

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

293 974

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1998-2523**
(22) Přihlášeno: **18.02.1997**
(30) Právo přednosti: **19.02.1996 JP 1996/68885**
(40) Zveřejněno: **16.12.1998**
(Věstník č. 12/1998)
(47) Uděleno: **07.07.04**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **15.09.2004**
(Věstník č. 9/2004)
(86) PCT číslo: **PCT/JP1997/000424**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1997/030023**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. :
C 07 C 235/06
C 07 D 295/18
A 61 K 31/165
A 61 K 31/445
A 61 K 31/495
A 61 K 31/535
A 61 P 15/06
A 61 P 11/08

(73) Majitel patentu:

KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD., Matsumoto-shi, JP

(72) Původce:

Kitazawa Makio, Matsumoto-shi, JP
Okazaki Kosuke, Nagano, JP
Tamai Tetsuro, Nagano, JP
Saito Masaru, Nagano, JP
Tanaka Nobuyuki, Matsumoto-shi, JP
Kobayashi Hiroaki, Matsumoto-shi, JP
Kikuchi Ken, Matsumoto-shi, JP
Muranaka Hideyuki, Nagano, JP

(74) Zástupce:

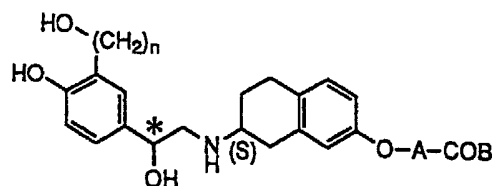
Hořejš Milan Dr. Ing., Národní 32, Praha 1, 11000

(54) Název vynálezu:

**3,4-Disubstituovaný derivát
fenylethanolaminotetralinkarboxamidu a
farmaceutická kompozice a prostředek s jeho
obsahem**

(57) Anotace:

3,4-Disubstituovaný derivát
fenylethanolaminotetralinkarboxamidu obecného vzorce I, kde
A představuje alkylenovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku; B
představuje aminoskupinu, dialkylaminoskupinu s 1 až 6
atomy uhlíku v každé z alkylových částí, nebo 3- až 7člennou
alicyklickou aminoskupinu, která může obsahovat atom
kyslíku v kruhu; n je celé číslo 1 nebo 2; atom uhlíku
označený * představuje atom uhlíku v konfiguraci R nebo v
konfiguraci S nebo jejich směs; a atom uhlíku označený (S)
představuje atom uhlíku v konfiguraci S; a jeho farmaceuticky
akceptovatelné soli. Tento derivát má selektivní stimulační
účinek na β_2 -adrenergní receptory, při sníženém zatížení srdce
například tachykardií a je použitelný pro prevenci hroziícího
potratu a předčasných porodních bolestí, jako bronchodilatans
a prostředek pro zmírnění bolesti a pro odstranění kamenů při
urolitiáze. Farmaceutická kompozice a prostředek s jeho
obsahem a použití tohoto derivátu pro výrobu farmaceutické
kompozice.



(I)

CZ 293974 B6

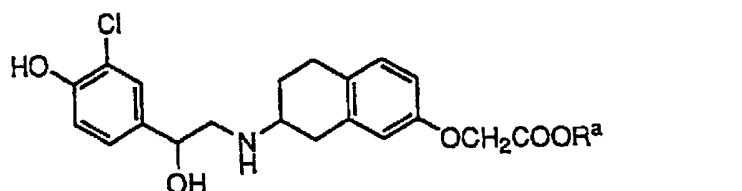
3,4-Disubstituovaný derivát fenylethanolaminotetralinkarboxamidu a farmaceutická kompozice a prostředek s jeho obsahem

5 Oblast techniky

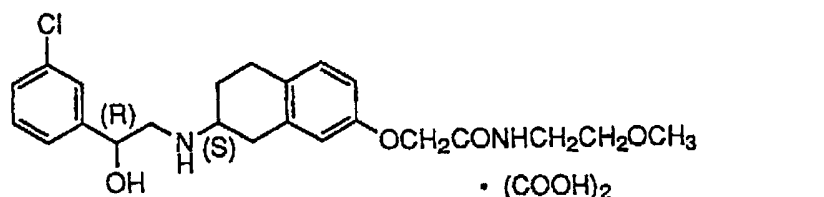
Vynález se týká nových 3,4-disubstituovaných derivátů fenylethanolaminotetralinkarboxamidu, které jsou použitelné jako léčiva. Tyto deriváty mají selektivní stimulační účinek na β_2 -adrenergní receptory při sníženém zatížení srdce například tachykardií. Dále se týká farmaceutických kompozic a prostředků s jejich obsahem.

Dosavadní stav techniky

15 Jako substituované deriváty fenylethanolaminotetralinu byly popsány sloučeniny, mající dobrou selektivní sympatomimetickou a antipolakisurickou aktivitu, například sloučeniny obecného vzorce



20 kde R^a představuje atom vodíku nebo ethylovou skupinu; jejich hydrochloridy nebo oxaláty, nebo jejich jednotlivé optické izomery; a sloučenina obecného vzorce

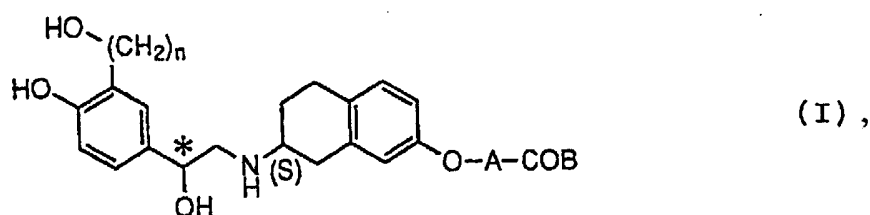


25 kde atom uhlíku označený (R) představuje atom uhlíku v konfiguraci R; a atom uhlíku označený (S) představuje atom uhlíku v konfiguraci S; (japonská patentová přihláška (kohyo) Hei 6-506676 a japonská patentová přihláška (kohyo) Hei 6-506955).

Tyto sloučeniny jsou stimulujícími činidly β_3 -adrenergních receptorů a mají značný stimulační účinek na β_3 -adrenergní receptory.

30 Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je 3,4-disubstituovaný derivát fenylethanolaminotetralinkarboxamidu obecného vzorce I



kde A představuje alkylenovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku; B představuje aminoskupinu, dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, nebo 3- až 7člennou alicyklickou aminoskupinu, která může obsahovat atom kyslíku v kruhu; n je celé číslo 1 nebo 2; atom uhlíku označený * představuje atom uhlíku v konfiguraci R nebo v konfiguraci S nebo jejich směs; a atom uhlíku označený (S) představuje atom uhlíku v konfiguraci S; a jeho farmaceuticky akceptovatelné soli.

Předmětem vynálezu je dále také farmaceutická kompozice, jejíž podstata spočívá v tom, že obsahuje 3,4-disubstituovaný derivát fenylethanolaminotetralinkarboxamidu obecného vzorce I definovaného výše nebo jeho farmaceuticky akceptovatelnou sůl.

Předmětem vynálezu je dále také prostředek vhodný pro prevenci hrozícího potratu a předčasných porodních bolestí, jako bronchodilatans a vhodný pro zmírnění bolesti a odstranění kamenů při urolitiáze, jehož podstata spočívá v tom, že obsahuje jako aktivní látku 3,4-disubstituovaný derivát fenylethanolaminotetralinkarboxamid obecného vzorce I definovaný výše nebo jeho farmaceuticky akceptovatelnou sůl.

Dále je předmětem vynálezu také 3,4-disubstituovaný derivát fenylethanolaminotetralinkarboxamidu obecného vzorce I definovaný výše nebo jeho farmaceuticky akceptovatelná sůl pro použití jako léčivo.

Předmětem vynálezu je také disubstituovaný derivát fenylethanolaminotetralinkarboxamidu obecného vzorce I definovaný výše nebo jeho farmaceuticky akceptovatelná sůl pro použití pro prevenci hrozícího potratu a předčasných porodních bolestí, prevenci a léčení nemocí spojených s bronchostenózou a překážkami v dýchacích cestách a zmírňování bolesti a odstraňování kamenů při urolitiáze.

Konečně je předmětem vynálezu také použití 3,4-disubstituovaného derivátu fenylethanolaminotetralinkarboxamidu obecného vzorce I definovaného výše nebo jeho farmaceuticky akceptovatelné soli pro výrobu farmaceutické kompozice pro prevenci hrozícího potratu a předčasných porodních bolestí, prevenci a léčení nemocí spojených s bronchostenózou a překážkami v dýchacích cestách, zmírňování bolesti a odstraňování kamenů při urolitiáze.

Následuje popis přednostních provedení vynálezu.

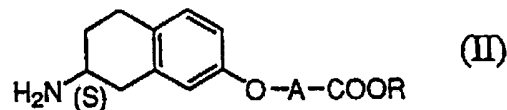
Pro nalezení vynikajícího prostředku stimulujícího β_2 -adrenergní receptory provedli vynálezci rozsáhlé studie a zjistili, že určité 3,4-disubstituované deriváty fenylethanolaminotetralinkarboxamidu výše uvedeného obecného vzorce I mají mocný a selektivní stimulační účinek na β_2 -adrenergní receptory a jsou použitelné jako prostředky stimulující β_2 -adrenergní receptory, čímž tvoří základ předloženého vynálezu.

Tyto deriváty mají stimulační účinek na β_2 -adrenergní receptory s vyšší selektivitou ve srovnání se stimulačním účinkem na β_1 -adrenergní receptory, a při sníženém zatížení srdce například tachykardií.

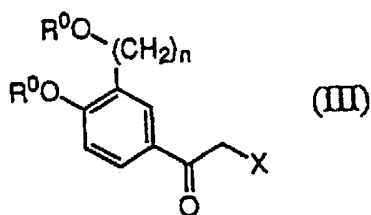
Ve sloučeninách výše uvedeného obecného vzorce I podle předloženého vynálezu znamená termín „dialkylaminoskupina s nižším alkylem“ aminoskupinu, disubstituovanou přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinou mající 1 až 6 atomů (např. methyl, ethyl, propyl, izopropyl), jako například dimethylaminoskupinu, diethylaminoskupinu, ethylmethylaminoskupinu a podobně. Dále, termín „nižší alkylenová skupina“ znamená přímou alkylenovou skupinu mající 1 až 3 atomy uhlíku, jako například methylenovou skupinu, ethylenovou skupinu a trimethylenovou skupinu a termín „3- až 7členná alicyklická aminoskupina, která může obsahovat atom kyslíku v kruhu“ znamená 1-pyrrolidinylovou skupinu, piperidinovou skupinu, morfolinovou skupinu nebo podobně.

Sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce I podle předloženého vynálezu mohou být připraveny následujícími postupy.

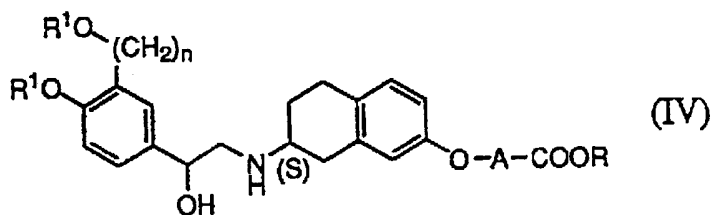
- 5 Sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce I mohou být například připraveny podrobením aminosloučeniny obecného vzorce



(kde R je nižší alkylová skupina; A a atom uhlíku označený (S) byly definovány výše) N-alkylaci za použití alkylačního činidla obecného vzorce



- 10 (kde R⁰ je hydroxyl chránicí skupina; X je atom halogenu; a n je definováno výše), redukcí výsledné sloučeniny obvyklým způsobem, podle potřeby odstraněním hydroxyl chránicí skupiny, pro získání sloučeniny obecného vzorce

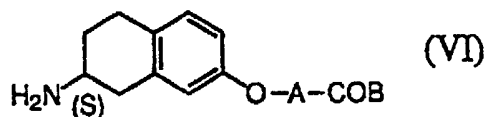


- 15 (kde R¹ je atom vodíku nebo hydroxyl chránicí skupina; a A, R, n a atom uhlíku označený (S) jsou definovány výše), podrobením výsledné sloučeniny amidací obvyklým způsobem za použití aminosloučeniny obecného vzorce



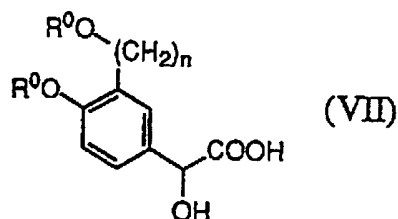
- 20 (kde B je definováno výše), a podle potřeby odstraněním hydroxyl chránicí skupiny.

Sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce I podle předloženého vynálezu mohou být připraveny podrobením aminosloučeniny obecného vzorce

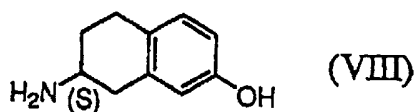


- 25 (kde A, B a atom uhlíku označený (S) jsou definována výše) N-alkylaci za použití alkylačního činidla obecného vzorce III, redukcí výsledné sloučeniny obvyklým způsobem, a odstraněním hydroxyl chránicí skupiny.

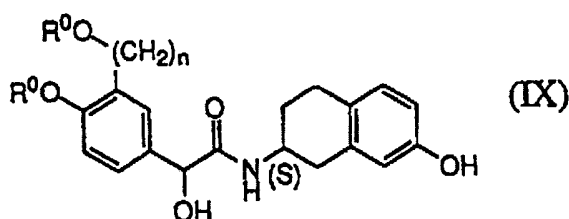
Sloučeniny výše uvedeného vzorce I podle předloženého vynálezu mohou být připraveny také ponecháním derivátu kyseliny mandlové obecného vzorce



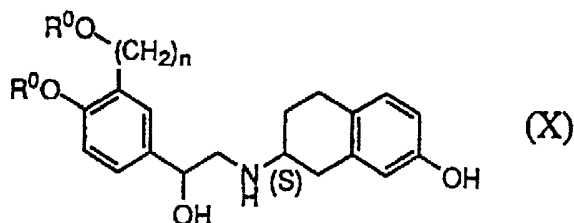
(kde R^0 a n jsou definovány výše) reagovat s aminosloučeninou vzorce



(kde atom uhlíku označený (S) je definován výše) v přítomnosti kondenzačního činidla pro získání sloučeniny obecného vzorce



(kde R^0 , n a atom uhlíku označený (S) jsou definovány výše), redukcí výsledné sloučeniny za použití činidla, jako například boran-dimethylsulfidového komplexu, pro získání sloučeniny obecného vzorce



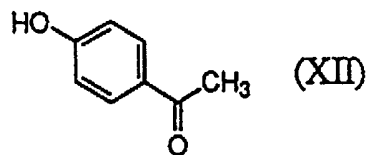
(kde R^0 , n a atom uhlíku označený (S) jsou definovány výše), podle potřeby chráněním alkoholické hydroxyskupiny a aminoskupiny činidlem jako je anhydrid kyseliny trifluoroctové, podrobením výsledné sloučeniny O-alkylaci za použití alkylačního činidla obecného vzorce



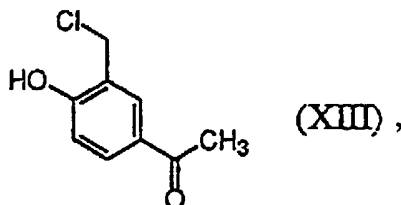
(kde A, B a X jsou definovány výše), a odstraněním chránicí skupiny.

Aminosloučeniny výše uvedeného vzorce II, používané jako výchozí materiály ve výše uvedených výrobních postupech mohou být připraveny způsobem popsáným v literatuře nebo analogickými způsoby (například Eur. J. Med. Chem., č. 29, str. 259–267 (1994); japonská patentová přihláška (Kokai) č. Hei 3–14548).

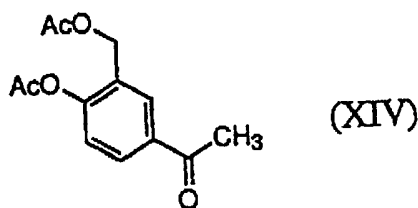
Alkylační činidla výše uvedeného obecného vzorce III, používaná jako výchozí materiál ve výše uvedených výrobních postupech, kde n je 1, mohou být vyrobena například ponecháním ketonu vzorce XII



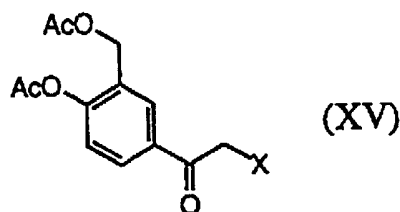
- 5 reagovat s formalínem v přítomnosti kyseliny chlorovodíkové pro získání sloučeniny vzorce XIII



podrobením výsledné sloučeniny acetylaci a acetoxylaci za použití acetanhydridu octanu sodného pro získání sloučeniny vzorce XIV



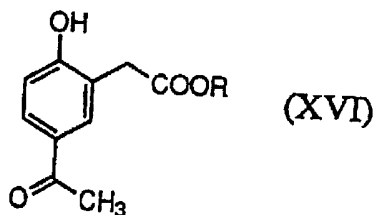
- 10 (kde Ac představuje acetylovou skupinu), podrobením výsledné sloučeniny halogenaci obvyklým způsobem za použití halogenačního činidla, podrobením výsledné halogensloučeniny (odpovídající sloučenina bromu je popsána v J. Med. Chem., č. 13, str. 674–680 (1970)) obecného vzorce XV



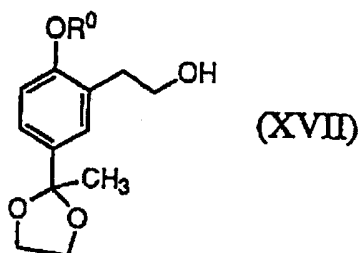
- 15 (kde Ac a X jsou definovány výše) podle potřeby obvyklým způsobem deacetylaci, a zavedením chránicí skupiny na hydroxyskupinu za použití činidla, jako je dimethylacetal acetonu.

Alkylační činidla výše uvedeného vzorce III používaná ve výše uvedených výrobních postupech, kde n je 2, mohou být připravena chráněním hydroxyskupiny derivátu fenylacetátu obecného vzorce XVI

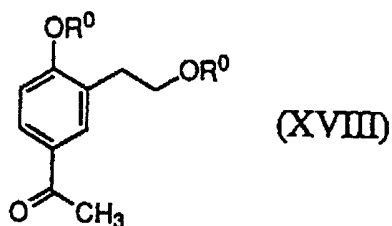
20



(kde R je definován výše) obvyklým způsobem za použití činidla, jako je benzylbromid, dále chráněním karbonylové skupiny za použití ethylenglykolu a poté redukcí derivátu obvyklým způsobem za použití redukčního činidla, jako je lithium aluminium hydrid pro jeho převedení na alkoholovou sloučeninu obecného vzorce XVII



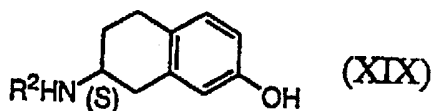
(kde R⁰ je definováno výše), chráněním hydroxylové skupiny výsledné sloučeniny za použití reakčního činidla, jako je benzylbromid, odstraněním karbonyl chránicí skupiny pro získání sloučeniny obecného vzorce XVIII



10

(kde R⁰ je definováno výše), a podrobením výsledné sloučeniny halogenaci obvyklým způsobem za použití halogenačního činidla.

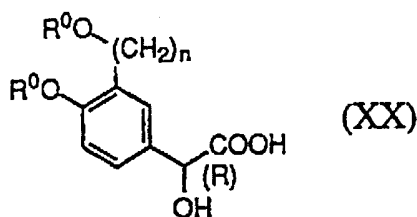
Aminosloučeniny výše uvedeného obecného vzorce VI používané jako výchozí materiály ve výše uvedených výrobních postupech mohou být připraveny podrobením fenolové sloučeniny obecného vzorce XIX



(kde R² je aminoskupinu chránicí skupina; a atom uhlíku označený (S) je definován výše) O-alkylaci za použití alkylačního činidla výše uvedeného obecného vzorce (XI) a poté odstraněním aminoskupinu chránicí skupiny, nebo chráněním aminoskupiny aminosloučeniny výše uvedeného obecného vzorce II za použití vhodného činidla, konverzí výsledné sloučeniny na volnou karboxylovou kyselinu nebo podle potřeby na její derivát, podrobením výsledné sloučeniny amidací za použití aminosloučeniny výše uvedeného obecného vzorce V v přítomnosti nebo v nepřítomnosti kondenzačního činidla a odstraněním aminoskupinu chránicí skupiny.

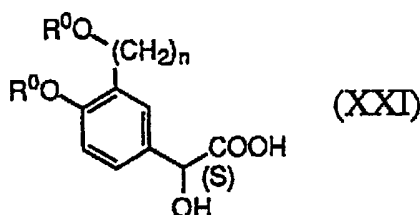
25

Jednotlivé izomery sloučenin výše uvedeného vzorce I podle předloženého vynálezu mohou být připraveny například podrobením směsi diastereoizomerů získané výše uvedeným způsobem frakční rekrytalizaci obvyklým způsobem, nebo ponecháním opticky aktivního derivátu kyseliny mandlové obecného vzorce XX



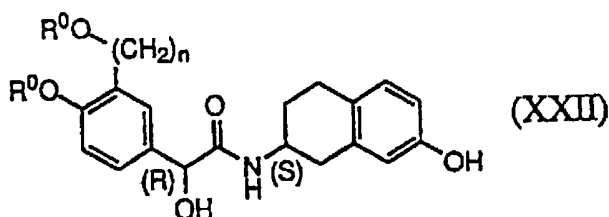
5

(kde atom uhlíku označený (R) atom v konfiguraci R; a R^0 a n jsou definovány výše), nebo druhého opticky aktivního derivátu kyseliny mandlové obecného vzorce XXI

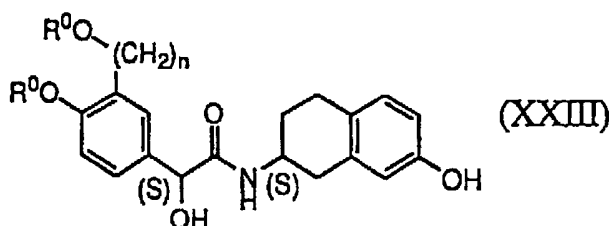


10

(kde R^0 , n a atom uhlíku označený (S) jsou definovány výše) reagovat s aminosloučeninou výše uvedeného vzorce VIII v přítomnosti kondenzačního činidla pro získání jednotlivé izomeru obecného vzorce XXII

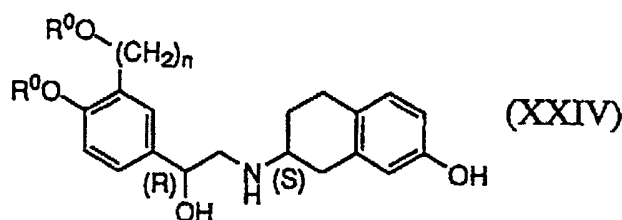


(kde R^0 , n, atom uhlíku označený (R) a atom uhlíku označený (S) jsou definovány výše) nebo druhého jednotlivého izomeru obecného vzorce XXIII

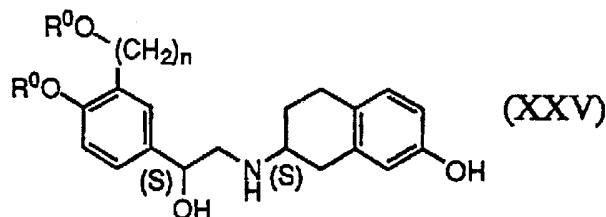


15

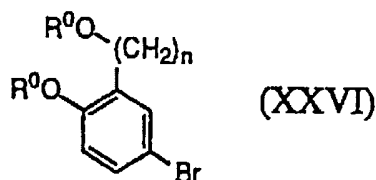
(kde R^0 , n a atom uhlíku označený (S) jsou definovány výše), redukcí výsledného jednotlivého izomeru za použití činidla, jako je boran-dimethylsulfidový komplex pro získání sloučeniny obecného vzorce XXIV



(kde R^0 , n , atom uhlíku označený (R) a atom uhlíku označený (S) jsou definovány výše) nebo druhé sloučeniny obecného vzorce XXV

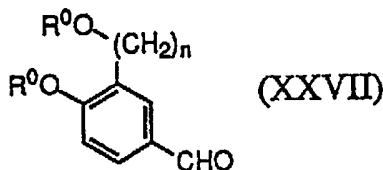


- 5 (kde R^0 , n a atomy uhlíku označené (S) jsou definovány výše), chráněním alkoholické hydroxy- skupiny a aminoskupiny podle potřeby za použití činidla, jako je anhydrid kyseliny trifluor- octové, podrobením výsledné sloučeniny O-alkylaci za použití alkylačního činidla výše uvedeného obecného vzorce XI, a odstraněním chránicí skupiny.
- 10 Jednotlivé izomery sloučenin výše uvedeného obecného vzorce I podle předloženého vynálezu mohou být připraveny také podrobením směsi diastereoizomerů, získané jako meziprodukt při výše uvedených postupech, sloupcové chromatografií nebo frakční rekrystalizací pro izolaci příslušného jednotlivého izomeru a poté provedením stejných reakcí za použití uvedeného jednotlivého izomeru.
- 15 Deriváty fenylacetátu výše uvedeného vzorce XVI použité jako výchozí materiály ve výše uvede- ném výrobním postupu mohou být připraveny postupem popsáním v literatuře nebo analogic- kými postupy (například japonská patentová přihláška (kohyo) Sno 61-500915, japonská patentová přihláška (kokai) Sho 57-135049).
- 20 Opticky aktivní deriváty kyseliny mandlové a jejich směsi obecného vzorce VII, XX a XXI, použité jako výchozí materiály ve výše uvedených výrobních postupech mohou být odvozeny z komerčně dostupných odpovídajících dihydroxysloučenin nebo mohou být připraveny ponechá- ním sloučeniny bromu obecného vzorce XXVI



- 25 (kde R^0 a n jsou definovány výše), získané podle postupu popsání v literatuře nebo analogic- kými postupy, reagovat s diethyloxalátem, redukcí výsledného derivátu kyseliny fenylglyoxylové za použití činidla, jako je tetrahydrohlinitan sodný a hydrolýzou esterové sloučeniny pro získání derivátu kyseliny mandlové výše uvedeného obecného vzorce VII a podrobením tohoto derivátu podle potřeby rozštěpení na optické antipody obvyklým způsobem za použití štěpícího činidla, jako je opticky aktivní 1-(1-naftyl)ethylamin.
- 30

Opticky aktivní deriváty kyseliny mandlové a jejich směsi výše uvedeného vzorce VII, XX a XXI mohou být také připraveny podrobením derivátů benzaldehydu výše uvedeného vzorce XXVII



- 5 (kde R^O a n jsou definovány výše) kyanování, hydrolyzou výsledné kyanosloučeniny obvyklým způsobem a podrobením výsledné sloučeniny optickému štěpení obdobně, jako je popsáno výše.

10 Sloučeniny podle předloženého vynálezu získané výše uvedenými výrobními postupy mohou být snadno izolovány a vyčištěny obvyklými separačními postupy, jako je frakční rekrystalizace, čištění pomocí sloupcové chromatografie, extrakce rozpouštědly a podobně.

15 Derivát 3,4-disubstituovaného fenylethanolaminotetralinkarboxamidu výše uvedeného obecného vzorce I podle předloženého vynálezu může být převeden na svou farmaceuticky akceptovatelnou sůl obvyklým způsobem. Příklady takovýchto solí zahrnují adiční soli minerálních kyselin (např. kyseliny chlorovodíkové, kyseliny bromovodíkové, kyseliny jodovodíkové, kyseliny sírové, kyseliny dusičné, kyseliny fosforečné a podobně), adiční soli organických kyselin (např. kyseliny mravenčí, kyseliny octové, kyseliny methansulfonové, kyseliny benzensulfonové, kyseliny p-toluensulfonové, kyseliny propionové, kyseliny citronové, kyseliny jantarové, kyseliny vinné, kyseliny fumarové, kyseliny máselné, kyseliny šřavelové, kyseliny malonové, kyseliny maleinové, kyseliny mléčné, kyseliny jablečné, kyseliny uhličitě, kyseliny glutamové, kyseliny asparagové a podobně) a soli s anorganickými zásadami, jako je sodná sůl a draselná sůl. Výsledné soli mají stejnou farmakologickou aktivitu jako tyto sloučeniny ve volné formě.

25 Sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce I podle předloženého vynálezu také zahrnují jejich hydráty a solváty s farmaceuticky akceptovatelnými rozpouštědly (např. ethanol).

30 Sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce I podle předloženého vynálezu existují ve dvou izomerních formách, v konfiguraci R a konfiguraci S, daných asymetrickým atomem uhlíku s hydroxyskupinou. Podle předloženého vynálezu může být použito buď jednoho z izomerů nebo jejich směsi, žádoucí je izomer s konfigurací R.

35 Při provádění testů *in vitro* pro měření stimulačního účinku na β_2 -adrenergní receptory obvyklým způsobem za použití izolované těhotné krysí dělohy vykazovaly sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce I podle předloženého vynálezu aktivitu pro uvolnění 50 % spontánních kontrakcí krysího myometria (tj. EC_{50}) při molární koncentraci asi $5,0 \times 10^{-10}$ až $5,0 \times 10^{-7}$. Například 2-((2S)-2-(((2RS)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethylfenyl)ethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)-N,N-dimethylacetamid vykazoval hodnotu EC_{50} při molární koncentraci $5,3 \times 10^{-9}$, a 2-((2S)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethylfenyl)ethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)-N,N-dimethylacetamid při molární koncentraci $2,6 \times 10^{-9}$. Mají tedy sloučeniny podle předloženého vynálezu mocný stimulační účinek na β_2 -adrenergní receptory a jsou tedy pozoruhodně účinné jako prostředek stimulující β_2 -adrenergní receptory.

45 Při provádění testů *in vitro* pro měření stimulačního účinku na β_1 -adrenergní receptory obvyklým způsobem za použití izolovaného krysího atria vykazovaly sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce I podle předloženého vynálezu účinek zvýšení rychlosti krysího srdce o 20 úderů za minutu (hodnotu EC_{20}) při koncentraci přibližně $5,0 \times 10^{-7}$ nebo více. Například 2-((2S)-2-(((2RS)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethylfenyl)ethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydro-

naftalen-7-yloxy)-N,N-dimethylacetamid vykazoval hodnotu EC_{20} při molární koncentraci $2,5 \times 10^{-6}$ a 2-((2S)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethylfenyl)ethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)-N,N-dimethylacetamid při molární koncentraci $9,4 \times 10^{-7}$. Mají tedy sloučeniny podle předloženého vynálezu značně slabší stimulační účinek na β_1 -adrenergní receptory v porovnání s výše uvedeným stimulačním účinkem na β_2 -adrenergní receptory.

V důsledku toho mají sloučeniny podle předloženého vynálezu mocný stimulační účinek na β_2 -adrenergní receptory při značně vysoké selektivitě v porovnání, takže představují mimořádně použitelné a selektivní prostředky stimulující β_2 -adrenergní receptory, se sníženým zatížením srdce v důsledku potlačení vedlejšího účinku na srdce (například tachykardii) zapříčiněno stimulačním účinkem na β_1 -adrenergní receptory.

Předložený vynález představuje selektivní prostředek stimulující β_2 -adrenergní receptory, zvláště použitelný například jako prostředek pro prevenci hrozícího potratu, předčasných porodních bolestí, bronchodilatans (prostředek pro prevenci a léčení nemocí spojených s bronchostenózou a překážkami v dýchacích cestách) a prostředek pro zmírnění bolesti a odstranění kamenů při urolitiáze.

Sloučeniny výše uvedeného vzorce I podle předloženého vynálezu jsou také mimořádně stabilními sloučeninami a mají vynikající stálost při skladování.

Při použití se 3,4-disubstituované deriváty fenylethanolaminotetralinkarboxamidu výše uvedeného obecného vzorce I podle předloženého vynálezu a jejich farmaceuticky akceptovatelné soli v praktickém léčení podávají orálně nebo parenterálně ve formě vhodných farmaceutických kompozic, například tablet, prášků, jemných granulí, granulí, tobolek, injekcí a podobně. Farmaceutické kompozice mohou být formulovány obvyklými způsoby za použití farmaceutických nosičů, expicentů a jiných aditiv.

Dávka, která se vhodně volí v závislosti na pohlaví, věku, tělesné hmotnosti, závažnosti symptomů a podobně pro každého léčeného pacienta je přibližně v rozmezí 1 až 1000 mg denně pro dospělou osobu v případě orálního podávání a přibližně v rozmezí 0,01 až 100 mg denně pro dospělou osobu v případě parenterálního podávání a denní dávka může být rozdělena na jednu až několik dávek denně.

Příklady provedení vynálezu

Předložený vynález je dále detailněji popsán ve vztahu k referenčním příkladům, příkladům a testovacím příkladům, není však na ně omezen. Teploty tání sloučenin popsaných v referenčních příkladech a v příkladech jsou nekorigovány.

Referenční příklad 1

(S)-4-(2-Amino-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)-N,N-dimethylbutyramid

(S)-2-(*Terc*-butoxykarbonylamino)-7-hydroxytetralin (400 mg) byl rozpuštěn v 8 ml N,N-dimethylformamidu, k roztoku bylo přidáno 3,16 g uhlíčitanu cesného a 650 μ l ethyl-4-brombutyrátu, a směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 1,5 hodiny. Po přidání vody byla reakční směs extrahována ethylacetátem, a extrakt byl promyt vodou a poté přesušen bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku a zbytek byl přečištěn na silikagelu prostřednictvím tlakové kapalinové sloupcové chromatografie (eluent hexan/ethyl-

acetát 1/1) pro získání 488 mg ethyl (S)-4-(2-(*tert*-butoxykarbonylamino)-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-7-yloxy)butyrátu s teplotou tání 96 až 98 °C.

IR (KBr): 3360, 1723, 1680 cm^{-1}

5

^1H -NMR (CDCl_3)

δ ppm: 1,26 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,45 (9H, s), 1,65 – 1,80 (1H, m), 2,00 – 2,15 (3H, m), 2,50 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 2,59 (1H, dd, $J = 16,5, 7,9$ Hz), 2,75 – 2,85 (2H, m), 3,07 (1H, dd, $J = 16,5, 4,5$ Hz), 3,90 – 4,05 (3H, m), 4,14 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 4,50 – 4,65 (1H, m), 6,58 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 6,68 (1H, dd, $J = 8,4, 2,6$ Hz), 6,99 (1H, d, $J = 8,4$ Hz)

10

Specifická rotace: $(\alpha)_D^{25} = -50,7^\circ$ ($c = 1,03$, MeOH)

15 Ethyl (S)-4-(2-(*tert*-butoxykarbonylamino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)butyrát (988 mg) byl rozpuštěn ve směsi 15 ml ethanolu a 15 methanolu, k roztoku bylo přidáno 3,0 ml 2 N vodného roztoku hydroxidu sodného, a směs byla míchána při teplotě místnosti 2 hodiny. Reakční roztok byl zahuštěn za sníženého tlaku, ke zbytku byl přidán 10% vodný roztok kyseliny citronové a směs byla extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt solným roztokem a pře-

20

sušen bezvodým síranem hořečnatým. Odpařením rozpouštědla za sníženého tlaku bylo získáno 914 mg kyseliny (S)-4-(2-(*tert*-butoxykarbonylamino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)-

máselné s teplotou tání 150 až 153 °C.

IR (KBr): 3452, 3365, 1691 cm^{-1}

25

^1H -NMR (CDCl_3)

δ ppm: 1,45 (9H, s), 1,65 – 1,80 (1H, m), 2,00 – 2,20 (3H, m), 2,55 – 2,70 (3H, m), 2,75 – 2,85 (2H, m), 3,00 – 3,15 (1H, m), 3,90 – 4,10 (3H, m), 4,55 – 4,70 (1H, m), 6,58 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 6,68 (1H, dd, $J = 8,4, 2,6$ Hz), 6,99 (1H, d, $J = 8,4$ Hz)

30

Specifická rotace: $(\alpha)_D^{25} = -50,7^\circ$ ($c = 1,03$, MeOH)

35 Kyselina (S)-4-(2-(*tert*-butoxykarbonylamino)-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-7-yloxy) máselná (399 mg) byla rozpuštěna v 5 ml tetrahydrofuranu, za míchání při chlazení ledem bylo přidáno 204 mg N,N'-karbonyldiimidazolu a bylo ponecháno 2 hodiny reagovat. Poté bylo za míchání při chlazení ledem přidáno 1,40 g roztoku dimethylaminu ve 2 ml tetrahydrofuranu, a směs byla ponechána reagovat 45 minut a pak byla ponechána reagovat 45 minut při teplotě místnosti. Reakční roztok byl zahuštěn za sníženého tlaku, ke zbytku byla přidána voda a směs byla

40

extrahována diethyletherem. Extrakt byl promyt po řadě 10% roztokem kyseliny citronové, vodou, nasyceným vodným roztokem hydrouhličitanu sodného a vodou, načež byl přerušen bezvodým síranem hořečnatým. Odpařením rozpouštědla za sníženého tlaku bylo získáno 396 mg (S)-4-(2-(*tert*-butoxykarbonylamino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)-N,N-dimethyl-

45

butyramidu s teplotou tání 97 až 101 °C.

IR (KBr): 3325, 1709, 1624 cm^{-1}

^1H -NMR (CDCl_3)

50

δ ppm: 1,45 (9H, s), 1,65 – 1,80 (1H, m), 2,00 – 2,20 (3H, m), 2,51 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,59 (1H, dd, $J = 16,5, 8,1$ Hz), 2,75 – 2,85 (2H, m), 2,95 (3H, s), 3,00 – 0,10 (4H, m), 3,90 – 4,00 (3H, m), 4,58 (1H, br s), 6,59 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 6,69 (1H, dd, $J = 8,4, 2,6$ Hz), 6,98 (1H, d, $J = 8,4$ Hz)

Specifická rotace: $(\alpha)_D^{25} = -50,0^\circ$ ($c = 0,50$, MeOH)

(S)-4-(2-(*Terc*-butoxykarbonylamino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)-N,N-dimethylbutyramid (396 mg) byl rozpuštěn v 5 ml methylenchloridu, za míchání při chlazení ledem byl přidán roztok 5 ml kyseliny trifluoroctové v 5 ml methylenchloridu, a směs byla míchána po dobu 15 minut a poté ponechána 15 minut reagovat při teplotě místnosti. Reakční roztok byl zahuštěn za sníženého tlaku, ke zbytku byl přidán methylenchlorid, voda a hydrouhličitán sodný a směs byla míchána po dobu 30 minut při teplotě místnosti. Organická vrstva byla oddělena a přesušena bezvodým síranem hořečnatým. Odpařením rozpouštědla za sníženého tlaku bylo získáno 263 mg (S)-4-(2-amino-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)-N,N-dimethylbutyramidu v olejovité formě.

IR (čistý): 3404, 1618 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ ppm: 1,75 – 1,90 (1H, m), 2,00 – 2,25 (3H, m), 2,45 – 2,55 (2H, m), 2,65 – 2,90 (3H, m), 2,94 (3H, s), 3,00 (3H, s), 3,05 – 3,20 (1H, m), 3,30 – 3,50 (1H, m), 3,96 (2H, t, $J = 5,9$ Hz), 5,89 (2H, br s), 6,60 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 6,68 (1H, dd, $J = 8,4, 2,3$ Hz), 6,96 (1H, d, $J = 8,4$ Hz)

Specifická rotace (α)_D²⁵ = $-46,2^\circ$ ($c = 0,45$, MeOH)

Referenční příklad 2

(S)-2-(2-Amino-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)-N,N-dimethylacetamidacetát

(S)-2-(Benzyloxykarbonylamino)-7-hydroxytetralin (13,4 g) byl rozpuštěn ve 120 ml N,N-dimethylformamidu, do roztoku bylo přidáno 8,27 g 2-brom-N,N-dimethylacetamidu a 22,0 g uhličitanu cesného a směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 6 hodin. Reakční roztok byl nalit do ledu s vodou, směs byla extrahována ethylacetátem a extrakt byl promyt vodou a poté přesušen bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku a zbytek byl krystalizován přidáním diethyletheru pro získání 14,0 g (S)-2-(2-(benzyloxykarbonylamino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)-N,N-dimethylacetamidu s teplotou tání 117 až 118 $^\circ\text{C}$.

IR (KBr): 3465, 3284, 1667 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ ppm: 1,70 – 1,85 (1H, m), 2,00 – 2,10 (1H, m), 2,63 (1H, dd, $J = 16,5, 7,4$ Hz), 2,75 – 2,85 (2H, m), 2,97 (3H, s), 3,05 – 3,15 (4H, m), 4,00 – 4,10 (1H, m), 4,64 (2H, s), 4,75 – 4,85 (1H, m), 5,10 (2H, s), 6,63 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 6,99 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,25 – 7,40 (5H, m)

Specifická rotace: (α)_D²⁵ = $-41,0^\circ$ ($c = 1,02$, MeOH)

(S)-2-(2-(Benzyloxykarbonylamino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)-N,N-dimethylacetamid (100 mg) a 20 mg 10% palladia na uhlíku bylo suspendováno v 5 ml kyseliny octové a suspenze byla míchána při teplotě místnosti po dobu 3 hodin v atmosféře vodíku. Katalyzátor byl odstraněn filtrací, filtrát byl zahuštěn za sníženého tlaku, a zbytek byl rekrystalizován z ethanol-diethyletheru pro získání 72 mg (S)-2-(2-amino-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)-N,N-dimethylacetamidacetátu s teplotou tání 135 až 142 $^\circ\text{C}$.

IR (KBr): 3431, 2636, 2158, 1656 cm^{-1}

¹H-NMR (DMSO-d₆)

5 δ ppm: 1,40 – 1,60 (1H, m), 1,81 (3H, s), 1,85 – 2,00 (1H, m), 2,40 – 2,55 (1H, m), 2,60 – 3,15 (10H, m), 4,71 (2H, s), 5,60 – 6,55 (3H, m), 6,61 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,65 (1H, dd, J = 8,4, 2,7 Hz), 6,95 (1H, d, J = 8,4 Hz)

Specifická rotace: (α)_D²⁵ = -46,8° (c = 0,99, AcOH)

10 Referenční příklad 3

2-Brom-1-(2,2-dimethylbenzo(1,2-d)-1,3-dioxan-6-yl)-1-ethanon

15 2-acetoxymethyl-4-bromacetylphenylacetát (18,6 g) byl rozpuštěn v 90 ml methanolu, za míchání při chlazení ledem bylo přidáno 100 ml 47% kyseliny bromovodíkové a směs byla ponechána reagovat po dobu 16 hodin při teplotě místnosti. K reakčnímu roztoku byla za míchání při chlazení ledem přidána voda a výsledná sraženina byla shromážděna filtrací a promyta vodou a hexanem pro získání 9,54 g 2-brom-4'-hydroxy-3'-hydroxymethyl-acetofenon s teplotou tání 117 až 119 °C.

20 IR (KBr): 3440, 1677 cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-d₆)

25 δ ppm: 4,50 (2H, s), 4,75 (2H, s), 5,10 (1H, br s), 6,87 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,79 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 7,99 (1H, d, J = 2,4 Hz), 10,52 (1H, s)

30 2-Brom-4'-hydroxy-3'-hydroxymethylacetofenon (17,7 g), 124 mg monohydrátu kyseliny p-toluensulfonové a 256 ml aceton dimethylacetátu bylo rozpuštěno ve 256 ml acetonu a směs byla zahřívána pod refluxem po dobu 30 minut. Po ochlazení byl k reakčnímu roztoku přidán nasycený vodný roztok hydrouhličitany sodného a směs byla extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt vodou a solným roztokem a poté přesušen bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku a výsledný zbytek byl přečištěn na silikagelu prostřednictvím tlakové kapalinové sloupcové chromatografie (eluent hexan/ethylacetát 7/1) pro získání 11,9 g 2-brom-1-(2,2-dimethylbenzo(1,2-d)-1,3-dioxan-6-yl)-1-ethanonu s teplotou tání 52 až 54 °C.

35 IR (KBr): 1693 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃)

40 δ ppm: 1,57 (6H, s), 4,37 (2H, s), 4,89 (2H, s), 6,88 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,69 ((1H, d, J = 2,2 Hz), 7,82 (1H, dd, J = 8,6, 2,2 Hz)

45 Referenční příklad 4

(-)-2-((2-(((2R)-2-(2,2-Dimethylbenzo(1,2-d)-1,3-dioxan-6-yl)-2-hydroxyethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)-N,N-dimethylacetamid)

50 6-Brom-2,2-dimethylbenzo(1,2-d)-1,3-dioxan (30,0 g) byl rozpuštěn v 610 ml tetrahydrofuranu, k roztoku bylo za míchání při -80 °C byl reakční roztok přidán k roztoku 21,6 g diethylalátu ve 200 ml tetrahydrofuranu a směs byla ponechána reagovat 1 hodinu. Potom bylo po řadě přidáno 100 ml ethanolu a roztok 1,40 g tetrahydroboritanu sodného ve 100 ml ethanolu. Reakční roztok byl míchán při -30 °C po dobu 30 minut, bylo přidáno 8,26 ml kyseliny octové

a směs byla míchána po dobu 5 minut. Poté byl přidán roztok 14,8 g hydrouhličitanu draselného v 50 ml vody a reakční směs byla zahuštěna za sníženého tlaku. Ke zbytku byla přidána voda a směs byla extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt solným roztokem a přesušen bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku a výsledný zbytek byl přečištěn na silikagelu prostřednictvím tlakové kapalinové sloupcové chromatografie (eluent hexan/ethylacetát 5/1) pro získání 25,1 g ethyl-2-(2,2-dimethylbenzo(1,2-d)-1,3-dioxan-6-yl)-2-hydroxyacetátu v olejové formě.

IR (čistý): 3467, 1736 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ ppm: 1,24 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,54 (6H, s), 3,39 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 4,10 – 4,35 (2H, m), 4,84 (2H, s), 5,06 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 6,80 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,03 (1H, d, $J = 1,9$ Hz), 7,19 (1H, dd, $J = 8,4, 1,9$ Hz)

Ethyl 2-(2,2-dimethylbenzo(1,2-d)-1,3-dioxan-6-yl)-2-hydroxyacetát (78,3 g) byl rozpuštěn ve 154 ml ethanolu, k roztoku bylo za míchání při chlazení ledem přidáno 176 ml 2N vodného roztoku kyseliny sírové, byla přidána voda a solný roztok a směs byla extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt solným roztokem a přesušen bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku a výsledný zbytek byl rozpuštěn ve 210 ml ethanolu. Poté bylo přidáno 50,3 g (R)-(+)-1-(1-naftyl)ethylaminu a směs byla ponechána stát při teplotě místnosti pro získání 48,3 g vysrážených krystalů. Rekrystalizací výsledných krystalů z 88 ml ethanolu bylo získáno 43,6 g 1:1:1 soli kyseliny (-)-(R)-2-(2,2-dimethylbenzo(1,2-d)-1,3-dioxan-6-yl)-2-hydroxyoctové, (R)-(+)-1-(1-naftyl)ethylaminu a ethanolu s teplotou tání 164 až 165 $^{\circ}\text{C}$.

IR (KBr): 3327, 1567 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ ppm: 1,15 – 1,30 (9H, m), 1,38 (3H, s), 3,70 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 4,15 (1H, s), 4,38 (1H, d, $J = 15,2$ Hz), 4,49 (1H, d, $J = 15,2$ Hz), 4,71 (1H, q, $J = 6,7$ Hz), 6,46 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,53 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 6,61 (1H, dd, $J = 8,4, 1,8$ Hz), 7,30 – 7,45 (2H, m), 7,50 – 7,65 (2H, m), 7,75 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,84 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,91 (1H, d, $J = 8,1$ Hz)

Specifická rotace: $(\alpha)_D^{25} = -33,7^{\circ}$ ($c = 0,52$, MeOH)

1:1:1 Soli kyseliny (-)-(R)-2-(2,2-dimethylbenzo(1,2-d)-1,3-dioxan-6-yl)-2-hydroxyoctové, (R)-(+)-1-(1-naftyl)ethylaminu a ethanolu bylo suspendováno ve dvouvrstvé směsi 200 ml vody a 300 ml ethylacetátu, k suspenzi bylo za míchání při chlazení ledem přidáno 47,9 ml 2N vodného roztoku kyseliny sírové a směs byla míchána po dobu 30 minut. Reakční roztok byl filtrován přes Celite^R a organická vrstva filtrátu byla promyta vodou a přesušena bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku a výsledný roztok byl rekrystalizován z ethylacetát diizopropyl etheru pro získání 22,8 g kyseliny (-)-(R)-2-(2,2-dimethylbenzo(1,2-d)-1,3-dioxan-6-yl)-2-hydroxyoctové s teplotou tání 115 až 118 $^{\circ}\text{C}$ (rozklad).

IR (KBr): 3397, 2638, 1701 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6)

δ ppm: 1,45 (6H, s), 4,81 (2H, s), 4,92 (1H, s), 5,80 (1H, br), 6,75 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 7,09 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,18 (1H, dd, $J = 8,4, 1,8$ Hz), 12,50 (1H, br)

Specifická rotace: $(\alpha)_D^{25} = -113,3^\circ$ ($c = 1,54$, MeCN)

Kyselina $(-)-(R)-2-(2,2\text{-dimethylbenzo}(1,2\text{-d})-1,3\text{-dioxan-6-yl})-2\text{-hydroxyoctová}$ (130 mg), 148 mg $(S)-2\text{-amino-7-hydroxytetralin}$ hydrobromidu a 243 mg benzotriazol-1-yloxytris-(dimethylamino)fosfoniumhexafluorofosfátu bylo rozpuštěno v 1,4 ml N,N-dimethylformamidu, k roztoku bylo za míchání při chlazení ledem přidáno 0,15 ml triethylaminu a směs byla ponechána reagovat 15 hodin. K reakčnímu roztoku byla přidána voda a směs byla extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt vodou a přesušen bezvodým síranem hořečnatým. Roztok byl odpařen za sníženého tlaku a výsledný zbytek byl přečištěn na aminopropyllovém silikagelu prostřednictvím tlakové kapalinové sloupcové chromatografie (eluent ethylacetát/acetón 4/1) a rekrystalizován z ethylacetátu pro získání 186 mg $(-)-(2R)-2-(2,2\text{-dimethylbenzo}(1,2\text{-d})-1,3\text{-dioxan-6-yl})-2\text{-hydroxy-N-}((2S)-7\text{-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl})\text{acetamidu}$ s teplotou tání 169 až 170 °C.

IR (KBr): 3373, 3263, 1642 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ ppm: 1,49 (3H, s), 1,51 (3H, s), 1,60 – 1,80 (1H, m), 1,90 – 2,00 (1H, m), 2,50 (1H, dd, $J = 16,3, 8,3$ Hz), 2,60 – 2,80 (2H, m), 2,92 (1H, dd, $J = 16,3, 5,0$ Hz), 3,60 (1H, br), 4,15 – 4,25 (1H, m), 4,73 (2H, s), 4,93 (1H, s), 6,20 (1H, br), 6,36 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 6,50 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,59 (1H, dd, $J = 8,3, 2,5$ Hz), 6,77 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,88 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,93 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,12 (1H, dd, $J = 8,4, 2,0$ Hz)

Specifická rotace: $(\alpha)_D^{25} = -101,2^\circ$ ($c = 0,52$, MeOH)

$(-)-(2R)-2-(2,2\text{-Dimethyl-benzo}(1,2\text{-d})-1,3\text{-dioxan-6-yl})-2\text{-hydroxy-N-}((2S)-7\text{-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl})\text{acetamid}$ (686 mg) byl rozpuštěn v 50 ml tetrahydrofuranu, bylo přidáno 3,58 ml 2M boran-dimethylsulfidového komplexu v tetrahydrofuranu a směs byla zahřívána pod refluxem po dobu 4 hodin. Poté bylo přidáno 1,34 g triethanolaminu v 5 ml tetrahydrofuranu a směs byla znovu zahřívána pod refluxem po dobu 15 hodin. Po ochlazení byla k reakčnímu roztoku přidána voda a směs byla extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt vodou a poté přesušen bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku a výsledný zbytek byl rekrystalizován z ethylacetátu pro získání 560 mg $(-)-(1R)-1-(2,2\text{-dimethylbenzo}(1,2\text{-d})-1,3\text{-dioxan-6-yl})-2-(((2S)-7\text{-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl})\text{amino})\text{-ethanolu}$ s teplotou tání 156 až 158 °C.

IR (KBr): 3400 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ ppm: 1,50 – 1,70 (7H, m), 2,00 – 2,10 (1H, m), 2,55 (1H, dd, $J = 17,5, 10,4$ Hz), 2,65 – 2,85 (3H, m), 2,90 – 3,10 (3H, m), 4,61 (1H, dd, $J = 9,1, 3,5$ Hz), 4,84 (2H, s), 6,53 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 6,60 (1H, dd, $J = 8,2, 2,3$ Hz), 6,80 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,94 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,02 (1H, s), 7,14 (1H, d, $J = 8,4$ Hz)

Specifická rotace: $(\alpha)_D^{25} = -59,0^\circ$ ($c = 1,02$, MeOH)

$(-)-(1R)-1-(2,2\text{-Dimethylbenzo}(1,2\text{-d})-1,3\text{-dioxan-6-yl})-2-(((2S)-7\text{-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl})\text{amino})\text{-ethanol}$ (5,15 g) a 11,3 ml N,N-diizopropylethylaminu bylo přidáno do 125 ml methylenchloridu, k výsledné směsi byl za míchání přidán roztok 5,51 ml anhydridu kyseliny trifluoroctové v 16 ml methylenchloridu a směs byla ponechána reagovat 30 minut. Reakční roztok byl promyt vodou a přesušen bezvodým síranem hořečnatým. Poté bylo rozpouštědlo odpařeno za sníženého tlaku. Výsledný zbytek byl rozpuštěn v 63 ml N,N-dimethylformamidu, k roztoku bylo přidáno 5,0 g práškového molekulového síta 4A, 3,24 g

2-brom-N,N-dimethyl-acetamidu a 19,0 g uhličitanu cesného a směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 2 hodin. Poté bylo přidáno 2,02 ml diethylaminu a směs byla ponechána reagovat po dobu 20 minut při teplotě místnosti. Po přidání 90 ml a 180 ml methanolu k reakčnímu roztoku při chlazení ledem byla směs míchána při teplotě místnosti po dobu 4,5 hodiny. Poté byl přidán solný roztok a směs byla extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt solným roztokem a poté přesušen bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku a výsledný zbytek byl přečištěn na aminopropyllovém silikagelu prostřednictvím tlakové kapalinové sloupcové chromatografie (eluent: ethylacetát) pro získání 3,22 g (-)-(2R)-2-((2S)-2-((2,2-dimethylbenzo(1,2-d)-1,3-dioxan-6-yl)-2-hydroxyethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)-N,N-dimethylacetamidu v olejové formě.

IR (čistý): 3401, 1656 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ ppm: 1,50 – 1,70 (7H, m), 2,00 – 2,10 (1H, m), 2,56 (1H, dd, $J = 15,2, 8,0$ Hz), 2,65 – 3,10 (12H, m), 4,59 (1H, dd, $J = 9,1, 5,5$ Hz), 4,64 (2H, s), 4,84 (2H, s), 6,65 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 6,73 (1H, dd, $J = 8,4, 2,6$ Hz), 6,79 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,99 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,02 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,14 (1H, dd, $J = 8,4, 2,0$ Hz).

Specifická rotace: $(\alpha)_D^{25} = -46,0^\circ$ ($c = 1,23$, MeOH)

Referenční příklad 5

(-)-1-(2-((2S)-2-(((2R)-2-(2,2-Dimethylbenzo(1,3-d)-1,3-dioxan-6-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)acetyl)pyrrolidin

Reakce a úpravy podle referenčního příkladu 4 byly opakovány s tou výjimkou, že místo 2-brom-N,N-dimethylacetamidu bylo použito 1-bromacetylpyrrolidinu a byl získán amorfni (-)-1-(2-((2S)-2-(((2R)-2-(2,2-dimethylbenzo(1,2-d)-1,3-dioxan-6-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)acetyl)pyrrolidin.

IR (fólie): 3401, 1649 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ ppm: 1,45 – 1,70 (7H, m), 1,80 – 2,10 (5H, m), 2,56 (1H, dd, $J = 15,4, 8,3$ Hz), 2,70 – 3,05 (6H, m), 3,45 – 3,60 (4H, m), 4,55 – 4,65 (3H, m), 4,85 (2H, s), 6,65 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 6,73 (1H, dd, $J = 8,4, 2,6$ Hz), 6,79 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,99 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,02 (1H, d, $J = 1,9$ Hz)

Specifická rotace: $(\alpha)_D^{25} = -47,0^\circ$ ($c = 1,13$, MeOH)

(-)-1-(2-((2S)-2-(((2R)-2-(2,2-Dimethylbenzo(1,2-d)-1,3-dioxan-6-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)acetyl)piperidin

Reakce a úpravy podle referenčního příkladu 4 byly opakovány s tou výjimkou, že místo 2-brom-N,N-dimethylacetamidu bylo použito 1-bromacetylpyrrolidinu a byl získán amorfni (-)-1-(2-((2S)-2-(((2R)-2-(2,2-dimethylbenzo(1,2-d)-1,3-dioxan-6-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)acetyl)piperidin.

IR (fólie): 3402, 1649 cm^{-1}

¹H-NMR (CDCl₃)

5 δ ppm: 1,40 – 1,70 (13H, m), 1,95 – 2,10 (1H, m), 2,50 – 3,10 (7H, m), 3,40 – 3,60 (4H, m), 4,55 – 4,65 (3H, m), 4,85 (2H, s), 6,65 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,73 (1H, dd, J = 8,4, 2,7 Hz), 6,80 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,02 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 8,4, 1,8 Hz)

Specifická rotace: (α)_D²⁵ = -45,6° (c = 1,00, MeOH)

10 (-)-4-(2-((2S)-2-(((2R)-2-(2,2-Dimethylbenzo(1,2-d)-1,3-dioxan-6-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)acetyl)morfolin

15 Reakce a úpravy podle referenčního příkladu 4 byly opakovány s tou výjimkou, že místo 2-brom-N,N-dimethylacetamidu bylo použito 4-bromacetylmorfolinu a byl získán amorfni (-)-4-(2-((2S)-2-(((2R)-2-(2,2-dimethylbenzo(1,2-d)-1,3-dioxan-6-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)acetyl)morfolin.

IR (KBr): 3438, 1652 cm⁻¹¹H-NMR (CDCl₃)

20 δ ppm: 1,45 – 1,70 (7H, m), 2,00 – 2,10 (1H, m), 2,50 – 3,10 (7H, m), 3,55 – 3,75 (8H, m), 4,59 (1H, dd, J = 9,1, 3,4 Hz), 4,65 (2H, s), 4,85 (2H, s), 6,65 (1H, d, J = 2,6 Hz), 6,72 (1H, dd, J = 8,4, 2,6 Hz), 6,80 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,03 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 8,4, 1,8 Hz)

Specifická rotace: (α)_D²⁵ = -52,2° (c = 0,54, MeOH)

30 Referenční příklad 6

35 Reakce podle referenčního příkladu 4 byly opakovány s tou výjimkou, že místo (R)-(+)-1-(1-naftyl)ethylaminu bylo použito (S)-(-)-1-(1-naftyl)ethylaminu pro získání kyseliny (+)-(S)-2-(2,2-dimethylbenzo(1,2-d)-1,3-dioxan-6-yl)-2-hydroxyoctové a byly získány následující sloučeniny.

(-)-2-((2S)-2-(((2S)-2-(2,2-Dimethylbenzo(1,2-d)-1,3-dioxan-6-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)-N,N-dimethylacetamid

40 Teplota tání: 130 až 131 °C (rekrytalizační rozpouštědlo: ethylacetát)

IR (KBr): 3432, 1652 cm⁻¹¹H-NMR (CDCl₃)

45 δ ppm: 1,45 – 1,65 (7H, m), 2,00 – 2,10 (1H, m), 2,58 (1H, dd, J = 16,0, 8,9 Hz), 2,65 – 3,10 (12H, m), 3,65 (1H, br), 4,60 (1H, dd, J = 9,2, 3,5 Hz), 4,64 (2H, s), 4,85 (2H, s), 6,65 (1H, d, J = 2,6 Hz), 6,73 (1H, dd, J = 8,4, 2,6 Hz), 6,80 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,02 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 8,4, 1,9 Hz)

50 Specifická rotace: (α)_D²⁵ = -25,6° (c = 1,20, MeOH)

(-)-1-(2-((2S)-2-(((2R)-2-(2,2-Dimethylbenzo(1,2-d)-1,3-dioxan-6-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)acetyl)pyrrolidin

Amorfní

5

IR (KBr): 3415, 1649 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

10 δ ppm: 1,50 – 1,70 (7H, m), 1,80 – 2,10 (5H, m), 2,55 – 3,10 (7H, m), 3,52 (4H, t, $J = 6,6$ Hz), 4,55 – 4,65 (1H, m), 4,58 (2H, s), 4,85 (2H, s), 6,65 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 6,74 (1H, dd, $J = 8,4$, 2,7 Hz), 6,80 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,95 – 7,05 (2H, m), 7,10 – 7,15 (1H, m)

Specifická rotace: $(\alpha)_D^{25} = -26,9^\circ$ ($c = 1,00$, MeOH)

15

Referenční příklad 7

20 2-((2S)-2-(((2R)-2-(4-benzyloxy-3-(2-benzyloxyethyl)fenyl)-2-hydroxyethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)-N,N-dimethylacetamid

Methyl 2-(5-acetyl-2-hydroxyfenyl)acetát (8,0 g) byl rozpuštěn ve 120 ml N,N-dimethylformamid, do roztoku bylo přidáno 5 ml benzylbromidu a 5,8 g uhličitanu draselného a směs byla po dobu 16 hodin míchána při teplotě místnosti. Do reakčního roztoku bylo přidáno asi 100 g
25 ledu a 200 ml hexanu, a ke směsi bylo za intenzivního míchání přidáno 200 ml vody. Poté byly vysrážené krystaly shromážděny filtrací a rekrystalizovány z methylenchloridu-hexanu pro získání 10,1 g methyl 2-(5-acetyl-2-benzyloxyfenyl)acetátu s teplotou tání 85 až 87 °C.

IR (KBr): 1747, 1682 cm^{-1}

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ ppm: 2,55 (3H, s), 3,64 (3H, s), 3,71 (2H, s), 5,16 (2H, s), 6,96 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,30 – 7,40 (5H, m), 7,85 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,89 (1H, dd, $J = 8,6$, 2,3 Hz)

35

Methyl 2-(5-acetyl-2-benzyloxyfenyl)acetát (9,0 g), 18 ml methyl ortoformiátu a 18 ml ethylen-glykolu bylo rozpuštěno v 300 methylenchloridu, k roztoku bylo přidáno 60 mg monohydrátu kyseliny p-toluensulfonové, a směs byla zahřívána pod refluxem po dobu 12 hodin. Po ochlazení bylo k reakčnímu roztoku přidáno 0,14 ml triethylaminu a směs byla míchána po dobu 15 minut.
40 Reakční roztok byl částečně přečištěn na silikagelu mžikovou sloupcovou chromatografií (eluent: methylenchlorid) a poté dále přečištěn na silikagelu prostřednictvím tlakové kapalinové sloupcové chromatografie (eluent: hexan/diethylether 3/2) pro získání 9,2 g methyl 2-(2-benzyloxy-5-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)fenyl)acetátu v olejové formě.

45 IR (čistý): 1742 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

50 δ ppm: 1,65 (3H, s), 3,63 (3H, s), 3,68 (2H, s), 3,80 – 3,85 (2H, m), 4,00 – 4,05 (2H, m), 5,07 (2H, s), 6,88 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,30 – 7,45 (7H, m)

Methyl 2-(2-benzyloxy-5-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)fenyl)acetát (9,0 mg) byl rozpuštěn ve 130 ml diethyletheru, k roztoku bylo přidáno za míchání při chlazení ledem 1,0 g lithiium-aluminium hydridu po malých částech a směs byla ponechána 1 hodinu reagovat. K reakčnímu
55 roztoku byla přidána za míchání při chlazení ledem přidána voda po malých částech, a vytvořená

sraženina byla odstraněna filtrací. Zahuštěním výsledného filtrátu za sníženého tlaku bylo získáno 9,0 g 2-(2-benzyloxy-5-(2-methyl-1,3-2-yl)fenyl)ethanol v olejové formě.

IR (čistý): 3442 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ ppm: 1,60 – 1,70 (4H, m), 2,96 (2H, t, $J = 6,5$ Hz), 3,75 – 3,90 (4H, m), 3,95 – 4,10 (2H, m), 5,08 (2H, s), 6,89 (1H, dd, $J = 7,0, 2,0$ Hz), 7,30 – 7,45 (7H, m).

2-(2-Benzyloxy-5-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)fenyl)ethanol (9,0 g) byl rozpuštěn ve 100 ml N,N -dimethylformamidu, do roztoku bylo za míchání při chlazení ledem přidáno 1,26 g hydridu sodného v 60% oleji a směs byla ponechána reagovat 1 hodinu při teplotě místnosti. Poté bylo za míchání při chlazení ledem přidáno 3,75 ml benzylbromidu a směs byla ponechána reagovat 16 hodin při teplotě místnosti. Poté bylo k reakčnímu roztoku přidáno 100 g ledu a 100 ml vody, směs byla extrahována diethyletherem a rozpouštědlo pak bylo odpařeno za sníženého tlaku. Výsledný zbytek byl rozpuštěn v 50 ml 1,2-dimethoxyethanu, k roztoku bylo přidáno 10 ml 1N kyseliny chlorovodíkové a směs byla po dobu 30 minut míchána při teplotě místnosti. Byla přidána voda, směs byla extrahována diethyletherem, a extrakt byl přesušen bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku a výsledný zbytek byl přečištěn na silikagelu prostřednictvím tlakové kapalinové sloupcové chromatografie (eluent: hexan/diethylether 2/1) pro získání 8,5 g 4'-benzyloxy-3'-(2-benzyloxyethyl)acetofenonu v olejové formě.

IR (čistý): 1677 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ ppm: 2,54 (3H, s), 3,05 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 3,73 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 4,52 (2H, s), 5,13 (2H, s), 6,92 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,20 – 7,40 (10H, m), 7,83 (1H, dd, $J = 8,5, 2,3$ Hz), 7,86 (1H, d, $J = 2,3$ Hz)

Roztok 4'-benzyloxy-3'-(2-benzyloxyethyl)acetofenonu (8,0 g) a 0,4 ml 30% hydrobromidu kyseliny octové bylo rozpuštěno v 80 ml chloroformu a k roztoku byl po kapkách přidáván po dobu 2 hodin za míchání při teplotě místnosti roztok 1,1 ml brómu ve 30 ml chloroformu. Reakční roztok byl zahuštěn za sníženého tlaku a výsledný zbytek byl přečištěn na silikagelu prostřednictvím tlakové kapalinové sloupcové chromatografie (eluent: hexan/diethylether 2/1) pro získání 3,9 g 4'-benzyloxy-3'-(2-benzyloxyethyl)-2-bromacetofenonu s teplotou tání 53 až 56 °C.

IR (KBr): 1684 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ ppm: 3,04 (2H, t, $J = 6,9$ Hz), 3,73 (2H, t, $J = 6,9$ Hz), 4,38 (2H, s), 4,51 (2H, s), 5,14 (2H, s), 6,95 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,20 – 7,45 (10H, m), 7,85 – 7,90 (2H, m)

Voda (20 ml) a methylenchlorid (20 ml) byly přidány do 600 mg hydrochloridu ethyl (S)-2-(2-amino-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)acetátu, ke směsi bylo za míchání při chlazení ledem přidáno 300 mg hydrouhličitanu sodného a směs byla míchána po dobu 30 minut. Organická vrstva byla separována a přesušena bezvodým síranem hořečnatým, a rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Výsledný zbytek byl rozpuštěn v 0,5 ml N,N -dimethylformamidu; k roztoku byl za míchání při -10 °C přidán roztok 440 mg 4'-benzyloxy-3'-(2-benzyloxyethyl)-2-bromacetofenonu v 1 ml N,N -dimethylformamidu a směs byla ponechána reagovat 20 minut při 0 °C. Reakční roztok byl znovu ochlazen na -10 °C, k roztoku bylo za míchání přidáno

190 mg tetrahydroboritanu sodného a pak 4 ml ethanolu a směs byla ponechána reagovat 10 minut při 0 °C. Reakční směs byla nalita do ledové vody a směs byla extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt vodou a přesušen bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo pak bylo odpařeno za sníženého tlaku. Výsledný zbytek byl rozpuštěn v 10 ml tetrahydrofuranu, k roztoku bylo přidáno 0,7 ml triethanolaminu a směs byla zahřívána pod refluxem po dobu 16 hodin. Po ochlazení byla přidána voda a směs byla extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt vodou a poté přesušen bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku a výsledný zbytek byl přečištěn na silikagelu prostřednictvím tlakové kapalinové sloupcové chromatografie (eluent: methylenchlorid/ethanol 30/1) pro poskytnutí 540 mg ethyl 2-((2S)-2-(((2RS)-2-(4-benzyloxy-3-(2-benzyloxyethyl)fenyl)-2-hydroxyethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)acetátu v olejové formě.

IR (čistý): 3297, 1759, 1736 cm⁻¹

15

¹H-NMR (CDCl₃)

δ ppm: 1,30 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,50 – 1,65 (1H, m), 2,00 – 2,10 (1H, m), 2,50 – 2,85 (4H, m), 2,90 – 3,10 (5H, m), 3,72 (2H, t, J = 7,3 Hz), 4,27 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,51 (2H, s), 4,57 (2H, s), 4,62 (1H, dd, J = 9,0, 3,4 Hz), 5,06 (2H, s), 6,60 (1H, s), 6,69 (1H, dd, J = 8,4, 2,7 Hz), 6,88 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,15 – 7,45 (12H, m)

Ethyl 2-((2S)-2-(((2RS)-2-(4-benzyloxy-3-(2-benzyloxyethyl)fenyl)-2-hydroxyethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)acetát (256 mg) a 2,2 ml dimethylaminu byly rozpuštěny v tetrahydrofuranu a roztok byl uzavřen ve zkumavce a ponechán reagovat 39 hodin při 60 °C. Reakční roztok byl zahuštěn za sníženého tlaku a výsledný zbytek byl přečištěn na silikagelu prostřednictvím tlakové kapalinové sloupcové chromatografie (eluent: ethylacetát/ethanol 1/1) pro poskytnutí 230 mg amorfního 2-((2S)-2-(((2RS)-2-(4-benzyloxy-3-(2-benzyloxyethyl)fenyl)-2-hydroxyethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)-N,N-dimethylacetamidu.

IR (čistý): 3381, 1605, 1649 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃)

35

δ ppm: 1,60 – 1,75 (1H, m), 2,05 – 3,15 (18H, m), 3,71 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,50 (2H, s), 4,63 (2H, s), 4,75 (1H, d, J = 7,4 Hz), 5,05 (2H, s), 6,63 (1H, s), 6,74 (1H, dd, J = 8,4, 2,7 Hz), 6,87 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,15 – 7,45 (12H, m)

40

Referenční příklad 8

(-)-2-((2S)-2-(((2R)-2-(4-Benzyloxy-3-(2-benzyloxyethyl)fenyl)-2-hydroxyethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)-N,N-dimethylamid

45

Benzyl 2-(2-benzyloxyethyl)fenylether (159 mg) a 123 mg octanu sodného bylo suspendováno ve 2 ml kyseliny octové, k suspenzi bylo přidáno 29 μl brómu za míchání při teplotě místnosti, a směs byla ponechána 1 hodinu reagovat. Poté byl přidán roztok 100 mg siřičitanu sodného heptahydrátu ve 20 ml vody a směs byla extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt po řadě vodou, nasyceným vodným roztokem hydrosiřičitanu sodného, a vodou a přesušen bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku a výsledný zbytek byl přečištěn na silikagelu prostřednictvím tlakové kapalinové sloupcové chromatografie (eluent: hexan/methylenchlorid 2/1) pro získání 173 mg benzyl 2-(2-benzyloxyethyl)-4-bromfenyl etheru v olejové formě.

55

¹H-NMR (CDCl₃)

δ ppm: 2,97 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,68 (2H, t, J = 7,0 Hz), 4,50 (2H, s), 5,02 (2H, s), 6,75 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,20 – 7,40 (12H, m)

5

Benzyl 2-(2-benzyloxyethyl)-4-bromfenyl ether (24,0 g) byl rozpuštěn ve 200 ml tetrahydrofuranu, k roztoku bylo za míchání při -95 °C přidáno 47,0 ml 1,57M *n*-butyllithia v hexanu a směs byla ponechána 15 minut reagovat. Reakční roztok byl přidán za míchání při -95 °C do roztoku 10,8 g diethyloxalátu ve 300 ml tetrahydrofuranu a výsledný roztok byl ponechán reagovat 1 hodinu. Poté bylo přidáno po řadě 200 ml ethanolu a 755 mg tetrahydroboritanu sodného. Reakční roztok byl míchán při -35 °C po dobu 45 minut, bylo přidáno 4,70 ml kyseliny octové a směs byla míchána po dobu 15 minut. Poté byl přidán roztok 6,9 g hydrouhličitanu sodného ve 300 ml vody a směs byla zahuštěna za sníženého tlaku. Výsledný koncentrát byl extrahován ethylacetátem a extrakt byl promyt vodou a pak přesušen bezvodým síranem hořečnatým. Poté bylo rozpouštědlo odpařeno za sníženého tlaku a výsledný zbytek byl přečištěn na silikagelu prostřednictvím tlakové kapalinové sloupcové chromatografie (eluent: hexan/ethylacetát 3/1) pro poskytnutí 19,9 g ethyl 2-(4-benzyloxy-3-(2-benzyloxyethyl)fenyl)-2-hydroxyacetátu v olejové formě.

20 IR (čistý): 3456, 1735 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃)

25 δ ppm: 1,21 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,34 (1H, d, J = 5,9 Hz), 3,70 (2H, t, J = 7,3 Hz), 4,10 – 4,30 (2H, m), 4,51 (2H, s), 5,05 (2H, s), 5,08 (1H, d, J = 5,9 Hz), 6,87 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,20 – 7,40 (12H, m)

30 Ethyl 2-(4-benzyloxy-3-(2-benzyloxyethyl)fenyl)-2-hydroxyacetát (39,7 g) byl suspendován ve 40 ml ethanolu, k suspenzi bylo za míchání při chlazení ledem přidáno 57 ml 2N vodného roztoku hydroxidu sodného a směs byla ponechána 1 hodinu reagovat při teplotě místnosti. Pak bylo k reakční směsi za míchání při chlazení ledem přidáno 57 ml 2N vodného roztoku kyseliny sírové, a směs byla extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt vodou a pak přesušen bezvodým síranem hořečnatým. Poté bylo rozpouštědlo odpařeno za sníženého tlaku pro poskytnutí 35,1 g kyseliny 2-(4-benzyloxy-3-(2-benzyloxyethyl)fenyl)-2-hydroxyoctové v olejové formě.

35 IR (čistý): 3399, 1734, 1719 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃)

40

δ ppm: 3,01 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,71 (2H, t, J = 7,1 Hz), 4,50 (2H, s), 5,06 (2H, s), 5,16 (1H, s), 6,89 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,20 – 7,40 (12H, m)

45 Kyselina 2-(4-benzyloxy-3-(2-benzyloxyethyl)fenyl)-2-hydroxyoctová (1,73 g), 1,18 g (S)-2-amino-7-hydroxytetralin hydrobromidu a 1,95 g benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-fosfonium hexafluorofosfátu bylo rozpuštěno v 11 ml N,N-dimethylformamidu, k roztoku bylo za míchání při teplotě místnosti přidáno 1,23 ml triethylaminu a směs byla ponechána 3 hodiny reagovat. K reakčnímu roztoku byla přidána voda a směs byla extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt vodou a pak přesušen bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku a výsledný zbytek byl částečně přečištěn na silikagelu prostřednictvím tlakové kapalinové sloupcové chromatografie (eluent: hexan/ethylacetát 1/1) pro získání 2-(4-benzyloxy-3-(2-benzyloxyethyl)fenyl)-2-hydroxy-N-((2S)-7-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)acetamidu (diastereomerní směs). Směs byla separována na silikagelu prostřednictvím tlakové kapalinové chromatografie (eluent: diethylether) pro získání 1,08 g amorfního (-)-(2R)-2-(4-benzyloxy-3-(2-benzyloxyethyl)fenyl)-2-hydroxy-N-((2S)-7-hydroxy-1,2,3,4-

55

tetrahydronaftalen-2-yl)acetamidu (málo polární izomer) a 0,94 g amorfního (–)-(2S)-2-(4-benzyloxy-3-(2-benzyloxyethyl)fenyl)-2-hydroxy-N-((2S)-7-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)acetamidu (vysoce polární izomer).

5 Málo polární izomer

IR (fólie): 3382, 1650 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

10

δ ppm: 1,60 – 1,75 (1H, m), 1,85 – 2,00 (1H, m), 2,51 (1H, dd, $J = 16,3, 7,7$ Hz), 2,55 – 2,80 (2H, m), 2,85 – 3,05 (3H, m), 3,49 (1H, d, $J = 3,3$ Hz), 3,66 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 4,15 – 4,25 (1H, m), 4,47 (2H, s), 4,89 (1H, d, $J = 3,3$ Hz), 5,00 (2H, s), 6,32 (1H, br s), 6,37 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 6,49 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,56 (1H, dd, $J = 8,3, 2,5$ Hz), 6,81 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,85 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,10 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 7,14 (1H, dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz), 7,20 – 7,40 (10H, m)

15

Specifická rotace: $(\alpha)_D^{31} = -59,5^\circ$ ($c = 1,08$, MeOH)

Vysoce polární izomer

20

IR (fólie): 3387, 1655 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

25

δ ppm: 1,60 – 1,75 (1H, m), 1,90 – 2,00 (1H, m), 2,49 (1H, dd, $J = 16,3, 8,3$ Hz), 2,65 – 2,80 (2H, m), 2,90 – 3,05 (3H, m), 3,57 (1H, br s), 3,69 (2H, t, $J = 7,1$ Hz), 4,15 – 4,25 (1H, m), 4,49 (2H, s), 4,91 (1H, d, $J = 3,4$ Hz), 5,02 (2H, s), 6,02 (1H, br s), 6,35 – 6,45 (2H, m), 6,59 (1H, dd, $J = 8,3, 2,6$ Hz), 6,84 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,88 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,10 – 7,40 (12H, m)

30

Specifická rotace: $(\alpha)_D^{31} = -4,8^\circ$ ($c = 1,05$, MeOH)

(–)-(2R)-2-(4-Benzyloxy-3-(2-benzyloxyethyl)fenyl)-2-hydroxy-N-((2S)-7-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)acetamid (málo polární izomer) (1,08 g) byl rozpuštěn ve 20 ml tetrahydrofuranu, k roztoku bylo přidáno 438 μl boran-dimethylsulfidového komplexu a směs byla zahřívána pod refluxem po dobu tří hodin. Pak byl přidán roztok 1,14 g triethanolaminu v 1 ml tetrahydrofuranu a směs byla znovu zahřívána pod refluxem po dobu 6 hodin. Po ochlazení byla k reakčnímu roztoku přidána voda a směs byla extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt vodou a přesušen bezvodým síranem hořečnatým. Poté bylo rozpouštědlo odpařeno za sníženého tlaku a výsledný zbytek byl rekrystalizován z ethylacetátu pro získání 687 mg (–)-(1R)-1-(4-benzyloxy-3-(2-benzyloxyethyl)fenyl)-2-((2S)-7-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-ylamino)ethanol s teplotou tání 147 až 150 $^\circ\text{C}$.

40

IR (KBr): 3430, 3290, 3190 cm^{-1}

45

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ ppm: 1,50 – 1,65 (1H, m), 2,00 – 2,10 (1H, m), 2,54 (1H, dd, $J = 17,7, 10,6$ Hz), 2,65 – 2,85 (3H, m), 2,90 – 3,10 (5H, m), 3,72 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 4,51 (2H, s), 4,62 (1H, dd, $J = 9,0, 3,4$ Hz), 5,05 (2H, s), 6,52 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 6,60 (1H, dd, $J = 8,2, 2,6$ Hz), 6,87 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,94 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,15 – 7,40 (12H, m)

50

Specifická rotace: $(\alpha)_D^{31} = -47,9^\circ$ ($c = 1,10$, tetrahydrofuran)

(-)-(1R)-1-(4-Benzoyloxy-3-(2-benzoyloxyethyl)fenyl)-2-((2S)-7-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)ethanol (450 mg) bylo rozpuštěno ve 4 ml methylenchloridu, k roztoku bylo za míchání při teplotě místnosti přidáno po řadě 860 μ l 5N vodného roztoku hydroxidu sodného a 143 mg 2-brom-N,N-dimethylacetamidu a směs byla ponechána reagovat 3 hodiny při teplotě
 5 místnosti. Pak bylo k reakčnímu roztoku přidáno dalších 143 mg 2-brom-N,N-dimethylacetamidu a směs byla ponechána reagovat 1 hodinu při teplotě místnosti. Pak bylo přidáno 267 μ l diethylaminu a směs byla míchána po dobu 30 minut. K reakčnímu roztoku byla přidána solanka a směs byla extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt solným roztokem a pak přesušen bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku
 10 a výsledný zbytek byl přečištěn na aminopropylovém silikagelu prostřednictvím tlakové kapalinové sloupcové chromatografie (eluent: ethylacetát) pro získání 410 mg (-)-2-((2S)-2-(((2R)-2-(4-benzoyloxy-3-(2-benzoyloxyethyl)fenyl)-2-hydroxyethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-7-yloxy)-N,N-dimethylacetamidu v olejové formě.

15 IR (čistý): 3410, 1656 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

20 δ ppm: 1,50 – 1,65 (1H, m), 2,00 – 2,10 (1H, m), 2,56 (1H, dd, $J = 15,7, 8,4$ Hz), 2,65 – 3,10 (14H, m), 3,72 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 4,51 (2H, s), 4,60 – 4,70 (3H, m), 5,06 (2H, s), 6,58 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 6,74 (1H, dd, $J = 8,4, 2,7$ Hz), 6,88 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,99 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,15 – 7,45 (12H, m)

25 Specifická rotace: $(\alpha)_D^{25} = -41,1^\circ$ ($c = 1,00$, MeOH)

Referenční příklad 9

30 (-)-2-((2S)-2-(((2S)-2-(4-Benzoyloxy-3-(2-benzoyloxyethyl)fenyl)-2-hydroxyethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)-N,N-dimethylacetamid

35 Za použití (-)-(2S)-2-(4-benzoyloxy-3-(2-benzoyloxyethyl)fenyl)-2-hydroxy-N-((2S)-7-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)acetamidu (vysoce polárního izomeru) získaného v referenčním příkladu 8 byly zopakovány reakce a úpravy podle referenčního příkladu 8 pro získání (-)-2-((2S)-2-(((2S)-2-(4-benzoyloxy-3-(2-benzoyloxyethyl)fenyl)-2-hydroxyethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)-N,N-dimethylacetamidu v olejové formě.

IR (čistý): 3409, 1655 cm^{-1}

40 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

45 δ ppm: 1,50 – 1,65 (1H, m), 2,00 – 2,10 (1H, m), 2,57 (1H, dd, $J = 16,0, 8,8$ Hz), 2,65 – 3,10 (14H, m), 3,71 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 4,50 (2H, s), 4,55 – 4,65 (3H, m), 5,05 (2H, s), 6,64 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 6,73 (1H, dd, $J = 8,4, 2,7$ Hz), 6,87 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,98 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,15 – 7,45 (12H, m)

Specifická rotace: $(\alpha)_D^{31} = -24,2^\circ$ ($c = 1,08$, MeOH)

50 (-)-1-(2-((2S)-2-(((2R)-2-(4-Benzoyloxy-3-(2-benzoyloxyethyl)fenyl)-2-hydroxyethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)acetyl)pyrrolidin

Za použití (-)-(2R)-2-(4-benzoyloxy-3-(2-benzoyloxyethyl)fenyl)-2-hydroxy-N-((2S)-7-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)acetamidu (málo polární izomer) získaného v referenčním příkladu 8 a 1-bromacetylpyrrolidinu byly opakovány reakce a úpravy podle

referenčního příkladu 8 pro získání (–)-1-(2-((2S)-2-(((2R)-2-(4-benzyloxy-3-(2-benzyl-
oxyethyl)fenyl)-2-hydroxyethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)acetyl)pyrrolidonu
v olejové formě.

5 IR (čistý): 3401, 1652 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

10 δ ppm: 1,40 – 1,75 (1H, m), 1,80 – 2,10 (5H, m), 2,50 – 2,60 (1H, m), 2,65 – 3,10 (8H, m),
3,45 – 5,55 (4H, m), 3,72 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 4,51 (2H, s), 4,55 – 4,65 (3H, m), 5,06 (2H, s), 6,65
(1H, d, $J = 2,7$ Hz), 6,74 (1H, dd, $J = 8,4, 2,7$ Hz), 6,88 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,99 (1H, d,
 $J = 8,4$ Hz), 7,15 – 7,45 (12H, m)

Specifická rotace: $(\alpha)_D^{25} = -41,4^\circ$ ($c = 0,59$, MeOH)

15

(–)-1-(2-((2S)-2-(((2R)-2-(4-Benzyloxy-3-(2-benzyloxyethyl)fenyl)-2-hydroxyethyl)-
amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)acetyl)piperidin

20 Za použití (–)-(2R)-2-(4-benzyloxy-3-(2-benzyloxyethyl)fenyl)-2-hydroxy-N-((2S)-7-
hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)acetamidu (málo polární izomer) získaného v refe-
renčním příkladu 8 a 1-bromacetyl-piperidinu byly opakovány reakce a úpravy podle refe-
renčního příkladu 8 pro získání (–)-1-(2-((2S)-2-(((2R)-2-(4-benzyloxy-3-(2-benzyloxy-
ethyl)fenyl)-2-hydroxyethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)acetyl)piperidinu
v olejové formě.

25

IR (čistý): 3395, 1649 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

30 δ ppm: 1,30 – 1,70 (9H, m), 1,95 – 2,05 (1H, m), 2,50 – 3,10 (9H, m), 3,45 – 3,60 (4H, m), 3,72
(2H, t, $J = 7,2$ Hz), 4,51 (2H, s), 4,55 – 4,65 (3H, m), 5,06 (2H, s), 6,65 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 6,73
(1H, dd, $J = 8,4, 2,7$ Hz), 6,88 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,95 – 7,05 (1H, m), 7,15 – 7,45 (12H, m)

Specifická rotace: $(\alpha)_D^{30} = -78,1^\circ$ ($c = 0,52$, CHCl_3)

35

(–)-4-(2-((2S)-2-(((2R)-2-(4-Benzyloxy-3-(2-benzyloxyethyl)fenyl)-2-hydroxyethyl)-
amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)acetyl)morfolin

40 Za použití (–)-(2R)-2-(4-benzyloxy-3-(2-benzyloxyethyl)fenyl)-2-hydroxy-N-((2S)-7-
hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)acetamidu (málo polární izomer) získaného v refe-
renčním příkladu 8 a 4-bromacetylmorfolinu byly opakovány reakce a úpravy podle referenčního
příkladu 8 pro získání (–)-4-(2-((2S)-2-(((2R)-2-(4-benzyloxy-3-(2-benzyloxyethyl)fenyl)-
2-hydroxyethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)acetyl)morfolinu v olejové formě.

45 IR (čistý): 3403, 1655, 1649 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

50 δ ppm: 1,40 – 1,80 (4H, m), 2,00 – 2,10 (1H, m), 2,50 – 3,10 (9H, m), 3,40 – 3,75 (9H, m), 4,51
(2H, s), 4,55 – 4,65 (3H, m), 5,06 (2H, s), 6,64 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 6,72 (1H, dd, $J = 8,4, 2,7$ Hz),
6,88 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,95 – 7,05 (1H, m), 7,15 – 7,45 (12H, m)

Specifická rotace: $(\alpha)_D^{30} = -46,9^\circ$ ($c = 0,52$, CHCl_3)

Referenční příklad 10

5 Ethyl 2-((2S)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethylfenyl)ethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)acetát

10 Voda (500 ml) a methylenchlorid (1000 ml) byly přidány k 42,5 g ethyl (S)-2-(2-amino-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)acetát hydrochloridu, ke směsi bylo za míchání při chlazení ledem přidáno 19,0 g hydrouhličitanu sodného a směs byla míchána po dobu 1 hodiny. Organická
 15 vrstva byla oddělena a přesušena bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Výsledný zbytek byl rozpuštěn ve 370 ml N,N-dimethylformamidu, k roztoku bylo za míchání při 10 °C přidán roztok 21,0 g 2-brom-1-(2,2-dimethylbenzo(1,2-d)-1,3-dioxan-6-yl)-1-ethanonu ve 220 ml N,N-dimethylformamidu a směs byla ponechána reagovat 1 hodinu při 0 °C. Reakční směs byla ochlazená na -10 °C, k roztoku bylo za míchání po řadě
 20 přidáno 14,0 g tetrahydroboritanu sodného a 180 ml ethanolu a směs byla ponechána reagovat 1 hodinu při 0 °C. Reakční směs byla nalita do ledové vody a směs byla extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt vodou a pak přesušen bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Výsledný zbytek byl rozpuštěn ve 350 ml tetrahydrofuranu, k roztoku bylo přidáno 22 g triethanolaminu a směs byla po dobu 12 hodin
 25 zahřívána pod refluxem. Po ochlazení byla k reakčnímu roztoku přidána voda a směs byla extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt vodou a poté přesušen bezvodým síranem hořečnatým. Poté bylo rozpouštědlo odpařeno za sníženého tlaku a výsledný roztok byl přečištěn na silikagelu prostřednictvím tlakové kapalinové chromatografie (eluent: ethylacetát/ethanol 7/1) pro získání 12,7 g amorfního ethyl 2-((2S)-2-(((2RS)-2,2-dimethylbenzo(1,2-d)-1,3-dioxan-6-yl)-2-hydroxyethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)acetátu.

IR (KBr): 3304, 1758, 1737 cm^{-1}

^1H -NMR (CDCl_3)

30 δ ppm: 1,30 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,45 – 1,70 (7H, m), 2,00 – 2,10 (1H, m), 2,50 – 3,10 (7H, m), 4,27 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 4,55 – 4,65 (3H, m), 4,84 (2H, s), 6,61 (1H, s), 6,69 (1H, dd, $J = 8,4$, 2,6 Hz), 6,79 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,99 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,02 (1H, s), 7,13 (1H, d, $J = 8,4$ Hz).

35 Ethyl 2-((2S)-2-(((2RS)-2,2-dimethylbenzo(1,2-d)-1,3-dioxan-6-yl)-2-hydroxyethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)acetát (11,5 g) byl suspendován v 75 ml 1,2-dimethoxyethanu, k suspenzi bylo po kapkách přidáno 252 ml 1N kyseliny chlorovodíkové při udržování teploty na 20 °C nebo nižší, a výsledná směs byla ponechána reagovat 30 minut při
 40 teplotě místnosti. Poté bylo za míchání při 0 °C přidáno 23,3 g hydrouhličitanu sodného a směs byla extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt nasyceným roztokem hydrouhličitanu sodného a solným roztokem a pak přesušen bezvodým síranem hořečnatým. Poté bylo rozpouštědlo odpařeno za sníženého tlaku a výsledný zbytek byl přečištěn na silikagelu prostřednictvím tlakové kapalinové sloupcové chromatografie (eluent: ethylacetát/ethanol 5/1) pro získání 7,2 g
 45 amorfního ethyl 2-((2S)-2-(((2RS)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethylfenyl)ethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)acetátu.

IR (KBr): 3191, 1763, 1752, 1738 cm^{-1}

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$)

50 δ ppm: 1,15 – 1,25 (3H, m), 1,35 – 1,55 (1H, m), 1,70 (1H, br s), 1,85 – 2,00 (1H, m), 2,35 – 2,50 (1H, m), 2,55 – 3,00 (6H, m), 4,10 – 4,20 (2H, m), 4,40 – 4,55 (3H, m), 4,65 – 4,70 (2H, m), 4,94 (1H, br s), 5,08 (1H, br s), 6,55 – 6,70 (2H, m), 6,69 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 6,95 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,01 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,25 – 7,30 (1H, m), 9,17 (1H, br s)

55

Referenční příklad 11

5 4-((2S)-2-(((2RS)-2-(2,2-Dimethylbenzo(1,2-d)-1,3-dioxan-6-yl)-2-hydroxyethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)-N,N-dimethylbutyramid

(S)-4-(2-amino-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)-N,N-dimethylbutyramid (263 mg) a 360 µl triethylaminu bylo rozpuštěno v 5 ml N,N-dimethylformamidu, k roztoku bylo za míchání při chlazení ledem přidáno 245 mg roztoku 2-brom-1-(2,2-dimethylbenzo(1,2-d)-1,3-dioxan-6-yl)-1-ethanonu ve 2 ml N,N-dimethylformamidu, a směs byla ponechána reagovat 10 25 minut. K reakčnímu roztoku bylo za míchání při chlazení ledem přidáno 220 mg tetrahydroboritanu sodného a 5 ml ethanolu, a směs byla míchána po dobu 1,5 hodiny. Reakční roztok byl nalit do vody s ledem a směs byla extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt vodou a pak přesušen bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku, k výslednému zbytku byl přidán roztok 260 mg triethanolaminu v 7 ml tetrahydrofuranu a směs 15 byla zahřívána pod refluxem po dobu 12 hodin. K reakčnímu roztoku byla přidána voda a směs byla extrahována ethylacetátem. Extrakt byl promyt vodou a pak přesušen bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku a výsledný zbytek byl přečištěn na silikagelu prostřednictvím tlakové kapalinové sloupcové chromatografie (eluent: ethylacetát/ethanol 6/1) pro získání 165 mg amorfního 4-((2S)-2-(((2RS)-2-(2,2-dimethylbenzo(1,2-d)-1,3-dioxan-6-yl)-2-hydroxyethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)-N,N-dimethyl- 20 butyramidu.

IR (KBr): 3445, 1631 cm⁻¹

25

¹H-NMR (CDCl₃)

δ ppm: 1,53 – 1,70 (7H, m), 2,00 – 2,20 (3H, m), 2,45 – 3,10 (15H, m), 3,95 – 4,05 (2H, m), 4,60 – 4,65 (1H, m), 4,85 (2H, s), 6,60 (1H, s), 6,65 – 6,75 (1H, m), 6,80 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,98 30 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,03 (1H, s), 7,10 – 7,20 (1H, m)

Příklad 1

35 2-((2S)-2-(((2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethylfenyl)ethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)-N,N-dimethylacetamid (sloučenina 1)

Ethyl 2-((2S)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethylfenyl)ethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)acetát (2,00 g) byl rozpouštěn v roztoku 17,9 g dimethylaminu v 10 ml tetrahydrofuranu a roztok byl uzavřen ve zkumavce a ponechán 36 hodin reagovat 40 při 65 °C. Reakční roztok byl zahuštěn za sníženého tlaku a výsledný zbytek byl přečištěn na aminopropylovém silikagelu prostřednictvím kapalinové sloupcové chromatografie (eluent: chloroform 7methanol 10/1) pro získání 1,58 g amorfního (2-((2S)-2-(((2RS)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethylfenyl)ethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)-N,N- 45 dimethylacetamid (sloučenina 1).

IR (KBr): 3395, 1652 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃)

50

δ ppm: 1,50 – 1,65 (1H, m), 1,95 – 2,10 (1H, m), 2,45 – 2,60 (1H, m), 2,65 – 2,85 (3H, m), 2,85 – 3,00 (6H, m), 3,05 – 3,10 (3H, m), 4,55 – 4,70 (3H, m), 4,75 – 4,85 (2H, m), 6,55 – 6,65 (1H, m), 6,65 – 6,75 (1H, m), 6,80 – 6,85 (1H, m), 6,90 – 7,05 (2H, m), 7,10 – 7,20 (1H, m)

55

Příklad 2

Následující sloučeniny byly získány stejným způsobem, jako je popsáno v příkladu 1.

- 5 2-((2S)-2-(((2RS)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethylfenyl)ethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)acetamid (sloučenina 2)

Amorfní

- 10 IR (KBr): 3410, 1666 cm^{-1}

^1H -NMR (DMSO- d_6)

- 15 δ ppm: 1,40 – 1,75 (2H, m), 1,85 – 2,00 (1H, m), 2,40 – 3,00 (7H, m), 4,30 – 4,35 (2H, m), 4,40 – 4,55 (3H, m), 4,93 (1H, br s), 5,08 (1H, br s), 6,60 – 6,75 (3H, m), 6,90 – 7,05 (2H, m), 7,25 – 7,30 (1H, m), 7,35 (1H, br s), 7,44 (1H, br s), 9,15 (1H, br s)

4-(2-((2S)-2-(((2RS)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethylfenyl)ethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)acetyl)morfolin (sloučenina 3)

20

Amorfní

IR (KBr): 3400, 1645 cm^{-1}

- 25 ^1H -NMR (DMSO- d_6)

δ ppm: 1,35 – 1,80 (2H, m), 1,85 – 2,00 (1H, m), 2,35 – 2,95 (7H, m), 3,35 – 3,65 (8H, m), 4,40 – 4,55 (3H, m), 4,70 – 4,75 (2H, m), 4,89 (1H, br s), 5,03 (1H, br), 6,55 – 6,75 (3H, m), 6,90 – 7,05 (2H, m), 7,25 – 7,30 (1H, m), 9,13 (1H, br s)

30

1-(2-((2S)-2-(((2RS)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethylfenyl)ethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)acetyl)piperidin (sloučenina 4)

Amorfní

35

IR (KBr): 3381, 1635 cm^{-1}

^1H -NMR (CDCl_3)

- 40 δ ppm: 1,35 – 1,80 (7H, m), 1,95 – 2,10 (1H, m), 2,40 – 3,10 (7H, m), 3,40 – 3,65 (4H, m), 4,55 – 4,65 (3H, m), 4,85 (2H, s), 6,60 – 6,75 (2H, m), 6,80 – 6,90 (1H, m), 6,97 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,06 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,17 (1H, d, $J = 8,1$ Hz)

45 1-(2-((2S)-2-(((2RS)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethylfenyl)ethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)acetyl)pyrrolidin (sloučenina 5)

Amorfní

IR (KBr): 3374, 3304, 1645 cm^{-1}

50

^1H -NMR (CDCl_3)

δ ppm: 1,50 – 1,65 (1H, m), 1,80 – 2,10 (5H, m), 2,40 – 2,55 (1H, m), 2,65 – 3,00 (6H, m), 3,52 (4H, t, $J = 6,9$ Hz), 4,50 – 4,65 (3H, m), 4,75 – 4,85 (2H, m), 6,55 – 6,75 (2H, m), 6,80 – 6,85 (1H, m), 6,95 – 7,05 (2H, m), 7,10 – 7,15 (1H, m)

55

Příklad 3

5 (-)-2-((2S)-2-(((2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethylfenyl)ethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)-N,N-dimethylacetamid (sloučenina 6)

(-)-2-((2S)-2-(((2R)-2-(2,2-Dimethylbenzo(1,2-d)-1,3-dioxan-6-yl)-hydroxyethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)-N,N-dimethylacetamid (192 mg) byl rozpuštěn v 3,8 ml 1,2-dimethoxyethanu, k roztoku bylo za míchání při chlazení ledem přidáno 4,2 ml 1N kyseliny chlorovodíkové a směs byla ponechána 2 hodiny reagovat při teplotě místnosti. Reakční roztok byl neutralizován přidáním vodného nasyceného roztoku hydrouhličitanu sodného a pak zahuštěn do sucha za sníženého tlaku. K výslednému zbytku byly přidány tetrahydrofuran a ethanol a nerozpustné látky byly odstraněny filtrací. Výsledný filtrát byl zahuštěn za sníženého tlaku a výsledný zbytek byl přečištěn na aminopropylovaném silikagelu prostřednictvím tlakové kapalinové sloupcové chromatografie (eluent: ethylacetát/ethanol 5/1) a pak rekrystalizován z methanolu pro získání 142 mg (-)-2-((2S)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethylfenyl)ethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)-N,N-dimethylacetamidu (sloučenina 6) s teplotou tání 175 až 176 °C.

20 IR (KBr): 3363, 1648 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃)

25 δ ppm: 1,40 – 1,50 (1H, m), 1,65 (1H, br s), 1,85 – 1,95 (1H, m), 2,43 (1H, dd, J = 15,8, 8,4 Hz), 2,55 – 3,00 (12H, m), 4,40 – 4,55 (3H, m), 4,70 (2H, s), 4,95 (1H, br), 5,05 – 5,15 (1H, m), 6,55 – 6,70 (3H, m), 6,93 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,00 (1H, dd, J = 8,2, 2,0 Hz), 7,27 (1H, d, J = 2,0 Hz), 9,20 (1H, br)

30 Specifická rotace (α)_D²⁵ = -80,0° (c = 1,03, AcOH)

Příklad 4

35 (-)-1-(2-((2S)-2-(((2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethylfenyl)ethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)acetyl)pyrrolidin (sloučenina 7)

Za použití (-)-1-(2-((2S)-2-(((2R)-2-(2,2-dimethylbenzo-(1,2-d)-1,3-dioxan-6-yl)-2-hydroxyethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)acetyl)pyrrolidonu získaného v referenčním příkladu 5 byl opakován postup podle příkladu 3 pro získání (-)-1-(2-((2S)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethylfenyl)ethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)-acetyl)pyrrolidinu (sloučenina 7) s teplotou tání 192 až 195 °C (rekrytalizační rozpouštědlo: methanol).

45 IR (KBr): 3327, 1646 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃)

50 δ ppm: 1,40 – 2,00 (7H, m), 2,43 (1H, dd, J = 16,1, 8,7 Hz), 2,55 – 3,00 (6H, m), 3,31 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,45 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,40 – 4,55 (3H, m), 4,62 (2H, s), 4,93 (1H, br s), 5,08 (1H, d, J = 3,7 Hz), 6,55 – 6,75 (3H, m), 6,93 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,00 (1H, dd, J = 8,2, 2,0 Hz), 7,27 (1H, d, J = 2,0 Hz), 9,17 (1H, br s)

Specifická rotace (α)_D²⁵ = -71,3° (c = 1,12, AcOH)

55

(-)-1-(2-((2S)-2-(((2S)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethylfenyl)ethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)acetyl)pyrrolidin (sloučenina 8)

5 Za použití (-)-1-(2-((2S)-2-(((2S)-2-(2,2-dimethylbenzo-(1,2-d)-1,3-dioxan-6-yl)-2-hydroxyethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)acetyl)pyrrolidinu získaného v referenčním příkladu 6 byl opakován postup podle příkladu 3 pro získání (-)-1-(2-((2S)-2-(((2S)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethylfenyl)ethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)acetyl)pyrrolidinu (sloučenina 8).

10 IR (KBr): 3297, 1645 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$)

15 δ ppm: 1,40 – 1,50 (1H, m), 1,70 – 2,00 (5H, m), 2,41 (1H, dd, $J = 15,6, 8,4$ Hz), 2,55 – 2,95 (6H, m), 3,28 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 3,41 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 4,45 (2H, s), 4,51 (1H, dd, $J = 8,4, 4,1$ Hz), 4,59 (2H, s), 6,58 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 6,63 (1H, dd, $J = 8,4, 2,6$ Hz), 6,69 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 6,93 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,01 (1H, dd, $J = 8,2, 2,0$ Hz), 7,25 (1H, d, $J = 2,0$ Hz)

Specifická rotace $(\alpha)_D^{25} = -45,8^\circ$ ($c = 1,00$, AcOH)

20 (-)-2-(2-(2S)-2-(((2S)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethylfenyl)ethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)-N,N-dimethylacetamid (sloučenina 9)

25 Za použití (-)-2-(2-(2S)-2-(((2S)-2-(2,2-dimethylbenzo-(1,2-d)-1,3-dioxan-6-yl)-2-hydroxyethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)-N,N-dimethylacetamidu získaného v referenčním příkladu 6, byl opakován postup podle příkladu 3 pro získání amorfního (-)-2-(2-(2S)-2-(((2S)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethylfenyl)ethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)-N,N-dimethylacetamidu (sloučenina 9).

30 IR (film): 3297, 1650 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

35 δ ppm: 1,50 – 1,65 (1H, m), 1,95 – 2,05 (1H, m), 2,46 (1H, dd, $J = 15,6, 8,7$ Hz), 2,65 – 3,00 (9H, m), 3,07 (3H, s), 4,52 (1H, dd, $J = 8,8, 3,6$ Hz), 4,62 (2H, s), 4,71 (2H, s), 6,58 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 6,69 (1H, dd, $J = 8,4, 2,6$ Hz), 6,78 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,90 – 7,00 (2H, m), 7,07 (1H, dd, $J = 8,3, 1,9$ Hz)

Specifická rotace $(\alpha)_D^{25} = -25,6^\circ$ ($c = 1,06$, MeOH)

40 4-(2S)-2-(((2RS)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethylfenyl)ethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)-N,N-dimethylbutyramid (sloučenina 10)

45 Za použití 4-(2-(2S)-2-(((2RS)-2-(2,2-dimethylbenzo-(1,2-d)-1,3-dioxan-6-yl)-2-hydroxyethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)-N,N-dimethylbutyramidu získaného v referenčním příkladu 11 byl opakován postup podle příkladu 3 pro získání amorfního 4-(2-(2S)-2-(((2RS)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethylfenyl)ethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)-N,N-dimethylbutyramidu (sloučenina 10).

50 IR (film): 3438, 1623 cm^{-1}

¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ ppm: 1,40 – 1,55 (1H, m), 1,85 – 2,00 (3H, m), 2,40 – 3,00 (16H, m), 3,85 – 3,95 (2H, m), 4,45 – 4,55 (3H, m), 4,90 – 5,00 (1H, m), 5,05 – 5,20 (1H, m), 6,60 – 6,75 (3H, m), 6,93 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,01 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,25 – 7,30 (1H, m), 9,17 (1H, br s).

(-)-4-(2-((2S)-2-(((2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethylfenyl)ethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)acetyl)morfolin (sloučenina 11)

10 Za použití (-)-4-(2-((2S)-2-(((2R)-2-(2,2-dimethylbenzo-(1,2-d)-1,3-dioxan-6-yl)-2-hydroxyethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)acetyl)morfolinu získaného v referenčním příkladu 5 byl opakován postup podle příkladu 3 pro získání amorfního (-)-4-(2-((2S)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethylfenyl)ethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)acetyl)morfolinu (sloučenina 11).

15 IR (KBr): 3400, 1647 cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-d₆)

20 δ ppm: 1,35 – 1,75 (2H, m), 1,85 – 1,95 (1H, m), 2,30 – 3,00 (7H, m), 3,40 – 3,65 (8H, m), 4,40 – 4,55 (3H, m), 4,73 (2H, s), 4,90 – 5,00 (1H, m), 5,08 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,60 – 6,75 (3H, m), 6,94 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,00 (1H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 7,27 (1H, d, J = 1,8 Hz), 9,18 (1H, br s)

25 Specifická rotace (α)_D²⁵ = -53,2° (c = 0,53, MeOH)

(-)-1-(2-((2S)-2-(((2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethylfenyl)ethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)acetyl)piperidin (sloučenina 12)

30 Za použití (-)-1-(2-((2S)-2-(((2R)-2-(2,2-dimethylbenzo-(1,2-d)-1,3-dioxan-6-yl)-2-hydroxyethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)acetyl)piperidinu získaného v referenčním příkladu 5 byl opakován postup podle příkladu 3 pro získání (-)-1-(2-((2S)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethylfenyl)ethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)acetyl)piperidinu (sloučenina 12) s teplotou tání 167 až 170 °C (bez rekrystalizace)

35 IR (KBr): 3346, 1645 cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-d₆)

40 δ ppm: 1,35 – 1,80 (8H, m), 1,85 – 1,95 (1H, m), 2,35 – 2,95 (7H, m), 3,30 – 3,45 (4H, m), 4,40 – 4,55 (3H, m), 4,68 (2H, s), 4,93 (1H, br), 5,07 (1H, br s), 6,62 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,64 (1H, dd, J = 8,2, 2,7 Hz), 6,69 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,00 (1H, dd, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,27 (1H, d, J = 2,0 Hz), 9,17 (1H, br)

45 Specifická rotace (α)_D²⁵ = -60,3° (c = 0,50, MeOH)

Příklad 5

50 (-)-2-((2S)-2-(((2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-(2-hydroxyethyl)fenyl)ethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)-N,N-dimethylacetamid (sloučenina 13)

55 (-)-2-((2S)-2-(((2R)-2-(4-benzyloxy-3-(2-benzyloxyethyl)fenyl)-2-hydroxyethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)-N,N-dimethylacetamid (390 mg) získaný v referenčním příkladu 8 a 30 mg 10 % palladia-uhlíku bylo suspendováno ve 3 ml kyseliny octové a směs byla

míchána při teplotě místnosti po dobu 16 hodin v atmosféře vodíku. Katalyzátor byl odstraněn filtrací, filtrát byl zahuštěn za sníženého tlaku, a výsledný zbytek byl přečištěn na aminopropylovaném silikagelu prostřednictvím tlakové kapalinové sloupcové chromatografie (eluent: ethylacetát/ethanol 5/1) pro získání 235 mg amorfního (-)-2-((2S)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-(2-hydroxyethyl)fenyl)ethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)-N,N-dimethylacetamid (sloučenina 13).

IR (KBr): 3310, 1654 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ ppm: 1,55 – 1,65 (1H, m), 1,95 – 2,10 (1H, m), 2,52 (1H, dd, $J = 17,5, 9,8$ Hz), 2,65 – 3,05 (1H, m), 3,09 (3H, s), 3,90 – 4,00 (2H, m), 4,61 (1H, dd, $J = 8,8, 3,8$ Hz), 4,64 (2H, s), 6,62 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 6,71 (1H, dd, $J = 8,4, 2,7$ Hz), 6,87 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 6,98 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,05 – 7,15 (2H, m)

Specifická rotace (α)_D²⁵ = -59,3° ($c = 1,10$, MeOH)

Příklad 6

(-)-2-((2S)-2-(((2S)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-(2-hydroxyethyl)fenyl)ethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)-N,N-dimethylacetamid (sloučenina 14)

Za použití (-)-2-((2S)-2-(((2S)-2-(4-benzyloxy-3-(2-benzyloxyethyl)fenyl)-2-hydroxyethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)-N,N-dimethylacetamidu získaného v referenčním příkladu 9 byl opakován postup podle příkladu 5 pro získání amorfního (-)-2-((2S)-2-(((2S)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-(2-hydroxyethyl)fenyl)ethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)-N,N-dimethylacetamidu (sloučenina 14).

IR (KBr): 3292, 1652 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ ppm: 1,50 – 1,65 (1H, m), 1,95 – 2,05 (1H, m), 2,43 (1H, dd, $J = 15,7, 9,1$ Hz), 2,65 – 2,95 (8H, m), 2,96 (3H, s), 3,79 (2H, br s), 4,57 (1H, dd, $J = 8,8, 3,6$ Hz), 4,61 (2H, s), 6,57 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 6,68 (1H, dd, $J = 8,4, 2,6$ Hz), 6,78 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,95 – 7,05 (3H, m)

Specifická rotace (α)_D²⁵ = -28,7° ($c = 1,12$, MeOH)

2-((2S)-2-(((2RS)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-(2-hydroxyethyl)fenyl)ethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)-N,N-dimethylacetamid (sloučenina 15)

Za použití 2-((2S)-2-(((2RS)-2-(4-benzyloxy-3-(2-benzyloxyethyl)fenyl)-2-hydroxyethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)-N,N-dimethylacetamidu získaného v referenčním příkladu 7 byl opakován postup podle příkladu 5 pro získání amorfního 2-((2S)-2-(((2RS)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-(2-hydroxyethyl)fenyl)ethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)-N,N-dimethylacetamidu (sloučenina 15).

IR (KBr): 3416, 1649 cm^{-1}

¹H-NMR (CDCl₃)

δ ppm: 1,55 – 1,70 (1H, m), 2,00 – 2,10 (1H, m), 2,50 – 3,15 (18H, m), 3,50 (1H, br s), 3,96 (2H, t, J = 5,3 Hz), 4,55 – 4,70 (3H, m), 6,61 (1H, s), 6,71 (1H, dd, J = 8,4, 2,5 Hz), 6,87 (1H, d, J = 8,1 Hz), 9,98 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,05 – 7,15 (2H, m)

Specifická rotace (α)_D²⁵ = –28,7° (c = 1,12, MeOH)

(–)-1-(2-((2S)-2-(((2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-(2-hydroxyethyl)fenyl)ethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)acetyl)pyrrolidin (sloučenina 16)

Za použití (–)-1-(2-((2S)-2-(((2R)-2-(4-benzyloxy-3-(2-benzyloxyethyl)fenyl)-2-hydroxyethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)acetyl)pyrrolidinu získaného v referenčním příkladu 9 byl opakován postup podle příkladu 5 pro získání amorfního (–)-1-(2-((2S)-2-(((2R)-2-(4-hydroxy-3-(2-hydroxyethyl)fenyl)-2-hydroxyethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)acetyl)pyrrolidinu (sloučenina 16).

IR (KBr): 3409, 1643 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃)

δ ppm: 1,50 – 1,65 (1H, m), 1,80 – 2,05 (5H, m), 2,45 – 2,60 (1H, m), 2,65 – 3,05 (8H, m), 3,45 – 3,55 (4H, m), 3,90 – 4,00 (2H, m), 4,55 – 4,65 (3H, m), 6,62 (1H, d, J = 2,6 Hz), 6,71 (1H, dd, J = 8,4, 2,6 Hz), 6,87 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,98 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,05 – 7,15 (2H, m)

Specifická rotace (α)_D²⁵ = –54,7° (c = 0,57, MeOH)

(–)-1-(2-((2S)-2-(((2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-(2-hydroxyethyl)fenyl)ethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)acetyl)piperidin (sloučenina 17)

Za použití (–)-1-(2-((2S)-2-(((2R)-2-(4-benzyloxy-3-(2-benzyloxyethyl)fenyl)-2-hydroxyethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)acetyl)piperidinu získaného v referenčním příkladu 9 byl opakován postup podle příkladu 5 pro získání amorfního (–)-1-(2-((2S)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-(2-hydroxyethyl)fenyl)ethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)acetyl)piperidinu (sloučenina 16). Tato amorfní látka se po rekrystalizaci za použití tetrahydrofuranu jako rozpouštědla stala krystalickou s teplotou tání 162 až 165 °C.

IR (KBr): 3388, 1640 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃)

δ ppm: 1,30 – 1,90 (9H, m), 2,00 – 2,10 (1H, m), 2,45 – 2,60 (1H, m), 2,65 – 3,10 (9H, m), 3,40 – 3,65 (4H, m), 3,98 (2H, dd, J = 5,8, 4,8 Hz), 4,55 – 4,65 (3H, m), 6,63 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,71 (1H, dd, J = 8,5, 2,8 Hz), 6,89 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,95 – 7,15 (3H, m)

Specifická rotace (α)_D³⁰ = –39,2° (c = 0,50, CHCl₃)

(–)-4-(2-((2S)-2-(((2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-(2-hydroxyethyl)fenyl)ethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)acetyl)morfolin (sloučenina 18)

Za použití (–)-4-(2-((2S)-2-(((2R)-2-(4-benzyloxy-3-(2-benzyloxyethyl)fenyl)-2-hydroxyethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)acetyl)morfolinu získaného v referenčním příkladu 9 byl opakován postup podle příkladu 5 pro získání amorfního (–)-4-(2-((2S)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-(2-hydroxyethyl)fenyl)ethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydro-

naftalen-7-yloxy)acetyl)morfolinu (sloučenina 18). Tato amorfní látka se po rekrystalizaci za použití acetonu jako rozpouštědla stala krystalickou s teplotou tání 119 až 122 °C.

IR (KBr): 3353, 1651 cm^{-1}

5

^1H -NMR (CDCl_3)

δ ppm: 1,50 – 1,70 (2H, m), 2,00 – 2,10 (1H, m), 2,50 – 3,10 (10H, m), 3,50 – 3,75 (8H, m), 3,95 – 4,00 (2H, m), 4,55 – 4,70 (3H, m), 6,63 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 6,71 (1H, dd, $J = 8,3, 2,8$ Hz), 6,989 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 6,95 – 7,15 (3H, m)

10

Specifická rotace $(\alpha)_D^{29} = -60,8^\circ$ ($c = 0,50$, CHCl_3)

15 Příklad 7

(-)-2-((2S)-2-(((2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethylfenyl)ethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)-N,N-dimethylacetamid hemisulfát (sloučenina 19)

20 (-)-2-((2S)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl)fenyl)ethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)-N,N-dimethylacetamid (sloučenina 6) (600 mg) byl suspendován v 70 ml ethanolu, k suspenzi bylo přidáno 1,45 ml 1N vodného roztoku kyseliny sírové a směs byla zahřívána do rozpuštění sloučeniny. Po ochlazení byly vysrážené krystaly shromážděny filtrací pro získání 649 mg (-)-2-((2S)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl)fenyl)ethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)-N,N-dimethylacetamid hemisulfátu (sloučenina 19) s teplotou tání 195 až 199 °C.

25

IR (KBr): 3420, 1640 cm^{-1}

30 ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$)

δ ppm: 1,55 – 1,70 (1H, m), 2,00 – 2,15 (1H, m), 2,55 – 3,25 (13H, m), 4,48 (2H, s), 4,65 – 4,80 (3H, m), 5,00 (1H, br), 6,63 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 6,67 (1H, dd, $J = 8,4, 2,6$ Hz), 6,73 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 6,96 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,06 (1H, dd, $J = 8,2, 2,0$ Hz), 7,33 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 9,30 (1H, br)

35

Specifická rotace $(\alpha)_D^{28} = -69,8^\circ$ ($c = 0,52$, H_2O)

40 Příklad 8

Za použití (-)-2-((2S)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethylfenyl)ethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)-N,N-dimethylacetamidu (sloučenina 6) a kyseliny L-vinné nebo D-vinné byly stejným způsobem, jako je popsán v příkladu 7 získány následující soli.

45

(-)-2-((2S)-2-(((2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethylfenyl)ethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)-N,N-dimethylacetamid hemi-L-vinan (sloučenina 20)

50 Teplota tání 109 až 115 °C (rekrytalizační rozpouštědlo: ethanol)

IR (KBr): 3350, 1646, 1614 cm^{-1}

¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ ppm: 1,55 – 1,70 (1H, m), 2,00 – 2,15 (1H, m), 2,60 – 3,25 (13H, m), 3,85 (1H, s), 4,48 (2H, s),
4,65 – 4,80 (3H, m), 6,64 (1H, d, J = 2,6 Hz), 6,67 (1H, dd, J = 8,4, 2,6 Hz), 6,73 (1H, d,
5 J = 8,2 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 8,2, 2,0 Hz), 7,33 (1H, d, J = 2,0 Hz)

Specifická rotace (α)_D²⁸ = -56,4° (c = 0,50, H₂O)

(-)-2-((2S)-2-(((2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethylfenyl)ethyl)amino)-1,2,3,4-
10 tetrahydronaftalen-7-yloxy)-N,N-dimethylacetamid hemi-D-vínan (sloučenina 21)

Teplota tání 123 až 124 °C (rekrytalizační rozpouštědlo: ethanol)

IR (KBr): 3400, 1645, 1613 cm⁻¹

15

¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ ppm: 1,55 – 1,70 (1H, m), 2,00 – 2,15 (1H, m), 2,60 – 3,25 (13H, m), 3,84 (1H, s), 4,48 (2H, s),
4,65 – 4,80 (3H, m), 6,64 (1H, d, J = 2,6 Hz), 6,67 (1H, dd, J = 8,4, 2,6 Hz), 6,73 (1H, d,
20 J = 8,2 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 8,2, 2,0 Hz), 7,33 (1H, d, J = 2,0 Hz)

Specifická rotace (α)_D²⁸ = -68,5° (c = 0,52, H₂O)

Za použití (-)-1-(2-((2S)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethylfenyl)ethyl)-
25 amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)-acetyl)pyrrolidinu (sloučenina 7) a kyseliny sírové,
kyseliny L-vinné nebo kyseliny D-vinné byly stejným způsobem, jako je popsán v příkladu 7
získány následující soli.

(-)-1-(2-((2S)-2-(((2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethylfenyl)ethyl)amino)-
30 1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)acetyl)pyrrolidin hemisulfát (sloučenina 22)

Teplota tání 169 až 172 °C (rekrytalizační rozpouštědlo: ethanol)

IR (KBr): 3400, 1640 cm⁻¹

35

¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ ppm: 1,55 – 1,95 (5H, m), 2,00 – 2,15 (1H, m), 2,55 – 3,50 (11H, m), 4,48 (2H, s), 4,63 (2H, s),
4,72 (1H, dd, J = 9,6, 3,1 Hz), 4,99 (1H, br), 6,64 (1H, d, J = 2,6 Hz), 6,68 (1H, dd, J = 8,4,
40 2,6 Hz), 6,73 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 8,2, 2, Hz), 7,33 (1H,
d, J = 2,0 Hz), 9,31 (1H, br)

Specifická rotace (α)_D²⁸ = -67,7° (c = 0,52, H₂O)

(-)-1-(2-((2S)-2-(((2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethylfenyl)ethyl)amino)-
45 1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)acetyl)pyrrolidin hemi-L-vínan (sloučenina 23)

Teplota tání 130 až 134 °C (rekrytalizační rozpouštědlo: ethanol)

50 IR (KBr): 3400, 1635, 1614 cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-d₆)

5 δ ppm: 1,55 – 1,95 (5H, m), 2,00 – 2,15 (1H, m), 2,55 – 3,25 (7H, m), 3,30 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,40 – 3,50 (2H, m), 3,86 (1H, s), 4,48 (2H, s), 4,63 (2H, s), 4,65 – 4,75 (1H, m), 6,64 (1H, d, J = 2,5 Hz), 6,68 (1H, dd, J = 8,4, 2,5 Hz), 6,73 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 8,2, 2,0 Hz), 7,33 (1H, d, J = 2,0 Hz)

Specifická rotace (α)_D²⁸ = –53,4° (c = 0,55, H₂O)

10 (–)-1-(2-((2S)-2-(((2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethylfenyl)ethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)acetyl)pyrrolidin hemi-D-vínan (sloučenina 24)

Teplota tání 130 až 134 °C (rekrytalizační rozpouštědlo: ethanol)

15 IR (KBr): 3400, 1635, 1614 cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-d₆)

20 δ ppm: 1,55 – 1,95 (5H, m), 2,00 – 2,15 (1H, m), 2,55 – 3,25 (7H, m), 3,30 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,44 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,85 (1H, s), 4,48 (2H, s), 4,63 (2H, s), 4,70 (1H, dd, J = 9,2, 2,8 Hz), 6,64 (1H, d, J = 2,6 Hz), 6,68 (1H, dd, J = 8,3, 2,6 Hz), 6,73 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 8,2, 2,0 Hz), 7,33 (1H, d, J = 2,0 Hz)

Specifická rotace (α)_D²⁸ = –66,2° (c = 0,53, H₂O)

25

Příklad 9

30 Za použití (–)-2-((2S)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-(2-hydroxyethyl)fenyl)ethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)-N,N-dimethylacetamidu (sloučenina 13) a kyseliny sírové byla stejným způsobem, jako je popsán v příkladu 7 získána následující sůl.

(–)-2-((2S)-2-(((2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-(2-hydroxyethyl)fenyl)ethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)-N,N-dimethylacetamid hemisulfát (sloučenina 25)

35

IR (KBr): 3418, 1636 cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-d₆)

40 δ ppm: 1,55 – 1,75 (1H, m), 2,05 – 2,15 (1H, m), 2,60 – 3,25 (15H, m), 3,56 (2H, t, J = 7,3 Hz), 4,60 – 4,80 (3H, m), 6,62 (1H, d, J = 2,6 Hz), 6,67 (1H, dd, J = 8,4, 2,6 Hz), 6,75 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 8,2, 2,1 Hz), 7,09 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,25 (1H, br)

45 Specifická rotace (α)_D²⁸ = –70,8° (c = 1,0, H₂O)

Za použití (–)-4-(2-((2S)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-(2-hydroxyethyl)fenyl)ethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)-acetyl)morfolinu (sloučenina 18) a kyseliny sírové byla stejným způsobem, jako je popsán v příkladu 7 získána následující sůl.

50

(-)-4-(2-((2S)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-(2-hydroxyethyl)fenyl)ethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)acetyl)morfolin hemisulfát (sloučenina 26)

Teplota tání: 129 až 134 °C (rozklad)

5

(rekrytalizační rozpouštědlo: izopropanol-ethanol)

IR (KBr): 3394, 1648 cm^{-1}

10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)

δ ppm: 1,50 – 1,75 (1H, m), 2,00 – 2,15 (1H, m), 2,40 – 3,90 (19H, m), 4,60 – 4,85 (3H, m), 6,60 – 6,80 (3H, m), 6,97 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,03 (1H, dd, $J = 8,4, 2,0$ Hz), 7,08 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 9,25 (1H, br)

15

Specifická rotace (α) $_D^{25} = -58,3^\circ$ ($c = 0,60$, MeOH)

Testovací příklad 1

20

Účinek léčiv na spontánní kontrakce izolovaného krysího myometria

Byla izolována děloha těhotné SD krysy (21. den těhotenství) a byly preparovány podélné proužky děložního svalu (asi 15 mm délky a 5 mm šířky) uvolněné od základového podkladu. Experiment byl proveden podle Magnusovy metody. Preparáty byly napnuty tahem 1 g v Locke-Ringerově roztoku, udržovány při 37 °C a zaplněny směsí 95 % kyslíku a 5 % oxidu uhličitého. Spontánní kontrakce myometria byly indukovány izometricky prostřednictvím snímače tlaku a zaznamenávány do rektigramu. Účinnost byla vyhodnocena porovnáním celkového stupně děložní kontrakce během 5 minut před přidáním léčiva s celkovým stupněm děložní kontrakce během 5 minut po přidání léčiva a byla vypočtena koncentrace 50% inhibice EC_{50} .

30

Testovací příklad 2

35 Účinek léčiv na atriální kontrakce izolovaného atria

Byla izolována atria samců SD krys (350 až 400 g tělesné hmotnosti) a experiment byl proveden podle Magnusovy metody. Preparáty byly napnuty tahem 1 g ve Krebs-Henseleitově roztoku, udržovány při 37 °C a zaplněny směsí 95 % kyslíku a 5 % oxidu uhličitého. Atriální kontrakce byly indukovány izometricky prostřednictvím snímače tlaku a zaznamenávány do rektigramu. Po přidání léčiva byla jeho účinnost vyhodnocována výpočtem hodnoty EC_{20} , která představuje koncentraci léčiva zvyšující činnost srdce krysy o 20 úderů za minutu.

40

45 Testovací příklad 3

Akutní toxicita

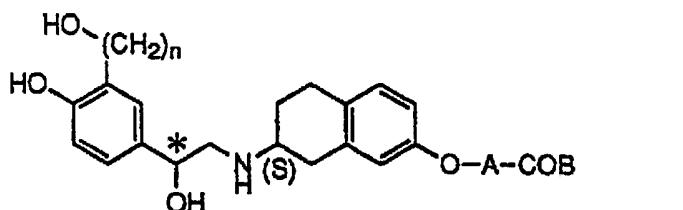
Pěti samcům ICR myši 4 týdny starým byl intravenózně podáván 2-((2S)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethylfenyl)ethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-7-yloxy)-N,N-dimethylacetamid hemisulfát v solném roztoku v dávce 20 mg/kg. Během 24 hodin po podávání nebyl pozorován žádný úhyn zvířete.

50

PATENTOVÉ NÁROKY

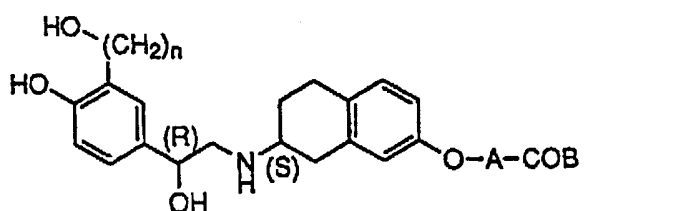
5

1. 3,4-Disubstituovaný derivát fenylethanolaminotetralinkarboxamidu obecného vzorce



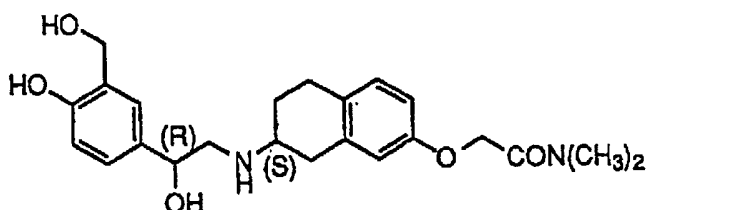
10 kde A představuje alkylenovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku; B představuje aminoskupinu, dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, nebo 3- až 7člennou alicyklickou aminoskupinu, která může obsahovat atom kyslíku v kruhu; n je celé číslo 1 nebo 2; atom uhlíku označený * představuje atom uhlíku v konfiguraci R nebo v konfiguraci S nebo jejich směs; a atom uhlíku označený (S) představuje atom uhlíku v konfiguraci S; a jeho farmaceuticky akceptovatelné soli.

- 15 2. 3,4-Disubstituovaný derivát fenylethanolaminotetralinkarboxamidu podle nároku 1 obecného vzorce



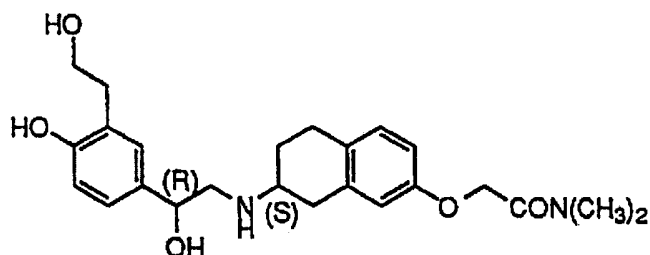
20 kde A, B a n mají význam uvedený v nároku 1, atom uhlíku označený (R) představuje atom uhlíku v konfiguraci R; a atom uhlíku označený (S) představuje atom uhlíku v konfiguraci S; a jeho farmaceuticky akceptovatelné soli.

3. 3,4-Disubstituovaný derivát fenylethanolaminotetralinkarboxamidu podle nároku 2 obecného vzorce



25 kde symboly (R) a (S) mají význam uvedený v nároku 2 a jeho farmaceuticky akceptovatelné soli.

4. 3,4-Disubstituovaný derivát fenylethanolaminotetralinkarboxamidu podle nároku 2 obecného vzorce



kde symboly (R) a (S) mají význam uvedený v nároku 2 a jeho farmaceuticky akceptovatelné soli.

5. Farmaceutická kompozice, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje 3,4-disubstituovaný derivát fenylethanolaminotetralinkarboxamidu podle nároku 1 nebo jeho farmaceuticky akceptovatelnou sůl.

6. Farmaceutická kompozice podle nároku 5, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje 3,4-disubstituovaný derivát fenylethanolaminotetralinkarboxamidu podle nároku 2 nebo jeho farmaceuticky akceptovatelnou sůl.

7. Farmaceutická kompozice podle nároku 6, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje 3,4-disubstituovaný derivát fenylethanolaminotetralinkarboxamidu podle nároku 3 nebo jeho farmaceuticky akceptovatelnou sůl.

8. Farmaceutická kompozice podle nároku 6, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje 3,4-disubstituovaný derivát fenylethanolaminotetralinkarboxamidu podle nároku 4 nebo jeho farmaceuticky akceptovatelnou sůl.

9. Prostředek vhodný pro prevenci hrozícího potratu a předčasných porodních bolestí, jako bronchodilatans a vhodný pro zmírnění bolesti a odstranění kamenů při urolitiáze, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje jako aktivní látku 3,4-disubstituovaný derivát fenylethanolaminotetralinkarboxamidu podle nároku 1 nebo jeho farmaceuticky akceptovatelnou sůl.

10. Prostředek podle nároku 9, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje jako aktivní látku 3,4-disubstituovaný derivát fenylethanolaminotetralinkarboxamidu podle nároku 2 nebo jeho farmaceuticky akceptovatelnou sůl.

11. Prostředek podle nároku 10, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje jako aktivní látku 3,4-disubstituovaný derivát fenylethanolaminotetralinkarboxamidu podle nároku 3 nebo jeho farmaceuticky akceptovatelnou sůl.

12. Prostředek podle nároku 10, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje jako aktivní látku 3,4-disubstituovaný derivát fenylethanolaminotetralinkarboxamidu podle nároku 4 nebo jeho farmaceuticky akceptovatelnou sůl.

13. 3,4-Disubstituovaný derivát fenylethanolaminotetralinkarboxamidu podle nároku 1 nebo jeho farmaceuticky akceptovatelná sůl pro použití jako léčivo.

14. 3,4-Disubstituovaný derivát fenylethanolaminotetralinkarboxamidu podle nároku 1 nebo jeho farmaceuticky akceptovatelná sůl pro použití pro prevenci hrozícího potratu a předčasných porodních bolestí, prevenci a léčení nemocí spojených s bronchostenózou a překážkami v dýchacích cestách a zmírňování bolesti a odstraňování kamenů při urolitiáze.

- 5 15. Použití 3,4-disubstituovaného derivátu fenylethanolaminotetralinkarboxamidu podle nároku 1 nebo jeho farmaceuticky akceptovatelné soli pro výrobu farmaceutické kompozice pro prevenci hrozícího potratu a předčasných porodních bolestí, prevenci a léčení nemocí spojených s bronchostenózou a překážkami v dýchacích cestách, zmírňování bolesti a odstraňování kamenů při urolitiáze.

10

Konec dokumentu
