes extrahuje postupne vodou, 1 N kyselinou chlorovodíkovou, vodou, nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a vodou, organická fáza sa vysuší pomocou bezvodého síranu

sodného a rozpúšťadlo sa vo vákuu odparí. Získaný zvyšok sa čistí chromatograficky, produkt sa kryštalizuje zo zmesi cyklohexánu a n-pentánu, odsaje sa a suší sa pri teplote 40 °C počas 20 hodín vo vákuu. Získa sa takto 32,45 g (41 % teória) v názve uvedenej zlúčeniny.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,25$ (d, 6H), 2,95 (sept., 1H), 4,05 (s, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,50 (br s, 1H).

Príklad III-18

2-bróm-N-[4-terc-butyl-2-metylfenyl]acetamid

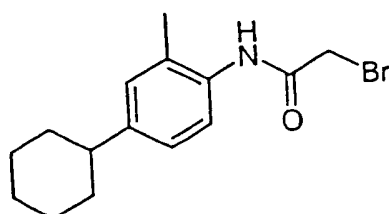


5,5 g (33,69 mmol) 4-terc-butyl-2-metylanilínu sa predloží spoločne s 3,75 g (37,06 mmol) trietylamínu do 150 ml dichlórmétánu a pri teplote 0 °C až 5 °C sa prikvapká 7,48 g (37,06 mmol) brómocetyl bromidu, rozpustených v 90 ml dichlórmétánu, pričom vznikne svetlohnedá zrazenina. Vsádzka sa mieša cez noc pri teplote miestnosti, na čo sa reakčná zmes zmieša so 150 ml etylesteru kyseliny octovej a extrahuje sa postupne vodou, 1 N kyselinou chlorovodíkovou, vodou, nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a vodou. Organická fáza sa vysuší pomocou bezvodého síranu horečnatého a vo vákuu sa odstráni rozpúšťadlo. Získaný zvyšok sa chromatograficky čistí a produkt sa rekryštalizuje z etylesteru kyseliny octovej a n-pentánu, odsaje sa a pri teplote 40 °C sa vo vákuu usuší. Získa sa takto 6,53 g (68 % teórie) v názve uvedenej zlúčeniny.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,3$ (s, 9H), 2,3 (s, 3H), 4,06 (s, 2H), 7,20 - 7,23 (m, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,7 (d, 1H), 8,05 (br s, 1H).

Príklad III-19

2-bróm-N-(4-cyklohexyl-2-metylfenyl)acetamid

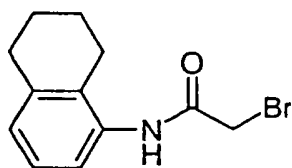


Výťažok: 41,0 %

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1,20 - 1,50 (m, 5H), 1,65 - 1,95 (m, 5H), 2,28 (s, 3H), 2,35 - 2,55 (m, 1H), 4,07 (s, 2H), 7,00 - 7,13 (m, 2H), 7,69 (d, 1H), 8,05 (br s, 1H).

Príklad III-20

2-bróm-N-(5,6,7,8-tetrahydro-1-naftalenyl)acetamid

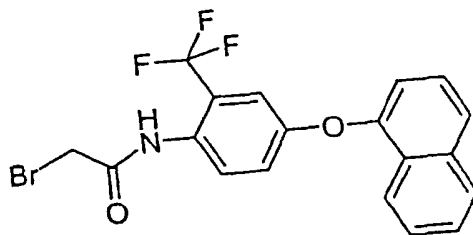


Výťažok: 95,6 %

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1,70 - 1,90 (m, 4H), 2,55 - 2,70 (m, 2H), 2,75 - 2,85 (m, 2H), 4,08 (s, 2H), 6,95 (d, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 8,09 (br s, 1H).

Príklad III-21

2-bróm-N-[4-(1-naftyloxy)-2-(trifluórmetyl)fenyl]acetamid

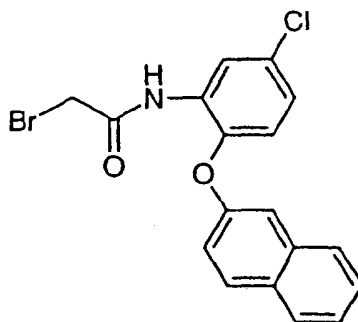


Výtěžok : 80,5 %

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 4,08 (s, 2H), 7,01, (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,30 - 7,62 (m, 4H), 7,70 (d, 1H), 7,85 - 8,17 (m, 3H), 8,47 (br s, 1H).

Príklad III-22

2-bróm-N-[5-chlór-2-(2-naftyloxy)fenyl]acetamid

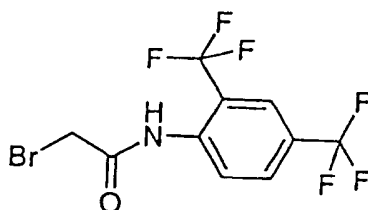
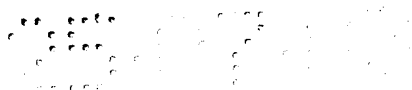


Výtěžok: 77,9 %

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 3,99 (s, 2H), 6,88 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,21 - 7,36 (m, 2H), 7,38 - 7,57 (m, 2H), 7,68 - 7,79 (m, 1H), 7,80 - 7,95 (m, 2H), 8,51 (d, 1H), 8,85 (br s, 1H).

Príklad III-23

N-[2,4-bis(trifluórmetyl)fenyl]-2-brómacetamid

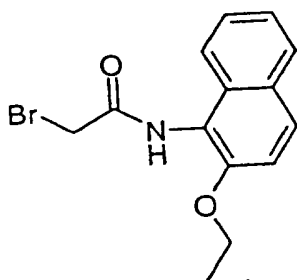


Výtěžok: 28 %

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 4,10$ (s, 2H), 7,80 - 7,91 (m, 2H), 8,50 (d, 1H), 8,80 (br s, 1H).

Príklad III-24

2-bróm-N-(2-etoxy-1-naftyl)acetamid

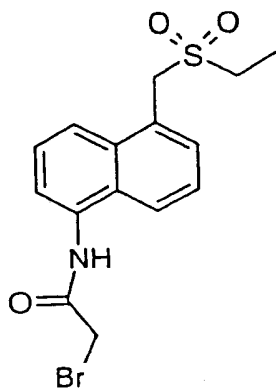


Výtěžok: 24 %

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,46$ (t, 3H), 4,10 - 4,30 (m, 4H), 7,26 - 7,30 (d, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,70 - 7,87 (m, 3H), 8,07 (br s, 1H).

Príklad III-25

2-bróm-N-{5-[(etylsulfonyl)metyl]-1-naftyl}acetamid

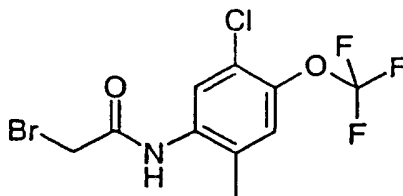


Výtazok: 16 %

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,37$ (t, 3H), 1,54 (s, 1H), 2,91 (q, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 7,53 - 7,70 (m, 3H), 7,90 - 8,11 (m, 3H), 8,65 (br s, 1H).

Príklad III-26

2-bróm-N-[5-chlór-2-metyl-4-(trifluórmetoxy)fenyl]acetamid

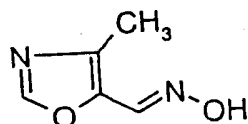


Výtazok: 84,0 %

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 2,35$ (s, 3H), 4,08 (s, 2H), 7,18 (s, 1H), 8,05 - 8,20 (m, 2H).

Príklad III-27

4-metyl-1,3-oxazol-5-karbaldehydoxím



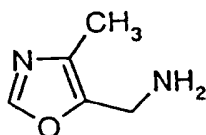
V 3 ml vody sa predloží 0,50 g (4,50 mmol) 4-metyl-1,3-oxazol-5-

karbaldehydu [vyrobený zo zodpovedajúceho alkoholu (Chem. Ber. 1961, 1248) Swernovou oxidáciou (Tetrahedron 34, 1651 (1978))] a zmieša sa s 0,66 g (9,45 mmol) hydrochloridu hydroxylamínu v 2 ml vody. Potom sa pridá 0,68 g (4,95 mmol) uhličitanu draselného, po 2 hodinách sa odsaje, premyje sa vodou a pri teplote miestnosti sa usuší. Výťažok predstavuje 0,41 g (72,2 % teórie).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 2,21$ (s, 3H), 8,20 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 11,48 (s, 1H).

Príklad III-28

(4-metyl-1,3-oxazol-5-yl)metylamín

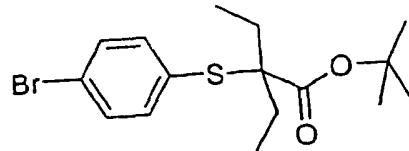


Predloží sa 4,00 g (31,72 mmol) 4-metyl-1,3-oxazol-5-karbaldehydoxímu v 70 ml kyseliny octovej a pri teplote miestnosti sa pridáva po malých porciách 47,70 g (729,50 mmol) práškoveho zinku. Reakčná zmes sa nechá počas 2 hodín miešať pri teplote miestnosti, na čo sa práškový zinok odsaje a premyje sa ešte dvakrát 50 ml kyseliny octovej. Filtrát sa vo vákuu zbaví rozpúšťadla a získaný zvyšok sa tak dlho mieša s 20 % hydroxidom sodným, až sa dosiahne hodnota pH 11. Pritom vzniknutá biela kryštalická zrazenina sa rozmieša s etylesterom kyseliny octovej a odsaje sa. Spojené filtráty sa vo vákuu zbavia rozpúšťadla a získaný zvyšok sa chromatograficky čistí. Získa sa takto 1,34 g (38 % teórie) v názve uvedenej zlúčeniny.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,5$ (s, 2H), 2,15 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 7,73 (s, 1H).

Príklad III-29

1,1-dimetyléster kyseliny 2-[(4-brómfenyl)tio]-2-etyl-butánovej



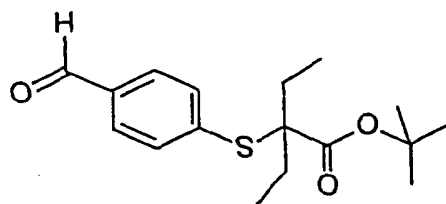
Syntéza sa uskutočňuje analogicky ako je opísané v príklade II-1 zo 4-brómtiofenolu a 1,1-dimetylésteru kyseliny 2-bróm-2-etyl-butánovej [výroba napríklad podľa Liebigs Ann. Chem. 725, 106-115 (1969); J. Am. Soc. 77, 946-947 (1955) a bromácia pomocou N-brómsukcínimidu, prípadne brómom, napríklad podľa Tetrahedron Lett. 1970, 3431; J. Org. Chem. 40, 3420 (1975)].

Výťažok: 15,9 % teórie

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0,96$ (t, 6H), 1,58 - 1,74 (m, 4H), 7,28 - 7,35 (m, 2H), 7,39 - 7,46 (m, 2H).

Príklad III-30

1,1-dimetyléster kyseliny 2-etyl-2-[(4-formylfenyl)tio]-butánovej



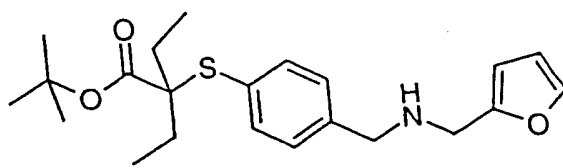
Syntéza sa uskutočňuje analogicky ako je opísané v príklade II-2, keď sa vychádza zo zlúčeniny z príkladu III-29.

Výťažok: 70,4 % teórie

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0,96$ (t, 6H), 1,64 - 1,87 (m, 4H), 7,60 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 10,1 (s, 1H).

Príklad III-31

Terc-butyl-2-etyl-2-[(4-[(2-furylmetyl)amino]metyl)fenyl)sulfanyl]butanoát



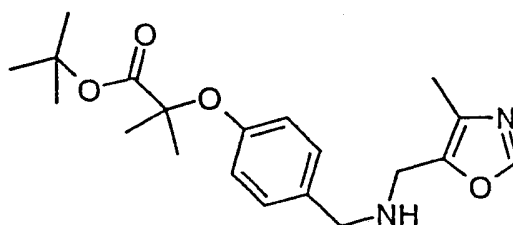
Syntéza sa uskutočňuje analogicky ako je opísané v príklade III-13, keď sa vychádza zo zlúčeniny z príkladu III-30.

Výťažok: 83,1 % teórie

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0,93$ (t, 6H), 1,43 (s, 9H), 1,60 - 1,75 (m, 4H), 3,78 (s, 4H), 6,18 (d, 1H), 6,28 - 6,35 (m, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,35 - 7,38 (m, 1H), 7,43 (d, 2H).

Príklad III-32

Terc-butyl-2-metyl-2-[4-([(4-metyl-1,3-oxazol-5-yl)metyl]amino)metyl]fenoxy]-propanoát



Spoločne sa predloží 1,25 g (4,73 mmol) terc-butyl-2-(4-formylfenoxy)-2-

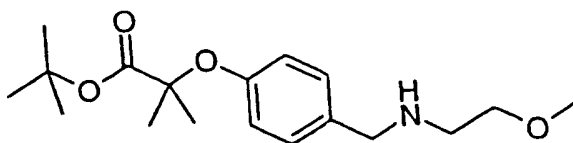
metylpropanoátu (príklad I-4) a 0,64 g (5,67 mmol) 4-metyl-1,3-oxazol-5-yl)metylamínu (príklad III-28) v 1,2-dichlórmetáne a pri teplote miestnosti sa zmieša s 1,50 g (7,09 mmol) natriumacetoxýbórhydridu. Reakčná zmes sa mieša počas 4 hodín pri teplote miestnosti, na čo sa zmieša s nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje sa etylesterom kyseliny octovej. Organická fáza sa vysuší pomocou bezvodého síranu horečnatého a vo vákuu sa odstráni rozpúšťadlo. Získaný zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli (dichlórmetán/metylalkohol 30 : 1) a potom sa vo vákuu usuší. Získa sa takto 1,104 g (65 % teórie) v názve uvedenej zlúčeniny.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,45$ (s, 9H), 1,55 (s, 6H), 2,11 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 6,70 - 6,90 (m, 2H), 7,10 - 7,20 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,75 (br s, 1H).

Analogicky ako je opísané v príklade III-32 sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

Príklad III-33

Terc-butyl-2-(4-[[2-metoxýetyl]amino]metyl)fenoxý)-2-metylpropanoát

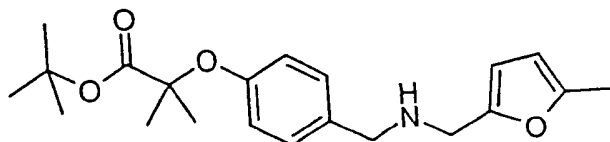


Výtazok: 92,8 %

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,44$ (s, 9H), 1,55 (s, 6H), 2,48 (br s, 1H), 2,83 (t, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,54 (t, 2H), 3,77 (s, 2H), 6,75 - 6,86 (m, 2H), 7,19 (d, 2H).

Príklad III-34

Terc-butyl-2-metyl-2-[4-(((5-metyl-2-furyl)metyl]-amino)metyl]fenoxy]propanoát

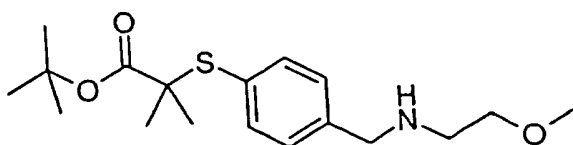


Výťažok: 55,1 %

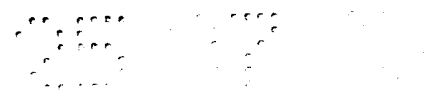
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,44$ (s, 9H), 1,55 (s, 6H), 2,27 (s, 3H), 3,71 (s, 4H), 5,83 - 5,92 (m, 1H), 6,00 - 6,08 (m, 1H), 6,75 - 6,88 (m, 2H), 7,12 - 7,24 (m, 2H).

Príklad III-35

Terc-butyl-2-[(4-((2-metoxetyl)amino)metyl]fenyl)-sulfanyl]-2-metylpropanoát



V 80 ml 1,2-dichlórmétánu sa rozpustia 4,0 g (14,27 mmol) terc-butyl-2-[(4-formylfenyl)sulfanyl]-2-metylpropanoátu (príklad II-2) a 1,07 g (14,27 mmol) 2-metoxetylaminu a po 30 minútach a po 10 hodinách sa zmiešajú s 4,54 g (21,40 mmol) natriumacetoxýbórhydridu. Po DC-kontrolle sa pridá etylester kyseliny octovej a nasýtený roztok hydrogenuhličitanu sodného a produkt sa extrahuje etylesterom kyseliny octovej. Organická fáza sa premyje 1 N kyselinou chlorovodíkovou, vysuší sa pomocou bezvodého síranu horečnatého a po oddestilovaní rozpúšťadla sa čistí pomocou chromatografie na silikagéli



(etylacetát/cyklohexán 1 : 1).

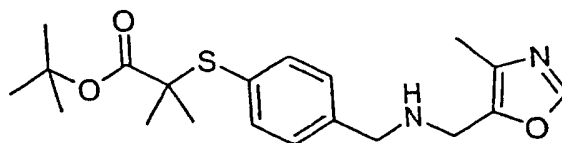
Výtěžok: 2,69 g (55,6 %)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,45 (s, 15H), 2,96 (t, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 4,13 (s, 2H), 7,52 (s, 4H).

Analogicky ako je opísané v príklade III-35 sa získa nasledujúca zlúčenina:

Príklad III-36

Terc-butyl-2-metyl-2-[[4-((4-metyl-1,3-oxazol-5-yl)-metyl)amino)metyl]fenyl]-sulfanyl]propanoát



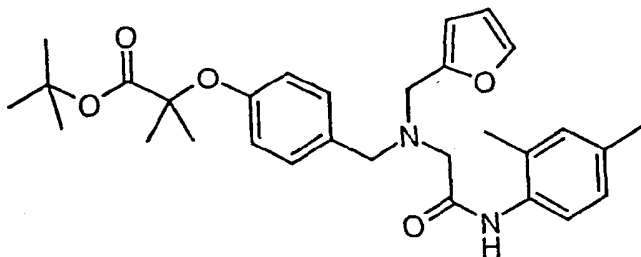
Výtěžok: 68,8 %

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1,43 (s, 15H), 2,12 (s, 3H), 3,77 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 7,22 - 7,33 (m, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,75 (s, 1H).

Príklady uskutočnenia 3

Príklad 3-1

Terc-butyl-2-[4-[[[2-[(2,4-dimetyl)fenyl]amino]-2-oxoetyl](2-furanylmetyl)amino]metyl]fenoxy]-2-metylpropanoát

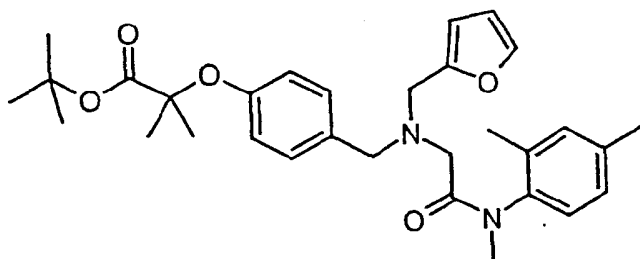


V 30 ml N,N-dimetylformamidu sa mieša 0,50 g (1,258 mmol) zlúčeniny z príkladu III-16 s 0,23 g (1,88 mmol) 2,4-dimetylanilínu, 0,22 g (1,63 mmol) 1-hydroxy-1H-benzotriazolu, 0,31 g (1,63 mmol) EDC x HCl, 0,38 g (3,75 mmol) 4-metylmorfolínu a 0,01 g (0,08 mmol) 4-dimetylaminopyridínu počas 2 hodín pri teplote 0 °C a cez noc pri teplote miestnosti. Po zmiešaní s vodou a extrakciou etylesterom kyseliny octovej sa organická fáza premyje 1 N kyselinou chlorovodíkovou, vodou, nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného a potom sa vysuší pomocou bezvodého síranu horečnatého. Rozpúšťadlo sa potom oddestiluje a získaný zvyšok sa čistí pomocou okamžitej chromatografie a na silikagéli (cyklohexán/dichlórétán 2 : 1 → cyklohexán/etylacetát 10 : 1 → 4 : 1). Po kryštalizácii z n-heptánu sa získa v názve uvedená zlúčenina vo výťažku 78 %.

T.t. 90 - 91 °C.

Príklad 3-2

Terc-butyl-2-[4-[[[2-[2,4-dimetylfenyl)metylamino]-2-oxoetyl](2-furanylmetyl)-amino]metyl]fenoxy]-2-metylpropanoát



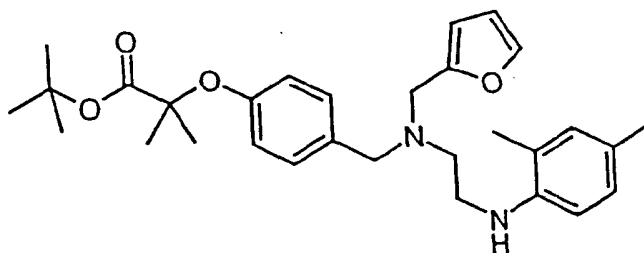
Pri teplote 0 °C sa mieša 0,51 g (1,00 mmol) zlúčeniny z príkladu 3-1 a 0,04 g (1,10 mmol) hydridu sodného počas 30 minút a zmieša sa potom s 0,07

ml (1,10 mmol) jódmetánu a potom s vodou. Po extrakcii etylesterom kyseliny octovej sa premyje vodou a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa pomocou bezvodého síranu horečnatého, rozpúšťadlo sa oddestiluje a získaný zvyšok sa čistí pomocou okamžitej chromatografie na silikagéli (cyklohexán/dichlórmétán 3 : 1 → dichlórmétán → dichlórmétán /etylacetát 15 : 1). Po kryštalizácii z n-pentánu sa získa v názve uvedená zlúčenina vo výške 51 %.

T.t. 80 - 81 °C

Príklad 3-3

Terc-butyl-2-[4-[[[2-[(2,4-dimetylphenyl)amino]etyl]-(2-furanylmetyl)amino]metyl]-fenoxy]-2-metylpropanoát



V 5 ml toluénu sa zmieša 0,25 g (0,50 mmol) zlúčeniny z príkladu 3-1 s 0,50 ml 2 M roztoku boran-dimetylsulfidu v tetrahydrofuráne a zahrieva sa k varu počas 2 hodín. Potom sa mieša počas jednej hodiny za prítomnosti 5 ml 2N roztoku uhličitanu sodného a organická fáza sa premyje vodou a nasýteným roztokom chloridu sodného. Po vysušení pomocou bezvodého síranu horečnatého a oddestilovaní rozpúšťadla sa získaný zvyšok čistí pomocou okamžitej chromatografie na silikagéli (cyklohexán/dichlórmétán 3 : 1 → cyklohexán/etylacetát 10 : 1). Získa sa takto v názve uvedená zlúčenina vo výťažku 37 %.

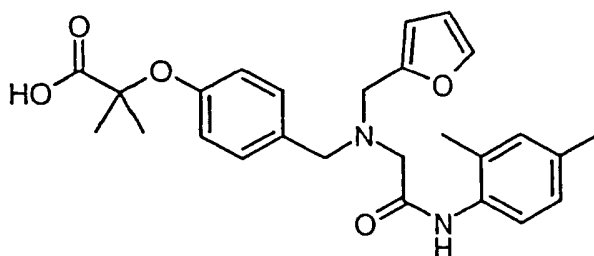
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1,43 (s, 9H), 1,55 (s, 6H), 2,15 (s, 3H), 2,22 (s,

3H), 2,73 - 2,87 (m, 2H), 3,09 - 3,22 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 6,12 - 6,19 (m, 1H), 6,28 - 6,35 (m, 1H), 6,47 (d, 1H), 6,73 - 6,95 (m, 4H), 7,20 (d, 1H), 7,34 - 7,40 (m, 1H).

MS (ESI): 493 [M+H]⁺, 985 [2M+H]⁺.

Príklad 3-4

Kyselina 2-[4-[[[2-[(2,4-dimetylfenyl)amino]-2-oxoetyl]-(2-furanylmetyl)amino]-metyl]fenoxy]-2-metylpropiónová



V 35 ml dichlórmetánu sa mieša 7,09 g (14,00 mmol) zlúčeniny z príkladu 3-1 spoločne s 35 ml kyseliny trifluóroctovej počas 2 hodín pri teplote miestnosti. Po oddestilovaní rozpúšťadla sa získaný zvyšok rozpustí v etylesteri kyseliny octovej, premyje sa vodou, 20 % roztokom octanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného a potom sa vysuší pomocou bezvodého síranu horečnatého. Získaný zvyšok po odstránení rozpúšťadla sa čistí pomocou okamžitej chromatografie na silikagéli (dichlórmetán → dichlórmetán/etylacetát 5 : 1 → 2 : 1 → 1 : 1). V názve uvedená zlúčenina sa takto získa vo výťažku 82 %.

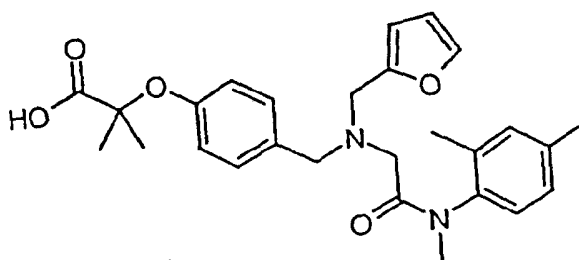
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,57 (s, 6H), 2,24 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 3,31 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 6,22 - 6,36 (m, 2H), 6,88 (d, 2H), 6,93 - 7,03 (m, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,34 - 7,40 (m, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,00 (breites s, 1H), 9,09 (s, 1H).

MS (ESI): 451 [M+H]⁺, 901 [2M+H]⁺.

Analogicky ako je opísané v príklade 3-4 sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

Príklad 3-5

Kyselina 2-[4-[[[2-[(2,4-dimetylfenyl)metylamino]-2-oxoetyl]-(2-furanylmetyl)-amino]metyl]fenoxy]-2-metylpropiónová



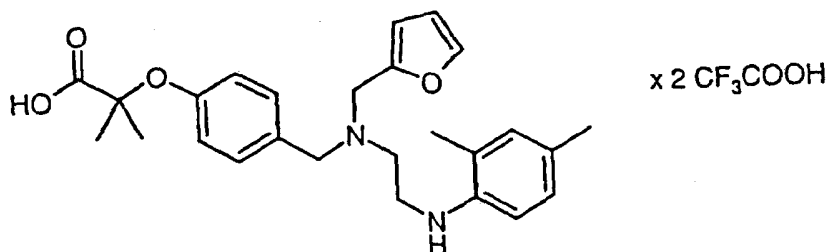
Výťažok: 85 %

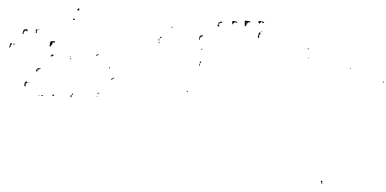
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1,46 (s, 6H), 1,92 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,73 (q, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,30 (breites s, 1H), 3,63 (d, 2H), 3,78 (d, 2H), 6,19 (d, 1H), 6,30 - 6,40 (m, 1H), 6,74 (d, 2H), 6,80 - 7,10 (m, 5H), 7,52 - 7,57 (m, 1H).

MS (ESI): 465 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 487 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Príklad 3-6

Kyselina 2-[4-[[[2-[(2,4-dimetylfenyl)amino]etyl](2-furanylmetyl)amino]metyl]fenoxy]-2-metylpropiónová





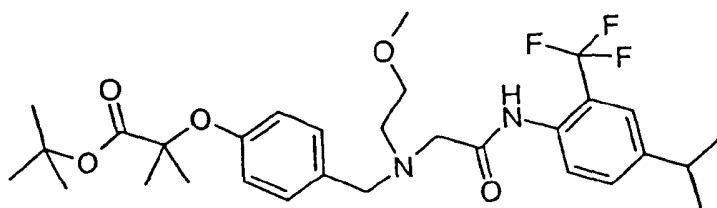
Výtěžok: 60 %

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1,49$ (s, 6H), 2,01 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,55 - 72 (breites m, 2H), 2,97 - 3,20 (breites m, 2H), 3,46 - 3,78 (m, 4H), 4,40 (Breites s, 1H), 6,20 - 6,50 (m, 3H), 6,68 - 6,88 (m 4H), 7,12 - 7,30 (m, 2H), 7,56 - 7,68 (m, 1H), 13,00 (breites s, 1H).

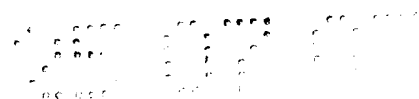
MS (ESI): 437 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 873 $[2\text{M}+\text{H}]^+$.

Príklad 3-7

1,1-dimetyylester kyseliny 2-[4-[[2-(2-metoxetyl)-[2-[[4-(1-metyletyl)-2-(trifluórmetyl)fenyl]amino]-2-oxoetyl]amino]metyl]fenoxy]-2-metylpropiónovej



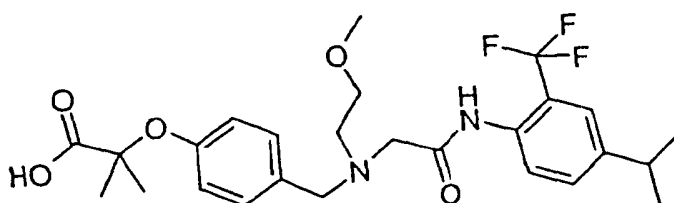
V 6 ml dimetylformamidu sa predloží 0,533 g (1,65 mmol) terc-butyl-2-(4-[[2-(2-metoxetyl)amino]metyl]fenoxy)-2-metylpropanoátu (príklad III-33) a pri teplote miestnosti sa zmieša s 0,588 g (1,81 mmol) 2-bróm-N-[4-izopropyl-2-trifluórmetyl]fenyl]acetamidu (príklad III-17) a 0,152 g (1,81 mmol) hydrogenuhličitanu sodného, na čo sa reakčná zmes mieša počas 2 hodín pri teplote 90 °C. Potom sa zmes nechá ochladnúť a pridá sa voda, na čo sa extrahuje etylesterom kyseliny octovej a organická fáza sa premyje trikrát vodou a raz nasýteným roztokom chloridu sodného. Organická fáza sa potom vysuší pomocou bezvodého síranu sodného a vo vákuu sa odstráni rozpúšťadlo. Získaný zvyšok sa čistí chromatograficky na silikagéli (cyklohexán/etylacetát 4 : 1) a produkt sa potom suší vo vákuu. Získa sa takto 0,885 g (95 % teórie) v názve uvedenej zlúčeniny.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,25$ (d, 6H), 1,42 (s, 9H), 1,55 (s, 6H), 2,80 (t, 2H), 2,93 (sept., 1H), 3,28 (s, 3H), 3,30 (s, 2H), 3,54 (t, 2H), 3,70 (s, 2H), 6,80 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,39 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 9,65 (br s, 1H).

Príklad 3-8

Kyselina 2-[4-[[2-(metoxyetyl)-[2-[[4-(1-metyletyl)-2-(trifluórmetyl)fenyl]amino]-2-oxoetyl]amino]metyl]fenoxy]-2-metylpropiónová



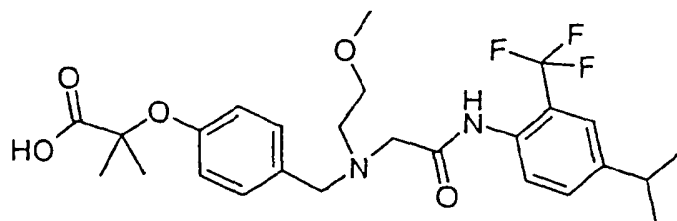
V 10 ml dichlórmetánu sa predloží 0,842 g (1,49 mmol) zlúčeniny z príkladu 3-7, pri teplote miestnosti sa pridá 10 ml kyseliny trifluóroctovej a reakčná zmes sa mieša počas 2 hodín pri teplote miestnosti. Potom sa vsádzka vo vákuu zahustí, získaný zvyšok sa vyberie etylesterom kyseliny octovej a premyje sa vodou, 20 % roztokom octanu sodného, vodou a nasýteným roztokom chloridu sodného. Organická fáza sa vysuší pomocou bezvodého síranu horečnatého a vo vákuu sa odstráni rozpúšťadlo. Získaný produkt sa čistí chromatograficky na silikagéli (dichlórmetán/metylalkohol 30 : 1) a produkt sa potom usuší vo vákuu. Získa sa takto 0,648 g (83 % teórie) v názve uvedenej zlúčeniny.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,26$ (d, 6H), 1,55 (s, 6H), 2,81 (t, 2H), 2,91 (sept., 1H), 3,28 (s, 3H), 3,31 (s, 2H), 3,55 (t, 2H), 3,72 (s, 2H), 6,90 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,35 - 7,49 (m, 2H), 8,12 (d, 1H), 9,62 (br s, 1H).

Príklad 3-9

Hydrochlorid kyseliny 2-[4-[[2-(metoxyetyl)[2-[[4-(1-metyletyl)-2-(trifluórmetyl)-

fenyl]amino]-2-oxoetyl]amino]metyl]fenoxy]-2-metylpropiónovej



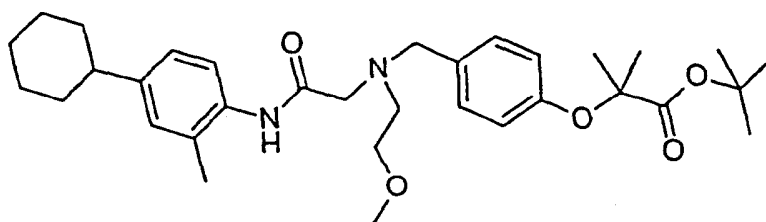
x HCl

0,4 g (0,78 mmol) zlučieniny z príkladu 3-7 sa rozpustí v 4 ml etylesteru kyseliny octovej a pri teplote 40 °C sa najskôr zmieša s 8 ml 1 N kyseliny chlorovodíkovej (v dietyléri) a potom s 12 ml dietyléru. Potom sa reakčná zmes nechá stáť počas jednej hodiny pri teplote 4 °C, vypadnuté kryštály sa odsajú, premyjú sa zmesou etylesteru kyseliny octovej a dietyléru (pomer 1 : 1) a potom sa vo vákuu sušia počas 20 hodín pri teplote 40 °C. Získa sa takto 0,362 g (84,5 % teórie) v názve uvedenej zlučieniny.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 1,22 (d, 6H), 1,55 (s, 6H), 2,94 - 3,08 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,30 - 3,40 (m, 2H), 3,60 - 3,80 (m, 2H), 4,00 - 4,20 (m, 2H), 4,30 - 4,50 (m, 2H), 6,86 (d, 2H), 7,20 - 7,70 (m, 5H), 10,25 (br s, 1H), 13,18 (br s, 1H).

Príklad 3-10

1,1-dimetyletylester kyseliny 2-[4-[[[2-[(4-cyklohexyl-2-metylphenyl)amino]-2-oxoetyl]](2-metoxyetyl)amino]metyl]fenoxy]-2-metylpropiónovej



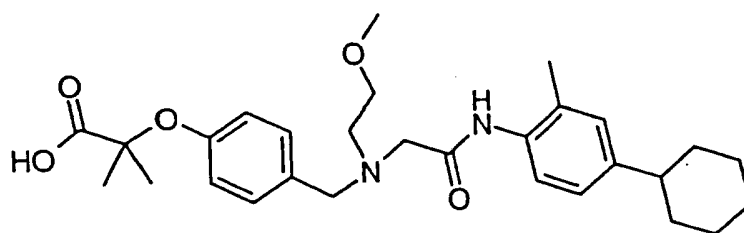
V 5 ml dimetylformamidu sa predloží 0,303 g (0,94 mmol) terc-butyl-2-(4-

{[(2-metoxetyl)amino]metyl]fenoxy)-2-metylpropanoátu (príklad III-33) a pri teplote miestnosti sa zmieša s 0,319 g (1,03 mmol) 2-bróm-N-(4-cyklohexyl-2-metylfenyl)acetamidu (príklad III-19) a 0,086 g (1,03 mmol) hydrogenuhličitanu sodného. Reakčná zmes sa mieša počas 2 hodín pri teplote 90 °C, na čo sa nechá ochladiť a pridá sa voda. Zmes sa extrahuje etylesterom kyseliny octovej, organická fáza sa premyje vodou a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa pomocou bezvodého síranu sodného a vo vákuu sa odstráni rozpúšťadlo. Získaný zvyšok sa čistí chromatograficky na silikagéli (cyklohexán/etylacetát 3 : 1) a produkt sa vo vákuu usuší. Získa sa takto 0,464 g (90 % teórie) v názve uvedenej zlúčeniny.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,20 - 1,45 (m, 14 H), 1,50 (s, 6H), 1,70 - 1,90 (m, 5H), 2,25 (s, 3H), 2,36 - 2,48 (m, 1H), 2,80 (t, 2H), 3,25 (s, 5H), 3,5 (t, 2H), 3,69 (s, 2H), 6,80 (d, 2H), 6,98 - 7,06 (m, 2H), 7,15 - 7,25 (d, 2H), 7,85 (d, 1H), 9,25 (br s, 1H).

Príklad 3-11

Hydrochlorid kyseliny 2-[4-[[[2-[(4-cyklohexyl-2-metylfenyl)-2-oxoetyl](2-metoxetyl)amino]metyl]fenoxy]-2-metylpropiónovej



x HCl

0,398 g (0,72 mmol) zlúčeniny z príkladu 3-10 sa predloží v 5 ml dichlórmetánu, pri teplote miestnosti sa pridá 5 ml kyseliny trifluóroctovej a reakčná zmes sa mieša počas 2 hodín pri teplote miestnosti. Potom sa vo vákuu zahustí, získaný zvyšok sa vyberie do etylesteru kyseliny octovej, premyje sa vodou, 20 % roztokom octanu sodného, vodou a nasýteným roztokom chloridu sodného, organická fáza sa vysuší pomocou bezvodého

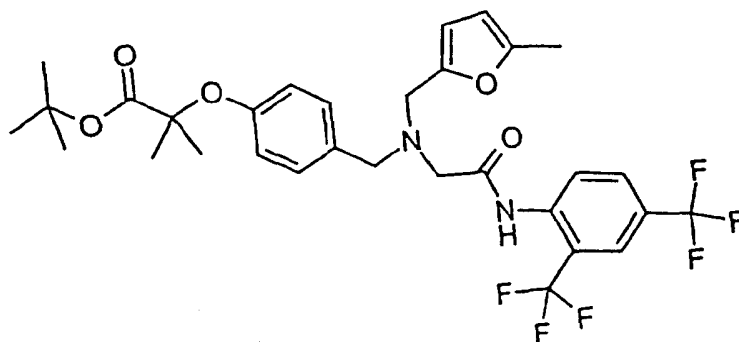
síranu horečnatého a vo vákuu sa odstráni rozpúšťadlo. Produkt sa čistí chromatograficky na silikagéli (dichlórmetán/metylalkohol 30 : 1). Získaný zvyšok sa za zahriatia rozpustí v dichlórmetáne, pridá sa 1 N kyselina chlorovodíková v dietyléri a až do ľahkého zákalu sa prikvapká n-heptán. Produkt sa odsaje, premyje sa dietyléterom a vo vákuu sa pri teplote 40 °C usuší. Získa sa takto 0,187 g (49 % teórie) v názve uvedenej zlúčeniny.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,15 - 1,47$ (m, 5H), 1,55 (s, 6H), 1,68 - 1,90 (m, 5H), 2,25 (s, 3H), 2,36 - 2,49 (m, 1H), 2,85 (t, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,30 (s, 2H), 3,52 (t, 2H), 3,72 (s, 2H), 6,87 (d, 2H), 6,99 - 7,10 (m, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,80 (d, 1H), 9,25 (br s, 1H).

Nasledujúce zlúčeniny sa získajú analogicky ako je opísané v príkladoch 3-7 a 3-10:

Príklad 3-12

1,1-dimetyletylester kyseliny 2-[4-[[[2-[[2,4-bis(trifluórmetyl)fenyl]amino]-2-oxoetyl]((5-metyl-2-furanyl)metyl)amino]metyl]fenoxy]-2-metylpropiónovej

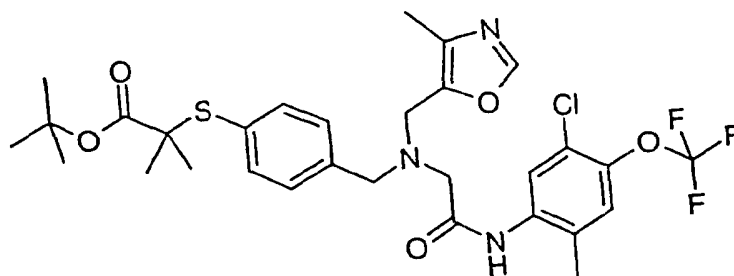


Výtťažok: 88 % teórie

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,40$ (s, 9H), 1,55 (s, 6H), 2,15 (s, 3H), 3,30 (s, 2H), 3,65 (s, 4H), 5,85 (m, 1H), 6,12 (d, 1H), 6,81 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 9,85 (br s, 1H).

Príklad 3-13

1,1-dimetyletylester kyseliny 2-[[4-[[[2-[[5-chlór-2-metyl-4-(trifluórmetoxy)-fenyl]amino]-2-oxoetyl][(4-metyl-5-oxazolyl)metyl]amino]fenyl]tio]-2-metylpropiónovej

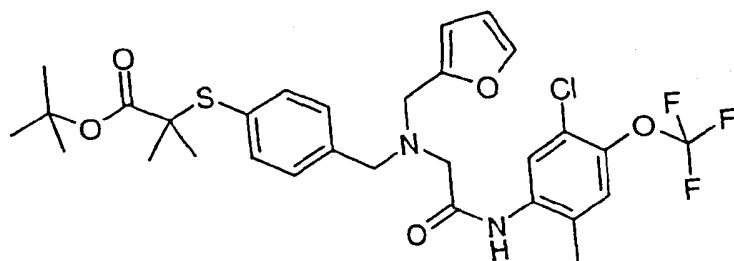


Výťažok: 80,2 % teórie

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,40 (s, 9H), 1,41 (s, 6H), 2,14 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,32 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,23 -7,31 (m, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,78 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 9,05 (s, 1H).

Príklad 3-14

1,1-dimetyletylester kyseliny 2-[[4-[[[2-[[5-chlór-2-metyl-4-(trifluórmetoxy)-fenyl]amino]-2-oxoetyl][(2-furanylmetyl)amino]metyl]fenyl]tio]-2-metylpropiónovej

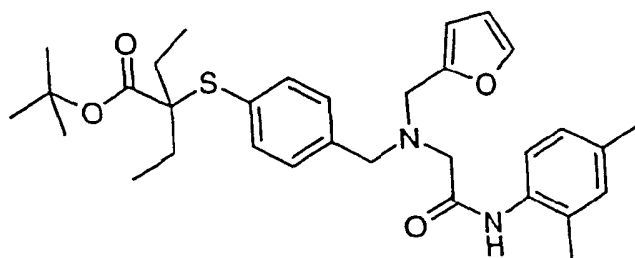


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,39 (s, 9H), 1,41 (s, 6H), 2,30 (s, 3H), 3,31 (s,

2H), 3,74 (s, 4H), 6,28 (d, 1H), 6,31 - 6,35 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,35 - 7,38 (m, 1H), 7,48 (d, 2H), 8,31 (s, 1H), 9,19 (s, 1H).

Príklad 3-15

1,1-dimetyletylester kyseliny 2-[[4-[[[2-[(2,4-dimetylfenyl)amino]-2-oxoetyl](2-furanylmetyl)amino]metyl]fenyl]tio-2-etyl-butánovej

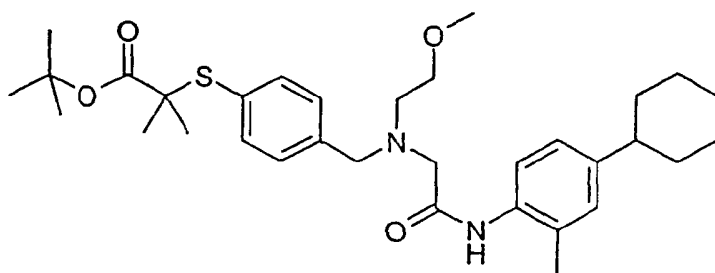


Výtťažok: 73,4 %

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0,95 (t, 6H), 1,41 (s, 9H), 1,55 - 1,78 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 3,30 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 6,20 - 6,38 (m, 2H), 6,90 - 7,08 (m, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,35 - 7,50 (m, 3H), 7,75 - 7,88 (m, 1H), 9,05 (s, 1H).

Príklad 3-16

1,1-dimetyletylester kyseliny 2-[[4-[[[2-[(4-cyklohexyl-2-metylfenyl)amino]-2-oxoetyl](2-metoxyletyl)amino]metyl]fenyl]tio]-2-metylpropiónovej

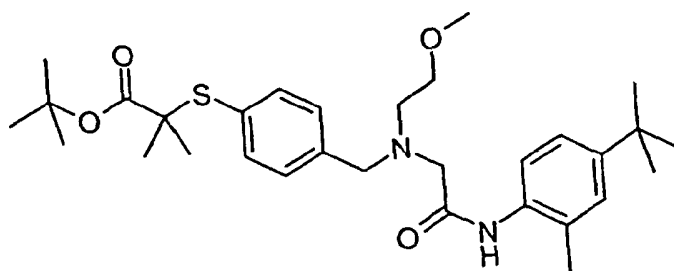


Výtěžok: 81,9 %

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1,31 - 1,47 (m, 18H), 1,70 - 1,95 (m, 6H), 2,20 - 2,31 (m, 4H), 2,35 - 2,51 (m, 1H), 2,82 (t, 2H), 3,28 (s, 5H), 3,51 (t, 2H), 3,77 (s, 2H), 7,03 (d, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,83 (d, 1H), 9,24 (s, 1H).

Príklad 3-17

1,1-dimetyletylester kyseliny 2-[[4-[[[2-[[4-(1,1-dimetyletyl)-2-metylfenyl]amino]-2-oxoetyl](2-metoxetyl)amino]metyl]fenyl]tio]-2-metylpropiónovej

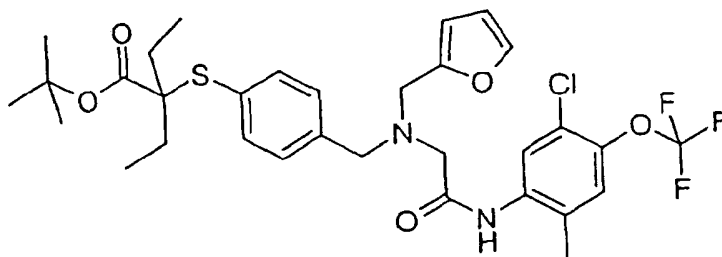


Výtěžok: 82,9 %

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,29 (s, 12H), 1,40 (s, 9H), 1,42 (s, 6H), 2,82 (t, 2H), 3,29 (s, 5H), 3,51 (t, 2H), 3,77 (s, 2H), 7,13 - 7,40 (m, 4H), 7,40 - 7,53 (m, 2H), 7,86 (d, 1H), 9,26 (br s, 1H).

Príklad 3-18

1,1-dimetyletylester kyseliny 2-[[4-[[[2-[[5-chlór-2-metyl-4-(trifluórmetoxy)-fenyl]amino]-2-oxoetyl](2-furanylmetyl)amino]metyl]fenyl]tio]-2-etyl-butánovej

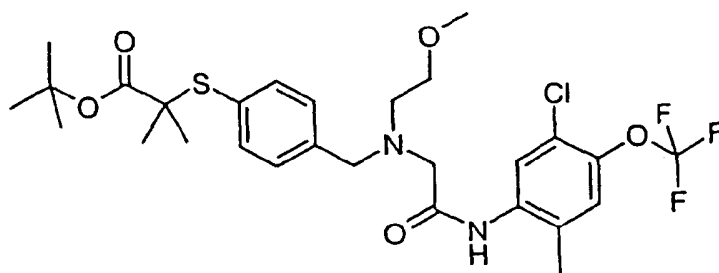


Výtěžok: 86,8 %

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0,94 (t, 6H), 1,41 (s, 9H), 1,55 - 1,75 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 3,31 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 6,24 - 6,38 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 8,31 (s, 1H), 9,19 (s, 1H).

Príklad 3-19

1,1-dimetyletylester kyseliny 2-[[4-[[[2-[[5-chlór-2-metyl-4-(trifluórmetoxy)fenyl]-amino]-2-oxoetyl](2-metoxyetyl)amino]metyl]fenyl]tio]-2-metylpropiónovej

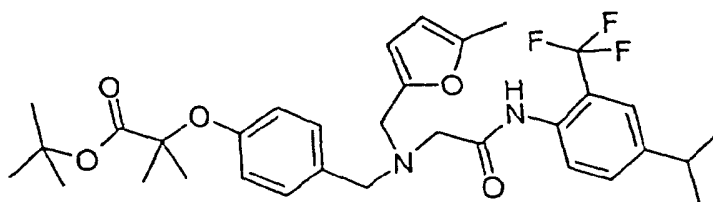


Výtěžok: 57,4 %

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,40 (s, 9H), 1,41 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 2,83 (t, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,29 (s, 2H), 3,51 (t, 2H), 3,77 (s, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 8,29 (s, 1H), 9,44 (s, 1H).

Príklad 3-20

1,1-dimetyletylester kyseliny 2-metyl-2-[4-[[[2-[[4-(1-metyletyl)-2-trifluórmetyl]-fenyl]amino]-2-oxoetyl]-[(5-metyl-2-furanyl)metyl]amino]metyl]fenoxy]-propiónovej

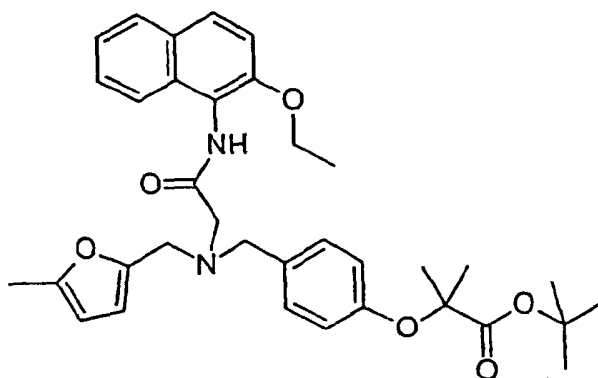


Výtěžok: 94 %

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,25 (d, 6H), 1,40 (s, 9H), 1,55 (s, 6H), 2,17 (s, 3H), 2,88 (sept., 1H), 3,25 (s, 2H), 3,15 (m, 4H), 5,85 (m, 1H), 6,10 (d, 1H), 6,81 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 8,15 (d, 1H), 9,67 (s, 1H).

Příklad 3-21

1,1-dimetyylester kyseliny 2-[4-[[[2-[(2-etoxy-1-naftalenyl)amino]-2-oxoetyl]-[(5-metyl-2-furanyl)metyl]amino]metyl]fenoxy]-2-metylpropionovej

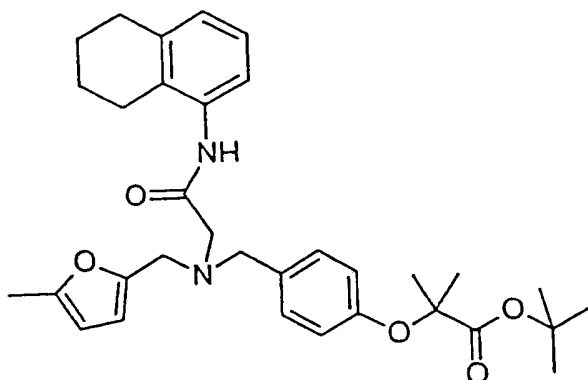


Výtěžok: 95 %

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1,30 (t, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,54 (s, 6H), 2,25 (s, 3H), 3,44 (s, 2H), 3,78 - 3,82 (m, 4H), 4,15 (q, 2H), 5,89 - 5,94 (m, 1H), 6,15 - 6,18 (m, 1H), 6,84 (d, 2H), 7,20 - 7,38 (m, 4H), 7,45 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,75 - 7,85 (m, 2H), 9,05 (br s, 1H).

Příklad 3-22

1,1-dimetyletylester kyseliny 2-metyl-2-[4-[[[(5-metyl-2-furanyl)metyl][2-oxo-2-[5,6,7,8-tetrahydro-1-naftalenyl)amino]etyl]amino]metyl]fenoxy]-propiónovej

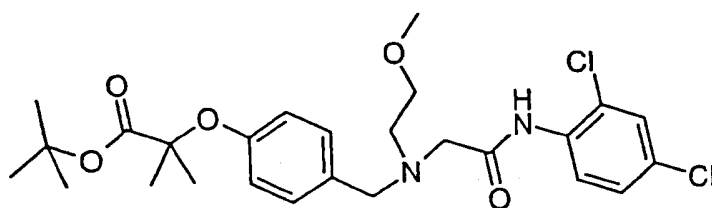


Výtěžok: 91 %

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,40 (s, 9H), 1,55 (s, 6H), 1,70 - 1,95 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,65 - 2,82 (m, 4H), 3,24 (s, 2H), 3,67 (s, 4H), 5,86 - 5,90 (m, 1H), 6,10 - 6,14 (d, 1H), 6,78 - 6,93 (m, 3H), 7,08 (t, 1H), 7,22 (d, 2H), 7,89 (d, 1H), 9,20 (br s, 1H).

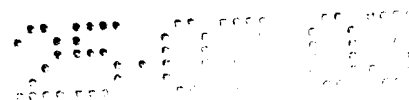
Príklad 3-23

1,1-dimetyletylester kyseliny 2-[4-[[[2-[(2,4-dichlórfenyl)amino]-2-oxoetyl](2-metoxyetyl)amino]metyl]fenoxy]-2-metylpropiónovej



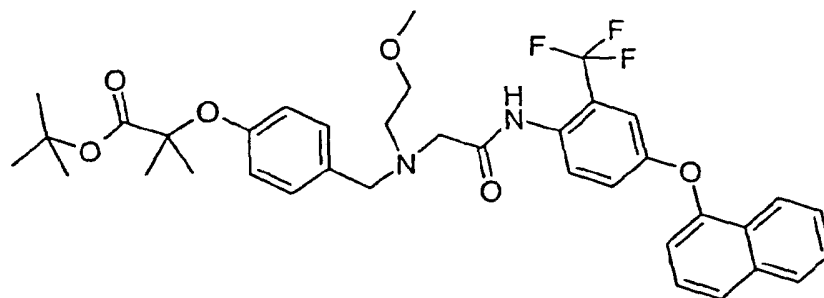
Výtěžok: 87 %

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,39 (s, 9H), 1,53 (s, 6H), 2,81 (t, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,29 (s, 2H), 3,51 (t, 2H), 3,70 (s, 2H), 6,80 (m, 2H), 7,10 - 7,30 (m, 3H), 7,38 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 9,93 (br s, 1H).



Príklad 3-24

1,1-dimetyletylester kyseliny 2-[4-[[[(2-metoxetyl)2-[[4-(1-naftalenyloxy)-2-(trifluórmetyl)fenyl]amino]-2-oxoetyl]amino]metyl]fenoxy]-2-metylpropiónovej

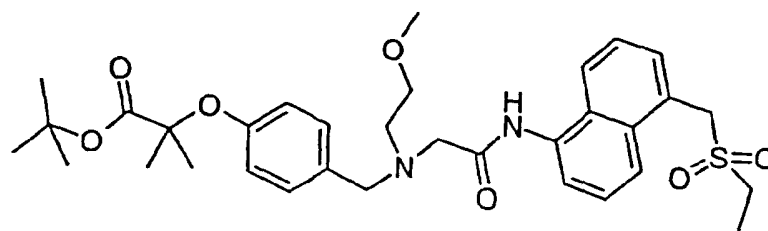


Výťažok: 95,5 %

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,41 (s, 9H), 1,55 (s, 6H), 2,80 (t, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,30 (s, 2H), 3,54 (t, 2H), 3,70 (s, 2H), 6,80 (d, 2H), 6,95 (d, 1H), 7,13 - 7,25 (m, 3H), 7,34 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,47 - 7,58 (m, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 8,07 - 8,21 (m, 2H), 9,68 (br s, 1H).

Príklad 3-25

1,1-dimetyletylester kyseliny 2-[4-[[[2-[5-[(etylsulfonyl)metyl]-1-naftalenyl]-amino]-2-oxoetyl](2-metoxetyl)amino]metyl]fenoxy]-2-metylpropiónovej



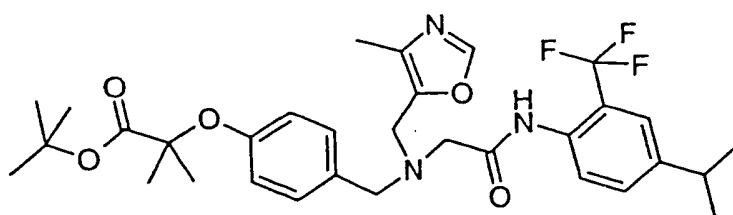
Výťažok: 91 %

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1,20 - 1,37 (m, 12H), 1,55 (s, 6H), 2,83 - 2,94 (m, 4H), 3,22 (s, 3H), 3,39 (s, 2H), 3,55 (t, 2H), 3,77 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 6,81

(d, 2H), 7,15 - 7,30 (m, 2H), 7,50 - 7,70 (m, 3H), 7,91 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 10,18 (br s, 1H).

Príklad 3-26

1,1-dimetyletylester kyseliny 2-metyl-2-[4-[[[2-[[4-(1-metyletyl)-2-(trifluórmetyl)-feny]amino]-2-oxoetyl][4-metyl-5-oxazolyl)metyl]amino]metyl]fenoxy]-propiónovej

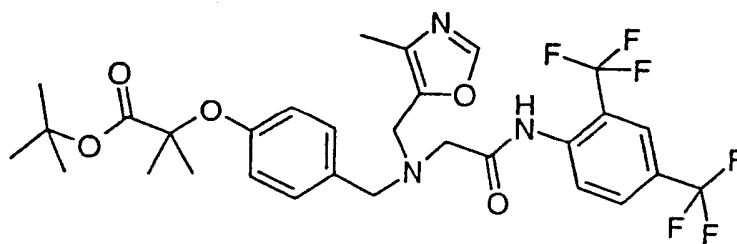


Výťažok: 83,5 %

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,25 (d, 6H), 1,40 (s, 9H), 1,55 (s, 6H), 2,10 (s, 3H), 2,85 - 3,00 (sept., 1H), 3,28 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 6,82 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,38 (dd, 1H), 7,40 - 7,45 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 9,45 (br s, 1H).

Príklad 3-27

1,1-dimetyletylester kyseliny 2-[4-[[[2-[[2,4-bis(trifluórmetyl)fenyl]amino]-2-oxoetyl][4-metyl-5-oxazolyl)-metyl]amino]metyl]fenoxy]-2-metylpropiónovej

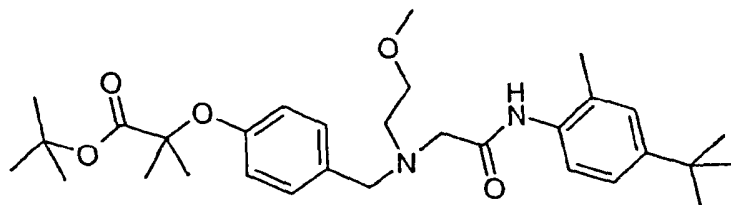


Výtěžok: 79,5 %

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,40$ (s, 9H), 1,55 (s, 6H), 2,11 (s, 3H), 3,30 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 6,81 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,70 - 7,80 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 9,71 (br s, 1H).

Príklad 3-28

1,1-dimetyletylester kyseliny 2-[4-[[[2-[[4-(1,1-dimetyletyl)-2-metylphenyl]amino]-2-oxoetyl](2-metoxetyl)amino]metyl]fenoxy]-2-metylpropiónovej

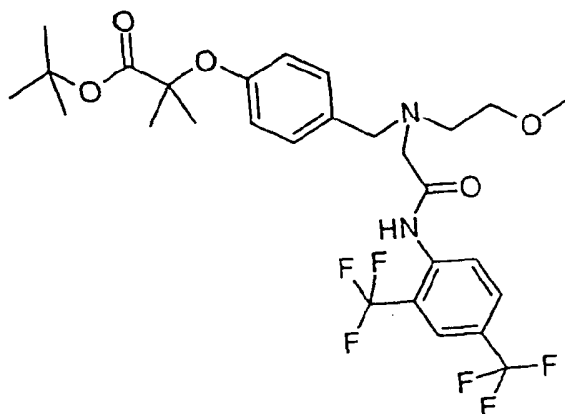


Výtěžok: 81 %

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,30$ (s, 9H), 1,40 (s, 9H), 1,55 (s, 6H), 2,38 (s, 3H), 2,80 (t, 2H), 3,29 (s, 5H), 3,50 (t, 2H), 3,70 (s, 2H), 6,80 (d, 2H), 7,15 - 7,25 (m, 4H), 7,78 (d, 1H), 9,30 (br s, 1H).

Príklad 3-29

1,1-dimetyletylester kyseliny 2-[4-[[[2-[[2,4-bis(trifluórmetyl)fenyl]amino]-2-oxoetyl](2-metoxetyl)amino]metyl]fenoxy]-2-metylpropiónovej

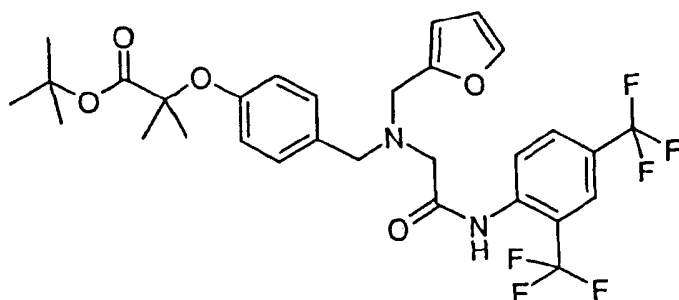


Výtěžok: 80 %

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,39$ (s, 9H), 1,55 (s, 6H), 2,82 (t, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,33 (s, 2H), 3,52 (t, 2H), 3,71 (s, 2H), 6,80 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 9,98 (br s, 1H).

Príklad 3-30

1,1-dimetyletylester kyseliny 2-[4-[[[2-[[2,4-bis(trifluórmetyl)fenyl]amino]-2-oxoetyl](2-furanylmetyl)amino]metyl]fenoxy]-2-metylpropiónovej

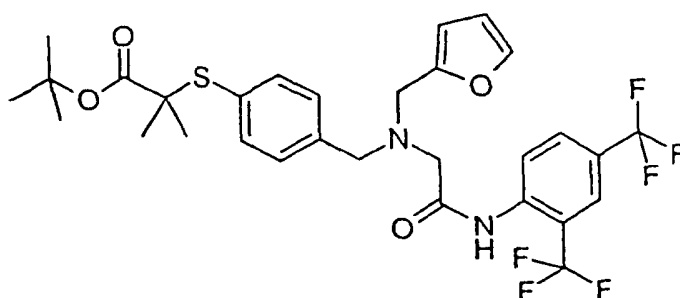


Výtěžok: 84 %

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,40$ (s, 9H), 1,55 (s, 6H), 3,30 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 6,20 - 6,30 (m, 1H), 6,20 - 6,30 (m, 1H), 6,30 - 6,38 (m, 1H), 6,82 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,36 - 7,39 (m, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 9,82 (br s, 1H).

Príklad 3-31

1,1-dimetyletylester kyseliny 2-[[4-[[[2-[[2,4-bis(trifluórmetyl)fenyl]amino]-2-oxoetyl](2-furanylmetyl)amino]metyl]fenyl]tio]-2-metylpropiónovej

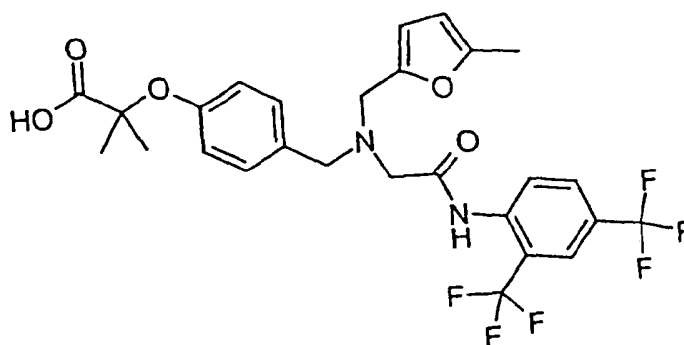


Výtěžok: 92 %

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,40 (s, 9H), 1,45 (s, 6H), 3,31 (s, 2H), 3,74 - 3,80 (m, 4H), 6,25 (d, 1H), 6,30 - 6,38 (m, 1H), 7,22 - 7,40 (m, 3H), 7,50 (d, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 9,78 (br s, 1H).

Príklad 3-32

Kyselina 2-[4-[[[2-[[2,4-bis(trifluórmetyl)fenyl]amino]-2-oxoetyl][5-metyl-2-furanyl)metyl]amino]metyl]fenoxy]-2-metylpropiónová



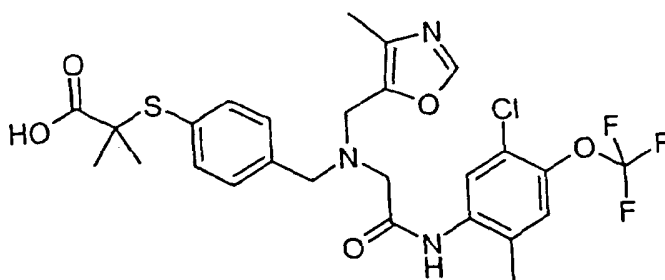
Výtěžok: 83,4 %

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,56 (s, 6H), 2,15 (s, 3H), 3,29 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 5,80 - 5,88 (m, 1H), 6,13 (d, 1H), 6,89 - 6,98 (m, 2H), 7,20 - 7,35 (m, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 9,79 (s, 1H).

Príklad 3-33

Kyselina 2-[4-[[[2-[[5-chlór-2-metyl-4-(trifluórmetoxy)fenyl]amino]-2-oxoetyl][4-

metyl-5-oxazolyl)metyl]amino]metyl]fenyl]tio]-2-metylpropiónová

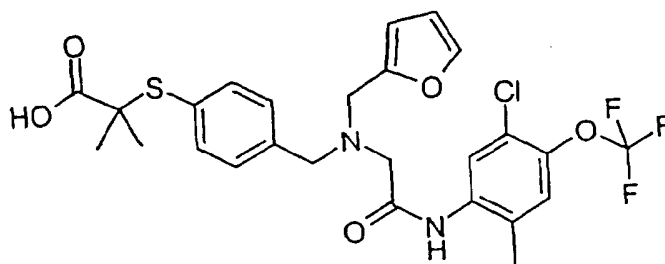


Výtěžok: 62,8 %

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1,47 (s, 6H), 2,11 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 3,35 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,20 - 7,30 (m, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,80 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 9,04 (s, 1H).

Príklad 3-34

Kyselina 2-[[4-[[[2-[[5-chlór-2-metyl-4-trifluórmetoxy)-fenyl]amino]-2-oxoetyl](2-furanylmetyl)amino]metyl]fenyl]tio]2-metylpropiónová

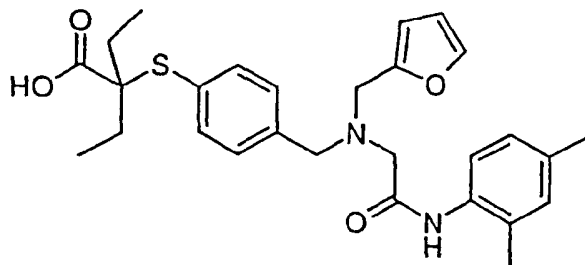


Výtěžok: 90,9 %

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,46 (s, 6H), 2,28 (s, 3H), 3,32 (s, 2H), 3,75 (s, 4H), 6,30 (dd, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 8,27 (s, 1H), 9,16 (s, 1H).

Príklad 3-35

Kyselina 2-[[4-[[[2-[(2,4-dimethylfenyl)amino]-2-oxoetyl](2-furanylmetyl)amino]-metyl]fenyl]tio]-2-etyl-butánová

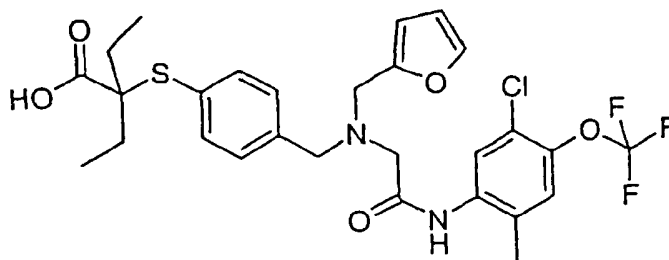


Výtěžok: 96,6 %

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0,97$ (t, 6H), 1,60 - 1,90 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 3,31 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 6,26 (d, 1H), 6,29 - 6,35 (m, 1H), 6,95 - 7,05 (m, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,80 (d, 1H), 9,03 (s, 1H).

Príklad 3-36

Kyselina 2-[[4-[[[2-[[5-chlór-2-metyl-4-trifluórmetyoxy)fenyl]amino]-2-oxoetyl](2-furanylmetyl)amino]metyl]fenyl]tio]-2-etyl-butánová

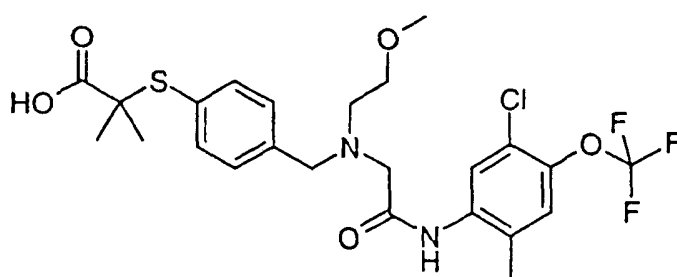


Výtěžok: 90,9 %

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0,96$ (t, 6H), 1,58 - 1,87 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 3,31 (s, 2), 3,73 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 6,26 (d, 1H), 6,30 - 6,36 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,34 - 7,40 (m, 1H), 7,45 (d, 2H), 8,28 (s, 1H), 9,16 (s, 1H).

Príklad 3-37

Kyselina 2-[[4-[[[2-[[5-chlór-2-metyl-4-(trifluórmetyloxy)fenyl]amino]-2-oxoetyl]](2-metoxoetyl)amino]metyl]fenyl]tio]-2-metylpropiónová

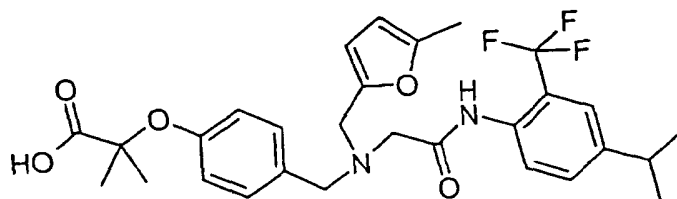


Výtazok: 83,9 %

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,46$ (s, 6H), 2,27 (s, 3H), 2,84 (t, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,31 (s, 2H), 3,50 (t, 2H), 3,77 (s, 2H), 7,10 (br s, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 8,24 (s, 1H), 9,43 (s, 1H).

Príklad 3-38

Kyselina 2-metyl-2-[4-[[[2-[[4-(1-metyletyl)-2-(trifluórmetyl)fenyl]amino]-2-oxoetyl]](5-metyl-2-furanyl)metyl]amino]metyl]fenoxy]propiónová

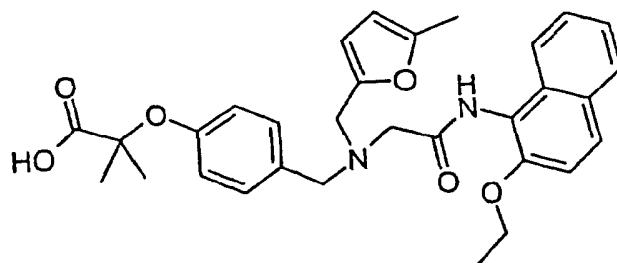


Výtazok: 91 %

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,25$ (d, 6H), 1,55 (s, 6H), 2,17 (s, 3H), 2,91 (sept., 1H), 3,28 (s, 2H), 3,7 (s, 4H), 5,80 - 5,90 (m, 1H), 6,13 (d, 1H), 6,90 (m, 2H), 7,17 - 7,30 (m, 2H), 7,32 - 7,47 (m, 2H), 8,12 (d, 1H), 9,55 (br s, 1H)

Príklad 3-39

Kyselina 2-[4[[[2-[(2-etoxy-1-naftalenyl)amino]-2-oxoetyl]](5-metyl-2-furanyl)-metyl]amino]metyl]fenoxy]-2-metylpropiónová

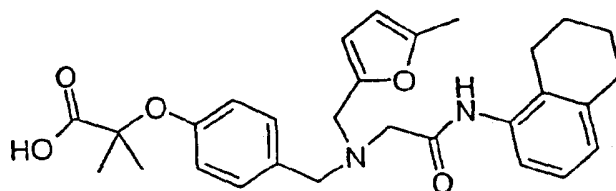


Výtěžok: 64 %

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,25 - 1,32 (t, 3H), 1,60 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 3,45 (s, 2H), 3,82 (s, 4H), 4,15 (quart., 2H), 5,94 (m, 1H), 6,17 (d, 1H), 6,90 - 7,00 (m, 2H), 7,23 - 7,46 (m, 5H), 7,60 - 7,70 (m, 1H), 7,75 - 7,80 (m, 2H), 9,05 (br s, 1H).

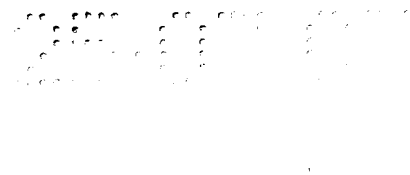
Príklad 3-40

Kyselina 2-metyl-2-[4-[[[(5-metyl-2-furanyl)metyl][2-oxo-2-[(5,6,7,8-tetrahydro-1-naftalenyl)amino]etyl]amino]metyl]fenoxy]propiónová

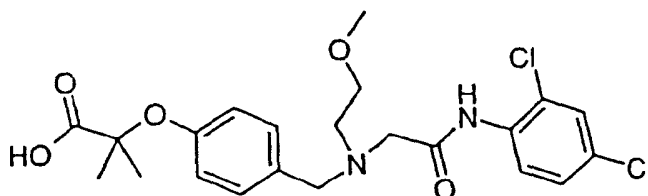


Výtěžok: 76 %

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,55 (s, 6H), 1,75 - 1,95 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,36 (t, 2H), 2,78 (t, 2H), 3,30 (s, 2H), 3,69 (s, 4H), 5,89 (m, 1H), 6,12 (d, 1H), 6,83 - 6,94 (m, 4H), 7,09 (t, 1H), 7,20 - 7,32 (m, 1H), 7,85 (d, 1H), 9,15 (s, 1H).

**Příklad 3-41**

Kyselina 2-[4-[[[2-[(2,4-dichlórfenyl)amino]-2-oxoetyl]-(2-metoxyetyl)amino]-metyl]fenoxy]-2-metylpropiónová

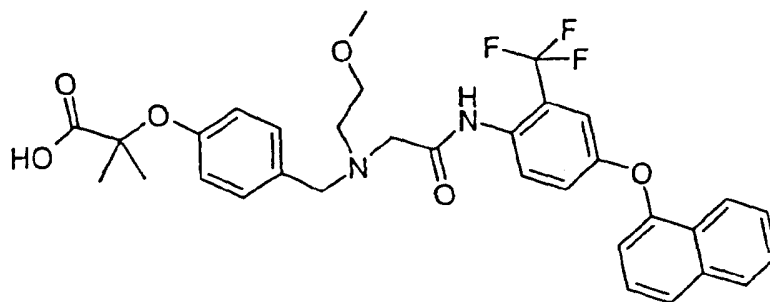


Výtěžok: 69 %

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,55 (s, 6H), 2,82 (t, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,00 (s, 2H), 3,54 (t, 2H), 3,75 (s, 2H), 6,90 (m, 2H), 7,18 - 7,36 (m, 3H), 7,39 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 9,90 (br s, 1H).

Příklad 3-42

Kyselina 2-[4-[[[2-metoxyetyl][2-[[4-(1-naftalenyloxy)-2-(trifluórmetyl)fenyl]-amino]-2-oxoetyl]amino]metyl]fenoxy]-2-metylpropiónová



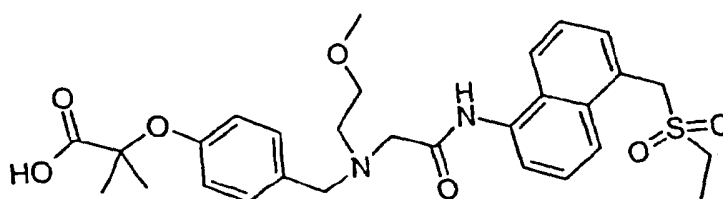
Výtěžok: 74 %

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO): δ = 1,45 (s, 6H), 2,72 (t, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,25 (s,

2H), 3,47 (t, 2H), 3,68 (s, 2H), 6,78 (d, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,21 (d, 2H), 7,28 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,48 - 7,66 (m, 3H), 7,80 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,05 (t, 2H), 9,60 (br s, 1H).

Príklad 3-43

Kyselina 2-[4-[[[2-[[5-[(etylsulfonyl)metyl]-1-naftalenyl]amino]-2-oxoetyl](2-metoxetyl)amino]metyl]fenoxy]-2-metylpropiónová

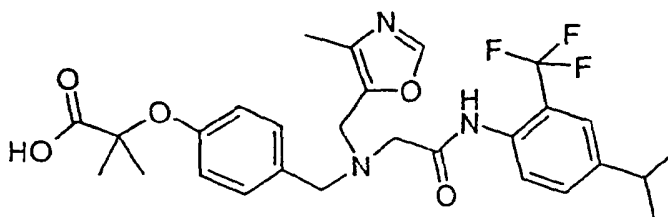


Výt'azok: 40,5 %

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2): δ = 1,34 (t, 3H), 1,46 (s, 6H), 2,83 - 3,04 (m, 4H), 3,24 (s, 3H), 3,37 (s, 2H), 3,32 - 3,64 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 6,83 (d, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,46 - 7,65 (m, 3H), 7,90 (d, 1H), 8,04 - 8,20 (m, 2H), 10,10 (br s, 1H).

Príklad 3-44

Kyselina 2-metyl-2-[4-[[[2-[[4-(1-metyletyl)-2-(trifluórmetyl)fenylamino]-2-oxoetyl](4-metyl-5-oxazolyl)metyl]amino]metyl]fenoxy]propiónová

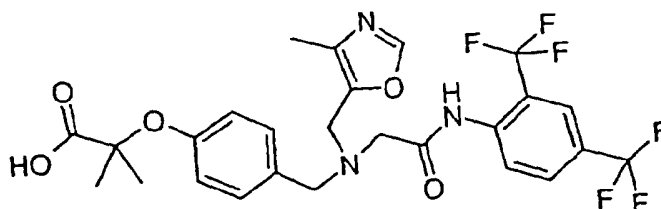


Výtěžok: 69 %

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,25$ (d, 6H), 1,58 (s, 6H), 2,09 (s, 3H), 2,82 - 3,04 (sept., 1H), 3,30 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 6,90 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,35 - 7,48 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 9,40 (br s, 1H).

Príklad 3-45

Kyselina 2-[4-[[[2-[[2,4-bis(trifluórmetyl)fenyl]amino]-2-oxoetyl][(4-metyl-5-oxazolyl)metyl]amino]metyl]fenoxy]-2-metylpropiónová

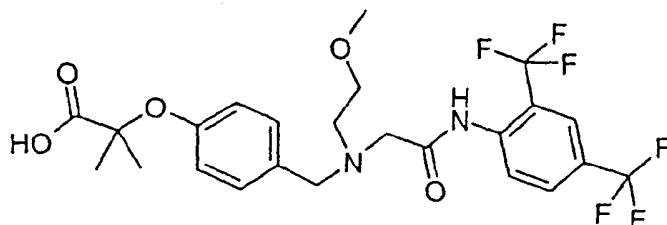


Výtěžok: 76 %

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,60$ (s, 6H), 2,10 (s, 3H), 3,32 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 6,90 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,73 - 7,90 (m, 3H), 8,55 (d, 1H), 9,68 (br s, 1H).

Príklad 3-46

Kyselina 2-[4-[[[2-[[2,4-bis(trifluórmetyl)fenyl]amino]-2-oxoetyl](2-metoxetyl)-amino]metyl]fenoxy]-2-metylpropiónová

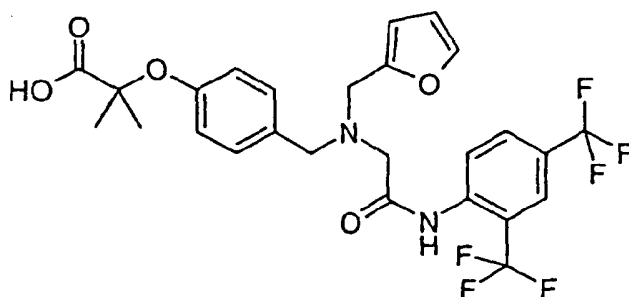


Výtěžok: 77 %

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,55 (s, 6H), 2,84 (t, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,35 (s, 2H), 3,55 (t, 2H), 3,75 (s, 2H), 6,90 (d, 2H), 7,15 - 7,30 (m, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 9,91 (br s, 1H).

Príklad 3-47

Kyselina 2-[4-[[[2-[[2,4-bis(trifluórmetyl)fenyl]amino]-2-oxoetyl](2-furanylmetyl)-amino]metyl]fenoxy]-2-metylpropiónová

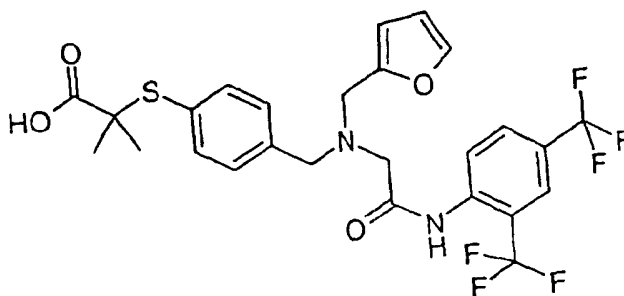


Výtěžok: 91 %

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,57 (s, 6H), 3,30 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 6,30 (dd, 2H), 6,88 (d, 2H), 7,20 - 7,35 (m, 2H), 7,37 - 7,42 (m, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 9,80 (br s, 1H).

Príklad 3-48

Kyselina 2-[[4-[[[2-[[2,4-bis(trifluórmetyl)fenyl]amino]-2-oxoetyl](2-furanylmetyl)amino]metyl]fenyl]tio]-2-metylpropiónová



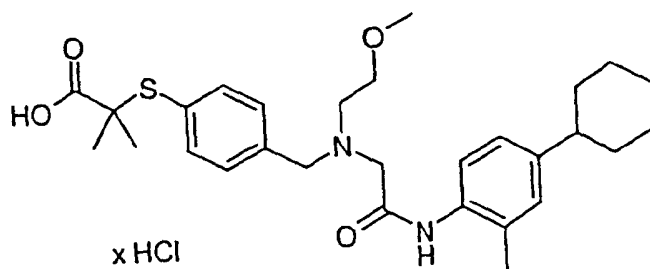
Výtěžok: 91 %

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,46$ (s, 6H), 3,32 (s, 2H), 3,75 (s, 4H), 6,25 (dd, 2H), 7,20 - 7,40 (m, 3H), 7,50 (d, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 9,78 (br s, 1H).

Nasledujúce zlúčeniny sa získajú analogicky ako je opísané v príkladoch 3-9 a 3-11.

Príklad 3-49

Hydrochlorid kyseliny 2-[[4-[[[2-[(4-cyklohexyl-2-metylfenyl)amino]-2-oxoetyl](2-metoxyletyl)amino]metyl]fenyl]tio]-2-metylpropiónovej

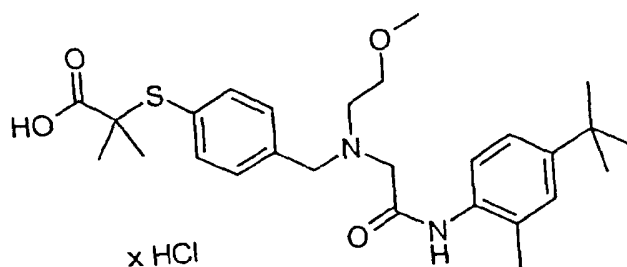


Výtěžok: 53,3 %

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO): $\delta = 1,20 - 1,48$ (m, 12H), 1,62 - 1,87 (m, 5H), 2,14 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,51 (br s, 2H), 3,74 (br s, 2H), 4,12 (br s, 2H), 4,51 (br s, 2H), 7,02 (d, 2H), 7,16 - 7,30 (br s, 1H), 7,46 - 7,68 (m, 4H), 9,93 (br s, 1H), 10,36 (br s, 1H), 12,74 (br s, 1H).

Príklad 3-50

Hydrochlorid kyseliny 2-[[4-[[[2-[[4-(1,1-dimyletyl)-2-metylfenyl]amino]-2-oxoetyl](2-metoxyletyl)amino]metyl]fenyl]tio]-2-metylpropiónovej

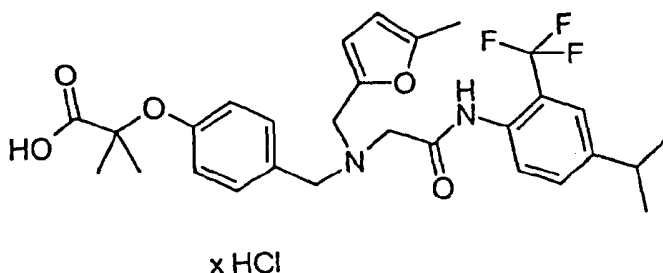


Výtěžok: 85,3 %

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,29 (s, 9H), 1,56 (s, 6H), 2,26 (s, 3H), 2,86 (t, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,35 (s, 2H), 3,53 (t, 2H), 3,74 (s, 2H), 6,88 (d, 2H), 7,15 - 7,26 (m, 4H), 7,79 (d, 1H), 9,26 (s, 1H).

Príklad 3-51

Hydrochlorid kyseliny 2-metyl-2-[4-[[[2-[[4-(1-metyletyl)-2-(trifluórmetyl)fenyl]-amino]-2-oxoetyl]](5-metyl-2-furanyl)metyl]amino]metyl]fenoxy]-propiónovej

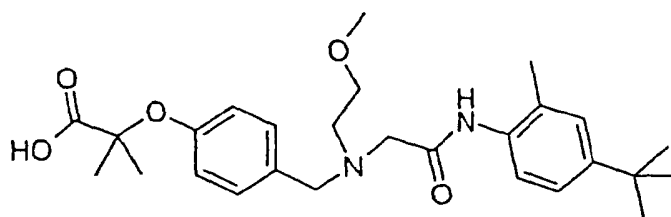


Výtěžok: 99 %

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO): δ = 1,20 (d, 6H), 1,50 (s, 6H), 2,27 (br s, 3H), 2,96 - 3,05 (sep., 1H), 3,95 (br s, 2H), 4,31 (br s, 4H), 6,17 (br s, 1H), 6,63 (br s, 1H), 6,85 (d, 2H), 7,46 - 7,57 (m, 5H), 10,23 (br s, 1H), 10,55 (br s, 1H), 13,15 (br s, 1H).

Príklad 3-52

Hydrochlorid kyseliny 2-[4-[[[2-[[4-(1,1-dimetyletyl)-2-metylfenyl]amino]-2-oxoetyl]](2-metoxyletyl)amino]metyl]fenoxy]-2-metylpropiónovej



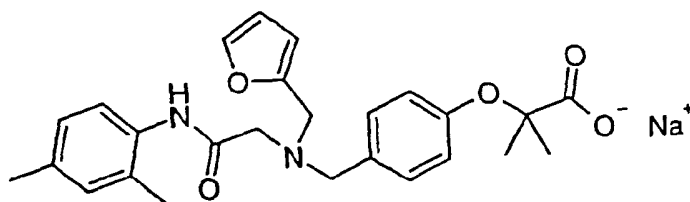
Výťažok: 54 %

x HCl

LC-MS: 470 [M⁺]

Príklad 3-53

Sodná soľ kyseliny 2-[4-[[[2-[(2,4-dimetylphenyl)amino]-2-oxoetyl](2-furanylmetyl)amino]metyl]fenoxy]-2-metylpropiónovej



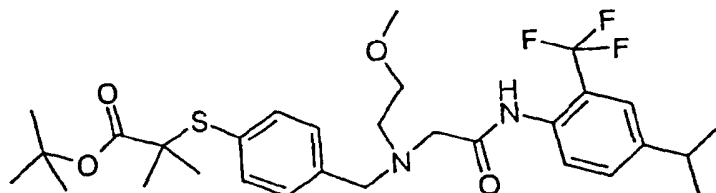
0,015 g (0,03 mmol) zlúčeniny z príkladu 3-4 sa rozpustí v 0,5 ml etylalkoholu, zmieša s 0,3 ml 1N hydroxidu sodného, mieša sa počas 5 minút a potom sa reakčná zmes odparí. Získaný zvyšok sa vyberie do malého množstva toluénu a rozpúšťadlo sa vo vákuu odparí, na čo sa produkt suší počas 20 hodín vo vákuu. Získa sa takto 0,15 g (95,5 % teórie) v názve uvedenej zlúčeniny.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,21 (s, 6H), 2,10 - 2,20 (m, 6H), 3,16 (s, 2H), 3,58 - 3,64 (m, 4H), 6,18 - 6,25 (m, 2H), 6,73 - 6,82 (m, 2H), 7,09 - 7,35 (m, 3H), 7,71 (d, 1H), 9,00 (br s, 1H).

Nasledujúce zlúčeniny sa získajú analogicky ako je opísané v príkladoch 3-7 a 3-10:

Príklad 3-54

1,1-dimetyletylester kyseliny 2-[[4-[[[2-[[4-(1-metyletyl)-2-(trifluórmetyl)fenyl]-amino]-2-oxoetyl](2-metoxyetyl)amino]metyl]fenyl]tio]-2-metylpropiónovej

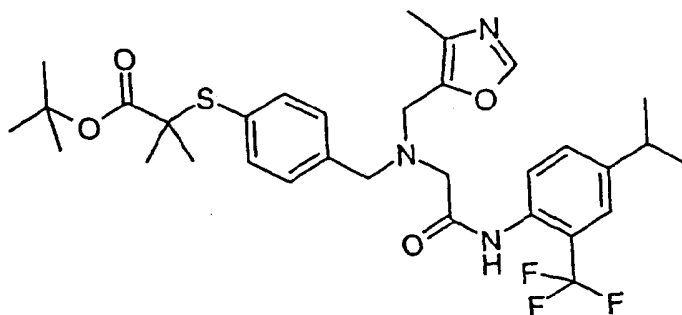


Výťažok: 61 %

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,24$ (d, 6H), 1,39 (s, 9H), 1,42 (s, 6H), 2,80 (t, 2H), 2,90 - 3,1 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,32 (s, 2H), 3,53 (t, 2H), 3,78 (s, 2H), 7,25 - 7,50 (m, 6H), 8,14 (d, 1H), 9,62 (br s, 1H).

Príklad 3-55

1,1-dimetyletylester kyseliny 2-metyl-2-[[4-[[[2-[[4-(1-metyletyl)-2-(trifluórmetyl)-fenyl]amino]-2-oxoetyl]](4-metyl-5-oxazolyl)metyl]amino]metyl]fenyl]tio]-propiónovej



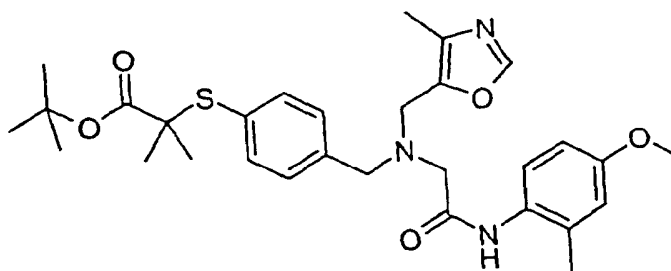
Výťažok: 66 %

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,25$ (d, 6H), 1,40 (s, 9H), 1,43 (s, 6H), 2,10 (s,

3H), 2,90 - 3,10 (m, 1H), 3,29 (s, 2H), 3,70 - 3,80 (m, 4H), 7,30 - 7,55 (m, 6H), 7,77 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 9,40 (br s, 1H).

Príklad 3-56

1,1-dimetyletylester kyseliny 2-[[4-[[[2-[(2-metyl-4-metoxifynyl)amino]-2-oxoetyl] [(4-metyl-5-oxazolyl)metyl]amino]metyl]fenyl]tio]-2-metylpropiónovej

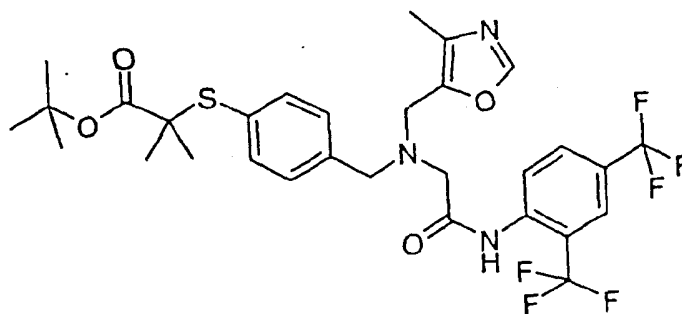


Výtazok: 86 %

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1,41 (s, 9H), 1,43 (s, 9H), 2,13 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 3,31 (s, 2H), 3,70 - 3,81 (m, 7H), 6,68 - 6,80 (m, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,67 - 7,75 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,80 (br s, 1H).

Príklad 3-57

1,1-dimetyletylester kyseliny 2-[[4-[[[2-[[2,4-bis(trifluórmetyl)fenyl]amino]-2-oxoetyl] [(4-metyl-5-oxazolyl)metyl]amino]metyl]fenyl]tio]-2-metylpropiónovej

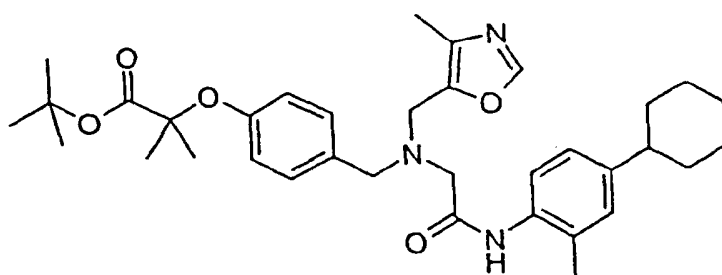


Výtazok: 84 %

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,40$ (s, 9H), 1,42 (s, 6H), 2,11 (s, 3H), 3,32 (s, 2H), 3,74 - 3,82 (m, 4H), 7,29 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,70 - 7,85 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 9,67 (br s, 1H).

Príklad 3-58

1,1-dimetyletylester kyseliny 2-[4-[[[2-[(4-cyklohexyl-2-metylfenyl)amino]-2-oxoetyl][(4-metyl-5-oxazolyl)metyl]amino]metyl]fenoxy]-2-metylpropiónovej

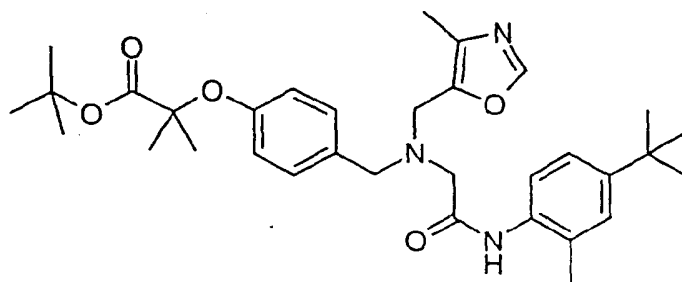


Výťažok: 54,8 %

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,30 - 1,46$ (m, 14H), 1,55 (s, 6H), 1,62 - 1,94 (m, 6H), 2,12 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 3,29 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 6,82 (d, 2H), 6,98 - 7,08 (m, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,96 (br s, 1H).

Príklad 3-59

1,1-dimetyletylester kyseliny 2-[4-[[[2-[[4-(1,1-dimetyletyl)-2-metylfenyl]amino]-2-oxoetyl][4-metyl-5-oxazolyl)metyl]amino]metyl]fenoxy]-2-metylpropiónovej

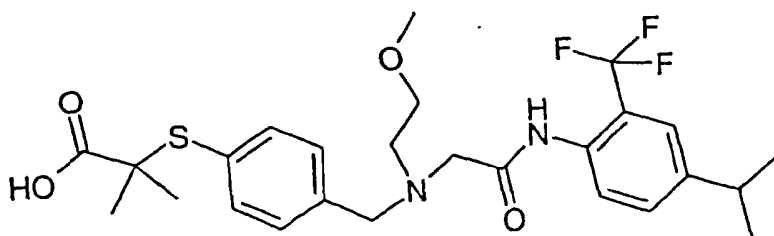


Výtazok: 64,7 %

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1,29 (s, 9H), 1,41 (s, 9H), 1,55 (s, 6H), 2,12 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 3,29 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 6,82 (d, 2H), 7,10 - 7,30 (m, 4H), 7,77 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,98 (br s, 1H).

Príklad 3-60

Kyselina 2-[[4-[[[2-[[4-(1-metyletyl)-2-(trifluórmetyl)fenyl]amino]-2-oxoetyl](2-metoxetyl)amino]metyl]fenyl]tio]-2-metylpropiónová



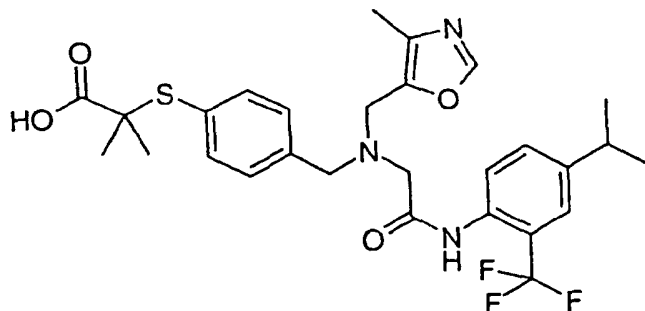
V 5 ml dichlórmétánu sa predloží 0,248 g (0,43 mmol) zlúčeniny z príkladu 3-54, pri teplote miestnosti sa pridá 5 ml kyseliny trifluóroctovej a reakčná zmes sa mieša počas 2 hodín pri teplote miestnosti, na čo sa vo vákuu odparí. Získaný zvyšok sa vyberie do etylesteru kyseliny octovej a extrahuje sa vodou, 20 % roztokom octanu sodného, vodou a nasýteným roztokom chloridu sodného. Organická fáza sa vysuší pomocou bezvodého síranu horečnatého a vo vákuu sa odstráni rozpúšťadlo. Produkt sa chromatograficky čistí na silikagéli (dichlórmétán/metylalkohol 30 : 1) a vo vákuu sa usuší. Získa sa takto 197 mg (88 % teórie) v názve uvedenej zlúčeniny.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1,25 (d, 6H), 1,49 (s, 6H), 2,80 (t, 2H), 2,85 - 3,00 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,32 (s, 2H), 3,49 - 3,59 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 7,24 - 7,53 (m, 6H), 8,12 (d, 1H), 9,58 (br s, 1H).

Nasledujúce zlúčeniny sa získajú analogicky ako je uvedené v príklade 3-60:

Príklad 3-61

Kyselina 2-metyl-2-[[4-[[[2-[[4-(1-metyletyl)-2-(trifluórmetyl)fenyl]amino]-2-oxoetyl](4-metyl-5-oxazolyl)metyl]amino]metyl]fenyl]tio]-propiónová

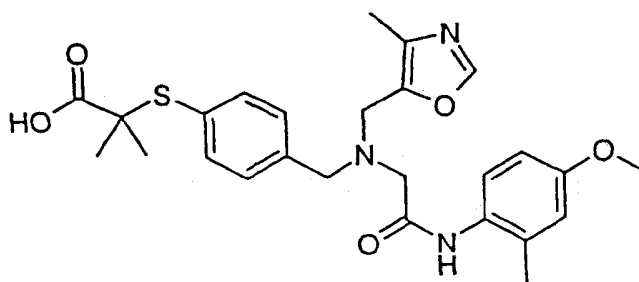


Výťažok: 81 %

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,25 (d, 6H), 1,50 (s, 6H), 2,07 (s, 3H), 2,85 - 3,00 (m, 1H), 3,39 (s, 2H), 3,74 - 3,78 (m, 4H), 7,30 (d, 2H), 7,36 - 7,53 (m, 4H), 7,79 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 9,39 (br s, 1H).

Príklad 3-62

Kyselina 2-[[4-[[[2-[[[2-mety-4-metoxyfenyl]amino]-2-oxoetyl]](4-metyl-5-oxazolyl)metyl]amino]metyl]fenyl]tio]-2-metylpropiónová

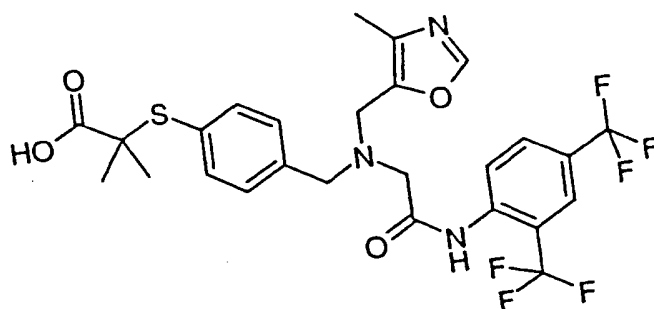


Výťažok: 84 %

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1,51 (s, 6H), 1,50 (s, 6H), 2,08 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 3,35 (s, 2H), 3,70 - 3,82 (m, 7H), 6,70 - 6,80 (m, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,63 - 7,73 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,81 (br s, 1H).

Príklad 3-63

Kyselina 2-[[4-[[[2-[[2,4-bis(trifluórmetyl)fenyl]amino]-2-oxoetyl]](4-metyl-5-oxazolyl)metyl]amino]metyl]fenyl]tio]-2-metylpropiónová

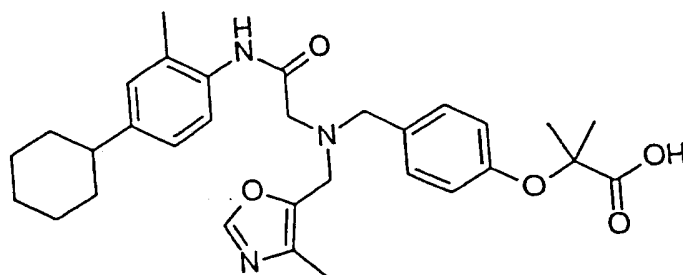


Výtťažok: 76 %

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,49 (s, 6H), 2,09 (s, 3H), 3,35 (s, 2H), 3,74 - 3,80 (m, 4H), 7,29 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,75 - 7,82 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 9,66 (br s, 1H).

Príklad 3-64

Kyselina 2-[4-[[[2-[[4-cyklohexyl-2-metyl]fenyl]amino]-2-oxoetyl]](4-metyl-5-oxazolyl)metyl]amino]metyl]fenoxy]-2-metylpropiónová

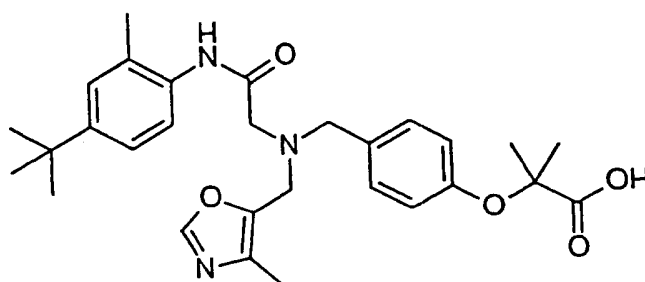


Výtťažok: 80 %

LC-MS: acetonitril/30 vodná kyselina chlorovodíková/voda (gradient): R_t = 2,64 min ($[\text{M}+\text{H}]^+$ = 534).

Príklad 3-65

Kyselina 2-[4-[[[2-[[4-(1,1-dimyletyl)-2-metylfenyl]amino]-2-oxoetyl][(4-metyl-5-oxazolyl)metyl]amino]metyl]fenoxy]-2-metylpropiónová



Výt'azok: 80 %

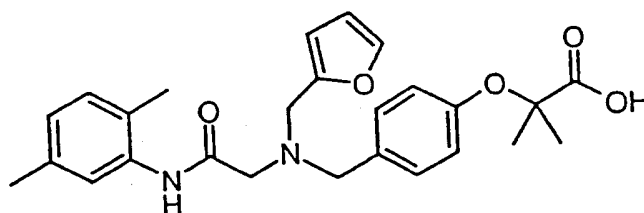
LC-MS: acetonitril/30 vodná kyselina chlorovodíková/voda

(gradient): $R_t = 2,43 \text{ min}$ ($[M+H]^+ = 508$).

Príklady uskutočnenia 4

Príklad 4-1

Kyselina 2-[4-[[[2-[(2,5-dimetylfenyl)amino]-2-oxoetyl](2-furanylmetyl)amino]metyl]fenoxy]-2-metylpropiónová



Stupeň a)

Živica Wang (firma Rapp Polymere, Best.-Nr. H 1011) (48,0 g, 14,06 mmol reaktívnych skupín) sa suspenduje v dichlórmetáne. Po prídavku kyseliny 2-(4-formylfenoxy)-2-metylpropiónovej [G. J. Ellymes, C. Glynis, J. Chem. Soc.

Perkin Trans. 2, 1993, 43-48] (8,78 g, 42,18 mmol), diizopropylkarbodimidu (10,65 g, 84,35 mmol) a DAMP (3,44 g, 28,12 mmol), sa reakčná zmes trepe počas 18 hodín pri teplote miestnosti, na čo sa prefiltruje, živica sa premyje dichlórmetánom, DMF a metylalkoholom a získa sa takto živica A.

Stupeň b)

Živica A (2,50 g, 0,72 mmol reaktívnych skupín) a 2-furylamín (352 mg, 3,62 mmol) sa suspenduje v 20 ml trimetylortomravčanu, zmes sa trepe počas 20 hodín pri teplote miestnosti, prefiltruje sa a živica sa premyje dimetylformamidom. Potom sa živica suspenduje v 20 ml dimetylformamidu, zmieša sa s tetrabutylamóniumhydridom (559 mg, 2,17 mmol) a kyselinou octovou (0,42 ml, 7,52 mmol) a trepe sa počas 7 hodín pri teplote miestnosti. Potom sa zmes prefiltruje, živica sa premyje dichlórmetánom, dimetylformamidom a metylalkoholom a získa sa takto živica B1.

Stupeň c)

Živica B1 (2,5 g, 0,72 mmol reaktívnych skupín) sa suspenduje v 40 ml dioxánu a zmieša sa s trietylamínom (3,03 ml, 21,75 mmol) a trimetylsilylesterom kyseliny brómoctovej (2,38 ml, 14,5 mmol). Reakčná zmes sa trepe cez noc pri teplote 60 °C, na čo sa prefiltruje a živica sa premyje dichlórmetánom, dimetylformamidom a metylalkoholom. Silylové ochranné skupiny sa odstránia tak, že sa živica suspenduje v 25 ml dioxánu a zmieša sa s roztokom tetrabutylamóniumfluoridu (1 M v THF, 1 ml). Reakčná zmes sa trepe počas jednej hodiny pri teplote miestnosti, prefiltruje sa a živica sa premyje dichlórmetánom, dimetylformamidom a metylalkoholom, pričom sa získa živica C1.

Stupeň d)

Živica C1 (2,5 g, 0,72 mmol reaktívnych skupín) sa suspenduje v 20 ml

dimetylformamidu a zmieša sa s diizopropyletylamínom (656 mg, 5,08 mmol), HATU (1,38 g, 3,63 mmol) a 2,5-dimetylanilínom (615 mg, 5,08 mmol). Reakčná zmes sa trepe počas 18 hodín pri teplote miestnosti, prefiltruje sa a živica sa premyje dichlórmetánom, dimetylformamidom a metylalkoholom. Potom sa živica suspenduje v zmesi dichlórmetánu a kyseliny trifluóroctovej, trepe sa počas 30 minút pri teplote miestnosti a potom sa prefiltruje a odparí. V názve uvedená zlúčenina sa získa vo forme bezfarebného filmu.

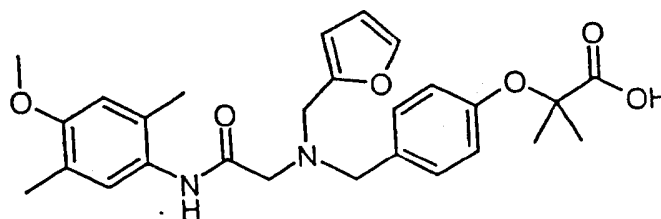
LC-MS: $R_t = 3,68$; $[M+H]^+ = 451,3$ (100 %), $[M-H]^+ = 449,3$ (100 %).

[metóda: Symmetry C18 Säule (Waters), tok: 0,5 ml/min, teplota topenia 40 °C, tlak 40 MPa, gradient: t=0 min: 10 % A, 90 % B; t=4,0 min: 90 % A, 10 % B; t=6,0 min: 90 % A, 20 % B; t=6,1 min: 10 % A, 90 % B; t=7,5 min: 10 % A, 90 % B. A: CH₃CN + 0,1 % HCOOH; B: H₂O + 0,1 % HCOOH].

¹H-NMR (d₆-DMSO): $\delta = 1,4$ (s, 6H), 2,3 (s, 3H), 2,4 (s, 3H), 3,33 (s, 2H), 3,7 (s, 2H), 3,8 (s, 2H), 6,3 (d, 1H), 6,4 (d, 1H), 6,8 (d, 1H), 6,9 (d, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,2 (m, 2H), 7,4 (s, 1H), 7,8 (s, 1H).

Príklad 4-2

Kyselina 2-[4-[[[2-[(4-metoxy-2,5-dimetylfenyl)amino]-2-oxoetyl](2-furanylmetyl)-amino]fenoxy]-2-metylpropánová



Živica C1 z príkladu 4-1, stupeň c) (2,5 g, 0,72 mmol reaktívnych skupín) sa suspenduje v 20 ml dimetylformamidu a zmieša sa s diizopropyletylamínom (656 mg, 5,08 mmol), HATU (1,38 g, 3,63 mmol) a 2,5-dimetyl-4-

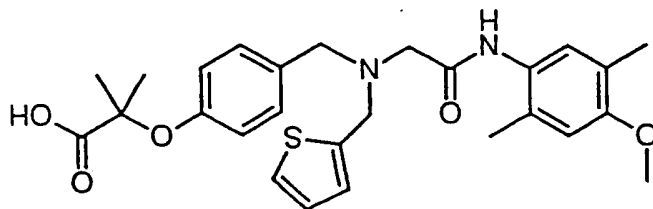
metoxyanilínom (756 mg, 5,08 mmol), reakčná zmes sa trepe počas 18 hodín pri teplote miestnosti, prefiltruje sa a živica sa premyje dichlórmetánom, dimetylformamidom a metylalkoholom. Potom sa živica suspenduje v zmesi dichlórmetánu a kyseliny trifluóroctovej, zmes sa trepe počas 30 minút pri teplote miestnosti, prefiltruje sa a odparí. V názve uvedená zlúčenina sa získa vo forme bezfarebného filmu.

LC-MS: $R_t = 3,48$ min; $[M+H]^+ = 481,226$ (100 %), $[M-H]^+ = 479,226$ (100 %).

[metóda: Symmetry C18 Säule (Waters), tok: 0,5 ml/min, teplota topenia 40 °C, tlak 40 MPa, gradient: t=0 min: 10 % A, 90 % B; t=4,0 min: 90 % A, 10 % B; t=6,0 min: 90 A, 20 % B; t=6,1 min: 10 % A, 90 % B; t=7,5 min: 10 % A, 90 % B. A: CH₃CN + 0,1 % HCOOH; B: H₂O + 0,1 % HCOOH].

Príklad 4-3

Kyselina 2-[4-[[[2-[(4-metoxy-2,5-dimetylfenyl)amino]-2-oxoetyl](2-tienylmetyl)-amino]metyl]fenoxy]-2-metylpropánová



Stupeň a)

Živica A z príkladu 4-1 stupeň a) (2,50 g, 0,72 mmol reaktívnych skupín) a 2-aminometyltiofén (409 mg, 3,62 mmol) sa suspenduje v 20 ml trimetylmravčanu, zmes sa trepe cez noc pri teplote miestnosti, prefiltruje sa a živica sa premyje dimetylformamidom. Potom sa živica suspenduje v 20 ml dimetylformamidu, zmieša sa s tetrabutylamóniumbórhydridom (559 mg, 2,17 mmol) a kyselinou octovou (0,42 ml, 7,25 mmol) a trepe sa počas 7 hodín pri teplote miestnosti. Potom sa zmes prefiltruje, živica sa premyje

dichlórmetánom, dimetylformamidom a metylalkoholom a získa sa živica B2.

Stupeň b)

Živica B2 (2,5 g, 0,72 mmol reaktívnych skupín) sa suspenduje v 40 ml dioxánu, zmieša sa s trietylamiénom (3,03 ml, 21,75 mmol) a trimetylsilylesterom kyseliny brómoctovej (2,38 ml, 14,5 mmol) a reakčná zmes sa trepe cez noc pri teplote 60 °C. Potom sa zmes prefiltruje a živica sa premyje dichlórmetánom, dimetylformamidom a metylalkoholom. Silylové ochranné skupiny sa odstránia tak, že sa živica suspenduje v 25 ml dioxánu, zmieša sa s roztokom tetrabutylamóniumfluoridu (1 M v tetrahydrofuráne, 1 ml), zmes sa trepe počas jednej hodiny pri teplote miestnosti a potom sa prefiltruje. Živica sa premyje dichlórmetánom, dimetylformamidom a metylalkoholom a získa sa živica C2.

Stupeň c)

Živica C2 (2,5 g, 0,72 mmol reaktívnych skupín) sa suspenduje v 20 ml dimetylformamidu, zmieša sa s diizopropyletylamínom (656 mg, 5,08 mmol), HATU (1,38 g, 3,63 mmol) a 2,5-dimetyl-4-metoxyanilínom (657 mg, 5,08 mmol), zmes sa trepe počas 18 hodín pri teplote miestnosti, prefiltruje sa a živica sa premyje dichlórmetánom, dimetylformamidom a metylalkoholom. Potom sa živica suspenduje v zmesi dichlórmetánu a kyseliny trifluóroctovej, trepe sa počas 30 minút pri teplote miestnosti, prefiltruje sa a odparí. V názve uvedená zlúčenina sa získa vo forme bezfarebného filmu.

LC-MS: $R_t = 3,90$ min; $[M+H]^+ = 497,4$ (100 %), $[M-H]^+ = 495,4$ (100 %).

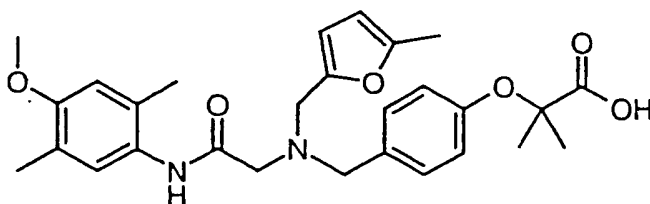
[metóda: Symmetry C18 Säule (Waters), tok: 0,5 ml/min, teplota topenia 40 °C, tlak 40 MPa, gradient: t=0 min: 10 % A, 90 % B; t=4,0 min: 90 % A, 10 % B; t=6,0 min: 90 % A, 20 % B; t=6,1 min: 10 % A, 90 % B; t=7,5 min: 10 % A, 90 % B. A: CH₃CN + 0,1 % HCOOH; B: H₂O + 0,1 % HCOOH].

¹H-NMR (d₆-DMSO): $\delta = 1,5$ (s, 6H), 2,1 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 3,3 (s, 2H), 3,7 (s, 2H), 3,8 (s, 3H), 4,0 (s, 2H), 6,8 - 7,5 (m, 9H).

Analogicky sa získa:

Príklad 4-4

Kyselina 2-[4-[[[2-[(4-metoxy-2,5-dimetylfenyl)amino]-2-oxoetyl]](5-metyl-2-furanyl)metyl]amino]metyl]fenoxy]-2-metyl-propánová



LC-MS: $R_t = 2,76$ min; $[M+H]^+ = 495$ (100 %), $[M-H]^+ = 493$ (100 %).

[metóda: Symmetry C18 Säule (Waters), tok: 0,5 ml/min, teplota topenia 40 °C, tlak 40 MPa, gradient: t=0 min: 10 % A, 90 % B; t=4,0 min: 90 % A, 10 % B; t=6,0 min: 90 % A, 20 % B; t=6,1 min: 10 % A, 90 % B; t=7,5 min: 10 % A, 90 % B. A: CH₃CN + 0,1 % HCOOH; B: H₂O + 0,1 % HCOOH].

Príklad A

Celulárny transaktivačný pokus

Princíp testu:

Celulárny pokus sa používa na identifikáciu aktivátorov peroxizóm-proliferátor-aktivačného receptora alfa (PPAR- α).

Vzhľadom na to, že bunky cicavcov obsahujú rôzne endogénne nukleárne receptory, ktoré by mohli komplikovať jednoznačne interpretáciu výsledkov, použije sa etablovaný chimér-systém, v ktorom sú ligandové väzbové domény humánneho PPAR- α -receptora fúzované na DNA-väzbové domény kvasničného transkripčného faktora GAL4. Takto vzniknuté GAL4-PPAR- α -chiméry sú v CHO-bunkách s reportérkonštruktom ko-transfikované a

stabilne exprimované.

Klonovanie:

GAL4-PPAR α -expresný konštrukt obsahuje ligandové väzbové domény PPAR α (aminokyseliny 167-468), ktoré sú PCR-amplifikované a klonované do vektora pcDNA3.1. Tento vektor obsahuje už GAL4-DNA-väzbové domény (aminokyseliny 1-147) vektora pFC2dbd (stratagény). Reportérkonštrukt, ktorý obsahuje päť kópií GAL4-väzbového miesta, predradených pred tymidínkinázapromótorom, vedie k expresii firefly-luciferázy (*Photinus pyralis*) po aktivácii a väzbe GAL4-PPAR α .

Transaktivačný pokus (luciferáza-reportér):

CHO (chinese hamster ovary)-bunky sa v DNEM/F12-médiu (Bio-Whittaker), suplementované s 10 % fetálnym sérom, 1 % penicilín/streptomycín (GIBCO) vysejú pri hustote buniek 2×10^3 na miskú v doske s 384 miskami (Greiner). Po kultivácii počas 48 hodín pri teplote 37 °C sa bunky stimulujú. K tomu sa skúšané látky dajú do CHO-A-SFM-média (GIBCO), suplementovaného s 10 % fetálnym telacím sérom a 1 % penicilín/streptomycínom (GIBCO) a pridajú sa k bunkám. Po stimulácii 24 hodín sa meria aktivita luciferázy pomocou videokamery. Namerané relatívne svetelné jednotky dávajú v závislosti od koncentrácie substancie sigmoidnú stimulačnú krivku. Výpočet hodnoty EC₅₀ sa uskutočňuje pomocou počítačového programu GraphPad PRISM (verzia 3.02).

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu z príkladov 3-4, 3-6, 3-60, 1-9, 2-7 a 2-12 vykazujú v tomto teste hodnoty EC₅₀ 0,04 až 200 nM.

Príklad B

Stanovenie fibrinogénu

Na stanovenie účinku na koncentráciu plazmového fibrinogénu sa samčie potkany Wistar ošetrí počas 4 až 9 dní skúšanou látkou pomocou pažerákovej sondy alebo primiešaním ku strave. Potom sa v terminálnej narkóze získa citrátová krv srdcovou punkciou. Hladina fibrinogénu v plazme sa zisťuje pomocou Claussovej metódy [Claus A., Acta Haematol. 17, 237-46 (1957)] meraním trombínovej doby s humánnym fibrinogénom ako štandardom. V niektorých prípadoch sa uskutočňuje paralelne stanovenie pomocou turbidometrickej metódy [Becker U., Bartl K., Wahlefeld A. W., Thrombosis Res. 35, 475-84 (1984)], pri ktorej sa používa batroxobín namiesto trombínu.

Príklad C

Opis testu pre nájdenie farmakologicky účinných látok, ktoré zvyšujú apoproteín A1 (ApoA1) a HDL-cholesterín (HDL-C) v séru transgénnych myši, ktoré sú transfikované humánnym ApoA1-génom (hApoA1)

Substancie, ktoré majú byť skúšané na svoj HDL-C zvyšujúci účinok *in vivo*, sa orálne aplikujú samčím transgénnym HApoA1-myšiam. Počas celého pokusu majú zvieratá k dispozícii vodu a krmivo podľa ľubovôle. Substancie sa aplikujú raz denne počas 7 dní. Na tento účel sa testované substancie rozpustia v roztoku solutolu HS 15 + etylalkohole + roztoku chloridu sodného (0,9 %) v pomere 1 + 1 + 8 alebo v roztoku solutolu HS 15 + roztoku chloridu sodného (0,9 %) v pomere 2 + 8. Aplikácia rozpustených substancií sa uskutočňuje v objeme 10 ml/kg telesnej hmotnosti pomocou pažerákovej sondy. Ako kontrolná skupina slúžia zvieratá, ktoré boli rovnako ošetrované, avšak len rozpúšťadlom (10 ml/kg telesnej hmotnosti) bez testovanej substancie.

Pred prvou aplikáciou substancie sa každej myši na stanovenie ApoA1, sérového cholesterolu, HDL-C a sérových triglyceridov (TG) odoberie krv punkciou retroorbitálna venenplexus (predhodnota). Potom sa zvieratám prvý krát aplikuje testovaná substancia pažerákovou sondou. 24 hodín po poslednej aplikácii (8. deň po začiatku spracovania) sa každému zvieraťu znova odoberie

krv punkciou retroorbitálny venenplexus na stanovenie rovnakých parametrov. Vzorky krvi sa odstredia a po získaní séra sa stanoví cholesterol a TG fotometricky pomocou prístroja EPOS Analyzer 5060 (Eppendorf-Gerätebau, Nethelr & Hinz GmbH, Hamburg). Stanovenie sa uskutočňuje s komerčne dostupným enzýmovým testom (Boehringer Mannheim, Mannheim).

Na stanovenie HDL-C sa ne-HDL-C frakcia vyzráža 20 % PEG 8000 v 0,2 M glycínovom pufré pH 10. Zo supernatantu sa cholesterol UV-fotometricky stanoví na doštičke s 96 miskami pomocou komerčne obvyklých reagensí (Ecoline 25, Merck, Darmstadt) (BIO-TEK Instruments Inc. USA).

Humánne myšie ApoA1 sa stanoví metódou Sandwich ELISA za použitia polyklonálneho antihumánneho ApoA1 a monoklonálne antihumánne ApoA1 protilátky (Biosensing International, USA). Kvantifikácia sa uskutočňuje UV-fotometricky (BIO-TEK Instruments, USA) s peroxidázou spojenej anti-myšacej-IGG protilátky (KPL, USA) a s peroxidázovým substrátom (KPL, USA).

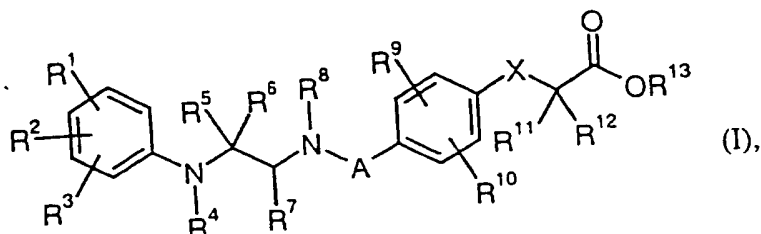
Pôsobenie testovaných substancií na koncentráciu HDL-C sa zistí odčítaním nameranej hodnoty 1. odberu krvi (predhodnota) od nameranej hodnoty 2. odberu krvi (po spracovanie). Zistí sa diferenciacia všetkých hodnôt HDL-C jednej skupiny a porovná sa so strednou hodnotou diferencií kontrolnej skupiny.

Štatistické vyhodnotenie sa uskutočňuje pomocou Studentovho testu po predchádzajúcom preskúmaní variancií na homogenitu.

Substancie, ktoré HDL-C spracovaných zvierat, v porovnaní so zvieratami kontrolnej skupiny, štatisticky signifikantne ($p < 0,05$) zvyšujú o aspoň 20 %, sa považujú za farmakologicky účinné.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Deriváty kyseliny propiónovej všeobecného vzorca I



v ktorom

A znamená väzbu alebo skupinu $-\text{CH}_2-$ alebo $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$,

X znamená kyslík, síru alebo skupinu CH_2 ,

R^1 , R^2 a R^3 sú rovnaké alebo rôzne a nezávisle od seba znamenajú vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, hydroxyskupinu, alkoxykupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, aryloxykupinu so 6 až 10 uhlíkovými atómami, atóm halogénu, trifluórmetylovú skupinu, trifluórmetyloxykupinu, alkylaminosulfonylovú skupinu, nitroskupinu alebo kyanoskupinu,

alebo

R^1 a R^2 sú viazané na dva susedné uhlíkové atómy a spoločne s nimi tvoria anelovaný cyklohexánový alebo benzénový kruh, pričom posledný je prípadne substituovaný alkylsulfonylmetylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami a

R^3 má vyššie uvedený význam,

R^4 znamená vodíkový atóm alebo alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami,

R^5 a R^6 znamenajú vodíkový atóm alebo spoločne s uhlíkovým atómom, na ktorý sú viazané, karbonylovú skupinu,

- R⁷ znamená vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, fenylovú alebo benzylovú skupinu, pričom uvedené aromáty samotné môžu byť raz až trikrát rovnako alebo rôzne substituované alkylovou skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami, alkoxykupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami, hydroxyskupinou alebo atómom halogénu,
- R⁸ znamená vodíkový atóm, arylovú skupinu so 6 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, ktorá sama môže byť substituovaná hydroxyskupinou, trifluórmetyloxykupinou, alkoxykupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami alebo fenoxyskupinou, ktoré samy sú prípadne raz až dvakrát substituované trifluórmetylovou skupinou, alebo môže byť substituovaná arylovou skupinou so 6 až 10 uhlíkovými atómami alebo päťčlennou až šesťčlennou heteroarylovou skupinou s až tromi heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a/alebo síru, pričom všetky uvedené arylové a heteroarylové kruhy samotné môžu byť raz až trikrát rovnako alebo rôzne substituované atómom halogénu, hydroxyskupinou, alkylovou skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami, alkoxykupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami, trifluórmetylovou skupinou, trifluórmetyloxykupinou, kyanoskupinou, nitroskupinou alebo aminoskupinou,
- R⁹ a R¹⁰ sú rovnaké alebo rôzne a nezávisle od seba znamenajú vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, alkoxykupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, trifluórmetylovú skupinu, trifluórmetyloxykupinu alebo atóm halogénu,
- R¹¹ a R¹² sú rovnaké alebo rôzne a nezávisle od seba znamenajú vodíkový atóm alebo alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami alebo spoločne s uhlíkovým atómom, na ktorý sú viazané, tvoria cykloalkylový kruh so 4 až 7 uhlíkovými atómami a
- R¹³ znamená vodíkový atóm alebo hydrolyzovateľnú skupinu, ktorá sa môže odbúrať na zodpovedajúcu karboxylovú kyselinu,
- ako aj ich farmaceuticky prijateľné soli, hydráty a solváty.

2. Deriváty kyseliny propiónovej všeobecného vzorca I, v ktorom

- A znamená väzbu alebo skupinu $-\text{CH}_2-$ alebo $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$,
- X znamená kyslík, síru alebo skupinu CH_2 ,
- R^1 , R^2 a R^3 sú rovnaké alebo rôzne a nezávisle od seba znamenajú vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, hydroxyskupinu, alkoxykupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, atóm halogénu, trifluórmetylovú skupinu, trifluórmetoxykupinu, nitroskupinu alebo kyanoskupinu,
- R^4 znamená vodíkový atóm alebo alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami,
- R^5 a R^6 znamenajú vodíkový atóm alebo spoločne s uhlíkovým atómom, na ktorý sú viazané, karbonylovú skupinu,
- R^7 znamená vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, fenylovú alebo benzylovú skupinu, pričom uvedené aromáty samotné môžu byť raz až trikrát rovnako alebo rôzne substituované alkylovou skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami, alkoxykupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami, hydroxyskupinou alebo atómom halogénu,
- R^8 znamená vodíkový atóm, arylovú skupinu so 6 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, ktorá sama môže byť substituovaná arylovou skupinou so 6 až 10 uhlíkovými atómami alebo päťčlennou až šesťčlennou heteroarylovou skupinou s až tromi heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a/alebo síru, pričom všetky uvedené kruhové systémy samotné môžu byť raz až trikrát rovnako alebo rôzne substituované atómom halogénu, hydroxyskupinou, alkylovou skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami, alkoxykupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami, trifluórmetylovou skupinou, trifluórmetoxykupinou, kyanoskupinou, nitroskupinou alebo aminoskupinou,
- R^9 a R^{10} sú rovnaké alebo rôzne a nezávisle od seba znamenajú vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, alkoxykupinu s 1

až 6 uhlíkovými atómami, trifluórmetylovú skupinu, trifluórmetoxyskupinu alebo atóm halogénu,

R¹¹ a R¹² sú rovnaké alebo rôzne a nezávisle od seba znamenajú vodíkový atóm alebo alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami alebo spoločne s uhlíkovým atómom, na ktorý sú viazané, tvoria cykloalkylový kruh so 4 až 7 uhlíkovými atómami a

R¹³ znamená vodíkový atóm alebo hydrolyzovateľnú skupinu, ktorá sa môže odbúrať na zodpovedajúcu karboxylovú kyselinu,

ako aj ich farmaceuticky prijateľné soli, hydráty a solváty.

3. Deriváty kyseliny propiónovej podľa nároku 1 alebo 2 všeobecného vzorca I, v ktorom

A znamená väzbu alebo skupinu -CH₂- alebo -CH₂CH₂-,

X znamená kyslík, síru alebo skupinu CH₂,

R¹, R² a R³ sú rovnaké alebo rôzne a nezávisle od seba znamenajú vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, alkoxykupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, atóm chlóru alebo fluóru, trifluórmetylovú skupinu, trifluórmetoxyskupinu, nitroskupinu alebo kyanoskupinu,

R⁴ znamená vodíkový atóm alebo metylovú skupinu,

R⁵ a R⁶ znamenajú vodíkový atóm alebo spoločne s uhlíkovým atómom, na ktorý sú viazané, karbonylovú skupinu,

R⁷ znamená vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami alebo benzylovú skupinu,

R⁸ znamená vodíkový atóm, fenylovú skupinu, benzylovú skupinu alebo päťčlennú heteroarylmetylovú skupinu s až dvoma heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a/alebo síru, pričom uvedené kruhové systémy samotné môžu byť raz až trikrát rovnako alebo rôzne substituované atómom chlóru, fluóru alebo brómu, hydroxyskupinou,

alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami, alkoxykupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami, trifluórmetylovou skupinou alebo aminoskupinou,

R⁹ a R¹⁰ sú rovnaké alebo rôzne a nezávisle od seba znamenajú vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami, alkoxykupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami, trifluórmetylovú skupinu, alebo atóm fluóru alebo chlóru,

R¹¹ a R¹² sú rovnaké alebo rôzne a nezávisle od seba znamenajú vodíkový atóm alebo metylovú alebo etylovú skupinu alebo spoločne s uhlíkovým atómom, na ktorý sú viazané, tvoria cyklopentylový alebo cyklohexylový kruh a

R¹³ znamená vodíkový atóm alebo hydrolyzovateľnú skupinu, ktorá sa môže odbúrať na zodpovedajúcu karboxylovú kyselinu,

ako aj ich farmaceuticky prijateľné soli, hydráty a solváty.

4. Deriváty kyseliny propiónovej podľa nároku 1, 2 alebo 3 všeobecného vzorca I, v ktorom

A znamená väzbu alebo skupinu -CH₂- alebo -CH₂CH₂-,

X znamená kyslík, síru alebo skupinu CH₂,

R¹ znamená vodíkový atóm, metylovú skupinu alebo metoxyskupinu,

R² a R³ sú rovnaké alebo rôzne a nezávisle od seba znamenajú metylovú skupinu, trifluórmetylovú skupinu, metoxyskupinu, trifluórmetyloxyskupinu alebo atóm chlóru alebo fluóru,

R⁴ znamená vodíkový atóm,

R⁵ a R⁶ znamenajú spoločne s uhlíkovým atómom, na ktorý sú viazané, karbonylovú skupinu,

R⁷ znamená metylovú skupinu, etylovú skupinu, n-propylovú skupinu alebo obzvlášť vodíkový atóm,

R⁸ znamená fenylovú skupinu, furanylmetylovú skupinu alebo

tiensylmetylovú skupinu, pričom uvedené kruhové systémy samotné môžu byť raz až dvakrát rovnako alebo rôzne substituované metylovou alebo etylovou skupinou,

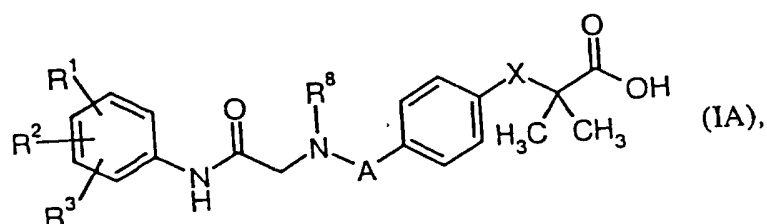
R^9 a R^{10} sú rovnaké alebo rôzne a nezávisle od seba znamenajú vodíkový atóm alebo metylovú skupinu a obzvlášť vodíkový atóm,

R^{11} a R^{12} sú rovnaké alebo rôzne a nezávisle od seba znamenajú vodíkový atóm alebo metylovú skupinu alebo obzvlášť metylovú skupinu a

R^{13} znamená hydrolyzovateľnú skupinu, ktorá sa môže odbúrať na zodpovedajúcu karboxylovú kyselinu, alebo obzvlášť vodíkový atóm,

ako aj ich farmaceuticky prijateľné soli, hydráty a solváty.

5. Deriváty kyseliny propiónovej všeobecného vzorca IA,



v ktorom

A znamená väzbu alebo skupinu $-\text{CH}_2-$ alebo $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$,

X znamená kyslík alebo síru

R^1 znamená vodíkový atóm, metylovú skupinu alebo metoxyskupinu,

R^2 a R^3 sú rovnaké alebo rôzne a nezávisle od seba znamenajú metylovú skupinu, izopropylovú skupinu, terc-butylovú skupinu, cyklohexylovú skupinu, trifluórmetylovú skupinu, metoxyskupinu, trifluórmetyloxyskupinu alebo atóm chlóru alebo fluóru a

R^8 znamená fenylovú skupinu, furanylmetylovú skupinu, tiensylmetylovú skupinu alebo oxazolylmetylovú skupinu, pričom uvedené kruhové

systemy samotné môžu byť raz až dvakrát substituované metylovou skupinou, alebo znamena 2-metoxyetylovú skupinu.

6. Deriváty kyseliny propiónovej všeobecného vzorca I, definované v nárokoch 1 až 5, na predchádzanie ochoreniam a ošetrovanie ochorení.

7. Liečivo, **vyznačujúce sa tým**, že obsahuje aspoň jeden derivát kyseliny propiónovej všeobecného vzorca I, definovaný v nároku 1, a inertné, netoxické, farmaceuticky vhodné nosiče, pomocné látky, rozpúšťadlá, vehikulá, emulgátory a/alebo dispergačné činidlá.

8. Použitie derivátov kyseliny propiónovej všeobecného vzorca I a liečiv, definovaných v nárokoch 1 až 7, na predchádzanie ochoreniam a ošetrovanie ochorení.

9. Použitie derivátov kyseliny propiónovej všeobecného vzorca I, definovaných v nárokoch 1 až 6, na výrobu liečiv.

10. Použitie derivátov kyseliny propiónovej všeobecného vzorca I, definovaných v nárokoch 1 až 6, na výrobu liečiv na ošetrovanie artériosklerózy.

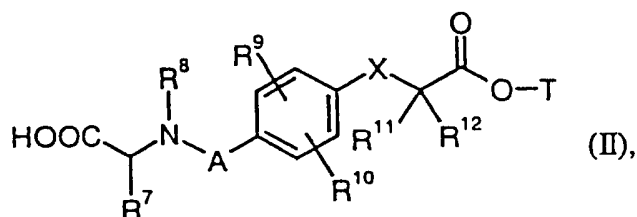
11. Spôsob predchádzania ochoreniam a ošetrovanie ochorení, **vyznačujúci sa tým**, že sa zlúčeniny všeobecného vzorca I, definované v nároku 1, nechajú pôsobiť na živočíchy.

12. Spôsob výroby liečiv, **vyznačujúci sa tým**, že sa aspoň jedna zlúčenina všeobecného vzorca I, definovaná v nároku 1, prevedie s pomocnými

látkami a/alebo nosičmi na aplikačnú formu.

13. Spôsob výroby derivátov kyseliny propiónovej všeobecného vzorca I, definovaných v nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že sa

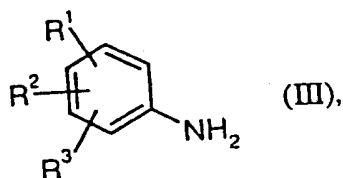
[A] nechajú reagovať zlúčeniny všeobecného vzorca II



v ktorom majú A, X, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ a R¹² vyššie uvedený význam a

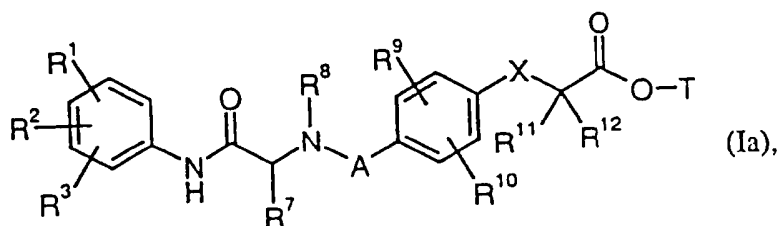
T znamená benzylovú skupinu, alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami alebo polymérny nosič, vhodný na syntézu v pevnej fáze,

najskôr za aktivácie karboxylovej skupiny vo všeobecnom vzorci II so zlúčeninami všeobecného vzorca III



v ktorom majú R¹, R² a R³ vyššie uvedený význam,

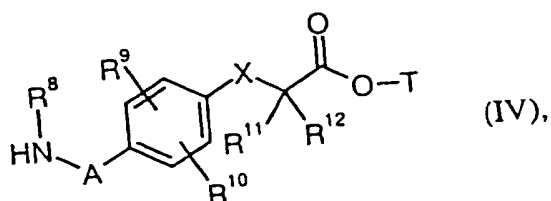
na zlúčeniny všeobecného vzorca Ia



v ktorom majú A, X, T, R¹, R², R³, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ a R¹² vyššie uvedený význam,

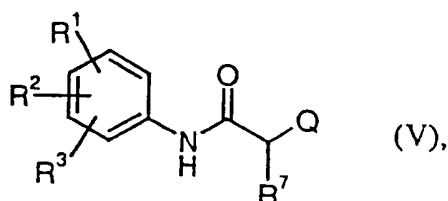
alebo sa

[B] nechajú reagovať zlúčeniny všeobecného vzorca IV



v ktorom majú A, X, T, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ a R¹² vyššie uvedený význam,

za prítomnosti bázy zo zlúčeninami všeobecného vzorca V

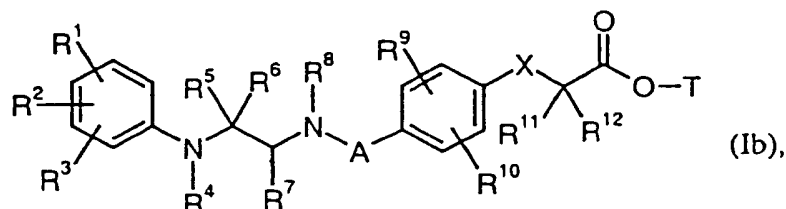


v ktorom majú R^1 , R^2 , R^3 a R^7 vyššie uvedený význam a

Q znamená vhodnú odštiepiteľnú skupinu,

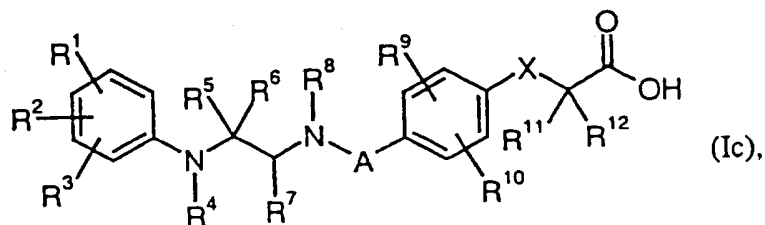
rovnako na zlúčeniny všeobecného vzorca Ia,

potom sa zlúčeniny všeobecného vzorca Ia prípadne pomocou známych metód amid-alkyláciou, prípadne amid-redukciou, prevedú na zlúčeniny všeobecného vzorca Ib



v ktorom majú A, X, T, R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} a R^{12} vyššie uvedený význam,

potom sa prevedú kyselinami alebo bázami na zodpovedajúce karboxylové kyseliny všeobecného vzorca Ic



v ktorom majú A, X, R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} a R^{12} vyššie uvedený význam,

a tieto sa prípadne pomocou známych metód esterifikácie ďalej modifikujú reakciou so zlúčeninami všeobecného vzorca VI



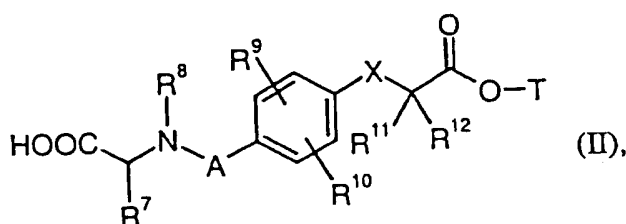
pričom R^{13} má vyššie uvedený význam a

Z znamená vhodnú odštiepiteľnú skupinu alebo znamená hydroxylovú skupinu.

14. Použitie podľa nároku 9 na výrobu liečiv na ošetrovanie artériosklerózy, na zvýšenie chorobne zníženej hladiny HDL a na zníženie zvýšenej hladiny triglyceridov a IDL pri arterioskleróze a/alebo hypercholesterolémii.

15. Použitie zlúčenín všeobecného vzorca I, definovaných v nároku 1, ako agonistov peroxizóm-proliferátor-aktivovaných receptorov.

16. Zlúčeniny všeobecného vzorca II



v ktorom majú A, X, R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} a R^{12} vyššie uvedený význam a

T znamená benzylovú skupinu, alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami alebo polymérny nosič, vhodný na syntézu v pevnej fáze.