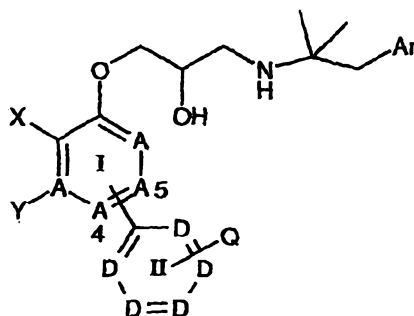


KALCILITIKUS VEGYÜLETEK ÉS ALKALMAZÁSUK KALCIUMRECEPTOR ANTAGONISTÁRKÉNT

KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány (I) általános képletű vegyületekre



(I)

— amelynek képletében

- A jelentése szén- vagy nitrogénatom, és egy vagy két nitrogénatom van az I. gyűrűben;
 - D jelentése szén- vagy nitrogénatom, és egy vagy két nitrogénatom van a II. gyűrűben, ami a képletben jelzett 4-es vagy 5-ös helyzetben kapcsolódik az I. gyűrűhöz;
 - X jelentése ciano-, nitrocsoport, klór-, fluor- vagy hidrogénatom;
 - Y jelentése — ha A jelentése szénatom — klór-, fluor-, bróm-, jód- vagy hidrogénatom;
 - Q jelentése — ha A jelentése szénatom — hidrogénatom, $-R_1$, $-SO_2R_1'$, $-R_1C(O)OR_1'$ általános képletű csoport, tetrazolil-, hidroximetil-, formilcsoport, $-SO_2NR_1'R_1''$, $-C(O)-NR_1'R_1''$ vagy $-NR_1SO_2R_1'$ általános képletű csoport, ahol
- R_1 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcso-

port vagy adott esetben szubsztituált alkilcsoport,

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 —

és a vegyületek kalciumreceptor-antagonistákként történő alkalmazására vonatkozik.

TK

A2

**KALCILITIKUS VEGYÜLETEK ÉS ALKALMAZÁSUK**
KALCIUMRECEPTOR ANTAGONISTAKÉNT KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

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

Emlősökben a szigorú homeosztatikus kontroll alatt álló extracelluláris kalciumion (Ca^{2+}) különféle folyamatokat szabályoz, amilyen például a véralvadás, az ideg- és izomingerelhetőség, 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 kalciu-



mion 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 így 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, amelynek — egyebek mellett — a következők: hypoparathyreoidismus, osteosarcoma, periodontális betegség, fraktúragyógyulás, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, Paget-féle betegség, rosszindulatú daganattal és fraktúragyógyulással együtt járó

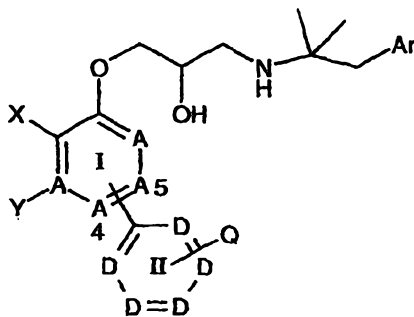
humoralis hypercalcaemia, valamint osteoporosis.

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 szerinti (I) általános képletű vegyületek



(I)



képletében

- A jelentése szén- vagy nitrogénatom, és egy vagy két nitrogénatom van az I. gyűrűben;
- D jelentése szén- vagy nitrogénatom, és egy vagy két nitrogénatom van a II. gyűrűben, ami a képletben jelzett 4-es vagy 5-ös helyzetben kapcsolódik az I. gyűrűhöz;
- X jelentése ciano-, nitrocsoport, klór-, fluor- vagy hidrogénatom;
- Y jelentése — ha A jelentése szénatom — klór-, fluor-, bróm-, jód- vagy hidrogénatom;
- Q jelentése — ha A jelentése szénatom — hidrogénatom, $-R_1$, $-SO_2R_1'$, $-R_1C(O)OR_1'$ általános képletű csoport, tetrazolil-, hidroximetil-, formilcsoport, $-SO_2NR_1'R_1''$, $-C(O)-NR_1'R_1''$ vagy $-NR_1'SO_2R_1'$ általános képletű csoport, ahol
- R_1 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy adott esetben szubsztituált alkilcsoport,
- 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 adott esetben szubsztituált alkilcsoport szubsztituenseit előnyösen a következő csoportból választjuk ki: arilcsoport, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{CO}_2\text{NHR}$ általános képletű csoport, hidroxicssoport, $-\text{OR}$ általános képletű csoport, oxo- (CO), aminocsoport, halogénatom, trifluor-metil-, trifluor-metoxi- és nitrocsoport, ahol R jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, 2-5 szénatomos alkenilcsoport, 2-5 szénatomos alkinilcsoport, heterocikloalkil-, aril- és/vagy aril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport. További szubsztituenseket választhatunk ki a következő csoportból: fluor-, klór-, bróm-, jód-, nitrogén-, kén- és oxigénatom. Az alkilcsoport előnyösen legfeljebb háromszorosan szubsztituált. Még előnyösebben az alkilcsoport 1-12 szénatomos és szubsztituálatlan. Előnyösen az alkilcsoport lineáris.

A jelen leírásban alkalmazott „cikloalkilcsoport” kifejezés adott esetben szubsztituált, 3-7 tagú karbociklusos csoportokat jelöl, amelyek szubsztituenseit — amennyiben másképpen nem jelezzük — a következő atomok és/vagy csoportok közül választjuk ki: fluor-, klór-, bróm-, jódatom, $-\text{N}(\text{R}_4)_2$, $-\text{SR}_4$ és/vagy $-\text{OR}_4$ általános képletű csoport.

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- és biarilcsoportokat is. Az arilcsoport előnyösen fenil- vagy naftilcsoport. Még előnyösebben az arilcsoport fenilcsoport. Az arilcsoportok szubsztituenseit előnyösen a következő atomok és/vagy csoportok közül választjuk ki: halogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, trifluor-metoxi-, trifluor-metil-, metoxi-, cianocsoport, $-\text{OSO}_2\text{R}$ általános képletű csoport és nitrocsoport, ahol R jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport.

A jelen leírásban alkalmazott "alkenilcsoport" kifejezés legfeljebb 5 egymáshoz kapcsolódó szénatomot és legalább egy szén-szén kettős kötést tartalmazó, adott esetben szubsztituált szénhidrogéncsoportokra vonatkozik. Az alkenilcsoport egyenes vagy elágazó láncú, illetve ciklusos csoport lehet. Az alkenilcsoportok szubsztituenseit a következő atomok és/vagy csoportok közül választjuk ki: halogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, trifluor-metoxi-, trifluor-metil-, metoxi-, cianocsoport, $-\text{OSO}_2\text{R}$ általános képletű csoport és nitrocsoport, ahol R jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport.

A jelen leírásban alkalmazott "alkinilcsoport" kifejezés legfeljebb 5 egymáshoz kapcsolódó szénatomot és legalább egy szén-szén hármas kötést tartalmazó, adott esetben szubsztituált szénhidrogéncsoportokra vonatkozik. Az alkinilcsoport egyenes vagy elágazó láncú, illetve ciklusos csoport lehet. Az

alkinilcsoportok szubsztituenseit a következő atomok és/vagy csoportok közül választjuk ki: halogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, trifluor-metoxi-, trifluor-metil-, metoxi-, cianocsoport, $-\text{OSO}_2\text{R}$ általános képletű csoport és nitrocsoport, ahol R jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport.

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:

- $N-[(2R)\text{-hidroxi-3-[2-ciano-5-[5-(etoxi-karbonil)-3-piridil]-fenoxi]-propil]-N-[1,1-dimetil-2-(5-klór-tienil)-etil]-amin;}$
- $N-[(2R)\text{-hidroxi-3-[2-ciano-5-(5-karboxi-3-piridil)-fenoxi]-propil]-N-[1,1-dimetil-2-(5-klór-tienil)-etil]-amin;}$
- $N-[(2R)\text{-hidroxi-3-[2-ciano-5-[5-(etoxi-karbonil)-3-piridil]-fenoxi]-propil]-N-[1,1-dimetil-2-(2-indanil)-etil]-amin;}$
- $N-[(2R)\text{-hidroxi-3-[2-ciano-5-(5-karboxi-3-piridil)-fenoxi]-propil]-N-[1,1-dimetil-2-(2-indanil)-etil]-amin;}$
- $N-[(2R)\text{-hidroxi-3-[2-ciano-5-[5-(etoxi-karbonil)-3-piridil]-fenoxi]-propil]-N-[1,1-dimetil-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amin;}$
- $N-[(2R)\text{-hidroxi-3-[2-ciano-5-(5-karboxi-3-piridil)-}$



- fenoxi]-propil}-N-[1,1-dimetil-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-
-amin;
- N-[(2R)-hidroxi-3-{2-ciano-5-[3-(etoxi-karbonil)-2-
-piridil]-fenoxi}-propil]-N-[1,1-dimetil-2-(5-klór-
-tienil)-etil]-amin;
- N-{(2R)-hidroxi-3-[2-ciano-5-(3-karboxi-2-piridil)-
-fenoxi]-propil}-N-[1,1-dimetil-2-(5-klór-tienil)-etil]-
-amin;
- N-[(2R)-hidroxi-3-{2-ciano-5-[3-(etoxi-karbonil)-2-
-piridil]-fenoxi}-propil]-N-[1,1-dimetil-2-(2-indanil)-
-etil]-amin;
- N-{(2R)-hidroxi-3-[2-ciano-5-(3-karboxi-2-piridil)-
-fenoxi]-propil}-N-[1,1-dimetil-2-(2-indanil)-etil]-amin;
- N-[(2R)-hidroxi-3-{2-ciano-5-[3-(etoxi-karbonil)-2-
-piridil]-fenoxi}-propil]-N-[1,1-dimetil-2-(4-metoxi-
-fenil)-etil]-amin;
- N-{(2R)-hidroxi-3-[2-ciano-5-(3-karboxi-2-piridil)-
-fenoxi]-propil}-N-[1,1-dimetil-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-
-amin;
- N-{(2R)-hidroxi-3-[[2-ciano-4-[4-(etoxi-karbonil)-fenil]-
-3-piridil]-oxi]-propil}-N-[1,1-dimetil-2-(5-klór-tienil)-
-etil]-amin;
- N-[(2R)-hidroxi-3-{[2-ciano-4-(4-karboxi-fenil)-3-
-piridil]-oxi}-propil]-N-[1,1-dimetil-2-(5-klór-tienil)-
-etil]-amin;
- N-{(2R)-hidroxi-3-[[2-ciano-4-[4-(etoxi-karbonil)-fenil]-
-3-piridil]-oxi]-propil}-N-[1,1-dimetil-2-(2-indanil)-



- etil]-amin;
- *N*-[(2*R*)-hidroxi-3-{[2-ciano-4-(4-karboxi-fenil)-3-
-piridil]-oxi}-propil]-*N*-[1,1-dimetil-2-(2-indanil)-etil]-
-amin;
- *N*-{(2*R*)-hidroxi-3-[[2-ciano-4-[4-(etoxi-karbonil)-fenil]-
-3-piridil]-oxi]-propil}-*N*-[1,1-dimetil-2-(4-metoxi-
-fenil)-etil]-amin; és
- *N*-[(2*R*)-hidroxi-3-{[2-ciano-4-(4-karboxi-fenil)-3-
-piridil]-oxi}-propil]-*N*-[1,1-dimetil-2-(4-metoxi-fenil)-
-etil]-amin.

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

A gyógyászatilag elfogadható sók körébe tartozó savaddíci-
ós sók például szulfát-, hidroklorid-, fumarát-, maleát-,
foszfát-, szulfamát-, acetát-, citrát-, laktát-, tartarát-,
metánszulfonát-, etánszulfonát-, benzolszulfonát-, *p*-toluol-
-szulfonát-, ciklohexil-szulfamát- és kinátsók. Előnyösek a
hidrokloridsók. A gyógyászatilag elfogadható sókat például a
következő savakkal állíthatjuk elő: hidrogén-klorid, malein-
sav, kénsav, foszforsav, amido-kénsav, ecetsav, citromsav,
tejsav, borkősav, malonsav, metánszulfonsav, etánszulfonsav,
benzolszulfonsav, *p*-toluolszulfonsav, *N*-ciklohexil-amido-kén-
sav, fumársav és kinasav.

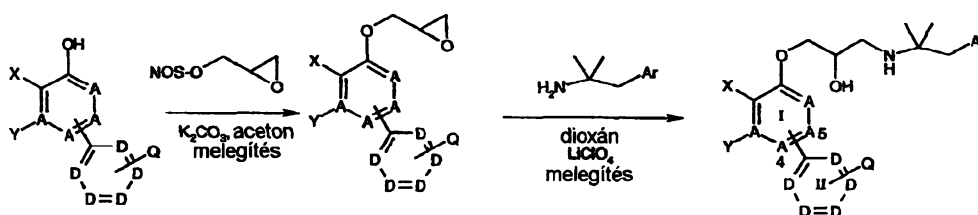
Amennyiben a molekula savas funkciós csoportot, például
karboxilcsoportot vagy fenolos hidroxilcsoportot tartalmaz,
bázisokkal alkotott gyógyászatilag elfogadható sókat is előál-
líthatunk. A bázisokkal alkotott gyógyászatilag elfogadható

sókat például a következő bázisokkal alakíthatjuk ki: benza-
tin, klór-prokain, kolin, bisz(2-hidroxi-etil)-amin, etilén-
-diamin, meglumin, prokain, alumínium, lítium, magnézium, ká-
lium, nátrium, ammónium, alkil-amin és cink.

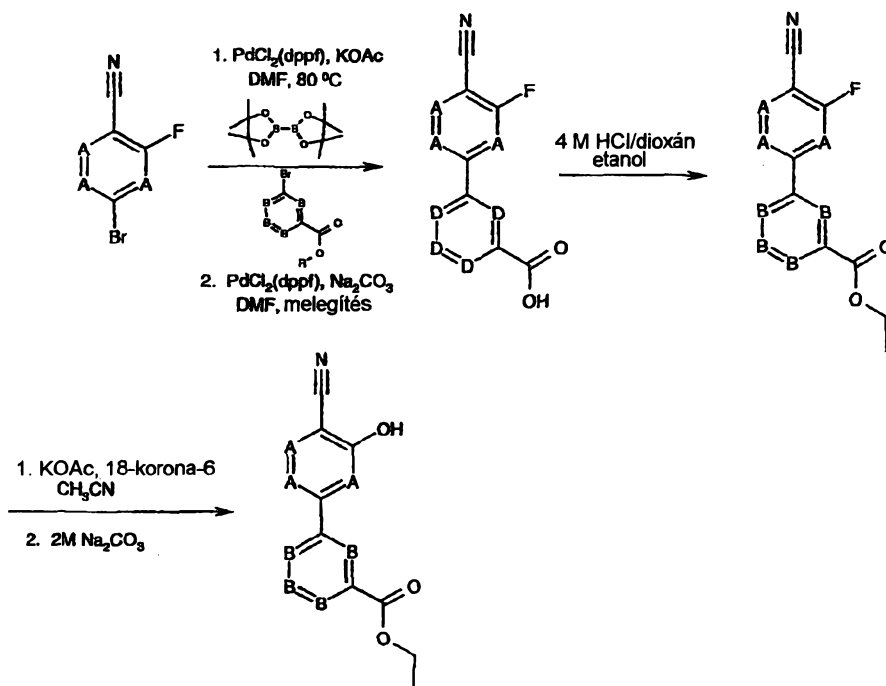
A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket
standard szintézisekkel állíthatjuk elő. Az alábbiakban az
előnyös találmány szerinti vegyületek előállításának az álta-
lános stratégiáját, valamint részleteit ismertetjük. Az alábbi
előírásokat követve az ezen a területen jártas szakember gond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

A reagenseket és az oldószereket kereskedelmi forrásokból
szereztük be. A kiindulási vegyületeket standard módszerekkel
és eljárásokkal állítottuk elő.

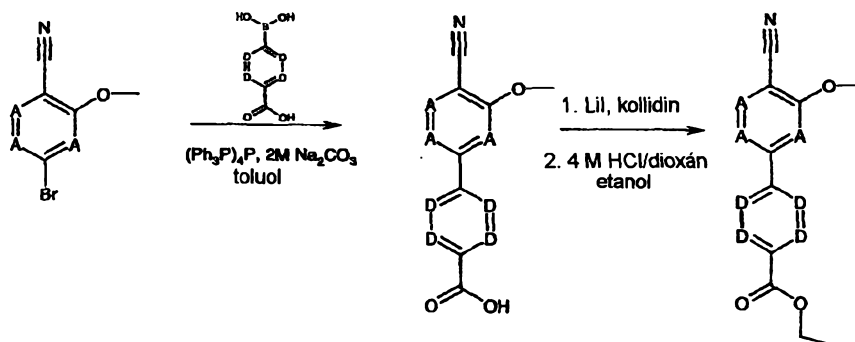
1. reakcióvázlat



2. reakcióvázlat



3. reakcióvázlat



A fenti 1. reakcióvázlaton ismertetett általános eljárással számos találmány szerinti vegyületet előállíthatunk. Egy biaryl-alkohol acetonos oldatát melegítés közben 15 percen keresztül kálium-karbonáttal reagáltatjuk. A reakciókeverékhez (R)-glicidil-nozilátot adunk, majd a reakciót egy éjszakán ke-



resztül folytatjuk, amelynek eredményeként a megfelelő glicidil-étert nyerjük (1. reakcióvázlat). A szubsztituált glicidil-éter abszolút etanollal, acetonitrillel, tetrahidrofuránnal, dioxánnal vagy más hasonló oldószerrel készített oldatát alkalmas katalizátor, például lítium-perklorát (LiClO_4) jelenlétében egy amin feleslegével egy éjszakán keresztül refluxhőmérsékleten kevertetjük.

A terméket kromatográfiás úton 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. A biaril-fenol előállítási eljárásait a 2. és a 3. reakcióvázlaton mutatjuk be.

2-Fluor-4-bróm-benzonitril *N,N*-dimetil-formamidos oldatát 80 °C-on boronáttal, kálium-acetáttal és katalitikus mennyiségű $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ reagenssel [dppf: 1,1'-bisz(difenil-foszfino)-ferrocén] reagáltatjuk. Az aril-bromid átalakulása után (körülbelül 2 óra) a reakciókeveréket szobahőmérsékletre hűtjük, ezt követően egy aril-karbonsavat, 2 M vizes nátrium-karbonát-oldatot és további palládiumkatalizátort adunk hozzá, majd a reakciókeveréket 18 órán keresztül kevertetjük, amelynek eredményeként a fluoratommal szubsztituált biaril-terméket nyerjük.

A fluoratomot acetonitrilben 18-korona-6 jelenlétében kálium-acetáttal helyettesítve a megfelelő fenolt kapjuk (2. reakcióvázlat). Egy alternatív eljárás szerint eljárhatunk úgy is, hogy egy 2-metoxi-4-bróm-benzonitrilt toluol és 2 M vizes



nátrium-karbonát-oldat keverékében, katalitikus mennyiségű tetrakisz(trifenil-foszfin)-palládium(0) reagens jelenlétében egy boronsavval szubsztituált aril-karbonsavval kapcsoljuk, amelynek eredményeként egy biaril-metil-étert nyerünk. A metil-éter védőcsoport (például lítium-jodid, kollidin alkalmazásával végzett) eltávolításával és az ezt követő észterestítéssel a megfelelő aril-fenolt állítjuk elő (3. reakcióvázlat).

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 folyékony oldatokká formáljuk, előnyösen élettanilag kompatibilis pufferekkel vagy oldatokkal, például fiziológiás sóoldattal, Hank-oldattal vagy Ringer-oldattal. Ezenkívül a vegyü-



leteket 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 akadálnak 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-ket, végbélkúpokat vagy hüvelykúpokat használhatunk.

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

A különféle kalcilitikus vegyületek beadandó mennyiségeit 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 vi-



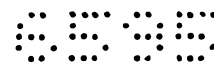
szonylag nagyobb dózisokat kell beadni vagy növelni kell a dózisok számát.

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

Az orális beadásra szolgáló dóvizegységek 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 transzdermalis 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.

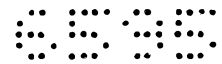
A jelen leírásban alkalmazott "kezelés" kifejezés magában foglalja egy betegség — egyebek mellett — megelőzését, retardációját és megelőzését is.

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 rendelle-



nességek; 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 reakció; pikkelyes sejt karcinóma és pancreatitis.

Az egyik előnyös találmány szerinti megoldás értelmében a találmány szerinti vegyületeket a szérum parathyreoid hormon ("PTH") mennyiségének növelésére alkalmazzuk. 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, valamint osteoporosis.

Az egyik előnyös találmány szerinti megoldás értelmében a találmány szerinti vegyületet egy antireszorptív hatóanyaggal együtt adjuk be. A találmány szerinti vegyülettel történő együttes beadásra alkalmas antireszorptív hatóanyagok körébe tartoznak — egyebek mellett — például a következők: ösztrogén, $1,25\text{ (OH)}_2\text{ D}_3$ -vitamin, kalcitonin, szelektív ösztrogén receptor modulátorok, vitronektin receptor antagonisták, V-H⁺-ATPáz inhibitorok, src SH₂ antagonisták, biszfoszfonátok és katepszin K inhibitorok.

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.

Egy további találmány szerinti megoldás értelmében, ha a vegyületet egy antireszorptív anyaggal együttesen adjuk be, a betegnek beadott vegyület körülbelül huszonnégy óránál tovább is megnövelheti a szérum PTH-t.

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



nálhatjuk, például egy kemény zselatin kapszulahéjban a fentiekben említett hordozókat alkalmazzuk. Lágy 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 parenteralisan elfogadható olajat, például polietilén-glikolt, 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 gyógyászati lag 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, például tabletta, kapszula vagy kimért aeroszoldózis formájában 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 konfluenci-



áig növesztettük.

2. A médiumot dekantáltuk, majd a sejt monoréteget 37 °C-on tartott foszfátpufferelt fiziológiás nátrium-klorid-oldattal (PBS) 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 üleptítettük. A sejttöledéket 10-15 ml SPF-PCB+ alkalmazásával mostuk, majd centrifugálással ismét üleptítettük. 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 küvetében történő hígításához.

4. Az töledéket 2,2 µM 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 üle-



pítettük. 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 sejtszuspenziót 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 fluoreszcenciasignálok 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, minél kisebb IC_{50} értéket mutatnak a kalciumreceptor-gátlási vizsgálatban. Az $50 \mu M$ -nál nagyobb IC_{50} értékkel rendelkező vegyületek inaktívnak bizonyultak. Előnyösek azok a vegyületek, amelyek legfeljebb $10 \mu M$ IC_{50} értéket mutatnak, még előnyösebbek azok a vegyületek, amelyeknek legfeljebb $1 \mu M$ IC_{50} értékük van, és legelőnyösebbek azok a vegyületek, amelyek legfeljebb $0,1 \mu M$ IC_{50} értékkel rendelkeznek.

II. Kalciumreceptor-kötési vizsgálat

Humán parathyreoid kalciumreceptorral ("HuPCaR") stabilan transzfektált HEK 293 4.0-7 sejteket T180 szövetenyésztő edényekben növesztettünk. $1 \mu M$ leupeptint, $0,04 \mu M$ 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 homigenizálás vagy üveg douncing alkalmazásával plazmamembránt nyertünk. A részletekre osztott membránt hirtelen lefagyasztottuk és $-80^\circ C$ -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 $4-10 \mu g$ membránt tartalmaz. Az inkubálást jeges vízfürdőben, 12×75 polietiléncsőben végezzük. Minden egyes csőhöz hozzáadunk $25 \mu l$ 100% etanolos



tesztmintaoldatot, ezt követően 400 μ l hideg inkubációs puffert, majd 25 μ l 20 nM 100 % etanolos ^3H -vegyület-oldatot. A kötési reakciót inkubációs pufferrel hígított 50 μ l 80-200 $\mu\text{g/ml}$ HEK 293 4.0-7 membrán hozzáadásával iniciáljuk, majd a reakciókeveréket 30 percen keresztül 4 °C-on inkubáljuk. A mosópuffer 0,1 % PEI-t tartalmazó 50 mM Tris-HCl. A nonspecifikus kötést radioizotóppal nem jelzett homológ ligand 100-szoros feleslegének hozzáadásával határozzuk meg. A nonspecifikus kötés általában a teljes kötés körülbelül 30 %-a. A kötési reakciót Brandel Harvester alkalmazásával, 1 % PEI-vel előkezelt GF/C filtereken végzett gyors szűréssel állítjuk le. A szűrőket szcintillációs folyadékba helyezzük, majd folyadékszscintillációs számlálóval értékeljük a radioaktivitást.

Példák

A magmágneses rezonanciaspektrumokat Bruker AM 250 (250 MHz) vagy Bruker AC 400 (400 MHz) spektrométer alkalmazásával vettük fel. A CDCl_3 képlet deuterio-kloroformot, a DMSO-d_6 képlet hexadeuterio-dimetil-szulfoxidot, a CD_3OD képlet tetradeuterio-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 = multipltett, 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 sztírol/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).

1. példa

**Az N-{ (2R) -hidroxi-3-[2-ciano-5-(5-karboxi-3-piridil)-fenoxi]-
-propil}-N-[1,1-dimetil-2-(5-klór-tienil)-etil]-amin**

előállítás

a) Etil-5-(4-ciano-3-fluor-fenil)-nikotinát

2-Fluor-4-bróm-benzonitril *N,N*-dimetil-formamidos oldatához kálium-acetátot, bisz(pinakolato)-boronátot (1,1 ekvivalens) és katalitikus mennyiségű PdCl₂(dppf) katalizátort adunk. A reakciókeveréket 2 órán keresztül 80 °C-on melegítjük, ezt követően szobahőmérsékletre hűtjük, majd friss katalizátor és 2 M vizes nátrium-karbonát-oldat mellett 1 ekvivalens 4-bróm-nikotinsavat adunk hozzá. Az így nyert reakciókeveréket 18 órán át 80 °C-on kevertetjük, majd az oldószert eltávolítjuk. A maradékot 18 órán keresztül etanolban 4 M dioxános hidrogén-klorid-oldattal refluxáljuk. Ezt követően a reakciókeveréket bepároljuk, a maradékot feloldjuk etil-acetátban, az oldatot telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, majd bepároljuk. Maradékként az etil-5-(4-ciano-3-fluor-fenil)-nikotinátot nyerjük.

b) Etil-5-(4-ciano-3-hidroxi-fenil)-nikotinát

Az 1. példa a) lépésében nyert etil-5-(4-ciano-3-fluor-fe-



nil)-nikotinát, 2 ekvivalens kálium-acetát, 2 ekvivalens 18-korona-6 éter és acetonitril keverékét 36 órán keresztül visszafolytatás mellett forraljuk. Ezt követően a reakciókeveréket lehűtjük, telített, vizes nátrium-karbonát-oldatot adunk hozzá, a vizes keveréket egy éjszakán át szobahőmérsékleten kevertetjük, majd dietil-éterrel extraháljuk (a szerves fázist kiöntjük). A vizes réteget 1 M sósavoldattal semlegesítjük, etil-acetáttal extraháljuk, a szerves oldatot vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, majd betöményítjük. A maradékot gyorskromatográfiás oszlopon tisztítjuk, amelynek eredményeként az etil-5-(4-ciano-3-hidroxi-fenil)-nikotinátot izoláljuk.

c) Etil-5-[4-Ciano-3-R-(oxiranil-metoxi)-fenil]-nikotinát

1 ekvivalens 1. példa b) lépésében izolált etil-5-(4-ciano-3-hidroxi-fenil)-nikotinát, 2 ekvivalens kálium-karbonát, 1 ekvivalens R-glicidil-3-nitro-benzolszulfonát és aceton keverékét 24 órán keresztül visszafolytatás mellett forraljuk. Ezt követően a reakciókeveréket lehűtjük, betöményítjük, a maradékot vízben oldjuk, majd a vizes oldatot etil-acetáttal extraháljuk. A szerves oldatot telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és betöményítjük. Maradékként az etil-5-[4-Ciano-3-R-(oxiranil-metoxi)-fenil]-nikotinátot nyerjük.

d) N-{(2R)-Hidroxi-3-[2-ciano-5-(5-karboxi-3-piridil)-fenoxi]-propil}-N-[1,1-dimetil-2-(5-klór-tienil)-etil]-amin

1 ekvivalens 1. példa c) lépésben kapott etil-5-[4-ciano-



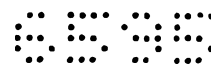
-3-R-(oxiranyl-metoxi)-fenil]-nikotinát, 1 ekvivalens lítium-perklorát, 1,1 ekvivalens [1,1-dimetil-2-(5-klór-tienil)-etil]-amin és dioxán keverékét 48 órán keresztül visszafolyatás mellett forraljuk. Ezt követően a reakciókeveréket lehűtjük, betöményítjük, a maradékot vízben oldjuk, majd a vizes oldatot metilén-dikloriddal extraháljuk. A szerves fázist teilitett, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, majd betöményítjük. A maradékot gyorskromatográfiás oszlopon tisztítjuk, amelynek eredményeként az *N*-{(2*R*)-hidroxil-3-[2-ciano-5-(5-karboxil-3-piridil)-fenoxil]-propil}-*N*-[1,1-dimetil-2-(5-klór-tienil)-etil]-amint izoláljuk.

2. példa

Az *N*-{(2*R*)-hidroxil-3-[2-ciano-5-(5-karboxil-3-piridil)-fenoxil]-propil}-*N*-[1,1-dimetil-2-(5-klór-tienil)-etil]-amin

előállítás

Az 1. példa d) lépésében kapott vegyület dioxános oldatához 2,5 M vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk. Az így nyert oldatot 18 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd a reakciókeveréket betöményítjük. A maradékot feloldjuk vízben, majd az oldatot 2 M sósavoldattal pH 4-ig megsavanyítjuk, amelynek eredményeként a dihidrokloridsó formájában nyerjük az *N*-{(2*R*)-hidroxil-3-[2-ciano-5-(5-karboxil-3-piridil)-fenoxil]-propil}-*N*-[1,1-dimetil-2-(5-klór-tienil)-etil]-amint.



3. példa

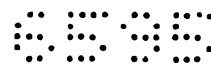
Az N-[(2R)-hidroxi-3-{2-ciano-5-[5-(etoxi-karbonil)-3-piridil]-fenoxi}-propil]-N-[1,1-dimetil-2-(2-indanil)-etil]-amin előállítása

1 ekvivalens 1. példa c) lépésben kapott vegyület, 1 ekvivalens lítium-perklorát, 1,1 ekvivalens [1,1-dimetil-2-(2-indanil)-etil]-amin és dioxán keverékét 48 órán keresztül visszafolytatás mellett forraljuk. Ezt követően a reakciókeveréket lehűtjük, betöményítjük, a maradékot vízben oldjuk, majd a vizes oldatot metilén-dikloriddal extraháljuk. A szerves fázist telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, majd betöményítjük. A maradékot gyorskromatográfiás oszlopon tisztítjuk, amelynek eredményeként az N-[(2R)-hidroxi-3-{2-ciano-5-[5-(etoxi-karbonil)-3-piridil]-fenoxi}-propil]-N-[1,1-dimetil-2-(2-indanil)-etil]-amint izoláljuk.

4. példa

Az N-{(2R)-hidroxi-3-[2-ciano-5-(5-karboxi-3-piridil)-fenoxi]-propil}-N-[1,1-dimetil-2-(2-indanil)-etil]-amin előállítása

Az 1. példa d) lépésében kapott vegyület dioxánnal készített oldatához keverés közben 2,5 M vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk. Az így nyert oldatot 18 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd a reakciókeveréket betöményítjük. A maradékot feloldjuk vízben, majd az oldatot 2 M sósav-oldattal pH 4-ig megsavanyítjuk, amelynek eredményeként az N-{(2R)-hidroxi-3-[2-ciano-5-(5-karboxi-3-piridil)-fenoxi]-pro-



piril}-N-[1,1-dimetil-2-(2-indanil)-etil]-amint nyerjük.

5. példa

Az N-[(2R)-hidroxi-3-{2-ciano-5-[5-(etoxi-karbonil)-3-piridil]-fenoxi}-propil]-N-[1,1-dimetil-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amin előállítása

1 ekvivalens 1. példa c) lépésben kapott vegyület, 1 ekvivalens lítium-perklorát, 1,1 ekvivalens [1,1-dimetil-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amin és dioxán keverékét 48 órán keresztül visszafolytatás mellett forraljuk. Ezt követően a reakciókeveréket lehűtjük, betöményítjük, a maradékot vízben oldjuk, majd a vizes oldatot metilén-dikloriddal extraháljuk. A szerves fázist telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, majd betöményítjük. A maradékot gyorskromatográfiás oszlopon tisztítjuk, amelynek eredményeként az N-[(2R)-hidroxi-3-{2-ciano-5-[5-(etoxi-karbonil)-3-piridil]-fenoxi}-propil]-N-[1,1-dimetil-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amint izoláljuk.

6. példa

Az N-[(2R)-hidroxi-3-[2-ciano-5-(5-karboxi-3-piridil)-fenoxi]-propil]-N-[1,1-dimetil-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amin előállítása

Az 5. példában kapott vegyület dioxánnal készített oldatához keverés közben 2,5 M vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk. Az így nyert oldatot 18 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd a reakciókeveréket betöményítjük. A maradékot



feloldjuk vízben, majd az oldatot 2 M sósavoldattal pH 4-ig megsavanyítjuk, amelynek eredményeként az *N*-{(2*R*)-hidroxi-3-[2-ciano-5-(5-karboxi-3-piridil)-fenoxi]-propil}-*N*-[1,1-dimetil-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amint nyerjük.

7. példa

Az *N*-[(2*R*)-hidroxi-3-{2-ciano-5-[3-(etoxi-karbonil)-2-piridil]-fenoxi}-propil]-*N*-[1,1-dimetil-2-(5-klór-tienil)-etil]-amin előállítása

a) Etil-6-[4-Ciano-3-*R*-(oxiranil-metoxi)-fenil]-2-piridinkarboxilát

Az etil-6-[4-Ciano-3-*R*-(oxiranil-metoxi)-fenil]-2-piridinkarboxilátot az 1. példa a)-c) lépés szerinti eljárással állítjuk elő, azzal az eltéréssel, hogy az 1. példa a) lépésében 4-bróm-nikotinsav helyett ebben az esetben 6-bróm-pikolinsavat alkalmazunk.

b) *N*-[(2*R*)-Hidroxi-3-{2-ciano-5-[3-(etoxi-karbonil)-2-piridil]-fenoxi}-propil]-*N*-[1,1-dimetil-2-(5-klór-tienil)-etil]-amin

1 ekvivalens 7. példa a) lépésben kapott vegyület, 1 ekvivalens lítium-perklorát, 1,1 ekvivalens [1,1-dimetil-2-(5-klór-tienil)-etil]-amin és dioxán keverékét 48 órán keresztül visszafolytatás mellett forraljuk. Ezt követően a reakciókeveréket lehűtjük, betöményítjük, a maradékot vízben oldjuk, majd a vizes oldatot metilén-dikloriddal extraháljuk. A szerves fázist telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, majd betöményítjük. A ma-



radékot gyorskromatográfiás oszlopon tisztítjuk, amelynek eredményeként az *N*-[(2*R*)-hidroxi-3-{2-ciano-5-[3-(etoxi-karbonil)-2-piridil]-fenoxi}-propil]-*N*-[1,1-dimetil-2-(5-klór-tienil)-etil]-amint izoláljuk.

8. példa

Az *N*-[(2*R*)-hidroxi-3-[2-ciano-5-(3-karboxi-2-piridil)-fenoxi]-propil]-*N*-[1,1-dimetil-2-(5-klór-tienil)-etil]-amin

előállítás

A 7. példa b) lépésében kapott vegyület dioxánnal készített oldatához keverés közben 2,5 M vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk. Az így nyert oldatot 18 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd a reakciókeveréket betöményítjük. A maradékot feloldjuk vízben, majd az oldatot 2 M sósavoldattal pH 4-ig megsavanyítjuk, amelynek eredményeként a dihidrokloridsó formájában kapjuk az *N*-[(2*R*)-hidroxi-3-[2-ciano-5-(3-karboxi-2-piridil)-fenoxi]-propil]-*N*-[1,1-dimetil-2-(5-klór-tienil)-etil]-amint.

9. példa

Az *N*-[(2*R*)-hidroxi-3-{2-ciano-5-[3-(etoxi-karbonil)-2-piridil]-fenoxi}-propil]-*N*-[1,1-dimetil-2-(2-indanil)-etil]-

-amin előállítása

1 ekvivalens 7. példa b) lépésben kapott vegyület, 1 ekvivalens lítium-perklorát, 1,1 ekvivalens [1,1-dimetil-2-(2-indanil)-etil]-amin és dioxán keverékét 48 órán keresztül visszafolytatás mellett forraljuk. Ezt követően a reakciókeveréket



lehűtjük, betöményítjük, a maradékot vízben oldjuk, majd a vizes oldatot metilén-dikloriddal extraháljuk. A szerves fázist telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, majd betöményítjük. A maradékot gyorskromatográfiás oszlopon tisztítjuk, amelynek eredményeként az *N*-[(2*R*)-hidroxi-3-{2-ciano-5-[3-(etoxi-karbonil)-2-piridil]-fenoxi}-propil]-*N*-[1,1-dimetil-2-(2-indanil)-etil]-amint izoláljuk.

10. példa

Az *N*-{(2*R*)-hidroxi-3-[2-ciano-5-(3-karboxi-2-piridil)-fenoxi]-propil}-*N*-[1,1-dimetil-2-(2-indanil)-etil]-amin előállítása

A 9. példában kapott vegyület dioxánnal készített oldatához keverés közben 2,5 M vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk. Az így nyert oldatot 18 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd a reakciókeveréket betöményítjük. A maradékot feloldjuk vízben, majd az oldatot 2 M sósavoldattal pH 4-ig megsavanyítjuk, amelynek eredményeként a dihidrokloridsó formájában kapjuk az *N*-{(2*R*)-hidroxi-3-[2-ciano-5-(3-karboxi-2-piridil)-fenoxi]-propil}-*N*-[1,1-dimetil-2-(2-indanil)-etil]-amint.

11. példa

Az *N*-[(2*R*)-hidroxi-3-{2-ciano-5-[3-(etoxi-karbonil)-2-piridil]-fenoxi}-propil]-*N*-[1,1-dimetil-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amin előállítása

1 ekvivalens 7. példa b) lépésben kapott vegyület, 1 ekvi-



valens lítium-perklorát, 1,1 ekvivalens [1,1-dimetil-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amin és dioxán keverékét 48 órán keresztül visszafolytatás mellett forraljuk. Ezt követően a reakciókeveréket lehűtjük, betöményítjük, a maradékot vízben oldjuk, majd a vizes oldatot metilén-dikloriddal extraháljuk. A szerves fázist telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, majd betöményítjük. A maradékot gyorskromatográfiás oszlopon tisztítjuk, amelynek eredményeként az *N*-[(2*R*)-hidroxi-3-{2-ciano-5-[3-(etoxi-karbo-*nil*)-2-piridil]-fenoxi}-propil]-*N*-[1,1-dimetil-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amint izoláljuk.

12. példa

Az *N*-[(2*R*)-hidroxi-3-[2-ciano-5-(3-karboxi-2-piridil)-fenoxi]-propil]-*N*-[1,1-dimetil-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amin

előállítás

A 11. példában kapott vegyület dioxánnal készített oldatához keverés közben 2,5 M vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk. Az így nyert oldatot 18 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd a reakciókeveréket betöményítjük. A maradékot feloldjuk vízben, majd az oldatot 2 M sósavoldattal pH 4-ig megsavanyítjuk, amelynek eredményeként az *N*-[(2*R*)-hidroxi-3-[2-ciano-5-(3-karboxi-2-piridil)-fenoxi]-propil]-*N*-[1,1-dimetil-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amint kapjuk.



13. példa

Az *N*-{(2*R*)-hidroxi-3-[(2-ciano-4-[4-(etoxi-karbonil)-fenil]-3-piridil)-oxi]-propil)-*N*-[1,1-dimetil-2-(5-klór-tienil)-etil]-amin előállítása

a) 2-Bróm-3-metoxi-piridin

1 ekvivalens 2-bróm-3-hidroxi-piridin (Aldrich Chemical Company) tetrahidrofuránnal készített és 0 °C-ra hűtött oldatát 30 percen keresztül 1 ekvivalens nátrium-hidriddel reagáltatjuk. Ezt követően a keverékhez hozzáadunk 1 ekvivalens metil-jodidot, a reakciókeveréket 18 órán keresztül kevertetjük, majd bepároljuk. A maradékot feloldjuk etil-acetátban, majd az oldatot 5 tömeg%-os vizes nátrium-karbonát-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Maradékként a 2-bróm-3-metoxi-piridint nyerjük.

b) 3-Metoxi-2-piridinkarbonitril

A 13. példa a) lépésben kapott 2-bróm-3-metoxi-piridin dimetil-szulfoxidos oldatát 18 órán keresztül 120 °C-on nátrium-cianiddal reagáltatjuk, majd a reakciókeveréket bepároljuk. A maradékot feloldjuk etil-acetátban, majd az oldatot 5 tömeg%-os vizes nátrium-karbonát-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Maradékként a 3-metoxi-2-piridinkarbonitrilt nyerjük.

c) 6-Bróm-3-metoxi-2-piridinkarbonitril

A 13. példa b) lépésben kapott 3-metoxi-2-piridinkarbonitril szén-tetrakloriddal készített oldatához hozzáadunk 1 ekvivalens *N*-bróm-szukcinimidet és katalitikus mennyiségű azo-bisz(izobutironitril)-t. A reakciókeveréket 18 órán keresztül

viesszafolyatás mellett forraljuk, majd bepároljuk. A maradékot feloldjuk etil-acetátban, majd az oldatot 5 tömeg%-os vizes nátrium-karbonát-oldattal és 5 tömeg%-os vizes nátrium-tioszulfát-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Maradékként a 6-bróm-3-metoxi-2-piridinkarbonitrilt nyerjük.

d) Etil-4-(6-ciano-5-metoxi-2-piridil)-benzoát

A 13. példa c) lépésben kapott 6-bróm-3-metoxi-2-piridinkarbonitril toluolos oldatához 2 M vizes nátrium-karbonát-oldatot, 1 ekvivalens (4-karboxi-fenil)-boronsavat, etanolt és katalitikus mennyiségű tetrakis(trifenil-foszfin)-palládium(0) reagenst $[(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}]$ adunk. A reakciókeveréket 18 órán keresztül 80 °C-on melegítjük, majd bepároljuk. A maradékot etanolban oldjuk, az oldathoz 4 M dioxános hidrogén-klorid-oldatot adunk, ezt követően a reakciókeveréket 18 órán keresztül visszafolyatás mellett forraljuk, majd bepároljuk. A maradékot feloldjuk etil-acetátban, majd az oldatot 5 tömeg%-os vizes nátrium-karbonát-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Maradékként az etil-4-(6-ciano-5-metoxi-2-piridil)-benzoátot nyerjük.

e) Etil-4-(6-ciano-5-hidroxi-2-piridil)-benzoát

A 13. példa d) lépésben kapott etil-4-(6-ciano-5-metoxi-2-piridil)-benzoát kollidinnel készített oldatához lítium-jodidot adunk, ezt követően a reakciókeveréket 24 órán keresztül 120 °C-on melegítjük, majd bepároljuk. A maradékot vízben oldjuk, az oldatot 1 M sósavoldattal semlegesítjük, majd a képződött csapadékot kiszűrjük és szárítjuk, amelynek eredményeként



az etil-4-(6-ciano-5-hidroxi-2-piridil)-benzoátot nyerjük.

f) Etil-4-[6-ciano-5-(oxiranil-metoxi)-2-piridil]-benzoát

1 ekvivalens 13. példa e) lépésben kapott vegyület, 2 ekvivalens kálium-karbonát, 1 ekvivalens R-glicidil-3-nitro-benzolszulfonát és acetón keverékét 24 órán keresztül visszafolytatás mellett forraljuk. Ezt követően a reakciókeveréket lehűtjük, betöményítjük, a maradékot vízben oldjuk, majd a vizes oldatot etil-acetáttal extraháljuk. A szerves oldatot telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és betöményítjük. Maradékként az etil-4-[6-ciano-5-(oxiranil-metoxi)-2-piridil]-benzoátot nyerjük.

g) N-{(2R)-Hidroxi-3-[(2-ciano-4-[4-(etoxi-karbonil)-fenil]-3-piridil)-oxi]-propil}-N-[1,1-dimetil-2-(5-klór-tienil)-etil]-amin

1 ekvivalens 13. példa f) lépésben kapott vegyület, 1 ekvivalens lítium-perklorát, 1,1 ekvivalens [1,1-dimetil-2-(5-klór-tienil)-etil]-amin és dioxán keverékét 48 órán keresztül visszafolytatás mellett forraljuk. Ezt követően a reakciókeveréket lehűtjük, betöményítjük, a maradékot vízben oldjuk, majd a vizes oldatot metilén-dikloriddal extraháljuk. A szerves fázist telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, majd betöményítjük. A maradékot gyorskromatográfiás oszlopon tisztítjuk, amelynek eredményeként az N-{(2R)-hidroxi-3-[(2-ciano-4-[4-(etoxi-karbonil)-fenil]-3-piridil)-oxi]-propil}-N-[1,1-dimetil-2-(5-klór-tienil)-etil]-amint izoláljuk.



14. példa

Az *N*-[(2*R*)-hidroxi-3-{[2-ciano-4-(4-karboxi-fenil)-3-piridil]-
-oxi}-propil]-*N*-[1,1-dimetil-2-(5-klór-tienil)-etil]-amin

előállítás

A 13. példa g) lépésben kapott vegyület dioxánnal készített oldatához keverés közben 2,5 M vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk. Az így nyert oldatot 18 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd a reakciókeveréket betöményítjük. A maradékot feloldjuk vízben, majd az oldatot 2 M sósavoldattal pH 4-ig megsavanyítjuk, amelynek eredményeként az *N*-[(2*R*)-hidroxi-3-{[2-ciano-4-(4-karboxi-fenil)-3-piridil]-oxi}-propil]-*N*-[1,1-dimetil-2-(5-klór-tienil)-etil]-amint nyerjük.

15. példa

Az *N*-{(2*R*)-hidroxi-3-{[2-ciano-4-[4-(etoxi-karbonil)-fenil]-3-
-piridil]-oxi}-propil]-*N*-[1,1-dimetil-2-(2-indanil)-etil]-amin

előállítás

1 ekvivalens 13. példa e) lépésben kapott vegyület, 1 ekvivalens lítium-perklorát, 1,1 ekvivalens [1,1-dimetil-2-(2-indanil)-etil]-amin és dioxán keverékét 48 órán keresztül visszafolytatás mellett forraljuk. Ezt követően a reakciókeveréket lehűtjük, betöményítjük, a maradékot vízben oldjuk, majd a vizes oldatot metilén-dikloriddal extraháljuk. A szerves fázist telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, majd betöményítjük. A maradékot gyorskromatográfiás oszlopon tisztítjuk, amelynek



eredményeként az $N\text{-}\{(2R)\text{-hidroxi-3-}\{2\text{-ciano-4-}\{4\text{-}\text{(etoxi-karbonil)}\text{-fenil}\}\text{-3-piridil}\}\text{-oxi}\}\text{-propil}\}\text{-}N\text{-}[1,1\text{-dimetil-2-}\text{(2-indanil)}\text{-etil}]\text{-amint}$ izoláljuk.

16. példa

Az $N\text{-}\{(2R)\text{-hidroxi-3-}\{2\text{-ciano-4-}\text{(4-karboxi-fenil)}\}\text{-3-piridil}\}\text{-oxi}\}\text{-propil}\}\text{-}N\text{-}[1,1\text{-dimetil-2-}\text{(2-indanil)}\text{-etil}]\text{-amin}$

előállítás

A 15. példában kapott vegyület dioxánnal készített oldatához keverés közben 2,5 M vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk. Az így nyert oldatot 18 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd a reakciókeveréket betöményítjük. A maradékot feloldjuk vízben, majd az oldatot 2 M sósavoldattal pH 4-ig megsavanyítjuk, amelynek eredményeként az $N\text{-}\{(2R)\text{-hidroxi-3-}\{2\text{-ciano-4-}\text{(4-karboxi-fenil)}\}\text{-3-piridil}\}\text{-oxi}\}\text{-propil}\}\text{-}N\text{-}[1,1\text{-dimetil-2-}\text{(2-indanil)}\text{-etil}]\text{-amint}$ nyerjük.

17. példa

Az $N\text{-}\{(2R)\text{-hidroxi-3-}\{2\text{-ciano-4-}\{4\text{-}\text{(etoxi-karbonil)}\}\text{-fenil}\}\text{-3-piridil}\}\text{-oxi}\}\text{-propil}\}\text{-}N\text{-}[1,1\text{-dimetil-2-}\text{(4-metoxi-fenil)}\text{-etil}]\text{-amin}$ előállítás

1 ekvivalens 13. példa e) lépésben kapott vegyület, 1 ekvivalens lítium-perklorát, 1,1 ekvivalens $[1,1\text{-dimetil-2-}\text{(4-metoxi-fenil)}\text{-etil}]\text{-amin}$ és dioxán keverékét 48 órán keresztül visszafolyatás mellett forraljuk. Ezt követően a reakciókeveréket lehűtjük, betöményítjük, a maradékot vízben oldjuk, majd a vizes oldatot metilén-dikloriddal extraháljuk. A szer-



ves fázist telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, majd betöményítjük. A maradékot gyorskromatográfiás oszlopon tisztítjuk, amelynek eredményeként az *N*-[(2*R*)-hidroxi-3-[[2-ciano-4-[4-(etoxi-karbonil)-fenil]-3-piridil]-oxi]-propil]-*N*-[1,1-dimetil-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amint izoláljuk.

18. példa

Az *N*-[(2*R*)-hidroxi-3-{ [2-ciano-4-(4-karboxi-fenil)-3-piridil]-oxi}-propil]-*N*-[1,1-dimetil-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amin

előállítás

Az 5. példában kapott vegyület dioxánnal készített oldatához keverés közben 2,5 M vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk. Az így nyert oldatot 18 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd a reakciókeveréket betöményítjük. A maradékot feloldjuk vízben, majd az oldatot 2 M sósavoldattal pH 4-ig megsavanyítjuk, amelynek eredményeként az *N*-[(2*R*)-hidroxi-3-[[2-ciano-4-(4-karboxi-fenil)-3-piridil]-oxi]-propil]-*N*-[1,1-dimetil-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amint nyerjük.

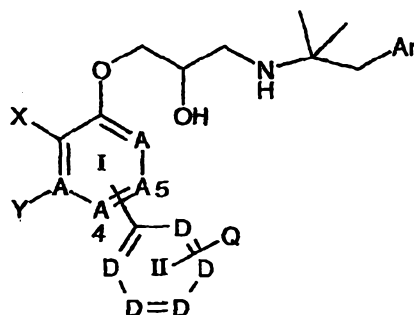
19. példa

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 szén- vagy nitrogénatom, és egy vagy két nitrogénatom van az I. gyűrűben;
- D jelentése szén- vagy nitrogénatom, és egy vagy két nitrogénatom van a II. gyűrűben, ami a képletben jelzett 4-es vagy 5-ös helyzetben kapcsolódik az I. gyűrűhöz;
- X jelentése ciano-, nitrocsoporthoz, klór-, fluor- vagy hidrogénatom;
- Y jelentése — ha A jelentése szénatom — klór-, fluor-, bróm-, jód- vagy hidrogénatom;
- Q jelentése — ha A jelentése szénatom — hidrogénatom, $-R_1$, $-SO_2R_1'$, $-R_1C(O)OR_1'$ általános képletű csoport, tetrazolil-, hidroximetil-, formilcsoport, $-SO_2NR_1'R_1''$, $-C(O)-NR_1'R_1''$ vagy $-NR_1SO_2R_1'$ általános képletű csoport, ahol
 R_1 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy adott esetben szubsztituált alkilcsoport,

R_1' és R_1'' jelentése egymástól függetlenül hidrogén-atom, 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 —

vagy gyógyászatilag elfogadható sója.

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

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

- *N*-{(2*R*)-hidroxi-3-[2-ciano-5-(5-karboxi-3-piridil)-
-fenoxi]-propil}-*N*-[1,1-dimetil-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-
-amin;
- *N*-[(2*R*)-hidroxi-3-{2-ciano-5-[3-(etoxi-karbonil)-2-
-piridil]-fenoxi}-propil]-*N*-[1,1-dimetil-2-(5-klór-
-tienil)-etil]-amin;
- *N*-{(2*R*)-hidroxi-3-[2-ciano-5-(3-karboxi-2-piridil)-
-fenoxi]-propil}-*N*-[1,1-dimetil-2-(5-klór-tienil)-etil]-
-amin;
- *N*-[(2*R*)-hidroxi-3-{2-ciano-5-[3-(etoxi-karbonil)-2-
-piridil]-fenoxi}-propil]-*N*-[1,1-dimetil-2-(2-indanil)-
-etil]-amin;
- *N*-{(2*R*)-hidroxi-3-[2-ciano-5-(3-karboxi-2-piridil)-
-fenoxi]-propil}-*N*-[1,1-dimetil-2-(2-indanil)-etil]-amin;
- *N*-[(2*R*)-hidroxi-3-{2-ciano-5-[3-(etoxi-karbonil)-2-
-piridil]-fenoxi}-propil]-*N*-[1,1-dimetil-2-(4-metoxi-
-fenil)-etil]-amin;
- *N*-{(2*R*)-hidroxi-3-[2-ciano-5-(3-karboxi-2-piridil)-
-fenoxi]-propil}-*N*-[1,1-dimetil-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-
-amin;
- *N*-{(2*R*)-hidroxi-3-[[2-ciano-4-[4-(etoxi-karbonil)-fenil]-
-3-piridil]-oxi]-propil}-*N*-[1,1-dimetil-2-(5-klór-tienil)-
-etil]-amin;
- *N*-[(2*R*)-hidroxi-3-{[2-ciano-4-(4-karboxi-fenil)-3-
-piridil]-oxi}-propil]-*N*-[1,1-dimetil-2-(5-klór-tienil)-
-etil]-amin;
- *N*-{(2*R*)-hidroxi-3-[[2-ciano-4-[4-(etoxi-karbonil)-fenil]-

- 3-piridil}-oxi]-propil}-N-[1,1-dimetil-2-(2-indanil)-
-etil]-amin;
- N-[(2R)-hidroxi-3-{[2-ciano-4-(4-karboxi-fenil)-3-
-piridil]-oxi}-propil]-N-[1,1-dimetil-2-(2-indanil)-etil]-
-amin;
- N-{(2R)-hidroxi-3-[[2-ciano-4-[4-(etoxi-karbonil)-fenil]-
-3-piridil]-oxi]-propil}-N-[1,1-dimetil-2-(4-metoxi-
-fenil)-etil]-amin; és
- N-[(2R)-hidroxi-3-{[2-ciano-4-(4-karboxi-fenil)-3-
-piridil]-oxi}-propil]-N-[1,1-dimetil-2-(4-metoxi-fenil)-
-etil]-amin.

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

4. Eljárás abnormális csont- és ásványanyag-homeosztázissal együtt járó betegségek vagy rendellenességek kezelésére, **azzal jellemezve**, hogy egy ezt igénylő alannak beadjuk egy 1. igénypont szerinti vegyület hatásos mennyiségét.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a csont- vagy ásványanyag-betegség vagy -rendellenesség osteosarcoma, periodontális betegség, fraktúragyógyulás, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, Paget-féle betegség, rosszindulatú humoralis hypercalcaemia vagy osteoporosis.

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a csont- vagy ásványanyag-betegség vagy -rendellenesség osteoporosis.

7. A 6. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**

ve, hogy a kalcilitikus vegyületet egy antireszorptív anyaggal együttesen adjuk be.

8. A 7. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy az antireszorptív anyagot a következő csoportból választjuk ki: ösztrogén, 1,25 (OH)₂ D₃-vitamin, kalcitonin, szelektív ösztrogén receptor modulátorok, vitronektin receptor antagonisták, V-H+-ATPáz inhibitorok, src SH₂ antagonisták, biszfoszfónátok és katepszin K inhibitorok.

9. Eljárás a szérum parathyreoidhormon-mennyiség növelésére, **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 kalcilitikus vegyületet egy antireszorptív anyaggal együttesen adjuk be.

11. A 10. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy az antireszorptív anyagot a következő csoportból választjuk ki: ösztrogén, 1,25 (OH)₂ D₃-vitamin, kalcitonin, szelektív ösztrogén receptor modulátorok, vitronektin receptor antagonisták, V-H+-ATPáz inhibitorok, src SH₂ antagonisták, biszfoszfónátok és katepszin K inhibitorok.

A meghatalmazott:

hely nélkül

2003. 06. 25

12

Derzi Katalin
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda
tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099