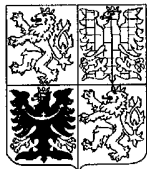


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **08.04.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **08.04.1997 08.10.1997**
08.10.1997 08.10.1997
08.10.1997 08.10.1997

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/042724 1997/061327**
1997/061329 1997/061330
1997/061333 1997/061331

(33) Země priority: **US US US US US US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.08.2000**
(Věstník č. 8/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/US98/06928**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO98/45255**

(21) Číslo dokumentu:

1999 - 3525

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 C 255/07	C 07 D 265/30
C 07 C 311/03	C 07 D 295/092
C 07 C 229/04	C 07 D 413/08
C 07 C 69/76	A 61 K 31/275
C 07 C 69/74	A 61 K 31/18
C 07 D 223/08	A 61 K 31/55
C 07 D 243/12	A 61 K 31/5513
C 07 D 273/04	A 61 P 3/14
	A 61 P 19/10
	A 61 P 19/02
	A 61 P 19/08

(71) Přihlašovatel:

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

(72) Původce:

Barmore Robert M., Salt Lake City, UT, US;
Bhatnagar Pradip Kumar, Exton, PA, US;
Bryan William M., Phoenixville, PA, US;
Burgess Joelle Lorraine, Phoenixville, PA, US;
Callahan James Francis, Philadelphia, PA, US;
Calvo Raul Rolando, Royersford, PA, US;
Del Mar Eric G., Salt Lake City, UT, US;
Lago Maria Amparo, Audubon, PA, US;
Nguyen Thomas The, King of Prussia, PA, US;
Sheehan Derek, Salt Lake City, UT, US;
Smith Robert Lawrence, Lansdale, PA, US;
Southall Linda Sue, West Chester, PA, US;
Van Wagenen Bradford C., Salt Lake City, UT, US;

(74) Zástupce:

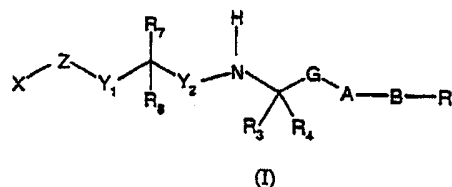
Zelený Pavel JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Kalcilytické sloučeniny

(57) Anotace:

Jsou popsány kalcilytické sloučeniny, kterými jsou aralkylaminové sloučeniny obecného vzorce I, farmaceutické prostředky s jejich obsahem a použitím těchto sloučenin pro antagonizování receptoru kalcia.



Kalcilytické sloučeniny

Oblast techniky

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

Dosavadní stav techniky

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

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

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

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

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

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

Abnormální homeostáza vápníku je charakterizována jednou nebo více z následujících aktivit: abnormální vze-

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

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

Podstata vynálezu

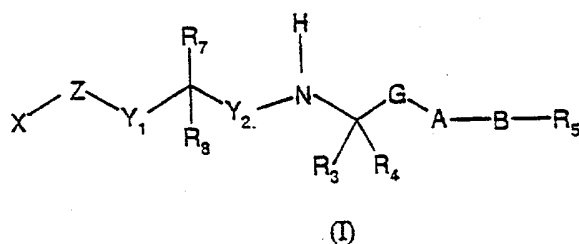
Předložený vynález zahrnuje nové deriváty aralkylaminu představované obecným vzorcem (I) a jejich použití jako antagonistů receptoru vápníku, které jsou užitečné při léčbě různých nemocí spojených s abnormální homeostázou kosti nebo minerálů, zahrnujících hypoparathyroidismus, osteosarkom, periodontální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

Předložené sloučeniny udržují aktivitu a selektivitu receptoru vápníku, zatímco mají minimální afinitu k beta-adrenergickému receptoru.

Předložený vynález dále poskytuje způsob antagonizování receptoru vápníku u živočichů, včetně člověka, který zahrnuje podávání živočichovi, které jej potřebuje, účinného množství sloučeniny obecného vzorce (I).

Detailní popis vynálezu

Sloučeniny podle předloženého vynálezu jsou představovány strukturním obecným vzorcem (I):



ve kterém

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

Y_2 je methylen, nesubstituovaný nebo substituovaný C_{1-4} alkylem nebo CF_3 ,

Z je zvolen ze skupiny sestávající z kovalentní vazby, O, S, NH, N- C_{1-4} alkylu, $O(CH_2)_n$, $(CH_2)_nO$, NR''' C=O a C=ONR''', kde R''' je C_{1-4} alkyl a n je celé číslo od 1 do 3,

R_3 a R_4 jsou nezávisle methyl nebo ethyl nebo dohromady

tvoří cyklopropyl,

R_5 je fenyl nebo naftyl, nesubstituovaný nebo substituovaný jedním nebo více substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z OH, C_{1-4} alkylu, halogenu, $CH(CH_3)_2$, halogen C_{1-4} alkylu, C_{1-4} alkoxyskupiny, C_{3-6} cykloalkylu, OSO_2R^{IV} , CN, NO_2 , OCF_3 , CF_3 , a CH_2CF_3 , kde R^{IV} představuje C_{1-4} alkyl nebo C_{3-6} cykloalkyl,

G je kovalentní vazba nebo C- R_6 , kde R_6 je H, OH nebo O (vytváří karbonylovou skupinu),

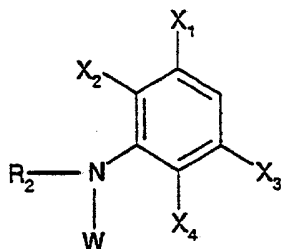
R_7 je H, OH nebo O- C_{1-4} alkyl,

R_8 je H nebo C_{1-4} alkyl, nebo

R_7 a R_8 dohromady tvoří karbonylovou skupinu,

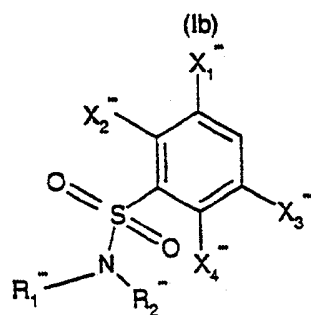
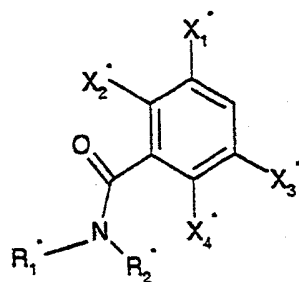
skupina -A-B- je representována CH_2CH_2 , kovalentní vazbou, $-CH=CH-$ nebo $-C \equiv C-$, a

X je zvolen ze skupiny sestávající z podvzorců (Ia), (Ib), (Ic) (Id) a (Ie) uvedených dále:

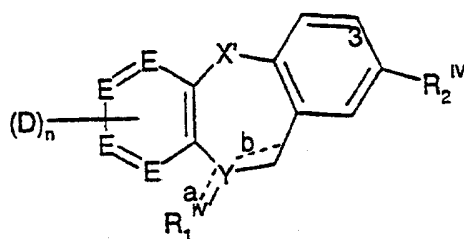


(Ia)

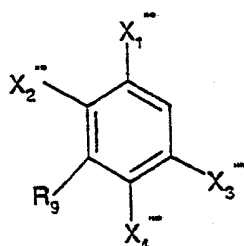
- 6 -



(Ic)



(Id)



(Ie)

kde:

v obecném podvzorci (Ia):

W je zvolen ze skupiny sestávající z R_1 , SO_2R_1 ,
 $C(O)R_1$, $SO_2NR_1R_1'$, $C(O)NR_1R_1'$, $C(O)OR_1SO_3R_1'$,

kde R_1 a R_1' jsou nezávisle zvoleny ze skupiny
sestavající z vodíku, C_{1-4} alkylu, C_{3-6} cykloalkylu,
 C_{2-5} alkenylu, C_{2-5} alkinylu, heterocykloalkylarylu a
aryl C_{1-4} alkylu,

nebo R_1 a R_1' dohromady tvoří 3- až 7-členný případně
substitutovaný heterocyklický kruh, kde kterýkoli
substituent je zvolen ze skupiny sestávající z CN,
arylu, CO_2R , CO_2NHR , OH, OR, NH_2 , halogenu, CF_3 , OCF_3 a
 NO_2 ,

kde R představuje C_{1-4} alkyl nebo C_{3-6} cykloalkyl,

X_1 je zvolen ze skupiny sestávající z CN, NO_2 , Cl, F,
Br, I, H, R' , OR' , CF_3 , OCF_3 a OSO_2R' ,

kde R' představuje C_{1-4} alkyl nebo C_{3-6} cykloalkyl,

X_2 , X_3 a X_4 jsou nezávisle zvoleny ze skupiny sestávající z
CN, NO_2 , Cl, F, Br, I, H, R'' , OR'' , CF_3 , OCF_3 a OSO_2R'' ,

kde R'' je C_{1-4} alkyl nebo halogenalkyl, nebo X_1 a X_2
dohromady tvoří arylový nebo heteroarylový kruh
substitutovaný nebo nesubstitutovaný, kde
heteroatom je zvolen z N, S a O, a jakékoli
substituenty jsou zvoleny ze skupiny sestávající z
halogenu, C_{1-4} alkylu, OCF_3 , CF_3 , OMe, CN, OSO_2R' a NO_2 ,

nebo

X_3 a X_4 nezávisle představují $C(O)R_1$, za předpokladu, že halogenalkyl je vícenásobně substituován halogenem, halogen představuje F, také za předpokladu, že buď X_1 nebo X_3 je vodík, a

R_2 je zvolen ze skupiny sestávající z vodíku, C_{1-4} alkylu, C_{3-6} cykloalkylu, C_{2-5} alkenylu, C_{2-5} alkinylu, heterocykloalkylarylu a aryl- C_{1-4} alkylu,

v obecném podvzorci (Ib):

X_1'' je zvolen ze skupiny sestávající z CN, NO_2 , Cl, F, Br, I, H, R, OR, CF_3 , OCF_3 a OSO_2R ,

kde R představuje C_{1-4} alkyl nebo C_{3-6} cykloalkyl,

X_2'' , X_3'' a X_4'' jsou nezávisle zvoleny ze skupiny sestávající z CN, NO_2 , Cl, F, Br, I, H, R' , OR' , CF_3 , OCF_3 a OSO_2R' , kde R' je C_{1-4} alkyl nebo halogenalkyl, za předpokladu že když je halogenalkyl vícenásobně substituován halogenem, halogen představuje F, nebo X_1 a X_2 dohromady tvoří arylový nebo heteroarylový kruh, substituovaný nebo nesubstituovaný, kde heteroatom je zvolen z N, S a O a jakékoli substituenty jsou zvoleny ze skupiny sestávající z halogenu, C_{1-4} alkylu, OCF_3 , CF_3 , OMe, CN, OSO_2-C_{1-4} alkylu, OSO_2-C_{3-6} cykloalkylu a NO_2 , nebo X_3'' a X_4'' nezávisle představují $C(O)R_1$, za předpokladu že buď X_1'' nebo X_3'' je vodík, a

R_1'' a R_2' jsou nezávisle zvoleny ze skupiny sestávající z

vodíku, C_{1-4} alkylu, C_{3-6} cykloalkylu, C_{2-3} alkenylu, C_{2-3} alkinylu, heterocykloalkylu a arylu, nebo R_1'' a R_2'' dohromady tvoří 3- až 7-členný případně substituovaný heterocyklický kruh, případně obsahující další heteroatom zvolený z O, S a N, kde jakékoli substituenty jsou zvoleny ze skupiny sestávající z CN, arylu, CO_2R'' , CO_2NHR'' , OH, OR'' , NH_2 , halogenu, CF_3 , OCF_3 a NO_2 , kde R'' představuje C_{1-4} alkyl nebo C_{3-6} cykloalkyl,

v obecném podvzorci (Ic):

X_1''' je zvolen ze skupiny sestávající z CN, NO_2 , Cl, F, Br, I, H, R, OR, CF_3 , OCF_3 a OSO_2R , kde R představuje C_{1-4} alkyl nebo C_{3-6} cykloalkyl,

X_2''' , X_3''' a X_4''' jsou nezávisle zvoleny ze skupiny sestávající z CN, NO_2 , Cl, F, Br, I, H, R' , OR' , CF_3 , OCF_3 a OSO_2R' , kde R' je C_{1-4} alkyl nebo halogenalkyl, za předpokladu že když je halogenalkyl vícenásobně substituován halogenem, halogen představuje F, nebo X_1''' a X_2''' dohromady tvoří arylový nebo heteroarylový kruh, substituovaný nebo nesubstituovaný, kde heteroatom je zvolen z N, S a O a jakékoli substituenty jsou zvoleny ze skupiny sestávající z halogenu, C_{1-4} alkylu, OCF_3 , CF_3 , OMe, CN, OSO_2-C_{1-4} alkylu, OSO_2-C_{3-6} cykloalkylu a NO_2 , nebo X_3''' a X_4''' nezávisle představují $C(O)R_1$, za předpokladu že buď X_1''' nebo X_3''' je vodík, a

R_1''' a R_2''' jsou nezávisle zvoleny ze skupiny sestávající z vodíku, C_{1-4} alkylu, C_{3-6} cykloalkylu, C_{2-3} alkenylu,

C_{2-5} alkynylu, heterocykloalkylu a arylu, nebo R_1''' a R_2''' dohromady tvoří 3- až 7-členný případně substituovaný heterocyklický kruh, případně obsahující další heteroatom zvolený z O, S a N, kde substituenty jsou zvoleny ze skupiny sestávající z CN, arylu, CO_2R'' , CO_2NHR'' , OH, OR'', NH_2 , halogenu, CF_3 , OCF_3 a NO_2 , kde R'' představuje C_{1-4} alkyl nebo C_{3-6} cykloalkyl,

v obecném podvzorci (Id):

D je zvolen ze skupiny sestávající z CN, NO_2 , Cl, F, Br, I, R, OR, SR, CF_3 , OCF_3 a OSO_2R ,

kde R představuje C_{1-4} alkyl, C_{3-6} cykloalkyl nebo C_{1-10} aryl nebo heteroaryl,

kde je heteroatom zvolen z N, S a O a

substituenty jsou zvoleny ze skupiny sestávající z halogenu, C_{1-4} alkylu, OCF_3 , CF_3 , OMe, CN, OSO_2-C_{1-4} alkylu, OSO_2-C_{3-6} cykloalkylu a NO_2 ,

n je celé číslo 1 nebo 2,

každé E je nezávisle C nebo N, za předpokladu, že více než 2 skupiny E nejsou N, dále za předpokladu, že když n je 2, každé E je C

a a b jsou případně přítomné vazby,

R_1^{IV} je zvolen ze skupiny sestávající z $(CH_2)_nCO_2R'$,

$(CH_2)_nCO_2H$, $(CH_2)_nCONR'_2$, $(CH_2)_nCH_2OR'$, OR' , SR' , CN , NO_2 ,
 Cl , F , Br , I , CF_3 , OCF_3 , OSO_2R' , R' a H ,

kde R' představuje C_{1-4} alkyl nebo C_{3-6} cykloalkyl, nebo

R_1^{IV} je O , tvořící keton jako když Y R_1^V představuje
 $-C=O$,

R_2^{IV} je zvolen ze skupiny sestávající z vodíku, CN , NO_2 ,
 Cl , F , Br , I , H , R'' , OR'' , CF_3 , OCF_3 , a OSO_2R'' ,

kde R'' představuje C_{1-4} alkyl nebo C_{3-6} cykloalkyl,

Y je zvolen ze skupiny sestávající z C , CH , O , N a S ,
za předpokladu, že když Y je S , pak R_1^V je O , dále za
předpokladu, že když Y je O , pak R_1^{IV} není přítomno,

X' je zvolen ze skupiny sestávající z CH_2 , NH , O a S , a
připojení je na atomu uhlíku označeném 3,

v obecném podvzorci (Ie):

X_1''' je zvolen ze skupiny sestávající z CN , NO_2 , Cl , F ,
 Br , I , H , R' , OR' , CF_3 , OCF_3 a OSO_2R' ,

kde R' představuje C_{1-4} alkyl nebo C_{3-6} cykloalkyl,

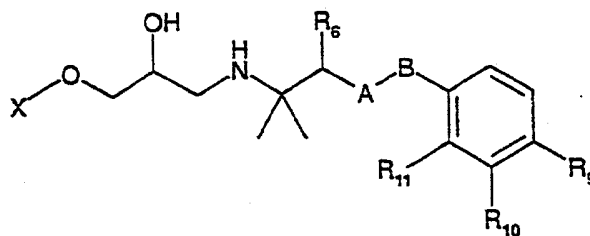
X_2''' , X_3''' a X_4''' jsou nezávisle zvoleny ze skupiny
sestavající z CN , NO_2 , Cl , F , Br , I , H , R'' , OR'' , CF_3 ,
 OCF_3 a OSO_2R'' ,

kde R'' je C_{1-4} alkyl nebo halogenalkyl, nebo

X_1''' a X_2''' dohromady tvoří arylový nebo heteroarylový kruh, substituovaný nebo nesubstituovaný, kde heteroatom je zvolen z N, S a O, a jakékoli substituenty jsou zvoleny ze skupiny sestávající z halogenu, C_{1-4} alkylu, OCF_3 , CF_3 , OMe, CN, OSO_2R' a NO_2 , nebo

X_3''' a X_4''' nezávisle představují $C(O)R_1$, za předpokladu, že když je halogenalkyl vícenásobně substituován, pak halogen představuje F, také za předpokladu, že buď X_1''' nebo X_3''' je vodík, a

R_9 je zvoleno ze skupiny sestávající z $O-CH_2$ -alkylu, $O-CH_2$ -arylu a O -arylu. Výhodně jsou sloučeniny podle tohoto vynálezu představovány obecným vzorcem (II) uvedeným níže:



(II)

ve kterém

R_9 je zvolen ze skupiny sestávající z H, OH, OCH_3 , Cl, F, CH_3 , CH_2CH_3 a $CH(CH_3)_2$,

R_{10} je zvolen ze skupiny sestávající z H, Cl, F, CF_3 a CH_3 , nebo

R_9 a R_{10} tvoří případně substituovaný kondensovaný fenylový kruh, a

R_{11} je zvoleno z methyly, H nebo F.

Výhodněji je R_6 H nebo OH. Výhodněji je R_9 zvolen ze skupiny sestávající z OCH_3 , Cl, F, CH_3 , CH_2CH_3 a $CH(CH_3)_2$. Výhodněji je R_{10} zvolen ze skupiny sestávající z H, Cl, F a CH_3 , nebo R_9 a R_{10} tvoří kondensovaný arylový kruh. Výhodněji je R_{11} H nebo F. Výhodněji -A-B- skupina představuje $-CH=CH-$.

Ještě výhodněji je R_6 H. Ještě výhodněji je R_9 zvolen ze skupiny sestávající z OCH_3 , Cl, CH_3 , CH_2CH_3 a $CH(CH_3)_2$. Ještě výhodněji je R_{10} H, R_{11} je H, nebo R_9 a R_{10} dohromady tvoří kondensovaný arylový kruh.

Nejvýhodněji je R_9 OCH_3 nebo CH_2CH_3 .

V obecném podvzorci (Ia) je výhodně X_1 zvolen ze skupiny sestávající z CN, NO_2 , Cl, F, Br, I a H. Výhodně jsou X_2 , X_3 a X_4 nezávisle zvoleny ze skupiny sestávající z Cl, F, Br, I a H. Výhodně R_1 , R_1' a R_2 jsou nezávisle zvoleny ze skupiny sestávající z C_{1-4} alkylu, C_{3-6} cykloalkylu, heterocykloalkylu, arylu nebo aryl- C_{1-4} alkylu.

V obecném podvzorci (Ia) jsou výhodněji R_1 , R_1' a R_2 nezávisle H, alkyl, nebo aryl. Výhodněji je X_1 zvolen ze skupiny sestávající z CN, NO_2 , Cl, F, Br, I a H. Výhodněji X_2 , X_3 a X_4 jsou nezávisle zvoleny ze skupiny sestávající z Cl, F, Br, I a H.

V obecném podvzorci (Ia) jsou ještě výhodněji R_1 , R_1' a R_2 nezávisle C_{1-4} alkyl nebo aryl. Ještě výhodněji je X_1 CN, NO_2 nebo Cl. Ještě výhodněji je X_2 Cl nebo H. Ještě

výhodněji jsou X_3 a X_4 H.

V obecném podvzorci (Ia), je X_1 nejvýhodněji CN nebo NO_2 . Nejvýhodněji je X_2 Cl.

V obecném podvzorci (Ib), je X výhodně zvolen ze skupiny sestávající z CN, NO_2 , Cl, F, Br, I a H. Výhodně jsou X_2 , X_3 a X_4 nezávisle zvoleny ze skupiny sestávající z Cl, F, Br, I a H. Výhodně jsou R_1 a R_2 nezávisle zvoleny ze skupiny sestávající z C_{1-4} alkylu, C_{3-6} cykloalkylu, heterocykloalkylu nebo arylu, nebo R_1 a R_2 dohromady tvoří případně substituovaný 3- až 7-členný kruh.

V obecném podvzorci (Ib) jsou výhodněji R_1 a R_2 nezávisle, H, C_{1-4} alkyl, aryl, nebo R_1 a R_2 dohromady tvoří případně substituovaný 4- až 7-členný kruh. Výhodnější substituenty, když je heteroatom N, zahrnují acyl, C_{1-4} alkyl a aryl. Výhodněji je X_1 zvolen ze skupiny sestávající z CN, NO_2 , Cl, F, Br, I a H. Výhodněji je X_2 zvolen ze skupiny sestávající z Cl, F, Br, I a H.

V obecném podvzorci (Ib) jsou R_1 a R_2 ještě výhodněji nezávisle C_{1-4} alkyl, aryl, nebo R_1 a R_2 dohromady tvoří 4- až 7-členný kruh, jak je popsáno výše. Ještě výhodněji je X_1 CN, NO_2 nebo Cl. Ještě výhodněji je X_2 Cl nebo H.

V obecném podvzorci (Ib) nejvýhodněji tvoří R_1 a R_2 dohromady 4- až 7členný kruh popsáný výše. Nejvýhodněji je X_1 CN nebo NO_2 . Nejvýhodněji je X_2 Cl.

V obecném podvzorci (Ic) je výhodně X_1 zvolen ze skupiny sestávající z CN, NO_2 , Cl, F, Br, I a H. Výhodně

jsou X_2''' , X_3''' a X_4'' nezávisle zvoleny ze skupiny sestávající z Cl, F, Br, I a H. Výhodně jsou R_1''' a R_2''' nezávisle zvoleny ze skupiny sestávající z C_{1-4} alkylu, C_{3-6} cykloalkylu, heterocykloalkylu nebo arylu, nebo R_1''' a R_2''' dohromady tvoří případně substituovaný 3- až 7-členný kruh.

V obecném podvzorci (Ic) jsou výhodněji R_1''' a R_2''' nezávisle H, C_{1-4} alkyl nebo aryl, nebo R_1''' a R_2''' dohromady tvoří případně substituovaný 4- až 7členný kruh, případně obsahující heteroatom zvolený z O, S, a N. Výhodnější substituenty, když je heteroatomem N, zahrnují acyl, C_{1-4} alkyl a aryl. Výhodněji je X_1''' zvolen ze skupiny sestávající z CN, NO_2 , Cl, F, Br, I a H. Výhodněji jsou X_2''' , X_3''' a X_4''' nezávisle zvoleny ze skupiny sestávající z Cl, F, Br, I a H.

V obecném podvzorci (Ic) jsou ještě výhodněji R_1''' a R_2''' nezávisle C_{1-4} alkyl nebo aryl, nebo R_1''' a R_2''' dohromady tvoří 4- až 7-členný kruh, jak je popsáno výše. Ještě výhodněji je X_1''' CN, NO_2 , nebo Cl. Ještě výhodněji je X_2''' Cl nebo H. Ještě výhodněji jsou X_3''' a X_4''' H.

V obecném podvzorci nejvýhodněji R_1''' a R_2''' dohromady tvoří 4- až 7-členný kruh, jak je popsáno výše. Nejvýhodněji je X_1''' CN nebo NO_2 . Nejvýhodněji je X_2''' Cl.

V obecném podvzorci (Id) je výhodně D zvolen ze skupiny sestávající z Br, I, Cl a F, R, OR, SR, a H. Výhodně je R_1^{IV} zvolen ze skupiny sestávající z $(CH_2)_nCO_2R'$, $(CH_2)_nCO_2H$, $(CH_2)_nCONR'_2$, $(CH_2)_nCH_2OR'$, OR', SR', R' a H, kde R' je C_{1-4} alkyl nebo C_{3-6} cykloalkyl, nebo R_1^{IV} je O, tvořící keton, takže Y R_1^{IV} představuje $-C=O$. Výhodně je R_2^{IV} zvolen

ze skupiny sestávající z vodíku, CN, NO₂, Cl, Br, F a I.

V obecném podvzorci (Id) výhodněji D je H. Výhodněji každé E je C. Výhodněji je X' CH₂, O nebo NH. Výhodněji Y je C nebo N. Výhodněji je R₁^{IV} CH₂CO₂R', SR', nebo O, vytvářející keton. Výhodněji je R₂^{IV} zvolen ze skupiny sestávající z CN, NO₂, Cl a H.

V obecném vzorci (Id) ještě výhodněji je X' CH₂ nebo O. Ještě výhodněji je R₁^{IV} CH₂CO₂R' nebo SR'. Ještě výhodněji je R₂^{IV} H, CN nebo NO₂.

V obecném vzorci (Id) je nejvýhodněji X' CH₂. Nejvýhodněji je Y C. Nejvýhodněji je R₂^{IV} CN nebo NO₂.

Jak je zde používáno, "alkyl" se uvádí ve vztahu s případně substituovanou uhlovodíkovou skupinou spojenou jednoduchou vazbou mezi dvěma atomy uhlíku. Alkylová uhlovodíková skupina může být lineární, rozvětvená nebo cyklická, nasycená nebo nenasycená cyklická, nasycená nebo nenasycená. Substituenty jsou zvoleny z arylu F, Cl, Br, I, N(R)₂, SR a OR, kde R představuje C₁₋₄alkyl nebo C₃₋₆cykloalkyl, pokud není naznačeno jinak. Výhodně nejsou přítomny více než tři substituenty. Výhodně je alkylová skupina nesubstituovaná. Výhodně je alkylová skupina lineární. Výhodně je alkylová skupina nasycená. Výhodně je alkylová skupina nesubstituovaná.

Jak je zde používáno, "cykloalkyl" se vztahuje k případně substituovanému 3- až 7-členný karbocyklickému kruhu, ve kterém jsou jakékoli substituenty zvoleny ze skupiny sestávající z, F, Cl, Br, I, N(R)₂, SR a OR, kde R

představuje C_{1-4} alkyl nebo C_{3-6} cykloalkyl, pokud není naznačeno jinak.

Jak je zde používáno, "heterocykloalkyl" se vztahuje k případně substituovaným 4-, 5-, 6- nebo 7-členným heterocyklickým kruhům obsahujícím 1 nebo 2 heteroatomy zvolené z N, O a S.

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

Jak je zde používáno, "acyl" se vztahuje k C_{1-4} alkylkarbonylu.

Jak je zde používáno, "alkenyl" se vztahuje k případně substituované uhlovodíkové skupině, která má přinejmenší jednu dvojnou vazbu spojující dva atomy uhlíku, a která obsahuje až 5 atomů uhlíku spolu spojených. Alkenylový uhlovodíkový řetězec může být přímý, rozvětvený nebo cyklický. Jakékoli substituenty jsou zvoleny ze skupiny sestávající z halogenu, C_{1-4} alkylu, OCF_3 , CF_3 , OMe, CN, OSO_2R a NO_2 , kde R představuje C_{1-4} alkyl nebo C_{3-6} cykloalkyl. Výhodně je alkenylová skupina nesubstituovaná.

Jak je zde používáno, "alkinyl" se uvádí ve vztahu k případně substituované uhlovodíkové skupině, která obsahuje přinejmenším jednu trojnou vazbu mezi atomy uhlíku, a která obsahuje až 5 atomů uhlíku spolu spojených.

Alkinylová uhlovodíková skupina může být s přímým řetězcem, rozvětvená nebo cyklická. Jakékoli substituenty jsou zvoleny ze skupiny sestávající z halogenu, C_{1-4} alkylu, OCF_3 , CF_3 , OMe, CN, OSO_2R a NO_2 , kde R představuje C_{1-4} alkyl nebo C_{3-6} cykloalkyl. Výhodně je alkinylová skupina nesubstituovaná.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou obsahovat jeden nebo více asymetrických atomů uhlíku a mohou existovat v racemických nebo opticky aktivních formách.

U všech z těchto sloučenin a diastereoisomerů se má za to, že jsou zahrnuty do předloženého vynálezu.

Výhodné sloučeniny podle předloženého vynálezu zahrnují následující sloučeniny:

(R)-3-[2-kyan-4-[N-benzyl-N-(4-methylfenylsulfonyl)amino]-fenoxy]-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-propan-2-ol,

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

(R)-3-[2-kyan-4-[N-methyl-N-(4-methylfenylsulfonyl)amino]-fenoxy]-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-propan-2-ol,

(R)-3-[2-kyan-4-[N-methyl-N-(methylsulfonyl)amino]fenoxy]-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]propan-2-ol,

(R)-3-[2-kyan-4-[N-benzyl-N-(methylsulfonyl)amino]fenoxy]-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]propan-2-ol,

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

(R)-3-[2-kyan-4-[N-benzyl-N-(methylsulfonyl)amino]fenoxy]-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]propan-2-ol,

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

(R)-3-[2-kyan-4-[N-benzyl-N-(4-methylfenylsulfonyl)amino]fenoxy]-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]propan-2-ol,

(R)-3-[2-kyan-4-[N-benzyl-N-(4-methylfenylsulfonyl)amino]fenoxy]-1-[1,1-dimethyl-2-(benzyloxy)ethylamino]propan-2-ol,

(R)-3-[2-kyan-4-[N-benzyl-N-(4-methylfenylsulfonyl)amino]fenoxy]-1-(1,1-dimethyl-3-fenylpropylamino]propan-2-ol,

(R)-3-[2-kyan-4-[N-benzyl-N-(4-methylfenylsulfonyl)amino]fenoxy]-1-[1,1-dimethyl-4-fenylbutylamino]propan-2-ol,

(R)-3-[2-kyan-4-(N-benzyl-N-ethylkarbonyl)fenoxy]-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]propan-2-ol,

(R)-3-[2-kyan-4-(N-benzyl-N'-morfolin)ureido]fenoxy]-1-

- [1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]propan-2-ol,
- (R)-3-[2-kyan-4-(N-benzyl-N'-morfolino)ureido]fenoxy)-1-
-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]propan-2-ol,
- (R)-3-[2-kyan-4-(N-methyl-N'-morfolino)ureido]fenoxy)-1-
-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]propan-2-ol,
- (R)-3-[2-kyan-4-(N-methyl-N'-morfolino)ureido]fenoxy)-1-
-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]propan-2-ol,
- (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino)-3-
-[2-kyan-4-(N,N-dipropylaminokarbonyl)fenoxy]propan-2-ol,
- (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino)-3-
-[2-kyan-4-(N-propylaminokarbonyl)fenoxy]propan-2-ol,
- (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino)-3-
[2-kyan-4-(N-piperidinylnokarbonyl)fenoxy]propan-2-ol,
- (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino)-3-
[2-kyan-4-(N-morfolinylnokarbonyl)fenoxy]propan-2-ol,
- (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino)-3-
[2,3-dichlor-4-(N-morfolinylnokarbonyl)fenoxy]propan-2-ol,
- (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino)-3-[2,3-
-dichlor-4-(N-morfolinylnokarbonyl)fenoxy]propan-2-ol,
- (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino)-3-
[2,3-dichlor-4-(N,N-dipropylaminokarbonyl)fenoxy]-
propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[2,3-dichlor-4-(N,N-dipropylaminokarbonyl) fenoxi]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-metoksyfenil)ethylamino]-3-[2-kyan,3-chlor-4-(N-morfolinylkarbonyl) fenoxi]-propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[2-kyan,3-chlor-4-(N-morfolinylkarbonyl) fenoxi]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-metoksyfenil)ethylamino]-3-[2-kyan,3-chlor-4-(N,N-dipropylaminokarbonyl) fenoxi]-propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[2-kyan,3-chlor-4-(N,N-dipropylaminokarbonyl) fenoxi]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-metoksyfenil)ethylamino]-3-[2-kyan-4-(N-pyrrolidinylkarbonyl) fenoxi]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-metoksyfenil)ethylamino]-3-[2-kyan-4-(N-piperazinylkarbonyl) fenoxi]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[2-kyan-4-(N,N-dipropylaminokarbonyl) fenoxi]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[2-kyan-4-(N-piperidinylkarbonyl) fenoxi]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[2-kyan-4-(N-morfolinylkarbonyl) fenoxi]propan-2-ol,

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

-(N-piperazinylnokarbonyl) fenoksy]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[2-kyan-4-(N-pyrrolidinylnokarbonyl) fenoksy]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-3-(fenyl)propylamino]-3-[2-kyan-4-(N,N-dipropylaminokarbonyl) fenoksy]-propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-4-(fenyl)butylamino]-3-[2-kyan-4-(N,N-dipropylaminokarbonyl) fenoksy]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-3-(fenoksy)propylamino]-3-[2-kyan-4-(N,N-dipropylaminokarbonyl) fenoksy]propan-2-ol, a

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(oxybenzyl)ethylamino]-3-[2-kyan-4-(N,N-dipropylaminokarbonyl) fenoksy]propan-2-ol,

N-[3-(3-chlor-2-kyan-4-dipropylsulfamoyl) fenoksy-2(R)-hydroxypropyl]-2-(4-methoxyfenyl)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-(2,3-dichlor-4-dipropylsulfamoyl) fenoksy-2(R)-hydroxypropyl]-2-(2,3-dichlorfenyl)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-(3-chlor-2-kyan-4-dimethylsulfamoyl) fenoksy-2(R)-hydroxypropyl]-2-(4-methoxyfenyl)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-(2,3-dichlor-4-morfolinosulfamyl) fenoksy-2(R)-hydroxypropyl]-2-(4-methoxyfenyl)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-(3-chlor-2-kyan-4-morfolinosulfamyl) fenoksy-2(R)-hydroxypropyl]-2-(4-methoxyfenyl)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-(3-chlor-2-kyan-4-pyrrolidinsulfamyl) fenoksy-2(R)-

- hydroxypropyl]-2-(4-methoxyfenyl)-1,1-dimethylethylamin,
- N-[3-(3-chlor-2-kyan-4-pyrrolidinsulfamyl) fenoxi-2(R)-hydroxypropyl]-2-(2-naftyl)-1,1-dimethylethylamin,
- N-[3-(3-chlor-2-kyan-4-morfolinsulfamyl) fenoxi-2(R)-hydroxypropyl]-2-(2-naftyl)-1,1-dimethylethylamin,
- N-[3-(3-chlor-2-kyan-4-thiomorfolinsulfamyl) fenoxi-2(R)-hydroxypropyl]-2-(2-naftyl)-1,1-dimethylethylamin,
- N-[3-(3-chlor-2-kyan-4-thiomorfolinsulfamyl) fenoxi-2(R)-hydroxypropyl]-2-(4-methoxyfenyl)-1,1-dimethylethylamin,
- N-[3-[3-chlor-2-kyan-4-(2'-kyaneth-1-yl) cyklopropylsulfamoyl] fenoxi-2(R)-hydroxypropyl]-2-(4-methoxyfenyl)-1,1-dimethylethylamin,
- N-[3-[3-chlor-2-kyan-4-(2'-kyaneth-1-yl) cyklopropylsulfamoyl] fenoxi-2(R)-hydroxypropyl]-2-(2-naphtyl)-1,1-dimethylethylamin,
- N-[3-[3-chlor-2-kyan-4-(benzylcyklopropyl) sulfamoyl] fenoxi-2(R)-hydroxypropyl]-2-(naphtyl)-1,1-dimethylethylamin,
- N-[3-[3-chlor-2-kyan-4-(benzylcyklopropyl) sulfamoyl] fenoxi-2(R)-hydroxypropyl]-2-(4-methoxyfenyl)-1,1-dimethylethylamin,
- N-[3-[3-chlor-2-kyan-4-(4'-N-terc.-butoxykarbonylpi-perazin) sulfamyl] fenoxi-2(R)-hydroxypropyl]-2-(4-methoxyfenyl)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-[3-chlor-2-kyan-4-(4'-N-terc.-butoxykarbonylpi-
perazin) sulfamyl] fenoxi-2(R)-hydroxypropyl]-2-(2-naftyl)-
1,1-dimethylethylamin,

N-[3-(2,3-dichlor-4-dipropylsulfamoyl) fenoxi-2(R)-hydroxy-
propyl]-2-(2-naftyl)-1,1 dimethylethylamin,

N-[3-(2,3-dichlor-4-pyrrolidinylsulfamoyl) fenoxi-2(R)-
-hydroxypropyl]-2-(4-methoxyfenyl)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-(2,3-dichlor-4-piperidinylsulfamoyl) fenoxi-2(R)-
-hydroxypropyl]-2-(4-methoxyfenyl)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-(2,3-dichlor-4-cyklopropylsulfamoyl) fenoxi-2(R)-
-hydroxypropyl]-2-(4-methoxyfenyl)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-(2,3-dichlor-4-dipropylsulfamoyl) fenoxi-2(R)-
-hydroxypropyl]-2-(4-methoxyfenyl)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-(2,3-dichlor-4-propylsulfamoyl) fenoxi-2(R)-hydroxy-
propyl]-2-(4-methoxyfenyl)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-(2,3-dichlor-4-sulfamoyl) fenoxi-2(R)-hydroxy-
propyl]-2-(4-methoxyfenyl)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-(2,3-dichlor-4-methylsulfamoyl) fenoxi-2(R)-hydroxy-
propyl]-2-(4-methoxyfenyl)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-(3-chlor-2-kyan-4-pyrrolidinylsulfamyl) fenoxi-2(R)-
-hydroxypropyl]-2-(4-fluorfenyl)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-(3-chlor-2-kyan-4-morfolinosulfamyl) fenoxi-2(R)-

-hydroxypropyl]-2-(benzyloxy)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-(2,3-dichlor-4-morfolinosulfamyl) fenoxi-2(R)-
-hydroxypropyl]-3-fenyl-1,1-dimethylpropylamin a

N-[3-(2,3-dichlor-4-morfolinosulfamyl) fenoxi-2(R)-
-hydroxypropyl]-4-fenyl-1,1-dimethylbutylamin,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-
-[10,11-dihydro-2-kyan-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-
-10-(R)-kyselina octová]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-
-[10,11-dihydro-2-kyan-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-
-10-(S)-kyselina octová]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[10,11-
-dihydro-2-kyan-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(R)-
-kyselina octová]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[10,11-
-dihydro-2-kyan-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(S)-
-kyselina octová]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[10-
-ethylthio-2-kyan-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten]propan-
-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[10-ethyl-
thio-2-kyan-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten]propan-2-ol,

[R]-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-
-[10,11-dihydro-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(R)-

-kyselina octová]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-
-[10,11-dihydro-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(S)-
-kyselina octová]-propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[10,11-
-dihydro-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(R)-kyselina
octová]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[10,11-
-dihydro-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(S)-kyselina
octová]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[10-
-ethylthio-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[10-
-ethylthio-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[10-
-ethylthio-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(Z-naftyl)ethylamino]-3-[10-
-ethylthio-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[3-
-oxy-10-oxo-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[3-oxy-10-
-oxo-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-3-fenyl-propylamino]-3-[10,11-

-dihydro-2-kyan-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(R)-
-kyselina octová]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-4-fenyl-butylamino]-3-[10,11-dihydro-
-2-kyan-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(R)-kyselina
octová]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-fenoxyethylamino]-3-[10,11-dihydro--
2-kyan-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(R)-kyselina
octová]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-oxybenzylethylamino]-3-[10,11-
-dihydro-2-kyan-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(R)-
-kyselina octová]propan-2-ol,

monohydrochlorid (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftalenyl)-
ethylamino]-3-[3-oxy-dibenz[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-on]-
propan-2-olu

monohydrochlorid (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)]-
-3-[3-oxy-dibenz[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-on]propan-
-2-olu,

monohydrochlorid (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(1,1-dimethyl-4-
fenyl)butylamino]-3-[3-oxy-dibenz[b,f][1,4]oxazepin-
-11(10H)-on]propan-2-olu,

monohydrochlorid (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(1,1-dimethyl-2-
-oxybenzyl)-ethylamino]-3-[3-oxydibenz[b,f][1,4]oxazepin-
-11(10H)-on]propan-2-olu,

monohydrochlorid (R)-1-[1,1-dimethyl-2-[(2-naftalenyl)-
ethylamino]]-3-[3-oxy-9,10-dihydrodibenz[b,f][1,4]-

oxazepin]-2-propanolu

monohydrochlorid (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)-ethylamino]-3-[3-oxy-9,10-dihydrodibenz[b,f][1,4]oxazepin]-2-propanolu,

monohydrochlorid (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(1,1-dimethyl-4-fenyl)butylamino]-3-[3-oxy-9,10-dihydrodibenz[b,f][1,4]oxazepin]-2-propanolu,

monohydrochlorid (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(1,1-dimethyl-2-oxybenzyl)ethylamino]-3-[3-oxy-9,10-dihydrodibenz[b,f][1,4]oxazepin]-2-propanolu,

monohydrochlorid (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftalenyl)-ethylamino]-3-[3-oxy-9,10-dihydrodibenz[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-karboxymethyl]propan-2-olu,

monohydrochlorid (R)-1-(1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)-ethylamino)-3-[3-oxy-9,10-dihydrodibenz[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-karboxymethyl]propan-2-olu,

monohydrochlorid (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(1,1-dimethyl-4-fenyl)butylamino]-3-[3-oxy-9,10-dihydrodibenz[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-karboxymethyl]propan-2-olu,

monohydrochlorid (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(1,1-dimethyl-2-oxybenzyl)ethylamino]-3-[3-oxy-9,10-dihydrodibenz[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-karboxymethyl]propan-2-olu a

jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Výhodné jsou trifluoracetatové a hydrochloridové

solí. Výhodnější jsou hydrochloridové soli.

Výhodnější sloučeniny podle předloženého vynálezu zahrnují:

(R)-3-[2-kyan-4-[N-benzyl-N-(4-methylfenylsulfonyl)amino]-
fenoxy]-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-
-propan-2-ol,

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

(R)-3-[2-kyan-4-[N-methyl-N-(4-methylfenylsulfonyl)amino]-
fenoxy]-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-
-propan-2-ol,

(R)-3-[2-kyan-4-[N-methyl-N-(methylsulfonyl)amino]fenoxy]-
-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]propan-2-ol,

(R)-3-[2-kyan-4-[N-benzyl-N-(methylsulfonyl)amino]fenoxy]-
-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]propan-2-ol,

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

(R)-3-[2-kyan-4-[N-benzyl-N-(methylsulfonyl)amino]fenoxy]-
-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]propan-2-ol,

(R)-3-[2-kyan-4-[N-(methylsulfonyl)amino]fenoxy]-
-1-(1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino)-propan-2-ol a

(R)-3-[2-kyan-4-[N-benzyl-N-(4-methylfenylsulfonyl)amino]-
fenoxy]-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]propan-

-2-ol,

(R)-3-[2-kyan-4-(N-benzyl-N'-morfolino)ureidofenoxy]-1-
-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]propan-2-ol,

(R)-3-[2-kyan-4-(N-benzyl-N'-morfolino)ureidofenoxy]-1-
[1,1-dimethyl-2-(4-metoksyfenyl)ethylamino]propan-2-ol,

(R)-3-[2-kyan-4-(N-methyl-N'-morfolino)ureidofenoxy]-1-
-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]propan-2-ol,

(R)-3-(2-kyan-4-(N-methyl-N'-morfolino)ureidofenoxy)-1-
-[1,1-dimethyl-2-(4-metoksyfenyl)ethylamino]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-metoksyfenyl)ethylamino]-3-
-[2-kyan-4-(N,N-dipropylaminokarbonyl)fenoxy]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-metoksyfenyl)ethylamino]-3-[2-
-kyan-4-(N-piperidinyłkarbonyl)fenoxy]propan-2-ol,

(R)-1-(1,1-dimethyl-2-(4-metoksyfenyl)ethylamino)-3-[2-
-kyan,3-chlor-4-(N,N-dipropylaminokarbonyl)fenoxy]-
propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[2-kyan,
3-chlor-4-(N,N-dipropylaminokarbonyl)fenoxy]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-metoksyfenyl)ethylamino]-3-[2-
-kyan-4-(N-pyrrolidinyłkarbonyl)fenoxy]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[2-kyan-
-4-(N,N-dipropylaminokarbonyl)fenoxy]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[2-kyan-4-(N-piperidinyln-karbonyl) fenoxyl]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[2-kyan-4-(N-pyrrolidinyln-karbonyl) fenoxyl]propan-2-ol,

N-[3-(3-chlor-2-kyan-4-dimethylsulfamoyl) fenoxyl-2(R)-hydroxypropyl]-2-(4-methoxyfenyl)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-(2,3-dichlor-4-morfolinsulfamyl) fenoxyl-2(R)-hydroxypropyl]-2-(4-methoxyfenyl)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-(3-chlor-2-kyan-4-morfolinsulfamyl) fenoxyl-2(R)-hydroxypropyl]-2-(4-methoxyfenyl)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-(3-chlor-2-kyan-4-pyrrolidinsulfamyl) fenoxyl-2(R)-hydroxypropyl]-2-(4-methoxyfenyl)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-(3-chlor-2-kyan-4-pyrrolidinsulfamyl) fenoxyl-2(R)-hydroxypropyl]-2-(2-naftyl)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-(3-chlor-2-kyan-4-morfolinsulfamyl) fenoxyl-2(R)-hydroxypropyl]-2-(2-naftyl)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-(3-chlor-2-kyan-4-thiomorfolinsulfamyl) fenoxyl-2(R)-hydroxypropyl]-2-(2-naftyl)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-(3-chlor-2-kyan-4-thiomorfolinsulfamyl) fenoxyl-2(R)-hydroxypropyl]-2-(4-methoxyfenyl)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-[3-chlor-2-kyan-4-(benzyl-cyklopropyl) sulfamoyl]-fenoxyl-2(R)-hydroxypropyl]-2-(2-napthyl)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-[3-chlor-2-kyan-4-(benzyl-cyklopropyl)sulfamoyl]-fenoxy-2(R)-hydroxypropyl]-2-(4-methoxyfenyl)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-(2,3-dichlor-4-dipropylsulfamoyl)fenoxy-2(R)-hydroxypropyl]-2-(2-naftyl)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-(2,3-dichlor-4-pyrrolidinolsulfamyl)fenoxy-2(R)-hydroxypropyl]-2-(4-methoxyfenyl)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-(2,3-dichlor-4-piperidinolsulfamyl)fenoxy-2(R)-hydroxypropyl]-2-(4-methoxyfenyl)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-[3-chlor-2-kyan-4-(2'-kyaneth-1-yl)-cyklopropylsulfamoyl]fenoxy-2(R)-hydroxypropyl]-2-(4-methoxyfenyl)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-[3-chlor-2-kyan-4-(2'-kyaneth-1-yl)cyklopropylsulfamoyl]fenoxy-2(R)-hydroxypropyl]-2-(2-naftyl)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-(3-chlor-2-kyan-4-morfolinsulfamyl)fenoxy-2(R)-hydroxypropyl]-2-(benzyloxy)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-(2,3-dichlor-4-dipropylsulfamoyl)fenoxy-2(R)-hydroxypropyl]-2-(4-methoxyfenyl)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-(3-chlor-2-kyan-4-morfolinsulfamyl)fenoxy-2(R)-hydroxypropyl]-2-(benzyloxy)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-(2,3-dichlor-4-morfolinsulfamyl)fenoxy-2(R)-hydroxypropyl]-3-fenyl-1,1-dimethylpropylamin,

N-[3-(2,3-dichlor-4-morfolinsulfamyl) fenoxi-2(R)-
-hydroxypropyl]-4-fenyl-1,1-dimethylbutylamin,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-
-[10,11-dihydro-2-kyan-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-
-10-(R)-kyselina octová]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-
-[10,11-dihydro-2-kyan-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-
-10-(S)-kyselina octová]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[10,11-
-dihydro-2-kyan-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(R)-
-kyselina octová]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[10,11-
-dihydro-2-kyan-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(S)-
-kyselina octová]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3[10-
-ethylthio-2-kyan-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten]propan-
-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3[10-
-ethylthio-2-kyan-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten]propan-
-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-
-[10,11-dihydro-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(R)-
-kyselina octová]propan-2-ol,

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

-[10,11-dihydro-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(S)-
-kyselina octová]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[10,11-
-dihydro-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(R)-kyselina
octová]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[10,11-
-dihydro-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(S)-kyselina
octová]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-
-[10-ethylthio-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten]propan-
-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[10-ethyl-
thio-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-3-fenyl-propylamino]-3-[10,11-
-dihydro-2-kyan-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(R)-
-kyselina octová]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-4-fenyl-butylamino]-3-[10,11-dihydro-
-2-kyan-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(R)-kyselina
octová]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-fenoxy-ethylamino]-3-[10,11-
-dihydro-2-kyan-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(R)-
-kyselina octová]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-oxybenzyl-ethylamino]-3-[10,11-
-dihydro-2-kyan-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(R)-
-kyselina octová]propan-2-ol,

monohydrochlorid (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftalenyl)-ethylamino]-3-[3-oxy-dibenz[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-on]-propan-2-olu,

monohydrochlorid (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)]-3-[3-oxy-dibenz[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-on]propan-2-olu,

monohydrochlorid (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(1,1-dimethyl-4-fenyl)butylamino]-3-[3-oxy-dibenz[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-on]propan-2-olu,

monohydrochlorid (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(1,1-dimethyl-2-oxybenzyl)ethylamino]-3-[3-oxydibenz[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-on]propan-2-olu,

monohydrochlorid (R)-1-[1,1-dimethyl-2-[(2-naftalenyl)-ethylamino]-3-[3-oxy-9,10-dihydrodibenz[b,f][1,4]oxazepin]-2-propanolu,

monohydrochlorid (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)-ethylamino]-3-[3-oxy-9,10-dihydrodibenz[b,f][1,4]oxazepin]-2-propanolu,

monohydrochlorid (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(1,1-dimethyl-4-fenyl)butylamino]-3-[3-oxy-9,10-dihydrodibenz[b,f][1,4]oxazepin]-2-propanolu,

monohydrochlorid (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(1,1-dimethyl-2-oxybenzyl)ethylamino]-3-[3-oxy-9,10-dihydrodibenz[b,f][1,4]oxazepin]-2-propanolu,

monohydrochlorid (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftalenyl)-ethylamino]-3-[3-oxy-9,10-dihydrodibenz[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-karboxymethyl]propan-2-olu,

monohydrochlorid (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)-ethylamino]-3-[3-oxy-9,10-dihydrodibenz[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-karboxymethyl]propan-2-olu,

monohydrochlorid (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(1,1-dimethyl-4-fenyl)butylamino]-3-[3-oxy-9,10-dihydrodibenz[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-karboxymethyl]propan-2-olu,

monohydrochlorid (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(1,1-dimethyl-2-oxybenzyl)ethylamino]-3-[3-oxy-9,10-dihydrodibenz[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-karboxymethyl]propan-2-olu a

jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Nejvýhodnější sloučeniny podle tohoto vynálezu zahrnují:

(R)-3-[2-kyan-4-[N-benzyl-N-(4-methylfenylsulfonyl)-aminofenoxy]-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]propan-2-ol,

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

(R)-3-[2-kyan-4-[N-methyl-N-(4-methylfenylsulfonyl)-amino]fenoxy]-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]propan-2-ol,

(R)-3-[2-kyan-4-[N-methyl-N-(methylsulfonyl)amino]-fenoxy]-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-propan-2-ol,

(R)-3-[2-kyan-4-[N-benzyl-N-(methylsulfonyl)amino]-fenoxy]-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-propan-2-ol,

(R)-3-[2-kyan-4-[N-benzyl-N-(methylsulfonyl)amino]-fenoxy]-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]propan-2-ol,

(R)-3-[2-kyan-4-(N-benzyl-N'-morfolino)ureido]-fenoxy]-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]propan-2-ol,

(R)-3-[2-kyan-4-(N-benzyl-N'-morfolino)ureidofenoxy]-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]propan-2-ol,

(R)-3-[2-kyan-4-(N-methyl-N'-morfolino)ureidofenoxy]-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]propan-2-ol,

(R)-3-[2-kyan-4-(N-methyl-N'-morfolino)ureidofenoxy]-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]propan-2-ol,

(R)-3-(2-kyan-4-[N-benzyl-N-(4-methylfenylsulfonyl)-amino]fenoxy)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-propan-2-ol,

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

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

-[2-kyan-4-(N-piperidinyłkarbonył) fenoksy]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimetyl-2-(4-metoksyfenyl) etylamino]-3-
-[2-kyan-4-(N-pyrrolidinyłkarbonył) fenoksy]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimetyl-2-(2-naftyl) etylamino]-3-[2-
-kyan-4-(N,N-dipropylaminokarbonył) fenoksy]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimetyl-2-(2-naftyl) etylamino]-3-[2-
-kyan-4-(N-piperidinyłkarbonył) fenoksy]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimetyl-2-(2-naftyl) etylamino]-3-[2-kyan-4-
-(N-pyrrolidinyłkarbonył) fenoksy]propan-2-ol,

N-[3-(2,3-dichlor-4-morfolinosulfamyl) fenoksy-2(R)-hydroxy-
propyl]-2-(4-metoksyfenyl)-1,1-dimethyletylamin,

N-[3-(3-chlor-2-kyan-4-morfolinosulfamyl) fenoksy-2(R)-
-hydroxypropyl]-2-(4-metoksyfenyl)-1,1-dimethyletylamin,

N-[3-(3-chlor-2-kyan-4-pyrrolidinsulfamoył) fenoksy-2(R)-
-hydroxypropyl]-2-(4-metoksyfenyl)-1,1-dimethyletylamin,

N-[3-(3-chlor-2-kyan-4-pyrrolidinsulfamyl) fenoksy-2(R)-
-hydroxypropyl]-2-(2-naftyl)-1,1-dimethyletylamin,

N-[3-(3-chlor-2-kyan-4-morfolinosulfamyl) fenoksy-2(R)-
hydroxypropyl]-2-(2-naftyl)-1,1-dimethyletylamin,

N-[3-(3-chlor-2-kyan-4-thiomorfolinosulfamyl) fenoksy-
-2(R)-hydroxypropyl]-2-(2-naftyl)-1,1-dimethyletylamin,

N-[3-(3-chlor-2-kyan-4-thiomorfolinosulfamyl) fenoksy-2(R)-

-hydroxypropyl]-2-(4-methoxyfenyl)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-(2,3-dichlor-4-pyrrolidinolsulfamyl) fenoxi-2(R)-hydroxypropyl]-2-(4-methoxyfenyl)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-(2,3-dichlor-4-piperidinolsulfamoyl) fenoxi-2(R)-hydroxypropyl]-2-(4-methoxyfenyl)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-(3-chlor-2-kyan-4-morfolinosulfamyl) fenoxi-2(R)-hydroxypropyl]-2-(benzyloxy)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-[3-chlor-2-kyan-4-(2'-kyaneth-1-yl)-cyklopropyl-sulfamoyl] fenoxi-2(R)-hydroxypropyl]-2-(4-methoxyfenyl)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-[3-chlor-2-kyan-4-(2'-kyaneth-1-yl)-cyklopropyl-sulfamoyl] fenoxi-2(R)-hydroxypropyl]-2-(2-naftyl)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-(3-chlor-2-kyan-4-morfolinosulfamyl) fenoxi-2(R)-hydroxypropyl]-2-(benzyloxy)-1,1-dimethylethylaminin,

N-[3-(2,3-dichlor-4-morfolinosulfamyl) fenoxi-2(R)-hydroxypropyl]-4-fenyl-1,1-dimethylbutylamin,

N-[3-(2,3-dichlor-4-morfolinosulfamyl) fenoxi-2(R)-hydroxypropyl]-3-fenyl-1,1-dimethylpropylamin,

N-[3-(2,3-dichlor-4-morfolinosulfamyl) fenoxi-2(R)-hydroxypropyl]-4-fenyl-1,1-dimethylbutylamin,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[10,11-dihydro-2-kyan-3-oxi-5H-dibenzo[a,d]cyklohep-

ten-10-(R)-kyselina octová]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-
-[10,11-dihydro-2-kyan-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohep-
ten-10-(S)-kyselina octová]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[10,11-
-dihydro-2-kyan-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-
-(R)-kyselina octová]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-
-[10,11-dihydro-2-kyan-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohep-
ten-10-(S)-kyselina octová]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[10-
-ethylthio-2-kyan-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten]-
propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[10-
-ethylthio-2-kyan-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten]-
propan-2-ol,

monohydrochlorid (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftalenyl)-
ethylamino]-3-[3-oxy-dibenz[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-
-on]-propan-2-olu,

monohydrochlorid (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)-
-3-[3-oxy-dibenz[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-on]propan-
-2-olu,

monohydrochlorid (R)-1-[1,1-dimethyl-2-[(2-naftalenyl)-
ethylamino]-3-[3-oxy-9,10-dihydrodibenz[b,f][1,4]oxa-
zepin]-2-propanolu,

monohydrochlorid (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)-ethylamino]-3-[3-oxy-9,10-dihydrodibenz[b,f][1,4]oxazepin]-2-propanolu,

monohydrochlorid (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftalenyl)-ethylamino]-3-[3-oxy-9,10-dihydrodibenz[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-karboxymethyl]propan-2-olu,

monohydrochlorid (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)-ethylamino]-3-[3-oxy-9,10-dihydrodibenz[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-karboxymethyl]propan-2-olu

a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Přítomné sloučeniny mohou být formulovány jako jejich farmaceuticky přijatelné soli a komplexy. Farmaceuticky přijatelné soli jsou v množstvích a koncentracích, ve kterých jsou podávány, netoxickými solemi.

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

Farmaceuticky přijatelné soli také zahrnují adiční soli s bázi, jako jsou adiční soli zahrnující benzathin, chlorprokain, cholin, diethanolamin, ethylendiamin, meglumin, prokain, hliník, vápník, lithium, hořčík, draslík, sodík, amoniak, alkylamin a zinek, když jsou přítomny kyselé funkční skupiny, jako je kyselina karboxylová nebo fenol.

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

Schéma 1

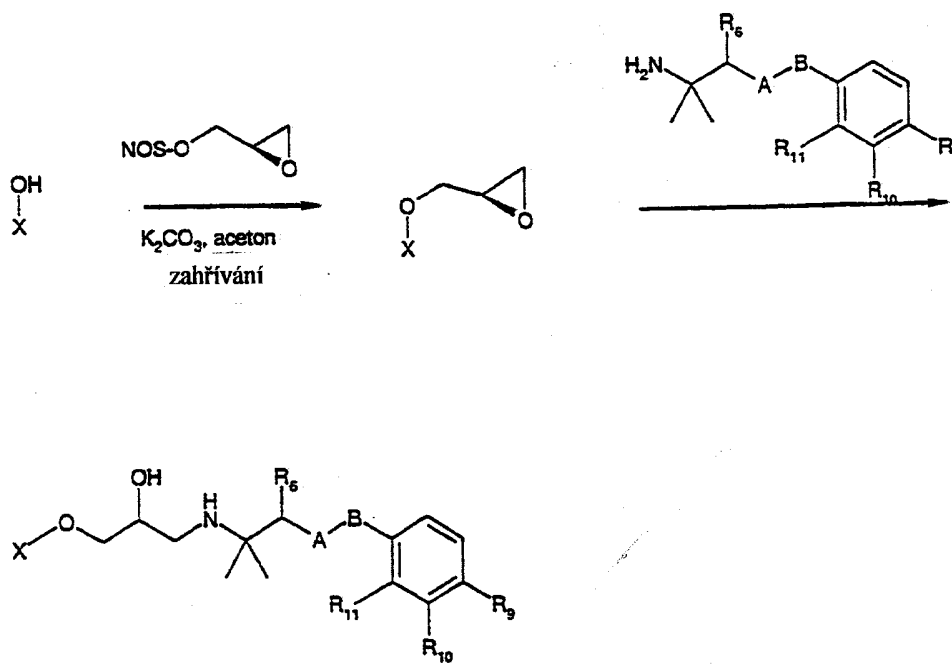


Schéma 2

- 43 -

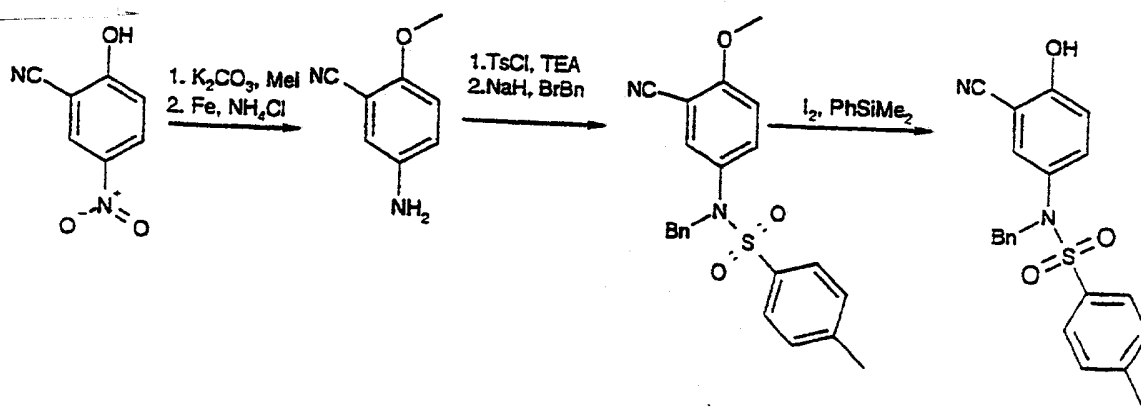


Schéma 3

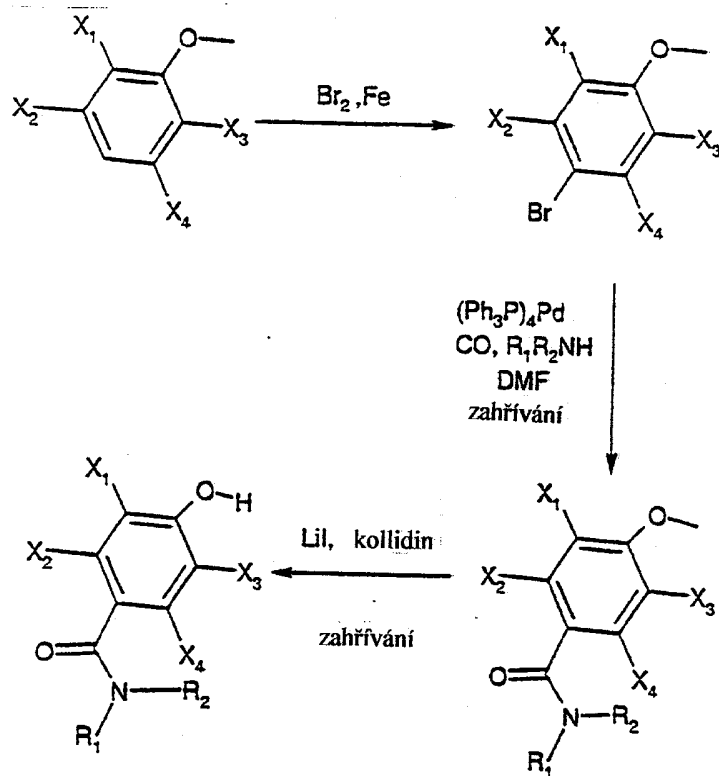


Schéma 4

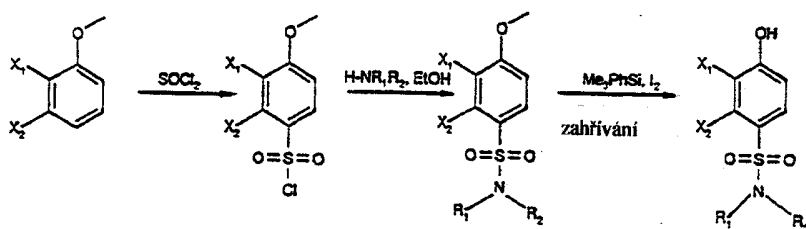


Schéma 5

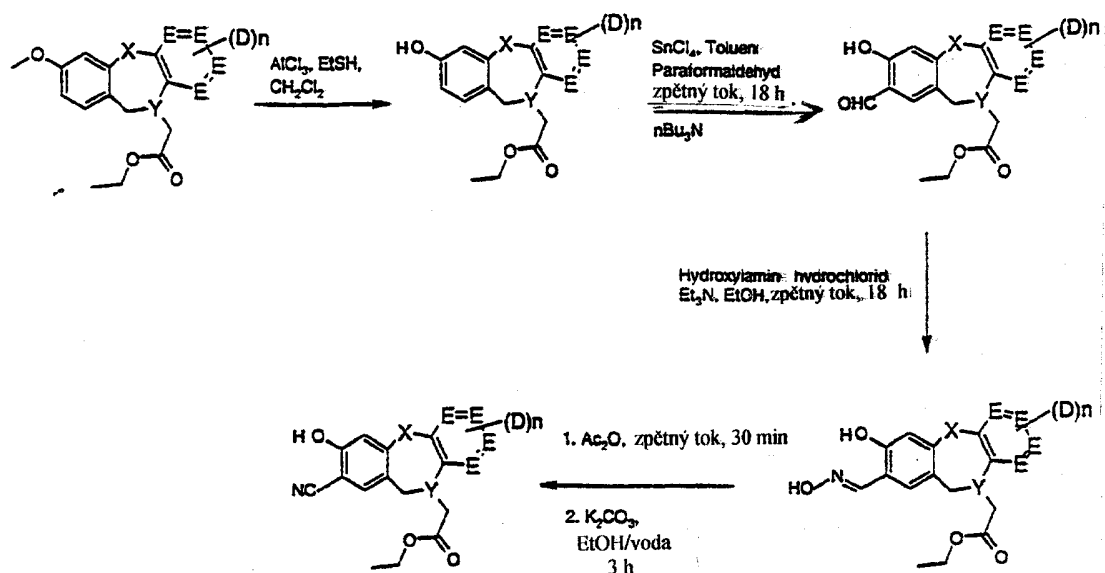


Schéma 6

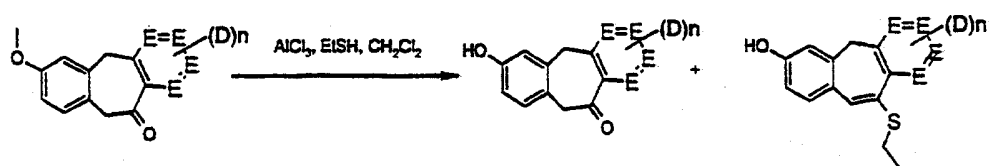


Schéma 7

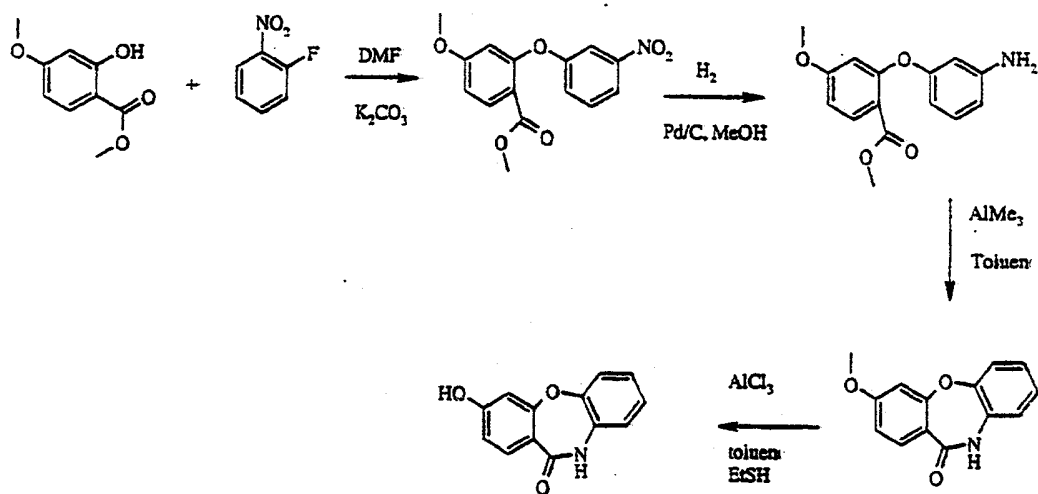


Schéma 8

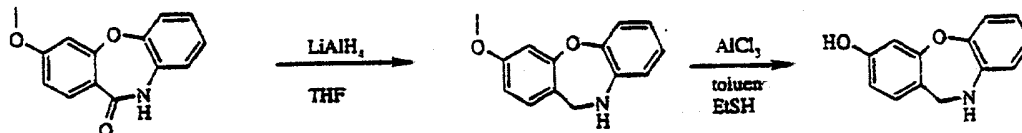
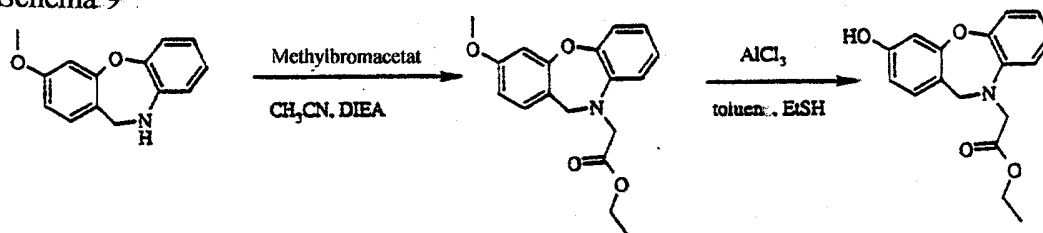


Schéma 9



Obecný postup používaný k syntéze mnoha těchto sloučenin může být prováděn jak je popsáno ve schématu 1 uvedeném výše. Roztok arylalkoholu (X-OH) v acetonu se vystaví působení příslušné báze jako je K_2CO_3 a zahřívá se 15 minut. Přidá se R-glycidylnosylat a reakce pokračuje přes noc, aby se získal odpovídající glycidylether (schéma 1). V případě alkylalkoholu se použije silnější báze, např. NaH v DMF. Tento způsob může také být použit pro arylalkoholy. Roztok substituovaného glycidyletheru a přebytek aminu (obvykle 1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamin) v

absolutním ethanolu, acetonitrilu, THF nebo jakémkoli jiném podobném rozpouštědle se za přítomnosti vhodného katalyzátoru, jako je LiClO_4 , míchá přes noc za zpětného toku. Produkt se vyčistí chromatografií s normální fází. Hydrochloridové soli se připravují působením HCl na odpovídající volnou bázi buď v plynné fázi nebo jako 4M roztok dioxanu nebo jakoukoli jinou standardní metodou.

Syntéza odpovídajících o-substituovaných aryletherů je popsána ve schématech 2 až 9. Například působením K_2CO_3 na 2-kyan-4-nitrofenol (schéma 2), následovaným působením methyljodidu, poskytuje odpovídající arylmethylether, působením Fe prášku nebo jakéhokoli jiného redukčního činidla schopného redukce nitroskupiny na arylskupině v přítomnosti nitrilu poskytuje odpovídající anilin. Reakce takto získaného anilinu s příslušným sulfonyl- nebo karbonylchloridem, jako je tosyl- nebo mesylchlorid nebo 4-morfolinkarbonylchlorid, v přítomnosti triethylaminu poskytuje odpovídající sulfonamid nebo močovinu. Alkylace dusíku sulfonamidu se může provádět cestou deprotonace příhodnou bází, jako je NaH , v příhodném nevodném rozpouštědle, jako je DMF, následovaná působením požadovaného alkylhalidu, jako je benzylbromid. Methylether se potom odstraní pomocí Me_3PhSi a I_2 nebo pomocí LiI v kollidinu nebo jakoukoli jinou standardní metodou deprotektace známou chemikovi se znalostí oboru. Methylether disubstituovaný v polohách 2,3 (schéma 3) se vystaví působení bromu za přítomnosti Fe , což vede k regiospecifické bromaci. Výsledný bromid se potom může zpracovávat za karbonylamidačních podmínek, $(\text{Ph}_3)_4\text{Pd}$, CO , $\text{R}_1\text{R}_2\text{NH}$, DMF, zahřívát, aby se získal výsledný amid, který se deprotektuje pomocí LiI v kollidinu, aby se získal odpovídající arylalkohol. Působení SOCl_2 na orto-substituovaný arylether (schéma 4), následované působením

primárního nebo sekundárního aminu poskytuje p-sulfonamid. Methylether se pak odstraní pomocí Me_3PhSi a I_2 nebo pomocí LiI v příhodném rozpouštědle, jako je kollidin, nebo jakoukoli jinou metodou deprotektce známou chemikovi se znalostí oboru (schéma 2), aby vznikl požadovaný arylalkohol. Methylarylether (schéma 5) se převede na odpovídající arylalkohol pomocí $\text{AlCl}_3/\text{EtSH}$. Kyanoskupina se selektivně zavede vedle arylalkoholu tak, že se na arylalkohol působí paraformaldehydem a SnCl_4 , aby se získal formylderivát. Převedení formylové skupiny na odpovídající oxim a dehydrace pomocí Ac_2O poskytne kyanoarylester. Finální hydrolýza arylesteru poskytne požadovaný arylalkohol. Deprotektce methylaryletheru ketonu (schéma 6) poskytne arylalkohol stejně jako thioenoether. Nukleofilní nahrazení arylfluoridu (schéma 7) draselnou solí fenolu poskytne biarylether, který se redukuje a potom cyklizuje, aby se získal cyklický amid, který se převede na odpovídající arylalkohol prostřednictvím deprotektce pomocí $\text{AlCl}_3/\text{EtSH}$. Amid ze schématu 7 se redukuje na tricyklický anilid (schéma 8), který se převede na odpovídající arylalkohol prostřednictvím deprotektce pomocí $\text{AlCl}_3/\text{EtSH}$. Tricyklický anilid ze schématu 8 se alkyluje pomocí příslušné elektrofilní sloučeniny, aby se získal odpovídající N-alkylovaný materiál (schéma 9).

Příslušnou manipulací a deprotektí jakékoli chemické funkce se postupy analogickými se schématy 1 až 9 dokončí syntéza zbývajících sloučenin obecného vzorce (I).

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

Kalcylické sloučeniny mohou být podávány různými cestami včetně intravenózního, intraperitoneálního, subkutánního, intramuskulárního, orálního, topického (transdermálního) nebo transmukosálního podání. Pro systémové podání je výhodné podání orální. Pro orální podání mohou být sloučeniny například formulovány do konvenčních orálních lékových forem, jako jsou kapsle, tablety a tekuté přípravky, jako jsou sirupy, nálevy a koncentrované kapky.

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

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

Pro topické podání mohou být sloučeniny podle tohoto vynálezu formulovány do mazání, mastí, gelů nebo krémů a

je v oboru obecně známo.

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

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

Výhodně je přípravek ve formě dávkové jednotky. Pro orální aplikaci může být podána například tableta nebo kapsle, pro nasální aplikaci může být podána měřená aerosolová dávka, pro transdermální aplikaci může být podán topický přípravek nebo náplast a pro transmukosální dodání může být podána bukální náplast. V každém případě je dávkování takové, že pacientu se může podat jednotlivá dávka.

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

(I). Aktivní složka může být podávána 1- až 6-krát za den, výhodně jednou, dostatečně, aby se projevila požadovaná aktivita, jak je snadno zřejmé odborníkovi v oboru.

Jak je zde používáno, "modulátor" znamená antagonistu.

Jak je zde používáno, "léčení" nemoci zahrnuje, ale není omezeno na, prevenci, zpomalení a profylaxi nemoci.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu výhodně vykazují poměr vazby na β -receptor k vazbě na receptor vápníku (v hodnotách K_i) 3 nebo více, výhodněji 10 nebo více, nejvýhodněji 30 nebo více.

Nemoci a poruchy, které mohou být léčeny nebo proti nimž může být prováděna prevence, založené na postižených buňkách, zahrnují nemoci a poruchy spojené s kostmi a minerály, hypoparathyroidismus, nemoci centrálního nervového systému, jako jsou záchvaty, mrtvice, poranění hlavy, poranění míchy, hypoxií navozené poškození nervových buněk, jaké se objevuje při srdečním bloku nebo novorozenecké tísní, epilepsie, neurodegenerativní nemoci, jako jsou Alzheimerova nemoc, Huntingtonova nemoc a Parkinsonova nemoc, demence, svalové napětí, deprese, úzkost, panická úzkostná porucha, obsedantní-kompulsivní porucha, posttraumatická stresová porucha, schizofrenie, neuroleptický maligní syndrom a Tourettův syndrom, nemoci zahrnující nadměrnou reabsorpci vody v ledvinách, jako je syndrom nevhodné sekrece ADH (SIADH), nemoci zahrnující abnormálně nízké sérové hladiny parathyroidálního hormonu, cirhózu, městnavé srdeční selhání a nefrózu, hypertenzi, prevenci a/nebo snižování renální toxicity kationtových antibiotik (např. aminoglykosidových antibiotik), poruchy střevní motility,

jako je průjem a spastické tlusté střevo, gastrointestinální vředové choroby, gastrointestinální choroby s nadměrnou absorpcí vápníku, jako je sarkoidóza, autoimunní choroby a rejekce orgánových transplantátů, skvamózní buněčný karcinom a pankreatitida.

Ve výhodném ztělesnění předloženého vynálezu se předložené sloučeniny použity ke zvýšení hladin sérového parathyroidálního hormonu ("PTH") pulsačním způsobem. Zvýšení sérových hladin PTH může být užitečné při léčení nemocí jako je hypoparathyroidismus, osteosarkom, periodontální nemoc, zlomenina, osteoartritida, revmatoidní artritida, Pagetova choroba, humorální hyperkalcémie doprovázená zhoubným bujením a osteoporóza. Zvýšení sérových hladin PTH může být použito pro léčení různých nemocí zahrnujících nemoci týkající se kostí a minerálů.

Různá ztělesnění předloženého vynálezu zahrnují podávání sloučeniny pacientovi, aby se způsobilo zvýšení sérového PTH, které bude trvat až 1 hodinu, 1 hodinu až 24 hodin, 1 hodinu až 12 hodin, 1 hodinu až 6 hodin, 1 hodinu až 5 hodin, 1 hodinu až 4 hodiny, 2 až 5 hodin, 2 hodiny až 4 hodiny nebo 3 hodiny až asi 6 hodin.

Různá další ztělesnění zahrnují podávání sloučeniny pacientovi, aby se způsobilo zvýšení sérového PTH až 0,5-krát, 0,5- až 5-krát, 5- až 10-krát a přinejmenším 10-krát vyšší, než vrcholné sérové PTH u pacienta. Vrcholná sérová hladina se měří vzhledem k pacientovi nepodstupujícímu léčbu.

Sloučeniny obecného vzorce (I) a jejich farmaceuticky přijatelné soli, které jsou při orálním podání aktivní,

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

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

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

Typický čípkový přípravek zahrnuje sloučeninu obecného vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl,

která je při takovém použití aktivní, s vázacím a/nebo lubrikačním činidlem, například polymerními glykoly, želatinami, kakaovým máslem nebo jinými rostlinnými vosky nebo tuky tajícími při nízkých teplotách nebo jejich syntetickými analogy.

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

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

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

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

(I) Stanovení inhibitoru receptoru vápníku

Kalcylitická aktivita se měří stanovením IC_{50} testované sloučeniny při blokování vzestupu intracelulárního Ca^{2+} navozeného extracelulárním Ca^{2+} v buňkách HEK 293 4.0-7 stabilně exprimujících lidský receptor vápníku.

Buňky HEK 293 4.0-7 byly získány tak, jak je popsáno v Rogers a kol., J. Bone Miner. Res. 10 Suppl. 1, S483 (1995) (zde zahrnuto jako odkaz). Vzestupy intracelulárního Ca^{2+} byly navozeny zvýšením extracelulárního Ca^{2+} z 1 na

1,75 mM. Intracelulární Ca^{2+} bylo měřeno za použití fluo-3, fluorescentního indikátoru vápníku.

Postup byl následující:

Buňky se udržují v lahvích T-150 v selekčním mediu (DMEM doplněné 10% fetálním hovězím sérem a 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ hygromycinu B), pod směsí 5 % CO_2 :95 % vzduchu při 37 °C a byly pěstovány až do 90% sbíhání. Medium se slije a buněčná monovrstva se dvakrát promyje fyziologickým roztokem pufrovaným fosfátem (PBS) udržovaným při teplotě 37 °C. Po druhém promytí se přidá 6 ml 0,02% EDTA v PBS a 4 minuty se inkubuje při 37 °C. Po inkubaci se buňky dispergují jemným protřepáním. Buňky ze 2 nebo 3 lahví se spojí dohromady a peletují (100 x g). Buněčná peleta se resuspenduje v 10 až 15 ml SPF-PCB+ a opět se odstředěním peletuje. Toto promytí se provede 2krát. Pufr příštích buněk prostý sulfátu a fosfátu (SPF-PCB) obsahuje 20 mM Na-Hepes, pH 7,4, 126 mM NaCl, 5 mM KCl a 1 mM MgCl_2 . SPF-PCB se připraví a skladuje při 4 °C. V den použití se SPF-PCB doplní 1mg/ml D-glukózy a 1 mM CaCl_2 a potom se rozdělí na 2 části. K jedné části se přidá albumin z hovězího séra (BSA, frakce V, ICN) v dávce 5 mg/ml (SPF-PCB+). Tento pufr se použije pro promývání, ukládání a udržování buněk. Frakce bez BSA se použije pro ředění buněk v kyvetě pro měření fluorescence. Pelety se resuspendují v 10 ml SPF-PCB+ obsahující 2,2 μM fluo-3 (Molecular Probes) a při teplotě místnosti se inkubuje 35 minut. Po inkubační době se buňky peletují odstředěním. Vzniklé pelety se promyjí SPF-PCB+. Po tomto promytí se buňky resuspendují v SPF-PCB+ na hustotu 1 až 2×10^6 buněk/ml. Pro zaznamenání fluorescentních signálů se 300 μl buněčné suspenze naředí 1,2 ml pufru SPF obsahujícím 1 mM CaCl_2 a 1 mg/ml

D-glukózy. Měření fluorescence se provádí při 37 °C, přičemž se při používání spektrofluorimetru konstantně míchá. Excitační a emisní vlnové délky se měří při 485 respektive při 535 nm. Ke kalibraci fluorescenčních signálů se přidá digitonin (5 mg/ml v ethanolu), aby se získalo $F_{\max}$ a zřejmé $F_{\min}$ se stanoví přidáním Tris-EGTA (2,5 M Tris-báze, 0,3 M EGTA). Koncentrace intracelulárního vápníku se vypočítá podle následujícího vzorce:

$$\text{intracelulární vápník} = (F - F_{\min} / F_{\max}) \times Kd,$$

kde $Kd = 400 \text{ nm}$.

Ke stanovení potenciální kalcilytické aktivity testovaných sloučenin se buňky inkubují s testovanou sloučeninou (nebo vehikulem jako kontrolou) 90 vteřin před zvýšením koncentrace extracelulárního Ca^{2+} z 1 na 2 mM. Kalcilytické sloučeniny byly detekovány podle jejich schopnosti blokovat, v závislosti na koncentraci, zvýšení koncentrace intracelulárního Ca^{2+} navozeného extracelulárním Ca^{2+} .

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

(II) Stanovení vazby na receptor vápníku

Buňky HEK 293 4.0-7 stabilně transfikované lidským příštítým receptorem vápníku ("HuPCaR") se vypěstují v

lahvích na pěstování tkáňových kultur T 180. Plasmatická membrána se získá polytronovou homogenizací nebo douncing v pufru (50 mM Tris-HCl pH 7,4, 1 mM EDTA, 3 mM MgCl₂) za přítomnosti koktejlu inhibitorů proteáz obsahujících 1 μM leupeptinu, 0,04 μM pepstatinu a 1 μM PMSF. Membrány alikvotů se bleskově zmrazí a skladují při -80 °C.

Sloučeniny značené ³H se radiačně označí na radiospecifickou aktivitu 81x10³ Bq/mmol a alikvotují a skladují při teplotě kapalného dusíku, aby se zajistila radiochemická stabilita.

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

(III) Stanovení vazby na β-receptor

Stanovení vazby na β -receptor se provádí následovně. Inkubce se provádějí v polypropylenových zkumavkách ve vodní lázni o 37 °C. Do každé zkumavky se přidá 50 μ l testovaného vzorku, následuje 300 μ l testovacího pufru (50 mM tris-HCl, pH 7,5) a 50 μ l 20nM [^{3} H]-dihydroalprenololu. Vazebná reakce se iniciuje přidáním 100 μ l obsahujících 3,75 mg/ml dobře promytých membrán krysí mozkové kůry v testovacím pufru a nechá se 30 minut inkubovat při 37 °C. Nespecifická vazba se stanoví v přítomnosti 10 μ M alprenololu. Konečná koncentrace reaktantů je 2 nM [^{3} H]-dihydroalprenololu a 75 mg/ml membrán z krysí mozkové kůry v reakčním objemu 0,5 ml.

Vazebná reakce se ukončí rychlou filtrací s ledově studeným testovacím pufrům na GF/C filtrech (Brandel, Gaithersburg, MD), které byly 15 minut předtím namočený v testovacím pufru. Reakční směs je napřed naředěna 3 ml studeného testovacího pufru (4 °C) a potom nasáta na filtr, následuje promytí 3 x 3 ml. Filtrační disky se umístí do 7ml polypropylenových scintilačních nádobek s 5 ml ScintiSafe 50% (Fischer Scientific, Pittsburg, PA) a přes noc čítány.

β -Adrenergní aktivita může být snížena použitím příhodných funkčních skupin a strukturních modifikací. Aktivita na β -adrenergním receptoru a vazba na β -adrenergní receptor mohou být měřeny použitím standardních technik. Například viz Riva a kol., Mol. Pharmacol. 36, 201 - 210 (1989).

V jednom ztělesnění předloženého vynálezu mají kalitické sloučeniny K_1 rovno nebo větší než 0,1 μ M na β -adrenergním receptoru jak bylo změřeno za použití výše

zmíněného stanovení vazby na β -adrenergní receptor. V jiných ztělesněních mají kalcyolitické sloučeniny za použití stanovení vazby na β -adrenergní receptor K_i rovno nebo větší než $1,0 \mu\text{M}$ a K_i rovno nebo větší než $10,0 \mu\text{M}$.

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

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

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

a) 5-Nitro-2-methoxybenzonitril

Směs 2-kyan-4-nitrofenolu (35 g, 21 mmol), K_2CO_3 (5,9 g, 42 mmol) a MeI (9,08 g, 64 mmol) v acetonu (50 ml) se přes noc zahřívá ke zpětnému toku. Směs se ochladí a odpaří, vloží do vody, míchá, žlutá pevná látka se zfiltruje, vysuší na vzduchu (3,0 g 79%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): d 4,08 (s, 3H), 7,12 (d, $J = 9,2 \text{ Hz}$, 1H), 8,5 (m, 2H).

b) 5-Amino-2-methoxybenzonitril

Sloučenina z příkladu 1(a) (8,5 g, 47,7 mmol) uvedeného výše, Fe prášek (13,3 g, 238,6 mmol) a NH_4Cl (1,3 g, 23,9 mmol) v EtOH/ H_2O (100 ml, 9:1) se 2 hodiny

zahřívají ke zpětnému toku. Směs se filtruje horká. Filtrát se odpaří, vyjme se vodou, míchá, filtruje a takto získaná hnědá pevná látka se vysuší na vzduchu, aby se získalo 5,0 g (71 %) výše jmenované sloučeniny. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): d 4,08 (s, 3H), 5,50 (s, 2H), 7,12 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 8,50 (m, 2H).

c) 2-Methoxy-5-[(N-4-methylfenyl)sulfonyl]aminobenzonitril

K míchané směsi sloučeniny z příkladu 1 (b) (2,0 g, 13,6 mmol) a Et_3N (1,44 g, 14,7 mol) v CH_2Cl_2 (20 ml) se přidá p-toluensulfonylchlorid (2,72 g, 14,7, 5 mmol). Po celonočním míchání při teplotě místnosti se směs odpaří, vloží do vody, extrahuje EtOAc , promyje roztokem chloridu sodného, vysuší MgSO_4 , zfiltruje, odpaří a trituruje Et_2O , aby se získalo 2,50 g (60%) výše jmenované sloučeniny jako bělavé pevné látky. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): d 2,48 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 6,80 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 7,03 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,52 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 9,55 (s, 1H).

d) 2-Methoxy-5-[(N-4-methylfenyl)sulfonyl-N-benzyl]aminobenzonitril

K míchané suspenzi NaH (předem promyté hexanem, 60% olej, 0,15 g, 3,6 mmol) v DMF (20 ml) se po částech přidá sloučenina z příkladu 1 (c) (1,0 g, 3,3 mmol). Po jednohodinovém míchání při teplotě místnosti se přidá benzylbromide (0,6 g, 3,4 mmol) a přes noc se pokračuje v míchání při teplotě místnosti. Reakce ve směsi se přeruší vodou, extrahuje se EtOAc . Organické extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší MgSO_4 a odpaří, aby se získalo 0,7 g (58%)

výše jmenované sloučeniny jako hnědé pevné látky. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): d 2,49 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,68 (s, 2H), 6,80 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 7,01 (d, 2,7 Hz, 1H), 7,25 (m, 7H), 7,50 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H).

e) 2-Hydroxyl-5-[(N-4-methylfenyl)sulfonyl-N-benzyl]amino-benzonitril

Směs sloučeniny z příkladu 1(d) (0,70 g, 1,7 mmol), PhSiMe_3 (0,41 g, 2,6 mmol) a jodu (0,67 g, 2,6751 mmol) se při 130 °C 3 h zahřívá. Směs se ochladí a přidá se nasycený vodný NaHSO_3 a extrahuje se EtOAc. Organické extrakty se promyjí vodou, roztokem chloridu sodného, vysuší se MgSO_4 , odpaří a vyčistí bleskovou sloupcovou chromatografií (40% EtOAc/hexan), aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (0,20 g, 30 %) jako světle hnědá pevná látka. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): d 2,49 (s, 3H), 4,68 (s, 2H), 6,80 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 7,01 (d, 2,7 Hz, 1H), 7,25 (m, 7H), 7,50 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H).

f) 2-Kyan-4-[N-benzyl-N-(4-methylfenylsulfonyl)amino]-fenylglycidol

Směs sloučeniny z příkladu 1(e) (0,20 g, 0,5 mmol), K_2CO_3 a 2R-(-)-glycidyl-3-nitrobenzensulfonatu (0,16 g, 0,6 mmol) v acetonu (5 ml) se 24 h udržuje při zpětném toku. Směs se ochladí, odpaří, vyjme vodou, extrahuje EtOAc (3x). Organické extrakty se promyjí nasyceným NaHCO_3 , roztokem chloridu sodného, vysuší MgSO_4 , zfiltrují, odpaří a vyčistí bleskovou sloupcovou chromatografií (35% EtOAc/Hexan), aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (0,148 g, 65 %) jako bělavá pěna. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): d 2,29 (s, 3H), 2,85 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H), 2,95 (t,

$J = 4,5 \text{ Hz}$, 1H), 3,40 (m, 1H), 4,10 (dd, $J = 5,4, 11,4 \text{ Hz}$, 1H), 4,43 (dd, $J = 2,6, 11,4 \text{ Hz}$, 1H), 4,68 (s, 2H), 6,80 (d, $J = 9,1 \text{ Hz}$, 2H), 7,01 (d, 2,7 Hz, 1H), 7,25 (m, 7H), 7,50 (d, $J = 9,1 \text{ Hz}$, 2H).

g) Hydrochlorid N-[2R-hydroxy-3-[[2-kyan-4-(N-benzyl-N-(4-methylfenyl)sulfonyl)amino]fenoxy]propyl-1,1-dimethyl-2-[4-methoxyfenyl]ethylaminu

Směs sloučeniny z příkladu 1 (f) (0,145 g, 0,3 mmol), LiClO_4 (0,10 g, 0,6 mmol) a 4-methoxyfenyl-1,1-dimethylu (0,07 g, 0,4 mmol) ve vysušeném acetonitrilu (5 ml) se 24 h zahřívá pod zpětným chladičem. Směs se ochladí a odpaří, vyjme vodou a extrahuje EtOAc (3x). Spojené organické extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší MgSO_4 , zfiltrují, odpaří a vyčistí bleskovou sloupcovou chromatografií (3% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), aby se získal bezbarvý olej, který se míchá v methanolu a přidá se 4M HCl, odpaří se a trituruje v etheru, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (0,120 g, 60 %) jako bělavá pevná látka. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): d 1,09 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,64 (s, 2H), 3,10 (dd, $J = 7,2, 14,4 \text{ Hz}$, 1H), 3,25 (dd, $J = 7,2, 14,4 \text{ Hz}$, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 4,21 (m, 2H), 4,30 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 6,90 (d, $J = 7,2 \text{ Hz}$, 2H), 7,12 (d, $J = 7,2 \text{ Hz}$, 2H), 7,22 (d, $J = 7,3 \text{ Hz}$, 1H), 7,33 (m, 5H), 7,63 (d, $J = 7,3 \text{ Hz}$, 2H), 8,06 (s, 1H), MS (M+I, m/z): 614,4, Analýza pro $\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}\cdot\text{HCl}\cdot 1,25 \text{ H}_2\text{O}$: vypočteno: C, 62,48, H, 6,21, N, 6,24, nalezeno: C, 62,44, H, 6,30, N, 6,25.

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

a) 2-Hydroxy-5-[(N-4,methylfenyl)sulfonyl]aminobenzo-nitril

Směs sloučeniny z příkladu 1(d) (0,50 g, 1,6542 mmol), PhSiMe_3 (0,40 g, 2,5 mmol) a jodu (0,63 g, 2,5 mmol) se při 130 °C 3 h zahřívá. Směs se ochladí a přidá se nasycený vodný NaHSO_3 a extrahuje se EtOAc. Organické extrakty se promyjí vodou, roztokem chloridu sodného, vysuší se MgSO_4 , zfiltrují, odpaří a čistí bleskovou sloupcovou chromatografií (40% EtOAc/hexan), aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (0,25 g, 51 %) jako světle žlutá pevná látka. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): d 2,49 (s, 3H), 4,68 (s, 2H), 6,80 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 7,01 (d, 2,7 Hz, 1H), 7,25 (m, 7H), 7,50 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 9,55 (s, 1H).

b) 2-Kyan-4-N-[(4-methylfenyl)sulfonyl]aminofenylglycidol

Směs sloučeniny z příkladu 2(a) (0,25 g, 0,8 mmol), K_2CO_3 (0,12 g, 0,9 mmol) a 2-R-(-)-glycidyl-3-nitrobenzen-sulfonatu (0,2 g, 0,9 mmol) v acetonu (5 ml) se 24 h udržuje při zpětném toku. Směs se ochladí, odpaří, vloží do vody, extrahuje EtOAc (3x). Organické extrakty se promyjí nasyceným NaHCO_3 , roztokem chloridu sodného, vysuší MgSO_3 , zfiltrují, odpaří a vyčistí bleskovou sloupcovou chromatografií (60% EtOAc/hexan), aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (0,15 g, 65%) jako bělavá pěna. ^1H NMR (40 MHz, CDCl_3): d 2,29 (s, 3H), 2,85 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H), 2,95 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H), 3,40 (m, 1H), 4,10 (dd, $J = 5,4$,

11,4 Hz, 1H), 4,43 (dd, $J = 2,6$, 11,4 Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 6,80 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 7,01 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,50 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 9,55 (s, 1H).

c) Hydrochlorid N-[2R-hydroxy-3-[[2-kyan-4-[N-benzyl-N-(4-methylfenyl)sulfonyl]amino]fenoxy]propyl-1,1-dimethyl-2-[4-methoxyfenyl]ethylaminu

Směs sloučeniny z příkladu 2(b) (0,22 g, 0,8 mmol), LiClO_4 (0,21 g, 0,15 mmol) a 4-methoxyfenyl-1,1-dimethyl-ethylaminu (0,16 g, 0,9 mmol) ve vysušeném acetonitrilu (5 ml) se 24 h zahřívá ke zpětnému toku. Směs se ochladí a odpaří, vyjme se vodou a extrahuje EtOAc (3x). Spojené organické extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší MgSO_4 , zfiltrují, odpaří a čistí bleskovou sloupcovou chromatografií (3% MeOH/ CH_2Cl_2), aby se získal bezbarvý olej, který se míchá v methanolu a přidá se 4M HCl, odpaří se a trituruje v etheru, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (64 mg, 16%) jako žlutá pěna. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): d 1,09 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 2,64 (s, 2H), 3,10 (dd, $J = 7,2$, 14,4 Hz, 1H), 3,25 (dd, $J = 7,2$, 14,4 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 4,21 (m, 2H), 4,30 (m, 1H), 5,90 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,12 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,22 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,33 (m, 5H), 7,63 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 8,06 (s, 1H), 10,47 (s, 1H). MS ($M+1$, m/z): 524,4. Analýza pro $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}\cdot\text{HCl}$: vypočítáno C, 60,05, H, 6,11, N, 7,50, nalezeno: C, 60,40, H, 6,30, N, 7,25.

Příklad 3

Příprava hydrochloridové soli (R)-3-[2-kyan-4-[N-methyl-N-

-(4-methylfenylsulfonyl)amino]fenoxy]-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]propan-2-olu

a) 2-Methoxy-5-[(N-4-methylfenyl)sulfonyl-N-benzyl]amino-benzonitril

K míchané suspenzi NaH (předem promyté hexanem, 60% olej, 0,080 g, 1,9 mmol) v THF (15 ml) se po částech přidá sloučenina z příkladu 1(c) (0,50 g, 1,6 mmol). Po jednohodinovém míchání při teplotě místnosti se přidá methyljodid (0,28 g, 1,9 mmol) a udržuje se 4 hodiny při zpětném toku. Směs se ochladí, vyjme se vodou a extrahuje se EtOAc. Organické extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší MgSO_4 , odpaří, aby se získala sloučenina uvedená v záhlaví (0,45 g, 86 %), jako žlutá pevná látka. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): d 2,49 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 6,92 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,11 (d, 2,7 Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,45 (m, 3H).

b) 2-Hydroxyl-5-[N-methyl-N-(4-methylfenylsulfonyl)-amino]benzonitril

Směs sloučeniny z příkladu 3(a) (0,45 g, 1,4 mmol), PhSiMe_3 (0,42 g, 2,8 mmol) a jod (0,72 g, 2,8 mmol) se při 130 °C 3 h zahřívá. Směs se ochladí a přidá se nasycený vodný NaHSO_3 a extrahuje se EtOAc. Organické extrakty se promyjí vodou, roztokem chloridu sodného, vysuší se MgSO_4 , zfiltrují, odpaří a čistí bleskovou sloupcovou chromatografií (40% EtOAc/hexan), aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (0,214 g, 50%) jako světle žlutý olej. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): d 2,49 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 6,92 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,11 (d, 2,7 Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,45 (m, 3H).

c) 2-Kyan-4-[N-benzyl-N-(4-methylfenylsulfonyl)amino]-fenylglycidol

Směs sloučeniny z příkladu 3(b) (0,2 g, 0,7 mmol), K_2CO_3 (0,20 g, 1,4 mmol) a 2R-(-)-glycidyl-3-nitrobenzen-sulfonatu (0,2 g, 0,7 mmol) v acetonu (5 ml) se 24 h udržuje při zpětném toku. Směs se ochladí, odpaří, vyjme vodou a extrahuje EtOAc (3x). Organické extrakty se promyjí nasyceným $NaHCO_3$, roztokem chloridu sodného, vysuší $MgSO_4$ a zfiltrují, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví jako hnědá pevná látka (0,24 g, 95%). ^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): d 2,44 (s, 3H), 2,85 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H), 2,97 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,42 (m, 1H), 4,12 (dd, $J = 5,4, 11,4$ Hz, 1H), 4,42 (dd, $J = 2,6, 11,4$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,41 (m, 3H).

d) Hydrochloridová sůl (R)-3-[2-kyan-4-[N-methyl-N-(4-methylfenylsulfonyl)amino]fenoxy]-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylaminol]propan-2-olu

Směs sloučeniny z příkladu 3(c) (0,24 g, 0,7 mmol), $LiClO_4$ (0,092 g, 0,7 mmol) a 4-methoxyfenyl-1,1-dimethylethylaminu (0,12 g, 0,7 mmol) ve vysušeném acetonitrilu (5 ml) se 24 h zahřívá ke zpětnému toku. Směs se ochladí a odpaří, vyjme se vodou a extrahuje EtOAc (3x). Spojené organické extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší $MgSO_4$, zfiltrují, odpaří a čistí bleskovou sloupcovou chromatografií (5% MeOH/ CH_2Cl_2), aby se získal bezbarvý olej, který se míchá v methanolu a přidá se 4M HCl, odpaří se a trituruje v etheru, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví jako bělavá pevná

látko (0,20 g, 55%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,09 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,64 (s, 2H), 3,10 (dd, J = 7,2, 14,4 Hz, 1H), 3,25 (dd, J = 7,2, 14,4 Hz, 1H), 3,08 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,98 (m, 1H), 4,20 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,60 (s, 1H), 6,80 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 10,8 Hz, 2H). MS ($M+1$, m/z): 524,4, Analýza pro $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}\cdot\text{HCl}$: vypočítáno: C, 60,67, H, 6,32, N, 7,32, nalezeno: C, 60,40, H, 6,30, N, 7,50,

Příklad 4

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

a) 5-Amino-2-fluorbenzonitril

Směs 5-nitro-2-fluorbenzonitrilu (10 g, 60,2 mmol), Fe prášku (17g, 0,3 mol) a NH_4Cl (1,7 g, 30 mmol) v EtOH/ H_2O (100 ml, 9:1) se 2 hodiny zahřívají ke zpětnému toku. Směs se filtruje horká. Filtrát se odpaří, vyjme vodou, filtruje, suší na vzduchu, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví jako hnědá pevná látka (5,0 g, 71 %) ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 5 (s, 2H), 6,85 (m, 2H), 7,16 (t, J = 8,1 Hz, 1H).

b) 2-Fluor-5-(N-methylsulfonyl)aminobenzonitril

K míchané, chlazené (0 °C) směsi sloučeniny z příkladu 4(a) (5,0 g, 36,7 mmol) a Et_3N (3,9 g, 38,5 mol)

v CH_2Cl_2 (20 ml) se přidá methansulfonylchlorid (4,42 g, 38,5 mmol). Po míchání při teplotě místnosti přes noc se směs vyjme vodou a extrahuje etherem. Spojené organické extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší MgSO_4 , zfiltrují, odpaří, aby se dostala sloučenina pojmenovaná v záhlaví jako hnědá pevná látka (6,8 g, 87 %). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): d 3,10 (s, 3H), 7,50 (m, 2H), 7,76 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 10,4 (s, 1H).

c) 2-Fluoro-5-[(N-methyl)sulfonyl-N-benzyl]amino-benzonitril

K míchané suspenzi NaH (předem promyté hexanem, 60% olej, 0,20 g, 4,7 mmol) v DMF (15 ml) se přidá sloučenina z příkladu 4(b) (1,0 g, 4,7 mmol) ve fluorbenzonitrilových částech. Po jednohodinovém míchání při teplotě místnosti se přidá benzylbromid (0,80 g, 4,7 mmol) a míchá se přes noc, reakce směsi se přeruší vodou, směs se extrahuje etherem, promyje roztokem chloridu sodného, vysuší MgSO_4 , odpaří a čistí bleskovou sloupcovou chromatografií (50% EtOAc/hexan), aby se získala sloučenina uvedená v záhlaví jako oranžový olej (1,03 g, 73 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): d 3,05 (s, 3H), 4,80 (s, 2H), 7,20 (m, 6H), 7,50 (m, 2H).

d) 2-Hydroxy-5-(N-benzyl-N-methylsulfonyl)aminobenzonitril

Směs sloučeniny z příkladu 4(c) (2 g, 6,7 mmol), KOAc (1 g, 10,1 mmol) a 18-crown-6 ether (2,7 g 10,17 mmol) v MeCN (30 ml) se 24 hodin zahřívá ke zpětnému toku. Směs se ochladí a přidá se 20 ml 1N NaOH, 48 hodin se míchá při teplotě místnosti, odpaří se a extrahuje etherem (odstraní se). Vodná vrstva se okyselí a extrahuje EtOAc,

vysuší MgSO_4 a odpaří, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví jako oranžový olej (1,2 g, 57%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): d 3,05 (s, 3H), 4,75 (s, 2H), 6,90 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,31 (m, 7H).

e) 2-Kyan-4-[(N-benzyl-N-methylsulfonyl)amino]fenylglycidol

Směs sloučeniny z příkladu 4(d) (1,1 g, 3,8 mmol), K_2CO_3 (1,06 g, 7,6 mmol) a 2R-(-)-glycidyl-3-nitrobenzen-sulfonatu (1,0 g, 3,8 mmol) v acetonu (20 ml) se 24 h udržuje při zpětném toku. Směs se ochladí, odpaří, vyjme se vodou a extrahuje EtOAc (3x). Organické extrakty se promyjí nasyceným NaHCO_3 , roztokem chloridu sodného, vysuší MgSO_4 , zfiltrují a odpaří, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví jako žlutá pevná látka (1,4 g, 99%). ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): d 2,85 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H), 2,97 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H), 3,00 (s, 3H), 3,40 (m, 1H), 4,05 (dd, $J = 5,4, 11,4$ Hz, 1H), 4,42 (dd, $J = 2,6, 11,4$ Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 6,97 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,24 (m, 5H), 7,37 (dd, $J = 2,6, 9,1$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 2,6, 1\text{H}$).

f) Hydrochloridová sůl (R)-3-[2-kyan-4-[N-benzyl-N-(methylsulfonyl)amino]fenoxy]-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]propan-2-olu

Směs sloučeniny z příkladu 4(e) (0,50 g, 1,4 mmol), LiClO_4 (0,19 g, 1,4 mmol) a 4-methoxyfenyl-1,1-dimethyl-ethylaminu (0,25 g, 1,4 mmol) ve vysušeném acetonitrilu (5 ml) se 24 h zahřívá ke zpětnému toku. Směs se ochladí a odpaří, vyjme se vodou, extrahuje EtOAc (3x). Spojené organické extrakty se promyjí roztokem chloridu

sodného, vysuší MgSO_4 , zfiltrují, odpaří a vyčistí bleskovou sloupcovou chromatografií (3% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), aby se získal bezbarvý olej, který se míchá v methanolu a přidá se 4M HCl , odpaří se a trituruje v etheru, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (0,70 g, 87 %) jako žlutá pěna. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): d 1,09 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,64 (s, 2H), 3,10 (dd, $J = 7,2, 14,4$ Hz, 1H), 3,25 (dd, $J = 7,2, 14,4$ Hz, 1H), 3,08 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,98 (m, 1H), 4,20 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,60 (s, 1H), 6,80 (d, $J = 10,8$ Hz, 2H), 6,95 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 10,8$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 10,8$ Hz, 2H). MS ($M+1$, m/z): 524,4, Analýza pro $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3\cdot\text{HCl}$: vypočteno C, 60,67, H, 6,32, N, 7,32, nalezeno: C, 60,40, H, 6,30, N, 7,50.

Příklad 5

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

a) 2-Methoxy-5-(N-methylsulfonyl)aminobenzonitril

Podle postupu z příkladu 4(b) se připraví sloučenina pojmenovaná v záhlaví jako hnědá pevná látka (2,50 g, 82 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): d 3,02 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 7,25 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 9,60 (s, 1H).

b) 2-Methoxy-5-(N-methyl-N-methylsulfonyl)aminobenzonitril

Podle postupu z příkladu 3(a) se připraví sloučenina pojmenovaná záhlaví jako žlutá pevná látka (0,44 g, 83 %). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): d 3,02 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 7,25 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H).

c) 2-Hydroxy-5-(N-methyl-N-methylsulfonyl)aminobenzonitril

Podle postupu z příkladu 3(b) se připraví sloučenina pojmenovaná v záhlaví jako hnědá pevná látka (0,068 g, 16 %). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): d 3,02 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 7,25 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H).

d) 2-Kyan-4-[(N-methyl-N-methylsulfonyl)amino]fenylglycidol

Podle postupu z příkladu 3(c) se připraví sloučenina pojmenovaná v záhlaví jako hnědý olej (0,083, 99 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): d 2,45 (s, 3H), 2,85 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H), 2,97 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H), 3,00 (s, 3H), 3,40 (m, 1H), 4,05 (dd, $J = 5,4, 11,4$ Hz, 1H), 4,42 (dd, $J = 2,6, 11,4$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,45 (m, 2H).

e) Hydrochloridová sůl (R)-3-[2-kyan-4-[N-methyl-N-(methylsulfonyl)amino]fenoxy]-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]propan-2-olu

Podle postupu z příkladu 3(d) se získá sloučenina pojmenovaná v záhlaví jako hnědá pevná látka (0,07 g, 48 %). MS ($M+1$, m/z): 462,2 Analýza pro $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}\cdot\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{O}$: vypočteno: C, 53,52, H, 6,64, N, 8,13, nalezeno: C, 53,39, H, 6,38, N, 7,94.

Příklad 6

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

Roztok sloučeniny z příkladu 4(f) (0,30 g, 0,5 mmol) v MeOH (5 ml) se přes noc při teplotě místnosti hydrogenuje v 10% Pd/C (0,07 g). Katalyzátor se zfiltruje a filtrát se odpaří a vyčistí bleskovou sloupcovou chromatografií (7% MeOH/CH₂Cl₂), aby se získal žlutý olej, který se rozpustí v MeOH a přidá se 4M HCl v p-dioxanu, odpaří se a trituruje se v etheru, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví jako žlutá pěna (0,08 g, 32 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,04 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 2,62 (s, 2H), 2,82 (dd, J = 7,2, 14,4 Hz, 1H), 2,92 (dd, J = 7,2, 14,4 Hz, 1H), 2,97 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,95 (m, 1H), 4,09 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 7,42 (m, 2H). MS (M+1, m/z): 4483. Analýza pro C₂₂H₂₉N₃O₅S·HCl·2H₂O: vypočteno: C, 51,10, H, 6,62, N, 8,12, nalezeno: C, 50,86, H, 6,42, N, 7,90.

Příklad 7

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

Směs z experimentu 4e (0,36 g, 1 mmol), LiClO₄ (0,14 g, 1 mmol) a 1,1-dimethyl-2-[2-naftyl]ethylaminu

(0,2 g, 1 mmol) ve vysušeném acetonitrilu (8 ml) se 24 h zahřívá ke zpětnému toku. Směs se ochladí a odpaří, vyjme se vodou, extrahuje EtOAc (3x). Spojené organické extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší MgSO_4 , zfiltrují, odpaří a vyčistí bleskovou sloupcovou chromatografií (3% MeOH/ CH_2Cl_2), aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví jako žlutá pěna (0,40 g, 71 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): d 1,09 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 2,81 (dd, $J = 7,2, 14,4$ Hz, 1H), 2,85 (d, $J = 3,6$ Hz, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,96 (dd, $J = 7,2, 14,4$ Hz, 1H), 3,91 (m, 1H), 4,04 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,76 (s, 2H), 6,95 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,27 (m, 11H), 7,55 (s, 1H), 7,80 (m, 2H). MS ($M+1$, mlz): 468,2. Analýza pro $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_4\text{SH}_2\text{O}$: vypočteno: C, 66,75, H, 6,47, N, 7,29, nalezeno: C, 66,84, H, 6,20, N, 7,50.

Příklad 8

Příprava hydrochloridové soli (R)-3-[2-kyan-4-[N-(methylsulfonyl)amino]fenoxy]-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethyl-aminol]propan-2-olu

Roztok sloučeniny z příkladu 7(a) (0,20 g, 0,3 mmol) v MeOH (5 ml) se přes noc při teplotě místnosti hydrogenuje v 10% Pd/C (0,07 g). Katalyzátor se zfiltruje a filtrát se odpaří a vyčistí bleskovou sloupcovou chromatografií (7% MeOH/ CH_2Cl_2), aby se získal žlutý olej, který se rozpustí v MeOH a přidá se 4M HCl v p-dioxanu, odpaří se a trituruje se v etheru, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví jako žlutá pevná látka (0,08 g, 44 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): d 1,09 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 2,81 (dd, $J = 7,2, 14,4$ Hz, 1H), 2,85 (d, $J = 3,6$ Hz, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,96 (dd, $J = 7,2, 14,4$ Hz,

1H), 3,91 (m, 1H), 4,04 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 6,95 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H, 7,27 (m, 6H), 7,55 (s, 1H), 7,80 (m, 2H). MS ($M+1$, m/z): 468,2. Analýza pro $C_{25}H_{29}N_3O_4S \cdot HCl \cdot 0,25H_2O$: vypočteno: C, 55,60, H, 6,34, N, 7,70, nalezeno: C, 55,60, H, 6,20, N, 7,50.

Příklad 9

Příprava N-[(R)-2-hydroxy-3-(2-kyan-3-chlorfenoxy)propyl-1,1-dimethyl-2-benzyloxyethylaminu

Ke směsi NaH (0,8g, 33,7 mmol) v DMF (15 ml) o teplotě 0 °C se pomalu přidá amino-3-methylpropanol. Po třech hodinách míchání při teplotě 0 °C se reakční směs nechá ohřát na teplotu místnosti a pomalu se přidá benzylbromid (5,76 g, 33,7 mmol) a potom se míchá dalších 18 hodin při teplotě místnosti. Přidá se H_2O (150 ml), aby se reakce uhasila, pak se amin extrahuje diethyletherem (3x 100 ml). Organické vrstvy se spojí, promyjí nasyceným NaCl (voda) (100 ml), vysuší síranem sodným a odpaří ve vakuu. Zbytek se vyčistí krátkocestou destilací, aby se získalo 2,1 g sloučeniny pojmenované v záhlaví. GC/EI-MS m/z (rel. int.) 179 (M^+ , .0), 92 (6), 91 (75), 88 (8), 77 (11), 65 (26), 62 (6), 58 (100), 57 (6), 51 (7), 43 (5), 42 (17), 41 (10).

Příklad 10

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

a) Příprava 2-kyan-4-(N,N-dipropylaminokarbonyl)methoxy-fenolu

Methyl-3-kyan-4-methoxybenzoat (5g, 26 mmol Lancaster) se rozpustí ve 100 ml methanolu a na 5 hodin se vystaví působení vodného 1M NaOH (52 ml, 52 mmol) při teplotě místností. Reakční směs se odpaří na polovinu objemu, okyselí se vodným 3N HCl, extrahuje se CHCl_3 , vysuší bezvodým MgSO_4 , zfiltruje a odpaří, aby se získala odpovídající kyselina, která se dále použije bez dalšího čištění. Materiál uvedený výše (3g, 16,9 mmol) se rozpustí ve 40 ml benzenu a 1 ml DMF a vystaví se působení oxalylchloridu (1,52 ml, 17,4 mmol). Výsledná reakční směs se 1,5 hodiny míchá při teplotě místností. Reakční směs se ochladí na 0 °C a vystaví působení DIEA (4,55 ml, 26,1 mmol) a potom se rozdělí na 4 stejné části. Jedna část (6,33 mmol) se vystaví působení dipropylaminu (880 μl , 6,33 mmol) a při teplotě místností se míchá 16 hodin. Reakční směs se naředí EtOAc, promyje roztokem chloridu sodného, vysuší bezvodým MgSO_4 , zfiltruje a odpaří. Zbytek se vyčistí bleskovou chromatografií (silikagel 5% MeOH CHCl_3), aby se získalo 820 mg výše zmíněné sloučeniny. ^1H NMR (CDCl_3 ; 250 MHz) δ 7,6-7,3 (2H, m), 7,02 (1H, d), 3,97 (3H, s), 3,4-3,2 (4H, m), 1,6 (4H, br s), 0,9-0,8 (6H, m).

Sloučenina z příkladu 10 (a) (820 mg, 3,1 mmol) uvedená výše se rozpustí ve 40 ml kollidinu a vystaví působení LiI (845 mg, 6,31 mmol) a 16 hodin se míchá při zpětném toku. Reakční směs se vyjme 3N HCl, extrahuje EtOAc, vysuší bezvodým MgSO_4 , zfiltruje a odpaří, aby se

získalo 630 mg (2,04 mmol) sloučeniny pojmenované výše, kontaminované přibližně 20 % nezreagovaného methyletheru. ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) d 7,6-7,3 (2H, m) 7,02 (1H, d), 3,4-3,2 (4H, m), 1,6 (4H, br s), 0,9-0,8 (6H, m).

c) Příprava [2-kyan-4-(N,N-dipropylaminokarbonyl)]fenyl-glycidyletheru

Sloučenina z příkladu 10 (b) (470 mg, 2,04 mmol), K_2CO_3 (563 mg, 4,08 mmol) a (2R)-(-)-glycidyl-3-nitrobenzensulfonatu (528 mg, 2,04 mmol) se v acetonu 18 hodin zahřívá ke zpětnému toku. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu na polovinu objemu, vlije se do vody a extrahuje EtOAc. Spojené organické extrakty se vysuší (MgSO_4), odpaří a zbytek se vyčistí sloupcovou chromatografií (silikagel, 80 % EtOAc/hexany), aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví jako čirý olej. ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) d 7,6-7,3 (2H, m), 7,02 (1H, d), 4,47-4,41 (1H, d z d), 4,13-4,08 (1H, m) 3,4-3,2 (5H, m), 2,86-2,83 (2H, m) 1,6 (4H, br s), 0,9-0,8 (6H, m).

d) Příprava (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethyl-amino]-3-[2-kyan-4-(N,N-dipropylaminokarbonyl)fenoxy]-propan-2-olu

Roztok sloučeniny z příkladu 10 (c) (380 mg, 2,1 mmol) a chlornanu lithného (426 mg, 4,02 mmol) v ethanolu (25 ml) se 12 hodin zahřívá ke zpětnému toku. Reakční směs se odpaří a vyčistí bleskovou chromatografií (silikagel 5% MeOH v chloroformu), aby se získala volná báze výše pojmenované sloučeniny. Tento materiál se rozpustí v dichlormethanu a vystaví působení 1 molárního ekvivalentu

1N HCl/methanol. Po přidání etheruse vytvoří krystaly a ty se následně sesbírají a vysuší ve vakuové sušárně, aby se získalo 150 mg sloučeniny pojmenované v záhlaví. ESMS $[M+H]^+ = 482$, ^1H NMR ($CDCl_3$, 360 MHz @ 300 K) δ 7,7-7,76 (2H, m), 7,2-7,1 (3H, m), 6,9-6,8 (2H, m), 4,3-4,2 (4H, m), 3,76 (3H, s), 3,5-3,1 (6H, m), 2,95 (2H, s), 1,7-1,5 (4H, m), 1,3 (6H, d), 0,9-0,7 (6H, m).

Příklad 11

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

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

Podle postupu načrtnutého v příkladu 10, s tím rozdílem, že se místo dipropylaminu v příkladu 10 (a) použije propylamin, se připraví 7 mg sloučeniny pojmenované v záhlaví ESMS $[M+H]^+ = 440$, ^1H NMR ($CDCl_3$, 360 MHz) @ 300 K) δ 7,7-7,76 (2H, m), 7,2-7,1 (3H, m), 6,9-6,8 (2H, 10 m), 4,3-4,2 (4H, m), 3,76 (3H, s), 3,5-3,1 (4H, m), 2,95 (2H, s), 1,7-1,5 (2H, m), 1,3 (6H, dl, 0,9-0,7 (3H, m).

Příklad 12

Příprava hydrochloridové soli (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[2-kyan-4-(N-piperidinylnkarbo-

nyl) fenoxylpropan-2-olu

a) Příprava (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethyl-amino]-3-[2-kyan-4-(N-piperidinyln-karbonyl) fenoxylpropan-2-olu

Podle postupu načrtnutého v příkladu 10, s tím rozdílem, že se místo dipropylaminu z příkladu 10 (a) použije piperidin, se získá 150 mg sloučeniny pojmenované v záhlaví. ESMS $[M+H]^+ = 467$, ^1H NMR ($CDCl_3$, 360 MHz, @ 300 K) d 7,6-7,75 (2H, m), 7,1-7,0 (3H, m), 6,8-6,7 (2H, m), 4,13-3,91 (3H, m), 3,76 (3H, s), 2,95-2,8 (2H, m), 2,62 (2H, m), 1,6-1,5 (6H, m), 1,03 (6H. d).

Příklad 13

Příprava hydrochloridové soli (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[2-kyan-4-(N-morfolinyln-karbonyl) fenoxylpropan-2-olu

(a) 2,3-Dichlor-4-bromanisol

Bromací 2,3-dichloranisol (Aldrich, 1,0 g, 5,65 mmol) použitím metody z S.D. Wyrick, F.T. Smith, W.E. Kemp, A.A. Grippo, Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 30, číslo 10 P. 1987 poskytne 729 mg (50 %) sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bílé pevné látky. ^1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$), d 7,51 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,92 (s, 3H).

(b) 2,3-Dichlor-4-(morfolinokarbonyl)anisol

Sloučenina z příkladu 13 (a) (150 mg, 0,59 mmol) se rozpustí v DMF (8 ml) a přidá se morfolin (0,52 ml, 5,9 mmol). Roztokem se 5 minut probublává argon, následuje 5 minut probublávání CO. Přidá se tetrakis(trifenylfosfin)palladium (0) (75 mg, 0,065 mmol), dalších 5 minut se probublává CO a směs se 4 hodiny míchá při 110 °C pod CO (balón). DMF se odpaří za sníženého tlaku a potom se vytvoří azeotropní směs s xyleny. Zbytek se vyčistí bleskovou chromatografií (silikagel, 2,5 x 20,5 cm, 50% EtOAc/hexany), aby se získalo 90 mg (53%) sloučeniny pojmenované v záhlaví. ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 7,19 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,93-3,83 (m, 1H), 3,81-3,74 (m, 3H), 3,74-3,56 (m, 2H), 3,34-3,18 (m, 2H).

(c) 2,3-Dichlor-4-(morfolinokarbonyl)fenol

Sloučenina z příkladu 13 (b) (76 mg, 0,26 mmol) se demethyluje metodou popsanou v I.T. Harrison, J.C.S. Chem. Comm., str. 616 1969, aby se získala sloučenina uvedená v záhlaví jako surový hnědý olej, který se použije v dalším kroku bez dalšího čištění. ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 7,07 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 3,92-3,82 (m, 1H), 3,82-3,72 (m, 3H), 3,72-3,55 (m, 2H), 3,36-3,19 (m, 2H).

(d) 2,3-Dichlor-4-(N-morfolinokarbonyl)fenylglycidylether.

Sloučenina z příkladu 13 (c) (72 mg), (2R)-(-)-glycidyl-3-nitrobenzensulfonát (85 mg, 0,33 mmol) a K_2CO_3 (50 mg, 0,36 mmol) se při zpětném toku 14 hodin míchají v acetonu. Reakční směs se ochladí, zfiltruje, odpaří a

zbatek se vyčistí bleskovou chromatografií (silikagel, 2,5 x 17,5 cm, 50%-70%-100% EtOAc/hexany), aby se získalo 42 mg (49%) sloučeniny pojmenované v záhlaví. ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7,17 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,95 (dd, $J = 7,9, 7,2$ Hz, 1H), 4,46-4,31 (m, 1H), 4,08-3,98 (m, 1H), 3,95-3,85 (m, 1H), 3,85-3,72 (m, 3H), 3,72-3,53 (m, 2H), 3,46-3,36 (m, 1H), 3,36-3,15 (m, 2H), 3,00-2,78 (m, 2H).

(e) Hydrochloridová sůl (R)-1-[1,1-diethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[2,3-dichlor-4-(N-morfolinokarbonyl)-fenoxy]propan-2-olu

Sloučenina z příkladu 13 (d) (42 mg, 0,127 mmol) a 1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamin (28 mg, 0,156 mmol) se rozpustí v CH_3CN (10 ml), přidá se LiClO_4 (21 mg, 0,197 mmol) a směs se 18 hodin míchá při zpětném toku. Směs se odpaří v vakuu a vyčistí bleskovou chromatografií (silikagel, 2,5 x 17,5 cm, 200 ml 5% MeOH/ CHCl_3 , 100 ml 10% MeOH/ CHCl_3), aby se získalo 55 mg (85%) sloučeniny pojmenované v záhlaví jako její volné báze. Tento materiál se převede na odpovídající HCl sůl rozpuštěním volné báze v CH_2Cl_2 , vystavením vzniklého roztoku působení 105 μl HCl v MeOH a potom odpařením CH_2Cl_2 následovaným odpařením z hexanů. MS (ES) m/e 511,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ^1H NMR (360 MHz, DMSO/TFA) δ 8,58 (m, 2H), 7,39 (d, $J = 8,6$, 1H), 7,29 (d, $J = 8,6$, 1H), 7,16 (d, $J = 8,6$, 2H), 6,92 (d, $J = 8,6$, 2H), 4,30-4,11 (m, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,73-3,61 (m, 4H), 3,58-3,51 (m, 2H), 3,40-3,28 (m, 1H), 3,21-3,07 (m, 3H), 2,92 (s, 2H), 1,23 (s, 6H).

Příklad 14

Příprava (R)-3-[2-kyan-4-(N-methyl-N'-morfolino)ureido]-fenoxy]-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino)-propan-2-olu

a) 2-Methoxyl-5-N-[(4-morfolino)karbonyl]aminobenzonitril

K míchané směsi 2-methoxyl-5-aminobenzonitrilu (2 g, 12,34 mmol) a pyridinu (1,28 g, 16,2 mmol) ve vysušeném CH_2Cl_2 (20 ml) se přidá 4-morfolinkarbonylchlorid (2,4 g, 16,2 mmol). Po 24 hodinách míchání při teplotě místnosti se směs naředí CH_2Cl_2 a promyje vodou, roztokem chloridu sodného, vysuší MgSO_4 a odpaří, aby se získala oranžová pevná látka (3,04 g, 86%). ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6): d 3,23 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 3,47 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 3,9 (s, 3H), 6,89 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,3 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 8,01 (s, 1H).

b) 2-Methoxyl-S-[N-methyl-N-[(4-morfolino)karbonyl]-amino]benzonitril

K míchané směsi NaH (60%, předem proprané hexanem, 0,2 g, 4,98 mmol) ve vysušeném DMF (10 ml) se přidá sloučenina z příkladu 14 (a) (1 g, 3,8 mmol). Po 1 hodině míchání při teplotě místnosti se přidá methyljodid (1,62 g, 11,5 mmol) a míchá se přes noc, vyjme se vodou a extrahuje se EtOAc. Organické extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší MgSO_4 a odpaří, aby se získal hnědý olej (1,0 g, 98 %). ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6): d 2,95 (s, 3H), 3,23 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 3,47 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 3,9 (s, 3H), 6,89 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,3 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 8,01 (s, 1H).

c) 2-Hydroxy-5-[N-methyl-N-[(4-morfolino)karbonyl]amino]-benzonitril

Podle postupu z příkladu 1 (e) se připraví sloučenina pojmenovaná v záhlaví jako žlutý olej (0,33g, 40 %). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): d 2,95 (s, 3H), 3,23 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 3,47 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 6,89 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,3 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 8,01 (s, 1H).

d) 2-Kyan-5-[N-methyl-N-[(4-morfolino)karbonyl]amino]-fenylglycidol

Podle postupu z příkladu 1 (f) se připraví sloučenina pojmenovaná v záhlaví jako hnědý olej (0,23g, 60 %). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): d 2,85 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,97 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H), 3,23 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 3,42 (m, 1H), 3,47 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 4,12 (dd, $J = 5,4, 11,4$ Hz, 1H), 4,42 (dd, $J = 5,4, 11,4$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,3 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 8,01 (s, 1H).

e) Příprava (R)-3-[2-kyan-4-(N-methyl-N'-morfomorfolino)ureido]fenoxy]-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethyl-amino]propan-2-olu

Podle postupu z příkladu 7 se připraví sloučenina pojmenovaná v záhlaví jako bělavá pěna (0,6g, 56 %) ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): d 1,09 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 2,85 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,97 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H), 3,23 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 3,42 (m, 1H), 3,47 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 4,12 (dd, $J = 5,4, 11,4$ Hz, 1H), 4,42 (dd, $J = 5,4, 11,4$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,27 (m, 5H), 7,35 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,76

{d, $J = 7,2$ Hz, 1H}. MS ($m+1$, m/z): 417,6. Analýza pro $C_{30}H_{36}N_4O_4 \cdot 1,5H_2O$: vypočteno: C, 66,28, H, 7,23, N, 103, Nalezeno: C, 66,61, H, 6,96, N, 9,92.

Příklad 15

Hydrochlorid N-[3-(2,3-dichlor-4-morfolinosulfamyl)-fenoxy-2-(R)-hydroxypropyl]-2-(4-methoxyfenyl)-1,1-dimethylethylaminu

a) (2,3-dichlor-4-methoxy)fenylsufonylchlorid

2,3-Dichloranisol (Aldrich, 9,0 g, 50,8 mmol) se zpracuje metodou uvedenou v H. Harada a kol., Chem. Pharm. Bull. 35 (8), 3195-3214 (1987), aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví jako bílá pevná látka (13,3 g, 95 %).

b) N,N-dipropyl-(2,3-dichlor-4-methoxy)fenylsulfonamid

Sloučenina z příkladu 15 (a) (8,0g, 29,0 mmol) se rozpustí v CH_2Cl_2 (200 ml) a přidá se dipropylamin (11,9 ml, 87,1 mmol) v EtOH (40 ml) při -20 °C. Ledová lázeň se odstraní a směs se 1,5 hodiny míchá. Směs se vlije do vody a extrahuje CH_2Cl_2 . Spojené organické extrakty se promyjí vodou, roztokem chloridu sodného, odpaří ve vakuu a vytvoří se azeotropní směs s toluenem, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví jako olej se světle hnědým nádechem (9,8g, 100 %). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,23 (t, $J = 8, 17$ Hz, 4H), 152 (m, 4H), 0,83 (t, $J = 8,13$ Hz, 6H).

c) N,N-dipropyl-2,3-dichlor-4-hydroxyfenylsulfonamid

Sloučenina z příkladu 15 (b) (10,0 g, 29,4 mmol), I_2 (14,9 g, 58,8 mmol) a trimethylfenylsilan (15,1 ml, 88,2 mmol) se 18 hodin dohromady míchají a zahřívají na 110 °C. Směs se vlije do vodného $Na_2S_2O_3$, extrahuje se EtOAc, vysuší ($MgSO_4$), odpaří do sucha ve vakuu a vyčistí sloupcovou chromatografií (silikagel, 40%EtOAc/hexany), aby se získal čistý olej (9,2g, 86 %). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 7,98 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 6,29 (bs, 1H), 3,24 (t, $J = 9,18$ Hz, 4H), 1,56 (m, 4H), 0,84 ($J = 8,14$ Hz, 6H).

d) [2,3-dichlor-4-(N,N-dipropylsulfamoyl)]fenylglycidyl-ether

Sloučenina z příkladu 15 (c) (5,0 g, 15,3 mmol), K_2CO_3 (6,4 g, 46,0 mmol) a (2R)-(-)-glycidyl-3-nitrobenzensulfonát (5,6 g, 15,3 mmol) se v acetonu (250 ml) 18 hodin zahřívají ke zpětnému toku. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu na poloviční objem, vlije se do vody, extrahuje se EtOAc, spojené organické extrakty se vysuší $MgSO_4$, odpaří a vyčistí sloupcovou chromatografií (silikagel, 40% EtOAc/hexany), aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví jako čistý olej (4,9 g, 84 %). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 8,04 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 4,45 (dd, $J = 1,9$ Hz, 1H), 4,11 (dd, $J = 7,11$ Hz, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,24 (t, $J = 9,18$ Hz, 4H), 2,97 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 1,52 (m, 4H), 0,84 (t, $J = 6,14$ Hz, 6H).

e) Hydrochloridová sůl N-[3-(2,3-dichlor-4-dipropylsulfamoyl)fenoxy-2-(R)-hydroxypropyl]-N-(2-(4-methoxyfenyl)-

-1,1-dimethyl)ethylaminu

Sloučenina z příkladu 15 (d) (1,6 g, 4,2 mmol), 1,1-dimethyl-2-(4methoxyfenyl)ethylamin (0,75 g, 4,2 mmol) a LiClO_4 (0,89 g, 8,4 mmol) se rozpustí v CH_3CN (150 ml) a 18 hodin se udržuje při zpětném toku. Směs se odpaří ve vakuu a vyčistí sloupcovou chromatografií (silikagel, 8% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví jako bílá pevná látka (1,0 g, 44 %). Ta se převede na hydrochloridovou sůl přidáním 1,7 mlM HCl v MeOH , mícháním po dobu 5 minut, odpařením ve vakuu, vytvořením azeotropní směsi s toluenem, potom CH_2Cl_2 MS (ES) m/e 561.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,94 (bs, 1H), 8,02 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 6,96 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,68 (m, 2H), 3,43 (bs, 1H), 323 (t, $J = 7,14$ Hz, 4H), 3,12 (m, 2H), 1,50 (q, $J = 5,13$ Hz, 4H), 1,43 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 0,83 (t, $J = 8,13$, 6H).

Příklad 16

Hydrochlorid N-[3-(2,3-dichlor-4-dipropylsulfamoyl)fenoxy-2(R)-hydroxy-propyl)-2-(2,3-dichlorfenyl)-1,1-dimethyl-ethylaminu

Podle postupu z příkladu 15, s tím rozdílem, že místo 1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylaminu se použije 1,1-dimethyl-2-(2,3-dichlorfenyl)ethylamin se připraví sloučenina pojmenovaná v záhlaví (33 mg). MS (ES) m/e 599,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,01 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,06 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 10$

Hz, 1H), 4,60 (bm, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,34 (d, $J = 11$ Hz, 1H), 3,23 (t, $J = 7$ Hz, 4H), 3,18 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 3,08 (s, 2H), 1,5: $J = 6,13$ Hz, 4H), 1,34 (2 x s, 6H), 0,84 (t, $J = 10$ Hz, 6H).

Příklad 17

Hydrochlorid N-[3-(3-chlor-2-kyan-4-dimethylsulfamoyl)-fenoxy-2(R)-hydroxypropyl)-2-(4-methoxyfenyl)-1,1-dimethylethylaminu

a) 2-Chlor-6-methoxybenzonitril

2-Chlor-6-fluorbenzonitril (Aldrich, 5,0 g, 32,1 mmol) se rozpustí v MeOH (100 ml), NaOMe (7,4 ml 25% roztoku, 32,1 mmol) a 18 hodin se udržuje při zpětném toku. Směs se odpaří, vlije do EtOAc/H₂O a extrahuje EtOAc, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (5,3g, 59%).

b). (2-chlor-3-kyan-4-methoxy) fenylsulfonylchlorid

Podle postupu z příkladu 15 (a), s tím rozdílem, místo 2,3-dichloranisolu se použije sloučenina z příkladu 17 (a), se připraví sloučenina pojmenovaná v záhlaví.

c) Hydrochlorid N-[2 (R)-hydroxy-3-(3-chlor-2-kyanfenoxy-4-dimethylsulfonamidyl)propyl]-N-[2-(4-methoxyfenyl)-1,1-dimethylethyl]aminu

Podle postupu z příkladu 15 (b) až 15 (e), s tím rozdílem, že místo dipropylaminu se použije dimethylamin a

místou sloučeniny z příkladu 15 (a) se použije sloučenina z příkladu 17 (b), se připraví sloučenina pojmenovaná v záhlaví (21 mg). MS (ES) m/e 496,2[M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,22 (d, J = 10 Hz, 1H), 7,11 (m, 3H), 6,82 (d, 2H), 4,28 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,12 (d J = 2,12 Hz, 1H), 2,98 (dd, J = 10, 12 Hz, 1H), 2,88 (s, 6H), 2,78 (s, 2H), 1,18 (s, 6H).

Příklad 18

N-[3-(2,3-dichlor-4-morfolinosulfamoyl)fenoxy-2 (R)-hydroxypropyl)-2-(4-methoxyfenyl)-1,1-dimethylethylamin

Podle postupu z příkladu 15, s tím rozdílem, že místo dipropylaminu se použije morfolin, se připraví sloučenina pojmenovaná v záhlaví (5 mg). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (d J = 8 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8 Hz, 2H), 4,76 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,71 (m, 5H), 3,49 (m, 1H), 3,24 (m, 4H), 3,11 (m, 2H), 1,52 (s, 3H), 1,43 (s, 3H).

Příklad 19

Hydrochlorid N-[3-(3-chlor-2-kyan-4-morfolinosulfamoyl)-fenoxy-2(R)-hydroxypropyl)-2-(4-methoxyfenyl)-1,1-dimethylethylaminu

Sloučenina pojmenovaná v záhlaví se připraví postupem z příkladu 17 (c), přičemž se postup z příkladu 1 (c) nahradí postupem z Harrison I.T., Chem. Comm., str.

616 (1969) a místo dimethylaminu se použije morfolin. MS (ES) m/e 538,2 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,20 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,12 (m, 3H), 6,81 (d, J = 9 Hz, 1H), 4,20-4,31 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,72 (m, 4H), 3,28 (m, 4H), 3,13 (d, J = 10 Hz, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,80 (s, 2H), 1,18 (s, 6H).

Příklad 20

Hydrochlorid N-[3-(3-chlor-2-kyan-4-pyrrolidinsulfamoyl)-fenoxy-2(R)-hydroxypropyl]-2-(4-methoxyfenyl)-1,1-dimethylethylaminu

Sloučenina pojmenovaná v záhlaví se připraví postupem z příkladu 19, přičemž se morfolin nahradí pyrrolidinem. MS (ES) m/e 522,1 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,23 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 9 Hz, 2H), 4,27 (d, J = 4 Hz, 2H) - 4,18 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,40 (m, 4H), 3,10 (dd, J = 2,10 Hz, 1H), 2,94 (dd, J = 8,12 Hz, 1H), 2,75 (s, 2H), 1,95 (m, 4H), 1,16 (s, 5H).

Příklad 21

Hydrochlorid N-[3-(3-chlor-2-kyan-4-pyrrolidinsulfamoyl)-fenoxy-2(R)-hydroxypropyl]-2-(4-fluorfenyl)-1,1-dimethylethylaminu

Sloučenina pojmenovaná v záhlaví (35 mg) se připraví postupem z příkladu 20, přičemž se 1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamin nahradí

1,1-dimethyl-2-(4-fluorfenyl)ethylaminem. MS (ES) m/e 510,1 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (d J = 11 Hz, 1H), 1,10-7,30 (m, 3H), 6,99 (m, 2H), 4,89 (m, 1H), 4,03 (dd, J = 2,10 Hz, 1H), 3,95 (dd, J = 4,12 Hz, 1H), 3,39 (m, 5H), 3,24 (dd, J = 3,10 Hz, 1H), 1,96 (m, 4H), 1,23 (s, 6H).

Příklad 22

Hydrochlorid N-[3-(3-chlor-2-kyan-4-pyrrolidinsulfamoyl)-fenoxy-2(R)-hydroxypropyl)-2-(2-naftyl)-1,1-dimethylethylaminu

Sloučenina pojmenovaná v záhlaví (130 mg) se připraví postupem z příkladu 20, přičemž se místo 1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylaminu použije 1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin. MS (ES) m/e 542,2 [M+H]⁺ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,23 (d, J = 10 Hz, 1H), 7,80 (m, 3H), 7,67 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 3,38 (m, 4H), 3,19 (d, J = 12 Hz, 1H), 3,06 (m, 1H), 3,04 (s, 2H), 1,95 (m, 4H), 1,37 (s, 6H).

Příklad 23

Hydrochlorid N-[3-(3-chlor-2-kyan-4-morfolinosulfamoyl)-fenoxy-2(R)-hydroxypropyl)-2-(4-fluorfenyl)-1,1-dimethyl-ethylaminu

Sloučenina pojmenovaná v záhlaví (130 mg) se připraví postupem z příkladu 19, přičemž se místo 1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylaminu použije 1,1-dimethyl-2-(4-fluorfenyl)ethylamin. MS (ES) m/e 526,2

$[M+H]^+$: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,20 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,13 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 9$ Hz), 4,82 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,39 (m, 2H), 3,73 (m, 4H), 3,55-3,36 (m, 2H), 3,27 (m, 4H), 3,12 (dd, $J = 12,22$ Hz, 2H), 1,45 (2xs, 6H).

Příklad 24

Hydrochlorid N-[3-(3-chlor-2-kyan-4-morfolinosulfamoyl)-fenoxy-2(R)-hydroxypropyl]-2-(2-naftyl)-1,1-dimethylethylaminu

Sloučenina pojmenovaná v záhlaví (100 mg) se připraví postupem z příkladu 19, přičemž se místo 1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylaminu použije 1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin. MS (ES) m/e 558,2 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,17 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,78 (m, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,33 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 4,26 (d, $J = 3$ Hz, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,75 (m, 4H), 3,26 (m, 4H), 3,17 (dd, $J = 2,12$ Hz, 1H), 3,01 (m, 3H), 1,23 (s, 6H).

Příklad 25

Hydrochlorid N-[3-(3-chlor-2-kyan-4-thiomorfolinosulfamoyl)fenoxy-2(R)-hydroxypropyl]-2-(2-naftyl)-1,1-dimethylethylaminu

Sloučenina pojmenovaná v záhlaví (30 mg) se připraví postupem z příkladu 24, přičemž se místo

morfolinu použije thiomorfolin. MS (ES) m/e 574,2 [M+H]⁺,
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) d 8,17 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,77 (m,
 3H), 7,66 (s, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,32 (d, J = 9 Hz, 1H),
 7,02 (d, J = 9 Hz, 1H), 4,23 (m, 3H), 3,54 (m, 4H), 3,13
 (d, J = 12 Hz, 1H), 3,02 (m, 3H), 2,68 (m, 4H), 126 (s,
 6H).

Příklad 26

Hydrochlorid N-[3-(3-chlor-2-kyan-4-thiomorfolinosul-
 famoyl)-fenoxy-2(R)-hydroxypropyl]-2-(4-methoxyfenyl)-
 -1,1-dimethylethylaminu

Sloučenina pojmenovaná v záhlaví (30 mg) se
 připraví postupem z příkladu 19, přičemž se místo
 morfolinu použije thiomorfolin. MS (ES) m/e 554,3 [M+H]⁺
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) d 8,13 (d, J = 10 Hz, 1H), 7,02 (d, J
 = 9 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 10 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 9 Hz,
 2H), 4,17 (d, J = 4 Hz, 2H), 4,02 (m, 1H), 3,73 (s, 3H),
 3,52 (m, 2H), 2,97 (dd, J = 2,10 Hz, 1H), 2,82 (dd, J =
 8,1,1 Hz, 1H), 2,64 (m, 6H), 1,06 (s, 6H).

Příklad 27

Hydrochlorid N-[3-[3-chlor-2-kyan-4-(2'-kyaneth-1-yl)-
 cyklopropylsulfamoyl)fenoxy-2(R)-hydroxypropyl]-2-(4-
 -methoxyfenyl)-1,1-dimethylethylaminu

Sloučenina pojmenovaná v záhlaví (70 mg) se
 připraví postupem z příkladu 19, přičemž se místo
 morfolinu použije 3-(cyklopropylamino)propionitril

(Transworld Chemicals). MS (ES) m/e 561,3 $[M+H]^+ ^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,20 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 8$ Hz, 3H), 6,74 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,96 (m, 1H), 3,69 (m, 5H), 2,94 (dd, $J = 3,11$ Hz, 1H), 2,78 (d, 1H), 2,73 (t, $J = 7,12$ Hz, 2H), 2,49 (m, 1H), 1,04 (s, 6H), 0,62 (m, 2H), 0,53 (m, 2H).

Příklad 28

Hydrochlorid N-[3-[3-chlor-2-kyan-4-(2'-kyaneth-1-yl)cyklopropylsulfamoyl)fenoxy-2(R)-hydroxypropyl]-2-(2-naftyl)-1,1-dimethylethylaminu

Sloučenina pojmenovaná v záhlaví (85 mg) se připraví postupem z příkladu 27, přičemž se místo 1,1-dimethyl-2-(2-naftylethylaminu) použije 1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamin. MS (ES) m/e 581,3 $[M+H]^+ ^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,17 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,67 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,26 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,96 (m, 1H), 3,69 (t, $J = 8,14$ Hz, 2H), 2,98 (dd, $J = 2,12$ Hz, 1H), 2,82 (m, 3H), 2,74 (t, $J = 2,12$ Hz, 2H), 2,49 (m, 1H), 1,08 (s, 6H), 0,59 (m, 2H), 0,40 (m, 2H).

Příklad 29

Hydrochlorid N-[3-[3-chlor-2-kyan-4-(benzyl-cyklopropyl)sulfamoyl)fenoxy-2(R)-hydroxypropyl]-2-(naphthyl)-1,1-dimethylethylaminu

a) N-cyklopropyl(2-chlor-3-kyan-4-methoxyfenyl)sulfonamid

Sloučenina pojmenovaná v záhlaví se připraví použitím sloučeniny z příkladu 17 (b) postupem z příkladu 15 (b), přičemž se dipropylamin nahradí cyklopropylaminem (Aldrich).

b) N-cyklopropyl-N-benzyl(2-chlor-3-kyan-4-methoxyfenyl)-sulfonamid

Sloučenina z příkladu 29 (a) (1,3 g, 5,0 mmol), K_2CO_3 (0,69 g, 5,0 mmol) a benzylbromid (0,60 ml, 5,0 mmol) v acetonu (40 ml) se 18 hodin udržuje při zpětném toku. Roztok se zahustí a vlije do EtOAc/ H_2O a extrahuje EtOAc, vysuší a odpaří do sucha ve vakuu, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (1,8g, 96 %). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 8,25 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7,39-7,20 (m, 5H), 6,92 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,26 (m, 15 1H), 0,46 (m, 2H), 0,36 (m, 2H).

c) Hydrochlorid N-2 (R)-hydroxy-3-[3-chlor-2-kyan-4-[(N-propionitril-N-cyklopropyl)sulfamidyl]fenoxypropyl]-N-[2-(2-naftylfenyl)-1,1-dimethylethyl]aminu

Sloučenina pojmenovaná v záhlaví (25 mg) se připraví postupem z příkladu 24, přičemž se místo N-morfolin-(2-chlor-3-kyan-4-methoxyfenyl)sulfonamidu použije sloučenina z příkladu 29 (b). MS (ES) m/e 518,3 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 8,16 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7,70 (m, 3H), 7,57 (s, 1H), 7,36 (m, 4H), 7,25 (m, 4H), 6,88 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,14 (d, $J = 3$ Hz, 2H), 4,01 (m, 1H), 3,02 (dd, $J = 2,11$ Hz, 1H), 2,87 (m, 3H), 2,22 (m, 1H), 2,11 (m, 6H), 0,46 (m, 2H), 0,33 (m,

2H).

Příklad 30

Hydrochlorid N-[3-[3-chlor-2-kyan-4-(benzyl-cyklopropyl)-sulfamoyl]fenoxy-2(R)-hydroxypropyl]-2-(4-methoxyfenyl)-1,1-dimethylethylaminu

Sloučenina pojmenovaná v záhlaví (105 mg) se připraví postupem z příkladu 29, přičemž se místo 1,1-dimethyl-2-(2-napthylethylaminu) použije 1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamin. MS (ES) m/e 598,3[M+H]⁺ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,18 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,36-7,13 (m, 5H), 7,01 (d, J = 9 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 10 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 9 Hz, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,15 (m, 2H), 4,01 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,98 (m, 1H), 2,84 (d, J = 9,12 Hz, 1H), 2,62 (s, 2H), 2,22 (m, 1H) 1,04 (s, 6H), 0,44 (m, 2H), 0,35 (m, 2H).

Příklad 31

Hydrochlorid N-[3-[3-chlor-2-kyan-4-(4'-N-terc.-butoxykarbonylpiperazin)sulfamyl]fenoxy-2(R)-hydroxypropyl]-2-(4-methoxyfenyl)-1,1-dimethylethylaminu

Sloučenina pojmenovaná v záhlaví se připraví postupem z příkladu 19, přičemž místo morfolinu se použije terc.-butyl-1-piperazinkarboxylat (Aldrich). MS (ES) m/e 637,4[M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,05 (m, 4H), 6,77 (m, 3H), 4,21 (m, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,46 (m, 4H), 3,27 (m, 4H), 3,07 (m, 1H), 2,92 (m,

1H), 2,72 (s, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,12 (s, 6H).

Příklad 32

Hydrochlorid N-[3-(2,3-dichlor-4-dipropylsulfamoyl)fenoxy-
-2(R)-hydroxypropyl]-2-(2-naftyl)-1,1 dimethylethylaminu

Podle postupu z příkladu 15, přičemž se místo 1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamin z 15 (e) použije 1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin, se připraví sloučenina pojmenovaná v záhlaví (157 mg). MS (ES) m/e 581,2 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,00 (m, 1H), 8,24 (m, 1H), 7,98 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 7,81 (m, 3H), 7,73 (s, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,34 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,28-4,12 (m, 2H), 3,55-3,30 (m, 2H), 3,37 (s, 2H), 3,23 (t, J = 8 Hz, 4H), 1,53 (m, 10H), 0,83 (t, J = 8 Hz, 6H).

Příklad 33

Hydrochlorid N-[3-(2,3-dichlor-4-propylsulfamoyl)fenoxy-
-2(R)-hydroxypropyl]-2-(4-methoxyfenyl)-1,1-dimethylethyl-
aminu

Podle postupu z příkladu 15, přičemž se místo dipropylaminu použije propylamin, se připraví sloučenina pojmenovaná v záhlaví (211 mg). MS (ES) m/e 519,1 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,00 (m, 1H), 8,69 (m, 1H), 7,95 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,37 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 9 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 9 Hz, 2H), 6,04 (m, 1H), 4,38-4,23 (m, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,39-3,28 (m, 1H),

3,19-3,06 (m, 1H), 2,95 (s, 2H), 1,42=131 (m, 2H), 1,22 (s, 6H).

Příklad 34

Hydrochlorid N-[3-(2,3-dichlor-4-sulfamoyl)fenoxy-2(R)-hydroxypropyl]-2-(4-methoxyfenyl)-1,1-dimethylethylaminu

Podle postupu z příkladu 15, přičemž se místo dipropylaminu z 15 (b) použije amoniak (2M v methanolu), se připraví sloučenina pojmenovaná v záhlaví (14 mg). Čistí se preparativní HPLC [PRP-I, 21,5x250 mm, 30% CH₃CN/H₂O obsahující 0,1 % TFA]. MS (F,S) m/e 477,0 [M+H]⁺, ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ 7,98 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 12 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 11 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 4,55 (m, 1H), 4,29-4,21 (m, 1H), 4,15-4,08 (m, 1H), 3,78 10 (s, 3H), 3,43-3,33 (m, 1H), 3,19-3,09 (m, 1H), 2,98 (dd, J = 13, 39 Hz, 2H), 1,44 (s, 3H), 1,35 (s, 3H).

Příklad 35

Hydrochlorid N-[3-(2,3-dichlor-4-methylsulfamoyl)fenoxy-2(R)-hydroxypropyl]-2-(4-methoxyfenyl)-1,1-dimethylethylaminu

Podle postupu z příkladu 15, přičemž se místo dipropylaminu z 15 (b) použije methylamin (2M v methanolu), se připraví sloučenina pojmenovaná v záhlaví (123 mg). MS (ES) m/e 491,1 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,94 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,39 (d, J = 9 Hz, 1H) 7,14 (d, J = 9 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 9 Hz, 2H),

4,36-4,19 (m, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,33-3,23 (m, 1H),
3,15-3,03 (m, 1H), 2,92 (s, 2H), 2,45 (d, J = 6 Hz, 3H),
1,20 (s, 6H).

Příklad 36

Hydrochlorid N-[3-(2,3-dichlor-4-pyrrolidinsulfamoyl)-
fenoxy-2(R)-hydroxypropyl]-2-(4-methoxyfenyl)-1,1-
-dimethylethylaminu

Podle postupu z příkladu 15, přičemž se místo
dipropylaminu z 15 (b) použije pyrrolidin, se připraví
sloučenina pojmenovaná v záhlaví (255 mg). MS (ES) m/e
531,2 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) d 9,05 (m, 1H), 8,72
(m, 1H), 7,97 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 10,5 Hz,
1H), 7,15 (d, J = 9 Hz, 2H), b.90 (d, J = 9 Hz, 2H),
6,08-6,00 (m, 1H), 4,39-4,23 (m, 3H), 3,73 (s, 3H),
3,32-3,21 (m, 5H), 3,19-3,06 (m, 1H), 2,95 (s, 2H), 1,85
(m, 4H), 122 (s, 6H).

Příklad 37

Hydrochlorid N-[3-(2,3-dichlor-4-piperidinsulfamoyl)-
fenoxy-2(R)-hydroxypropyl]-2-(4-methoxyfenyl)-1,1-
-dimethylethylaminu

Podle postupu z příkladu 15, přičemž se místo
dipropylaminu z 15 (b) použije piperidin, se připraví
sloučenina pojmenovaná v záhlaví (800 mg). MS (ES) m/e
545,3 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) d 9,05 (m, 1H), 8,74
(m, 1H), 7,97 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 9 Hz, 1H),
7, (d, J = 9 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 9 Hz, 2H), 6,09-6,00

- 97 -

(m, 1H), 4,40-4,22 (m, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,40, 3,27 (m, 1H), 3,22-3,06 (m, 5H), 2,96 (s, 2H), 1,59-1,42 (m, 6H), 1,23 (s, 6H).

Příklad 38

Hydrochlorid N-[3-(2,3-dichlor-4-cyklopropylsulfamoyl)-fenoxy-2(R)-hydroxypropyl]-2-(4-methoxyfenyl)-1,1-dimethylethylaminu

Podle postupu z příkladu 15, přičemž se místo dipropylaminu z 15 (b) použije cyklopropylamin, a podle deprotekčního postupu, na nějž je odkázáno v příkladu 5 namísto postupu z 15 (c), se připraví sloučenina pojmenovaná v záhlaví (138 mg). MS (ES) m/e 517,1 [M+H]⁺, ¹H NMR (440 MHz, DMSO) δ 9,11-8,90 (bs, 1H), 8,82-8,59 (bs, 1H), 8,29 (m, 1H), 8,01 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 9 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 9 Hz, 2H), 6,11-5,94 (bs, 1H), 4,39-4,22 (m, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,37-3,24 (m, 1H), 3,16-3,04 (m, 1H), 2,93 (s, 2H), 2,18 (m, 1H), 1,21 (s, 6H), 0,50-0,36 (m, 4H).

Příklad 39

Hydrochlorid N-[3-[3-chlor-2-kyan-4-(4'-N-terc.-butoxykarbonylpiperazin)sulfamoyl)fenoxy]-2(R)-hydroxypropyl]-2-(2-naftyl)-1,1-dimethylethylaminu

Sloučenina pojmenovaná v záhlaví se připraví postupem podle příkladu 31, přičemž se místo 1,1-dimethyl-2-(4-methoxyphenyl)ethylaminu použije

1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamin MS (ES) m/e 657,4
 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,09 (d, J = 9 Hz, 1H),
 7,77 (m, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,39 (m, 2H),
 7,25 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 9 Hz, 1H), 4,16 (d, J
 = 4, Hz, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,42 (m, 4H), 3,18 (m, 4H),
 3,09 (dd, J = 2,10 Hz, 1H), 2,87 (s, 2H), 2,87 (m, 1H),
 1,40 (s, 9H), 1,10 (2s, 6H).

Příklad 40

Příprava (R)-3-[2-kyan-4-(N-benzyl-N'-morfolin)ureido]-
 fenoxý]-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]propan-
 -2-olu

a) 2-Methoxyl-5-N-[(4-morfolin)karbonyl]aminobenzonitril

K míchané směsi 2-methoxyl-5-aminobenzonitrilu (2 g,
 12,34 mmol) a pyridinu (1,28 g, 16,2 mmol) ve vysušeném
 CH₂Cl₂ (20 ml) se přidá 4-morfolinkarbonylchlorid (2,42 g,
 16,2 mmol). Po 24 hodinách míchání při teplotě místnosti
 se směs naředí CH₂Cl₂ a promyje vodou, roztokem chloridu
 sodného, vysuší MgSO₄ a odpaří, aby se získala oranžová
 pevná látka (3,04g, 86 %) ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): δ
 3,23 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 3,47 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 3,9
 (s, 3H), 6,89 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,3 (d, J = 9 Hz, 1H),
 8,01 (s, 1H).

b) 2-Methoxyl-5-[N-methyl-N-[(4-morfolin)karbonyl]- amino]benzonitril

K míchané suspenzi NaH (60 %, předem probrané
 hexanem, 0,2 g, 4,98 mmol) v suchém DMF (10 ml) se přidá

sloučenina z příkladu 14a (1 g, 3,8 mmol). Po 1 hodině míchání při teplotě místnosti se přidá methyljodid (1,62 g, 11,5 mmol) a míchá se přes noc, vyjme se vodou a extrahuje se EtOAc. Organické extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší MgSO_4 a a odpaří, aby se získal hnědý olej (1,0 g, 98 %). ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6): d 2,95 (s, 3H), 3,23 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 3,47 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 3,9 (s, 3H), 6,89 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,3 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 8,01 (s, 1H).

c) 2-Hydroxy-5-[N-methyl-N-[(4-morfolin)karbonyl]amino]-benzonitril

Podle postupu z příkladu 1e se připraví sloučenina pojmenovaná v záhlaví jako žlutý olej (0,33g, 40 %). ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6): d 2,95 (s, 3H), 3,23 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 3,47 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 6,89 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,3 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 8,01 (s, 1H).

d) 2-kyan-5-[N-methyl-N-[(4-morfolin)karbonyl]amino]-fenylglycidol

Podle příkladu 1f) se připraví sloučenina pojmenovaná v záhlaví jako hnědý olej (0,23g, 60 %). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): d 2,85 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,97 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H), 3,23 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 3,42 (m, 1H), 3,47 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 4,12 (dd, $J = 5,4, 11,4$ Hz, 1H), 4,42 (dd, $J = 5,4, 11,4$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,3 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 8,01 (s, 1H).

e) Syntéza (R)-3-[2-kyan-4-(N-benzyl-N'-morfolin)-ureido]fenoxy]-1-[1,1-dimetbyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-propan-2-olu

Podle postupu z příkladu 7 se připraví sloučenina pojmenovaná v záhlaví jako bělavá pěna (0,6g, 56 %) ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): d 1,09 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 2,85 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,97 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H), 3,23 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 3,42 (m, 1H), 3,4 $J = 4,9$ Hz, 4H), 4,12 (dd, $J = 5,4, 11,4$ Hz, 1H), 4,42 (dd, $J = 5,4, 11,4$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,27 (m, 5H), 7,35 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), MS ($m+1$, m/z): 417,6, Analýza pro $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$: vypočteno C, 66,28, H, 7,23, N, 10,3, nalezeno: C, 66,61, H, 6,96, N, 9,92.

Příklad 40a

Příprava N-[2R-hydroxy-3-[2-kyan-4-[N-benzyl-N-[(4-morfolin)karbonyl]amino]fenoxy]propyl]-1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylaminu

a) 2-Methoxyl-5-[N-benzyl-N-[(4-morfolin)karbonyl]-amino]benzonitril

Podle postupu z příkladu 14b se připraví sloučenina pojmenovaná v záhlaví jako hnědá pevná látka (1,2g, 81 %): ^1H NMR: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): d 3,23 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 3,47 (t, $J = 4,9$ Hz, 3,9 (s, 3H), 4,8 (s, 2H), 6,89 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,28 (m, 5H), 7,43 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 8,01 (s, 1H),

b) 2-Hydroxy-5-[N-benzyl-N-[(4-morfolin)karbonyl]-amino]benzonitril

Podle příkladu v příkladu 14c se připraví sloučenina pojmenovaná v záhlaví jako světle žlutá pěna (0,64g, 74 %). ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6): d 3,23 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 3,47 = 4,9 Hz, 4H), 4,8 (s, 2H), 6,89 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,28 (m, 5H), 7,43 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 8,01 (s, 1H).

c) 2-Kyan-5-[N-benzyl-N-[(4-morfolin)karbonyl]amino]-fenylglycidol

Podle postupu v příkladu 1f) se připraví sloučenina pojmenovaná v záhlaví jako bělavá pěna (0,71 g, 95 %). ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6): d 2,75 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H), 2,85 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H), 3,23 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 3,47 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 4,71 (s, 2H), 6,89 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,28 (m, 5H), 7,43 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 8,01 (s, 1H).

d) Syntéza (R)-3-[2-kyan-4-(N-benzyl-N'-morfolin)ureido]-fenoxy]-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]propan-2-olu

Podle postupu z příkladu 7 se připraví sloučenina pojmenovaná v záhlaví jako žlutá pevná látka (0,6 g, 56 %). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): d 1,09 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 2,80 (m, 4H), 3,15 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 3,47 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 3,85 (m, 1H), 4,12 (m, 2H), 4,71 (s, 2H), 5,1 (m, 1H) 7,12 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,27 (m, 6H), 7,35 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,79 (m, 2H). MS ($m+1$, m/z): 593,7. Analýza pro $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$: vypočteno: C, 70,68, H, 7,08, N, 9,15, nalezeno: C, 70,9, H, 6,94, N, 8,84.

Příklad 41

Příprava hydrochloridové soli (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino)-3-[10,11-dihydro-2-kyano-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(R)-kyselina octová]propan-2-olu

a) Ethyl-[10,11-dihydro-3-hydroxyl-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(R)-acetat]

AlCl_3 (2,2 g, 17 mmol) se přidá do studeného roztoku methyl-(10R)-(10,11-dihydro-3-methyloxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-acetatu (1,0 g, 3,4 mmol) a ethylmerkaptanu (1,2 ml, 17 mmol) v CH_2Cl_2 (15 ml). Po 2 hodinách při 0 °C se roztok odpaří a zbytek se vystaví působení ledu/vody (50 ml) a CH_2Cl_2 (50 ml). Organická vrstva se oddělí a promyje vodou (2x) a odpaří, aby se získalo 0,95 g (95 %) sloučeniny pojmenované v záhlaví. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) delta 1,1-1,3 (m, 3H), 2,4-2,8 (m, 3H), 3,0-3,8 (m, 4H), 4,0-4,2 (m, 3H), 6,5-7,2 (m, 7H), 9,1-9,2 (s, 1H).

b) Ethyl-[10,11-dihydro-3-hydroxyl-2-formyl-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(R)-acetat]

Roztok ethyl-[10,11-dihydro-3-hydroxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(R)-acetatu] (2,9 g, 9,8 mmol), SnCl_4 (0,15 ml, 13 mmol) a tributylaminu (1,2 ml, 5,2 mmol) v toluenu (60 ml) se 20 minut míchá při teplotě místnosti pod atmosférou argonu. Přidá se paraformaldehyd (0,86 g) a roztok se 18 hodin zahřívá ke zpětnému toku. Roztok se ochladí na teplotu místnosti a vlije do vody okyselí vodným HCl (3M) na pH 2 (lakmusový papír). Přidá

se ethylether a vrstvy se oddělí. Organická vrstva se promyje vodou a odpaří. Blesková chromatografii (silikagel, 50 % EtOAc/hexan) poskytla 25 g (70 %) sloučeniny pojmenované v záhlaví. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) delta 1,1-1,3 (m, 3H), 2,5-3,2 (m, 4H), 3,6-4,2 (m, 5H), 6,5-7,4 (m, 6H), 10,1-10,2 (s, 1H), 10,5-10,6 (s, 1H).

c) Ethyl-[10,11-dihydro-3-hydroxyl-2-iminohydroxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(R)-acetat]

Roztok ethyl-[10,11-dihydro-3-hydroxy-2-formyl-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(R)-acetatu] (1,2 g, 3,8 mmol), hydrochloridu hydroxylaminu (0,68 g, 9,8 mmol) a triethylaminu (1,4 ml, 10 mmol) v EtOH (20 ml) se v atmosféře argonu zahřívá ke zpětnému toku. Po 18 hodinách se roztok odpaří, aby se získalo 2,5 g surové sloučeniny pojmenované v záhlaví, která se bez dalšího čištění použije v dalším kroku.

d) Ethyl-[10,11-dihydro-2-kyano-3-oxyacetyl-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(R)-acetat]

Roztok ethyl-[10,11-dihydro-3-hydroxyl-2-iminohydroxyl-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(R)-acetatu] (2,5 g, 3,8 mmol) v anhydridu kyseliny octové (30 ml) se 30 minut zahřívá ke zpětnému toku. Roztok se potom odpaří. Blesková chromatografie (silikagel, 30% EtOAc/hexan) poskytne 0,8g (58%) sloučeniny pojmenované v záhlaví. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) delta 1,1-1,3 (m, 3H), 2,2-3,1 (m, 6H), 3,2-4,4 (m, 6H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,3-7,4 (s, 1H), 7,6-7,7 (m, 1H).

e) Ethyl-[10,11-dihydro-2-kyano-3-hydroxy-5H-

-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(R)-acetat]

Roztok ethyl-[10,11-dihydro-2-kyano-3-oxyacetyl-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(R)-acetatu] (0,8 g, 2,2 mmol) v EtOH/voda (1:1, 10 ml) se vystaví působení K_2CO_3 (0,76 g, 5,5 mmol). Po 3 hodinách se roztok odpaří. Odparek se rozdělí mezi EtOAc/voda a přidá se vodný HCl (1M), aby se upravilo pH roztoku na 2 (lakmusový papír). Vrstva EtOAc se oddělí a promyje vodou (2x) a odpaří se, aby se získalo 0,65 g (92 %) sloučeniny pojmenované v záhlaví. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) delta 1,1-1,2 (m, 3H), 2,6-3,2 (m, 2S 4H), 3,6-4,2 (m, 5H), 6,8-6,9 (s, 1H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,3-7,4 (s, 1H), 10,8-10,9 (s, 1H).

f) (2R)-Glycidyl-[ethyl-10,11-dihydro-2-kyano-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(R)-acetat]

Roztok ethyl-[10,11-dihydro-2-kyano-3-hydroxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(R)-acetatu] (0,67 g, 2,1 mmol), (2R)-glycidyl-3-nitrobenzensulfonatu (Aldrich Chemicals, 0,54 g, 2,1 mmol) a K_2CO_3 (0,864 g, 6,3 mmol) v acetonu (20 ml) se 18 hodin zahřívá ke zpětnému toku. Roztok se zfiltruje a filtrát se odpaří, aby se získalo 0,8 g sloučeniny pojmenované v záhlaví, která se bez dalšího čištění použije v dalším kroku.

g) Hydrochloridová sůl (R)-1-(1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino)-3-[ethyl-10,11-dihydro-2-kyano-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(R)-acetat)-propan-2-olu

Roztok (2R)-glycidyl-(ethyl-10,11-dihydro-2-kyano-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(R)-acetatu) (0,8 g, 2,1 mmol), 1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethyl-

aminu (0,375 g, 2,1 mmol) a LiClO_4 (0,445 g, 4,2 mmol) v CH_3CN (10 ml) se 18 hodin zahřívá ke zpětnému toku. Po této době se roztok odpaří. Bleskovou chromatografií (silikagel, 5% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) a působením HCl v MeOH se získá 0,7 g (60%) sloučeniny pojmenované v záhlaví. MS (ES) m/e 557,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) delta 1,0-1,3 (m, 9H), 2,5-3,2 (m, 8H), 3,4-4,3 (m, 11H), 5,9-6,0 (s, 1H), 6,8-7,2 (m, 8H), 7,2-7,3 (s, 1H), 7,4-7,5 (s, 1H), 8,4-8,5 (široký s, 2H).

h) Hydrochloridová sůl (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino)-3-[10,11-dihydro-2-kyano-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(R)-kyselina octová]-propan-2-olu

Roztok (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino)-3-[ethyl-10,11-dihydro-2-kyano-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(R)-acetat)-propan-2-olu (0,6 g, 1,1 mmol) v EtOH/voda (1:1, 4 ml) se vystaví působení vodného NaOH (1M, 2 ml, 2 mmol). Po 18 hodinách se roztok odpaří a přidá se voda (10 ml). Roztok se ochladí a okyselí vodným HCl (1M) (pH 6, lakmusový papír). Roztok se zfiltruje a pevná sraženina se trituruje EtOAc . Filtrace a sušení ve vakuu poskytne 0,25 g (45%) sloučeniny pojmenované v záhlaví. MS (ES) m/e 529,4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) delta 1,1-1,2 (s, 6H), 2,5-3,2 (m, 5H), 3,3-3,4 (s, 3H), 4,0-4,3 (m, 4H), 6,8-7,2 (m, 8H), 7,2-7,3 (s, 1H), 7,4-7,5 (s, 1H).

Příklad 42

Příprava (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethyl-

amino]-3-[10,11-dihydro-2-kyano-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]-
cyklohepten-10-(R/S)-acetat]-propan-2-olu

a) (2R)-Glycidyl-(ethyl-10,11-dihydro-3-oxy-5H-dibenzo-
[a,d]cyklohepten-10-(R/S)acetat)

Podle postupu z příkladu 41(f) s tím rozdílem, že místo sloučeniny z příkladu 41(e) se použije ethyl-[(R/S)-10,11-dihydro-3-hydroxyl-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-acetat], se připraví 0,7 g sloučeniny pojmenované v záhlaví a ta se bez dalšího čištění použije v dalším kroku.

b) Hydrochloridová sůl (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[ethyl-10,11-dihydro-2-kyano-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(R/S)-acetat]-propan-2-olu

Podle postupu z příkladu 41(g), s tím rozdílem, že místo sloučeniny z příkladu 41(f) se použije (2R)-glycidyl(ethyl-10,11-dihydro-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(R/S)-acetat) (0,7 g, 2,1 mmol), se získá 0,44g (45 %) sloučeniny pojmenované v záhlaví. MS (ES) m/e 532,4 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) delta 1,1-1,2 (s, 9H), 2,5-3,2 (m, 9H), 3,5-4,2 (m, 5 1H), 6,7-7,2 (m, 11H).

Příklad 43

Příprava hydrochloridové soli (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[10,11-dihydro-2-kyano-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(R/S)-kyselina octová]-propan-2-olu

a) Hydrochloridová sůl (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxy-fenyl)ethylamino]-3-[10,11-dihydro-2-kyano-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(R/S)-kyselina octová]-propan-2-olu

Podle postupu z příkladu 41(h), s tím rozdílem, že místo sloučeniny z příkladu 41(g) se použije hydrochloridová sůl (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxy-fenyl)ethylamino]-3-[ethyl-10,11-dihydro-2-kyano-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(R/S)-acetat]-propan-2-olu, se připraví 0,118 g (55 %) sloučeniny pojmenované v záhlaví. MS (ES) m/e 504,2 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) delta 1,1-1,2 (m, 6H), 2,4-4,3 (m, 20H), 6,7-7,2 (m, 11H).

Příklad 44

Příprava hydrochloridové soli (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[ethyl-10,11-dihydro-2-kyano-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(R)-acetat]-propan-2-olu

a) (2R)-Glycidyl-[ethyl-10,11-dihydro-2-kyano-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(R)-acetat]

Podle postupu z příkladu 41 (f), s tím rozdílem že místo sloučeniny z příkladu 41(e) se použije ethyl-[10,11-dihydro-2-kyano-3-oxyl-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(R)-acetat] (0,337 g, 1,1 mmol), se připraví 0,37 g sloučeniny pojmenované v záhlaví a ta se bez dalšího čištění použije v dalším kroku.

b) Hydrochloridová sůl (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[ethyl-10,11-dihydro-2-kyano-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(R)-acetat]-propan-2-olu

Podle postupu z příkladu 41(g), s tím rozdílem, že místo sloučeniny z příkladu 41(f) se použije (2R)-glycidyl-[ethyl-10,11-dihydro-2-kyano-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(R)-acetat] (0,37 g, 1,1 mmol), s připraví 0,125 g (22 %) sloučeniny pojmenované v záhlaví MS (ES) m/e 532,3 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) delta 1,1-1,3 (m, 9H), 2,5-4,3 (m, 20H), 5,7-5,9 (s, 1H), 6,7-7,2 (m, 11H), 8,2-8,4 (široký s, 2H).

Příklad 45

Příprava hydrochloridové soli (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[10,11-dihydro-2-kyano-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(R)-kyselina octová]-propan-2-olu

a) Hydrochloridová sůl (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[10,11-dihydro-2-kyano-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(R)-kyselina octová]-propan-2-olu

Podle postupu z příkladu 41(h), s tím rozdílem, že místo sloučeniny z příkladu 41(g) se použije hydrochloridová sůl (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[ethyl-10,11-dihydro-2-kyano-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(R)-acetat]-propan-2-olu, se připraví 0,118 g (55 %) sloučeniny pojmenované v záhlaví. MS (ES) m/e 504,2 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

delta 1,1-1,2 (s, 6H), 2,5-3,3 (m, 7H), 3,5-4,3 (m, 12H), 6,8-7,2 (m, 8H), 7,2-7,3 (s, 1H), 7,4-7,5 (s, 1H).

Příklad 46

Příprava hydrochloridové soli (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[ethyl-10,11-dihydro-2-kyano-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(S)-kyselina octová]-propan-2-olu

a) Hydrochloridová sůl (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[ethyl-10,11-dihydro-2-kyano-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(S)-kyselina octová]-propan-2-olu

10-R,S-diastereoizomery z příkladu 42(b) se rozpustí jako volné báze za použití sloupce Chiralpak AD (21,2 x 250 mm, 10 ml/min, 75% hexan/ethanol, 0,1 % diethylaminu). Čisté diastereoizomery se převedou na odpovídající hydrochloridové soli působením HCl v MeOH, aby se získala hydrochloridová sůl (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[ethyl-10,11-dihydro-2-kyano-3-oxy-5H--dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(S)-acetat]-propan-2-olu (20 mg) a hydrochloridová sůl R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[ethyl-10,11-dihydro-2-kyano-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(R)acetat]-propan-2-olu (20 mg), která je shodná s materiálem syntetizovaným v příkladu 44(b).

Příklad 47

Příprava hydrochloridové soli (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[ethyl-10,11-dihydro-2-kyano-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(S)-kyselina octová]-propan-2-olu

a) Ethyl-[10,11-dihydro-2-formyl-3-hydroxyl-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(S)-acetat]

Podle postupu z příkladu 41(b), s tím rozdílem, že místo sloučeniny z příkladu 41(a) se použije ethyl-[10,11-dihydro-3-hydroxyl-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(S)-acetat] (1,0 g, 3,4 mmol), se připraví 0,9 g (41 %) sloučeniny pojmenované v záhlaví. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) delta 1,1-1,2 (m, 3H), 2,4-4,2 (m, 9H), 6,8-6,9 (s, 1H), 7,0-7,3 (m, 4H), 7,3-7,4 (s, 1H), 10,1-10,2 (s, 1H), 10,5-10,6 (s, 1H).

b) Ethyl-[10,11-dihydro-2-iminohydroxyl-3-hydroxyl-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(S)-acetat]

Podle postupu z příkladu 41(c), s tím rozdílem, že místo sloučeniny z příkladu 41(b) se použije ethyl-[10,11-dihydro-2-formyl-3-hydroxyl-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(S)-acetat] (0,9 g, 2,8 mmol), se připraví 0,9 g sloučeniny pojmenované v záhlaví a bez dalšího čištění se použije v dalším kroku.

c) Ethyl-[10,11-dihydro-2-kyano-3-hydroxyacetyl-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(S)-acetat]

Podle postupu z příkladu 41(d), s tím rozdílem, že místo sloučeniny z příkladu 41(c) se použije ethyl-[10,11-

-dihydro-2-iminohydroxy-3-hydroxyl-5H-dibenzo[a,d]-cyklohepten-10-(S)-acetat] (0,9 g, 2,6 mmol), se připraví 0,3 g (32 %) sloučeniny pojmenované v záhlaví. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) delta 1,1-1,2 (m, 3H), 2,3-2,4 (s, 3H), 2,5-4,3 (m, 9H), 7,0-7,3 (m, 4H), 7,3-7,4 (s, 1H), 7,6-7,7 (s, 1H).

d) Ethyl-[10,11-dihydro-2-kyano-3-hydroxyl-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(S)-acetat]

Podle postupu z příkladu 41(e), s tím rozdílem, že místo sloučeniny z příkladu 41(d) se použije ethyl-[10,11-dihydro-2-kyano-3-hydroxyacetyl-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(S)-acetat] (0,3 g, 2,6 mmol), se připraví 0,3 g (75 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) delta 1,1-1,2 (m, 3H), 2,5-4,2 (m, 9H), 6,8-6,9 (s, 1H), 7,0-7,3 (m, 4H), 7,3-7,4 (s, 1H).

e) (2R)-Glycidyl-(ethyl-10,11-dihydro-2-kyano-3-oxyl-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(S)-acetat)

Podle postupu z příkladu 41(f), s tím rozdílem, že místo sloučeniny z příkladu 41(e) se použije ethyl-[10,11-dihydro-2-kyano-3-hydroxyl-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(S)-acetat] (0,2 g, 0,6 mmol), se připraví 0,2 g (87 %) sloučeniny pojmenované v záhlaví a ta se bez dalšího čištění použije v následujícím kroku.

f) Hydrochloridová sůl (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)-ethylamino]-3-[ethyl-10,11-dihydro-2-kyano-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(S)-acetat]-propan-2-olu

Podle postupu z příkladu 41(g), s tím rozdílem, že

místo sloučeniny z příkladu 41(f) se použije (2R)-glycidyl-(ethyl-10,11-dihydro-2-kyano-3-oxyl-5H-dibenzo[a,d]-cyklohepten-10-(S)-acetat) (0,23 g, 0,62 mmol), se připraví 0,3 g (86 %) sloučeniny pojmenované v záhlaví. MS (ES) m/e 577,3 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) delta 1,1-1,3 (m, 9H), 2,5-4,3 (m, 16H), 7,1-8,0 (m, 13H).

Příklad 48

Příprava hydrochloridové soli (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[10,11-dihydro-2-kyano-3-oxyl-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(S)-kyselina octová]-propan-2-olu

a) Hydrochloridová sůl (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[10,11-dihydro-2-kyano-3-oxyl-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(S)-kyselina octová]-propan-2-olu

Podle postupu z příkladu 41(h), s tím rozdílem, že místo sloučeniny z příkladu 41(g) se použije hydrochloridová sůl (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[ethyl-10,11-dihydro-2-kyano-3-oxyl-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(S)-acetat]-propan-2-olu (0,14 g, 0,24 mmol) se připraví 0,066 g (50 %) sloučeniny pojmenované v záhlaví. MS (ES) m/e 549,4 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) delta 1,1-1,3 (m, 6H), 2,5-4,3 (m, 14H), 7,0-7,9 (m, 13H).

Příklad 49

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

-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[3-oxy-10-ethylthio-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten]-propan-2-olu

a) 3-Hydroxyl-10-ethylthio-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten

Studený roztok 3-hydroxyl-10-oxy-5H-dibenzo[a,d]cykloheptenu (3,0 g, 12,6 mmol) a ethylmerkaptanu (6,5 ml, 86 mmol) v CH_2Cl_2 (50 ml) se vystaví působení AlCl_3 (8,4 g, 60 mmol). Po 3 hodinách se roztok odpaří. Blesková chromatografie (silikagel, 30% EtOAc/hexan) poskytne 2,4 g (70 %) sloučeniny pojmenované v záhlaví. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) delta 1,1-1,3 (m, 3H), 2,6-2,7 (m, 2H), 3,3-3,4 (s, 2H), 6,5-7,8 (m, 8H), 9,5-9,6 (s, 1H).

b) (2R)-Glycidyl-(3-oxyl-10-ethylthio-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten)

Podle postupu z příkladu 41(f), s tím rozdílem, že místo sloučeniny z příkladu 41(g) se použije 3-hydroxy-10-ethylthio-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten (1,2 g, 4,5 mmol), se získá 1,3 g sloučeniny pojmenované v záhlaví a ta se bez dalšího čištění použije v dalším kroku.

c) Hydrochloridová sůl (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[3-oxy-10-ethylthio-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten]-propan-2-olu

Podle postupu z příkladu 41(g), s tím rozdílem, že místo sloučeniny z příkladu 41(f) se použije (2R)-glycidyl-(3-oxyl-10-ethylthio-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten) (0,65 g, 2,0 mmol), se připraví 0,5 g (50 %). MS (ES) m/e 504,3 ($\text{M}+\text{H}^+$), ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) delta 1,1-1,3 (m, 9H),

2,7-4,2 (m, 14H), 6,8-7,8 (m, 12H).

Příklad 50

Příprava hydrochloridové soli (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[3-oxy-10-ethylthio-5H-dibenzo[a,d]-cyklohepten]-propan-2-olu

a) Hydrochloridová sůl (R)-1[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)-ethylamino]-3-[3-oxy-10-ethylthio-5H-dibenzo[a,d]-cyklohepten]-propan-2-olu

Podle postupu z příkladu 41(g), s tím rozdílem, že místo sloučeniny z příkladu 41(f) se použije (2R)-glycidyl-(3-oxy-10-ethylthio-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten) (0,65 g, 2,0 mmol), se připraví 0,2 g (20%) sloučeniny pojmenované v záhlaví. MS (ES) m/e 524,3 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) delta 1,1-1,3 (m, 9H), 2,7-4,2 (m, 11H), 6,8-7,8 (m, 14H).

Příklad 51

Příprava hydrochloridové soli (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[3-oxy-10-ethylthio-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten]-propan-2-olu

a) (2R)-Glycidyl-(3-oxy-10-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten)

Podle postupu z příkladu 41(f), s tím rozdílem, že místo sloučeniny z příkladu 41(g) se použije 3-hydroxyl-

-10-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten (0,9 g, 4,0 mmol) se získá 1,1 g sloučeniny pojmenované v záhlaví a ta se bez dalšího čištění použije v dalším kroku.

b) Hydrochloridová sůl (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[3-oxy-10-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten]-propan-2-olu

Podle postupu z příkladu 41(g), s tím rozdílem, že místo sloučeniny z příkladu 41(f) se použije (2R)-glycidyl-(3-oxy-10-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten) (0,6 g, 2,1 mmol), se připraví 0,2 (20 %) sloučeniny pojmenované v záhlaví. MS (ES) m/e 460,3 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), delta 1,0-1,3 (m, 6H), 2,9-4,3 (m, 14H), 6,8-8,0 (m, 11H).

Příklad 52

Příprava hydrochloridové soli (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[ethyl-10,11-dihydro-2-kyan-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(R)-acetat]-propan-2-ol

a) Hydrochloridová sůl (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[ethyl-10,11-dihydro-2-kyan-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(R)-acetat]-propan-2-olu

Roztok (2R)-glycidyl-(ethyl-10,11-dihydro-2-kyan-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(R)-acetatu) (0,8 g, 2,1 mmol), 1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylaminu (0,375 g, 2,1 mmol) a LiClO₄ (0,445 g,

4,2 mmol) v CH_3CN (10 ml) se 18 hodin zahřívá ke zpětnému toku. Roztok se potom odpaří. Bleskovou chromatografií (silikagel, 5% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) a působením HCl v MeOH se získá 0,7 g (60 %) sloučeniny pojmenované v záhlaví. MS (ES) m/e 557,3 ($\text{M}+\text{H}$), ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) delta 1,0-1,3 (m, 9H), 2,5-3,2 (m, 8H), 3,4-4,3 (m, 11H), 5,9-6,0 (s, 1H), 6,8-7,2 (m, 8H), 7,2-7,3 (s, 1H), 7,4-7,5 (s, 1H), 8,4-8,5 (široký s, 2H).

Příklad 53

Příprava hydrochloridové soli (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftalenyl)ethylamino]-3-[3-oxy-dibenz[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-on]propan-2-olu,

a) 2-karboxymethyl-5-methoxy-fenyl-oxy-(3-nitrobenzen)

Roztok 2-karboxymethyl-5-methoxyfenolu (34,1 g, 0,187 mol), 2-nitrofluorbenzenu (19,7 ml, 0,187 mol) a K_2CO_3 (65 g, 0,467 mol) v DMF (200 ml) se 18 hodin zahřívá na 110 °C. Roztok se naředí vodou (200 ml) a extrahuje ethylacetatem. Vrstva ethylacetatu se odpaří, aby se získala surová sloučenina pojmenovaná v záhlaví, která se použije v dalším kroku (57 g).

b) 2-karboxymethyl-5-methoxy-fenyl-oxy-(3-aminobenzen)

Roztok 2-karboxymethyl-5-methoxy-fenyl-oxy-(3-nitrobenzenu) (57 g, 0,187 mol) a 10% Pd/C (11 g) se 2 hodiny hydrogenuje v MeOH (1000 ml) při tlaku 351,85 kPa. Roztok se zfiltruje skrz Celite[®] a filtrát se odpaří. Bleskovou chromatografií (silikagel, 20% EtOAc/hexan) se

získá sloučenina pojmenovaná v záhlaví (49,3 g, 96 %): MS (FS) m/e 274,1 ($M + H$)⁺.

c) 3-Methoxy-dibenz[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)

Roztok 2-karboxymethyl-5-methoxy-fenyl-oxy-(3-aminobenzenu) (9,2 g, 37 mmol) v toluenu (400 ml) sevystaví působení $AlMe_3$ (2M v toluenu, 16 ml, 32 mmol). Roztok se 3 hodiny zahřívá ke zpětnému toku a nechá se 18 hodin vyvíjet při teplotě místnosti. Reakční roztok se vlije do 5% roztoku $NaHCO_3$ a přidá se ethylacetat. Vrstva ethylacetatu se oddělí a promyje vodou (2x) a solankou (1x). Vrstva ethylacetatu se odpaří, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví (7,4 g, 91 %). ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) delta 3,8-3,9 (s, 3H), 6,8-7,9 (m, 7H)

d) 3-Hydroxy-dibenz[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)

Ke studenému roztoku 9-methoxy-dibenz[b,f][1,4]oxazepin-11(10H) (1 g, 4,1 mmol) a ethylmerkaptanu (1,5 ml, 20 mmol) v CH_2Cl_2 (15 ml) se přidá $AlCl_3$ (2,8 g, 20 mmol). Po 2 hodinách při 0 °C se roztok odpaří a odparek se vystaví působení ledu/vody (50 ml) a CH_2Cl_2 (50 ml). Organická vrstva se oddělí a promyje vodou (2x). Organická vrstva se odpaří, aby se získala surová látka pojmenovaná v záhlaví, která se použije jak je v dalším kroku (0,95 g). ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) delta 6,4-7,9 (m, 7H), 10,1-10,2 (s, 1H), 10,4-10,5 (s, 1H).

e) 2-R-Glycidyl-(9-oxy-dibenz(b,f)[1,4]oxazepin-11 (10H)

Roztok 9-hydroxy-dibenz[b,f][1,4]oxazepinu-11(10H) (0,51 g 2,2 mmol), 2-R-glycidyl-3-nitrobenzensulfonatu

(0,582g, 2,2 mmol) a K_2CO_3 (0,93 g, 6,6 mmol) v acetonu (20 ml) se 18 hodin zahřívá ke zpětnému toku. Roztok se zfiltruje a filtrát se odpaří, aby se získala sloučenina pojmenovaná v záhlaví, která se použije jak je v dalším kroku (0,64 g).

f) Monohydrochlorid (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftalenyl)ethylamino]-3-[3-oxy-dibenz[b,f][1,4]oxazepin--11(10H)-on]propan-2-olu

Roztok 2R-glycidyl-(9-oxy-dibenz[b,f][1,4]oxazepin-11(10H) (0,10 g, 0,4 mmol) a 1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)-ethylaminu (0,07 g, 0,4 mmol) v EtOH (5 ml) se 18 hodin zahřívá ke zpětnému toku. Roztok se odpaří a vyčistí bleskovou chromatografií (silikagel, 5% CH_3OH/CH_2Cl_2). Působením HCl v MeOH na izolovaný produkt se získá sloučenina pojmenovaná v záhlaví (0,1 g, 60 %). MS (ES) m/e 483,1 ($M + H$)⁺, ¹NMR (DMSO- d_6) delta 1,2-1,4 (m, 6H), 2,5-4,5 (m, 8H), 6,0-6,1 (s, 1H), 6,8-7,9 (m, 8H), 8,7-9,2 (m, 2H), 10,3-10,4 (s, 1H).

Příklad 54

Příprava monohydrochloridu (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftalenyl)ethylamino]-3-[3-oxy-9,10-dihydrodibenz[f,b]-[1,4]oxazepin]-2-propanolu

a) 3-Methoxy-(9,10-dihydrodibenz[b,f][1,4]azepin)

Roztok 3-methoxy-dibenz[b,f][1,4]oxazepin-11(10H) (7,4 g, 30,7 mmol) v THF (200 ml) se po kapkách vystaví působení $LiAlH_4$ (30 ml, 1M v THF). Roztok se ochladí na

0 °C a opatrně se vystaví působení vody (2 ml). Po 20 minutách se k roztoku přidá NaF (5 g, 120 mmol) ve vodě (10 ml). Roztok se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti. Roztok se zfiltruje a filtrát se odpaří, aby se získala surová sloučenina pojmenovaná v záhlaví, která se použije jak je v dalším kroku (7,6 g). MS (ES) m/e 228,0 (M + H)⁺.

b) 3-Hydroxy-(9,10-dihydrodibenz[b,f][1,4]azepin)

Podle postupu z příkladu 53(d), s tím rozdílem, že místo sloučeniny z příkladu 53(c) se použije 3-methoxy-(9,10-dihydrodibenz[b,f][1,4]azepin) (1 g, 4,4 mmol) se připraví surová sloučenina pojmenovaná v záhlaví a jak je se použije v dalším kroku (0,89 g).

c) 2R-Glycidyl-(3-oxy-dibenz[b,f][1,4]azepin-11(10H))

Podle postupu z příklad 53(e) s tím rozdílem, že místo sloučeniny z příkladu 53(d) se použije 3-hydroxy-(9,10-dihydrodibenz[b,f][1,4]azepin) (0,89 g, 4,4 mmol) se připraví surová sloučenina pojmenovaná v záhlaví a jak je se použije v dalším kroku (1,0 g).

d) Monohydrochlorid (R)-1-[1,1-dimetbyl-2-(2-naftalenyl)-ethylamino]-3-[3-oxy-9,10-dihydrodibenz[b,f][1,4]oxazepin]-2-propanolu

Podle postupu z příkladu příklad 53(f), s tím rozdílem, že místo sloučeniny z příkladu 53(g) se použije 2-R-glycidyl-(3-oxydibenz[b,f][1,4]azepin-11(10H)) (0,4 g, 1,5 mmol) se připraví sloučenina pojmenovaná v záhlaví (0,3 g, 43 %). MS (ES) m/e 469,2 (M+H)⁺. ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) delta 1,2-1,3 (s, 6H), 2,4-4,3 (m, 7H), 6,7-8,0

(m, 14H), 8,7-9,3 (m, 2H).

Příklad 55

Příprava monohydrochloridu (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftalenyl)ethylamino]-3-[3-oxy-9,10-dihydrodibenz[b,f][1,4]-oxazepin-11(10H)-ethylkarboxymethyl]pronan-2-olu

a) Ethyl-3-methoxy-dibenz[b,f][1,4]azepin-11(10H)-acetat

Roztok 3-methoxy-(9,10-dihydrodibenz[b,f][1,4]-azepinu (1,0 g, 4,4 mmol), triethylaminu (0,6 ml, 4,4 mmol) a methylbromacetatu (0,49 ml, 4,4 mmol) v acetonitrilu (10 ml) se 18 hodin zahřívá ke zpětnému toku. Roztok se odpaří, aby se získala surová sloučenina pojmenovaná v záhlaví a jak se použije v dalším kroku (1,2 g).

b) Ethyl-3-hydroxy-dibenz[b,f][1,4]azepin-11(10H)-acetat

Podle postupu z příkladu 53(d), s tím rozdílem, že místo sloučeniny z příkladu 53(c) se použije ethyl-3-methoxydibenz[b,f][1,4]azepin-11(10H)-acetat (1,2 g, 4,4 mmol), se připraví surová sloučenina pojmenovaná v záhlaví a jak je se použije v dalším kroku (1,1 g).

c) Ethyl-2R-glycidyl-(3-oxy-dibenz[b,f][1,4]azepin-11(10H)-acetat

Podle postupu z příkladu 53(e), s tím rozdílem, že místo sloučeniny z příkladu 53(d) se použije ethyl-3-hydroxydibenz[b,f][1,4]azepin-11(10H)acetat (1,6 g, 4,4

mmol) se připraví surová sloučenina pojmenovaná v záhlaví a jak je se použije v dalším kroku (1,7 g).

d) Monohydrochlorid (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftalenyl)-ethylamino]-3-[3-oxy-9,10-dihydrodibenz[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-ethylkarboxymethyl]-propan-2-olu

Podle postupu z příkladu 53(f), s tím rozdílem, že místo sloučeniny z příkladu 53(e) se použije 2R-glycidyl-(3-oxy-dibenz[b,f][1,4]azepin-11(10H)acetat (0,09 g, 0,25 mmol) se připraví surová sloučenina pojmenovaná v záhlaví (0,07 g, 50 %). MS (ES) m/e 555,2 (M+H)⁺, ¹H NM (400 MHz, DMSO-d₆) delta 1,0-1,3 (s, 9H), 2,4-4,6 (m, 9H), 6,7-8,0 (m, 14H), 8,7-9,3 (m, 2H).

Výše uvedená spektra nukleární magnetické rezonance jsou zaznamenána buď při 250 nebo při 400 MHz za použití spektrometru Bruker AM 250 respektive Bruker AC 400. CDCl₃ je deuteriochloroform, DMSO-d₆ je hexadeuteriumdimethylsulfoxid a CD₃OD je tetradeuteriomethanol. Chemické posuny jsou udány v částech na milion směrem dolů od vnitřního standardu tetramethylsilanu. Zkratky pro NMR data jsou následující: s = singlet, d = dublet, t = triplet, q = kvartet, m = multiplet, dd = dublet dubletů, dt = dublet tripletů, app = zřetelný, br = široký. J označuje NMR párovací konstantu měřenou v Hertzích (Hz). Infračervená (IR) spektra nepřetržitých vln jsou zaznamenána na infračerveném spektrometru Perkin-Elmer 683 a Fourierova přechodová infračervená (FTIR) spektra jsou zaznamenána na infračerveném spektrometru Nicolet Impact 400 D. IR a FTIR spektra jsou zaznamenána v přenosovém modu a posice ladění jsou udány jako převrácený kmitočet (cm⁻¹). Hmotnostní spektra jsou zjištěna buď na přístroji VG 70 FE, PE Syx API III

nebo VG ZAB HF za použití techniky bombardování rychlými atomy (FAB) nebo elektrosprayové ionizace (ES). Prvkové analýzy jsou získány za použití analyzátoru prvků Perkin-Elmer 240C. Teploty tání byly získány za použití přístroje na zjišťování teploty tání Thomas-Hoover a jsou neopraveny. Všechny teploty jsou udány ve stupních celsia.

Pro chromatografii na tenké vrstvě byly použity tenkovrstevné desky Analtech Silica Gel GF a E. Merck Silica Gel 60 F-254. Jak blesková tak gravitační chromatografie byly prováděny na silikagelu E. Merck Kiesegel 60 (velikost zrn 0,08 až 0,05 mm). Analytická a preparační HPLC byly prováděny na Raininově nebo Beckmanově chromatografch. ODS odkazuje na chromatografickou podporu silikagelem odvozeným od okatadecylsilylu. 5 uApex-ODS označuje chromatografickou podporu silikagelem odvozeným od okatadecylsilylu s nominální velikostí částic 5 μ , vyrobenou Jones Chromatography. Littleton, Colorado. YMC ODS-AQ^R je ODS chromatografická podpora a je to registrovaná ochranná známka YMC Co. Ltd, Kyoto, Japan. PRP-1^R je polymerní (styren-divynylbenzen) chromatografická podpora a je to registrovaná ochranná známka Hamilton Co., Reno, Nevada. Celite^R je filtrační pomůcka složená z kyselinou promytého rozsivkového křemičitanu a je to ochranná známka Manville Corp., Denver, Colorado.

Přípravky pro farmaceutické použití obsahující sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou být připraveny v různých formách a s četnými pomocnými látkami. Příklady takových přípravků jsou uvedeny níže.

Příklad 56

Inhalační přípravek

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

Příklad 57

Tabletový přípravek

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

Postup přípravy tablet

Složky 1, 2, 3 a 4 se ve vhodném míchadle smíchají. Po částech se do míchadla přidá dostatečné množství vody, přičemž po každém přidání vody se pečlivě míchá, dokud není hmota takové konsistence, aby umožnila převedení na vlhké granule. Vlhká hmota se převede na granule protlačením skrz oscilující granulátor za použití síta o velikosti ok 2,38 mm. Vlhké granule se potom suší dosucha v sušárně při 60 °C.

Suché granule se lubrikují složkou č. 5 a lubrikované granule se vylisují na vhodné tabletovačce.

Příklad 58

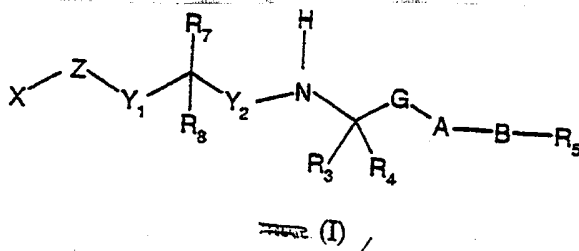
Parenterální přípravek

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

Všechny publikace, včetně, ale nikoli pouze patentů a patentových přihlášek, citované v této specifikaci jsou zde začleněny v odkazech, jako kdyby každá jednotlivá publikace byla specificky a individuálně označena k začlenění jako odkaz jako kdyby byla plně zveřejněna.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina podle obecného vzorce (I):



ve kterém

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

Y_2 je methylen, nesubstituovaný nebo substituovaný C_{1-4} alkylem nebo CF_3 ,

Z je zvolen ze skupiny sestávající z kovalentní vazby, O, S, NH, N- C_{1-4} alkylu, $O(CH_2)_n$, $(CH_2)_nO$, NR''' , $C=O$ a $C=ONR'''$, kde R''' je C_{1-4} alkyl a n je celé číslo od 1 do 3,

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

R_5 je fenyl nebo naftyl, nesubstituovaný nebo substituovaný jedním nebo více substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z OH, C_{1-4} alkylu, halogenu, $CH(CH_3)_2$, halogen C_{1-4} alkylu, C_{1-4} alkoxy skupiny, C_{3-6} cykloalkylu, OSO_2R^{IV} , CN, NO_2 , OCF_3 , CF_3 , a CH_2CF_3 ,

kde R^{IV} představuje C_{1-4} alkyl nebo C_{3-6} cykloalkyl,

G je kovalentní vazba nebo $C-R_6$, kde R_6 je H, OH nebo O (vytváří karbonylovou skupinu),

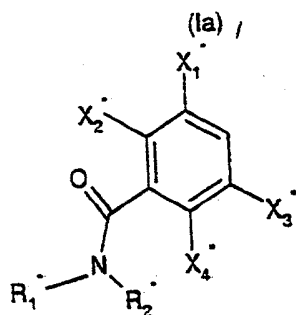
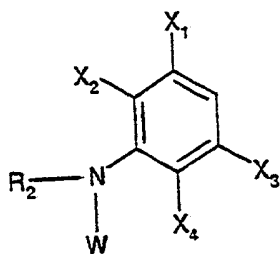
R_7 je H, OH nebo $O-C_{1-4}$ alkyl,

R_8 je H nebo C_{1-4} alkyl, nebo

R_7 a R_8 dohromady tvoří karbonylovou skupinu,

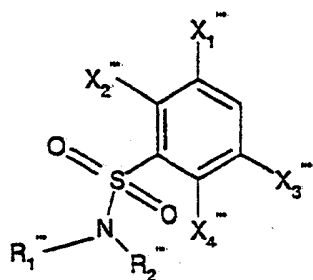
skupina $-A-B-$ je representována CH_2CH_2 , kovalentní vazbou, $-CH=CH-$ nebo $-C \equiv C-$, a

X je zvolen ze skupiny sestávající z podvzorců (Ia), (Ib), (Ic) (Id) a (Ie) uvedených dále:

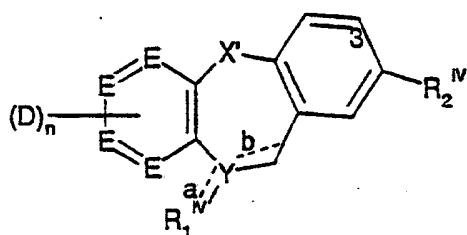


(Ib) /

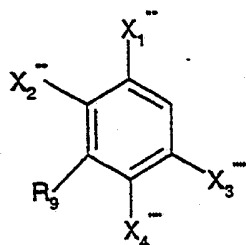
- 127 -



(Ic),



(Id),



(Ie),

kde:

v obecném podvzorci (Ia):

W je zvolen ze skupiny sestávající z R_1 , SO_2R_1 ,
 $C(O)R_1$, $SO_2NR_1R_1'$, $C(O)NR_1R_1'$, $C(O)OR_1SO_3R_1'$,

kde R_1 a R_1' jsou nezávisle zvoleny ze skupiny

sestavající z vodíku, C_{1-4} alkylu, C_{3-6} cykloalkylu, C_{2-5} alkenylu, C_{2-5} alkinylu, heterocykloalkylarylu a aryl C_{1-4} alkylu,

nebo R_1 a R_1' dohromady tvoří 3- až 7-členný případně substitutovaný heterocyklický kruh, kde kterýkoli substituent je zvolen ze skupiny sestávající z CN, arylu, CO_2R , CO_2NHR , OH, OR, NH_2 , halogenu, CF_3 , OCF_3 a NO_2 ,

kde R představuje C_{1-4} alkyl nebo C_{3-6} cykloalkyl,

X_1 je zvolen ze skupiny sestávající z CN, NO_2 , Cl, F, Br, I, H, R' , OR', CF_3 , OCF_3 a OSO_2R' ,

kde R' představuje C_{1-4} alkyl nebo C_{3-6} cykloalkyl,

X_2 , X_3 a X_4 jsou nezávisle zvoleny ze skupiny sestávající z CN, NO_2 , Cl, F, Br, I, H, R'' , OR'', CF_3 , OCF_3 a OSO_2R'' ,

kde R'' je C_{1-4} alkyl nebo halogenalkyl, nebo X_1 a X_2 dohromady tvoří arylový nebo heteroarylový kruh substitutovaný nebo nesubstitutovaný, kde heteroatom je zvolen z N, S a O, a jakékoli substituenty jsou zvoleny ze skupiny sestávající z halogenu, C_{1-4} alkylu, OCF_3 , CF_3 , OMe, CN, OSO_2R' a NO_2 , nebo

X_3 a X_4 nezávisle představují $C(O)R_1$, za předpokladu, že halogenalkyl je vícenásobně substituován halogenem, halogen představuje F, také za předpokladu, že buď X_1 nebo X_3 je vodík, a

R_2 je zvolen ze skupiny sestávající z vodíku, C_{1-4} alkylu, C_{3-6} cykloalkylu, C_{2-5} alkenylu, C_{2-5} alkinylu, heterocykloalkylarylu a aryl- C_{1-4} alkylu,

v obecném podvzorci (Ib):

X_1'' je zvolen ze skupiny sestávající z CN, NO_2 , Cl, F, Br, I, H, R, OR, CF_3 , OCF_3 a OSO_2R ,

kde R představuje C_{1-4} alkyl nebo C_{3-6} cykloalkyl,

X_2'' , X_3'' a X_4'' jsou nezávisle zvoleny ze skupiny sestávající z CN, NO_2 , Cl, F, Br, I, H, R' , OR' , CF_3 , OCF_3 a OSO_2R' , kde R' je C_{1-4} alkyl nebo halogenalkyl, za předpokladu že když je halogenalkyl vícenásobně substituován halogenem, halogen představuje F, nebo X_1 a X_2 dohromady tvoří arylový nebo heteroarylový kruh, substituovaný nebo nesubstituovaný, kde heteroatom je zvolen z N, S a O a jakékoli substituenty jsou zvoleny ze skupiny sestávající z halogenu, C_{1-4} alkylu, OCF_3 , CF_3 , OMe, CN, OSO_2-C_{1-4} alkylu, OSO_2-C_{3-6} cykloalkylu a NO_2 , nebo X_3'' a X_4'' nezávisle představují $C(O)R_1$, za předpokladu že buď X_1'' nebo X_3'' je vodík, a

R_1'' a R_2' jsou nezávisle zvoleny ze skupiny sestávající z vodíku, C_{1-4} alkylu, C_{3-6} cykloalkylu, C_{2-5} alkenylu, C_{2-5} alkinylu, heterocykloalkylu a arylu, nebo R_1'' a R_2'' dohromady tvoří 3- až 7-členný případně substituovaný heterocyklický kruh, případně obsahující další heteroatom zvolený z O, S a N, kde jakékoli substituenty jsou zvoleny ze skupiny sestávající z CN, arylu, CO_2R'' , CO_2NHR'' , OH, OR'' , NH_2 , halogenu, CF_3 ,

OCF_3 a NO_2 , kde R'' představuje C_{1-4} alkyl nebo C_{3-6} cykloalkyl,

v obecném podvzorci (Ic):

X_1''' je zvolen ze skupiny sestávající z CN , NO_2 , Cl , F , Br , I , H , R , OR , CF_3 , OCF_3 a OSO_2R , kde R představuje C_{1-4} alkyl nebo C_{3-6} cykloalkyl,

X_2''' , X_3''' a X_4''' jsou nezávisle zvoleny ze skupiny sestávající z CN , NO_2 , Cl , F , Br , I , H , R' , OR' , CF_3 , OCF_3 a $\text{OSO}_2\text{R}'$, kde R' je C_{1-4} alkyl nebo halogenalkyl, za předpokladu že když je halogenalkyl vícenásobně substituován halogenem, halogen představuje F , nebo X_1''' a X_2''' dohromady tvoří arylový nebo heteroarylový kruh, substituovaný nebo nesubstituovaný, kde heteroatom je zvolen z N , S a O a jakékoli substituenty jsou zvoleny ze skupiny sestávající z halogenu, C_{1-4} alkylu, OCF_3 , CF_3 , OMe , CN , $\text{OSO}_2\text{-C}_{1-4}$ alkylu, $\text{OSO}_2\text{-C}_{3-6}$ cykloalkylu a NO_2 , nebo X_3''' a X_4''' nezávisle představují $\text{C}(\text{O})\text{R}_1$, za předpokladu že buď X_1''' nebo X_3''' je vodík, a

R_1''' a R_2''' jsou nezávisle zvoleny ze skupiny sestávající z vodíku, C_{1-4} alkylu, C_{3-6} cykloalkylu, C_{2-5} alkenylu, C_{2-5} alkynylu, heterocykloalkylu a arylu, nebo R_1''' a R_2''' dohromady tvoří 3- až 7-členný případně substituovaný heterocyklický kruh, případně obsahující další heteroatom zvolený z O , S a N , kde substituenty jsou zvoleny ze skupiny sestávající z CN , arylu, $\text{CO}_2\text{R}''$, $\text{CO}_2\text{NHR}''$, OH , OR'' , NH_2 , halogenu, CF_3 , OCF_3 a NO_2 , kde R'' představuje C_{1-4} alkyl nebo C_{3-6} cyklo-

alkyl,

v obecném podvzorci (Id):

D je zvolen ze skupiny sestávající z CN, NO₂, Cl, F, Br, I, R, OR, SR, CF₃, OCF₃ a OSO₂R,

kde R představuje C₁₋₄alkyl, C₃₋₆cykloalkyl nebo C₁₋₁₀aryl nebo heteroaryl,

kde je heteroatom zvolen z N, S a O a

substituenty jsou zvoleny ze skupiny sestávající z halogenu, C₁₋₄alkylu, OCF₃, CF₃, OMe, CN, OSO₂-C₁₋₄alkylu, OSO₂-C₃₋₆cykloalkylu a NO₂,

n je celé číslo 1 nebo 2,

každé E je nezávisle C nebo N, za předpokladu, že více než 2 skupiny E nejsou N, dále za předpokladu, že když n je 2, každé E je C

a a b jsou případně přítomné vazby,

R₁^{IV} je zvolen ze skupiny sestávající z (CH₂)_nCO₂R', (CH₂)_nCO₂H, (CH₂)_nCONR'₂, (CH₂)_nCH₂OR', OR', SR', CN, NO₂, Cl, F, Br, I, CF₃, OCF₃, OSO₂R', R' a H,

kde R' představuje C₁₋₄alkyl nebo C₃₋₆cykloalkyl, nebo

R₁^{IV} je O, tvořící keton jako když Y R₁^V představuje -C=O,

R_2^{IV} je zvolen ze skupiny sestávající z vodíku, CN, NO₂, Cl, F, Br, I, H, R'', OR'', CF₃, OCF₃, a OSO₂R'',

kde R'' představuje C₁₋₄alkyl nebo C₃₋₆cykloalkyl,

Y je zvolen ze skupiny sestávající z C, CH, O, N a S, za předpokladu, že když Y je S, pak R_1^{IV} je O, dále za předpokladu, že když Y je O, pak R_1^{IV} není přítomno,

X' je zvolen ze skupiny sestávající z CH₂, NH, O a S, a připojení je na atomu uhlíku označeném 3,

v obecném podvzorci (Ie):

X_1''' je zvolen ze skupiny sestávající z CN, NO₂, Cl, F, Br, I, H, R', OR', CF₃, OCF₃ a OSO₂R',

kde R' představuje C₁₋₄alkyl nebo C₃₋₆cykloalkyl,

X_2''' , X_3''' a X_4''' jsou nezávisle zvoleny ze skupiny sestávající z CN, NO₂, Cl, F, Br, I, H, R'', OR'', CF₃, OCF₃ a OSO₂R'',

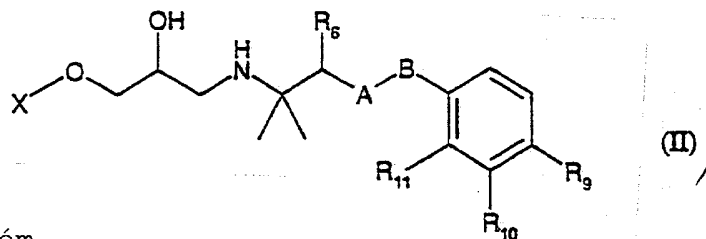
kde R'' je C₁₋₄alkyl nebo halogenalkyl, nebo

X_1''' a X_2''' dohromady tvoří arylový nebo heteroarylový kruh, substituovaný nebo nesubstituovaný, kde heteroatom je zvolen z N, S a O, a jakékoli substituenty jsou zvoleny ze skupiny sestávající z halogenu, C₁₋₄alkylu, OCF₃, CF₃, OMe, CN, OSO₂R' a NO₂, nebo

X_3''' a X_4''' nezávisle představují $C(O)R_1$, za předpokladu, že když je halogenalkyl vícenásobně substituován, pak halogen představuje F, také za předpokladu, že buď X_1''' nebo X_3''' je vodík, a

R_9 je zvoleno ze skupiny sestávající z $O-CH_2$ -alkylu, $O-CH_2$ -arylu a O -arylu.

2. Sloučenina podle nároku 1, zvolená z obecného vzorce (II) uvedeného níže:



ve kterém

R_9 je zvolen ze skupiny sestávající z H, OH, OCH_3 , Cl, F, CH_3 , CH_2CH_3 a $CH(CH_3)_2$,

R_{10} je zvolen ze skupiny sestávající z H, Cl, F, CF_3 a CH_3 , nebo

R_9 a R_{10} tvoří případně substituovaný kondensovaný fenylový kruh, a

R_{11} je zvoleno z methylu, H nebo F.

3. Sloučenina podle nároku 2, kde v obecném podvzorci (Ia):

X_1 je zvoleno ze skupiny sestávající z CN, NO_2 , Cl, F, Br,

I a H,

X_2 , X_3 a X_4 jsou nezávisle zvoleny ze skupiny sestávající z Cl, F, Br, I a H,

R_1 , R_1' a R_2 jsou nezávisle zvoleny ze skupiny sestávající z C_{1-4} alkylu, C_{3-6} cykloalkylu, heterocykloalkylu, arylu nebo aryl C_{1-4} alkylu,

v obecném podvzorci (Ib):

X_1'' je zvoleno ze skupiny sestávající z CN, NO_2 , Cl, F, Br, I a H,

X_2'' , X_3'' a X_4'' jsou nezávisle zvoleny ze skupiny sestávající z Cl, F, Br, I a H,

R_1'' a R_2'' jsou nezávisle zvoleny ze skupiny sestávající z C_{1-4} alkylu, C_{3-6} cykloalkylu, heterocykloalkylu nebo arylu, nebo R_1'' a R_2'' dohromady tvoří případně substitovaný 3- až 7-členný kruh,

v obecném podvzorci (Ic):

X_1''' je zvoleno ze skupiny sestávající z CN, NO_2 , Cl, F, Br, I a H,

X_2''' , X_3''' a X_4''' jsou nezávisle zvoleny ze skupiny sestávající z Cl, F, Br, I a H,

R_1''' a R_2''' jsou nezávisle zvoleny ze skupiny sestávající z C_{1-4} alkylu, C_{3-6} cykloalkylu, heterocykloalkylu nebo arylu, nebo R_1''' a R_2''' dohromady tvoří případně substitovaný 3- až 7-členný kruh,

v obecném podvzorci (Id):

D je zvoleno ze skupiny sestávající z Br, I, Cl a F, R, OR, SR, a H,

R_1^{IV} je zvoleno ze skupiny sestávající z $(CH_2)_nCO_2R'$
 $(CH_2)_nCO_2H$, $(CH_2)_nCONR'_2$, $(CH_2)_nCH_2OR'$, OR', SR', R' a H,
 kde R' je C_{1-4} alkyl nebo C_{3-6} cykloalkyl, nebo R_1^{IV} je O,
 tvořící keton, v němž YR_1^{IV} představuje $-C=O$,

R_2^{IV} je zvoleno ze skupiny sestávající z vodíku, CN, NO_2 , Cl, Br, F a I.

4. Sloučenina podle nároku 1 zvolená ze souboru sestávajícího z:

(R)-3-[2-kyan-4-[N-benzyl-N-(4-methylfenylsulfonyl)amino]-fenoxy]-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-propan-2-ol,

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

(R)-3-[2-kyan-4-[N-methyl-N-(4-methylfenylsulfonyl)amino]-fenoxy]-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-propan-2-ol,

(R)-3-[2-kyan-4-[N-methyl-N-(methylsulfonyl)amino]fenoxy]-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]propan-2-ol,

(R)-3-[2-kyan-4-[N-benzyl-N-(methylsulfonyl)amino]fenoxy]-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]propan-2-ol,

(R) -3-[2-kyan-4-(N-methylsulfonylamino) fenoxi]-1-[1,1-dimethyl-2-(4-metoksyfenil) etylamino]propan-2-ol,

(R) -3-[2-kyan-4-[N-benzyl-N-(methylsulfonyl) amino] fenoxi]-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl) etylamino]propan-2-ol,

(R) -3-[2-kyan-4-[N-(methylsulfonyl) amino] fenoxi]-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl) etylamino]propan-2-ol,

(R) -3-[2-kyan-4-[N-benzyl-N-(4-metilfenilsulfonyl) amino]-fenoxi]-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl) etylamino]-propan-2-ol,

(R) -3-[2-kyan-4-[N-benzyl-N-(4-metilfenilsulfonyl) amino]-fenoxi]-1-[1,1-dimethyl-2-(benziloxy) etylamino]-propan-2-ol,

(R) -3-[2-kyan-4-[N-benzyl-N-(4-metilfenilsulfonyl) amino]-fenoxi]-1-(1,1-dimethyl-3-fenilpropylamino]propan-2-ol,

(R) -3-[2-kyan-4-[N-benzyl-N-(4-metilfenilsulfonyl) amino]-fenoxi]-1-[1,1-dimethyl-4-fenilbutylamino]propan-2-ol,

(R) -3-[2-kyan-4-(N-benzyl-N-etilkarbonyl) fenoxi]-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl) etylamino]propan-2-ol,

(R) -3-[2-kyan-4-(N-benzyl-N'-morfolin) ureido] fenoxi]-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl) etylamino]propan-2-ol,

(R) -3-[2-kyan-4-(N-benzyl-N'-morfolino) ureido] fenoxi]-1-[1,1-dimethyl-2-(4-metoksyfenil) etylamino]propan-2-ol,

(R) -3-[2-kyan-4-(N-metil-N'-morfolino) ureido] fenoxi]-1-

-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]propan-2-ol,

(R)-3-[2-kyan-4-(N-methyl-N'-morfolino)ureido]fenoxy]-1-
-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]propan-2-ol,

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

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

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

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

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-
[2,3-dichlor-4-(N-morfolinylkarbonyl)fenoxy]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[2,3-
-dichlor-4-(N-morfolinylkarbonyl)fenoxy]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-
[2,3-dichlor-4-(N,N-dipropylaminokarbonyl)fenoxy]-
propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[2,3-
-dichlor-4-(N,N-dipropylaminokarbonyl)fenoxy]propan-2-ol,

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

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[2-kyan,
3-chlor-4-(N-morfolinylkarbonyl) fenoxi]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-metoksyfenyl)ethylamino]-3-
-[2-kyan,3-chlor-4-[N,N-dipropylaminokarbonyl) fenoxi]-
-propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[2-kyan,3-
-chlor-4-(N,N-dipropylaminokarbonyl) fenoxi]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-metoksyfenyl)ethylamino]-3-
-[2-kyan-4-(N-pyrrolidinylkarbonyl) fenoxi]propan-2-ol,

(R)-1-(1,1-dimethyl-2-(4-metoksyfenyl)ethylamino)-3-
-[2-kyan-4-[N-piperazinylnkarbonyl) fenoxi]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[2-kyan-
-4-(N,N-dipropylaminokarbonyl) fenoxi]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[2-kyan-4-
(N-piperidinylkarbonyl) fenoxi]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[2-kyan-4-
-(N-morfolinylkarbonyl) fenoxi]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[2-kyan-4-
-(N-piperazinylnkarbonyl) fenoxi]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[2-kyan-4-
(N-pyrrolidinylkarbonyl) fenoxi]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-3-(fenyl)propylamino]-3-[2-kyan-4-

(N,N-dipropylaminokarbonyl) fenoxi)-propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-4-(fenyl)butylamino]-3-[2-kyan-4-(N,N-dipropylaminokarbonyl) fenoxi]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-3-(fenoxi)propylamino]-3-[2-kyan-4-(N,N-dipropylaminokarbonyl) fenoxi]propan-2-ol, a

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(oxybenzyl)ethylamino]-3-[2-kyan-4-(N,N-dipropylaminokarbonyl) fenoxi]propan-2-ol,

N-[3-(3-chlor-2-kyan-4-dipropylsulfamoyl) fenoxi-2(R)-hydroxypropyl]-2-(4-methoxyfenyl)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-(2,3-dichlor-4-dipropylsulfamoyl) fenoxi-2(R)-hydroxypropyl]-2-(2,3-dichlorfenyl)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-(3-chlor-2-kyan-4-dimethylsulfamoyl) fenoxi-2(R)-hydroxypropyl]-2-(4-methoxyfenyl)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-(2,3-dichlor-4-morfolinosulfamyl) fenoxi-2(R)-hydroxypropyl]-2-(4-methoxyfenyl)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-(3-chlor-2-kyan-4-morfolinosulfamyl) fenoxi-2(R)-hydroxypropyl]-2-(4-methoxyfenyl)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-(3-chlor-2-kyan-4-pyrrolidinsulfamyl) fenoxi-2(R)-hydroxypropyl]-2-(4-methoxyfenyl)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-(3-chlor-2-kyan-4-pyrrolidinsulfamyl) fenoxi-2(R)-hydroxypropyl]-2-(2-naftyl)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-(3-chlor-2-kyan-4-morfolinsulfamyl) fenoxi-2(R)-

-hydroxypropyl]-2-(2-naftyl)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-(3-chlor-2-kyan-4-thiomorfolinsulfamyl) fenoxi-
-2(R)-hydroxypropyl]-2-(2-naftyl)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-(3-chlor-2-kyan-4-thiomorfolinsulfamyl) fenoxi-2(R)-
-hydroxypropyl]-2-(4-methoxyfenyl)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-[3-chlor-2-kyan-4-(2'-kyaneth-1-yl)cyklopropylsulfa-
moyl] fenoxi-2(R)-hydroxypropyl]-2-(4-methoxyfenyl)-1,1-di-
methylethylamin,

N-[3-[3-chlor-2-kyan-4-(2'-kyaneth-1-yl)cyklopropylsulfa-
moyl] fenoxi-2(R)-hydroxypropyl]-2-(2-napthyl)-1,1-dime-
thylethylamin,

N-[3-[3-chlor-2-kyan-4-(benzylcyklopropyl)sulfamoyl]-
fenoxi-2(R)-hydroxypropyl]-2-(napthyl)-1,1-dimethyl-
ethylamin,

N-[3-[3-chlor-2-kyan-4-(benzylcyklopropyl)sulfamoyl]-
fenoxi-2(R)-hydroxypropyl]-2-(4-methoxyfenyl)-1,1-
-dimethylethylamin,

N-[3-[3-chlor-2-kyan-4-(4'-N-terc.-butoxykarbonylpi-
perazin)sulfamyl] fenoxi-2(R)-hydroxypropyl]-2-(4-
-methoxyfenyl)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-[3-chlor-2-kyan-4-(4'-N-terc.-butoxykarbonylpi-
perazin)sulfamyl] fenoxi-2(R)-hydroxypropyl]-2-(2-naftyl)-
1,1-dimethylethylamin,

N-[3-(2,3-dichlor-4-dipropylsulfamoyl) fenoxi-2(R)-hydroxy-

propyl]-2-(2-naftyl)-1,1 dimethylethylamin,

N-[3-(2,3-dichlor-4-pyrrolidinlsulfamoyl) fenoxi-2(R)-
-hydroxypropyl]-2-(4-methoxyfenyl)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-(2,3-dichlor-4-piperidinlsulfamoyl) fenoxi-2(R)-
-hydroxypropyl]-2-(4-methoxyfenyl)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-(2,3-dichlor-4-cyklopropylsulfamoyl) fenoxi-2(R)-
-hydroxypropyl]-2-(4-methoxyfenyl)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-(2,3-dichlor-4-dipropylsulfamoyl) fenoxi-2(R)-
-hydroxypropyl]-2-(4-methoxyfenyl)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-(2,3-dichlor-4-propylsulfamoyl) fenoxi-2(R)-hydroxy-
propyl]-2-(4-methoxyfenyl)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-(2,3-dichlor-4-sulfamoyl) fenoxi-2(R)-hydroxy-
propyl]-2-(4-methoxyfenyl)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-(2,3-dichlor-4-methylsulfamoyl) fenoxi-2(R)-hydroxy-
propyl]-2-(4-methoxyfenyl)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-(3-chlor-2-kyan-4-pyrrolidinsulfamyl) fenoxi-2(R)-
-hydroxypropyl]-2-(4-fluorfenyl)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-(3-chlor-2-kyan-4-morfolinosulfamyl) fenoxi-2(R)-
-hydroxypropyl]-2-(benzyloxy)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-(2,3-dichlor-4-morfolinosulfamyl) fenoxi-2(R)-
-hydroxypropyl]-3-fenyl-1,1-dimethylpropylamin a

N-[3-(2,3-dichlor-4-morfolinosulfamyl) fenoxi-2(R)-

-hydroxypropyl]-4-fenyl-1,1-dimethylbutylamin,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-
-[10,11-dihydro-2-kyan-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-
-10-(R)-kyselina octová]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-
-[10,11-dihydro-2-kyan-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-
-10-(S)-kyselina octová]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[10,11-
-dihydro-2-kyan-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(R)-
-kyselina octová]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[10,11-
-dihydro-2-kyan-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(S)-
-kyselina octová]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[10-
-ethylthio-2-kyan-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten]propan-
-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[10-ethyl-
thio-2-kyan-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten]propan-2-ol,

[R]-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-
-[10,11-dihydro-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(R)-
-kyselina octová]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-
-[10,11-dihydro-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(S)-
-kyselina octová]-propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[10,11-dihydro-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(R)-kyselina octová]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[10,11-dihydro-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(S)-kyselina octová]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[10-ethylthio-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[10-ethylthio-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[10-ethylthio-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(Z-naftyl)ethylamino]-3-[10-ethylthio-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[3-oxy-10-oxo-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[3-oxy-10-oxo-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-3-fenyl-propylamino]-3-[10,11-dihydro-2-kyan-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(R)-kyselina octová]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-4-fenyl-butylamino]-3-[10,11-dihydro-2-kyan-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(R)-kyselina octová]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-fenoxyethylamino]-3-[10,11-dihydro--
2-kyan-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(R)-kyselina
octová]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-oxybenzylethylamino]-3-[10,11-
dihydro-2-kyan-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(R)-
-kyselina octová]propan-2-ol,

monohydrochlorid (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftalenyl)-
ethylamino]-3-[3-oxy-dibenz[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-on]-
propan-2-olu

monohydrochlorid (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)]-
-3-[3-oxy-dibenz[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-on]propan-
-2-olu,

monohydrochlorid (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(1,1-dimethyl-4-
fenyl)butylamino]-3-[3-oxy-dibenz[b,f][1,4]oxazepin-
-11(10H)-on]propan-2-olu,

monohydrochlorid (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(1,1-dimethyl-2-
-oxybenzyl)-ethylamino]-3-[3-oxydibenz[b,f][1,4]oxazepin-
-11(10H)-on]propan-2-olu,

monohydrochlorid (R)-1-[1,1-dimethyl-2-[(2-naftalenyl)-
ethylamino]]-3-[3-oxy-9,10-dihydrodibenz[b,f][1,4]-
oxazepin]-2-propanolu

monohydrochlorid (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)-
ethylamino]-3-[3-oxy-9,10-dihydrodibenz[b,f][1,4]oxa-
zepin]-2-propanolu,

monohydrochlorid (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(1,1-dimethyl-4-fenyl)butylamino]-3-[3-oxy-9,10-dihydrodibenz[b,f][1,4]-oxazepin]-2-propanolu,

monohydrochlorid (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(1,1-dimethyl-2-oxybenzyl)ethylamino]-3-[3-oxy-9,10-dihydrodibenz[b,f][1,4]oxazepin]-2-propanolu,

monohydrochlorid (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftalenyl)-ethylamino]-3-[3-oxy-9,10-dihydrodibenz[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-karboxymethyl]propan-2-olu,

monohydrochlorid (R)-1-(1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)-ethylamino)-3-[3-oxy-9,10-dihydrodibenz[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-karboxymethyl]propan-2-olu,

monohydrochlorid (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(1,1-dimethyl-4-fenyl)butylamino]-3-[3-oxy-9,10-dihydrodibenz[b,f][1,4]-oxazepin-11(10H)-karboxymethyl]propan-2-olu,

monohydrochlorid (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(1,1-dimethyl-2-oxybenzyl)ethylamino]-3-[3-oxy-9,10-dihydrodibenz[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-karboxymethyl]propan-2-olu a

její farmaceuticky přijatelné soli.

5. Sloučenina podle nároku 4, zvolená ze souboru sestávajícího z:

(R)-3-[2-kyan-4-[N-benzyl-N-(4-methylfenylsulfonyl)amino]-fenoxy]-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-propan-2-ol,

(R)-3-[2-kyan-4-[N-(4-methylfenylsulfonyl) amino] fenoxi]-
-1-[1,1-dimethyl-2-(4-metoksyfenil) etylamino]propan-2-ol,

(R)-3-[2-kyan-4-[N-methyl-N-(4-methylfenylsulfonyl) amino]-
fenoxi]-1-[1,1-dimethyl-2-(4-metoksyfenil) etylamino]-
-propan-2-ol,

(R)-3-[2-kyan-4-[N-methyl-N-(metylsulfonyl) amino] fenoxi]-
-1-[1,1-dimethyl-2-(4-metoksyfenil) etylamino]propan-2-ol,

(R)-3-[2-kyan-4-[N-benzyl-N-(metylsulfonyl) amino] fenoxi]-
-1-[1,1-dimethyl-2-(4-metoksyfenil) etylamino]propan-2-ol,

(R)-3-[2-kyan-4-(N-metylsulfonylamino) fenoxi]-1-[1,1-
-dimethyl-2-(4-metoksyfenil) etylamino]propan-2-ol,

(R)-3-[2-kyan-4-[N-benzyl-N-(metylsulfonyl) amino] fenoxi]-
-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl) etylamino]propan-2-ol,

(R)-3-[2-kyan-4-[N-(metylsulfonyl) amino] fenoxi]-
-1-(1,1-dimethyl-2-(2-naftyl) etylamino)-propan-2-ol a

(R)-3-[2-kyan-4-[N-benzyl-N-(4-methylfenylsulfonyl) amino]-
fenoxi]-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl) etylamino]propan-
-2-ol,

(R)-3-[2-kyan-4-(N-benzyl-N'-morfolino) ureidofenoxi]-1-
-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl) etylamino]propan-2-ol,

(R)-3-[2-kyan-4-(N-benzyl-N'-morfolino) ureidofenoxi]-1-
[1,1-dimethyl-2-(4-metoksyfenil) etylamino]propan-2-ol,

(R)-3-[2-kyan-4-(N-methyl-N'-morfolino) ureidofenoxi]-1-

-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]propan-2-ol,

(R)-3-(2-kyan-4-(N-methyl-N'-morfolino)ureidofenoxy)-1-
-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]propan-2-ol,

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

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

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

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[2-kyan,
3-chlor-4-(N,N-dipropylaminokarbonyl)fenoxy]propan-2-ol,

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

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[2-kyan-
-4-(N,N-dipropylaminokarbonyl)fenoxy]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[2-kyan-4-
-(N-piperidinyln-karbonyl)fenoxy]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[2-kyan-4-
-(N-pyrrolidinyln-karbonyl)fenoxy]propan-2-ol,

N-[3-(3-chlor-2-kyan-4-dimethylsulfamoyl)fenoxy-2(R)-
-hydroxypropyl]-2-(4-methoxyfenyl)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-(2,3-dichlor-4-morfolinsulfamyl) fenoxi-2(R)-hydroxypropyl]-2-(4-metoksyfenyl)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-(3-chlor-2-kyan-4-morfolinsulfamyl) fenoxi-2(R)-hydroxypropyl]-2-(4-metoksyfenyl)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-(3-chlor-2-kyan-4-pyrrolidinsulfamyl) fenoxi-2(R)-hydroxypropyl]-2-(4-metoksyfenyl)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-(3-chlor-2-kyan-4-pyrrolidinsulfamyl) fenoxi-2(R)-hydroxypropyl]-2-(2-naftyl)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-(3-chlor-2-kyan-4-morfolinsulfamyl) fenoxi-2(R)-hydroxypropyl]-2-(2-naftyl)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-(3-chlor-2-kyan-4-thiomorfolinsulfamyl) fenoxi-2(R)-hydroxypropyl]-2-(2-naftyl)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-(3-chlor-2-kyan-4-thiomorfolinsulfamyl) fenoxi-2(R)-hydroxypropyl]-2-(4-metoksyfenyl)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-[3-chlor-2-kyan-4-(benzyl-cyklopropyl) sulfamoyl]-fenoxi-2(R)-hydroxypropyl]-2-(2-naftyl)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-[3-chlor-2-kyan-4-(benzyl-cyklopropyl) sulfamoyl]-fenoxi-2(R)-hydroxypropyl]-2-(4-metoksyfenyl)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-(2,3-dichlor-4-dipropylsulfamoyl) fenoxi-2(R)-hydroxypropyl]-2-(2-naftyl)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-(2,3-dichlor-4-pyrrolidinolsulfamyl) fenoxi-2(R)-

-hydroxypropyl]-2-(4-methoxyfenyl)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-(2,3-dichlor-4-piperidinolsulfamyl) fenoxi-2(R)-
-hydroxypropyl]-2-(4-methoxyfenyl)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-[3-chlor-2-kyan-4-(2'-kyaneth-1-yl)-cyklopropyl-
sulfamoyl] fenoxi-2(R)-hydroxypropyl]-2-(4-methoxyfenyl)-
-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-[3-chlor-2-kyan-4-(2'-kyaneth-1-yl)cyklopropylsulfa-
moyl] fenoxi-2(R)-hydroxypropyl]-2-(2-naftyl)-1,1-
-dimethylethylamin,

N-[3-(3-chlor-2-kyan-4-morfolinsulfamyl) fenoxi-2(R)-
-hydroxypropyl]-2-(benzyloxy)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-(2,3-dichlor-4-dipropylsulfamoyl) fenoxi-2(R)-
-hydroxypropyl]-2-(4-methoxyfenyl)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-(3-chlor-2-kyan-4-morfolinsulfamyl) fenoxi-2(R)-
-hydroxypropyl]-2-(benzyloxy)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-(2,3-dichlor-4-morfolinsulfamyl) fenoxi-2(R)-
-hydroxypropyl]-3-fenyl-1,1-dimethylpropylamin,

N-[3-(2,3-dichlor-4-morfolinsulfamyl) fenoxi-2(R)-
-hydroxypropyl]-4-fenyl-1,1-dimethylbutylamin,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-
-[10,11-dihydro-2-kyan-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-
-10-(R)-kyselina octová]propan-2-ol,

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

-[10,11-dihydro-2-kyan-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(S)-kyselina octová]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[10,11-dihydro-2-kyan-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(R)-kyselina octová]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[10,11-dihydro-2-kyan-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(S)-kyselina octová]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3[10-ethylthio-2-kyan-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3[10-ethylthio-2-kyan-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[10,11-dihydro-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(R)-kyselina octová]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[10,11-dihydro-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(S)-kyselina octová]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[10,11-dihydro-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(R)-kyselina octová]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[10,11-dihydro-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(S)-kyselina

octová]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[10-ethylthio-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[10-ethylthio-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-3-fenyl-propylamino]-3-[10,11-dihydro-2-kyan-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(R)-kyselina octová]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-4-fenyl-butylamino]-3-[10,11-dihydro-2-kyan-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(R)-kyselina octová]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-fenoxy-ethylamino]-3-[10,11-dihydro-2-kyan-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(R)-kyselina octová]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-oxybenzyl-ethylamino]-3-[10,11-dihydro-2-kyan-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(R)-kyselina octová]propan-2-ol,

monohydrochlorid (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftalenyl)-ethylamino]-3-[3-oxy-dibenz[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-on]-propan-2-olu,

monohydrochlorid (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)]-3-[3-oxy-dibenz[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-on]propan-2-olu,

monohydrochlorid (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(1,1-dimethyl-4-fenyl)butylamino]-3-[3-oxy-dibenz[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-on]propan-2-olu,

monohydrochlorid (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(1,1-dimethyl-2-oxybenzyl)ethylamino]-3-[3-oxydibenz[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-on]propan-2-olu,

monohydrochlorid (R)-1-[1,1-dimethyl-2-[(2-naftalenyl)-ethylamino]-3-[3-oxy-9,10-dihydrodibenz[b,f][1,4]oxazepin]-2-propanolu,

monohydrochlorid (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)-ethylamino]-3-[3-oxy-9,10-dihydrodibenz[b,f][1,4]oxazepin]-2-propanolu,

monohydrochlorid (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(1,1-dimethyl-4-fenyl)butylamino]-3-[3-oxy-9,10-dihydrodibenz[b,f][1,4]oxazepin]-2-propanolu,

monohydrochlorid (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(1,1-dimethyl-2-oxybenzyl)ethylamino]-3-[3-oxy-9,10-dihydrodibenz[b,f][1,4]oxazepin]-2-propanolu,

monohydrochlorid (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftalenyl)-ethylamino]-3-[3-oxy-9,10-dihydrodibenz[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-karboxymethyl]propan-2-olu,

monohydrochlorid (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)-ethylamino]-3-[3-oxy-9,10-dihydrodibenz[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-karboxymethyl]propan-2-olu,

monohydrochlorid (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(1,1-dimethyl-

-4-fenyl)butylamino]-3-[3-oxy-9,10-dihydrodibenz[b,f]-
[1,4]oxazepin-11(10H)-karboxymethyl]propan-2-olu,

monohydrochlorid (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(1,1-dimethyl-2-
-oxybenzyl)ethylamino]-3-[3-oxy-9,10-dihydrodibenz[b,f]-
[1,4]oxazepin-11(10H)-karboxymethyl]propan-2-olu a

její farmaceuticky přijatelné soli.

6. Sloučenina podle nároku 5, zvolená ze souboru
zahrnujícího:

(R)-3-[2-kyan-4-[N-benzyl-N-(4-methylfenylsulfonyl)-
aminofenoxy]-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethyl-
amino]propan-2-ol,

(R)-3-[2-kyan-4-[N-(4-methylfenylsulfonyl)amino]fen-
oxy]-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]pro-
pan-2-ol,

(R)-3-[2-kyan-4-[N-methyl-N-(4-methylfenylsulfonyl)-
amino]fenoxy]-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethyl-
amino]propan-2-ol,

(R)-3-[2-kyan-4-[N-methyl-N-(methylsulfonyl)amino]-
fenoxy]-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-
propan-2-ol,

(R)-3-[2-kyan-4-[N-benzyl-N-(methylsulfonyl)amino]-
fenoxy]-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-
propan-2-ol,

(R)-3-[2-kyan-4-[N-benzyl-N-(methylsulfonyl)amino]-

fenoxy]-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]propan-2-ol,

(R)-3-[2-kyan-4-(N-benzyl-N'-morfolino)ureido]-fenoxy]-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]propan-2-ol,

(R)-3-[2-kyan-4-(N-benzyl-N'-morfolino)ureidofenoxy]-1-[1,1-dimethyl-2-(4-metoksyfenyl)ethylamino]propan-2-ol,

(R)-3-[2-kyan-4-(N-metyl-N'-morfolino)ureidofenoxy]-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]propan-2-ol,

(R)-3-[2-kyan-4-(N-metyl-N'-morfolino)ureidofenoxy]-1-[1,1-dimethyl-2-(4-metoksyfenyl)ethylamino]propan-2-ol,

(R)-3-(2-kyan-4-[N-benzyl-N-(4-metylfenylsulfonyl)amino]fenoxy)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-metoksyfenyl)ethylamino]-3-[2-kyan-4-(N,N-dipropylaminokarbonyl)fenoxy]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-metoksyfenyl)ethylamino]-3-[2-kyan-4-(N-piperidinyln-karbonyl)fenoxy]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-metoksyfenyl)ethylamino]-3-[2-kyan-4-(N-pyrrolidinyln-karbonyl)fenoxy]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[2-kyan-4-(N,N-dipropylaminokarbonyl)fenoxy]propan-2-ol,

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

-kyan-4-(N-piperidinyłkarbonył) fenoksy]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimetyl-2-(2-naftył)etylamin]-3-[2-kyan-4-(N-pyrrolidinyłkarbonył) fenoksy]propan-2-ol,

N-[3-(2,3-dichlor-4-morfolinosulfamyl) fenoksy-2(R)-hydroxypropyl]-2-(4-metoksyfenyl)-1,1-dimetyłetylamin,

N-[3-(3-chlor-2-kyan-4-morfolinosulfamyl) fenoksy-2(R)-hydroxypropyl]-2-(4-metoksyfenyl)-1,1-dimetyłetylamin,

N-[3-(3-chlor-2-kyan-4-pyrrolidinsulfamoył) fenoksy-2(R)-hydroxypropyl]-2-(4-metoksyfenyl)-1,1-dimetyłetylamin,

N-[3-(3-chlor-2-kyan-4-pyrrolidinsulfamyl) fenoksy-2(R)-hydroxypropyl]-2-(2-naftył)-1,1-dimetyłetylamin,

N-[3-(3-chlor-2-kyan-4-morfolinosulfamyl) fenoksy-2(R)-hydroxypropyl]-2-(2-naftył)-1,1-dimetyłetylamin,

N-[3-(3-chlor-2-kyan-4-thiomorfolinosulfamyl) fenoksy-2(R)-hydroxypropyl]-2-(2-naftył)-1,1-dimetyłetylamin,

N-[3-(3-chlor-2-kyan-4-thiomorfolinosulfamyl) fenoksy-2(R)-hydroxypropyl]-2-(4-metoksyfenyl)-1,1-dimetyłetylamin,

N-[3-(2,3-dichlor-4-pyrrolidinolsulfamyl) fenoksy-2(R)-hydroxypropyl]-2-(4-metoksyfenyl)-1,1-dimetyłetylamin,

N-[3-(2,3-dichlor-4-piperidinolsulfamoył) fenoksy-2(R)-hydroxypropyl]-2-(4-metoksyfenyl)-1,1-dimetyłetylamin,

N-[3-(3-chlor-2-kyan-4-morfolinosulfamyl) fenoksy-2(R)-

hydroxypropyl]-2-(benzyloxy)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-[3-chlor-2-kyan-4-(2'-kyaneth-1-yl)-cyklopropyl-sulfamoyl]fenoxy-2(R)-hydroxypropyl]-2-(4-methoxyfenyl)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-[3-chlor-2-kyan-4-(2'-kyaneth-1-yl)-cyklopropyl-sulfamoyl]fenoxy-2(R)-hydroxypropyl]-2-(2-naftyl)-1,1-dimethylethylamin,

N-[3-(3-chlor-2-kyan-4-morfolinosulfamyl)fenoxy-2(R)-hydroxypropyl]-2-(benzyloxy)-1,1-dimethylethylaminin,

N-[3-(2,3-dichlor-4-morfolinosulfamyl)fenoxy-2(R)-hydroxypropyl]-4-fenyl-1,1-dimethylbutylamin,

N-[3-(2,3-dichlor-4-morfolinosulfamyl)fenoxy-2(R)-hydroxypropyl]-3-fenyl-1,1-dimethylpropylamin,

N-[3-(2,3-dichlor-4-morfolinosulfamyl)fenoxy-2(R)-hydroxypropyl]-4-fenyl-1,1-dimethylbutylamin,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[10,11-dihydro-2-kyan-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(R)-kyselina octová]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)ethylamino]-3-[10,11-dihydro-2-kyan-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(S)-kyselina octová]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[10,11-dihydro-2-kyan-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(R)-kyselina octová]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[10,11-dihydro-2-kyan-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-10-(S)-kyselina octová]propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[10-ethylthio-2-kyan-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten]-propan-2-ol,

(R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftyl)ethylamino]-3-[10-ethylthio-2-kyan-3-oxy-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten]-propan-2-ol,

monohydrochlorid (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftalenyl)-ethylamino]-3-[3-oxy-dibenz[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-on]-propan-2-olu,

monohydrochlorid (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)-3-[3-oxy-dibenz[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-on]propan-2-olu,

monohydrochlorid (R)-1-[1,1-dimethyl-2-[(2-naftalenyl)-ethylamino]-3-[3-oxy-9,10-dihydrodibenz[b,f][1,4]oxazepin]-2-propanolu,

monohydrochlorid (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)-ethylamino]-3-[3-oxy-9,10-dihydrodibenz[b,f][1,4]oxazepin]-2-propanolu,

monohydrochlorid (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(2-naftalenyl)-ethylamino]-3-[3-oxy-9,10-dihydrodibenz[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-karboxymethyl]propan-2-olu,

monohydrochlorid (R)-1-[1,1-dimethyl-2-(4-methoxyfenyl)-ethylamino]-3-[3-oxy-9,10-dihydrodibenz[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-karboxymethyl]propan-2-olu

a její farmaceuticky přijatelné soli.

7. Farmaceutický přípravek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu podle nároku 1 a farmaceuticky přijatelný nosič.

8. Sloučenina podle nároku 1 pro použití při antagonizování receptoru kalcia.

9. Sloučenina podle nároku 1 pro použití při léčení nemoci nebo poruchy, která je charakterizována abnormální homeostázou kosti nebo minerálu.

10. Sloučenina podle nároku 9 pro použití při léčení nemoci nebo poruchy, která je vybrána ze skupiny sestávající z osteosarkomu, periodontální nemoci, hojení zlomenin, osteoartritidy, revmatoidní artritidy, Pagetova choroby, humorální hyperkalcémie doprovázené zhoubným bujením a osteoporózy.

11. Sloučenina podle nároku 10 pro použití při léčení nemoci nebo poruchy, kterou je osteoporóza.

12. Sloučenina podle nároku 1 pro použití při zvyšování sérových hladin parathyroidálního hormonu.