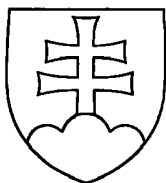


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania prihlášky: 8. 4. 1999
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 60/081 093
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 8. 4. 1998
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: US
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 10. 5. 2001
Vestník ÚPV SR č.: 05/2001
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky.
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: PCT/US99/07722
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO99/51569

(21) Číslo dokumentu:

1485-2000

(13) Druh dokumentu: A3

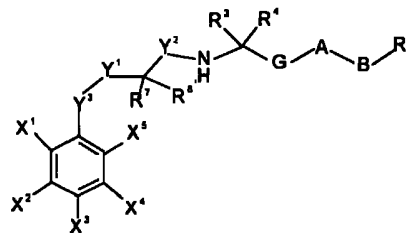
(51) Int. Cl.7 :

C07C 255/33

- (71) Prihlasovateľ: **SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION, Philadelphia, PA, US;**
NPS Pharmaceuticals, Inc, Salt Lake City, UT, US;
- (72) Pôvodca: **Bhatnagar Pradip Kumar, Exton, PA, US;**
Burgess Joelle Lorraine, Trappe, PA, US;
Callahan James Francis, Philadelphia, PA, US;
Calvo Paul Rolando, Royersford, PA, US;
Del Mar Eric G., Salt Lake City, UT, US;
Lago Maria Amparo, Audubon, PA, US;
Nguyen Thomas T., Newbury Park, CA, US;
- (74) Zástupca. **Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Kalcilytické zlúčeniny, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie**

- (57) Anotácia:
Kalcilytické zlúčeniny všeobecného vzorca (I), farmaceutické prostriedky obsahujúce tieto látky a ich použitie ako antagonistických látok kalciového receptora.



(I)

SK 1485-2000 A3

Kalcilytické zlúčeniny, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie

Oblasť techniky

Vynález sa týka nových kalcilytických látok, farmaceutických prostriedkov, ktoré tieto látky obsahujú a ich použitia ako antagonistických látok kalciového receptora.

Doterajší stav techniky

U cicavcov je extracelulárny Ca^{2+} pod prísnu homeostatickou kontrolou a reguluje rôzne procesy, ako napríklad zrážanie krvi, dráždivosť nervov a svalov a správnu tvorbu kostí. Extracelulárny Ca^{2+} inhibuje vylučovanie paratyroidného hormónu („PTH“) z paratyroidných buniek, inhibuje resorpciu kostí osteoklastami a stimuluje vylučovanie kalcitonínu z C-buniek. Proteíny kalciového receptora umožňujú určitým špecializovaným bunkám odpovedať na zmeny koncentrácie extracelulárneho Ca^{2+} .

PTH je hlavný endokrinný faktor regulujúci Ca^{2+} homeostázu v krvi a v extracelulárnych tekutinách. PTH pôsobením na kostné a obličkové bunky, zvyšuje hladinu Ca^{2+} v krvi. Toto zvýšenie extracelulárneho Ca^{2+} potom pôsobí ako signál zápornej spätnej väzby znížením PTH vylučovania. Recipročný vzťah medzi extracelulárnym Ca^{2+} a vylučovaním PTH tvorí dôležitý mechanizmus udržiavajúci telesnú Ca^{2+} homeostázu.

Extracelulárny Ca^{2+} pôsobí priamo na paratyroidné bunky, čím sa reguluje vylučovanie PTH. Na povrchu paratyroidných buniek bola potvrdená existencia bielkoviny, ktorá deteguje zmeny extracelulárneho Ca^{2+} . Pozri Brown a spol., Nature 366: 574, 1993. V paratyroidných bunkách tento proteín, kalciový receptor, pôsobí ako receptor extracelulárneho Ca^{2+} , deteguje zmeny iónovej koncentrácie extracelulárneho Ca^{2+} a iniciuje funkčnú bunkovú odozvu, vylučovanie PTH.

Extracelulárny Ca^{2+} ovplyvňuje rôzne bunkové funkcie, prehľad je v Nemeth a spol., Cell Calcium 11: 319, 1990. Napríklad extracelulárny Ca^{2+} hrá úlohu v

parafolikulárnych (C-bunkách) a paratyroidných bunkách. Pozri Nemeth, Cell Calcium 11: 323, 1990. Študovala sa tiež úloha extracelulárneho Ca^{2+} na kostné osteoklasty. Pozri Zaidi, Bioscience Reports 10: 493, 1990.

Sú známe rôzne látky, ktoré napodobňujú účinky extra-celulárneho Ca^{2+} na molekulu kalciového receptora. Kalcilytiká sú látky schopné inhibovať aktivitu kalciového receptora, čím sa spôsobí pokles v jednej alebo viacerých aktivitách kalciového receptora, vyvolanej extracelulárnym Ca^{2+} . Kalcilytiká sú užitočné ako vedúce molekuly pri výskume, vývoji, návrhu, modifikácii a/alebo konštrukcii užitočných kalciových modulátorov, ktoré sú aktívne pre Ca^{2+} receptory. Takéto kalcilytiká sú užitočné na liečenie rôznych chorobných stavov charakterizovaných abnormálnymi hladinami jednej alebo viacerých zložiek, napríklad polypeptidov, napríklad hormónov, enzýmov alebo rastových faktorov, ktorých expresia a/alebo vylučovanie je regulované alebo ovplyvnené aktivitou jedného alebo viacerých Ca^{2+} receptorov. Cieľové choroby alebo poruchy pre kalcilytické látky zahŕňujú choroby, pri ktorých je abnormálna kostná a minerálna homeostáza.

Abnormálna kalciová homeostáza je charakterizovaná jednou alebo viacerými z nasledujúcich aktivít: abnormálny vzrast alebo pokles sérového kalcia; abnormálny vzrast alebo pokles kalcia v moči; abnormálny vzrast alebo pokles hladiny kostného kalcia (napríklad podľa vyhodnotenia meraním kostnej minerálnej hustoty); abnormálna absorpcia kalcia zo stravy; abnormálny vzrast alebo pokles tvorby a/alebo uvoľnenia prenášačov, ktoré ovplyvňujú sérové kalciové hladiny, ako napríklad PTH a kalcitonín; a abnormálna zmena odozvy vyvolanej prenášačmi, ktoré ovplyvňujú sérové kalciové hladiny.

Antagonistické látky kalciového receptora teda ponúkajú jedinečný prístup k farmakoterapii chorôb spojených s abnormálnou kostnou alebo minerálnou homeostázou, ako je napríklad hypoparatyroidizmus, osteosarkóm, periodontálna choroba, liečenie zlomenín, osteoartritída, reumatoidná artritída, Pagetova choroba, humorálna hyperkalcémia spojená so zhubnými nádormi a liečením zlomenín, a osteoporóza.

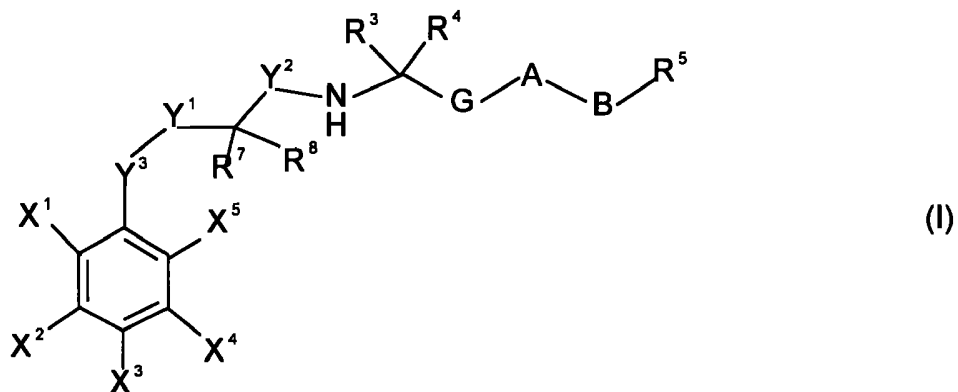
Podstata vynálezu

Vynález poskytuje antagonistické látky kalciového receptora všeobecného vzorca I a ich použitie ako antagonistické látky kalciového receptora na liečenie rôznych chorôb spojených s abnormálnou kostnou alebo minerálnou homeostázou, vrátane, ale bez obmedzenia na ne, hypoparatyroidizmu, osteosarkómu, periodon-tálnej choroby, liečenia zlomenín, osteoartritidy, reumatoidnej artritidy, Pagetovej choroby, humorálnej hyperkalcémie sporej so zhubnými nádormi a liečením zlomenín, a osteoporózy.

Tento vynález ďalej poskytuje spôsob antagonizovania kalciových receptorov u živočíchov vrátane ľudí, ktorý zahŕňa podávanie živočíchom, ktoré to potrebujú, účinného množstva látky vzorca I, uvedeného nižšie.

Tento vynález ďalej poskytuje spôsob zvýšenia sérových paratyroidných hladín u živočíchov vrátane ľudí, ktorý zahŕňa podávanie živočíchom, ktoré to potrebujú, účinného množstva látky vzorca I, uvedeného nižšie.

Podstatou vynálezu sú zlúčeniny všeobecného vzorca I



kde

Y¹ je kovalentná väzba, alkylén alebo alkenylén až do 4 atómov uhlíka, nesubstituovaný alebo substituovaný C₁₋₄ alkylom, alebo O;

Y² je metylén, nesubstituovaný alebo substituovaný C₁₋₄ alkylom alebo halogén-alkylom;

Y³ je kovalentná väzba alebo O, S, N-R^{IV} alebo C₁₋₄ alkylén-O, C₁₋₄ alkylén-S, C₁₋₄ alkylén-N-R^{IV};

R^3 a R^4 sú nezávisle metyl alebo etyl, alebo spolu tvoria cyklopropyl;

R^5 je aryl alebo kondenzovaný aryl, dihydro- alebo tetrahydro- kondenzovaný aryl, nesubstituovaný alebo substituovaný substituentami vybranými zo skupiny zahrnujúcej OH, halogén, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxyl, C_{3-6} cykloalkyl, OSO_2R^{IV} , CN, NO_2 , OCF_3 , CF_3 , CH_2CF_3 , $(CH_2)_nCO_2R^{IV}$ a $O-(CH_2)_nCO_2R^{IV}$, kde n je celé číslo od 0 do 3 a R^{IV} je vybrané zo skupiny zahrnujúcej H, C_{1-4} alkyl, C_{3-6} cykloalkyl;

alebo R^5 je heteroaryl alebo kondenzovaný heteroaryl; kde hetero-kruh obsahuje N, O alebo S a je aromatický, dihydro- alebo tetrahydro-, nesubstituovaný alebo substituovaný substituentami vybranými zo skupiny zahrnujúcej OH, OCH_3 , $CH(CH_3)_2$, halogén, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxyl, C_{3-6} cykloalkyl, OSO_2R^{IV} , CN, NO_2 , OCF_3 , CF_3 , CH_2CF_3 , $(CH_2)_nCO_2H$, $(CH_2)_nCO_2R^{IV}$, a $O-(CH_2)_nCO_2R^{IV}$;

G je kovalentná väzba, CHR^6 alebo $C-R^6$, kde R^6 je H, OH alebo O (tvoriac ketón);

R^7 je H, OH alebo $O-C_{1-4}$ alkyl;

R^8 je H alebo C_{1-4} alkyl; alebo R^7 a R^8 spolu tvoria ketón;

A a B sú nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej väzbu, CH_2 , NH, O, S a $C=O$, za predpokladu, že buď A alebo B je vybrané z CH_2 a NH; alebo A a B spolu tvoria väzbu; alebo A-B skupina je reprezentovaná skupinou $CH=CH$ alebo $C\equiv C$;

kde

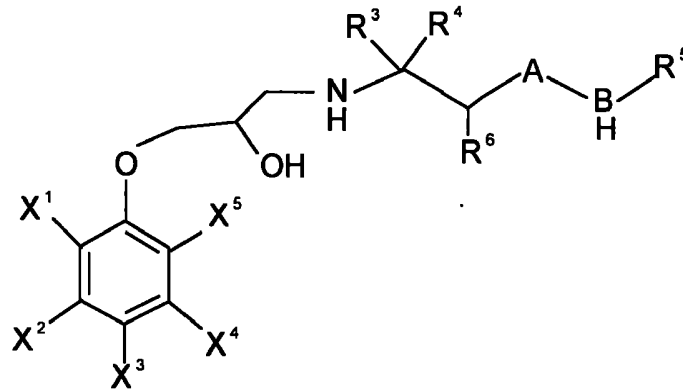
X^1 a X^5 sú nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej H, halogén, CN, NO_2 , C_{1-4} alkyl, cykloalkyl, CH_2 -aryl a CH_2 -heteroaryl; za predpokladu, že buď X^1 alebo X^5 je H; X^2 , X^3 a X^4 sú vybrané zo skupiny zahrnujúcej H, halogén, $O-C_{1-4}$ alkyl, O-aryl, O-heteroaryl, CH_2 -aryl, CH_2 -heteroaryl, alkyl, $C(O)$ aryl, $C(O)$ heteroaryl, $CH(OH)$ aryl, $CH(OH)$ -heteroaryl; a J-K;

J je kovalentná väzba, alkylén, O-alkylén alebo alkenylén až do 5 uhlíkových atómov, nesubstituovaný alebo substituovaný substituentom vybraným zo skupiny zahrnujúcej C_{1-4} alkyl, OH, O (tvoriac ketón), aryl, heteroaryl a $NR'R''$, kde R' a R'' sú nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej H, alkyl, aryl, heteroaryl, $C(O)$ alkyl, $C(O)$ aryl a $C(O)$ heteroaryl;

K je vybrané zo skupiny zahrnujúcej CO_2R^{IV} , OH a CN;

a ich farmaceuticky prijateľné soli a komplexy.

Výhodne majú látky podľa tohto vynálezu všeobecný vzorec II



(II)

kde

R^3 a R^4 sú nezávisle metyl alebo etyl, alebo spolu tvoria cyklopropyl;

R^5 je aryl alebo kondenzovaný aryl, alebo dihydro- alebo tetrahydro- kondenzovaný aryl, nesubstituovaný alebo substituovaný substituentami, ktoré sú vybrané zo skupiny zahrnujúcej OH, halogén, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{3-6} cykloalkyl, OSO_2R^{IV} , CN, NO_2 , OCF_3 , CF_3 , CH_2CF_3 , kde R^{IV} je vybrané zo skupiny zahrnujúcej H, C_{1-4} alkyl, C_{3-6} cykloalkyl, C_{3-6} cykloalkyl;

alebo R^5 je heteroaryl alebo kondenzovaný heteroaryl, kde hetero-kruh obsahuje N, O alebo S a je aromatický, dihydro alebo tetrahydro, nesubstituovaný alebo substituovaný substituentami, ktoré sú vybrané zo skupiny zahrnujúcej OH, OCH_3 , $CH(CH_3)_2$, halogén, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{3-6} cykloalkyl, CN, NO_2 , OCF_3 , CF_3 , CH_2CF_3 ;

R^6 je H, OH alebo O (tvoriac ketón); a

A a B sú nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej väzbu, CH_2 , NH, O, S a $C=O$, za predpokladu, že buď A alebo B je vybrané z CH_2 a NH; alebo A a B spolu tvoria väzbu; alebo A-B skupina je reprezentovaná skupinou $CH=CH$ alebo $C\equiv C$;

X^1 a X^5 sú nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej H, halogén, CN, NO_2 , C_{1-4} alkyl, cykloalkyl, CH_2 -aryl, a CH_2 -heteroaryl; za predpokladu, že buď X^1 alebo X^5 je H; X^2 , X^3 a X^4 sú vybrané zo skupiny zahrnujúcej H, halogén, O- C_{1-4} alkyl, O-aryl, O-heteroaryl, CH_2 -aryl, CH_2 -heteroaryl, alkyl, C(O)aryl, C(O)heteroaryl, CH(OH)aryl a CH(OH)heteroaryl a J-K;

J je kovalentná väzba, alkylén, O-alkylén alebo alkenylén až do 5 atómov uhlíka,

nesubstituovaný alebo substituovaný substituentom vybraným zo skupiny zahrnujúcej C₁₋₄alkyl, OH, O(ketón), aryl, heteroaryl, a NR'R", kde R' a R" sú nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej H, alkyl, aryl, heteroaryl, C(O)alkyl, C(O)aryl a C(O)heteroaryl;

K je vybrané zo skupiny zahrnujúcej CO₂H, CO₂R^{IV}, OH a CN.

Výhodnejšie je R⁵ aryl alebo kondenzovaný aryl alebo dihydro- alebo tetrahydro-aryl, nesubstituovaný alebo substituovaný substituentami, ktoré sú vybrané zo skupiny zahrnujúcej OCH₃, CH₂CH₃, halogén, C₃₋₆ heterocykloalkyl, CN, NO₂, OCF₃, CF₃, CH₂CF₃; alebo R⁵ je heteroaryl alebo kondenzovaný heteroaryl, kde hetero-kruh obsahuje N, O alebo S a je aromatický, dihydro- alebo tetrahydro-, nesubstituovaný alebo substituovaný substituentami, ktoré sú vybrané zo skupiny zahrnujúcej OCH₃, halogén, C₁₋₄ alkyl, CN, NO₂, OCF₃, CF₃, CH₂CF₃;

R⁶ je H; a

A a B sú nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej väzbu, CH₂, NH, O, S a C=O, za predpokladu, že buď A alebo B je vybrané z CH₂ a NH, alebo A a B spolu tvoria väzbu;

X¹ a X⁵ sú vybrané zo skupiny zahrnujúcej Cl, F, CN a NO₂; za predpokladu, že buď X¹ alebo X⁵ je H;

X², X³ a X⁴ je vybrané zo skupiny zahrnujúcej H, F, Cl, CN, O-aryl, O-heteroaryl, CH₂-aryl, CH₂-heteroaryl, C(O)aryl, C(O)heteroaryl, CH(OH)aryl, CH(OH)heteroaryl alebo J-K;

J je kovalentná väzba, alkylén, alkenylén alebo O-alkylén až do 5 atómov uhlíka, nesubstituovaný alebo substituovaný skupinou C₁₋₄ alkyl, aryl, heteroaryl, alebo NR'R", kde R' a R" sú nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej H, alkyl, aryl, heteroaryl, C(O)alkyl, C(O)aryl a C(O)heteroaryl;

K je CO₂R^{IV}.

Najvýhodnejšie je R⁵ fenyl, naftyl, heteroaryl alebo kondenzovaný heteroaryl, kde heterokruh obsahuje N, O alebo S, a je aromatický, dihydro- alebo tetrahydro-; nesubstituovaný alebo substituovaný substituentami, ktoré sú vybrané zo skupiny zahrnujúcej halogén, OCH₃, CF₃ a C₁₋₄alkyl;

R^6 je H; a

A a B sú nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej väzbu, CH_2 , O, alebo A a B spolu tvoria väzbu;

X^1 a X^5 sú nezávisle Cl, CN, alebo NO_2 ;

za predpokladu, že buď X_1 alebo X^5 je H;

X^2 alebo X^3 alebo X^4 sú H, CN, Cl alebo J-K;

J je kovalentná väzba, alkylén alebo alkenylén až do 5 atómov uhlíka, nesubstituovaný alebo substituovaný arylom, heteroarylom, alebo $NR'R''$, kde R' a R'' sú vybrané zo skupiny zahrnujúcej H, alkyl, aryl, heteroaryl, $C(O)$ alkyl, $C(O)$ aryl, a $C(O)$ heteroaryl;

K je CO_2R^{IV} .

Výhodné heteroaryly užitočné v tomto vynáleze zahrnujú nesubstituované a substituované chinolíny, izochinolíny, benzofurány, dihydrobenzofurány, benzotiofény, dihydrobenzotiofény a pyridíny.

V tomto dokumente pojem "cykloalkyl" označuje voliteľne substituované 3 až 7 členné karbocyklické kruhy, kde substituenty sú vybrané zo skupiny zahrnujúcej F, Cl, Br, I, $N(R^{IV})_2$, SR^{IV} a OR^{IV} , ak to nie je označené inak.

V tomto dokumente pojem "heterocykloalkyl" označuje voliteľne substituované 4, 5, 6 alebo 7 členné heterocyklické kruhy, ktoré obsahujú 1 až 2 heteroatómy vybrané z N, O a S.

V tomto dokumente pojem "aryl" označuje voliteľne substituovanú aromatickú skupinu s najmenej jedným kruhom, ktorý má konjugovaný pi-elektrónový systém, obsahujúci do dvoch konjugovaných alebo kondenzovaných kruhových systémov. Aryl zahŕňa karbocyklické arylové a biarylové skupiny, ktoré všetky môžu byť voliteľne substituované. Výhodné aryly zahŕňajú fenyl a naftyl. Výhodnejšie aryl zahŕňa fenyl. Výhodné substituenty sú vybrané zo skupiny zahrnujúcej halogén, C_{1-4} alkyl, OCF_3 , CF_3 , OMe, CN, OSO_2R a NO_2 , kde R predstavuje C_{1-4} alkyl alebo C_{3-6} cykloalkyl.

V tomto dokumente pojem "acyl" označuje C_{1-4} alkylkarbonyl.

V tomto dokumente pojem "alkenyl" označuje voliteľne substituovanú uhľovodíkovú skupinu, ktorá obsahuje najmenej jednu dvojitú väzbu uhlík-uhlík a,

ktorá obsahuje do 5 atómov uhlíka spojených spolu. Alkenylový uhľovodíkový reťazec môže byť priamy, rozvetvený alebo cyklický. Substituenty sú vybrané zo skupiny zahrnujúcej halogén, C₁₋₄ alkyl, OCF₃, CF₃, OMe, CN, OSO₂R a NO₂, kde R predstavuje C₁₋₄ alkyl alebo C₃₋₆cykloalkyl.

V tomto dokumente pojem "alkynyl" označuje voliteľne substituovanú uhľovodíkovú skupinu, ktorá obsahuje najmenej jednu trojitú väzbu uhlík-uhlík medzi atómami uhlíka, a ktorá obsahuje do 5 atómov uhlíka spojených spolu. Alkynylová uhľovodíková skupina môže byť s priamym reťazcom, rozvetvená alebo cyklická. Substituenty sú vybrané zo skupiny zahrnujúcej halogén, C₁₋₄ alkyl, OCF₃, CF₃, OMe, CN, OSO₂R a NO₂, kde R predstavuje C₁₋₄ alkyl alebo C₃₋₆ cykloalkyl.

Látky podľa tohto vynálezu môžu obsahovať jeden alebo viaceré asymetrické atómy uhlíka a môže existovať v racemickej a opticky aktívnej forme. Všetky tieto látky a diastereoméry sa považujú za látky zahrnuté v rozsahu tohto vynálezu.

Výhodné látky podľa tohto vynálezu zahrnujú:

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-4-(2-karbetoxyetyl)fenoxi)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-4-(2-karboxyetyl)fenoxi)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-5-(3-karbetoxypropyl)fenoxi)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-5-(3-karboxypropyl)fenoxi)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-5-(2-karbetoxyetyl)fenoxi)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-5-(2-karboxyetyl)fenoxi)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-4-(3-karbetoxypropyl)fenoxi)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-4-(3-karboxypropyl)fenoxi)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-

naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-3-(3-karboxypropyl)fenoxi)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-3-(3-karboxypropyl)fenoxi)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-3-(2-karboxypropyl)fenoxi)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-3-(2-karboxypropyl)fenoxi)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-4-(karboxymetyl)fenoxi)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-4-(karboxymetyl)fenoxi)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-5-(karboxymetyl)fenoxi)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-5-(karboxymetyl)fenoxi)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-4-(2-karboxy-*trans*-etylén)fenoxi)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-4-(2-karboxy-*trans*-etylén)fenoxi)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(4-metoxifenyl)etylamin]-3-[(4-(2-fenyl-*R,S*-metoxykarbonyl-etyl))fenoxi]-propán-2-ol;

(*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(4-metoxifenyl)etylamin]-3-[(4-(2-fenyl-*R,S*-karboxyetyl))-fenoxi]-propán-2-ol;

(*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(4-metoxifenyl)etylamin]-3-[(3-benzyl-4-metoxykarbonylmetyl)fenoxi]-propán-2-ol;

(*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin]-3-[(3-benzyl-4-metoxykarbonylmetyl))-fenoxi]-propán-2-ol;

(*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin]-3-[(3-benzyl-4-karboxymetyl)fenoxi]-

propán-2-ol;

(*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(4-metoxyfenyl)etylamino]-3-[(3-benzyl-4-karboxymetyl)-fenoxy]-propán-2-ol;

(*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(4-metoxyfenyl)etylamino]-3-[(4-(3-hydroxy)propyl)fenoxy]-propán-2-ol;

(*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(4-metoxyfenyl)etylamino]-3-[(4-(2-hydroxy)etyl)fenoxy]-propán-2-ol;

(*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(4-metoxyfenyl)etylamino]-3-[(4-(2-kyano)etyl)fenoxy]-propán-2-ol;

(*R*)-Metyl-2-[4-[3-[2-(4-metoxyfenyl)-1,1-dimetyletylamino]-2-hydroxypropoxy]-benzoylbenzoát;

Kyselina (*R*)-2-[4-[3-[2-(4-metoxyfenyl)-1,1-dimetyletylamino]-2-hydroxypropoxy]-benzoylbenzoová;

(*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(4-metoxyfenyl)etylamino]-3-[(4-kyanometyl)fenoxy]-propán-2-ol;

(*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(4-metoxyfenyl)etylamino]-3-[(4-metoxykarbonylmetyl)fenoxy]-propán-2-ol;

(*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(4-metoxyfenyl)etylamino]-3-[(2-nitro-4-kyano)-fenoxy]-propán-2-ol;

(*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(4-metoxyfenyl)etylamino]-3-[(2-nitro-4-(hydroxymetyl)fenoxy]-propán-2-ol;

(*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(4-metoxyfenyl)etylamino]-3-[(2-nitro-4-metoxykarbonylmetyl)-fenoxy]-propán-2-ol;

(*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(4-metoxyfenyl)etylamino]-3-[(2-nitro-4-karboxymetyl)fenoxy]-propán-2-ol;

(*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamino]-3-[(4-metoxykarbonyl)fenoxy]-propán-2-ol;

(*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamino]-3-[(karboxy)fenoxy]-propán-2-ol;

(*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(4-metoxyfenyl)etylamino]-3-[(2-kyano-4-etoxykarbonylmetyl)-fenoxy]-propán-2-ol;

(*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(4-metoxyfenyl)etylamino]-3-[(2-kyano-4-karboxymetyl)fenoxy]-

propán-2-ol;

(*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(4-metoxyfenyl)etylamin]-3-[(4-metoxykarbonyl)fenoxi]-propán-2-ol;

N-[2*R*-hydroxy-3-[[2-nitro-4-[2*S*-etoxykarbonyl-2-[metylsulfonyl]amino]-fenoxi]-propyl]-1,1-dimetyl-2-[4-metoxyfenyl]etylamin;

N-[2*R*-hydroxy-3-[[2-nitro-4-[2*S*-metoxykarbonyl-2-[ftalimido]fenoxi]propyl]-1,1-dimetyl-2-[naftyl]etylamin;

N-[2*R*-hydroxy-3-[[2-nitro-4-[2*S*-karboxy-2-[[[2-karboxy]fenyl]karbonyl]amino]etyl]fenoxi]propyl]-1,1-dimetyl-2-[naftyl]etylamin;

N-[2*R*-hydroxy-3-[[2-nitro-4-[2*S*-metoxykarbonyl-2-[[[2-karboxy]fenyl]karbonyl]amino]etyl]fenoxi]propyl]-1,1-dimetyl-2-[naftyl]etylamin;

(*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin]-3-[(3-(2-aminofenoxi)-4-metoxykarbonyl)fenoxi]-propán-2-ol;

(*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin]-3-[(3-(2-aminofenoxi)-4-karboxy)fenoxi]-propán-2-ol;

a ich farmaceuticky prijateľné soli a komplexy.

Výhodnejšie látky podľa tohto vynálezu zahŕňujú:

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-4-(2-karboetoxyetyl)fenoxi)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-4-(2-karboxyetyl)fenoxi)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-5-(3-karboetoxypropyl)fenoxi)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-5-(3-karboxypropyl)fenoxi)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-5-(2-karboetoxyetyl)fenoxi)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-5-(2-karboxyetyl)fenoxi)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-4-(3-karboetoxypropyl)fenoxi)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-

naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-4-(3-karboxypropyl)fenoxi)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-3-(3-karboxypropyl)fenoxi)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-3-(3-karboxypropyl)fenoxi)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-3-(2-karboxypropyl)fenoxi)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-3-(2-karboxypropyl)fenoxi)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-4-(karboxymetyl)fenoxi)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-4-(karboxymetyl)fenoxi)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-5-(karboxymetyl)fenoxi)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-5-(karboxymetyl)fenoxi)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-4-(2-karboxy-*trans*-etylén)fenoxi)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-4-(2-karboxy-*trans*-etylén)fenoxi)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin]-3-[(3-(2-aminofenoxi)-4-metoksykarbonyl)fenoxi]-propán-2-ol;

(*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(4-metoksyfenyl)etylamin]-3-[(4-(2-fenyl-*R,S*-metoksykarbonyl-etyl))fenoxi]-propán-2-ol;

(*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(4-metoksyfenyl)etylamin]-3-[(3-benzyl-4-metoksykarbonylmetyl)-fenoxi]-propán-2-ol;

(*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin]-3-[(3-benzyl-4-metoksykarbonylmetyl)-

fenoxy]-propán-2-ol;

(*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin]-3-[(3-benzyl-4-karboxymetyl)fenoxy]-propán-2-ol;

(*R*)-metyl-2-[4-[3-[2-(4-metoxifyfenyl)-1,1-dimetyletylamin]-2-hydroxypropoxy]-benzoylbenzoát;

(*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(4-metoxifyfenyl)etylamin]-3-[(2-kyano-4-etoxykarbonylmetyl)fenoxy]-propán-2-ol;

(*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(4-metoxifyfenyl)etylamin]-3-[(2-nitro-4-metoxycarbonylmetyl)fenoxy]-propán-2-ol;

(*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin]-3-[(4-metoxycarbonyl)fenoxy]-propán-2-ol;

N-[2*R*-hydroxy-3-[[2-nitro-4-[2*S*-etoxykarbonyl-2-[metylsulfonyl]amino]fenoxy]propyl]-1,1-dimetyl-2-[4-metoxifyfenyl]etylamin;

N-[2*R*-hydroxy-3-[[2-nitro-4-[2*S*-metoxycarbonyl-2-[ftalimido]fenoxy]propyl]-1,1-dimetyl-2-[naftyl]etylamin;

N-[2*R*-hydroxy-3-[[2-nitro-4-[2*S*-metoxycarbonyl-2-[[[2-karboxy]fenyl]karbonyl]amino]etyl]fenoxy]propyl]-1,1-dimetyl-2-[naftyl]etylamin; a

ich farmaceuticky prijateľné soli a komplexy.

Najvýhodnejšie látky užitočné v tomto vynáleze zahŕňujú:

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-4-(2-karboetoxyetyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-4-(2-karboxyetyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-5-(3-karboetoxypropyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-5-(3-karboxypropyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-5-(2-karboetoxyetyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-5-(2-karboxyetyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-4-(3-karboetoxypropyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-

naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-4-(3-karboxypropyl)fenoxi)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-3-(3-karboxypropyl)fenoxi)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-3-(3-karboxypropyl)fenoxi)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-3-(2-karboxypropyl)fenoxi)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-3-(2-karboxypropyl)fenoxi)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-4-(karboxymetyl)fenoxi)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-4-(karboxymetyl)fenoxi)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-5-(karboxymetyl)fenoxi)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-5-(karboxymetyl)fenoxi)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-4-(2-karboxy-*trans*-etylén)fenoxi)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-4-(2-karboxy-*trans*-etylén)fenoxi)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin]-3-[(3-(2-aminofenoxi)-4-metoxycarbonyl)fenoxi]-propán-2-ol;

a ich farmaceuticky prijateľné soli a komplexy.

Farmaceuticky prijateľnými soľami sú soli netoxické v množstvách a koncentráciách, pri ktorých sa podávajú.

Farmaceuticky prijateľné soli zahŕňujú kyslé adičné soli, ako napríklad soli obsahujúce sulfát, hydrochlorid, fumarát, maleát, fosfát, sulfamát, acetát, citrát, laktát, vian, metánsulfonát, etánsulfonát, benzénsulfonát, p-toluénsulfonát,

laktát, vlnan, metánsulfonát, etánsulfonát, benzénsulfonát, p-toluénsulfonát, cyklohexylsulfamát a chinát. Výhodnou soľou je hydrochlorid. Farmaceuticky prijateľné soli sa môžu získať z kyselín, ako napríklad kyseliny chlorovodíkovej, kyseliny maleínovej, kyseliny sírovej, kyseliny fosforečnej, kyseliny sulfámovej, kyseliny octovej, kyseliny citrónovej, kyseliny mliečnej, kyseliny vínnej, kyseliny malónovej, kyseliny metánsulfónovej, kyseliny etánsulfónovej, kyseliny benzénsulfónovej, kyseliny *p*-toluénsulfónovej, kyseliny cyklohexylsulfámovej, kyseliny fumárovej a kyseliny chinovej.

Farmaceuticky prijateľné soli tiež zahŕňujú zásadité adičné soli, ako napríklad soli, ktoré obsahujú benzatín, chlórprokaín, cholín, dietanolamín, etyléndiamín, meglumín, prokaín, hliník, vápnik, lítium, horčík, draslík, sodík, amónium, alkylamín a zinok, keď sú prítomné kyslé funkčné skupiny, ako napríklad kyselina karboxylová alebo fenol.

Tento vynález poskytuje látky vyššie uvedeného vzorca I, ktoré sa môžu pripraviť použitím štandardných techník. Celková stratégia prípravy výhodných látok opísaná v tomto dokumente sa môže uskutočniť tak, ako je opísané v tejto časti.

Nasledujúce príklady ilustrujú syntézu špecifických látok. Použitím postupov opísaných v tomto dokumente ako modelu, odborník v tomto odbore môže ľahko vyrobiť iné látky podľa tohto vynálezu.

Všetky reagenty a rozpúšťadlá sa získali od komerčných dodávateľov. Východiskové materiály (ako napríklad amíny a epoxidy) sa syntetizovali použitím štandardných techník a postupov.

Schéma 1

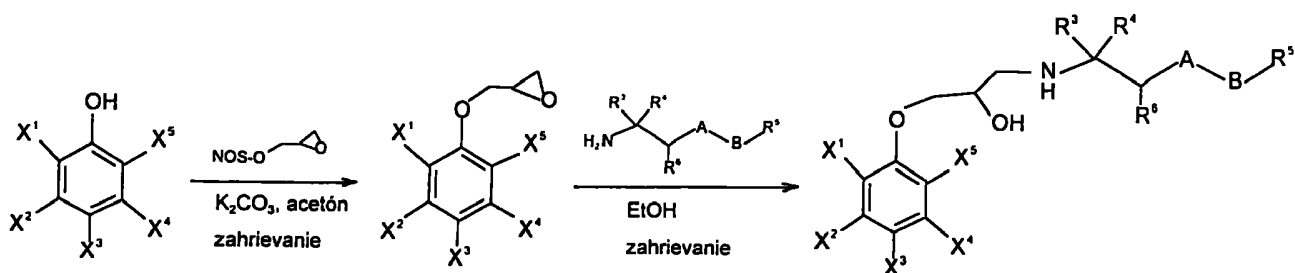


Schéma 2

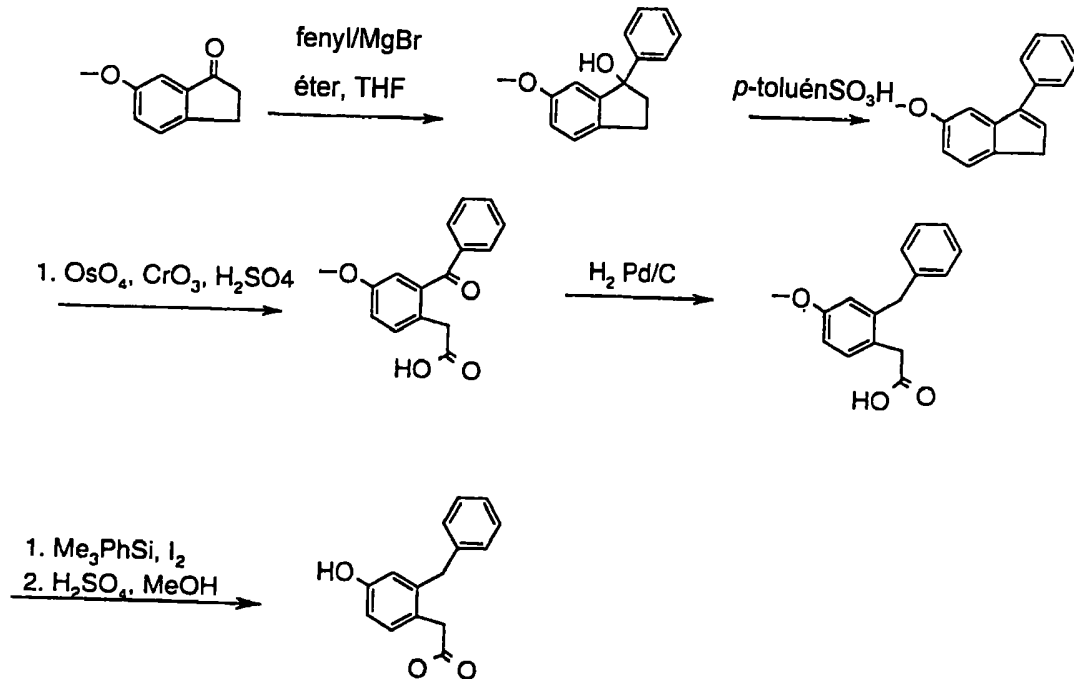


Schéma 3

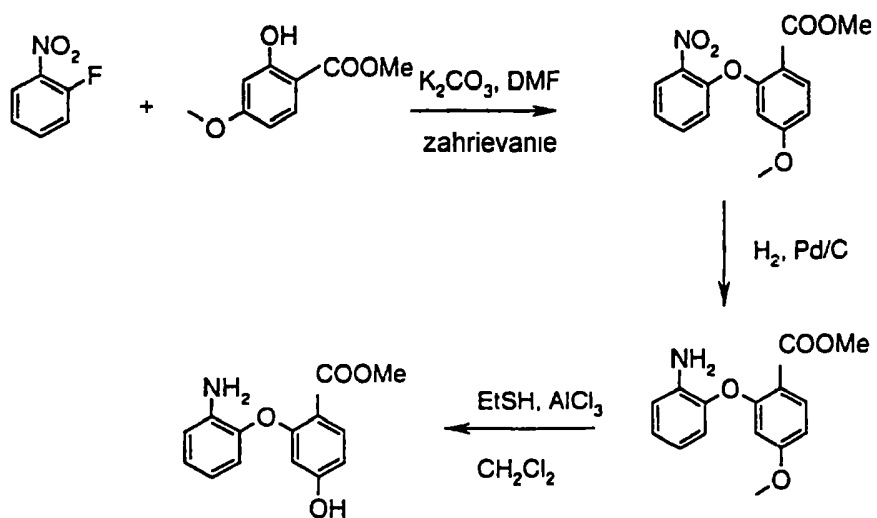


Schéma 4

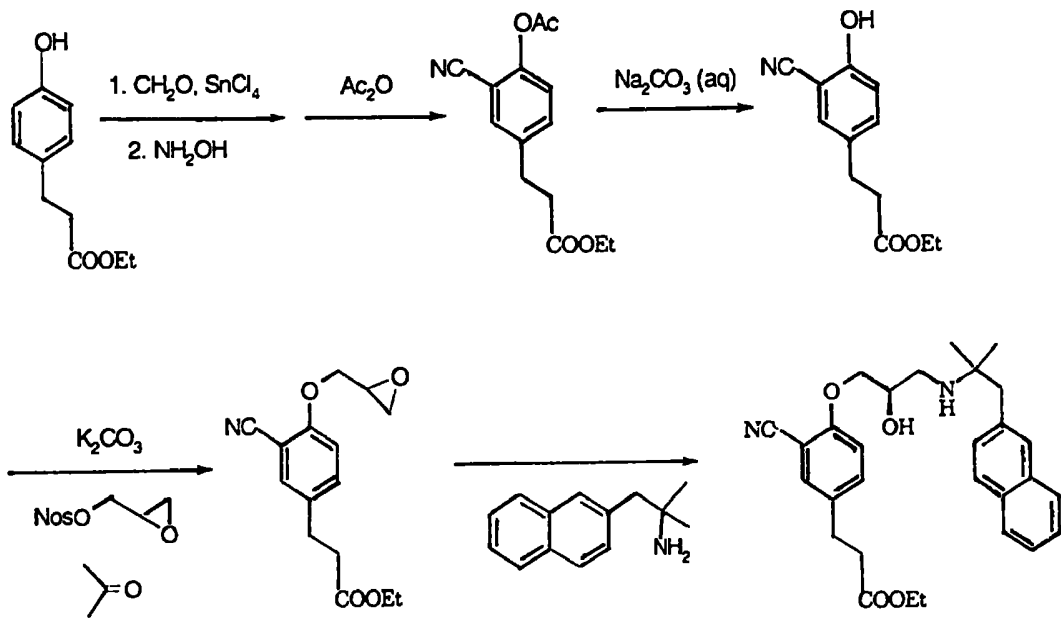


Schéma 5

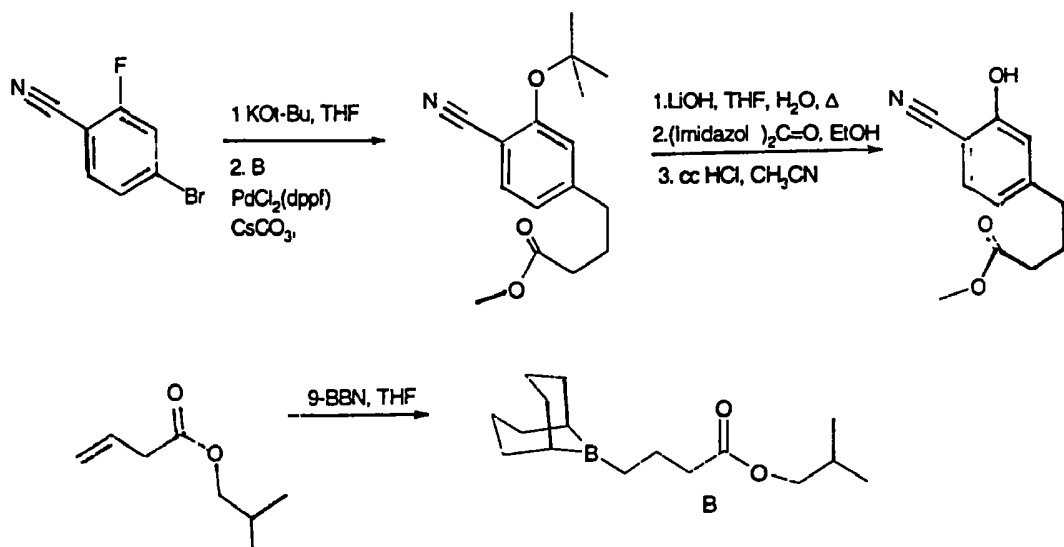


Schéma 6

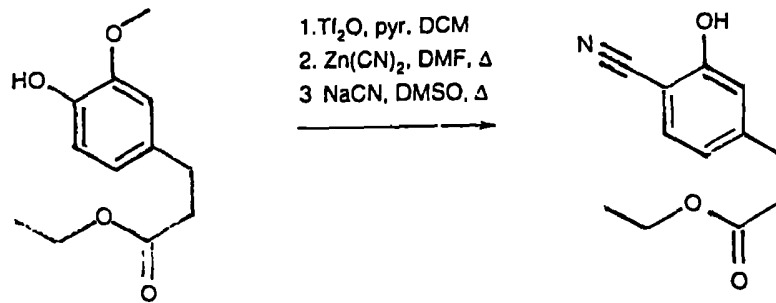


Schéma 7

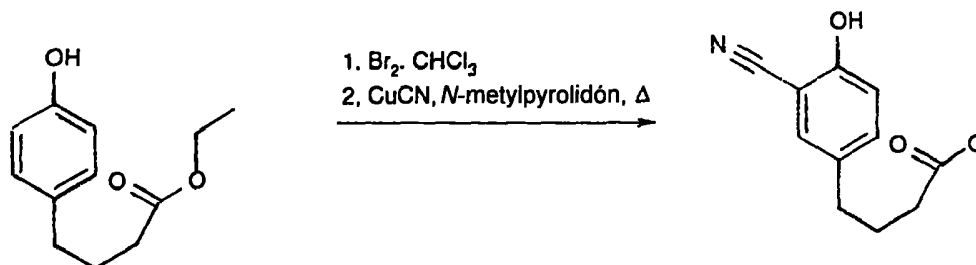


Schéma 8

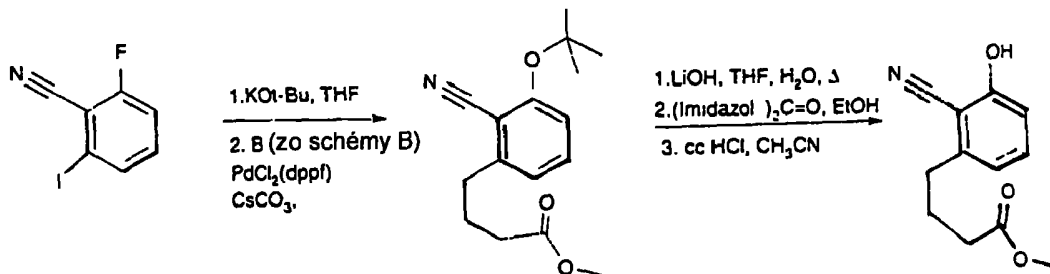
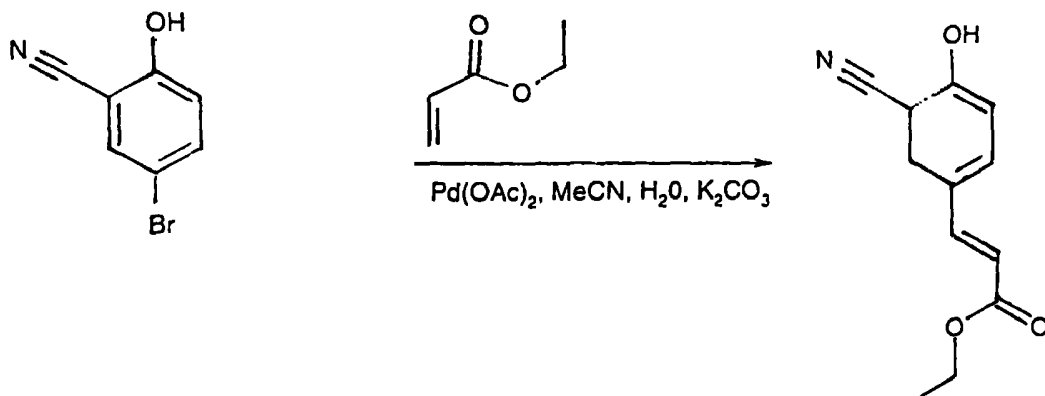


Schéma 9



Všeobecný postup používaný na syntézu mnohých z týchto látok sa môže uskutočniť tak, ako je opísané v Schéme 1: roztok arylalkoholu v acetóne sa opracuje s príslušnou zásadou, ako napríklad K_2CO_3 , zahrieva sa počas 15 minút. Pridá sa (*R*)-glycidyl-3-nitrobenzénsulfonát a reakcia pokračuje počas noci, čím poskytne zodpovedajúci glycidyléter. V prípade alkylalkoholu (napríklad Y_3 je C_{1-4} alkylén-O), sa používa silnejšia zásada, napríklad NaH v DMF. Tento spôsob sa tiež môže použiť pre arylalkoholy. Roztok substituovaného glycidyléteru a prebytok amínu (typicky 1,1-dimetyl-2-(4-metyloxyfenyl)etylamin) v absolútnom etanole, acetonitrile, THF alebo nejakom inom podobnom rozpúšťadle v prítomnosti vhodného katalyzátora, ako napríklad $LiClO_4$, sa premiešava počas noci pod refluxom. Produkt sa čistí pomocou normálnej fázovej chromatografie. Hydrochloridové soli sa pripravujú opracovaním zodpovedajúcej voľnej zásady s HCl buď v plynnej fáze alebo v 4 mol/l dioxánovom roztoku, alebo nejakou inou štandardnou metódou. Spôsob prípravy metyl-2-(2-benzyl-4-hydroxy)fenylacetátov je uvedený v Schéme 2. Grignardova adícia nasledovaná dehydratáciou a oxidačným štiepením výslednej dvojitej väzby poskytuje benzofenónový derivát, ktorý sa deoxygenuje a demetyluje, čím sa poskytne arylalkoholová kyselina a jej zodpovedajúci ester. Spôsob prípravy 1-(2-aminofenoxy)-2-metoksykarbonyl-5-hydroxybenzénu je uvedený v Schéme 3. Vytiesnenie arylfluoridu poskytne bifenyľéter. Redukcia nitroskupiny nasledovaná štiepením metyléteru poskytne požadovaný arylalkohol.

Schémy 4 až 9 uvádzajú všeobecnú syntézu zodpovedajúceho fenolu substituovaného s rôznymi bočnými reťazcami kyseliny/esteru propiónovej a maslovej, s príslušnou úpravou a ochranou chemických funkčných skupín, syntéza zostávajúcich látok vzorca I sa uskutočňuje pomocou spôsobov analogických so spôsobmi uvedenými vyššie a so spôsobmi opísanými v Experimentálnej časti.

Látky vzorca I alebo ich farmaceuticky prijateľné soli sa na použitie na liečenie ľudí a iných cicavcov normálne upravujú v zhode so štandardnou farmaceutickou praxou ako farmaceutický prostriedok.

Kalcilytické látky sa môžu podávať rôznymi cestami vrátane intravenózneho, intraperitoneálneho, subkutánneho, intramuskulárneho, orálneho,

topikálneho (transdermálneho) alebo transmukozálneho podávania. Pre systemické podávanie je výhodné orálne podávanie. Pre orálne podávanie sa tieto látky môžu upraviť napríklad do konvenčných orálnych dávkových foriem, ako napríklad kapsúl, tabliet a kvapalných preparátov, ako napríklad sirupov, elixírov a koncentrovaných kvapiek.

Alternatívne sa môže použiť injekcia (parenterálne podávanie), napríklad intramuskulárna, intravenózna, intraperitoneálna a subkutánná. Pre injekciu sa látky podľa tohto vynálezu upravujú do kvapalných roztokov, výhodne vo fyziologicky kompatibilných pufoch alebo roztokoch, napríklad roztok soľanky, Hankov roztok alebo Ringerov roztok. Okrem toho sa tieto látky môžu upraviť v tuhej forme a redisolvovať alebo suspendovať tesne pred použitím. Môžu sa tiež vyrobiť lyofilizované formy.

Systemické podávanie môže tiež byť uskutočnené pomocou transmukozálnych alebo transdermálnych prostriedkov. Na transmukozálne alebo transdermálne podávanie sa v prípravku používajú penetranty vhodné na prenikanie bariérou. Takéto penetranty sú všeobecne známe v tomto odbore a zahŕňujú na transmukozálne podávanie napríklad soli kyseliny žlčovej a deriváty kyseliny fusidovej ($C_{31}H_{48}O_6$). Okrem toho sa môžu na uľahčenie prieniku použiť detergenty. Transmukozálne podávanie môže byť uskutočnené napríklad pomocou spreja do nosa, rektálnych čapíkov alebo vaginálnych čapíkov.

Pre topikálne podávanie sa látky podľa tohto vynálezu môžu upraviť do pleťových masťí, hojivých masťí, gélov alebo krémov, ako je všeobecne známe v tomto odbore.

Množstvá rôznych kalcilytických látok, ktoré sa majú podávať, sa môžu určiť pomocou štandardných postupov pri zohľadnení takých faktorov, ako napríklad IC_{50} , EC_{50} látky, biologický polčas rozpadu látky, vek, veľkosť a váha pacienta a choroba alebo porucha pacienta. Význam týchto a iných uvažovaných faktorov je známy odborníkom skúseným v tomto odbore.

Podávané množstvá tiež závisia od spôsobov podávania a stupňa orálnej biologickej dostupnosti. Napríklad látky s nízkou orálnou biologickou dostupnosťou sa majú podávať v relatívne vysokých dávkach.

Výhodne je farmaceutický prostriedok v jednotkovej dávkovej forme. Na orálnu aplikáciu sa môžu podávať napríklad tablety alebo kapsuly, na aplikáciu do nosa sa môže podávať meraná dávka aerosólu, na transdermálnu aplikáciu sa môžu podávať topikálne prípravky alebo náplasti a na transmukozálne dávkovanie sa môžu podávať bukové náplasti. V každom prípade je dávkovanie také, že pacient môže prijať samostatnú dávku.

Každá dávková jednotka na orálne podávanie obsahuje vhodne od 0,01 do 500 mg/kg, a výhodne od 0,1 do 50 mg/kg, látky vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli počítané ako voľná zásada. Denná dávka pre parenterálnu, nazálnu, orálne inhalačnú, transmukozálnu alebo transdermálnu cestu, obsahuje vhodne od 0,01 mg do 100 mg/kg, látky vzorca I. Topikálny prípravok obsahuje vhodne 0,01 až 5,0 % hmotnostných látky vzorca I. Aktívna zložka sa môže podávať napríklad 1 až 6 krát za deň, výhodne jedenkrát, tak aby to bolo dostatočné na dosiahnutie požadovanej aktivity, ako je odborníkom v tomto odbore zrejmé.

V tomto dokumente pojem „liečenie“ choroby označuje, ale nie je na to obmedzený, prevenciu, spomalenie a profylaxiu choroby.

Choroby a poruchy, ktoré by mohli byť liečené alebo ktorým by sa dalo predchádzať, na základe ovplyvňujúcich buniek zahŕňujú choroby alebo poruchy kostí a choroby alebo poruchy spojené s minerálnym zložením; hypoparatyroidizmus; poruchy centrálného nervového systému, ako napríklad záchvaty, mŕtvica, úrazy hlavy, poranenia miechy, hypoxiou vyvolané poškodenie nervových buniek, ako sa napríklad vyskytuje pri zástave srdca alebo novorodeneckých ťažkostiach, epilepsii, neurodegeneratívnych chorobách, ako napríklad Alzheimerovej chorobe, Huntingtonovej chorobe a Parkinsonovej chorobe, demencii, napätí svalov, depresii, úzkosti, panickej poruche, obsedantno-kompulzívnej poruche, post-traumatickej stresovej poruche, schizofrénii, neuroleptickom zhubnom syndróme, a Touretteovom syndróme; choroby zahŕňujúce reabsorpciu prebytku vody obličkami, ako napríklad syndróm nevhodného ADH vylučovania (SIADH), cirhóza, kongestívne poškodenie srdca a nefróza; hypertenzia; prevencia a/alebo pokles renálnej toxicity kationových antibiotík (napríklad, aminoglykozidových antibiotík); poruchy pohyblivosti čriev, ako napríklad hnačka a spastické hrubé črevo; GI

vredovité choroby; GI choroby s prebytočnou absorpciou vápnika, ako napríklad sarkoidóza; autoimunitné choroby a odvrhnutie transplantovaných orgánov; karcinóm skvamóznych buniek; a pankreatitída.

Vo výhodnom uskutočnení tohto vynálezu sa tieto látky používajú na vzrast hladín sérového paratyroidného hormónu („PTH“). Zvýšené hladiny sérového PTH môžu byť pomocou pri liečení choroby, ako napríklad hypoparatyroidizmu, osteosarkómu, chorôb ozubnice, zlomeniny, osteoartritídy, reumatoidnej artritídy. Pagetovej choroby, humorálnej hyperkalcémie pri zhubnom nádore a osteoporóze.

Iný aspekt tohto vynálezu opisuje spôsob liečenia pacienta zahrnujúci podávanie pacientovi množstva tejto látky dostatočného na vzrast hladiny sérového PTH. Výhodne sa spôsob uskutočňuje podávaním množstva tejto látky účinného na to, aby spôsobilo vzrast doby trvania a/alebo kvantitu hladiny sérového PTH dostatočného na terapeutický účinok.

V rôznych uskutočneniach spôsobuje látka podávaná pacientovi vzrast sérového PTH, ktorý má trvanie až do jednej hodiny, asi jednu až asi dvadsať hodín, asi jednu až asi dvanásť hodín, asi jednu až asi šesť hodín, asi jednu až asi päť hodín, asi jednu až asi štyri hodiny, asi dva až asi päť hodín, asi dve až asi štyri hodiny, alebo asi tri až asi šesť hodín.

V alternatívnom uskutočnení tohto vynálezu, látka podávaná pacientovi spôsobuje vzrast sérového PTH, ktorý má trvanie viac než asi dvadsaťštyri hodín za predpokladu, že je podávaná spoločne s anti-resorpčným činidlom.

V ďalších odlišných uskutočneniach látka podávaná pacientovi spôsobuje vzrast sérového PTH až na dvoj násobok, dva až päť násobok, päť až desať násobok, a najmenej na 10 násobok, väčší než vrchol sérového PTH u pacienta. Vrchol sérovej hladiny sa meria vzhľadom na pacienta nepodstupujúceho liečenie.

Látka vzorca I a jej farmaceuticky prijateľné soli, ktoré sú aktívne pri podávaní orálne, sa môžu upraviť ako sirupy, tablety, kapsuly a pastilky. Sirupový prípravok bude všeobecne pozostávať zo suspenzie alebo roztoku látky alebo soli v kvapalnom nosiči, napríklad etanole, podzemnicovom oleji, olivovom oleji, glyceríne alebo vode s príchutou alebo s farbiacim činidlom. Ak je farmaceutický prostriedok vo forme tablety, môže sa použiť akýkoľvek farmaceutický nosič rutinne

používaný na prípravu tuhých prípravkov. Príklady takýchto nosičov zahŕňujú stearan horečnatý, sádrovec, mastenec, želatína, arabská guma, kyselina stearová, škrob, laktóza a sacharóza. Ak je farmaceutický prostriedok vo forme kapsuly, je vhodným akékoľvek rutinné zapuzdrenie, napríklad použitím skôr zmienených nosičov v tvrdej želatínovej kapsulovej schránke. Ak je farmaceutický prostriedok vo forme mäkkej želatínovej kapsulovej schránky, môže byť uvažovaný akýkoľvek farmaceutický nosič rutinne používaný na prípravu disperzií alebo suspenzií, napríklad vodné roztoky gúm, celulózy, kremičitanov alebo olejov, a sú vložené do mäkkej želatínovej schránky kapsuly.

Typické parenterálne farmaceutické prostriedky pozostávajú z roztoku alebo suspenzie látky alebo jej soli v sterilnom vodnom alebo nevodnom nosiči voliteľne obsahujúcom parenterálne prijateľný olej, napríklad polyetylén glykol, polyvinylpyrolidón, lecitín, arašidový olej alebo sezamový olej.

Typické prostriedky na inhaláciu sú vo forme roztoku, suspenzie alebo emulzie, ktorá môže byť podávaná ako suchý prášok alebo vo forme aerosólu použitím konvenčných pohonných látok, ako napríklad dichlórdifluórmétán alebo trichlórfuórmétán.

Typický čapíkový prípravok zahŕňa látku vzorca I, alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ, ktorá je aktívna, keď sa podáva týmto spôsobom, so spojivom a/alebo lubrikačným činidlom, napríklad polymérnymi glykolmi, želatínami, kakaovým maslom alebo s inými rastlinnými voskami topiacimi sa pri nízkej teplote alebo tukmi alebo ich syntetickými analógmi.

Typické dermálne a transdermálne prípravky zahŕňujú konvenčné vodné alebo nevodné vehikulá, napríklad krémy, masti, lotióny alebo pasty, alebo sú vo forme náplasti s liečivom alebo membrány.

Výhodne je farmaceutický prostriedok v jednotkovej dávkovej forme, napríklad vo forme tablety, kapsuly alebo odmeranej dávky aerosólu, takže sa pacientovi môže podávať samostatná dávka.

Keď sa látky podľa tohto vynálezu podávajú v zhode s týmto vynálezom, nie sú očakávané žiadne neprijateľné toxikologické efekty.

Biologická aktivita látky vzorca I je demonštrovaná nasledujúcimi testami.

(I) Skúška inhibície kalciového receptora

Kalcilytická aktivita sa merala pomocou určenia IC_{50} testovanej látky na blokovanie vzrastu intracelulárneho Ca^{2+} vyvolaného extracelulárnym Ca^{2+} v HEK 293 4.0-7 bunkách stabilne expresujúcich ľudský kalciový receptor. HEK 293 4.0-7 bunky boli pestované tak, ako je opísané Rogersom a spol., *J. Bone Miner. Res.* 10 Suppl. 1:S483, 1995 (včlenené ako odkaz v tomto dokumente). Vzrast intracelulárneho Ca^{2+} bol vyvolaný vzrastom extracelulárneho Ca^{2+} od 1 do 1,75 mmol/l. Intracelulárny Ca^{2+} sa meral použitím fluorescenčného kalciového indikátora fluo-3. Postup bol nasledujúci:

1. Bunky sa udržiavali v T-150 bankách v selekčnom prostredí (DMEM doplnené s 10 % fetálnym hovädzím sérom a 200 μ g/ml hygromycinom B), v atmosfére 5 % CO_2 :95 % vzduchu pri 37 °C a pestovali sa až do 90 % zhukov.

2. Prostredie sa dekantovalo a bunková monovrstva sa premyla dvakrát s fosfátom-pufrovanou soľankou (PBS) udržovanou pri 37 °C. Po druhom premytí sa pridalo 6 ml roztoku 0,02 % hmotnostného EDTA v PBS a zmes sa inkubovala 4 minúty pri 37 °C. Po inkubácii sa bunky dispergovali pomocou jemného premiešavania.

3. Bunky z 2 alebo 3 banky sa spojili a peletovali (100 x g). Bunková peleta sa resuspendovala v 10 až 15 ml SPF-PCB+ a peletovala sa znova pomocou centrifugácie. Toto premytie sa urobilo dvakrát.

Bezsulfátový a bezfosfátový paratyroidný bunkový pufer (SPF-PCB) obsahuje 20 mmol/l Na-Hepes, pH 7,4, 126 mmol/l NaCl, 5 mmol/l KCl a 1 mmol/l $MgCl_2$. SPF-PCB sa pripravil a uskladnil pri 4 °C. V deň použitia sa SPF-PCB doplnil s 1 mg/ml D-glukózy a 1 mmol/l $CaCl_2$ a potom sa rozdelil na dve frakcie. K jednej frakcii sa pridalo albumín hovädzieho séra (BSA; frakcia V, ICN) pri 5 mg/ml (SPF-PCB+). Tento pufer sa použil na premytie, dávkovanie a uchovávanie buniek. Frakcia bez BSA sa použila na zriedenie buniek v kyvete na merania fluorescencie.

4. Peleta sa resuspendovala v 10 ml SPF-PCB+, ktoré obsahovalo 2,2 μ mol/l fluo-3 (Molecular Probes) a inkubovala sa pri laboratórnej teplote počas

35 minút.

5. Po inkubačnej perióde sa bunky peletovali pomocou centrifugácie. Výsledná peleta sa premyla s SPF-PCB+. Po tomto premytí sa bunky resuspendovali v SPF-PCB+ pri hustote 1 až 2×10^6 buniek/ml.

6. Na záznam fluorescenčných signálov sa zriedilo 300 μ l bunkovej suspenzie v 1,2 ml SPF pufra, ktorý obsahoval 1 mmol/l CaCl_2 a 1 mg/ml D-glukózy. Merania fluorescencie sa uskutočnili pri 37 °C s konštantným premiešavaním použitím spektrofluorimetra. Excitačná a emisná vlnová dĺžka boli odmerané ako 485 a 535 nm. Na kalibrovanie fluorescenčných signálov sa pridal digitonín (5 mg/ml v etanole), čím sa získalo F_{\max} , a zdanlivé F_{\min} sa určilo pridaním Tris-EGTA (2,5 mol/l Tris-zásada, 0,3 mol/l EGTA). Koncentrácie intracelulárneho kalcia sa počítali použitím nasledujúcej rovnice:

$$\text{Intracelulárne kalcium} = (F - F_{\min} / F_{\max}) \times K_d; \quad \text{kde } K_d = 400 \text{ nmol/l.}$$

7. Na určenie potenciálnej kalcilytickej aktivity testovanej látky sa bunky inkubovali s testovanými látkami (alebo vehikulom ako kontrolnou vzorkou) počas 90 sekúnd pred vzrastom koncentrácie extracelulárneho Ca^{2+} od 1 do 2 mmol/l. Kalcilytické látky sa detegovali pomocou ich schopnosti blokovať, koncentračne závislým spôsobom, zvýšenie koncentrácie intracelulárneho Ca^{2+} vyvolaného extracelulárnym Ca^{2+} .

Všeobecne sú tie látky, ktoré majú nižšie IC_{50} hodnoty v Skúške inhibície kalciového receptora, výhodnejšími látkami. Látky, ktoré majú IC_{50} väčšie než 50 $\mu\text{mol/l}$, sa považovali za neaktívne. Výhodné látky sú tie, ktoré majú IC_{50} 10 $\mu\text{mol/l}$ alebo nižšie, výhodnejšie látky majú IC_{50} 1 $\mu\text{mol/l}$ a najvýhodnejšie látky majú IC_{50} 0,1 $\mu\text{mol/l}$ alebo nižšie.

(II) Skúška viazania kalciového receptora

HEK 293 4.0-7 bunky stabilne transfekované s ľudským paratyroidným kalciovým receptorom ("HuPCaR") sa kalibrovali v TI 80 bankách na tkanivové kultúry. Plazmové membrány sa získali pomocou polytronovej homogenizácie alebo v sklenom homogenizátore v pufri (50 mmol/l Tris-HCl pH 7,4, 1 mmol/l EDTA,

3 mmol/l $MgCl_2$) v prítomnosti koktailu proteázového inhibítora, ktorý obsahoval 1 μ mol/l Leupeptin, 0,04 μ mol/l Pepstatin a 1 mmol/l PMSF. Na alikvótne časti rozdelené membrány sa rýchlo zmrazili a uskladnili sa pri $-80\text{ }^\circ\text{C}$. ^3H označená látka sa pripravila so špecifickou aktivitou $1,63 \cdot 10^{12}$ Bq/mmol (44 Ci/mmol) a rozdelila sa na alikvótne časti a uskladnila sa v kvapalnom dusíku pre rádiochemickú stabilitu.

Typická reakčná zmes obsahuje 2 nmol/l ^3H látky ((R,R)-*N*-4'-metoxy-*t*-3,3'-metyl-1'-etyl-fenyl-1-(1-naftyl)etylamin), alebo ^3H látky (*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(3-chlór-2-kyanofenoxy)propyl]-1,1-dimetyl-2-(4-metoxifenyl)etylamin, 4 až 10 μ g membrán v homogenizačnom pufrí, ktorý obsahoval 0,1 % hmotnostného želatíny a 10 % hmotnostných EtOH v reakčnom objeme 0,5 ml. Inkubácia sa uskutočnila v 12 x 75 polyetylénových skúmavkách v kúpeli ľad-voda. Do každej skúmavky sa pridalo 25 μ l testovanej vzorky v 100 % EtOH, po tom nasledovalo 400 μ l studeného inkubačného pufru a 25 μ l 40 nmol/l ^3H -látky v 100 % EtOH na konečnú koncentráciu 2 nmol/l. Reakcia viazania sa iniciovala pridaním 50 μ l 80 až 200 μ g/ml HEK 293 4.0-7 membrán zriedených v inkubačnom pufrí a ponechaním inkubovať sa pri $4\text{ }^\circ\text{C}$ počas 30 minút. Premývacím pufrom je 50 mmol/l Tris-HCl, ktorý obsahoval 0,1 % hmotnostného PEI. Nešpecifické viazanie sa určilo pomocou prídania 100-násobného prebytku neoznačeného homologického ligandu a je všeobecne 20 % z celkového viazania. Reakcia viazania sa zakončila pomocou rýchlej filtrácie cez 1 % PEI vopred opracovanými GF/C filtrami použitím zariadenia Brandel Harvestor. Filtre sa umiestnili do kvapalného scintilátora a odmerala sa rádioaktivita.

Nasledujúce príklady sú ilustračné, ale nie obmedzujúce, uskutočnenia tohto vynálezu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Príprava (*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(4-metoxifenyl)etylamin]-3-[(4-(2-fenyl-2-*R,S*-metoxykarbonyl)etyl)fenoxy]-propán-2-olu, hydrochloridová soľ

a) (*R*) 4-(2-Fenyl-2-*R,S*-(metoxykarbonyl)etyl)-fenoxyglycidol

Materiál kúpený od Sigma, kyselina 3-(*p*-hydroxyfenyl)-2-fenylpropiónová, (1 g, 4,1 mmol/l) sa rozpustil v metanole (10 ml) a opracoval sa s koncentrovanou H₂SO₄ (0,5 ml) pod refluxom počas 16 hodín. Zmes sa ochladila, odparila, rozpustila v roztoku 5 % hmotnostných NaHCO₃ a extrahovala sa do dietyléteru. Zmes tejto surovej látky (1 g, 4,1 mmol), K₂CO₃ (0,62 g, 4,5 mmol) a 2*R*-(-)-glycidyl-3-nitrobenzénsulfonátu (1,6 g, 6,2 mmol) v acetóne (50 ml) sa refluxovala počas 24 hodín. Zmes sa ochladila, skoncentrovala, rozpustila v H₂O, extrahovala sa s EtOAc. Organické extrakty sa premyli s roztokom 5 % hmotnostných NaHCO₃, soľankou, vysušili sa nad MgSO₄, prefiltrovali sa, skoncentrovali a čistili sa pomocou rýchlej kolónovej chromatografie (50 % hmotnostných EtOAc/Hexán), čím sa poskytla látka z názvu tohto odseku (1 g, 75 %) ako špinavobiela pena. ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 2,70 - 2,73 (m, 1H), 2,85 - 2,99 (m, 2H), 3,29 - 3,35 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,76 - 3,90 (m, 2H), 4,15 (dd, J = 5,4, 11,4 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,23 - 7,29 (m, 5H).

b) (*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(4-metoxyfenyl)etylamino]-3-[(4-(2-fenyl-2-*R,S*-metoxykarbo-nyletyl))fenoxy]-propán-2-ol, hydrochloridová soľ

Zmes látky z Príkladu 1(a) (0,3 g, 0,96 mmol) a 4-metoxyfenyl-1,1-dimetyl-etylamínu (0,2 g, 1,06 mmol) v etanole (20 ml) sa zahrievala pod refluxom počas 24 hodín. Zmes sa ochladila, skoncentrovala a čistila sa pomocou rýchlej kolónovej chromatografie (3 % hmotnostné MeOH/CHCl₃), čím sa poskytol bezfarebný olej (0,321 g 69 %), ktorý (0,200 g) sa premiešaval v metanole, pridal sa roztok 4 mol/l HCl, zmes sa skoncentrovala a rozotrela v éteri, čím sa poskytla látka z názvu tohto odseku (0,325 g). ESMS (M+H)⁺ m/e 492,4.

Príklad 2

Príprava (*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(4-metoxyfenyl)etylamino]-3-[(4-(2-fenyl-2-*R,S*-karboxyetyl))fenoxy]-propán-2-olu, hydrochloridová soľ

Zostávajúci materiál z Príkladu 1(b) (0,13 g, 0,28 mmol) sa rozpustil

v metanole (5 ml) a opracoval sa s vodným roztokom 1 mol/l NaOH (1,2 ml) pri laboratórnej teplote počas 16 hodín. Reakcia sa zastavila s roztokom 1 mol/l HCl, extrahovala sa s CHCl_3 , vysušila sa s MgSO_4 , prefiltrovala a odparila, čím sa poskytol biely prášok (0,12 g). ESMS (M+H)⁺ m/e; 478,4.

Príklad 3

Príprava (R)-1-[1,1-dimetyl-2-(4-metoxyfenyl-etylamo)-3-[(3-benzyl-4-metoxycarbonylmetyl)fenoxy]-propán-2-olu, hydrochloridová soľ

a) Kyselina 2-benzyl-4-metoxyfenyloctová

Roztok kyseliny 2-benzoyl-4-metoxyfenyloctovej (5,18 g, 20,3 mmol), pripravenej spôsobom *J. Med. Chem.* 1981, 24, 998, v ľadovej kyseline octovej (200 ml) sa opracoval pod argónom s 10 % Pd/C (1 g) a hydrogénoval sa pri 345 kPa (50 psi) počas 17 hodín. Zmes sa prefiltrovala použitím Celitu a filtrát sa skoncentroval a prečistil s toluénom a dichlórmétánom, čím sa poskytla látka z názvu tohto odseku (4,3 g). ¹H-NMR (350 MHz, CDCl_3): δ 3,52 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,0 (s, 2H), 6,7 (m, 2H), 7,15 (m, 6H).

b) Metyl-2-(2-benzyl-4-hydroxy)fenylacetát

Zmes látky z Príkladu 3(a) (0,50 g, 1,9 mmol), PhSiMe_3 (5 ml), a jódu (0,99 g, 7,8 mmol) sa zahrievala pri 130 °C počas 16 hodín. Zmes sa ochladila, pridal sa nasýtený vodný roztok NaHSO_3 a extrahovala sa s EtOAc. Organické extrakty sa premyli s H_2O , soľankou, vysušili sa nad MgSO_4 , prefiltrovali, skoncentrovali, rozpustili v metanole (10 ml) a opracovali s koncentrovanou kyselinou sírovou (1 ml) pod refluxom počas 16 hodín. Tento materiál sa odparil, reakcia sa zastavila s NaHCO_3 a zmes sa extrahovala s éterom, čím poskytla látku z názvu tohto odseku (0,673 g). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl_3): δ 3,52 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,94 (s, 2H) 6,56 - 7,25 (m, 8H).

c) (R)-Metyl-2-(2-benzyl-4-glycidyl)fenylacetát

Zmes látky z Príkladu 3(b) (2 mmol/l), K_2CO_3 (0,39 g, 2,8 mmol) a 2 *R*-(-)-glycidyl-3-nitrobenzénsulfonátu (0,73 g, 2,8 mmol) v acetóne (20 ml) sa refluxovala počas 16 hodín. Zmes sa ochladila, skoncentrovala, rozpustila v H_2O , extrahovala sa s éterom a čistila sa pomocou rýchlej kolónovej chromatografie (25 % hmotnostných EtOAc/Hexán), čím sa poskytla látka z názvu tohto odseku (0,232 g) ako číry olej. 1H -NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ 2,70 - 2,73 (m, 1H), 2,85 - 2,89 (m, 1H), 3,30 - 3,32 (m, 1H), 3,53 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,87 - 3,94 (m, 1H), 3,98 (s, 2H), 4,18 (dd, $J = 5,4, 11,4$ Hz, 1H), 6,70 - 7,29 (m, 8H).

d) (*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(4-metoxyfenyl)etylamin]-3-[(3-benzyl-4-metoxykarbonylmetyl)fenoxi]-propán-2-ol, hydrochloridová soľ

Zmes látky z Príkladu 3(c) (0,37 mmol) a 4-metoxyfenyl-1,1-dimetyletylamínu (0,2 g, 1,11 mmol) v etanole (20 ml) sa zahrievala pod refluxom počas 24 hodín. Zmes sa ochladila, skoncentrovala a čistila sa pomocou rýchlej kolónovej chromatografie (5 % hmotnostných MeOH/ $CHCl_3$), čím sa poskytol bezfarebný olej (0,110 g), ktorý (0,020 g) sa premiešaval v metanole, pridal sa roztok 4 mol/l HCl, zmes sa skoncentrovala a rozotrela v éteri, čím poskytla látku z názvu tohto odseku (0,020 g). ESMS (M+H)⁺ m/e 492,3.

Príklad 4

Príprava (*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin]-3-[(3-benzyl-4-metoxykarbonylmetyl)fenoxi]-propán-2-olu, hydrochloridová soľ

Zmes látky z Príkladu 3(c) (0,37 mmol) a 2-naftylfenyl-1,1-dimetyletylamínu (0,22 g, 1,12 mmol) v etanole (20 ml) sa zahrievala pod refluxom počas 24 hodín. Zmes sa ochladila, skoncentrovala a čistila sa pomocou rýchlej kolónovej chromatografie (5 % hmotnostných MeOH/ $CHCl_3$), čím sa poskytol bezfarebný olej (0,100 g), ktorý (0,020 g) sa premiešaval v metanole, pridal sa roztok 4 mol/l HCl, zmes sa skoncentrovala a rozotrela v éteri, čím poskytla látku z názvu tohto odseku (0,025 g). ESMS (M+H)⁺ m/e 512,4.

Príklad 5

Príprava (*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin]-3-[(3-benzyl-4-karboxymetyl)-fenoxy]-propán-2-olu, hydrochloridová soľ

Zmes látky z Príkladu 4 (0,151 mmol) a 1 mol/l NaOH (0,200 ml), sa rozpustila v metanole (2 ml) a premiešavala sa počas 24 hodín. Reakcia sa zastavila s roztokom 1 mol/l HCl, zmes sa extrahovala s CHCl₃, vysušila sa s MgSO₄, prefiltrovala sa a odparila, čím sa poskytol biely prášok (0,05 g). ESMS (M+H)⁺ m/e 498,3.

Príklad 6

Príprava (*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(4-metoxyfeny)etylamin]-3-[(3-benzyl-4-karboxymetyl)fenoxy]-propán-2-olu, hydrochloridová soľ

Zmes látky z Príkladu 3 (0,173 mmol) a 1 mol/l NaOH (2,0 ml) sa rozpustila v metanole (5 ml) a premiešavala sa počas 48 hodín. Reakcia sa zastavila s roztokom 1 mol/l HCl, zmes sa extrahovala s CHCl₃, vysušila sa s MgSO₄, prefiltrovala sa a odparila, čím sa poskytol biely prášok (0,03 g). ESMS (M+H)⁺ m/e 478,3.

Príklad 7

Príprava (*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(4-metoxyfeny)etylamin]-3-[(4-(3-hydroxy)propyl)-fenoxy]-propán-2-olu, hydrochloridová soľ

Zmes 3-*p*-hydroxyfenypropanolu (Aldrich, 1 g, 6,5 mmol), K₂CO₃ (1,1 g, 7,8 mmol) a 2*R*-(-)-glycidyl-3-nitrobenzénsulfonátu (2,1 g, 8,2 mmol) v acetóne (30 ml) sa refluxovala počas 24 hodín. Zmes sa ochladila, skoncentrovala, rozpustila v H₂O a extrahovala sa s dietyléterom. Organické extrakty sa premyli s roztokom 5 % hmotnostných NaHCO₃, soľankou, vysušili sa nad MgSO₄, prefiltrovali sa a skoncentrovali. Táto látka (0,35 g, 1,68 mmol) a 4-metoxyfeny-1,1-dimetyletylamin (0,331 g, 1,89 mmol) v etanole (10 ml) sa zahrievala pod refluxom počas 24 hodín. Zmes sa ochladila, skoncentrovala a čistila sa pomocou rýchlej kolónovej

chromatografie (5 % hmotnostných MeOH/CHCl₃), čím sa poskytol olej, ktorý sa premiešaval v metanole, pridal sa roztok 4 mol/l HCl, skoncentrovala sa a rozotrela v éteri, čím poskytla biely prášok látky z názvu tohto odseku (0,15 g). ESMS (M+H)⁺ m/e 388,3.

Príklad 8

Príprava (*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(4-metoxyfenyl)etylamino]-3-[(4-(2-hydroxy)etyl)fenoxi]-propán-2-olu, hydrochloridová soľ

Zmes 4-hydroxyfenyletylalkoholu (Aldrich, 1 g, 7,25 mmol), K₂CO₃ (1,20 g, 8,7 mmol) a 2*R*-(-)-glycidyl-3-nitrobenzénsulfonátu (2,07 g, 8,0 mmol) v acetóne (30 ml) sa refluxovala počas 24 hodín. Zmes sa ochladila, skoncentrovala, rozpustila v H₂O a extrahovala sa s dietyléterom. Organické extrakty sa premyli s roztokom 5 % hmotnostných NaHCO₃, soľankou, vysušili sa nad MgSO₄, prefiltrovali a skoncentrovali. Táto látka (0,394 g, 2,03 mmol) a 4-metoxyfenyl-1,1-dimetyletylamín (0,400 g, 2,23 mmol) v etanole (10 ml) sa zahrievala pod refluxom počas 24 hodín. Zmes sa ochladila, skoncentrovala a čistila sa pomocou rýchlej kolónovej chromatografie (5 % hmotnostných MeOH/CHCl₃), čím sa poskytol olej, ktorý sa premiešaval v metanole, pridal sa roztok 4 mol/l HCl, zmes sa skoncentrovala a rozotrela v éteri, čím sa poskytla látka z názvu tohto odseku ako biely prášok (0,11 g). ESMS (M+H)⁺ m/e 374,4.

Príklad 9

Príprava (*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(4-metoxyfenyl)etylamino]-3-[(4-(2-kyano)etyl)fenoxi]-propán-2-olu, hydrochloridová soľ

Zmes 4-hydroxyfenylpropionitrilu (Lancaster, 1 g, 6,8 mmol), K₂CO₃ (2,8 g, 20,4 mmol), a 2*R*-(-)-glycidyl-3-nitrobenzénsulfonátu (1,76 g, 6,8 mmol) v acetóne (30 ml) sa refluxovala počas 24 hodín. Zmes sa ochladila, skoncentrovala, rozpustila v H₂O a extrahovala sa s dietyléterom. Organické extrakty sa premyli s roztokom 5 % hmotnostných NaHCO₃, soľankou, vysušili sa nad MgSO₄,

prefiltrovali sa a skoncentrovali. Táto látka (0,28 g, 1,38 mmol) a 4-metoxyfenyl-1,1-dimetyletylamín (0,272 g, 1,52 mmol) v etanole (5 ml) sa zahrievajú pod refluxom počas 24 hodín. Zmes sa ochladila, skoncentrovala a čistila sa pomocou rýchlej kolónovej chromatografie (5 % hmotnostných MeOH/CHCl₃), čím sa poskytol olej, ktorý sa premiešaval v metanole, pridal sa roztok 4 mol/l HCl, zmes sa skoncentrovala a rozotrela v éteri, čím sa poskytla látka z názvu tohto odseku ako biely prášok (0,25 g). ESMS (M+H)⁺ m/e 483,3.

Príklad 10

Príprava (*R*)-metyl-2-[4-[3-[2-(4-metoxyfenyl)-1,1-dimetyletylamino]-2-hydroxypropoxy]benzoylbenzoátu, hydrochloridová soľ

a) Ester kyseliny (*R*)-metyl-4-(oxiranylmetoxy)fenylbenzoylbenzoovej

Materiál kúpený od ICN, kyselina 2-(4-hydroxybenzoyl)benzoová, (3,5 g, 14,5 mmol/l) sa rozpustil v metanole (50 ml) a opracoval sa s koncentrovanou H₂SO₄ (0,5 ml) pod refluxom počas 16 hodín. Zmes sa ochladila, odparila, rozpustila v roztoku 5 % hmotnostných NaHCO₃ a extrahovala sa do dietyléteru. Zmes tejto surovej látky (3,07 g, 11,99 mmol), K₂CO₃ (4,97 g, 36 mmol) a 2*R*-(-)-glycidyl-3-nitrobenzénsulfonátu (3,2 g, 11,99 mmol) v acetóne (50 ml) sa refluxovala počas 24 hodín. Zmes sa ochladila, skoncentrovala, rozpustila v H₂O, extrahovala sa s EtOAc. Organické extrakty sa premyli s nasýteným roztokom NaHCO₃, soľankou, vysušili sa nad MgSO₄, prefiltrovali, skoncentrovali a čistili sa pomocou rýchlej kolónovej chromatografie (50 % hmotnostných EtOAc/Hexán), čím sa poskytla látka z názvu tohto odseku (3,48 g) ako špinavobiela pena. ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 2,70 - 2,73 (m, 1H), 2,91 - 2,99 (m, 1H), 3,32 - 3,45 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,91 - 3,99 (m, 1H), 4,35 (dd, J = 5,3, 11,4 Hz, 1H), 6,80 - 8,0 (m, 8H).

b) (*R*)-Metyl-2-[4-[3-[2-(4-metoxyfenyl)-1,1-dimetyletylamino]-2-hydroxypropoxy]benzoylbenzoát, hydrochloridová soľ

Zmes látky z Príkladu 10(a) (1,75 g, 6,25 mmol) a 4-metoxyfenyl-1,1-dimetyletylamínu (1,11 g, 6,25 mmol) v etanole (5 ml) sa zahrievala pod refluxom

počas 16 hodín. Zmes sa ochladila, skoncentrovala a čistil sa pomocou rýchlej kolónovej chromatografie (5 % hmotnostných MeOH/CHCl₃), čím sa poskytol olej (1,27 g), ktorý (0,384 g) sa premiešaval v metanole, pridal sa roztok 4 mol/l HCl, zmes sa skoncentrovala a rozotrela v éteri, čím sa poskytla látka z názvu tohto odseku ako biely prášok (0,28 g). ESMS (M+H)⁺ m/e 492,0.

Príklad 11

Príprava kyseliny (*R*)-2-[4-[3-[2-(4-metoxyfenyl)-1,1-dimetyletylamino]-2-hydroxypropoxy]benzoylbenzoovej, hydrochloridová soľ

Zmes látky Príkladu 10(b) (0,30 g, 0,61 mmol) a 1 mol/l NaOH (1 ml) sa rozpustila v metanole (5 ml) a premiešavala sa pri laboratórnej teplote počas 12 hodín, potom sa refluxovala počas 5 hodín. Reakcia sa zastavila s roztokom 1 mol/l HCl, zmes sa extrahovala s CHCl₃, vysušila sa s MgSO₄, prefiltrovala a odparila sa, čím poskytla biely prášok (0,125 g). ESMS (M+H)⁺ m/e 487,1.

Príklad 12

Príprava (*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(4-metoxyfenyl)etylamino]-3-[(4-kyanometyl)fenoxy]propán-2-olu, hydrochloridová soľ

Zmes 4-hydroxybenzylkyanidu (Aldrich, 1 g, 7,51 mmol), K₂CO₃ (3,1 g, 22 mmol/l) a 2*R*-(-)-glycidyl-3-nitrobenzénsulfonátu (1,95 g, 7,51 mmol) v acetóne (25 ml) sa refluxovala počas 16 hodín. Zmes sa ochladila, skoncentrovala, rozpustila v H₂O a extrahovala sa s dietyléterom. Organické extrakty sa premyli s roztokom 5 % hmotnostných NaHCO₃, soľankou, vysušili sa nad MgSO₄, prefiltrovali sa a skoncentrovali. Táto látka (0,250 g, 1,3 mmol) a 4-metoxyfenyl-1,1-dimetyletylamín (0,255 g, 1,43 mmol) v etanole (10 ml) sa zahrievala pod refluxom počas 16 hodín. Zmes sa ochladila, skoncentrovala a čistila sa pomocou rýchlej kolónovej chromatografie (5 % hmotnostných MeOH/CHCl₃), čím sa poskytol olej, ktorý sa premiešaval v metanole, pridal sa roztok 4 mol/l HCl, zmes sa skoncentrovala a rozotrela v éteri, čím poskytla látku z názvu tohto odseku ako biely prášok (0,100 g).

ESMS (M+H)⁺ m/e 369,1.

Príklad 13

Príprava (*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(4-metoxyfenyl)etylamin]-3-[(4-kyano)fenoxi]propán-2-olu, hydrochloridová soľ

Zmes 4-kyanofenolu (Aldrich, 1 g, 8,40 mmol), K₂CO₃ (3,5 g, 25 mmol), 2*R*-(-)-glycidyl-3-nitrobenzénsulfonátu (2,18 g, 8,4 mmol) v acetóne (25 ml) sa refluxovala počas 16 hodín. Zmes sa ochladila, skoncentrovala, rozpustila v H₂O a extrahovala sa s dietyléterom. Organické extrakty sa premyli s nasýteným roztokom NaHCO₃, soľankou, vysušili sa nad MgSO₄, prefiltrovali sa a skoncentrovali. Táto látka (0,260 g, 1,5 mmol) a 4-metoxyfenyl-1,1-dimetyletylamín (0,269 g, 1,5 mmol) v etanole (10 ml) sa zahrievali pod refluxom počas 16 hodín. Zmes sa ochladila, skoncentrovala a čistila sa pomocou rýchlej kolónovej chromatografie (5 % hmotnostných MeOH/CHCl₃), čím sa poskytol olej, ktorý sa premiešaval v metanole, pridal sa roztok 4 mol/l HCl, zmes sa skoncentrovala a rozotrela v éteri, čím poskytla látku z názvu tohto odseku ako biely prášok (0,060 g). ESMS (M+H)⁺ m/e 355,1.

Príkladu 14

Príprava (*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(4-metoxyfenyl)etylamin]-3-[(4-metoxykarbonylmetyl)fenoxi]-propán-2-olu, hydrochloridová soľ

Zmes metyl-4-hydroxyfenylacetátu (Aldrich, 0,500 g, 2,99 mmol), K₂CO₃ (1,24 g, 8,89 mmol) a 2*R*-(-)-glycidyl-3-nitrobenzénsulfonátu (0,777 g, 2,99 mmol) v acetóne (10 ml) sa refluxovala počas 16 hodín. Zmes sa ochladila, skoncentrovala, rozpustila v H₂O a extrahovala sa s dietyléterom. Organické extrakty sa premyli s roztokom 5 % hmotnostných NaHCO₃, soľankou, vysušili sa nad MgSO₄, prefiltrovali sa a skoncentrovali. Táto látka (0,200 g, 1,12 mmol) a 4-metoxyfenyl-1,1-dimetyletylamín (0,250 g, 1,12 mmol) v etanole (10 ml) sa zahrievali pod refluxom počas 16 hodín. Zmes sa ochladila, skoncentrovala a čistila sa pomocou

rýchlej kolónovej chromatografie (5 % hmotnostných MeOH/CHCl₃), čím sa poskytol olej (0,266 g), ktorý (80 mg) sa premiešaval v metanole, pridal sa roztok 4 mol/l HCl, zmes sa skoncentrovala a rozotrela v éteri, čím poskytla látku z názvu tohto odseku (0,060 g) s minoritnou nečistotou etylesteru. ESMS (M+H)⁺ m/e 402,2 & 416,4.

Príklad 15

Príprava (*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(4-metoxyfenyletylamino)-3-[(2-nitro-4-kyano)fenoxy]-propán-2-olu, hydrochloridová soľ

Zmes 4-hydroxy-3-nitrobenzonitrilu (Aldrich, 0,500 g, 3,05 mmol), K₂CO₃ (1,26 g, 9,15 mmol) a 2*R*-(-)-glycidyl-3-nitrobenzénsulfonátu (0,790 g, 3,05 mmol) v acetóne (10 ml) sa refluxovala počas 16 hodín. Zmes sa ochladila, skoncentrovala, rozpustila sa v H₂O a extrahovala sa s dietyléterom. Organické extrakty sa premyli s roztokom 5 % hmotnostných NaHCO₃, soľankou, vysušili sa nad MgSO₄, prefiltrovali sa a skoncentrovali. Táto látka (0,100 g, 0,45 mmol) a 4-metoxyfenyl-1,1-dimetyletylamín (0,085 g, 0,45 mmol) v etanole (10 ml) sa zahrievali pod refluxom počas 16 hodín. Zmes sa ochladila, skoncentrovala a čistila sa pomocou rýchlej kolónovej chromatografie (5 % hmotnostných MeOH/CHCl₃), čím sa poskytol olej, ktorý sa premiešaval v metanole, pridal sa roztok 4 mol/l HCl, zmes sa skoncentrovala a rozotrela sa v éteri, čím poskytla látku z názvu tohto odseku (0,030 g). ESMS (M+H)⁺ m/e 400,1.

Príklad 16

Príprava (*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(4-metoxyfenyl)etylamino]-3-[(2-nitro-4-(hydroxymetyl))fenoxy]-propán-2-olu, hydrochloridová soľ

Zmes 4-hydroxy-3-nitrobenzylalkoholu (Aldrich, 0,500 g, 2,96 mmol), K₂CO₃ (1,22 g, 8,87 mmol) a 2*R*-(-)-glycidyl-3-nitrobenzénsulfonátu (0,767 g, 2,96 mmol) v acetóne (10 ml) sa refluxovala počas 16 hodín. Zmes sa ochladila, skoncentrovala, rozpustila v H₂O a extrahovala sa s dietyléterom. Organické extrakty sa premyli

s roztokom 5 % hmotnostných NaHCO_3 , soľankou, vysušili sa nad MgSO_4 , prefiltrovali sa a skoncentrovali. Táto látka (0,252 g, 1,12 mmol) a 4-metoxyfenyl-1,1-dimetyletylamín (0,200 g, 1,12 mmol) v etanole (10 ml) sa zahrievala pod refluxom počas 16 hodín. Zmes sa ochladila, skoncentrovala a čistila sa pomocou rýchlej kolónovej chromatografie (5 % hmotnostných $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$), čím sa poskytol olej, ktorý sa premiešaval v metanole, pridal sa roztok 4 mol/l HCl , zmes sa skoncentrovala a rozotrela v éteri, čím poskytla látku z názvu tohto odseku (0,250 g). ESMS $(\text{M}+\text{H})^+$ m/e 405,1.

Príklad 17

Príprava (*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(4-metoxyfenyl)etylamino]-3-[(2-nitro-4-metoxykarbonylmetyl)fenoxy]-propán-2-olu, hydrochloridová soľ

a) (*R*)-Metyl 4-(oxiranylmetoxy)-3-nitrofenylacetát

Materiál kúpený od Aldrich, kyselina 4-hydroxy-3-nitrofenyloctová, (0,500 g, 2,54 mmol) sa rozpustil v metanole (5 ml) a opracoval sa s koncentrovanou H_2SO_4 (0,25 ml) pod refluxom počas 16 hodín. Zmes sa ochladila, odparila, rozpustila v roztoku 5 % hmotnostných NaHCO_3 a extrahovala sa do etyléteri. Zmes tejto surovej látky (0,512 g, 2,43 mmol), K_2CO_3 (1,0 g, 7,27 mmol) a 2*R*-(-)-glycidyl-3-nitrobenzénsulfonátu (0,630 g 2,43 mmol) v acetóne (10 ml) sa refluxovala počas 24 hodín. Zmes sa ochladila, skoncentrovala a čistila sa pomocou rýchlej kolónovej chromatografie (50 % hmotnostných $\text{EtOAc}/\text{Hexán}$), čím sa poskytla látka z názvu tohto odseku (0,59 g) ako špinavobiela pena. $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 2,84 - 2,93 (m, 2H), 3,37 - 3,450 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,71 (s, 3H) 4,09 - 4,16 (m, 1H), 4,37 - 4,42 (m, 1H), 7,1 - 7,8 (m, 3H).

b) (*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(4-metoxyfenyl)etylamino]-3-[(2-nitro-4-metoxykarbonylmetyl)fenoxy]-propán-2-ol, hydrochloridová soľ

Zmes látky z Príkladu 17(a) (0,298 g, 1,12 mmol) a 4-metoxyfenyl-1,1-

dimetyletylamínu (0,200 g, 1,12 mmol) v etanole (10 ml) sa zahrieva pod refluxom počas 16 hodín. Zmes sa ochladila, skoncentrovala a čistila sa pomocou rýchlej kolónovej chromatografie (5 % hmotnostných MeOH/CHCl₃), čím sa poskytol olej (0,345 g), ktorý (0,110 g) sa premiešaval v metanole a pridal sa roztok 4 mol/l HCl, zmes sa skoncentrovala a rozotrela v éteri, čím poskytla biely prášok látky z názvu tohto odseku (0,067 g) s minoritnou nečistotou etylesteru. ESMS (M+H)⁺ m/e 447,2 & 461,2.

Príklad 18

Príprava (*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(4-metoxifynyl)etylamin]-3-[(2-nitro-4-karboxymetyl)-fenoxy]-propán-2-olu, hydrochloridová soľ

Zmes látky z Príkladu 17(b) (0,23 g, 0,51 mmol) a roztoku 1 mol/l NaOH (1,2 ml) sa rozpustili v metanole (5 ml) a premiešavala sa pri laboratórnej teplote počas 24 hodín. Reakcia sa zastavila s roztokom 1 mol/l HCl, extrahovala sa s CHCl₃, vysušila sa s MgSO₄, prefiltrovala sa a odparila, čím sa poskytla látka z názvu tohto odseku ako biely prášok (0,060 g). ESMS (M+H)⁺ m/e 433,2.

Príklad 19

Príprava (*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin]-3-[(4-metoxycarbonylfenoxy)-propán-2-olu, hydrochloridová soľ

(a) Metyl-4-(*R*)-glycidylbenzoát

Metyl-4-hydroxybenzoát (1,0 g, 6,57 mmol, Aldrich) v acetóne sa opracoval s K₂CO₃ (2,72 g, 19,71 mmol) a 2R(-)-glycidyl-3-nitrobenzénsulfonátom (1,7 g, 6,57 mmol) a roztok sa zahrieva pod refluxom počas 24 hodín. Reakčná zmes sa prefiltrovala a filtrát sa odparil pri zníženom tlaku. Zvyšok sa premyl s roztokom 5 % hmotnostných Na₂CO₃ (vodný roztok), vysušil sa nad bezvodým MgSO₄ a odparil sa, čím sa poskytol metyl-4-(*R*)-glycidylbenzoát, ktorý sa použil bez ďalšieho čistenia v nasledujúcom kroku.

(b) (*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin]-3-[(4-metoxycarbonylfenoxy)-propán-2-

ol, hydrochloridová soľ

Epoxid z Príkladu 19(a) (380 mg, 1,82 mmol) sa opracoval s 1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylaminom (364 mg, 1,82 mmol) v etanole, zahrievaný sa pod refluxom počas 24 hodín. Reakčná zmes sa odparila a zvyšok sa čistil pomocou rýchlej chromatografie (silikagél, 3 % hmotnostné MeOH v CHCl₃), čím poskytla vyššie uvedený produkt z názvu tohto odseku (344 mg). ES MS (M+H)⁺ m/e 408.

Príklad 20

Príprava (R)-1-[1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamino]-3-[(4-karboxy)fenoxi]-propán-2-olu, hydrochloridová soľ

Ester z Príkladu 19(b) (281 mg, 0,69 mmol) v dioxáne (4 ml) sa opracoval s 1,4 ml roztoku 1 mol/l NaOH (vodný roztok) pri laboratórnej teplote počas 190 hodín. Reakčná zmes sa okysliila s roztokom 3 mol/l HCl (vodný roztok) a odparila sa. Zvyšok sa premyl s vodou a potom sa azeotropoval s CH₂Cl₂, čím poskytol vyššie uvedenú látku z názvu tohto odseku (194 mg). ES MS (M+H)⁺ m/e 394.

Príklad 21

Príprava (R)-1-[1,1-dimetyl-2-(4-metoxifenyl)etylamino]-3-[(2-kyano-4-etoxykarbonylmetyl)fenoxi]-propán-2-olu

(a) Etyl-(2-kyano-4-oxyacetyl)fenylacetát

Roztok etyl-4-hydroxyfenylacetátu (2,34 g, 13 mmol), SnCl₄ (0,15 ml, 1,3 mmol) a tributylamínu (1,2 ml, 5,2 mmol) v toluéne (100 ml) sa premiešaval pri laboratórnej teplote počas 20 minút pod argónovou atmosférou. Pridal sa paraformaldehyd (0,86 g) a roztok sa zahrievaný pod refluxom počas 18 hodín. Roztok sa ochladil na laboratórnu teplotu a vylial sa do vody a okysliil s vodným roztokom HCl (3 mol/l) na pH 2 (indikátorový papierik). Pridal sa etylacetát a vrstvy sa oddelili. Organická vrstva sa premyla s vodou a soľankou a skoncentrovala sa na olej, ktorý sa použil bez čistenia v nasledujúcom kroku.

Vyššie uvedený olej, hydroxylamín hydrochlorid (0,69 g, 10 mmol) a diizopropyletylamín (1,3 g, 10 mmol) v EtOH (20 ml) sa zahrievajú pod refluxom pod argónovou atmosférou. Po 18 hodinách sa roztok skoncentroval, čím sa poskytlo 2,1 g oleja, ktorý sa použil v nasledujúcom kroku bez ďalšieho čistenia.

Roztok vyššie uvedeného oleja v anhydride kyseliny octovej (30 ml) sa zahrieval pod refluxom počas 30 minút. Roztok sa potom skoncentroval. Rýchla chromatografia (silikagél, 30 % hmotnostných EtOAc/Hexán) poskytla 0,7 g (22 %) látky z názvu tohto odseku. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,2 - 1,3 (m, 3H), 2,4 (s, 3H), 3,6 (s, 2H), 4,1 - 4,2 (q, 2H), 7,1 - 7,8 (m, 3H).

(b) (2R)-glycidyl-[etyl-2-kyano-4-hydroxyfenyl]acetát

Roztok etyl-(2-kyano-4-oxiacetyl)fenylacetátu (0,5 g, 2 mmol) v zmesi EtOH/voda (1:1, 10 ml) sa upravoval s K_2CO_3 (0,28 g, 2 mmol). Po 3 hodinách sa roztok skoncentroval. Zvyšok sa rozdelil v zmesi EtOAc/voda a pridal sa vodný roztok HCl (1 mol/l) na nastavenie roztoku na pH 2 (indikátorový papierik). Vrstva EtOAc sa oddelila a premyla s vodou a skoncentrovala sa, čím poskytla 0,42 g oleja.

Roztok vyššie uvedeného oleja (0,42 g, 2 mmol), (2R)-glycidyl-3-nitrobenzénsulfonátu (Aldrich Chemicals, 0,52 g, 2 mmol) a K_2CO_3 (0,28 g, 2 mmol) v acetóne (20 ml) sa zahrieval pod refluxom počas 18 hodín. Roztok sa ochladil a prefiltraval. Filtrát sa skoncentroval na olej. Rýchla chromatografia (silikagél, zmes 20 % hmotnostných EtOAc/Hexán) poskytla 0,4 g (77 %) látky z názvu tohto odseku. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,2 - 1,3 (m, 3H), 2,7 (m, 1H), 2,8 (m, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,6 (s, 2H), 4,0 - 4,2 (m, 3H), 4,4 (m, 1H), 7,0 - 7,5 (m, 3H).

(c) (*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(4-metoxyfenyl)etylamino]-3-[(2-kyano-4-etoxykarbonylmetyl)fenoxyl]-propán-2-ol

Zmes (2R)-glycidyl-(etyl-2-kyano-4-hydroxyfenyl)acetátu (0,2 g, 0,77 mmol) a 4-metoxyfenyl-1,1-dimetyletylamínu (0,138 g, 0,77 mmol) v etanole (20 ml) sa zahrievala pod refluxom počas 24 hodín. Zmes sa ochladila, skoncentrovala a

čistila sa pomocou rýchlej kolónovej chromatografie na silikagéli (5 % hmotnostných MeOH/CH₂Cl₂), čím sa poskytla látka z názvu tohto odseku ako bezfarebný olej (0,207 g, 61 %). ESMS (M+H)⁺ m/e 441,2.

Príklad 22

Príprava (*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(4-metoxyfenyl)etylamino]-3-[(2-kyano-4-karboxymetyl)fenoxyl]-propán-2-olu

Látka z Príkladu 21 (0,100 g, 0,23 mmol) sa rozpustila v metanole (10 ml) a premiešavala sa s vodným roztokom 1 mol/l NaOH (3 ml) pri laboratórnej teplote počas 18 hodín. Reakčná zmes sa skoncentrovala za vákua. Zvyšok sa opracoval s 2 ml vody a pH sa nastavilo na hodnotu 5 s roztokom 1 mol/l HCl. Výsledná guma sa odobrala a skoncentrovala sa dvakrát z EtOH. Rozotretie s éterom poskytlo biely prášok (0,08 g, 84 %). ES MS (M+H)⁺ m/e 413,2.

Príklad 23

Príprava (*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(4-metoxyfenyl)etylamino]-3-[(4-metoxycarbonyl)etyl]fenoxyl]-propán-2-olu

(a) (*R*)-Glycidyl-metyl-3-(4-hydroxyfenyl)propionát

Rožtok metyl-3-(4-hydroxyfenyl)propionátu (Aldrich Chemicals, 1,8 g, 10 mmol), (*R*)-glycidolu (Aldrich Chemicals, 0,74 g, 10 mmol), trifenyfosfínu (2,62 g, 10 mmol) a diizopropylazodikarboxylátu (2,02 g, 10 mmol) v 50 ml THF sa premiešaval pri laboratórnej teplote počas 18 hodín. Rožtok sa prefiltraval a filtrát sa skoncentroval za vákua. Rýchla chromatografia (silikagél, CH₂Cl₂) poskytla 1,33 g (56 %) látky z názvu tohto odseku. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2,6 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 2,9 (m, 3H), 3,4 (m, 1H), 3,6 (s, 3H), 3,9 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 6,8 - 7,2 (m, 4H).

(b) (*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(4-metoxyfenyl)etylamino]-3-[(4-metoxycarbonyl)etyl]fenoxyl]-propán-2-ol

Zmes (*R*)-glycidyl-metyl-3-(4-hydroxyfenyl)propionátu (0,2 g, 0,85 mmol) a

4-metoxyfenyl-1,1-dimetyletylamínu (0,15 g, 0,85 mmol) v etanole (20 ml) sa zahrieva pod refluxom počas 24 hodín. Zmes sa ochladila, skoncentrovala a čistila sa pomocou rýchlej kolónovej chromatografie na silikagéli (5 % hmotnostných MeOH/CH₂Cl₂), čím sa poskytla látka z názvu tohto odseku ako bezfarebný olej (0,178g, 51 %). ESMS (M+H)⁺ m/e 416,3.

Príklad 24

Príprava *N*-[2*R*-hydroxy-3-[[2-nitro-4-[2*S*-etoxykarbonyl-2-[metylsulfonyl]amino]fenyloxy]propyl]-1,1-dimetyl-2-[4-metoxyfenyl]etyl]amínu, hydrochlorid

(a) Metyl-2*S*-amino-3-[[3-nitro-4-hydroxy]fenyl]propionát

Roztok 3-nitro-*L*-tyrozínu (25 g, 110,54 mmol) v metanole (250 ml, prednasýtený roztok s plynným HCl) sa zahrieva pod refluxom počas 16 hodín. Zmes sa ochladila, skoncentrovala, rozpustila v H₂O, neutralizoval s K₂CO₃(s), odfiltrovala sa oranžová tuhá látka, premyla sa s H₂O, vysušila sa na vzduchu (22 g, 83 %).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,75 (dd, J = 7,6, 13,6 Hz, 1H), 2,84 (dd, J = 7,6, 13,6 Hz, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 7,04 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H).

(b) Metyl-2*S*-[metylsulfonyl]amino-3-[[3-nitro-4-hydroxy]fenyl]-propionát

Do premiešavanej zmesi z Príkladu 24(a) (1 g, 4,16 mmol) a pyridínu (0,33 g, 4,16 mmol) v suchom THF (30 ml) sa pridal metánsulfonylchlorid (0,48 g, 4,16 mmol). Po premiešavaní pri laboratórnej teplote počas noci sa zmes skoncentrovala, rozpustila v H₂O, extrahovala sa s EtOAc, premyla sa roztokom 5 % hmotnostných HCl, nasýteným roztokom NaHCO₃, soľankou, vysušila sa nad MgSO₄, skoncentrovala sa, čím poskytla svetlohnedý olej (0,98 g, 74 %). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2,70 (s, 3H), 2,85 (dd, J = 11,2, 14,1 Hz, 1H), 3,05 (dd, J = 4,9, 11,2 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 4,20 (m, 1H), 7,07 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 1,8, 8,5 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,9 (d, J = 8,5 Hz, 1H).

(c) Metyl-2*S*-[metylsulfonyl]amino-3-[[3-nitro-4-(*R*)-glycidyl]fenyl]-propionát

Zmes z Príkladu 24(b) (0,98 g, 3,08 mmol), K_2CO_3 (0,85 g, 6,16 mmol) a 2R(-)-glycidyl-3-nitrobenzénsulfonátu (0,83 g, 3,23 mmol) v acetóne (20 ml) sa zahrieva pod refluxom 24 hodín. Zmes sa skoncentrovala, rozpustila v H_2O , extrahovala sa s EtOAc. Organické extrakty sa premyli so soľankou, vysušili sa nad $MgSO_4$, skoncentrovali, čistili sa pomocou rýchlej kolónovej chromatografie (50 % EtOAc/Hexán), čím sa poskytol svetložltý olej (0,4 g, 35 %).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,70 (s, 3H), 2,82 (dd, $J = 4,9, 11,2$ Hz, 1H), 2,88 (dd, $J = 4,9, 11,2$ Hz, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,51 (dd, $J = 11,2, 14,1$ Hz, 1H), 3,55 (dd, 4,9, 11,2 Hz, 1H), 3,7 (s, 3H), 4,10 (dd, $J = 4,9, 11,2$ Hz, 1H), 4,33 (dd, $J = 2,2, 4,9$ Hz, 1H), 5,10 (dd, $J = 4,9, 11,2$ Hz, 1H), 6,97 (dd, $J = 1,8, 8,5$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 1,8, 8,5$, 1H), 7,64 (s, 1H).

(d) *N*-[2*R*-hydroxy-3-[[2-nitro-4-[2*S*-etoxykarbonyl-2-[metylsulfonyl]amino]fenoxy]-propyl]-1,1-dimetyl-2-[4-metoxyfenyl]etylamin, hydrochlorid

Zmes z Príkladu 24(c) (0,22 g, 0,59 mmol), $LiClO_4$ a 1,1-dimetyl-2-[4-metoxyfenyl]etylaminu (0,13 g, 0,7102 mmol) v EtOH (5 ml) sa zahrieva pod refluxom počas 24 hodín. Zmes sa ochladila, skoncentrovala, rozpustila v H_2O , extrahovala sa s EtOAc. Organické extrakty sa vysušili nad $MgSO_4$, skoncentrovali a čistili sa pomocou rýchlej kolónovej chromatografie (3 % hmotnostné MeOH/ CH_2Cl_2), čím sa poskytol žltý olej, ktorý sa rozpustil v THF, pridal sa roztok 4 mol/l HCl v *p*-dioxáne, skoncentroval sa a odparil s éterom, čím sa poskytla špinavobiela pena (0,26 g, 79 %). 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,17 (s, 6H), 2,63 (s, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,87 (dd, $J = 4,9, 11,2$ Hz, 1H), 3,07 (m, 3H), 3,17 (dd, $J = 4,9, 11,2$ Hz, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 4,14 (s, 3H), 4,37 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,81 (dd, $J = 1,8, 8,5$ Hz, 1H), 7,10 (m, 3H), 7,45 (dd, $J = 1,8, 8,5$ Hz, 1H), 7,72 (s, 1H).

Príklad 25

Príprava *N*-[2*R*-hydroxy-3-[[2-nitro-4-[2*S*-metoxykarbonyl-2-[ftalimido]fenoxy]-propyl]-1,1-dimetyl-2-[naftyl]etylaminu, hydrochlorid

(a) Metyl-2*S*-[ftalimido]-3-[[3-nitro-4-hydroxy]fenyl]propionát

Zmes z Príkladu 24(a) (5 g, 20,82 mmol) a anhydridu kyseliny ftalovej (3,4 g, 22,9 mmol) v CHCl_3 (150 ml) sa zahrievala pod refluxom počas 24 hodín. Do zmesi sa pridal Et_3N (10,6 g, 104,08 mmol) a ochladila sa, skoncentrovala, rozpustila v H_2O , extrahovala sa s EtOAc. Organické extrakty sa premyli s roztokom 6 mol/l HCl, nasýteným roztokom NaHCO_3 , soľankou, vysušili sa nad MgSO_4 , skoncentrovali, čím sa poskytol žltý olej (7 g, 91 %). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,24 (dd, $J = 11,2, 14,1$ Hz, 1H), 3,45 (dd, $J = 4,9, 11,2$ Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 5,28 (dd, $J = 4,9, 11,2$ Hz, 1H), 6,95 (d, 8,3 Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 2,3, 8,3$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,87 (m, 4H).

(b) Metyl-2S-[ftalimido]-3-[[3-nitro-4-(*R*)-glycidyl]fenyl]propionát

Podľa Príkladu 24(c) sa pripravila látka z názvu tohto odseku ako hnedá tuhá látka (7,9 g, 98 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2,82 (dd, $J = 4,9, 111,2$ Hz, 1H), 2,88 (dd, $J = 4,9, 11,2$ Hz, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,51 (dd, $J = 11,2, 14,1$ Hz, 1H), 3,55 (dd, $J = 4,9, 11,2$ Hz, 1H), 3,7 (s, 3H), 4,10 (dd, $J = 4,9, 11,2$ Hz, 1H), 4,33 (dd, $J = 2,2, 4,9$ Hz, 1H), 5,10 (dd, $J = 4,9, 11,2$ Hz, 1H), 6,97 (dd, $J = 1,8, 8,5$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 1,8, 8,5$ Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,81 (m, 2H).

(c) *N*-[2*R*-hydroxy-3-[[2-nitro-4-[2*S*-metoxykarbonyl-2-[ftalimido]fenoxy]-propyl]-1,1-dimetyl-2-[naftyl]etylamin, hydrochlorid

Zmes z Príkladu 25(b) (1 g, 2,35 mmol), LiClO_4 (0,65 g, 4,69 mmol) a 1,1-dimetyl-2-naphylamínu (0,47 g, 2,35 mmol) v MeCN (20 ml) sa zahrievala pod refluxom počas 24 hodín. Zmes sa ochladila, skoncentrovala, rozpustila v H_2O , extrahovala sa s EtOAc. Organické extrakty sa premyli s soľankou, vysušili sa nad MgSO_4 , skoncentrovali a čistili sa pomocou rýchlej kolónovej chromatografie (3 % hmotnostné $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), čím sa poskytla svetložltá pena, ktorá sa rozpustila v éteri, pridal sa roztok 4 mol/l HCl v *p*-dioxáne, zmes sa skoncentrovala a spoluodparila so zmesou éter/hexán, čím sa poskytla špinavobiela tuhá látka (1,08 g, 74 %). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,35 (s, 6H), 3,10 (s, 2H), 3,3 (m, 2H), 3,53 (m,

2H), 3,78 (s, 3H), 3,98 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 4,37 (m, 1H), 5,06 (m, 1H), 6,91 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,79 (m, 9H).

Príklad 26

Príprava *N*-[2*R*-hydroxy-3-[[2-nitro-4-[2*S*-karboxy-2-[[[2-karboxy]fenyl]karbonyl]-amino]etyl]fenoxy]propyl]-1,1-dimetyl-2-[naftyl]etylaminu

(a) *N*-[2*R*-hydroxy-3-[[2-nitro-4-[2*S*-karboxy-2-[[[2-karboxy]fenyl]karbonyl]-amino]etyl]fenoxy]propyl]-1,1-dimetyl-2-[naftyl]etylamin

Zmes z Príkladu 25(c) (0,20 g, 0,32 mmol) a LiOH.H₂O (0,03 g, 0,64 mmol) v zmesi THF/H₂O (5 ml, 4:1) sa premiešavala pri laboratórnej teplote počas 24 hodín. Zmes sa skoncentrovala, rozpustila v H₂O, okyslila s AcOH, tuhá látka sa odfiltravala, rozotrela sa v éteri, čím sa poskytla špinavobiela tuhá látka (0,15 g, 71 %). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,25 (s, 6H), 3,05 (m, 2H), 3,15 (s, 2H), 3,25 (m, 2H), 4,21 (m, 3H), 4,61 (m, 1H), 7,45 (m, 7H), 7,82 (m, 7H), 8,83 (d, J = 4,9 Hz, 1H).

Príklad 27

Príprava *N*-[2*R*-hydroxy-3-[[2-nitro-4-[2*S*-metoxykarbonyl-2-[[[2-karboxy]fenyl]karbonyl]amino]etyl]fenoxy]propyl]-1,1-dimetyl-2-[naftyl]etylaminu, hydrochlorid

(a) *N*-[2*R*-hydroxy-3-[[2-nitro-4-[2*S*-metoxykarbonyl-2-[[[2-karboxy]fenyl]karbonyl]amino]etyl]fenoxy]propyl]-1,1-dimetyl-2-[naftyl]etylamin, hydrochlorid

Zmes z Príkladu 25(c) (0,20 g, 0,32 mmol) a LiOH.H₂O (0,02 g, 0,32 mmol) v THF/H₂O (5 ml, 4:1) sa premiešavala pri laboratórnej teplote počas 24 hodín. Zmes sa skoncentrovala, rozpustila v H₂O, okyslila s AcOH, tuhá látka sa odfiltravala, rozotrela v éteri, čím sa poskytla špinavobiela tuhá látka (0,10 g, 50 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,25 (s, 6H), 3,05 (m, 2H), 3,15 (s, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,21 (m, 3H), 4,61 (m, 1H), 7,45 (m, 7H), 7,82 (m, 7H), 8,83 (d, J = 4,9 Hz, 1H).

Príklad 28

Príprava (*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin]-3-[(3-(2-aminofenoxy)-4-metoxycarbonyl)fenoxy]-propán-2-olu, dihydrochloridová soľ

(a) 1-(2-Nitrofenoxy)-2-metoxycarbonyl-5-metoxy-benzén

Roztok 2-metoxycarbonyl-5-metoxyfenolu (34,1 g, 0,187 mol), 2-nitrofluórbenzénu (19,7 ml, 0,187 mol) a K_2CO_3 (65 g, 0,467 mol) v DMF (200 ml) sa zahrievala pri 110 °C počas 18 hodín. Roztok sa zriedil s vodou (200 ml) a extrahoval sa s EtOAc. EtOAc vrstva sa skoncentrovala, čím poskytla surovú látku z názvu tohto odseku (57 g), ktorá sa použila pre nasledujúci krok bez ďalšieho čistenia.

(b) 2-Karboxymetyl-5-metoxy-fenyl-oxy-(3-aminobenzén)

Roztok látky z Príkladu 28(a) (57 g, 0,187 mol) a 10 % Pd/C (11 g) v MeOH (1000 ml) sa opracoval s H_2 pri 345 kPa (50 psi) počas 2 hodín. Roztok sa prefiltraval cez Celite a filtrát sa skoncentroval. Rýchla chromatografia (silikagél, zmes 20 % hmotnostných EtOAc/Hexán) poskytla látku z názvu tohto odseku (49,3 g, 96 %): MS (ES) (M+H)⁺ m/e 274,1.

(c) 1-(2-Aminofenoxy)-2-metoxycarbonyl-5-hydroxy-benzén

Do studeného roztoku látky z Príkladu 28(b) (1 g, 4,1 mmol) a etylmerkaptánu (1,5 ml, 20 mmol) v CH_2Cl_2 (15 ml) sa pridal $AlCl_3$ (2,8 g, 20 mmol). Po 2 hodinách pri 0 °C sa roztok skoncentroval a zvyšok sa opracoval so zmesou ľad/voda (50 ml) a CH_2Cl_2 (50 ml). Organická vrstva sa oddelila a premyla sa vodou (2x). Organická vrstva sa skoncentrovala, čím poskytla surovú látku z názvu tohto odseku (0,95 g), ktorá sa použila tak ako sa získala pre nasledujúci krok.

(d) 1-(2-Aminofenoxy)-2-metoxycarbonyl-5-(2(*R*)-glycidyl)-benzén

Roztok látky z Príkladu 28(c) (0,51 g, 2,2 mmol), 2*R*-glycidyl-3-nitrobenzén-sulfonátu (0,582 g, 2,2 mmol) a K_2CO_3 (0,93 g, 6,6 mmol) v acetóne (20 ml) sa zahrieval pod refluxom počas 18 hodín. Roztok sa prefiltraval a filtrát sa skoncentroval, čím sa poskytla látka z názvu tohto odseku (0,64 g), ktorá sa použila

tak ako sa získala pre nasledujúci krok.

(e) (*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin]-3-[(3-(2-aminofenoxy)-4-metoxycarbonyl)fenoxy]-propán-2-ol, dihydrochloridová soľ

Roztok látky z Príkladu 28(d) (0,10 g, 0,4 mmol) a 1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylaminu (0,07 g, 0,4 mmol) v EtOH (5 ml) sa zahrieval pod refluxom počas 18 hodín. Roztok sa skoncentroval. Rýchla chromatografia (silikagél, 5 % hmotnostných CH₃OH/CH₂Cl₂) a opracovanie s HCl v MeOH poskytli látku z názvu tohto odseku (0,1 g, 60 %): ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,0 - 1,3 (m, 8H), 3,0 - 4,3 (m, 11H), 6,7 - 8,0 (m, 11H), 8,8 - 8,9 (m, 1H), 9,3 - 9,4 (m, 1H); MS (ES) (M+H)⁺ m/e 515,0.

Príklad 29

Príprava (*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin]-3-[(3-(2-aminofenoxy)-4-karboxy)fenoxy]-propán-2-olu, dihydrochloridová soľ

Roztok látky z Príkladu 28(e) (0,7 g, 1,4 mmol) v MeOH (5 ml) sa opracoval s roztokom 1 mol/l NaOH (3,0 ml, 3,0 mmol). Po 18 hodinách sa roztok skoncentroval. Pridala sa voda (10 ml) a roztok sa opracoval s roztokom 1 mol/l HCl na pH 7, prefiltraval sa a tuhá látka sa vysušila za vákua, čím sa poskytla látka z názvu tohto odseku (0,35 g, 50 %). MS (ES) (M+H)⁺ m/e 501,1; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,2 - 1,3 (s, 6H), 3,1 - 4,3 (m, 11H), 6,7 - 7,9 (m, 13H), 8,7 - 8,9 (m, 1H), 9,2 - 9,5 (m, 1H).

Príklad 30

Príprava (*R*)-*N*-(2-hydroxy-3-(2-kyano-4-(2-karboxyetyl)fenoxy)propyl)-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylaminu

(a) Etyl-3-(2-kyano-4-hydroxyfenyl)propionát

Do 25,2 g (0,13 mol) etyl-3-(4-hydroxy-3-kyano-fenyl)propionátu v 300 ml

suchého toluénu sa pridalo pod argónom 12,4 ml (0,052 mol) tri-*n*-butylamínu, potom nasledovalo 1,5 ml (0,013 mol) chloridu ciničitého. Po premiešavaní počas 10 minút sa pridalo 8,6 g paraformaldehydu a reakčná zmes sa refluxovala pod argónom počas 18 hodín.

Reakčná zmes sa ochladila a skoncentrovala sa na tmavý olej, ktorý sa podrobil rýchlej kolónovej chromatografii na silikagéli eluovaním so zmesou 90:10 hexán:etylacetát (v/v). Získalo sa 5,3 g produktu (18,6 %). Ďalšia elúcia so zmesou 70:30 hexán:etylacetát (v/v) poskytla 12 g východiskového materiálu.

Do roztoku 10 g (0,045 mol) vyššie uvedeného aldehydu v 200 ml absolútneho etanolu sa pridalo 6,1 g (0,06 mol) trietylaminu, potom nasledovalo 3,48 g (0,05 mol) hydrochloridu hydroxylamínu. Reakčná zmes sa premiešavala pod argónom pod refluxom počas 18 hodín. Reakčná zmes sa skoncentrovala. Zvyšný olej sa rozpustil v etylacetáte a premyl sa s 1 mol/l HCl. Etylacetátová fáza sa vysušila, prefiltrovala a skoncentrovala na olej, ktorý sa upravoval so 100 ml anhydridu kyseliny octovej a refluxovala sa pod argónom počas 30 minút. Reakčná zmes sa skoncentrovala. Výsledný olej sa rozpustil v etylacetáte a premyl sa s vodou. Etylacetátová vrstva sa vysušila, prefiltrovala sa a skoncentrovala na olej, ktorý sa rozpustil v 200 ml etanolu a upravoval s roztokom 9,54 g uhličitanu sodného (0,09 mol) v 50 ml vody. Po premiešavaní pri laboratórnej teplote počas 5 hodín sa zmes neutralizovala s roztokom 3 mol/l HCl na pH 5 a skoncentrovala sa. Výsledná zmes sa extrahovala s etylacetátom. Etylacetátový roztok sa vysušil, prefiltroval a skoncentroval na olej, ktorý pri uskladnení tuhol: 9,5 g (97 %).

(b) Etyl-3-(2-kyano-4-(*R*)-glycidylloxyfenyl)propionát

Roztok 7,7 g (0,035 mol) etyl-3-(2-kyano-4-hydroxyfenyl)propionátu a 9,1 g (0,035 mol) 2-(*R*)-glycidyl-3-nitrobenzénsulfonátu v 100 ml suchého acetónu sa upravoval s 7,6 g (0,055 mol) uhličitanu draselného a refluxoval sa pod argónom počas 18 hodín. Reakčná zmes sa ochladila a prefiltrovala. Filtrát sa skoncentroval a čistil sa pomocou rýchlej kolónovej chromatografie na silikagéli eluovaním so zmesou 70:30 hexán:etylacetát, čím sa poskytlo 6 g (62 %) epoxidu.

(c) (*R*)-*N*-(2-hydroxy-3-(2-kyano-4-(2-karboxyetyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-

naftyl)etylamin

Roztok 2,69 g (0,0098 mol) epoxidu a 1,95 g tohto amínu (0,098 mol) sa refluxoval v 75 ml etanolu pod argónom počas 18 hodín. Reakčná zmes sa skoncentrovala a zvyšok sa čistil pomocou rýchlej kolónovej chromatografie na silikagéli eluovaním so zmesou 95:5 dichlórmetán:metanol (v:v), čím sa poskytlo 4,0 g požadovaného produktu (86 %).

Príklad 31

Príprava (*R*)-*N*-(2-hydroxy-3-(2-kyano-4-(3-karboxyetyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylaminu, sodná soľ

Do premiešavaného roztoku 100 mg etylesteru (0,21 mmol) v 5 ml etanolu sa pridal 1 ml roztoku 1 mol/l hydroxidu sodného (1 mmol). Zmes sa premiešavala počas 4 hodín a potom sa skoncentrovala, zriedila s 0,5 ml vody a pH sa nastavilo na hodnotu asi 4 s roztokom 3 mol/l kyseliny chlorovodíkovej. Zmes sa dekantovala a zvyšná guma sa opracovala s 2 ml roztoku 1 mol/l kyseliny chlorovodíkovej v metanole a skoncentrovala sa. Zvyšok sa potom skoncentroval štyri krát z etanolu. Výsledná tuhá látka sa rozotrela s éterom, prefiltrovala sa a vysušila za vákuu, čím poskytla 60 mg bieleho prášku (64 %), ES-MS, m/z 446,7 (M+H).

Príklad 32

Príprava (*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-5-(3-karbetoxypropyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylaminu, hydrochlorid.

(a) Etyl-4-(4-kyano-3-hydroxyfenyl)butanoát

Do roztoku 2-fluór-4-brómbenzonitrilu (2,0 g, 10 mmol) v 10 ml THF, ochladeného na -15 °C, sa pridal roztok *tert*-butoxidu draselného (10 ml, 10 mmol) počas 7 minút. Chladiaci kúpeľ sa odstránil a reakčná zmes sa premiešavala počas ďalších 40 minút. Reakčná zmes sa vyliala do zmesi éter/10 % hmotnostných HCl, a éterová vrstva sa oddelila. Éterová vrstva sa premyla s vodou a nasýteným roztokom soľanky, vysušila sa nad síranom sodným a skoncentrovala sa, čím

poskytla 2,5 g 2-*terc*-butoxy-4-brómbenzonitrilu.

Izobutyl-vinylacetát (5,69 g, 40 mmol) sa umiestnil v suchej 500 ml banke, ochladil sa na 0 °C a premyl sa s N₂. Pridal sa 0,5 mol/l THF roztok 9-BBN (80 ml, 40 mmol) počas 5 minút pri chladiení ľadovým kúpeľom. Kúpeľ sa odstránil a reakčná zmes sa premiešavala počas noci pri laboratórnej teplote. Do 2-*terc*-butoxy-4-brómbenzonitrilu (10,2 g, 40 mmol) sa pridalo 60 ml suchého DMF. Roztok sa umiestnil pod N₂ a pridalo sa PdCl₂ (dppf) (0,98 g, 1,2 mmol) počas 1 minúty za prudkého premiešavania. Výsledný roztok sa pridalo striekačkou do vyššie opísaného boránového roztoku, nasledoval prídavok Cs₂CO₃ (26,07 g, 80 mmol/l). Roztok sa zahrieval na 90 °C počas 45 minút, potom sa ponechal ochladiť. Reakčná zmes sa spracovala naliatím do zmesi éter/5 % hmotnostných HCl. Éterová vrstva sa oddelila a vodná vrstva sa extrahovala ešte raz s éterom. Spojené éterové extrakty sa premyli s vodou (3 x 1 l) a soľankou, vysušili sa nad síranom sodným a skoncentrovali sa. Produkt, izobutyl-4-(4-kyano-3-*terc*-butoxyfenyl)butanoát, sa použil tak ako sa získal pre nasledujúcu reakciu.

Všetok ester z vyššie uvedeného odseku sa rozpustil v 125 ml THF, do ktorého sa pridalo 50 ml vody, ktorá obsahovala 80 mmol LiOH. Roztok sa zahrieval na 65 až 72 °C počas 5,5 hodiny, potom sa skoncentroval za vákua. Zvyšok sa rozpustil v zmesi éter/voda a éterová vrstva sa oddelila. Vodná vrstva sa extrahovala ešte dvakrát s éterom, čím sa odstránili všetky ne-kyselinové nečistoty. Vodná vrstva sa okyslila s HCl a extrahovala sa dvakrát s éterom. Spojené éterové extrakty sa premyli soľankou, vysušili sa nad síranom sodným a skoncentrovali sa, čím sa poskytlo 11,1 g kyseliny 4-(4-kyano-3-*terc*-butoxyfenyl)butánovej (ktorá ešte obsahovala trochu cyklooktylovej nečistoty pochádzajúcej z 9-BBN).

Vyššie uvedená kyselina (približne 40 mmol) sa rozpustila v suchom THF a umiestnila pod N₂. Pridal sa 1,1'-karbonyldiimidazol (6,81 g, 42 mmol) a reakčná zmes sa premiešavala počas 2 hodín pri laboratórnej teplote. Potom sa do roztoku pridalo suchý etanol (5,552 g, 120 mmol), do ktorého bol pridaný NaH (80 mg, 2 mmol), a premiešaval sa pri laboratórnej teplote počas 1 hodiny, nasledovalo zahrievanie na 50 až 60 °C počas 3 hodín. Roztok sa skoncentroval a zvyšok sa rozpustil v zmesi éter/5 % hmotnostných HCl. Éterová vrstva sa oddelila, premyla

s vodou, NaHCO₃ a soľankou, potom sa vysušila nad síranom sodným a skoncentrovala sa, čím poskytla 9,3 g surového produktu. Surový produkt sa chromatografoval na silikagélovej kolóne (5 x 20 cm) uvedenej do rovnováhy s CHCl₃ a eluoval sa s roztokom 4 % hmotnostné EtOAc v CHCl₃. Výťažok bol 7,15 g (62 % z 3 krokov z 2-*tert*-butoxy-4-brómbenzonitrilu).

Etyl-4-(4-kyano-3-*tert*-butoxyfenyl)butanoát (6,8 g, 23,5 mmol) sa rozpustil v zmesi acetonitrilu (42 ml) a koncentrovanej HCl (3,85 ml) a nechal sa stáť počas 80 minút. Reakčná zmes sa vyliala do zmesi éter/voda a éterová vrstva sa oddelila. Éterová vrstva sa premyla s vodou a soľankou a spojené vodné premývacie roztoky sa reextrahovali raz s éterom. Spojené éterové vrstvy sa vysušili nad síranom sodným a skoncentrovali sa, čím sa poskytlo 5,1 g špinavobielej voskovitej tuhej látky. Tento materiál sa dávkoval na silikagélovú kolónu (5 x 15 cm) v CHCl₃ a eluoval sa so zmesou 20 % hmotnostných EtOAc v CHCl₃, čím sa poskytlo 4,5 g etyl-4-(4-kyano-3-hydroxyfenyl)butanoátu: ¹H-NMR (CDCl₃) 8,2 (1H, s), 7,42 (1H, d), 6,95 (1H, s), 6,77 (1H, d), 4,2 (2H, q), 2,63 (2H, dd), 2,39 (2H, dd), 1,96 (2H, m), 1,28 (3H, t); ¹³C-NMR (CDCl₃) 174,4, 159,5, 149,2, 132,8, 120,8, 117,0, 116,1, 97,1, 60,9, 35,2, 33,6, 25,7, 14,1.

(b) Príprava (*R*)-2-kyano-5-(3-karbetoxypropyl)fenyl-glycidyléteru

Použitím spôsobu z Príkladu 30(b), pozri vyššie, sa etyl-4-(4-kyano-3-hydroxyfenyl)butanoát (1,4 g, 6 mmol) a (*R*)-glycidyl-3-nitrobenzénsulfonát (1,48 g, 5,71 mmol) použili na prípravu 1,47 g (88 %) látky z názvu tohto odseku ako bielej tuhej látky.

(c) (*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-5-(3-karbetoxypropyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin, hydrochlorid.

Použitím spôsobu z Príkladu 30(c), pozri vyššie, sa (*R*)-2-kyano-5-(3-karbetoxypropyl)fenylglycidyléter (1,47 g, 5,08 mmol) a 1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)-etylamin (1,1 g, 5,59 mmol) použili na prípravu látky z názvu tohto odseku ako bielej tuhej látky: ¹H-NMR (CDCl₃) 9,82 (1H, široký s), 8,42 (1H, široký s), 7,78 (4H, m), 7,35 - 7,5 (4H), 6,8 (2H, m), 5,7 (1H, široký s), 4,82 (1H, m), 4,25 (2H, m), 4,1 (2H,

q), 3,4 - 3,65 (4H), 2,65 (2H, dd), 2,3 (2H, dd), 1,95 (2H, m), 1,55 (6H, d), 1,25 (3H, t); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) 173,0, 160,1, 149,4, 133,2, 133,1, 132,4, 131,9, 129,7, 128,7, 128,0, 127,7, 127,5, 126,2, 125,9, 121,7, 116,5, 113,1, 99,8, 70,7, 65,6, 61,4, 60,4, 45,1, 44,2, 35,5, 33,4, 25,9, 23,1, 22,9, 14,2.

Príklad 33

Príprava (*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-5-(3-karboxypropyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin, sodná soľ

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-5-(3-karboxypropyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin (0,77 g, 1,58 mmol) sa hydrolyzoval pomocou premiešavania počas noci pri laboratórnej teplote v 25 ml EtOH, ktorý obsahoval 2,37 mmol NaOH v 2,37 ml vody. Reakčná zmes sa skoncentrovala a zvyšok sa rozpustil v 40 ml vody. Hodnota pH sa znížila s roztokom 1 mol/l HCl, kým zwitteriónová forma produktu nevypadla z roztoku (pH približne 6 až 6,5). Tuhá látka sa odfiltrovala a premyla sa vodou. Tuhá látka sa potom suspendovala v 30 ml vody a pomaly sa pridal roztok 1 mol/l NaOH, kým tuhá látka prechádzala do roztoku (konečné pH približne 11). Roztok sa zmrazil a lyofilizoval sa do sucha, čím poskytol 732 mg látky z názvu tohto odseku ako bielu tuhú látku: $^1\text{H-NMR}$ (1:1 $\text{CD}_3\text{CN:D}_2\text{O}$) 7,6 - 7,8 (4H), 7,4 (3H, m), 7,32 (1H, d), 7,0 (1H, s), 6,9 (1H, d), 4,1 (2H, m), 4,0 (1H, m), 3,78 - 3,92 (4H), 2,6 (2H, dd), 2,1 (2H, dd), 1,8 (2H, m), 1,02 (6H, d); $^{13}\text{C-NMR}$ (1:1 $\text{CD}_3\text{CN:D}_2\text{O}$) 181,7, 160,8, 151,8, 136,4, 133,7, 133,5, 132,2, 129,6, 129,0, 127,7, 127,5, 126,3, 125,7, 121,9, 117,6, 113,3, 98,2, 71,4, 69,1, 53,7, 46,5, 44,5, 37,5, 36,0, 27,8, 26,1, 26,0.

Príklad 34

Príprava (*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-5-(2-karboxyetyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylaminu, hydrochlorid

(a) Etyl-3-(4-kyano-3-hydroxyfenyl)propionát

Anhydrid kyseliny trifluórmétánsulfónovej (9,0 ml, 15 g, 53 mmol, 1,2 ekviv.)

sa pridal počas doby 5 minút do roztoku etyl-3-(4-hydroxy-3-metoxyfenyl)propionátu (8,7 ml, 10 g, 45 mmol, 1 ekviv.) a pyridínu (9,0 ml, 8,8 g, 110 mmol, 2,5 ekviv.) v CH_2Cl_2 (40 ml) ochladeného na 0 °C v ľadovom kúpeľi. Ľadový kúpeľ sa odstránil a reakčná zmes sa premiešavala počas 24 hodín. Reakčná zmes sa skoncentrovala. Tento materiál sa potom rozpustil v Et_2O (100 ml) a premyl sa s roztokom 0,1 mol/l HCl (2 x 50 ml). Organická vrstva sa vysušila (bezvodý Na_2SO_4) a skoncentrovala sa (75 °C). To poskytlo 13,7 g (86 %) produktu ako žltý olej. Surový materiál (13,3 g) sa podrobil rýchlej chromatografii (1000 ml 9:1 hex/EtOAc, 500 ml 4:1 hex/EtOAc) na silikagéli (200 mm x 50 mm priemer). Frakcie obsahujúce len produkt sa spojili a skoncentrovali (75 °C). To poskytlo 12,3 g etyl-3-(4-trifluórmetánsulfoxy-3-metoxyfenyl)propionátu ako takmer bezfarebný olej.

Do zmesi etyl-3-(4-trifluórmetánsulfoxy-3-metoxyfenyl)propionátu (11,9 g, 33,4 mmol, 1 ekviv.) a kyanidu zinočnatého (7,8 g, 66,4 mmol, 2,0 ekviv.) v bezkyslíkovom suchom DMF (60 ml) sa pridal tetrakis(trifenyfosfin)paládium(0) (1,3 g, 1,1 mmol, 0,034 ekviv.). Reakčná zmes sa premiešavala pri 120 °C počas 5 hodín. Reakčná zmes sa potom prefiltrovala cez Celite®. Filtrát sa zriedil s nasýteným vodným roztokom NaHCO_3 (100 ml) a H_2O (100 ml) a extrahoval sa s EtOAc (1 x 100 ml). Organická vrstva sa potom premyla s H_2O (2 x 50 ml), vysušila sa (bezvodý Na_2SO_4) a skoncentrovala sa (75 °C). To poskytlo 6,99 g (89,7 %) surového produktu ako hnedý olej. Tento olej sa podrobil rýchlej chromatografii (500 ml 9:1 hex/EtOAc, 1500 ml 3:1 hex/EtOAc) na silikagéli (200 mm x 50 mm priemer). Frakcia, ktorá obsahovala produkt sa skoncentrovala, (75 °C), čím poskytla 4,70 g (60,3 %) etyl-3-(4-kyano-3-metoxyfenyl)propionátu ako bielu kryštalickú tuhú látku.

Zmes etyl-3-(4-kyano-3-metoxyfenyl)propionátu (3,17 g, 13,6 mmol, 1 ekviv.) a kyanidu sodného (2,00 g, 40,8 mmol, 3,00 ekviv.) v DMSO (60 ml) sa premiešavala pri 140 až 180 °C počas 2 hodín. Po 2,5 hodine sa reakčná zmes rozpustila v H_2O (300 ml), pH sa nastavilo na hodnotu 7 s AcOH (2,1 ml) a extrahovala sa s Et_2O (1 x 150 ml). Organická vrstva sa premyla s H_2O (2 x 50 ml), vysušila sa (bezvodý Na_2SO_4) a skoncentrovala (75 °C). To poskytlo 2,05 g (68,8 %) etyl-4-(4-kyano-3-hydroxyfenyl)propionátu ako svetložltú kryštalickú tuhú

látku: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 7,42 (1H, d), 7,40 (1H, široký s), 6,92 (1H, d), 6,81 (1H, dd), 4,15 (2H, q), 2,94 (2H, dd), 2,64 (2H, dd), 1,25 (3H, t).

(b) (*R*)-2-kyano-5-(2-karbetoxyetyl)fenyl-glycidyléter

Použitím spôsobu z Príkladu 30(b), pozri vyššie, sa etyl-3-(4-kyano-3-hydroxyfenyl)propionát (1,32 g, 6 mmol) a (*R*)-glycidyl-3-nitrobenzénsulfonát (1,48 g, 5,71 mmol) použili na prípravu 1,35 g (86 %) látky z názvu tohto odseku ako biela tuhá látka.

(c) (*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-5-(2-karbetoxyetyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin, hydrochlorid

Použitím spôsobu z Príkladu 30(c), pozri vyššie, sa (*R*)-2-kyano-5-(2-karbetoxyetyl)fenyl-glycidyléter (1,35 g, 4,9 mmol) a 1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin (1,07 g, 5,39 mmol/l) použili na prípravu látky z názvu tohto odseku ako bielej tuhej látky: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 9,82 (1H, široký m), 8,45 (1H, široký m), 7,7 - 7,8 (4H), 7,3 - 7,48 (4H), 6,82 (2H, m), 5,68 (1H, d), 4,82 (1H, široký m), 4,25 (2H, m), 4,10 (2H, q), 3,38 - 3,62 (4H), 2,92 (2H, t), 2,60 (2H, t), 1,52 (6H, d), 1,22 (3H, t); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) 172,12, 160,11, 148,42, 133,23, 133,18, 132,39, 131,93, 129,70, 128,73, 127,96, 127,70, 127,48, 126,16, 125,91, 121,57, 116,45, 113,07, 100,11, 70,73, 65,62, 61,46, 60,61, 45,06, 44,22, 34,96, 31,17, 23,12, 22,94, 14,14.

Príklad 35

Príprava (*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-5-(2-karboxyetyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylaminu, sodná soľ

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-5-(2-karbetoxyetyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin (0,54 g, 1,14 mmol) sa hydrolyzoval podľa spôsobu z Príkladu 34, pozri vyššie, čím sa poskytlo 510 mg látky z názvu tohto odseku ako biela tuhá látka. $^1\text{H-NMR}$ (1:1 $\text{CD}_3\text{CN}:\text{D}_2\text{O}$) 7,6 - 7,8 (4H), 7,40 (3H, m), 7,34 (1H, d), 7,00 (1H, s), 6,90 (1H, d), 4,10 (2H, m), 4,00 (1H, m), 2,83 (6H, m), 2,39 (2H, dd), 1,02 (6H, d); $^{13}\text{C-NMR}$ (1:1, $\text{CD}_3\text{CN}:\text{D}_2\text{O}$) 180,57, 160,77, 151,51, 136,47, 133,76,

133,55, 132,28, 129,68, 129,07, 127,78, 127,49, 126,32, 125,77, 121,76, 117,58, 113,18, 98,30, 71,48, 69,08, 53,71, 46,56, 44,59, 38,98, 33,10, 26,11, 25,92.

Príklad 36

Príprava (*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-4-(3-karbetoxypropyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylaminu, hydrochlorid

(a) Etyl-4-(3-kyano-4-hydroxyfenyl)butanoát

Do ľadom ochladeného roztoku etyl-4-(4-hydroxyfenyl)butanoátu (16,73 g, 80,32 mmol/l) v 200 ml CHCl₃ sa pridal bróm (4,15 ml, 80,8 mmol). Chladiaci kúpeľ sa odstránil a reakčná zmes sa premiešavala pri laboratórnej teplote počas 2 hodín. Reakčná zmes sa potom premyla s vodou a soľankou, vysušila sa nad síranom sodným a skoncentrovala sa, čím poskytla 22,3 g (96,6 %) etyl-4-(3-bróm-4-hydroxyfenyl)butanoátu ako kryštalickú tuhú látku.

Do roztoku etyl-4-(3-bróm-4-hydroxyfenyl)butanoátu (19,8 g, 69 mmol) v 172 ml *N*-metyl-2-pyrrolidinóne sa pridal CuCN (6,49 g, 72,4 mmol). Roztok sa zahrieval pod refluxom počas 4 hodín, potom sa ochladil na laboratórnu teplotu. Reakčná zmes sa zriedila s EtOAc a premyla dvakrát s roztokom 5 % hmotnostných HCl a raz so soľankou, potom sa vysušila nad síranom sodným a skoncentrovala sa. Čistila sa na silikagéli použitím zmesi 60:40 hexány:EtOAc ako elučného činidla. Výťažok etyl-4-(3-kyano-4-hydroxyfenyl)butanoátu bol 9,84 g (61 %): ¹H-NMR (CDCl₃) 7,67 (1H, s), 7,24 - 7,29 (2H), 7,94 (1H, d), 4,14 (2H, q), 2,59 (2H, dd), 2,34 (2H, dd), 1,91 (2H, m), 1,28 (3H, t).

(b) Príprava (*R*)-2-kyano-4-(3-karbetoxypropyl)fenyl-glycidyléteru

Použitím spôsobu z Príkladu 30(b), pozri vyššie, sa etyl-4-(3-kyano-4-hydroxyfenyl)butanoát (0,93 g, 4 mmol) a (*R*)-glycidyl-3-nitrobenzénsulfonát (1,00 g, 3,86 mmol) použili na prípravu 0,74 g (66 %) látky z názvu tohto odseku ako bielej tuhej látky.

(c) Príprava (*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-4-(3-karbetoxypropyl)fenoxy)propyl]-1,1-

dimetyl-2-(2-naftyl)etylaminu, hydrochlorid

Použitím spôsobu z Príkladu 30(c), pozri vyššie, sa (*R*)-2-kyano-4-(3-karboxypropyl)fenyl-glycidyléter (0,72 g, 2,48 mmol) a 1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin (0,52 g, 2,6 mmol) použili na prípravu 0,87 g (67 %) látky z názvu tohto odseku ako bielej tuhej látky: ¹H NMR (CDCl₃) 9,8 (1H, široký m), 8,38 (1H, široký m), 7,73 - 7,8 (4H), 7,44 (2H, m), 7,36 (1H, d), 7,22 - 7,28 (3H), 6,9 (1H, d), 4,8 (1H, široký m), 4,22 (2H, m), 4,12 (2H, q), 3,35 - 3,6 (4H), 2,53 (2H, dd), 2,26 (2H, dd), 1,85 (2H, m), 1,50 (6H, d), 1,25 (3H, t).

Príklad 37

Príprava (*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-4-(3-karboxypropyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylaminu, sodná soľ

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-4-(3-karboxypropyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin (0,618 g, 1,17 mmol) sa hydrolyzoval pomocou spôsobu z Príkladu 33, pozri vyššie, čím sa poskytlo 555 mg (90 %) látky z názvu tohto odseku ako biela tuhá látka: ¹H-NMR (d₆-DMSO) 7,86 - 7,94 (3H), 7,78 (1H, s), 7,59 (1H, d), 7,48 - 7,54 (3H), 7,42 (1H, d), 7,25 (1H, d), 4,22 (3H, m), 3,0 - 3,28 (4H, dd + široký s), 2,60 (2H, dd), 2,23 (2H, dd), 1,81 (2H, m), 1,24 (6H, s).

Príklad 38

Príprava (*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-3-(3-karboxypropyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylaminu, hydrochlorid

(a) Príprava etyl-4-(2-kyano-3-hydroxyfenyl)butanoátu

Vychádzajúc z 2-fluór-6-jódbenzonitrilu sa látka z názvu tohto odseku pripravila ako v Príklade 32, pozri vyššie, nahradením fluórovej skupiny s *tert*-butoxy, nahradením jódovej skupiny s 3-karboxypropylovým bočným reťazcom pomocou Suzuki kopulácie a esterovej výmeny a konečným odstránením *tert*-butylovej skupiny pomocou kyseliny. Látka z názvu tohto odseku sa získala v 49 % výťažku v 4 krokoch:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 7,84 (1H, široký s), 7,33 (1H, dd), 6,87 (1H, d), 6,82 (1H, d), 4,16 (2H, q), 2,83 (2H, dd), 2,40 (2H, dd), 2,02 (2H, m), 1,28 (3H, t); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) 174,28, 159,84, 146,57, 134,18, 120,98, 115,81, 114,05, 100,09, 61,09, 33,80, 33,77, 25,75, 14,29.

(b) Príprava (*R*)-2-kyano-3(3-karbetoxypropyl)fenyl-glycidyléteru

Použitím spôsobu z Príkladu 1(a), pozri vyššie, sa etyl-4-(2-kyano-3-hydroxyfenyl)butanoát (1,9 g, 7,33 mmol) a (*R*)-glycidyl-3-nitrobenzénsulfonát (1,78 g, 7,6 mmol) použili na prípravu 1,70 g (80 %) látky z názvu tohto odseku ako bielej tuhej látky.

(c) Príprava (*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-3-(3-karbetoxypropyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylaminu, hydrochlorid

Použitím spôsobu z Príkladu 1(b), pozri vyššie, sa (*R*)-2-kyano-3(3-karbetoxypropyl)fenyl-glycidyléter (0,8 g, 2,77 mmol) a 1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)-etylamin (0,58 g, 2,9 mmol) použili na prípravu 1,07 g (74 %) látky z názvu tohto odseku ako bielej tuhej látky: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 9,81 (1H, široký m), 8,40 (1H, široký m), 7,72 - 7,82 (4H), 7,45 (2H, m), 7,35 (2H, m), 6,85 (1H, d), 6,81 (1H, d), 4,81 (1H, široký s), 4,24 (2H, m), 4,12 (2H, q), 3,55 (2H, široký m), 3,40 (2H, s), 2,77 (2H, dd), 2,33 (2H, dd), 1,95 (2H, m), 1,51 (6H, d), 1,24 (3H, t); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) 173,15, 160,64, 147,29, 134,05, 133,42, 132,64, 132,16, 129,95, 128,99, 128,21, 127,95, 127,73, 126,42, 126,17, 122,26, 115,62, 110,50, 102,70, 70,94, 65,79, 61,68, 60,63, 45,31, 44,46, 33,74, 33,66, 25,77, 23,36, 23,18, 14,42.

Príklad 39

Príprava (*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-3-(3-karboxypropyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylaminu, sodná soľ

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-3-(3-karbetoxypropyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin (0,687 g, 1,3 mmol) sa hydrolyzoval pomocou spôsobu z Príkladu 33, pozri vyššie, čím sa poskytlo 502 mg (80 %) látky z názvu tohto odseku

ako biela tuhá látka: $^1\text{H-NMR}$ (D_2O) 7,00 (5H, m), 6,70 (3H, m), 6,53 (1H, d), 6,22 (1H, d), 3,70 (1H, široký s), 3,52 (2H, široký s), 2,21 - 2,37 (6H), 1,92 (2H, m), 1,54 (2H, m), 0,53 (5H, široký s); $^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O) 176,89, 154,86, 142,43, 130,24, 129,08, 127,58, 126,29, 123,66, 123,13, 121,91, 121,67, 120,21, 119,65, 116,37, 110,99, 104,04, 94,82, 65,87, 63,21, 60,58, 47,80, 40,61, 38,94, 31,64, 28,23, 21,29, 20,35.

Príklad 40

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-4-(2-karbetoxy-*trans*-etylén)fenoxy)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin

(a) Etyl-3-(2-kyano-4-hydroxyfenyl)propenoát

Roztok 158,1 g (0,8 mol) 2-kyano-4-brómfenolu, 88,11 g (0,88 mol) etylmetakrylátu, 36,5 g (0,12 mol) tri-*o*-tolylfosfinu a 110,6 g (0,8 mol) uhličitanu draselného v 1000 ml acetonitrilu a 300 ml vody sa premiešavala a zbavila sa plynov tri krát pomocou striedavého evakuovania banky pod vákuom a potom naplnením banky dusíkom. Pod dusíkom sa pridalo 9 g (0,04 mol) octanu paládnateho a zmes sa refluxovala počas 7 hodín. Reakčná zmes sa zriedila s 500 ml vody a pH sa nastavilo na hodnotu 3 až 4 s koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Zmes sa potom extrahovala s etylacetátom. Etylacetátový roztok sa vysušil nad síranom sodným, prefiltraval sa a skoncentroval na približne 500 ml. Výsledná kaša sa rozpustila v 4 l MeCN, zahrieva sa pod refluxom a potom sa vyliala cez 2,54 cm (1 palec) vrstvu Celitu. Filtrát sa skoncentroval na asi 1,5 l a nechal sa ochladiť na laboratórnu teplotu počas noci. Roztok sa prefiltraval a tuhá látka sa vysušila za vákua, čím sa poskytlo 150 g bielej tuhej látky (86 %).

Podľa postupov opísaných v Príkladoch 30 a 31 sa získala látka z názvu tohto odseku.

Prípravky na farmaceutické použitie obsahujúce látky podľa tohto vynálezu sa môžu pripraviť v rôznych formách a s mnohými vehikulami. Príklady takýchto prípravkov sú uvedené nižšie.

Príklad 41

Inhalačný prípravok

Látka vzorca I (1 mg až 100 mg) sa aerosolizovala z inhalátora s meranou dávkou, čím sa dodáva množstvo liečiva požadované na jedno použitie.

Príklad 42

Tabletový prípravok

	Tablety/Zložky	na tabletu
1.	Aktívna zložka (Látka vzorca I)	40 mg
2.	Obilný škrob	20 mg
3.	Kyselina alginová	20 mg
4.	Alginát sodný	20 mg
5.	stearan horečnatý	13 mg

Postup prípravy tabliet

Zložky 1, 2, 3 a 4 sa zmiešajú vo vhodnom mixéri/zmiešavači. Pridá sa dostatočné množstvo vody po častiach, s pozorným zmiešaním zmesi po každom prídavku, kým hmota nemá konzistenciu, ktorá umožňuje jej konverziu na vlhké granuly. Vlhká hmota sa konvertuje na granuly prechodom cez oscilačný granulátor použitím sieťky č. 8 mesh (2,38 mm). Vlhké granuly sa potom sušia v sušiarňi pri 140 ° F (60 °C), kým nie sú suché. Suché granuly sa mastia so zložkou č. 5 a lubrikované granuly sa lisujú vo vhodnom tabletovacom lise.

Príklad 43

Parenterálny prípravok

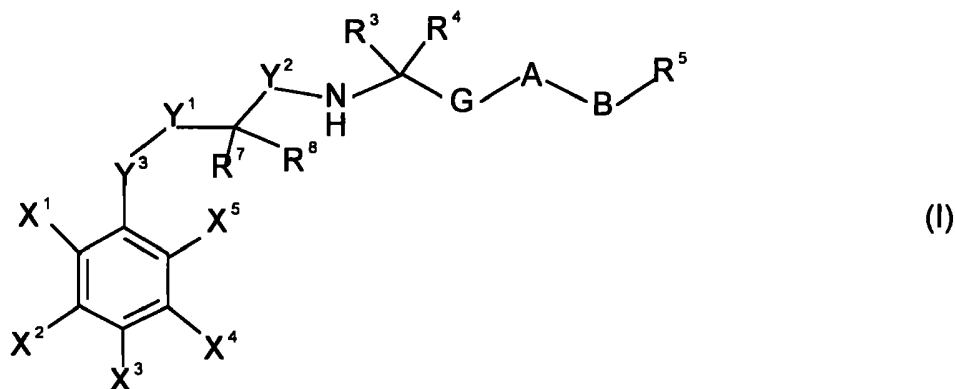
Farmaceutický prostriedok na parenterálne podávanie sa pripravil pomocou rozpustenia príslušného množstva látky vzorca I v polyetylén glykole za zahrievania.

Tento roztok sa potom zriedil s vodou pre injekcie (na 100 ml). Roztok sa potom sterilizoval pomocou filtrácie cez 0,22 mikrometrový membránový filter a uzavrel sa v sterilných kontajneroch.

Všetky publikácie vrátane, ale bez obmedzenia na ne, patentov a prihlášok vynálezov citované v tejto prihláške sú v tomto dokumente včlenené ako odkaz, ako by bola každá samostatná publikácia špecificky a samostatne označená ako včlenená odkazom ako plne uvedená.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Kalcilytické zlúčeniny všeobecného vzorca I



kde

Y¹ je kovalentná väzba, alkylén alebo alkenylén až do 4 atómov uhlíka, nesubstituovaný alebo substituovaný C₁₋₄ alkylom, alebo O;

Y² je metylén, nesubstituovaný alebo substituovaný C₁₋₄ alkylom alebo halogén-alkylom;

Y³ je kovalentná väzba alebo O, S, N-R^{IV} alebo C₁₋₄ alkylén-O, C₁₋₄ alkylén-S, C₁₋₄ alkylén-N-R^{IV};

R³ a R⁴ sú nezávisle metyl alebo etyl, alebo spolu tvoria cyklopropyl;

R⁵ je aryl alebo kondenzovaný aryl, dihydro- alebo tetrahydro- kondenzovaný aryl, nesubstituovaný alebo substituovaný substituentami vybranými zo skupiny zahrnujúcej OH, halogén, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxyl, C₃₋₆cykloalkyl, OSO₂R^{IV}, CN, NO₂, OCF₃, CF₃, CH₂CF₃, (CH₂)_nCO₂R^{IV} a O-(CH₂)_nCO₂R^{IV}, kde n je celé číslo od 0 do 3 a R^{IV} je vybrané zo skupiny zahrnujúcej H, C₁₋₄ alkyl, C₃₋₆ cykloalkyl;

alebo R⁵ je heteroaryl alebo kondenzovaný heteroaryl; kde hetero-kruh obsahuje N, O alebo S a je aromatický, dihydro- alebo tetrahydro-, nesubstituovaný alebo substituovaný substituentami vybranými zo skupiny zahrnujúcej OH, OCH₃, CH(CH₃)₂, halogén, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxyl, C₃₋₆ cykloalkyl, OSO₂R^{IV}, CN, NO₂, OCF₃, CF₃, CH₂CF₃, (CH₂)_nCO₂H, (CH₂)_nCO₂R^{IV}, a O-(CH₂)_nCO₂R^{IV};

G je kovalentná väzba, CHR⁶ alebo C-R⁶, kde R⁶ je H, OH alebo O (tvoriac ketón);

R^7 je H, OH alebo O- C_{1-4} alkyl;

R^8 je H alebo C_{1-4} alkyl; alebo R^7 a R^8 spolu tvoria ketón;

A a B sú nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej väzbu, CH_2 , NH, O, S a C=O, za predpokladu, že buď A alebo B je vybrané z CH_2 a NH; alebo A a B spolu tvoria väzbu; alebo A-B skupina je reprezentovaná skupinou $CH=CH$ alebo $C\equiv C$;

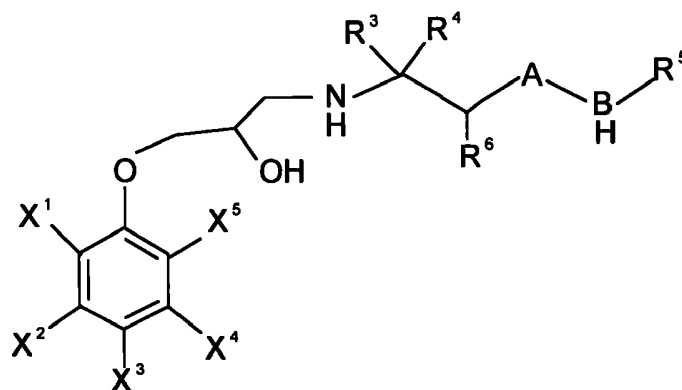
kde

X^1 a X^5 sú nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej H, halogén, CN, NO_2 , C_{1-4} alkyl, cykloalkyl, CH_2 -aryl a CH_2 -heteroaryl; za predpokladu, že buď X^1 alebo X^5 je H; X^2 , X^3 a X^4 sú vybrané zo skupiny zahrnujúcej H, halogén, O- C_{1-4} alkyl, O-aryl, O-heteroaryl, CH_2 -aryl, CH_2 -heteroaryl, alkyl, C(O)aryl, C(O)heteroaryl, CH(OH)aryl, CH(OH)-heteroaryl; a J-K;

J je kovalentná väzba, alkylén, O-alkylén alebo alkenylén až do 5 uhlíkových atómov, nesubstituovaný alebo substituovaný substituentom vybraným zo skupiny zahrnujúcej C_{1-4} alkyl, OH, O(tvoriac ketón), aryl, heteroaryl a $NR'R''$, kde R' a R'' sú nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej H, alkyl, aryl, heteroaryl, C(O)alkyl, C(O)aryl a C(O)heteroaryl;

K je vybrané zo skupiny zahrnujúcej CO_2R^{IV} , OH a CN; a jej farmaceuticky prijateľné soli a komplexy.

2. Kalcilytické zlúčeniny podľa nároku 1 všeobecného vzorca II



kde

R^3 a R^4 sú nezávisle metyl alebo etyl, alebo spolu tvoria cyklopropyl;

R^5 je aryl alebo kondenzovaný aryl, alebo dihydro- alebo tetrahydro- kondenzovaný aryl, nesubstituovaný alebo substituovaný substituentami, ktoré sú vybrané zo skupiny zahrnujúcej OH, halogén, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{3-6} cykloalkyl, OSO_2R^IV , CN, NO_2 , OCF_3 , CF_3 , CH_2CF_3 , kde R^IV je vybrané zo skupiny zahrnujúcej H, C_{1-4} alkyl, C_{3-6} cykloalkyl, C_{3-6} cykloalkyl;

alebo R^5 je heteroaryl alebo kondenzovaný heteroaryl, kde hetero-kruh obsahuje N, O alebo S a je aromatický, dihydro alebo tetrahydro, nesubstituovaný alebo substituovaný substituentami, ktoré sú vybrané zo skupiny zahrnujúcej OH, OCH_3 , $CH(CH_3)_2$, halogén, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{3-6} cykloalkyl, CN, NO_2 , OCF_3 , CF_3 , CH_2CF_3 ;

R^6 je H, OH alebo O (tvoriac ketón); a

A a B sú nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej väzbu, CH_2 , NH, O, S a C=O, za predpokladu, že buď A alebo B je vybrané z CH_2 a NH; alebo A a B spolu tvoria väzbu; alebo A-B skupina je reprezentovaná skupinou CH=CH alebo C≡C;

X^1 a X^5 sú nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej H, halogén, CN, NO_2 , C_{1-4} alkyl, cykloalkyl, CH_2 -aryl, a CH_2 -heteroaryl; za predpokladu, že buď X^1 alebo X^5 je H; X^2 , X^3 a X^4 sú vybrané zo skupiny zahrnujúcej H, halogén, O- C_{1-4} alkyl, O-aryl, O-heteroaryl, CH_2 -aryl, CH_2 -heteroaryl, alkyl, C(O)aryl, C(O)heteroaryl, CH(OH)aryl a CH(OH)heteroaryl a J-K;

J je kovalentná väzba, alkylén, O-alkylén alebo alkenylén až do 5 atómov uhlíka, nesubstituovaný alebo substituovaný substituentom vybraným zo skupiny zahrnujúcej C_{1-4} alkyl, OH, O(ketón), aryl, heteroaryl, a $NR'R''$, kde R' a R'' sú nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej H, alkyl, aryl, heteroaryl, C(O)alkyl, C(O)aryl a C(O)heteroaryl;

K je vybrané zo skupiny zahrnujúcej CO_2H , CO_2R^IV , OH a CN.

3. Kalcilytické zlúčeniny podľa nároku 2, kde

R^5 je aryl alebo kondenzovaný aryl alebo dihydro- alebo tetrahydro-aryl, nesubstituovaný alebo substituovaný substituentami, ktoré sú vybrané zo skupiny zahrnujúcej OCH_3 , CH_2CH_3 , halogén, C_{3-6} heterocykloalkyl, CN, NO_2 , OCF_3 , CF_3 ,

CH_2CF_3 ; alebo R^5 je heteroaryl alebo kondenzovaný heteroaryl, kde hetero-kruh obsahuje N, O alebo S a je aromatický, dihydro- alebo tetrahydro-, nesubstituovaný alebo substituovaný substituentami, ktoré sú vybrané zo skupiny zahrnujúcej OCH_3 , halogén, C_{1-4} alkyl, CN, NO_2 , OCF_3 , CF_3 , CH_2CF_3 ;

R^6 je H; a

A a B sú nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej väzbu, CH_2 , NH, O, S a C=O, za predpokladu, že buď A alebo B je vybrané z CH_2 a NH, alebo A a B spolu tvoria väzbu;

X^1 a X^5 sú vybrané zo skupiny zahrnujúcej Cl, F, CN a NO_2 ; za predpokladu, že buď X^1 alebo X^5 je H;

X^2 , X^3 a X^4 je vybrané zo skupiny zahrnujúcej H, F, Cl, CN, O-aryl, O-heteroaryl, CH_2 -aryl, CH_2 -heteroaryl, C(O)aryl, C(O)heteroaryl, CH(OH)aryl, CH(OH)heteroaryl alebo J-K;

J je kovalentná väzba, alkylén, alkenylén alebo O-alkylén až do 5 atómov uhlíka, nesubstituovaný alebo substituovaný skupinou C_{1-4} alkyl, aryl, heteroaryl, alebo $\text{NR}'\text{R}''$, kde R' a R'' sú nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej H, alkyl, aryl, heteroaryl, C(O)alkyl, C(O)aryl a C(O)heteroaryl;

K je $\text{CO}_2\text{R}^{\text{IV}}$.

4. Kalcilytické zlúčeniny podľa nároku 3, kde

R^5 je fenyl, naftyl, heteroaryl alebo kondenzovaný heteroaryl, kde heterokruh obsahuje N, O alebo S, a je aromatický, dihydro- alebo tetrahydro-; nesubstituovaný alebo substituovaný substituentami, ktoré sú vybrané zo skupiny zahrnujúcej halogén, OCH_3 , CF_3 a C_{1-4} alkyl;

R^6 je H; a

A a B sú nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej väzbu, CH_2 , O, alebo A a B spolu tvoria väzbu;

X^1 a X^5 sú nezávisle Cl, CN, alebo NO_2 ;

za predpokladu, že buď X^1 alebo X^5 je H;

X^2 alebo X^3 alebo X^4 sú H, CN, Cl alebo J-K;

J je kovalentná väzba, alkylén alebo alkenylén až do 5 atómov uhlíka, nesubstituovaný alebo substituovaný arylom, heteroarylom, alebo NR'R'', kde R' a R'' sú vybrané zo skupiny zahrnujúcej H, alkyl, aryl, heteroaryl, C(O)alkyl, C(O)aryl, a C(O)heteroaryl;

K je CO₂R^{IV}.

5. Kalcilytické zlúčeniny podľa nároku 1 vybrané zo skupiny zahrnujúcej:

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyano-4-(2-karbetoxyetyl)fenoxi)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyano-4-(2-karboxyetyl)fenoxi)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyano-5-(3-karbetoxypropyl)fenoxi)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyano-5-(3-karboxypropyl)fenoxi)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyano-5-(2-karbetoxyetyl)fenoxi)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyano-5-(2-karboxyetyl)fenoxi)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyano-4-(3-karbetoxypropyl)fenoxi)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyano-4-(3-karboxypropyl)fenoxi)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyano-3-(3-karbetoxypropyl)fenoxi)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyano-3-(3-karboxypropyl)fenoxi)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyano-3-(2-karbetoxypropyl)fenoxi)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(R)-N-[2-hydroxy-3-(2-kyano-3-(2-karboxypropyl)fenoxi)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

- (*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-4-(karbetoxymetyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;
- (*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-4-(karboxymetyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;
- (*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-5-(karbetoxymetyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;
- (*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-5-(karboxymetyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;
- (*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-4-(2-karbetoxy-*trans*-etylén)fenoxy)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;
- (*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-4-(2-karboxy-*trans*-etylén)fenoxy)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;
- (*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(4-metoxyfenyl)etylamin]-3-[(4-(2-fenyl-*R,S*-metoxykarbonyl-etyl))fenoxy]-propán-2-ol;
- (*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(4-metoxyfenyl)etylamin]-3-[(4-(2-fenyl-*R,S*-karboxyetyl))-fenoxy]-propán-2-ol;
- (*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(4-metoxyfenyl)etylamin]-3-[(3-benzyl-4-metoxykarbonylmetyl)fenoxy]-propán-2-ol;
- (*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin]-3-[(3-benzyl-4-metoxykarbonylmetyl))-fenoxy]-propán-2-ol;
- (*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin]-3-[(3-benzyl-4-karboxymetyl)fenoxy]-propán-2-ol;
- (*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(4-metoxyfenyl)etylamin]-3-[(3-benzyl-4-karboxymetyl))-fenoxy]-propán-2-ol;
- (*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(4-metoxyfenyl)etylamin]-3-[(4-(3-hydroxy)propyl)fenoxy]-propán-2-ol;
- (*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(4-metoxyfenyl)etylamin]-3-[(4-(2-hydroxy)etyl)fenoxy]-propán-2-ol;
- (*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(4-metoxyfenyl)etylamin]-3-[(4-(2-kyano)etyl)fenoxy]-propán-2-ol;
- (*R*)-metyl-2-[4-[3-[2-(4-metoxyfenyl)-1,1-dimetyl-etylamin]-2-hydroxypropoxy]-

benzoylbenzoát;

Kyselina (*R*)-2-[4-[3-[2-(4-metoxifenyl)-1,1-dimyletylamino]-2-hydroxypropoxy]-benzoylbenzoová;

(*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(4-metoxifenyl)etylaminó]-3-[(4-kyanometyl)fenoxý]propán-2-ol;

(*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(4-metoxifenyl)etylaminó]-3-[(4-metoxýkarbonylmetyl)fenoxý]-propán-2-ol;

(*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(4-metoxifenyl)etylaminó]-3-[(2-nitro-4-kyano)fenoxý]-propán-2-ol;

(*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(4-metoxifenyl)etylaminó]-3-[(2-nitro-4-(hydroxymetyl)fenoxý]-propán-2-ol;

(*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(4-metoxifenyl)etylaminó]-3-[(2-nitro-4-metoxýkarbonylmetyl)fenoxý]-propán-2-ol;

(*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(4-metoxifenyl)etylaminó]-3-[(2-nitro-4-karboxymetyl)fenoxý]-propán-2-ol;

(*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylaminó]-3-[(4-metoxýkarbonyl)fenoxý]-propán-2-ol;

(*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylaminó]-3-[(karboxý)fenoxý]-propán-2-ol;

(*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(4-metoxifenyl)etylaminó]-3-[(2-kyano-4-etoxykarbonylmetyl)fenoxý]-propán-2-ol;

(*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(4-metoxifenyl)etylaminó]-3-[(2-kyano-4-karboxymetyl)fenoxý]-propán-2-ol;

(*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(4-metoxifenyl)etylaminó]-3-[(4-metoxýkarbonyl)etyl)fenoxý]-propán-2-ol;

N-[2*R*-hydroxy-3-[[2-nitro-4-[2*S*-etoxykarbonyl-2-[metylsulfonyl]amino]-fenoxý]-propyl]-1,1-dimetyl-2-[4-metoxifenyl]etylamin;

N-[2*R*-hydroxy-3-[[2-nitro-4-[2*S*-metoxýkarbonyl-2-[ftalimido]fenoxý]propyl]-1,1-dimetyl-2-[naftyl]etylamin;

N-[2*R*-hydroxy-3-[[2-nitro-4-[2*S*-karboxý-2-[[[2-karboxý]fenyl]karbonyl]amino]etyl]fenoxý]propyl]-1,1-dimetyl-2-[naftyl]etylamin;

N-[2*R*-hydroxy-3-[[2-nitro-4-[2*S*-metoxýkarbonyl-2-[[[2-karboxý]fenyl]karbonyl]amino]etyl]fenoxý]propyl]-1,1-dimetyl-2-[naftyl]etylamin;

(*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin]-3-[(3-(2-aminofenoxy)-4-metoksykarbonyl)-fenoxy]propán-2-ol;

(*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin]-3-[(3-(2-aminofenoxy)-4-karboxy)fenoxy]propán-2-ol;

a jej farmaceuticky prijateľné soli a komplexy.

6. Kalcilytické zlúčeniny podľa nároku 5 vybrané zo skupiny zahrnujúcej:

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-4-(2-karboetoxyetyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-4-(2-karboxyetyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-5-(3-karboetoxypropyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-5-(3-karboxypropyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-5-(2-karboetoxyetyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-5-(2-karboxyetyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-4-(3-karboetoxypropyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-4-(3-karboxypropyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-3-(3-karboetoxypropyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-3-(3-karboxypropyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-3-(2-karboetoxypropyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-3-(2-karboxypropyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-4-(karbetoxymetyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-4-(karboxymetyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-5-(karbetoxymetyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-5-(karboxymetyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-4-(2-karbetoxy-*trans*-etylén)fenoxy)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-4-(2-karboxy-*trans*-etylén)fenoxy)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin]-3-[(3-(2-aminofenoxi)-4-metoxikarbonyl)fenoxi]-propán-2-ol;

(*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(4-metoxifenil)etylamin]-3-[(4-(2-fenil-*R,S*-metoxikarbonyl)etyl)fenoxi]-propán-2-ol;

(*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(4-metoxifenil)etylamin]-3-[(3-benzyl-4-metoxikarbonylmetyl)fenoxi]-propán-2-ol;

(*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin]-3-[(3-benzyl-4-metoxikarbonylmetyl)fenoxi]-propán-2-ol;

(*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin]-3-[(3-benzyl-4-karboxymetyl)fenoxi]-propán-2-ol;

(*R*)-metyl-2-[4-[3-[2-(4-metoxifenil)-1,1-dimetyletylamin]-2-hydroxypropoxy]-benzoylbenzoát;

(*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(4-metoxifenil)etylamin]-3-[(2-kyano-4-etoxykarbonylmetyl)fenoxi]-propán-2-ol;

(*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(4-metoxifenil)etylamin]-3-[(2-nitro-4-metoxikarbonylmetyl)fenoxi]-propán-2-ol;

(*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin]-3-[(4-metoxikarbonyl)fenoxi]-propán-2-ol;

N-[2*R*-hydroxy-3-[[2-nitro-4-[2*S*-etoxykarbonyl-2-[metylsulfonyl]amino]fenoxi]-propyl]-1,1-dimetyl-2-[4-metoxifenil]etylamin;

N-[2*R*-hydroxy-3-[[2-nitro-4-[2*S*-metoxykarbonyl-2-[ftalimido]fenoxy]propyl]-1,1-dimetyl-2-[naftyl]etylamin];

N-[2*R*-hydroxy-3-[[2-nitro-4-[2*S*-metoxykarbonyl-2-[[[2-karboxy]fenyl]karbonyl]-amino]etyl]fenoxy]propyl]-1,1-dimetyl-2-[naftyl]etylamin; a jej farmaceuticky prijateľné soli a komplexy.

7. Kalcilytické zlúčeniny podľa nároku 6 vybrané zo skupiny zahrnujúcej:

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-4-(2-karboetoxyetyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-4-(2-karboxyetyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-5-(3-karboetoxypropyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-5-(3-karboxypropyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-5-(2-karboetoxyetyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-5-(2-karboxyetyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-4-(3-karboetoxypropyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-4-(3-karboxypropyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-3-(3-karboetoxypropyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-3-(3-karboxypropyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-3-(2-karboetoxypropyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-3-(2-karboxypropyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-4-(karbetoxymetyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-4-(karboxymetyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-5-(karbetoxymetyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-5-(karboxymetyl)fenoxy)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-4-(2-karbetoxy-*trans*-etylén)fenoxy)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-*N*-[2-hydroxy-3-(2-kyano-4-(2-karboxy-*trans*-etylén)fenoxy)propyl]-1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin;

(*R*)-1-[1,1-dimetyl-2-(2-naftyl)etylamin]-3-[(3-(2-aminofenoxi)-4-metoxycarbonyl)fenoxi]-propán-2-ol;

a jej farmaceuticky prijateľné soli a komplexy.

8. Farmaceutický prostriedok na použitie pri liečení chorôb alebo porúch charakterizovaných abnormálnou kostnou alebo minerálnou homeostázou, vyznačujúci sa tým, že zahŕňa kalcilytické zlúčeniny podľa nároku 1 a farmaceuticky prijateľný nosič.

9. Kalcilytické zlúčeniny podľa nároku 1 na použitie na antagonizovanie kalciového receptora.

10. Kalcilytické zlúčeniny podľa nároku 1 na použitie na liečenie chorôb alebo porúch charakterizovaných abnormálnou kostnou alebo minerálnou homeostázou.

11. Kalcilytické zlúčeniny podľa nároku 9, kde kostná alebo minerálna choroba alebo porucha je vybraná zo skupiny zahrnujúcej osteosarkóm, periodontálnu chorobu, liečenia zlomenín, osteoartritidu, reumatoidnú artritidu,

Pagetovú chorobu, humorálnu hyperkalcémiu, malignitu a osteoporózu.

12. Kalcilytické zlúčeniny podľa nároku 10, kde kostná alebo minerálna choroba alebo porucha je osteoporóza.

13. Kalcilytické zlúčeniny podľa nároku 1 na použitie na zvýšenie sérových paratyroidných hladín.

14. Použitie kalcilytickej zlúčeniny vzorca I podľa nároku 1 na výrobu lieku na liečenie chorôb alebo porúch charakterizovaných abnormálnou kostnou alebo minerálnou homeostázou.