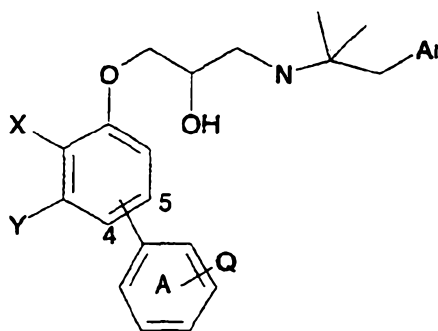


P0200121 **KALCILITIKUS VEGYÜLETEK** (EZEKET TARTALMAZ)
GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ÉS ALKALMAZÁSOK

KIVONAT**KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY**

A találmány (I) általános képletű vegyületekre



(I)

— amelyek képletében

A a molekula további részéhez a 4-es vagy 5-ös helyzetben kapcsolódó arilcsoport;

X ciano-, nitrocsoport, klór-, fluor- vagy hidrogénatom;

Y klór-, fluor-, bróm-, jód- vagy hidrogénatom;

Q hidrogénatom, -R₁, -SO₂R₁, -R₁C(O)OR'₁, tetrazolil-, hidroximetil-, formil-, -SO₂NR₁R'₁ vagy -NR₁SO₂R'₁ csoport,

R₁ és R'₁ hidrogénatom vagy adott esetben szubsztituált alkilcsoport, vagy

R₁ és R'₁ együtt heterociklusos gyűrűt képez; és

Ar adott esetben szubsztituált fenil-, naftil-, heteroaril- vagy kondenzált heteroaril-csoport, amelyben a heterogyűrű aromás, dihidro- vagy tetrahidro-származék lehet —

és a vegyületek kalciumreceptor-antagonistákként történő alkalmazására vonatkozik, továbbá a találmány tárgya a vegyületeket

tartalmazó gyógyszerkészítményekre

PK



P0200121

**KALCILITIKUS VEGYÜLETEK ÉS EZEKET
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY**

TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ÉS ALKALMAZÁSUK

A találmány új, kalcilitikus hatású vegyületekre, a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre, valamint a vegyületek kalciumreceptor-antagonistákként történő alkalmazására vonatkozik.

Emlősökben a szigorú homeosztatisz kontroll alatt álló extracelluláris kalciumion (Ca^{2+}) különféle folyamatokat szabályoz, amilyen például a véralvadás, az ideg- és izomingeregeltőség, valamint a megfelelő csontképződés. Az extracelluláris kalciumion gátolja a parathyreoid hormonnak ("PTH") a mellékpajzsmirigysejtekből történő szekrécióját, gátolja az osteoclastok által okozott csontreszorpciót, valamint stimulálja a C-sejtekből történő kalcitoninszekréciót. A kalciumreceptor-proteinek alkalmassá tesznek bizonyos speciális sejteket arra, hogy az extracelluláris kalciumion koncentrációváltozására megfelelően reagáljanak.

A PTH a vérben és az extracelluláris folyaédkokban történő kalciumion-homeosztázist szabályozó egyik legfontosabb endokrin tényező. A csont- és vesesejtekre kifejtett hatása révén a PTH növeli a vérben a kalciumion mennyiségét. Az extracelluláris kalciumion mennyiségének a növekedése negatív visszacsatolási szignálként hatva visszaszorítja a PTH-szekréciót. Az extracelluláris kalciumion és a PTH közötti fordított arányosság képezi az alapját annak a mechanizmusnak, amely fenntartja a testben zajló kalciumion-homeosztázist.

A PTH-szekréció szabályozásához az extracelluláris kalci-

umion közvetlenül a mellékpajzsmirigysejtekre fejti ki hatását. A korábbiakban már bebizonyították, hogy létezik egy olyan mellékpajzsmirigy-sejtfelületi protein, amely detektálja az extracelluláris kalciumion-koncentráció változásait [Brown *et al.*, NATURE, 366, 574 (1993)]. Mellékpajzsmirigysejtekben ez a protein, a kalciumreceptor, az extracelluláris kalciumion receptoraként funkcionál, detektálja az extracelluláris kalciumion-koncentráció változásait, és funkcionális celluláris válaszreakciót, nevezetesen PTH-szekréciót iniciál.

Az extracelluláris kalciumion többféle sejtfunkciót befolyásol [Németh *et al.*, CELL CALCIUM, 11, 319 (1990)]. Például az extracelluláris kalciumion szerepet játszik a parafollicularis sejtekben (C-sejtekben) és a mellékpajzsmirigysejtekben [Németh *et al.*, CELL CALCIUM, 11, 323 (1990)]. A korábbiakban tanulmányozták már az extracelluláris kalciumionnak a csont osteoclastokra gyakorolt hatását is [Zaidi, BIOSCIENCE REPORTS, 10, 493 (1990)].

Különféle vegyületekről ismert, hogy utánózni képesek az extracelluláris kalciumionnak a kalciumreceptorokra gyakorolt hatását. A kalcilitikumok olyan vegyületek, amelyek gátolni képesek a kalciumreceptor-aktivitást, és ily módon egy vagy több, extracelluláris kalciumion által előidézett kalciumreceptor-aktivitás csökkenését eredményezik. A kalcilitikumok irányító molekulákként hasznosíthatók a kalciumion-receptorokon aktív kalciummodulátorok felismerésében, kifejlesztésében, tervezésében, módosításában és/vagy előállításában. Az ilyen kalcilitikus vegyületek felhasználhatók továbbá különféle olyan betegállapotok

kezelésére, amelyeket egy vagy több olyan komponens, például polipeptid, így hormon, enzim vagy növekedési faktor abnormális mennyisége jellemez, amelynek expresszióját és/vagy szekrécióját egy vagy több kalciumion-receptor aktivitása szabályozza vagy befolyásolja. A kalcilitikus vegyületek által megcélzott betegségek vagy rendellenességek körébe tartoznak az abnormális csont- és ásványanyag-homeosztázissal együtt járó betegségek.

Az abnormális kalcium-homeosztázist egy vagy több következő aktivitás jellemzi: a szérumkalcium abnormális növekedése vagy csökkenése; a vizelettel kiválasztott kalcium mennyiségének abnormális növekedése vagy csökkenése; a csontkalcium (például a csont ásványi sűrűségének mérésével megállapított) mennyiségének abnormális növekedése vagy csökkenése; a táplálékkal bevitt kalcium abnormális felszívódása; a szérumkalcium-koncentrációt befolyásoló messengerek, például a PTH és a kalcitonin képződésének és/vagy szabaddá válásának abnormális növekedése vagy csökkenése; valamint a szérumkalcium-koncentrációt befolyásoló messengerek által kiváltott válaszreakciókban fellépő abnormális változás.

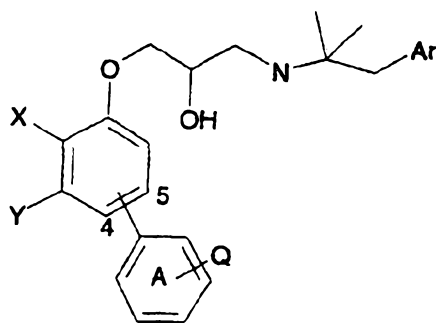
A kalciumreceptor-antagonisták tehát kivételesen jó megoldást kínálnak az abnormális csont- és ásványanyag-homeosztázissal együtt járó olyan betegségek farmakoterápiájára, amilyenek — egyebek mellett — a következők: hypoparathyreoidismus, osteosarcoma, periodontális betegség, fraktúragyógyulás, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, Paget-féle betegség, rosszindulatú daganattal és fraktúragyógyulással együtt járó humoralis hypercalcaemia, valamint osteoporosis.

A jelen találmány (I) általános képletű kalciumreceptor-antagonista vegyületekre, valamint a vegyületek abnormális csont- és ásványanyag-homeosztázissal együtt járó betegségek kezelésében kalciumreceptor-antagonistaként történő felhasználására vonatkozik. Ilyen betegségek — egyebek mellett — a következők: hypoparathyreoidismus, osteosarcoma, periodontalis betegség, fraktúragyógyulás, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, Paget-féle betegség, rosszindulatú daganattal és fraktúragyógyulással együtt járó humoralis hypercalcaemia, valamint osteoporosis.

A találmány további tárgyát képezi egy eljárás kalciumreceptorok antagonizálására állatokban, köztük embereken, amelynek során egy ezt igénylő állatnak beadjuk egy (I) általános képletű vegyület hatásos mennyiségét.

A találmány tárgyát képezi ezenkívül egy eljárás szérumban parathyreoid szintek növelésére állatokban, köztük embereken, amelynek során egy ezt igénylő állatnak beadjuk egy (I) általános képletű vegyület hatásos mennyiségét.

A találmány (I) általános képletű vegyületekre vonatkozik,



(I)

amelyek képletében

- A jelentése arilcsoport, amely a képletben jelzett 4-es vagy 5-ös helyzetben kapcsolódik a molekula további részéhez;
- X jelentése ciano-, nitrocsoport, klór-, fluor- vagy hidrogénatom;
- Y jelentése klór-, fluor-, bróm-, jód- vagy hidrogénatom;
- Q jelentése hidrogénatom, $-R_1$, $-SO_2R_1$, $-R_1C(O)OR'_1$ általános képletű csoport, tetrazolil-, hidroximetil-, formilcsoport, $-SO_2NR_1R'_1$ vagy $-NR_1SO_2R'_1$ általános képletű csoport, ahol
- R_1 és R'_1 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy adott esetben szubsztituált alkilcsoport, vagy
- R_1 és R'_1 együtt egy 3-7 tagú, adott esetben szubsztituált heterociklusos gyűrűt képez; és
- Ar jelentése adott esetben szubsztituált fenil- vagy naftilcsoport, adott esetben szubsztituált heteroaril- vagy kondenzált heteroaril-csoport, amelyben a heterogyűrű nitrogén-, oxigén- vagy kénatomot tartalmazhat és aromás, dihidro- vagy tetrahidro-származék lehet.

A jelen leírásban alkalmazott "alkilcsoport" kifejezés egyes szén-szén kötésekkel kapcsolódó, adott esetben szubsztituált, 1-20 egymáshoz kapcsolódó szénatomot tartalmazó szénhidrogéncsoportokat jelöl. Az alkilcsoport egyenes vagy elágazó láncú, ciklusos, továbbá telített vagy telítetlen lehet. Az alkilcsoport szubsztituenseit a következő csoportból választjuk ki: fluor-, klór-, bróm-, jód-, nitrogén-, kén- és oxigénatom. Az alkilcsoport előnyösen legfeljebb háromszorosan szubsztitu-

ált. Még előnyösebben az alkilcsoport 1-12 szénatomos és szubsztituálatlan. Előnyösen az alkilcsoport lineáris. Előnyösen az alkilcsoport telített. Az adott esetben szubsztituált alkilcsoport szubsztituenseit előnyösen a következő csoportból választjuk ki: ciano-, arilcsoport, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{CO}_2\text{NHR}$ általános képletű csoport, hidroxics csoport, $-\text{OR}$ általános képletű csoport, karbonil-, aminocsoport, halogénatom, trifluor-metoxi- és nitrocs csoport, ahol R jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, 2-5 szénatomos alkenilcsoport, 2-5 szénatomos alkinilcsoport, heterocikloalkilcsoport, aril- és/vagy aril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport.

A jelen leírásban alkalmazott "rövid szénláncú alkilcsoport" kifejezés 1-5 szénatomos alkilcsoportokat jelöl.

A jelen leírásban alkalmazott "cikloalkilcsoport" 3-7 tagú karbociklusos csoportokra vonatkozik.

A jelen leírásban alkalmazott "heterocikloalkilcsoport" kifejezés 1-2 a nitrogén-, oxigén- és kénatom közül kiválasztott heteroatomot tartalmazó, adott esetben szubsztituált, négy-, öt-, hat- vagy héttagú heterociklusos csoportokat jelöl.

A jelen leírásban alkalmazott "arilcsoport" kifejezés legfeljebb két konjugált vagy kondenzált gyűrűből álló, legalább egy gyűrűben konjugált π -elektronrendszerrel rendelkező, adott esetben szubsztituált aromás csoportokat jelöl. Az arilcsoportok magukban foglalnak adott esetben szubsztituált karbociklusos aril-, heterociklusos aril- és biarilcsoportokat is. Az arilcsoportok szubsztituenseit előnyösen a következő csoportból választjuk ki: hidroxics csoport, halogénatom, $-\text{CO}_2\text{R}_1$ általános

képletű csoport, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxics csoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, $-\text{OSO}_2\text{R}_1$ általános képletű csoport, ciano-, nitro-, trifluor-metoxi-, trifluor-metil-, 2,2,2-trifluor-etil-csoport, $-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}_2\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}_2\text{R}_1$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$ és $-\text{CO}_2\text{R}_1$ általános képletű csoport, ahol n értéke 0, 1, 2 vagy 3, és R_1 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport. A heteroaril-szubsztituenseket előnyösen a következő csoportból választjuk ki: hidrox-, metox-, izopropilcsoport, halogénatom, $-\text{CO}_2\text{R}_1$ általános képletű csoport, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxics csoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, ciano-, nitro-, trifluor-metoxi-, trifluor-metil-, 2,2,2-trifluor-etil-csoport, $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}_1$ vagy $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}_1$ általános képletű csoport.

A találmány szerinti vegyületek egy vagy több aszimmetriás szénatomot tartalmazhatnak és racém vagy optikailag aktív formákban lehetnek. Valamennyi ilyen forma és diasztereomer a találmány oltalmi körébe tartozik.

Az előnyös találmány szerinti vegyületek körébe tartoznak az alábbi származékok:

N-[2*R*-hidrox-3-{2-ciano-5-[2-(etoxi-karbonil)-fenil]-fenoxi}-propil]-*N*-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-hidroklorid;

N-[2*R*-hidrox-3-{2-ciano-5-[4-(etoxi-karbonil)-fenil]-fenoxi}-propil]-*N*-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-hidroklorid;

N-{2*R*-hidrox-3-[2-ciano-5-(4-karboxi-fenil)-fenoxi]-



-propil)-*N*-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-hidroklorid;

N-{2*R*-hidroxi-3-[2-ciano-5-(2-karboxi-fenil)-fenoksi]-

-propil)-*N*-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-hidroklorid;

N-{2*R*-hidroxi-3-[2-ciano-4-(4-karboxi-fenil)-fenoksi]-

-propil)-*N*-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-hidroklorid;

N-[2*R*-hidroxi-3-{2-ciano-4-[(etoksi-karbonil)-fenil]-

-fenoksi)-propil]-*N*-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-
-hidroklorid;

N-{2*R*-hidroxi-3-[2-ciano-4-(2-formil-fenil)-fenoksi]-

-propil)-*N*-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-hidroklorid;

N-{2*R*-hidroxi-3-[2-ciano-4-(3-formil-fenil)-fenoksi]-

-propil)-*N*-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-hidroklorid;

N-[2*R*-hidroxi-3-{2-ciano-4-[3-(hidroxi-metil)-fenil]-

-fenoksi)-propil]-*N*-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-
-hidroklorid;

N-[2*R*-hidroxi-3-{2-ciano-4-[2-(hidroxi-metil)-fenil]-

-fenoksi)-propil]-*N*-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-
-hidroklorid;

N-[2*R*-hidroxi-3-{2-ciano-4-[3-(etoksi-karbonil)-fenil]-

-fenoksi)-propil]-*N*-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-
-hidroklorid;

N-{2*R*-hidroxi-3-[2-ciano-4-(3-karboxi-fenil)-fenoksi]-

-propil)-*N*-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-hidroklorid;

N-{2*R*-hidroxi-3-[2-ciano-4-(2-karboxi-fenil)-fenoksi]-

-propil)-*N*-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-hidroklorid;

N-{2*R*-hidroxi-3-[2-ciano-5-(4-karboxi-fenil)-fenoksi]-

-propil)-*N*-[1,1-dimetil-2-(4-fluor-fenil)-etil]-amin-

-hidroklorid;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-etil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(dekahidro-2-naftil)-etil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(benzo[b]tiofén-2-il)-etil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-4-(2-metoxi-fenil)-butil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-4-fenil-butil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(benzo[b]tiofén-3-il)-etil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(4-szulfamoil-fenil)-etil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1-[4-(trifluor-metoxi)-benzil]-ciklopropil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1-(2-metil-benzil)-ciklopropil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1-(ciklohexil-metil)-ciklopropil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1-(4-hidroxi-benzil)-ciklopropil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1-[2-(trifluor-metil)-benzil]-ciklopropil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1-(4-klór-benzil)-ciklopropil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-{(R)-3-[[1-[3-(trifluor-metil)-benzil]-
-ciklopropil]-amino]-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-[[1-(4-bróm-benzil)-ciklopropil]-
-amino]-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

N-{2R-hidroxi-3-[2-ciano-5-(4-karboxi-fenil)-fenoxi]-
-propil}-N-[1,1-dimetil-2-(5-klór-tienil)-etil]-amin-
-hidroklorid;

4'-ciano-3'-[(R)-3-[[1,1-dimetil-2-(5-klór-tienil)-etil]-
-amino]-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav-hidroklorid;

4'-ciano-3'-[(R)-3-[[1,1-dimetil-2-(3-metoxi-fenil)-etil]-
-amino]-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-[[1,1-dimetil-2-(4-terc-butyl-fenil)-
-etil]-amino]-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-[[1,1-dimetil-2-(3,5-dimetil-4-
-izoxazolil)-etil]-amino]-2-hidroxi-propoxi]-4-
-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-[[1,1-dimetil-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-
-amino]-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-{(R)-3-[[1,1-dimetil-2-[4-(4-piridil)-fenil]-
-etil]-amino]-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-[[1,1-dimetil-2-(4-metil-tienil)-etil]-
-amino]-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav-hidroklorid;

4'-ciano-3'-[(R)-3-[[1,1-dimetil-2-(tienil)-etil]-amino]-
-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav-hidroklorid;

4'-ciano-3'-[(R)-3-[[1,1-dimetil-2-(5-metil-tienil)-etil]-
-amino]-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav-hidroklorid;

4'-ciano-3'-[(R)-3-[[1,1-dimetil-4-(2-metil-fenil)-butil]-

-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-4-(4-piridil)-butil]-
-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-4-(benzo[1,3]dioxol-5-
-il)-butil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(3-fenoxi-fenil)-etil]-
-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-[4-(metil-tio)-fenil]-
-etil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(3,4-diklór-fenil)-
-etil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(4-amino-fenil)-etil]-
-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-4-(2-ciano-fenil)-butil]-
-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-4-(2-klór-fenil)-butil]-
-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-4-(3-metoxi-fenil)-
-butil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-4-[2-(trifluor-metil)-
-fenil]-butil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-4-[2-(trifluor-metoxi)-
-fenil]-butil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-4-(2-fluor-fenil)-butil]-
-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(4-bróm-fenil)-etil]-
-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(3-bróm-fenil)-etil]-
-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(2-bróm-fenil)-etil]-
-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(4-bifenilil)-etil]-
-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(3-bifenilil)-etil]-
-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(2-bifenilil)-etil]-
-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(benzo[1,3]dioxol-5-
-il)-etil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(4-fenoxi-fenil)-etil]-
-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

(R)-1-[4-(4-karboxi-fenil)-2-ciano-fenoxi]-3-{[2-(5,8-
-diaz-naftil)-1,1-dimetil-etil]-amino}-propanol;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(4-etil-fenil)-etil]-
-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[2-hidroxi-1,1-dimetil-2-(6-metil-2-
-piridil)-etil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(benzil-oxi)-etil]-
-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(3,4-dimetil-fenil)-
-etil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(4-metoxi-3-metil-
-fenil)-etil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(2-kinolil)-etil]-

-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-{[3-(trifluor-metil)-
-benzil]-oxi}-etil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-
-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-[4-(trifluor-metoxi)-
-fenil]-etil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(4-izopropil-fenil)-
-etil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-[4-(benzoil-amino)-
-fenil]-etil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-4-(3-klór-4-metil-fenil)-
-butil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-4-(3,4-diklór-fenil)-
-butil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-4-(4-klór-fenil)-butil]-
-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(6-metil-2-piridil)-
-etil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

N-{2R-hidroxi-3-[2-ciano-5-(4-karboxi-fenil)-fenoxi]-
-propil}-N-[1,1-dimetil-2-(2-indanil)-etil]-amin-hidroklorid;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(4-etil-3-fluor-fenil)-
-etil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(4-etil-2-fluor-fenil)-
-etil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-4-(4-fluor-fenil)-butil]-
-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

N-{2R-hidroxi-3-[2-ciano-5-(4-karboxi-fenil)-fenoxi]-

-propil}-N-[1,1-dimetil-2-(5-indanil)-etil]-amin-hidroklorid;

N-{2R-hidroxi-3-[2-ciano-5-(4-karboxi-fenil)-fenoxi]-
-propil}-N-[1,1-dimetil-2-hidroxi-2-(6-tetralinil)-etil]-amin;

N-{2R-hidroxi-3-[2-ciano-5-(4-karboxi-fenil)-fenoxi]-
-propil}-N-[1,1-dimetil-2-(3-tienil)-etil]-amin;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(4-etil-3,5-difluor-
-fenil)-etil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(4-etil-2,6-difluor-
-fenil)-etil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(4-etil-2,5-difluor-
-fenil)-etil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(S)-3-{[1,1-dimetil-2-(5-klór-2-tienil)-
-etil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav-(trifluor-
-acetát)-só;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-
-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav.

A találmány szerinti megoldásban felhasználható vegyületek
közül még előnyösebbek a következő származékok:

N-[2R-hidroxi-3-{2-ciano-5-[2-(etoxi-karbonil)-fenil]-
-fenoxi}-propil]-N-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-
-hidroklorid;

N-[2R-hidroxi-3-{2-ciano-5-[4-(etoxi-karbonil)-fenil]-
-fenoxi}-propil]-N-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-
-hidroklorid;

N-{2R-hidroxi-3-[2-ciano-5-(4-karboxi-fenil)-fenoxi]-
-propil}-N-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-hidroklorid;

N-{2R-hidroxi-3-[2-ciano-4-(4-karboxi-fenil)-fenoxi]-

-propil}-N-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-hidroklorid;

N-[2R-hidroxi-3-{2-ciano-4-[(etoksi-karbonil)-fenil]-
-fenoksi}-propil]-N-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-
-hidroklorid;

N-{2R-hidroxi-3-[2-ciano-4-(2-formil-fenil)-fenoksi]-
-propil}-N-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-hidroklorid;

N-{2R-hidroxi-3-[2-ciano-4-(3-formil-fenil)-fenoksi]-
-propil}-N-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-hidroklorid;

N-[2R-hidroxi-3-{2-ciano-4-[3-(hidroxi-metil)-fenil]-
-fenoksi}-propil]-N-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-
-hidroklorid;

N-[2R-hidroxi-3-{2-ciano-4-[2-(hidroxi-metil)-fenil]-
-fenoksi}-propil]-N-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-
-hidroklorid;

N-[2R-hidroxi-3-{2-ciano-4-[3-(etoksi-karbonil)-fenil]-
-fenoksi}-propil]-N-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-
-hidroklorid;

N-{2R-hidroxi-3-[2-ciano-4-(3-karboxi-fenil)-fenoksi]-
-propil}-N-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-hidroklorid;

N-{2R-hidroxi-3-[2-ciano-4-(2-karboxi-fenil)-fenoksi]-
-propil}-N-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-hidroklorid;

N-{2R-hidroxi-3-[2-ciano-5-(4-karboxi-fenil)-fenoksi]-
-propil}-N-[1,1-dimetil-2-(4-fluor-fenil)-etil]-amin-
-hidroklorid;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(5,6,7,8-tetrahidro-2-
-naftil)-etil]-amino}-2-hidroxi-propoksi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(dekahidro-2-naftil)-

-etil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(benzo[b]tiofén-2-il)-
-etil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-4-(2-metoxi-fenil)-
-butil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{(1,1-dimetil-4-fenil-butil)-amino}-2-
-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(benzo[b]tiofén-3-il)-
-etil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(4-szulfamoil-fenil)-
-etil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1-[4-(trifluor-metoxi)-benzil]-
-ciklopropil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

N-{2R-hidroxi-3-[2-ciano-5-(4-karboxi-fenil)-fenoxi]-
-propil}-N-[1,1-dimetil-2-(5-klór-tienil)-etil]-amin-
-hidroklorid;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(3-metoxi-fenil)-etil]-
-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(4-terc-butil-fenil)-
-etil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-
-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(4-metil-tienil)-etil]-
-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav-hidroklorid;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(tienil)-etil]-amino}-
-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav-hidroklorid;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(5-metil-tienil)-etil]-



-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav-hidroklorid;
4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-4-(2-metil-fenil)-butil]-
-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;
4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-4-(4-piridil)-butil]-
-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;
4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-4-(benzo[1,3]dioxol-5-
-il)-butil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;
4'-ciano-3'-{(R)-3-{[1,1-dimetil-2-[4-(metil-tio)-fenil]-
-etil]-amino}-2-hidroxi-propoxi}-4-bifenilkarbonsav;
4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(3,4-diklór-fenil)-
-etil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;
4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-4-(2-ciano-fenil)-butil]-
-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;
4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-4-(2-klór-fenil)-butil]-
-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;
4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-4-(3-metoxi-fenil)-
-butil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;
4'-ciano-3'-{(R)-3-{[1,1-dimetil-4-[2-(trifluor-metil)-
-fenil]-butil]-amino}-2-hidroxi-propoxi}-4-bifenilkarbonsav;
4'-ciano-3'-{(R)-3-{[1,1-dimetil-4-[2-(trifluor-metoxi)-
-fenil]-butil]-amino}-2-hidroxi-propoxi}-4-bifenilkarbonsav;
4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-4-(2-fluor-fenil)-butil]-
-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;
4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(4-bróm-fenil)-etil]-
-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;
4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(3-bróm-fenil)-etil]-
-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;



4'-ciano-3'-[(R)-3-[[1,1-dimetil-2-(2-bróm-fenil)-etil]-
-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-[[1,1-dimetil-2-(benzo[1,3]dioxol-5-
-il)-etil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-[[1,1-dimetil-2-(4-etil-fenil)-etil]-
-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-[[2-hidroxi-1,1-dimetil-2-(6-metil-2-
-piridil)-etil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-[[1,1-dimetil-2-(3,4-dimetil-fenil)-
-etil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-[[1,1-dimetil-2-(4-metoxi-3-metil-
-fenil)-etil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-[[1,1-dimetil-2-[4-(trifluor-metoxi)-
-fenil]-etil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-[[1,1-dimetil-2-(4-izopropil-fenil)-
-etil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-[[1,1-dimetil-4-(3-klór-4-metil-fenil)-
-butil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-[[1,1-dimetil-4-(3,4-diklór-fenil)-
-butil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-[[1,1-dimetil-4-(4-klór-fenil)-butil]-
-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-[[1,1-dimetil-2-(6-metil-2-piridil)-
-etil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

N-{2*R*-hidroxi-3-[2-ciano-5-(4-karboxi-fenil)-fenoxi]-
-propil}-*N*-[1,1-dimetil-2-(2-indanil)-etil]-amin-hidroklorid;

4'-ciano-3'-[(R)-3-[[1,1-dimetil-2-(4-etil-3-fluor-fenil)-

-etil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(4-etil-2-fluor-fenil)-
-etil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-4-(4-fluor-fenil)-butil]-
-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

N-{2R-hidroxi-3-[2-ciano-5-(4-karboxi-fenil)-fenoxi]-
-propil}-N-[1,1-dimetil-2-(5-indanil)-etil]-amin-hidroklorid;

N-{2R-hidroxi-3-[2-ciano-5-(4-karboxi-fenil)-fenoxi]-
-propil}-N-[1,1-dimetil-2-hidroxi-2-(6-tetralinil)-etil]-amin;

N-{2R-hidroxi-3-[2-ciano-5-(4-karboxi-fenil)-fenoxi]-
-propil}-N-[1,1-dimetil-2-(3-tienil)-etil]-amin;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(4-etil-3,5-difluor-
-fenil)-etil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(4-etil-2,6-difluor-
-fenil)-etil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(4-etil-2,5-difluor-
-fenil)-etil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(S)-3-{[1,1-dimetil-2-(5-klór-2-tienil)-
-etil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav-(trifluor-
-acetát)-só;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-
-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav.

A találmány szerinti megoldásban felhasználható vegyületek
közül legelőnyösebbek a következő származékok:

N-{2R-hidroxi-3-[2-ciano-5-(4-karboxi-fenil)-fenoxi]-
-propil}-N-[1,1-dimetil-2-(4-fluor-fenil)-etil]-amin-
-hidroklorid;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-etil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(dekahidro-2-naftil)-etil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(benzo[b]tiofén-2-il)-etil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-4-(2-metoxi-fenil)-butil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-4-fenil-butil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(benzo[b]tiofén-3-il)-etil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

N-{2R-hidroxi-3-[2-ciano-5-(4-karboxi-fenil)-fenoxi]-propil}-N-[1,1-dimetil-2-(5-klór-tienil)-etil]-amin-hidroklorid;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(3-metoxi-fenil)-etil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(4-terc-butil-fenil)-etil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(4-metil-tienil)-etil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav-hidroklorid;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(tienil)-etil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav-hidroklorid;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(5-metil-tienil)-etil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav-hidroklorid;



4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-4-(2-metil-fenil)-butil]-
-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-[4-(metil-tio)-fenil]-
-etil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(3,4-diklór-fenil)-
-etil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-4-(2-klór-fenil)-butil]-
-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-4-(3-metoxi-fenil)-
-butil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-4-[2-(trifluor-metil)-
-fenil]-butil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-4-[2-(trifluor-metoxi)-
-fenil]-butil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-4-(2-fluor-fenil)-butil]-
-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(4-bróm-fenil)-etil]-
-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(3-bróm-fenil)-etil]-
-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(2-bróm-fenil)-etil]-
-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(benzo[1,3]dioxol-5-
-il)-etil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(4-etil-fenil)-etil]-
-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(3,4-dimetil-fenil)-



-etil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(4-metoxi-3-metil-
-fenil)-etil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-[4-(trifluor-metoxi)-
-fenil]-etil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(4-izopropil-fenil)-
-etil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-4-(3-klór-4-metil-fenil)-
-butil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-4-(3,4-diklór-fenil)-
-butil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-4-(4-klór-fenil)-butil]-
-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

N-{2R-hidroxi-3-[2-ciano-5-(4-karboxi-fenil)-fenoxi]-
-propil}-N-[1,1-dimetil-2-(2-indanil)-etil]-amin-hidroklorid;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(4-etil-3-fluor-fenil)-
-etil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(4-etil-2-fluor-fenil)-
-etil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-4-(4-fluor-fenil)-butil]-
-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

N-{2R-hidroxi-3-[2-ciano-5-(4-karboxi-fenil)-fenoxi]-
-propil}-N-[1,1-dimetil-2-(5-indanil)-etil]-amin-hidroklorid;

N-{2R-hidroxi-3-[2-ciano-5-(4-karboxi-fenil)-fenoxi]-
-propil}-N-[1,1-dimetil-2-hidroxi-2-(6-tetralinil)-etil]-amin;

N-{2R-hidroxi-3-[2-ciano-5-(4-karboxi-fenil)-fenoxi]-
-propil}-N-[1,1-dimetil-2-(3-tienil)-etil]-amin;



4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(4-etil-3,5-difluor-
-fenil)-etil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(4-etil-2,6-difluor-
-fenil)-etil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(4-etil-2,5-difluor-
-fenil)-etil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

4'-ciano-3'-[(S)-3-{[1,1-dimetil-2-(5-klór-2-tienil)-
-etil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav-(trifluor-
-acetát)-só;

4'-ciano-3'-[(R)-3-{[1,1-dimetil-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-
-amino}-2-hidroxi-propoxi]-4-bifenilkarbonsav;

N-[2R-hidroxi-3-{2-ciano-5-[2-(etoxi-karbonil)-fenil]-
-fenoxi}-propil]-N-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-
-hidroklorid;

N-[2R-hidroxi-3-{2-ciano-5-[4-(etoxi-karbonil)-fenil]-
-fenoxi}-propil]-N-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-
-hidroklorid;

N-{2R-hidroxi-3-[2-ciano-5-(4-karboxi-fenil)-fenoxi]-
-propil}-N-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-hidroklorid;

N-{2R-hidroxi-3-[2-ciano-4-(4-karboxi-fenil)-fenoxi]-
-propil}-N-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-hidroklorid;

N-[2R-hidroxi-3-{2-ciano-4-[(etoxi-karbonil)-fenil]-
-fenoxi}-propil]-N-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-
-hidroklorid;

N-{2R-hidroxi-3-[2-ciano-4-(2-formil-fenil)-fenoxi]-
-propil}-N-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-hidroklorid;

N-{2R-hidroxi-3-[2-ciano-4-(3-formil-fenil)-fenoxi]-

-propil)-*N*-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-hidroklorid;

N-[2*R*-hidroxi-3-{2-ciano-4-[3-(hidroxi-metil)-fenil]-
-fenoxi}-propil]-*N*-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-
-hidroklorid;

N-[2*R*-hidroxi-3-{2-ciano-4-[2-(hidroxi-metil)-fenil]-
-fenoxi}-propil]-*N*-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-
-hidroklorid;

N-[2*R*-hidroxi-3-{2-ciano-4-[3-(etoxi-karbonil)-fenil]-
-fenoxi}-propil]-*N*-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-
-hidroklorid;

N-{2*R*-hidroxi-3-[2-ciano-4-(3-karboxi-fenil)-fenoxi]-
-propil)-*N*-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-hidroklorid; és

N-{2*R*-hidroxi-3-[2-ciano-4-(2-karboxi-fenil)-fenoxi]-
-propil)-*N*-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-hidroklorid.

A beadott mennyiségekben és koncentrációkban a gyógyszer-
tilag elfogadható sók nemtoxikus sók.

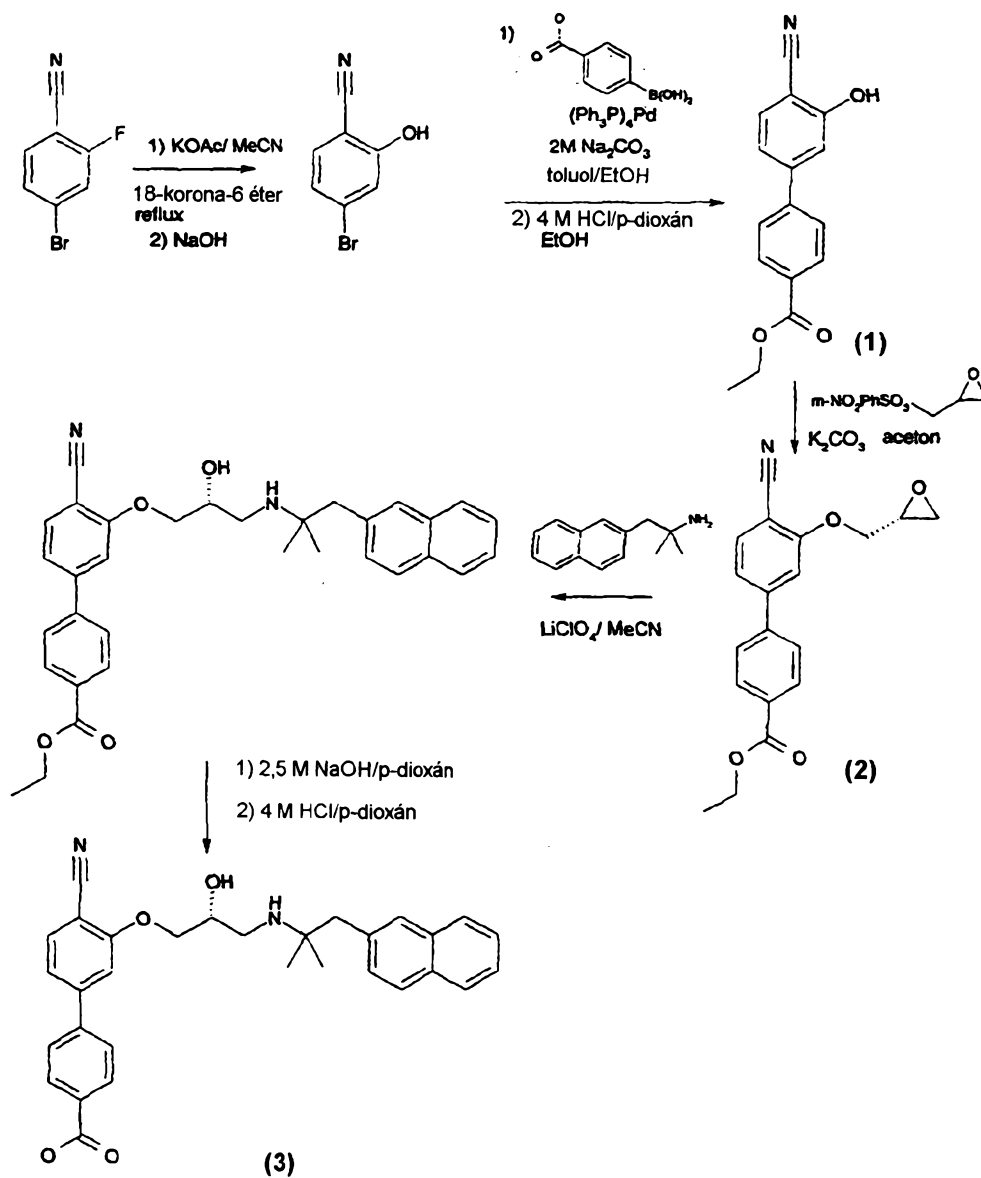
A gyógyászatilag elfogadható sók körébe tartozó savaddíci-
ós sók például szulfát-, hidroklorid-, fumarát-, maleát-, fosz-
fát-, szulfamát-, acetát-, citrát-, laktát-, tartarát-, metán-
szulfonát-, etánszulfonát-, benzolszulfonát-, *p*-toluolszulfo-
nát-, ciklohexil-szulfamát- és kinátsók. Előnyösek a hidroklo-
ridsók. A gyógyászatilag elfogadható sókat például a következő
savakkal állíthatjuk elő: hidrogén-klorid, maleinsav, kénsav,
foszforsav, amido-kénsav, ecetsav, citromsav, tejsav, borkősav,
malonsav, metánszulfonsav, etánszulfonsav, benzolszulfonsav, *p*-
-toluolszulfonsav, *N*-ciklohexil-amido-kénsav, fumársav és kína-
sav.

Amennyiben a molekula savas funkciós csoportot, például karboxilcsoportot vagy fenolos hidroxilcsoportot tartalmaz, bázisokkal alkotott gyógyászatilag elfogadható sókat is előállíthatunk. A bázisokkal alkotott gyógyászatilag elfogadható sókat például a következő bázisokkal alakíthatjuk ki: benzatin, klórprokain, kolin, bisz(2-hidroxi-etil)-amin, etilén-diamin, meglumin, prokain, alumínium, lítium, magnézium, kálium, nátrium, ammónium, alkil-amin és cink.

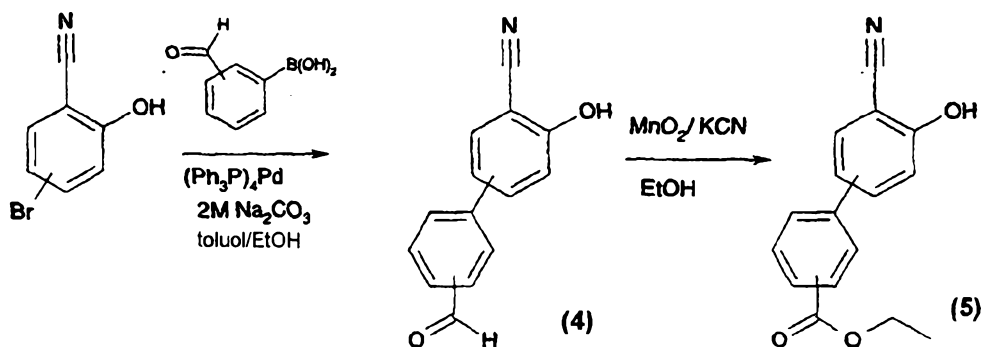
A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket standard szintézisekkel állíthatjuk elő. Az alábbiakban az előnyös találmány szerinti vegyületek előállításának az általános stratégiáját, valamint részleteit ismertetjük. Az alábbi előírásokat követve az ezen a területen jártas szakember gond nélkül elő tud állítani további találmány szerinti vegyületeket is.

A reagenseket és az oldószereket kereskedelmi forrásokból szereztük be. A kiindulási vegyületeket (például az aminokat és az epoxidokat) standard módszerekkel és eljárásokkal állítottuk elő.

1. reakcióvázlat



2. reakcióvázlat

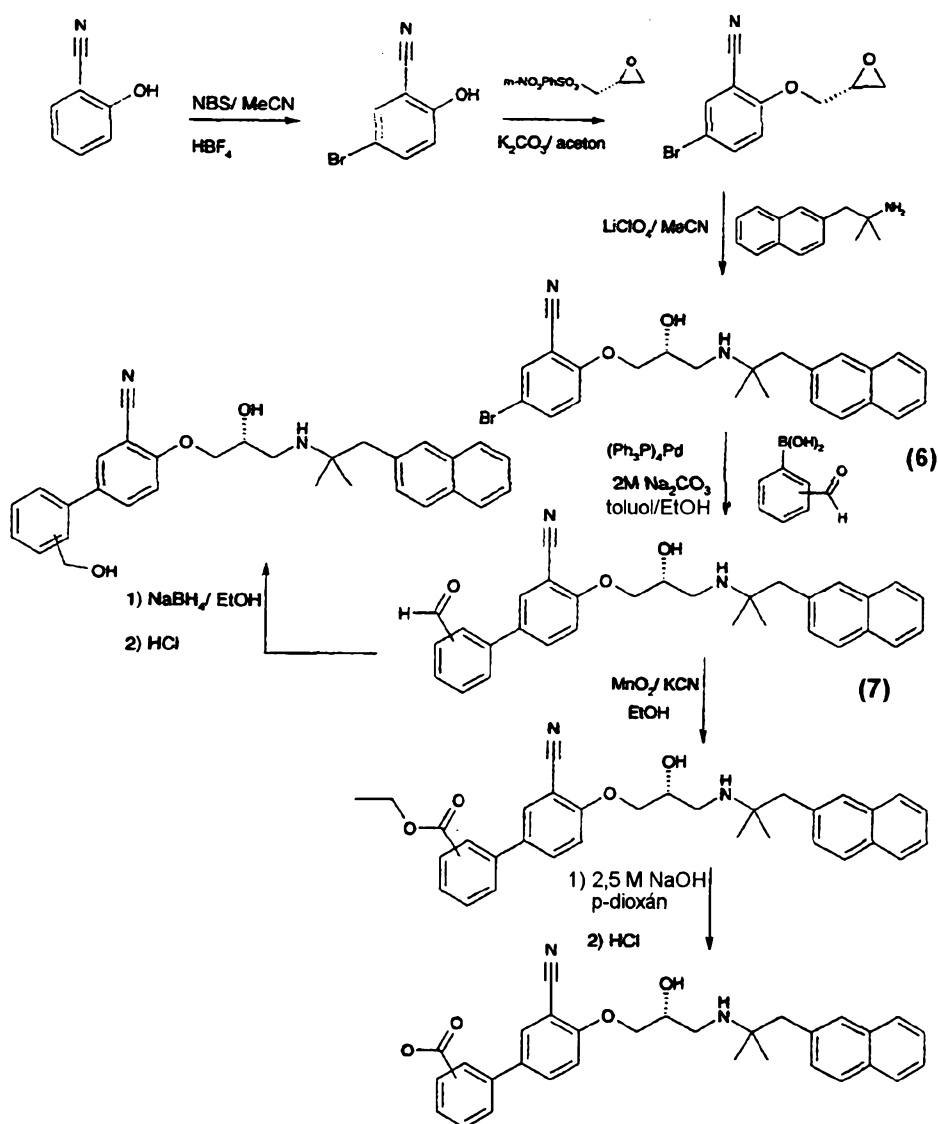


Az (I) általános képletű vegyületeket az 1., 2. és 3. reakcióvázlat szerinti általános eljárásokkal állítjuk elő. Egy számos vegyület előállítására alkalmas általános eljárást az alábbiaknak megfelelően hajtottunk végre. 4-Bróm-2-fluor-benzonitrilt refluxáló acetonitrilben kálium-acetáttal reagáltatva, majd a képződött acetátot elszappanosítva a megfelelő fenolt nyerjük (lásd az 1. reakcióvázlatot). A bróm-szubsztituenst Suzuki-kapcsolásban egy alkalmasan szubsztituált, például az 1. reakcióvázlaton látható boronsavval reagáltatva a megfelelő bifenilkarbonsav-származékot kapjuk, amit standard körülmények között átalakíthatunk a megfelelő észterré. Egy másik megoldás szerint a Suzuki-kapcsolást egy, a 2. reakcióvázlaton látható, alkalmasan szubsztituált formil-boronsavval is végrehajthatjuk, ezt követően a **(4)** általános képletű formil-bifenil-analógot standard körülmények között oxidálhatjuk, majd az oxidáció termékét átalakíthatjuk a megfelelő **(5)** általános képletű észterré. Egy aril-alkohol, például az **(1)** képletű vagy az **(5)** általános képletű aril-alkohol acetonos oldatát melegítés közben 15 percen keresztül kálium-karbonáttal reagáltatjuk. A reakciókeverékhez (R)-glicidil-nozilátot adunk, majd a reakciót egy éjszakán keresztül folytatjuk, amelynek eredményeként a megfelelő (aril-oxi)-epoxidot, például a **(2)** képletű vegyületet nyerjük.

Egy glicidil-éter, például a **(2)** képletű vegyület abszolút etanollal (2 ml), acetonitrillel, tetrahidrofuránnal vagy más hasonló oldószerrel készített oldatát alkalmas katalizátor, például LiClO_4 (1-2 mmol) jelenlétében egy amin {jellemzően [1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin} feleslegével egy éjszakán

keresztül refluxhőmérsékleten kevertetjük. A terméket, például a **(3)** képletű vegyületet normál fázisú kromatográfiával tisztítjuk. A hidrokloridsókat bármely standard módszerrel előállíthatjuk, például úgy, hogy a megfelelő szabad bázist hidrogén-klorid-gázzal vagy 4 M dioxános hidrogén-klorid-oldattal reagáltatjuk.

3. reakcióvázlat



A találmány szerinti vegyületeket alternatív módon a 3. reakcióvázlaton látható eljárással is előállíthatjuk. A 2-ciano-fenol *para*-helyzetű szelektív brómozását ismert módon [Oberhauser, T. J. ORG. CHEM., 62, 4504-4506 (1997)] úgy hajthatjuk végre, hogy a kiindulási vegyületet oldószerben, például acetonitrilben vagy más alkalmas oldószerben, sav, például fluorbórsav vagy más alkalmas protikus sav jelenlétében *N*-bróm-szukcinimiddel reagáltatjuk. Ezt követően a megfelelő **(6)** képletű amino-alkoholt az 1. reakcióvázlat szerinti eljárással állíthatjuk elő. A **(6)** képletű vegyületnek egy megfelelően szubsztituált formil-boronsavval vagy karboxi-boronsavval végzett Suzuki-kapcsolása a megfelelő **(7)** általános képletű formil-bifenil-vegyületet eredményezi. A **(7)** általános képletű vegyületet a 2. reakcióvázlat szerinti eljárással átalakíthatjuk a megfelelő karboxiszármazékká, vagy nátrium-[tetrahidrido-borát](1-) alkalmazásával a 3. reakcióvázlaton látható módon a megfelelő alkohollá redukálhatjuk.

A magmágneses rezonanciaspektrumokat Bruker AM 250 (250 MHz) vagy Bruker AC 400 (400 MHz) spektrométer alkalmazásával vettük fel. A CDCl₃ képlet deutero-kloroformot, a DMSO-d₆ képlet hexadeutero-dimetil-szulfoxidot, a CD₃OD képlet tetradeutero-metanolt jelent. A tetrametil-szilán belső standardhoz viszonyított, az alacsonyabb térerő irányában történő kémiai eltolódásokat (δ) ppm (parts per million) egységekben adjuk meg. Az NMR spektrumok adataiban szereplő rövidítések jelentési a következők: s = szingulett, d = dublett, t = triplett, q =

kvartett, m = multipllett, dd = dublettek dublettje, dt = triplettek dublettje, app = látszólagos, br = széles. A "J" a Hertz (Hz) egységben megadott NMR csatolási állandót jelöli. A folyamatos infravörös (IR) spektrumokat Perkin-Elmer 683 infravörös spektrométerrel, a Fourier-transzformált infravörös (FTIR) spektrumokat Nicolat Impact 400 D infravörös spektrométerrel vettük fel. Az IR és FTIR spektrumokat terjedési módban rögzítettük, és a sávok helyzetét hullámszám reciprokként (cm^{-1} egységben) adjuk meg. A tömegspektrumokat gyorsatom-bombázásos (FAB) vagy elektronszórásos (ES) ionizációs technika alkalmazásával, VG 70 FE, PE Syx API III vagy VG ZAB HF berendezésen vettük fel. Az elementáranalíziseket Perkin-Elmer 240C elementáranalizátor alkalmazásával végeztük. Az olvadáspontokat egy Thomas-Hoover olvadáspontmérővel határoztuk meg; az olvadáspontok nem korrigáltak. Valamennyi hőmérsékleti értéket Celsius-fok ($^{\circ}\text{C}$) egységben adjuk meg.

A vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálatokhoz Analtech Silica Gel GF és E. Merck Silica Gel 60 F₂₅₄ vékonyréteglemezeket használtunk. A gyorskromatográfiás és a gravitációs kromatográfiás elválasztásokat E. Merck Kieselgel (230-400 mesh) szilikagélen hajtottuk végre. Az analitikai és a preparatív HPLC elválasztásokat Rainin és Beckman kromatográfokon hajtottuk végre. ODS jelentése oktadecil-szilil-derivatizált szilikagél kromatográfiás hordozó. 5 μ Apex-ODS egy 5 μm -es névleges részecskeméretű oktadecil-szilil-derivatizált szilikagél kromatográfiás hordozót jelent (gyártója: Jones Chromatography, Littleton, Colorado, Amerikai Egyesült Államok). YMC ODS-AQ[®]

egy ODS kromatográfiás hordozót jelent (az YMC Co. Ltd. Kyoto, Japán regisztrált védjegye). PRP-1[®] egy polimer sztirol/divinil-benzol kromatográfiás hordozót jelent (a Hamilton Co., Reno, Nevada, Amerikai Egyesült Államok regisztrált védjegye). Celite[®] egy savval mosott diatómaföld kovasavból álló szűrési segédanyagot jelent (a Manville Corp., Denver, Colorado, Amerikai Egyesült Államok regisztrált védjegye).

A további (I) általános képletű vegyületeket a funkciós csoportok megfelelő manipulációjával és védésével, az 1-3. reakcióvázlatoknak megfelelő eljárásokkal analóg módszerekkel, valamint a kísérleti részben bemutatott reakciókkal állíthatjuk elő.

Annak érdekében, hogy az (I) általános képletű vegyületeket vagy gyógyászatilag elfogadható sóikat felhasználhassuk emberek vagy más emlősök kezelésére, a vegyületeket szokásosan gyógyszerkészítményekké formáljuk. A formálást a standard gyógyszerészeti gyakorlatnak megfelelően végezzük.

A kalcilitikus vegyületeket különféle módokon, például intravénás, intraperitonealis, szubkután, intramuszkuláris, orális, topikális (transdermalis) úton vagy nyálkahártyán keresztül adhatjuk be. Szisztémás alkalmazás esetén az orális beadás az előnyös. Orális beadáshoz a vegyületeket hagyományos orális dózisformákká, például kapszulákká, tablettákká, valamint folyékony készítményekké, például szirupokká, elixírekké és koncentrált cseppekké formálhatjuk.

Parenteralis beadáshoz például intramuszkuláris, intravénás, intraperitonealis vagy szubkután injekciót alkalmazhatunk.

Injekciós beadáshoz a találmány szerinti vegyületeket folykéony oldatokká formáljuk, előnyösen élettanilag kompatibilis pufferekkel vagy oldatokkal, például fiziológiás sóoldattal, Hank-oldattal vagy Ringer-oldattal. Ezenkívül a vegyületeket olyan, szilárd formákká is formálhatjuk, amelyeket közvetlenül a felhasználás előtt oldunk fel vagy szuszpendálunk. Ezenkívül liofilizált formákat is előállíthatunk.

A szisztémás felhasználáshoz nyálkahártyán keresztül vagy transdermalis úton történő beadást is alkalmazhatunk. A nyálkahártyán keresztül vagy transdermalis úton történő beadáshoz a permeálandó akadálynak megfelelő penetránsokat alkalmazunk a készítményben. Az ilyen penetránsok a szakterületen általánosan ismertek. Ezek körébe tartoznak például nyálkahártyán keresztül történő beadás esetén az epesavak és a fuzidinsav-származékok. A permeáció elősegítésére ezenkívül felületaktív anyagokat is alkalmazhatunk. A nyálkahártyán keresztül történő beadáshoz például orr-spray-eket, végbélkúpokat vagy hüvelykúpokat használhatunk.

Topikális alkalmazáshoz a találmány szerinti vegyületeket a szakterületen általánosan ismert módszerekkel kenőcsökké, gyógyírokká, gélekké vagy krémekké formálhatjuk.

A különféle kalcilitikus vegyületeket beadandó mennyiségét standard módszerekkel határozhatjuk meg, az olyan tényezők figyelembevételével, amilyen a vegyület IC_{50} , EC_{50} értéke, biológiai felezési ideje, a beteg kora, nagysága és testtömege, valamint a páciens betegsége vagy rendellenessége. A figyelembe veendő említett tényezők és egyéb faktorok jelentősége az ezen

a területen jártas szakember számára jól ismert.

A beadott mennyiségeket befolyásolja ezenkívül a beadás módja, valamint a biológiai hasznosíthatóság mértéke. Például a kis orális biológiai hasznosíthatóságú vegyületek esetén viszonylag nagyobb dózisokat kell beadni vagy növelni kell a dózisok számát.

A gyógyszerkészítmény előnyösen egységdózisformában van. Orális alkalmazás esetén például tabletták vagy kapszulát adunk be, nasalis felhasználásnál adagolt aeroszoldózist, transdermalis felhasználáshoz egy topikális készítményt vagy tapaszt, illetve transmucosalis bejuttatás esetén buccalis tapaszt alkalmazhatunk. A dozírozás valamennyi esetben olyan, hogy a beteg egyetlen dózist adhasson be magának.

Az orális beadásra szolgáló dózisegységek mindegyike alkalmasan 0,01-500 mg/kg, előnyösen 0,1-50 mg/kg mennyiségben tartalmaz egy (I) általános képletű vegyületet vagy ennek egy gyógyászatilag elfogadható sóját (a szabad bázisra számítva). Parenteralis, nasalis, orális, inhalációs, transmucosalis vagy transdermalis esetén a napi dózis alkalmasan 0,01-100 mg/kg mennyiségnek megfelelő (I) általános képletű vegyületet tartalmaz. A topikális készítmények alkalmasan 0,01-5 tömeg% koncentrációban tartalmazznak egy (I) általános képletű vegyületet. A hatóanyagot naponta 1-6 alkalommal, előnyösen egyszer adjuk be, a kívánt hatás megjelenésének megfelelően.

A jelen leírásban alkalmazott "kezelés" kifejezés magában foglalja egy betegség — egyebek mellett — megelőzését, retardációját és megelőzését is.

A találmány szerinti vegyületekkel kezelhető vagy megelőzhető betegségek körébe tartoznak a károsodott sejtek alapján — egyebek mellett — a következő betegségek és rendellenességek: csont- és ásványanyaggal kapcsolatos betegségek vagy rendellenességek; hypoparathyreoidismus; központi idegrendszeri betegségek és rendellenességek, például agyvérzés, stroke, fejsérülés, gerincvelő-sérülés, hypoxia-indukált idegsejt-károsodás például szívbénulás vagy neonatalis distressz esetén, epilepszia, neurodegeneratív betegségek, például Alzheimer-betegség, Huntington-betegség és Parkinson-betegség, dementia, izomfeszülés, depresszió, szorongás, pánikbetegség, rögeszmés kényszeres rendellenesség, poszttraumatikus stressz rendellenesség, skizofrénia, neuroleptikus rosszindulatú szindróma, valamint Tourette-féle szindróma; a vese túlzott víz-reabszorpciójával kapcsolatos betegségek, például SIADH (syndrome of inappropriate ADH secretion), abnormálisan alacsony szérum parathyreoid hormon mennyiséggel kapcsolatos betegségek, cirrhosis, szívszélhűdés, valamint nephrosis; hipertenzió; a kationos antibiotikumokból (például amino-glikozid-antibiotikumokból) származó vesetoxicitás megelőzése és/vagy csökkentése; bélmotilitási rendellenességek, például diarrhoea és vastagbélgörcs; gastrointestinalis fekélybetegségek; túlzott kalciumfelszívódással kapcsolatos gastrointestinalis betegségek, például sarcoidosis; autoimmun betegségek és szervtranszplantációs rejekció; pikkelyes sejt karcinóma és pancreatitis.

Az egyik előnyös találmány szerinti megoldás értelmében a találmány szerinti vegyületeket pulzatív módon alkalmazzuk a



szérum parathyreoid hormon ("PTH") mennyiségének növelésére. A fokozott szérum PTH mennyiségek elősegíthetik az olyan betegségek kezelését, amilyenek — egyebek mellett — például a következők: hypoparathyreoidismus, osteosarcoma, periodontalis betegség, fraktúra, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, Paget-féle betegség, rosszindulatú daganattal együtt járó humoralis hypercalcaemia malignancia, valamint osteoporosis.

A találmánynak egy további tárgya eljárás betegek kezelésére, amelynek során a betegnek beadjuk egy találmány szerinti vegyületnek a szérum PTH szint növelésére elegendő mennyiségét. Az eljárást előnyösen úgy hajtjuk végre, hogy a vegyületet olyan mennyiségben adjuk be, ami a terápiás hatáshoz elegendő mértékben növeli a fokozott szérum PTH koncentráció időtartamát és/vagy mértékét.

A különféle megoldásokban a betegeknek beadott vegyület legfeljebb egy órán át, körülbelül egy óra és körülbelül huszonnégy óra közötti időtartamban, körülbelül egy óra és körülbelül tizenkét óra közötti időtartamban, körülbelül egy óra és körülbelül hat óra közötti időtartamban, körülbelül egy óra és körülbelül öt óra közötti időtartamban, körülbelül egy óra és körülbelül négy óra közötti időtartamban, körülbelül két óra és körülbelül öt óra közötti időtartamban, körülbelül két óra és körülbelül négy óra közötti időtartamban, vagy körülbelül három óra és körülbelül hat óra közötti időtartamban eredményezi a szérum PTH növekedését.

A különféle további találmány szerinti megoldások révén elérhetjük azt is, hogy a találmány szerinti vegyület beadásá-

val a betegben a maximális PTH érték legfeljebb kétszeresére, kettő-ötszörösére, öt-tízszeresére és legalább tízszeresére növeljük a PTH mennyiségét. A maximális szérumkoncentrációt a kezelést nem kapott beteg esetén állapítjuk meg.

Orális beadáshoz az (I) általános képletű vegyületeket és gyógyászatilag elfogadható aktív sóikat szirupokká, tablettákká, kapszulákká vagy cukorkákká formálhatjuk. Az ízesítő- és színezőanyagokat tartalmazó szirupkészítmények általában a vegyületnek vagy sójának folyékony hordozóval, például etanollal, mogyoróolajjal, olívaolajjal, glicerinnel vagy vízzel készített szuszpenziójából vagy oldatából állnak. A tablettá formájában lévő készítmények előállításához a szilárd készítmények formálásában szokásosan alkalmazott bármilyen gyógyszerészeti hordozót felhasználhatunk. Ilyen hordozók — egyebek mellett — például a következők: magnézium-sztearát, fehér agyag, talkum, zselatin, akácmézga, sztearinsav, keményítő, laktóz és szacharóz. A kapszula formájában lévő készítmények előállítására bármely szokásos kapszulázási eljárást felhasználhatjuk, például egy kemény zselatin kapszulahéjban a fentiekben említett hordozókat alkalmazzuk. Lágyszor zselatin kapszulák esetén a diszperziókban vagy szuszpenziókban szokásosan alkalmazott bármely hordozót felhasználhatjuk, amilyenek — egyebek mellett — például a vizes gumik, cellulózok, szilikátok vagy olajok.

A jellegzetes parenteralis készítmények egy steril vizes vagy nemvizes hordozóval készített, adott esetben parenterálisan elfogadható olajat, például polietilénglikolt, poli(vinil-pirrolidon)-t, lecitint, arachiszolajat vagy szezámolajat is



magában foglaló oldat vagy szuszpenzió formájában tartalmazzák a vegyületet vagy a vegyület sóját.

A jellegzetes inhalációs készítmények oldatok, szuszpenziók vagy emulziók formájában vannak, amelyeket száraz porként vagy hagyományos hajtógázokkal, például diklór-difluor-metánnal vagy triklór-fluor-metánnal működő aeroszol formájában alkalmazhatunk.

A jellegzetes kúp készítmények az (I) általános képletű vegyületeket vagy gyógyászatilag elfogadható és ilyen beadás esetén aktív sóikat kötőanyagokkal és/vagy lubrikánsokkal, például polimer glikolokkal, zselatinokkal, kakaóvajjal vagy más alacsony olvadáspontú növényi viaszokkal vagy zsírokkal, illetve ezek szintetikus analógjaival együtt tartalmazzák.

A jellegzetes dermalis és transdermalis készítmények hagyományos vizes vagy nemvizes vivőanyagokból, például krémekből, kenőcsökből, lóciókból vagy pasztákból állnak, illetve hatóanyaggal telített flastrom, tapasz vagy membrán formájában vannak.

A készítmény előnyösen olyan egységdózisformában van, amellyel a beteg egyetlen dózist tud beadni magának.

A vegyületeknek a találmány szerinti megoldásnak megfelelően történő beadása esetén el nem fogadható toxikológiai hatások nem várhatók.

Az (I) általános képletű vegyületek biológiai aktivitását az alábbi vizsgálatokkal igazoljuk.

I. Kalciumreceptor-gátlási vizsgálat

A kalcilitikus aktivitást úgy mértük, hogy meghatároztuk a tesztvegyületnek a humán kalciumreceptort stabilan expresszáló HEK 293 4.0-7 sejtekben az extracelluláris kalciumion által kiváltott intracelluláris kalciumionkoncentráció-növekedés blokkolására vonatkozó IC₅₀ értékét. A HEK 293 4.0-7 sejteket Rogers módszerével [Rogers et al., J. BONE MINER. RES., 10, Suppl. 1: S483 (1995)] konstruáltuk. Az intracelluláris kalciumion-koncentráció fokozását az extracelluláris kalciumion-koncentráció 1 mM-ról 1,75 mM-ra történő növelésével váltottuk ki. Az intracelluláris kalciumion-koncentrációt egy fluoreszcens kalciumindikátor (fluo-3) alkalmazásával mértük.

Az eljárást az alábbiaknak megfelelően hajtottuk végre.

1. A sejteket T-150 edényekben szelekciós médiumban (10 % magzati borjúsérummal és 200 µg/ml higromicin B-vel kiegészített DMEM), 5:95 térfogatarányú szén-dioxid/levegő atmoszférában, 37 °C hőmérsékleten tartottuk fenn és 90 %-os konfluenciáig növesztettük.

2. A médiumot dekantáltuk, majd a sejt monoréteget 37 °C-on tartott foszfátpufferelt fiziológiás nátrium-klorid-oldattal kétszer mostuk. A második mosás után hozzáadtunk 6 ml 0,02 M (PBS-sel készített) EDTA-oldatot, majd a keveréket 4 percen keresztül 37 °C-on inkubáltuk. Az inkubálás után a sejteket óvatos rázogatóással diszpergáltuk.

3. Két vagy három edényből a sejteket összeöntöttük és 100 × g értékkel bégzett centrifugálással ülepítettük. A sejtüledéket 10-15 ml SPF-PCB+ alkalmazásával mostuk, majd centri-

fugálással ismét ülepitettük. A mosást kétszer megismételtük.

20 mM Na-Hepes-t, pH 7,4), 126 mM nátrium-kloridot, 5 mM kálium-kloridot és 1 mM magnézium-kloridot tartalmazó, szulfát- és foszfátmentes mellékpajzsmirigysejt-puffert (SPF-PCB) készítettünk és puffert 4 °C-on tároltuk. A felhasználás napján az SPF-PCB puffert kiegészítettük 1 mg/ml D-glükózzal és 1 mM kalcium-kloriddal, majd a puffert két frakcióra osztottuk. Az egyik frakcióhoz hozzáadtunk 5 mg/ml bovin-szérumalbumint (BSA; V. frakció, ICN), amelynek eredményeként az SPS-PCB+ puffert nyertük. Ezt a puffert használtuk a sejtek mosásához, felviteléhez és fenntartásához. A BSA-mentes frakciót alkalmaztuk a sejteknek a fluoreszcencia mérésre használt küvettában történő hígításához.

4. Az üledéket 2,2 μ M fluo-3-at (Molecular Probe) tartalmazó SPF-PCB+ puffer 10 ml-ében szuszpendáltuk, majd szobahőmérsékleten 35 percen keresztül inkubáltuk.

5. Az inkubálást követően a sejteket centrifugálással ülepitettük. Az így nyert üledéket SPF-PCB+ pufferrel mostuk. A mosás után a sejteket SPF-PCB+ pufferben $1-2 \times 10^6$ sejt/ml koncentrációban szuszpendáltuk.

6. A fluoreszcens jelek rögzítéséhez 300 μ l sejtsuszpenziót meghígítottunk 1 mM kalcium-kloridot és 1 mg/ml D-glükózt tartalmazó 1,2 ml SPF pufferrel. A fluoreszcencia mérését spektrofluoriméter alkalmazásával, konstans keverés közben 37 °C-on végeztük. A gerjesztést és az emissziót — az előbbi sorrendnek megfelelően — 485 és 535 nm hullámhossznál mértük. A fluoreszcenciaszignálok kalibrálása érdekében az $F_{\max}$ érték

megállapításához 5 mg/ml koncentrációjú etanolos digitoninoldatot adtunk a rendszerhez, míg a látszólagos $F_{\min}$ értékét Tris-EGTA (2,5 M Tris-bázis, 0,3 M EGTA) hozzáadásával határoztuk meg. Az intracelluláris kalciumion-koncentrációt az alábbi egyenlet alapján számítottuk ki:

$$\text{intracelluláris kalciumion-koncentráció} = (F - F_{\min}/F_{\max}) \times K_d$$

ahol $K_d = 400$ nM.

7. A tesztvegyületek potenciális kalcilitikus aktivitásának meghatározásához a sejteket a tesztvegyülettel (vagy kontrollként vivőanyaggal) 90 másodpercen át inkubáltuk, majd az extracelluláris kalciumion-koncentrációt 1 mM-ról 1,2 mM-ra növeltük. A kalcilitikus vegyületeket annak alapján detektáltuk, hogy az ilyen vegyületek az intracelluláris kalciumion-koncentrációnak az extracelluláris kalciumion által kiváltott növekedését koncentrációfüggően képesek blokkolni.

Annál előnyösebbek a vegyületek, minál kisebb IC_{50} értéket mutatnak a kalciumreceptor-gátlási vizsgálatban. Az 50 μM -nál nagyobb IC_{50} értékkel rendelkező vegyületek inaktívnak bizonyultak. Előnyösek azok a vegyületek, amelyek legfeljebb 10 μM IC_{50} értéket mutatnak, még előnyösebbek azok a vegyületek, amelyeknek legfeljebb 1 μM IC_{50} értékük van, és legelőnyösebbek azok a vegyületek, amelyek legfeljebb 0,1 μM IC_{50} értékkel rendelkeznek.

II. Kalciumreceptor-kötési vizsgálat

Humán parathyreoid kalciumreceptorral ("HuPCaR") stabilan transzfektált HEK 293 4.0-7 sejteket T180 szövetenyésztő edényekben növesztettünk. 1 μM leupeptint, 0,04 μM pepsztatint és 1 mM PMSF-et tartalmazó proteázinhibitor-koktél jelenlétében, pufferben (50 mM Tris-HCl, pH 7,4, 1 mM EDTA, 3 mM magnézium-klorid) végzett politron homogenizálás vagy üveg douncing alkalmazásával plazmamembránt nyertünk. A részletekre osztott membránt hirtelen lefagyasztottuk és $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on tároltuk. A triciált vegyület radioizotópos jelzését 81 Ci/mmol értékig végeztük, majd részletekre osztottuk és a radiokémiai stabilitás fenntartásához cseppfolyós nitrogénben tároltuk.

Egy tipikus reakciókeverék 0,5 ml reakció-térfogatban, 0,1 % zselatint és 10 % etanolt tartalmazó homogenizációs pufferben 2 nM ^3H -vegyületet [(R,R)-N-4'-metoxi-t-3-3'-metil-1'-etil-fenil-1-(1-naftil)-etil-amin] és 4-10 μg membránt tartalmaz. Az inkubálást jeges vízfürdőben, 12 $\times$ 75 polietiléncsőben végezzük. Minden egyes csőhöz hozzáadunk 25 μl 100 % etanolos teszt-mintaoldatot, ezt követően 400 μl hideg inkubációs puffert, majd 25 μl 20 nM 100 % etanolos ^3H -vegyület-oldatot. A kötési reakciót inkubációs pufferrel hígított 50 μl 80-200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ HEK 293 4.0-7 membrán hozzáadásával iniciáljuk, majd a reakciókeveréket 30 percen keresztül $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on inkubáljuk. A mosópuffer 0,1 % PEI-t tartalmazó 50 mM Tris-HCl. A nemspecifikus kötést radioizotóppal nem jelzett homológ ligand 100-szoros feleslegének hozzáadásával határozzuk meg. A nemspecifikus kötés általában a teljes kötés körülbelül 30 %-a. A kötési reakciót Brandel

Harvestor alkalmazásával, 1 % PEI-vel előkezelt GF/C filtereken végzett gyors szűréssel állítjuk le. A szűrőket szcintillációs folyadékba helyezzük, majd folyadékszscintillációs számlálóval értékeljük a radioaktivitást.

Az alábbi példák illusztratív jellegűek, a találmány oldalmi körét, illetve terjedelmét nem korlátozzák.

1. példa

N-[2R-Hidroxi-3-(2-ciano-5-[4-(etoxi-karbonil)-fenil]-fenoxi)-propil]-N-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-hidroklorid

a) 2-Hidroxi-4-bróm-benzonitril

30 g (152,3 mmol) 5-bróm-2-fluor-benzonitril, 222,4 g (228,5 mmol) kálium-acetát, 60,4 g (288,5 mmol) 18-korona-6 éter és 400 ml acetonitril keverékét 36 órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt forraltuk. Ezt követően a reakciókeveréket lehűtöttük, hozzáadtunk 200 ml 2,5 M vizes nátrium-hidroxid-oldatot, majd egy éjszakán keresztül kevertettük. A keveréket dietil-éterrel extraháltuk. A dietil-éteres fázist félretettük. A vizes réteget 6 M sósavoldattal megsavanyítottuk, etil-acetáttal extraháltuk, a szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd betöményítettük. A maradékot gyorskromatográfiás oszlopon tisztítottuk, amelynek során eluensként 40:60 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeveréket alkalmaztunk. 81 %-os kitermeléssel 24,45 g világossárga habot nyertünk. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7,13 (dd, $J = 1,7, 8,3$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H).

b) Etil-4-(3-hidroxi-4-ciano-fenil)-benzoát

3,0 g (1,52 mmol) 1. példa a) lépés szerinti termék, 3,02 g (1,82 mmol) (4-karboxi-fenil)-boronsav, 0,88 g (0,76 mmol) tetrakis(trifenil-foszfín)-palládium(0) reagens, 38 ml (7,6 mmol) 2 M vizes nátrium-karbonát-oldat és 60 ml 4:1 térfogatarányú toluol/etanol oldószerkeverékét 24 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk. Ezt követően a reakciókeveréket lehűtöttük, majd a fázisokat elkülönítettük. A vizes réteget dietil-éterrel extraháltuk (a szerves oldatot félretettük), majd 6 M sósavoldattal megsavanyítottuk. A cserszínű, szilárd anyagot kiszűrtük, majd szárítottuk. A 99 %-os kitermeléssel 3,6 g mennyiségben kapott szilárd anyagot feloldottuk etanolban, majd az oldathoz hozzáadtunk 20 ml 4 M 1,4-dioxános hidrogén-klorid-oldatot. A reakciókeveréket 24 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk, majd lehűtöttük és betöménnyítettük. A maradékot felvettük vízben, keverés után szűrtük, majd a kiszűrt anyagot szárítottuk. 85 %-os kitermeléssel 3,75 g szürkésfehér, szilárd anyagot nyertünk. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 4,34 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,31 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 8,06 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H).

c) Etil-4-{3-[(R-glicidil-oxi)-metil]-4-ciano-fenil}-benzoát

0,71 g (2,7 mmol) 1. példa b) lépés szerinti termék, 0,73 g (5,3 mmol) kálium-karbonát, 0,73 g (2,8 mmol) R-glicidil-3-nitro-benzolszulfonát és 30 ml aceton keverékét 24 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk. Ezt követően a re-

akciókeveréket lehűtöttük, majd betöményítettük. A maradékot felvettük vízben, majd etil-acetáttal extraháltuk. A szerves oldatot telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és betöményítettük. 82 %-os kitermeléssel 0,7 g szürkésfehér, szilárd anyagot nyertünk. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 2,78 (dd, $J = 2,6, 4,9$ Hz, 1H), 2,91 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 3,44 (m, 1H), 4,20 (dd, $J = 6,5, 11,7$ Hz, 1H), 4,39 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,72 (dd, $J = 2,6, 11,7$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 1,4, 8$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H).

d) *N*-[2*R*-Hidroxi-3-{2-ciano-5-[4-(etoxi-karbonil)-fenil]-fenoxi}-propil]-*N*-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-hidroklorid

0,5 g (1,5 mmol) 1. példa c) lépés szerinti termék, 0,34 g (1,7 mmol) lítium-perklorát, 0,43 g (3,1 mmol) [1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin és 15 ml vízmentes acetonitril keverékét 24 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk. Ezt követően a reakciókeveréket lehűtöttük, majd betöményítettük. A maradékot felvettük vízben, majd metilén-dikloriddal extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és betöményítettük. A maradékot gyorskromatográfiás oszlopon tisztítottuk, amelynek során eluensként 3:97 térfogatarányú metanol/metilén-diklorid oldószerkeletet alkalmaztunk. Az ennek eredményeként izolált szürkésfehér habot feloldottuk 1,4-dioxánban, majd az oldathoz 4 M 1,4-dioxános hidrogén-klorid-

-oldatot adtunk. A reakciókeveréket betöményítettük, majd a maradékot dietil-éterrel trituráltuk. Szürkésfehér, szilárd anyag formájában és 0,65 g mennyiségben (80 %-os kitermeléssel) nyertük a kívánt terméket. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1,25 (s, 6H), 1,32 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,42 (m, 2H), 4,35 (m, 3H), 6,12 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,46 (m, 5H), 7,78 (s, 1H), 7,93 (m, 5H), 8,01 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,10 (dd, $J = 1,3, 8,6$ Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,82 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 9,23 (t, $J = 8$ Hz, 1H). MS(m/z) : 523,6 (M^+).

2. példa

***N*-{2*R*-Hidroxi-3-[2-ciano-5-(4-karboxi-fenil)-fenoxi]-propil}-*N*-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-hidroklorid**

0,3 g (0,57 mmol) 1. példa d) lépés szerinti termék 10 ml 1,4-dioxánnal készített oldatához keverés közben 2,5 M vizes nátrium-hidroxid-oldatot adtunk. A reakciókeveréket egy éjszakan keresztül kevertettük, majd betöményítettük. A maradékot felvettük vízben, majd a keveréket 2 M sósavoldattal pH 4-ig megsavanyítottuk. A szürkésfehér, szilárd anyagot kiszűrtük, feloldottuk metanolban, az oldathoz 1,4-dioxános hidrogén-klorid-oldatot adtunk, majd a reakciókeveréket betöményítettük. Kvantitatív kitermeléssel 0,28 g szürkésfehér, szilárd anyagot nyertünk. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1,25 (s, 6H), 3,12 (s, 2H), 3,25 (m, 4H), 4,35 (s, 2H), 7,45 (m, 4H), 7,80 (m, 6H), 8,05 (m, 3H), 8,21 (s, 1H). MS(m/z) : 495,4 (M^+).

3. példa**N-[2R-Hidroxi-3-{2-ciano-5-[2-(etoxi-karbonil)-fenil]-fenoxi}-
-propil]-N-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-hidroklorid****a) 2-(3-Hidroxi-4-ciano-fenil)-benzaldehyd**

1,0 g (5,05 mmol) 1. példa a) lépés szerinti termék, 0,91 g (6,06 mmol) (2-formil-fenil)-boronsav, 0,3 g (0,26 mmol) tet-rakisz(trifenil-foszfín)-palládium(0) reagens, 10 ml (25,3 mmol) 2 M vizes nátrium-karbonát-oldat és 20 ml 4:1 térfogat-arányú toluol/etanol oldószerkeverékét 24 órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt forraltuk. Ezt követően a reakciókeveréket lehűtöttük, majd a fázisokat elkülönítettük. A vizes réteget dietil-éterrel extraháltuk (a szerves oldatot félretettük), majd 6 M sósavoldattal megsavanyítottuk. A szilárd anyagot kiszűrtük és szárítottuk. 99 %-os kitermeléssel 1,1 g csereszínű, szilárd anyagot nyertünk. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7,31 (s, 1H), 7,34 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,96 (m, 2H), 10,1 (s, 1H), 11,35 (s, 1H).

b) Etil-2-(3-hidroxi-4-ciano-fenil)-benzoát

1,1 g (5,02 mmol) 3. példa a) lépés szerinti termék, 2,18 g (25,1 mmol) mangán(IV)-oxid, 0,07 g (1,01 mmol) kálium-cianid és 20 ml etanol keverékét 24 órán keresztül kevertettük. Ezt követően a szilárd anyagot kiszűrtük, a szűrletet pedig betöményítettük. A maradékot felvettük vízben, majd etil-acetáttal extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fellett szárítottuk és betöményítettük. A maradékot gyorskromatográfiás oszlopon tisztítottuk, amelynek során eluensként 40:60

térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkelegyet alkalmaztunk. 85 %-os kitermeléssel 1,3 g szürkésfehér, szilárd anyagot nyertünk. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1,15 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 4,12 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 6,87 (m, 2H), 7,41 (dd, $J = 1,3$, 7,6 Hz, 1H), 7,55 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,79 (dd, $J = 1,3$, 7,6 Hz, 1H), 11,2 (s, 1H).

c) Etil-2-{3-[(R-glicidil-oxi)-metil]-4-ciano-fenil}-benzoát

A címvegyületet az 1. példa c) lépés szerinti eljárásnak megfelelően állítottuk elő. 87 %-os kitermeléssel 0,85 g halvány-sárga, szilárd anyagot nyertünk. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1,12 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 2,78 (dd, $J = 2,6$, 4,9 Hz, 1H), 2,91 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 3,44 (m, 1H), 4,05 (m, 3H), 4,65 (dd, $J = 2,6$, 11,7 Hz, 1H), 6,95 (dd, $J = 1,3$, 7,6 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,45 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,65 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,72 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H).

d) N-[2R-Hidroxi-3-{2-ciano-5-[2-(etoxi-karbonil)-fenil]-fenoxi}-propil]-N-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-hidroklorid

A címvegyületet az 1. példa d) lépés szerinti eljárásnak megfelelően állítottuk elő. 81 %-os kitermeléssel 0,65 g narancssárga, szilárd anyagot nyertünk. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1,12 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,23 (s, 6H), 2,89 (m, 4H), 3,42 (s, 2H), 3,98 (s, 1H), 4,12 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 4,23 (m, 2H), 6,98 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,45 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,62 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,85 (m, 5H). MS (m/z): 523,4 (M^+).

4. példa**N-{2R-Hidroxi-3-[2-ciano-5-(2-karboxi-fenil)-fenoxi]-propil}-N-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-hidroklorid**

Az 1. példa e) lépés szerinti eljárás során a 3. példa d) lépés szerinti terméket alakítottuk át a címvegyületté. 69 %-os kitermeléssel 0,05 g szürkésfehér, szilárd anyagot nyertünk. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,23 (s, 6H), 2,89 (m, 4H), 3,42 (s, 2H), 3,98 (s, 1H), 4,23 (m, 2H), 6,98 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,45 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,62 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,85 (m, 5H). MS (m/z): 495,4 (M^+).

5. példa**N-[2R-Hidroxi-3-{2-ciano-4-[4-(etoxi-karbonil)-fenil]-fenoxi}-propil]-N-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-hidroklorid****a) 2-Hidroxi-5-bróm-benzonitril**

30 g (252 mmol) 2-ciano-fenol 400 ml vízmentes acetonitrillel készített és -20 °C-ra hűtött oldatához keverés közben hozzáadtunk 45 g (277,1 mmol) $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ reagenst és 53,8 g (302,3 mmol) N-bróm-szukcinimidet. A beadagolás befejezése után a reakciókeveréket szobahőmérsékletre melegítettük, majd 4 órán keresztül kevertettük. Ezt követően lehűtöttük, majd 50 tömeg%-os vizes nátrium-hidrogén-szulfid-oldat hozzáadásával leállítottuk a reakciót. Az acetonitril feleslegének az eltávolítása érdekében a vizes keveréket betöményítettük. A szürkésfehér, szilárd anyagot kiszűrtük és levegőn szárítottuk, amelynek eredményeként 85 %-os kitermeléssel 42,4 g kívánt terméket

nyertünk. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 6,99 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,67 (dd, $J = 2,5, 8,9$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H).

b) 2-(R-Glicidil-oxi)-5-bróm-benzonitril

5 g (25,3 mmol) 5. példa a) lépés szerinti termék, 5,3 g (37,9 mmol) kálium-karbonát, 6,9 g (26,5 mmol) R-glicidil-3-nitro-benzoszulfonát és 150 ml aceton keverékét 24 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk, majd lehűtöttük és betöményítettük. A maradékot felvettük vízben, majd etil-acetáttal extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és betöményítettük. 82 %-os kitermeléssel 0,7 g szürkésfehér, szilárd anyagot nyertünk. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2,74 (dd, $J = 2,6, 5,0$ Hz, 1H), 2,88 (t, $J = 5$ Hz, 1H), 3,38 (m, 1H), 4,02 (dd, $J = 6,4, 11,6$ Hz, 1H), 4,58 (dd, $J = 2,6, 11,6$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J = 2,5, 9,1$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H).

c) N-{2R-Hidroxi-3-[2-ciano-4-(4-bróm-fenil)-fenoxi]-propil}-N-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin

A címvegyületet az 1. példa d) lépés szerinti eljárásnak megfelelően állítottuk elő. 75 %-os kitermeléssel 9,2 g sárga habot nyertünk. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,14 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 2,47 (s, 2H), 2,98 (m, 3H), 3,02 (dd, $J = 4,6, 12,1$ Hz, 1H), 3,98 (m, 1H), 4,09 (d, $J = 4,6$ Hz, 2H), 6,82 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 2,6, 8,4$ Hz, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,61 (m, 3H), 7,79 (m, 3H). MS(m/z): 455,4 (M^+).

**d) N-[2R-Hidroxi-3-(2-ciano-4-[4-(etoxi-karbonil)-fenil]-
-fenoxi)-propil]-N-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-
-hidroklorid**

0,4 g (0,88 mmol) 5. példa c) lépés szerinti termék, 0,18 g (1,06 mmol) (4-karboxi-fenil)-boronsav, tetrakis(trifenil-foszfin)-palládium(0) reagens, 1,8 ml (3,6 mmol) 2 M vizes nátrium-karbonát-oldat és 10 ml 4:1 térfogatarányú toluol/etanol oldószerkeverékét 24 órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt forraltuk. Ezt követően a reakciókeveréket lehűtöttük, majd a fázisokat elkülönítettük. A vizes réteget etil-acetáttal extraháltuk (a szerves oldatot félretettük), majd 6 M sósavoldattal megsavanyítottuk. A cserszínű, szilárd anyagot kiszűrtük, majd levegőn szárítottuk. A szilárd anyagot etanollal kevertettük, majd 4 M 1,4-dioxános hidrogén-klorid-oldatot adtunk a keverékhez. A reakciókeveréket 24 órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt forraltuk, majd lehűtöttük és betöményítettük. A maradékot felvettük vízben, 2,5 M vizes nátrium-hidroxid-oldattal semlegesítettük, majd metilén-dikloriddal extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, szárítottuk és betöményítettük. A maradékot gyorskromatográfiás oszlopon tisztítottuk, amelynek során eluensként 3:97 térfogatarányú metanol/metilén-diklorid oldószerkeveréket alkalmaztunk. Az így izolált szürkésfehér habot feloldottuk 1,4-dioxánban, majd 4 M 1,4-dioxános hidrogén-klorid-oldatot adtunk az oldathoz. A reakciókeveréket betöményítettük, majd a maradékot dietil-éterrel triturráltuk. 70 %-os kitermeléssel 0,34 g szürkésfehér, szilárd anyagot nyertünk. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,25 (s, 6H), 1,32 (t, J =



7,6 Hz, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,42 (m, 2H), 4,35 (m, 3H), 6,12 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,46 (m, 5H), 7,78 (s, 1H), 7,92 (m, 5H), 8,01 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 1,3, 8,6 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,82 (t, J = 8 Hz, 1H), 9,22 (t, J = 8 Hz, 1H). MS(m/z): 523,6 (M^+).

6. példa

N-{2R-Hidroxi-3-[2-ciano-4-(4-karboxi-fenil)-fenoxi]-propil}-N-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-hidroklorid

A címvegyületet az 1. példa e) lépés szerinti eljárásnak megfelelően állítottuk elő. 55 %-os kitermeléssel 0,06 g szürkésfehér, szilárd anyagot nyertünk. ^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,25 (s, 6H), 3,12 (s, 2H), 3,25 (m, 4H), 4,35 (s, 2H), 7,45 (m, 4H), 7,80 (m, 6H), 8,05 (m, 3H), 8,21 (s, 1H). MS(m/z): 495,4 (M^+).

7. példa

N-{2R-Hidroxi-3-[2-ciano-4-(2-formil-fenil)-fenoxi]-propil}-N-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-hidroklorid

A címvegyületet az 5. példa d) lépés szerinti eljárásnak megfelelően állítottuk elő. 70 %-os kitermeléssel 0,06 g szürkésfehér, szilárd anyagot nyertünk. ^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,32 (s, 6H), 3,21 (s, 2H), 3,42 (m, 2H), 4,42 (m, 3H), 6,11 (s, 1H), 7,55 (m, 4H), 7,62 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,81 (m, 3H), 7,97 (m, 6H), 8,82 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 9,12 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 9,92 (s, 1H). MS (m/z): 479,5 (M^+).

8. példa

N-(2R-Hidroxi-3-[2-ciano-4-(3-formil-fenil)-fenoxi]-propil)-N-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-hidroklorid

A címvegyületet az 5. példa d) lépés szerinti eljárásnak megfelelően állítottuk elő. 72 %-os kitermeléssel 0,06 g csereszínű, szilárd anyagot nyertünk. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,14 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 2,92 (s, 2H), 2,98 (dd, $J = 6,8, 12,1$ Hz, 1H), 3,15 (dd, $J = 4,8, 12,1$ Hz, 1H), 4,07 (m, 1H), 4,20 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 7,11 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 1,7, 8,4$ Hz, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,78 (m, 6H), 7,90 (dd, $J = 1,7, 8,4$ Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 10,1 (s, 1H). MS(m/z): 479,5 (M^+).

9. példa

N-[2R-Hidroxi-3-{2-ciano-4-[2-(hidroxi-metil)-fenil]-fenoxi}]-propil)-N-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-hidroklorid

0,1 g (0,21 mmol) 4. példa a) lépés szerinti termék 5 ml etanollal készített oldatához keverés közben hozzáadtunk 0,031 g (0,84 mmol) nátrium-[tetrahidrido-borát](1-) reagenst. A reakciókeveréket 30 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd 1 M sósavoldat hozzáadásával leállítottuk a reakciót. A vizes keveréket metilén-dikloriddal extraháltuk, a szerves oldatokat egyesítettük, telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és betöményítettük. A maradékot gyorskromatográfiás oszlopon tisztítottuk, amelynek során eluensként 7:93 térfogatarányú metanol/metilén-diklorid oldószerkeletet alkalmaztunk. Az így izo-

lált szintelen olajat feloldottuk 1,4-dioxánban, az oldathoz 4 M,1,4-dioxános hidrogén-klorid-oldatot adtunk, majd a reakciókeveréket betöményítettük. A maradékot dietil-éterrel triturálva 60 %-os kitermeléssel 0,55 g szürkésfehér, szilárd anyagot nyertünk. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,14 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 2,89 (d, $J = 2,9$ Hz, 2H), 2,95 (dd, $J = 6,8, 12,1$ Hz, 1H), 3,05 (dd, $J = 4,8, 12,1$ Hz, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,15 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 4,80 (s, 2H), 7,05 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,45 (m, 6H), 7,60 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,81 (m, 5H). MS(m/z): 481,4 (M^+).

10. példa

N-[2R-Hidroxi-3-(2-ciano-4-[3-(hidroxi-metil)-fenil]-fenoxi)]-propil]-N-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-hidroklorid

A címvegyületet a 6. példa szerinti eljárásnak megfelelően állítottuk elő. 67 %-os kitermeléssel 0,1 g fehér, szilárd anyagot nyertünk. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,14 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 2,89 (d, $J = 2,9$ Hz, 2H), 2,95 (dd, $J = 6,8, 12,1$ Hz, 1H), 3,05 (dd, $J = 4,8, 12,1$ Hz, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,15 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 4,80 (s, 2H), 7,05 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,45 (m, 6H), 7,60 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,81 (m, 5H). MS(m/z): 481,4 (M^+).

11. példa

N-[2R-Hidroxi-3-(2-ciano-4-[3-(etoxi-karbonil)-fenil]-fenoxi)]-propil]-N-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-hidroklorid

A címvegyületet a 2. példa szerinti eljárásnak megfelelően



állítottuk elő. 79 %-os kitermeléssel 0,050 g szürkésfehér, szilárd anyagot nyertünk. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,14 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,38 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 2,98 (s, 2H), 3,02 (dd, $J = 6,8, 12,1$ Hz, 1H), 3,18 (dd, $J = 4,8, 12,1$ Hz, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,18 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,45 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 7,09 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,51 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,75 (m, 7H), 8,1 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,19 (s, 1H). MS (m/z): 523,6 (M^+).

12. példa

***N*-{2*R*-Hidroxi-3-[2-ciano-4-(3-karboxi-fenil)-fenoxi]-propil}-*N*-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-hidroklorid**

A címvegyületet az 1. példa szerinti eljárásnak megfelelően állítottuk elő. 79 %-os kitermeléssel 0,100 g szürkésfehér, szilárd anyagot nyertünk. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1,14 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 2,98 (s, 2H), 3,0 (dd, $J = 6,8, 12,1$ Hz, 1H), 3,15 (dd, $J = 4,8, 12,1$ Hz, 1H), 4,1 (m, 1H), 4,31 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,4 (m, 4H), 7,6 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,83 (m, 4H), 7,98 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 8,1 (s, 1H), 8,21 (s, 1H). MS (m/z): 495,5 (M^+).

13. példa

***N*-{2*R*-Hidroxi-3-[2-ciano-4-(2-karboxi-fenil)-fenoxi]-propil}-*N*-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-hidroklorid**

A címvegyületet az 1. példa szerinti eljárásnak megfelelően állítottuk elő. 55 %-os kitermeléssel 0,065 g cserszínű, szilárd anyagot nyertünk. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm):

1,23 (s, 6H), 2,89 (m, 4H), 3,42 (s, 2H), 3,98 (s, 1H), 4,23 (m, 2H), 6,98 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,45 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,62 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,85 (m, 5H). MS(m/z): 495,4 (M^+).

A találmány szerinti vegyületeket tartalmazó, gyógyászati felhasználásra szolgáló készítményeket különféle formákban és számos vivőanyaggal állíthatjuk elő. Az alábbiakban néhány ilyen készítményt ismertetünk példaszerűen.

14. példa

Inhalációs készítmény

Az alkalmazásonként a kívánt mennyiségű hatóanyag bejuttatásához 1-100 mg (I) általános képletű vegyületet egy dózisadagolóval ellátott inhalátorból aeroszolizálunk.

Tablettakészítmény

Összetevők

Tablettánként

1. hatóanyag	
[(I) általános képletű vegyület]	40 mg
2. kukoricakeményítő	20 mg
3. alginsav	20 mg
4. nátrium-alginát	20 mg
5. magnézium-sztearát	13 mg

A tabletták előállítása

Alkalmas keverővel összekeverjük az 1. számú, a 2. számú,

a 3. számú és a 4. számú komponenst. Az 1. lépésben nyert keverékhez részletekben elegendő vizet adagolunk, miközben az egyes hozzáadások után a keveréket óvatosan összekeverjük. A vizet addig adagoljuk, amíg a keverék konzisztenciája nedves granulálásra alkalmassá válik. A nedves masszát 2,38 mm-es (No. 8 mesh) szita alkalmazásával egy oszcilláló granulátorban granulátumokká alakítjuk. A nedves granulátumokat 60 °C-os (140 °F) kemencében megszáritjuk. A száraz granulátumokat az 5. számú komponenssel lubrikáljuk. A lubrikált granulátumokat egy alkalmas tablettaprésben préseljük.

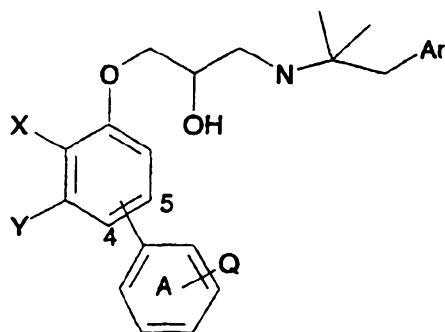
15. példa

Parenteralis készítmény

Parenteralis beadásra alkalmas gyógyszerkészítményeket például úgy állíthatunk elő, hogy egy (I) általános képletű vegyület megfelelő mennyiségét melegítés közben polietilén-glikolban oldjuk. Az oldatot injekciós vízzel (Ph. Eur.) 100 ml-re hígítjuk. Az oldatot 0,22 µm-es membránszűrőn szűrve sterilizáljuk, majd steril tartályokba zárjuk.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Egy (I) általános képletű vegyület,



(I)

amelynek képletében

A jelentése arilcsoport, amely a képletben jelzett 4-es vagy 5-ös helyzetben kapcsolódik a molekula további részéhez;

X jelentése ciano-, nitrocsoport, klór-, fluor- vagy hidrogénatom;

Y jelentése klór-, fluor-, bróm-, jód- vagy hidrogénatom;

Q jelentése hidrogénatom, $-R_1$, $-SO_2R_1$, $-R_1C(O)OR'_1$ általános képletű csoport, tetrazolil-, hidroximetil-, formilcsoport, $-SO_2NR_1R'_1$ vagy $-NR_1SO_2R'_1$ általános képletű csoport, ahol

R_1 és R'_1 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy adott esetben szubsztituált alkilcsoport, vagy

R_1 és R'_1 együtt egy 3-7 tagú, adott esetben szubsztituált heterociklusos gyűrűt képez; és

Ar jelentése adott esetben szubsztituált fenil- vagy naftilcsoport, adott esetben szubsztituált heteroaril- vagy kon-

denzált heteroaril-csoport, amelyben a heterogyűrű nitrogén-, oxigén- vagy kénatomot tartalmazhat és aromás, dihidro- vagy tetrahidro-származék lehet.

2. Egy 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben az alkilcsoportok szubsztituensei a következő csoportból kerülnek kiválasztásra: ciano-, arilcsoport, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{CO}_2\text{NHR}$ általános képletű csoport, hidroxicssoport, $-\text{OR}$ általános képletű csoport, karbonil-, aminocsoport, halogénatom, trifluor-metoxi- és nitrocssoport, ahol R jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, 2-5 szénatomos alkenilcsoport, 2-5 szénatomos alkinilcsoport, heterocikloalkilcsoport, aril- és/vagy aril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport.

3. Egy 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben a fenil- vagy naftilcsoportok szubsztituensei a következő csoportból kerülnek kiválasztásra: hidroxicssoport, halogénatom, $-\text{CO}_2\text{R}_1$ általános képletű csoport, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxicssoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, $-\text{OSO}_2\text{R}_1$ általános képletű csoport, ciano-, nitro-, trifluor-metoxi-, trifluor-metil-, 2,2,2-trifluor-etil-csoport, $-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}_2\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}_2\text{R}_1$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$ és $-\text{CO}_2\text{R}_1$ általános képletű csoport, ahol n értéke 0, 1, 2 vagy 3, és R_1 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport.

4. Egy 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben a heteroaril-csoportok szubsztituensei a következő csoportból kerülnek kiválasztásra: hidroxil-, metoxil-, izopropilcsoport, halogénatom, $-\text{CO}_2\text{R}_1$ általános képletű csoport, 1-4 szénatomos alkil-

csoport, 1-4 szénatomos alkoxics csoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, ciano-, nitro-, trifluor-metoxi-, trifluor-metil-, 2,2,2-trifluor-etil-csoport, $-(CH_2)_nCO_2R_1$ vagy $-O-(CH_2)_nCO_2R_1$ általános képletű csoport.

5. Egy 1. igénypont szerinti vegyület a következő csoportból kiválasztva:

N-[2*R*-hidrox-3-{2-ciano-5-[2-(etoxi-karbonil)-fenil]-fenoxi}-propil]-*N*-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-hidroklorid;

N-[2*R*-hidrox-3-{2-ciano-5-[4-(etoxi-karbonil)-fenil]-fenoxi}-propil]-*N*-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-hidroklorid;

N-{2*R*-hidrox-3-[2-ciano-5-(4-karboxi-fenil)-fenoxi]-propil}-*N*-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-hidroklorid;

N-{2*R*-hidrox-3-[2-ciano-5-(2-karboxi-fenil)-fenoxi]-propil}-*N*-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-hidroklorid;

N-{2*R*-hidrox-3-[2-ciano-4-(4-karboxi-fenil)-fenoxi]-propil}-*N*-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-hidroklorid;

N-[2*R*-hidrox-3-{2-ciano-4-[(etoxi-karbonil)-fenil]-fenoxi}-propil]-*N*-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-hidroklorid;

N-{2*R*-hidrox-3-[2-ciano-4-(2-formil-fenil)-fenoxi]-propil}-*N*-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-hidroklorid;

N-{2*R*-hidrox-3-[2-ciano-4-(3-formil-fenil)-fenoxi]-propil}-*N*-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-hidroklorid;

N-[2*R*-hidrox-3-{2-ciano-4-[3-(hidrox-metil)-fenil]-fenoxi}-propil]-*N*-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-

-hidroklorid;

N-[2*R*-hidroxi-3-{2-ciano-4-[2-(hidroxi-metil)-fenil]-
-fenoxi}-propil]-*N*-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-
-hidroklorid;

N-[2*R*-hidroxi-3-{2-ciano-4-[3-(etoxi-karbonil)-fenil]-
-fenoxi}-propil]-*N*-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-
-hidroklorid;

N-{2*R*-hidroxi-3-[2-ciano-4-(3-karboxi-fenil)-fenoxi]-
-propil}-*N*-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-hidroklorid; és

N-{2*R*-hidroxi-3-[2-ciano-4-(2-karboxi-fenil)-fenoxi]-
-propil}-*N*-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-hidroklorid.

6. Egy 5. igénypont szerinti vegyület a következő csoport-
ból kiválasztva:

N-[2*R*-hidroxi-3-{2-ciano-5-[2-(etoxi-karbonil)-fenil]-
-fenoxi}-propil]-*N*-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-
-hidroklorid;

N-[2*R*-hidroxi-3-{2-ciano-5-[4-(etoxi-karbonil)-fenil]-
-fenoxi}-propil]-*N*-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-
-hidroklorid;

N-{2*R*-hidroxi-3-[2-ciano-5-(4-karboxi-fenil)-fenoxi]-
-propil}-*N*-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-hidroklorid;

N-{2*R*-hidroxi-3-[2-ciano-4-(4-karboxi-fenil)-fenoxi]-
-propil}-*N*-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-hidroklorid;

N-[2*R*-hidroxi-3-{2-ciano-4-[(etoxi-karbonil)-fenil]-
-fenoxi}-propil]-*N*-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-
-hidroklorid;

N-{2*R*-hidroxi-3-[2-ciano-4-(2-formil-fenil)-fenoxi]-

-propil}-N-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-hidroklorid;

N-{2R-hidroxi-3-[2-ciano-4-(3-formil-fenil)-fenoxi]-

-propil}-N-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-hidroklorid;

N-[2R-hidroxi-3-{2-ciano-4-[3-(hidroxi-metil)-fenil]-

-fenoxi}-propil]-N-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-
-hidroklorid;

N-[2R-hidroxi-3-{2-ciano-4-[2-(hidroxi-metil)-fenil]-

-fenoxi}-propil]-N-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-
-hidroklorid;

N-[2R-hidroxi-3-{2-ciano-4-[3-(etoxi-karbonil)-fenil]-

-fenoxi}-propil]-N-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-
-hidroklorid;

N-{2R-hidroxi-3-[2-ciano-4-(3-karboxi-fenil)-fenoxi]-

-propil}-N-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-hidroklorid; és

N-{2R-hidroxi-3-[2-ciano-4-(2-karboxi-fenil)-fenoxi]-

-propil}-N-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-hidroklorid.

7. Egy 6. igénypont szerinti vegyület a következő csoport-
ból kiválasztva:

N-[2R-hidroxi-3-{2-ciano-5-[2-(etoxi-karbonil)-fenil]-

-fenoxi}-propil]-N-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-
-hidroklorid;

N-[2R-hidroxi-3-{2-ciano-5-[4-(etoxi-karbonil)-fenil]-

-fenoxi}-propil]-N-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-
-hidroklorid;

N-{2R-hidroxi-3-[2-ciano-5-(4-karboxi-fenil)-fenoxi]-

-propil}-N-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-hidroklorid;

N-{2R-hidroxi-3-[2-ciano-4-(4-karboxi-fenil)-fenoxi]-

-propil}-N-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-hidroklorid;

N-[2R-hidroxi-3-{2-ciano-4-[(etoxi-karbonil)-fenil]-
-fenoxi}-propil]-N-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-
-hidroklorid;

N-{2R-hidroxi-3-[2-ciano-4-(2-formil-fenil)-fenoxi]-
-propil}-N-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-hidroklorid;

N-{2R-hidroxi-3-[2-ciano-4-(3-formil-fenil)-fenoxi]-
-propil}-N-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-hidroklorid;

N-[2R-hidroxi-3-{2-ciano-4-[3-(hidroxi-metil)-fenil]-
-fenoxi}-propil]-N-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-
-hidroklorid;

N-[2R-hidroxi-3-{2-ciano-4-[2-(hidroxi-metil)-fenil]-
-fenoxi}-propil]-N-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-
-hidroklorid;

N-[2R-hidroxi-3-{2-ciano-4-[3-(etoxi-karbonil)-fenil]-
-fenoxi}-propil]-N-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-
-hidroklorid;

N-{2R-hidroxi-3-[2-ciano-4-(3-karboxi-fenil)-fenoxi]-
-propil}-N-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-hidroklorid; és

N-{2R-hidroxi-3-[2-ciano-4-(2-karboxi-fenil)-fenoxi]-
-propil}-N-[1,1-dimetil-2-(2-naftil)-etil]-amin-hidroklorid.

8. Eljárás kalciumreceptorok antagonizálására, **azzal jellemezve**, hogy egy ezt igénylő alanyak beadjuk egy 1. igénypont szerinti vegyület hatásos mennyiségét.

9. Eljárás abnormális csont- és ásványanyag-homeosztázis-
sal együtt járó betegségek vagy rendellenességek kezelésére,
azzal jellemezve, hogy egy ezt igénylő alanyak beadjuk

egy 1. igénypont szerinti vegyület hatásos mennyiségét.

10. A 9. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a csont- vagy ásványanyag-betegség vagy -rendellenesség osteosarcoma, periodontális betegség, fraktúragyógyulás, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, Paget-féle betegség, humoralis hypercalcaemia, malignancia vagy osteoporosis.

11. A 10. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a csont- vagy ásványanyag-betegség vagy -rendellenesség osteoporosis.

12. Eljárás a szérum parathyreoidhormon-mennyiség növelésére, **azzal jellemezve**, hogy egy ezt igénylő alanynak beadjuk egy 1. igénypont szerinti vegyület hatásos mennyiségét.

A meghatalmazott:

2002. 02. 26.
TK

Dr. János P. P. P.
Dr. János P. P. P.
Dr. János P. P. P.
Dr. János P. P. P.
Dr. János P. P. P.