

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2001 - 3977

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 401/12
C 07 D 413/12
C 07 D 417/12
C 07 D 453/02
A 61 K 31/4709
A 61 K 31/404
A 61 P 25/00

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **13.04.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **06.05.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/132858**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.10.2003**
(Věstník č. 10/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/IB00/00461**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/068224**

(71) Přihlašovatel:

PFIZER PRODUCTS INC., Groton, CT, US;

(72) Původce:

Sobolov-Jaynes Susan Beth, Groton, CT, US;

(74) Zástupce:

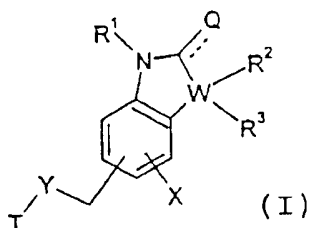
Matějka Jan JUDr., Národní 32, Praha, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Substituované benzolaktamové sloučeniny

(57) Anotace:

Sloučeniny obecného vzorce I, kde W, T, Y, X, Q, R¹, R² a R³ mají specifický význam. Sloučeniny obecného vzorce I, kde Y představuje skupinu -NH-; T představuje (2S, 3S)-2-fenylpiperidin-3-ylskupinu, jejíž fenylskupina je popřípadě substituována fluorem; Q představuje kyslík a k atomu uhlíku, k němuž je připojen, je vázán dvojnou vazbou; X představuje methoxyskupinu nebo ethoxyskupinu; R¹ představuje vodík, methylskupinu nebo halogenalkylskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku; W představuje methylen, ethylen nebo vinylen; R² a R³ představuje nezávisle vodík nebo methylskupinu, nebo jeden z R² a R³ může představovat hydroxyskupinu, když W představuje ethylen, R² a R³ představují oba methylskupinu, když W představuje methylen, a R² a R³ představují oba vodík, když W představuje vinylen. Způsoby léčení různých poruch CNS a jiných poruch za použití výše uvedených sloučenin a farmaceutických kompozic na jejich bázi.



CZ 2001 - 3977 A3

01-3225-01-Ma

Substituované benzolaktamové sloučeniny

Oblast techniky

Vynález se týká substituovaných benzolaktamových a cyklických thioamidových sloučenin, na které se soustřeďuje zájem odborníků v oboru medicínální chemie a chemoterapie. Vynález se konkrétně týká řady substituovaných benzolaktamových a cyklických thioamidových sloučenin, včetně jejich farmaceuticky vhodných solí, které jsou zvláště hodnotné vzhledem k jejich schopnosti antagonizovat působení látky P. Těchto sloučenin se používá při léčení gastrointestinálních poruch, poruch centrálního nervového systému (CNS), zánětlivých chorob, emese, inkontinence moči, bolesti, migrény, angiogenese apod., zvláště poruch CNS u savců, zejména lidí.

Dosavadní stav techniky

Látka P je undekapeptid vyskytující se v přírodě, který patří do rodiny peptidů tachykininů. Název této rodiny souvisí s okamžitým stimulačním účinkem těchto sloučenin na tkáň hladkého svalstva. Látka P je farmaceuticky aktivním neuropeptidem produkovaným v organismu savců (původně byla izolována ze střev) a vykazuje charakteristickou aminokyselinovou sekvenci, kterou popsali D. F. Veber et al. v US patentu č. 4 680 283. Významný podíl látky P a jiných tachykininů na patofyziologii četných chorob již byl v tomto oboru v rozsáhlé míře prokázán. Například se ukázalo, že látka P se podílí na transmisi bolesti nebo migrény, jakož i na poruchách centrálního nervového systému, jako je úzkost a schizofrenie, na respiračních a zánětlivých chorobách, jako je asthma a reumatoidní arthritida a chorobách a poruchách gastrointestinálního traktu, jako je ulcerosní

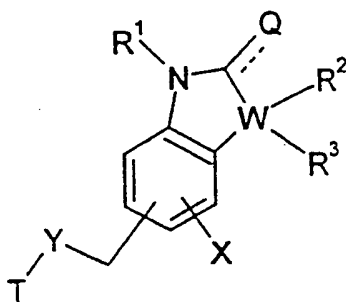
kolitis, Crohnovy choroby atd. Uvádí se také, že antagonisty tachykininu jsou užitečné při léčení alergických stavů, regulaci imunity, vasodilataci, léčení bronchospasmu, reflexní nebo neuronální regulaci vnitřností a léčení senilní demence Alzheimerova typu, emese, spálenin od slunce a infekce *Helicobacter pylori*.

Řada různých azaheterocyklických sloučenin, jako antagonistů tachykininů, jako je látka P, je popsána v mezinárodní publikaci WO 94/13663. Sloučeniny obecného vzorce I, které jsou definovány dále, jsou genericky uvedeny v publikaci WO 97/03066, zveřejněné 30. ledna 1997.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je způsob léčení chorob nebo stavů zvolených ze souboru sestávajícího z dystymie, velké deprese, pediatrické deprese, generalizované úzkostné poruchy, obsesivně-kompulsivní poruchy, panické poruchy, fobií, jako sociální fobie a agorafobie; postraumatické stresové poruchy, hraniční osobnosti, akutní bolesti, chronické bolesti, migrény, angiogenese, spálenin od slunce, inkontinence moči, zánětlivých poruch, jako rheumatoidní artritida, osteoarthritis, psoriasis a asthma; emese, včetně emese odpožděné a anticipační, kde emetickým činitelem nebo stavem je chemoterapie, radiace, chirurgický zákrok, pohyb, migréna nebo jakýkoliv jiný emetický činitel nebo stav; poruch vyvolaných *Helicobacter pylori*, kardiovaskulárních poruch, očních poruch, zánětů močového traktu, psychos, schizofrenie, poruch chování, rozkolnické poruchy chování, bipolární poruchy, poruch hybnosti, jako Tourettova syndromu, akinetického-rigidního syndromu, poruch hybnosti spojených s Parkinsonovou chorobou, tardivní dyskinese a jiných dyskinesí; kognitivních poruch, jako demence (včetně demence spojené s věkem a senilní demence Alzheimerova typu) a poruch paměti; poruch

příjmu potravy, jako je anorexia nervosa a bulimia nervosa, syndromu hyperaktivity spojené s deficitem soustředění, syndromu chronické únavy, ejaculation praecox, premenstruačního syndromu, premenstruační dysforické poruchy, závislosti na chemických látkách a návyku na ně, somatických poruch spojených se stresem, neuralgie, periferní neuropathie, gastroesofageálního refluxu, reflexní sympatické dystrofie, jako je syndrom rameno/ruka; hypersenzitivních poruch, jako je zvýšená citlivost na břečťanový jed; fibromyalgie, anginy, Reynaudovy choroby, rheumatických chrob, jako fibrositis; ekzému, rhinitis, alergií, postherpetické neuralgie, cystitis, zánětlivé choroby střev, syndromu dráždivého střeva, kolitis, fibrosních a kolagenových poruch, jako sklerodermie a eosinofilní fascioliasy; poruch prokrvení na vasodilatačním základě a poruch spojených s posílením nebo potlačením imunity, jako je systemický lupus erythematosus, u savců, včetně člověka, jehož podstata spočívá v tom, že se savci, který takové léčení potřebuje, podává sloučenina obecného vzorce I



(I)

kde

W představuje methylen, ethylen, propylen, vinylen, $-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{S}-$ nebo $-\text{S}-\text{CH}_2-$;

R^1 , R^2 a R^3 představují nezávisle vodík, alkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, alkoxyalkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v každé z alifatických částí nebo halogenalkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, přičemž když W

představuje methylen, potom ani R^2 , ani R^3 nepředstavuje vodík; nebo jeden z R^2 a R^3 může představovat hydroxyskupinu;

- X představuje halogen, alkoxykupinu s 1 až 3 atomy uhlíku; alkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku; halogenalkoxykupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo alkenylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku;
- Y představuje skupinu -NH- nebo -O-;
- Q představuje kyslík nebo síru a k atomu uhlíku, k němuž je připojen, je vázán dvojnou vazbou, nebo představuje methylskupinu a k atomu uhlíku, k němuž je připojen, je vázán jednoduchou vazbou;
- T představuje (2S,3S)-2-difenylmethylchinuklidin-3-yl-, (2S,3S)-2-difenylmethyl-1-azanorbornan-3-yl- nebo (2S,3S)-2-fenylpiperidin-3-ylskupinu, přičemž fenylskupina této (2S,3S)-2-fenylpiperidin-3-ylskupiny je popřípadě substituována jedním nebo více substituenty, přednostně 0 až 3 substituenty, nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z halogenu, alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku popřípadě substituované 1 až 7 atomy fluoru, alkoxykupiny s 1 až 6 atomy uhlíku popřípadě substituované 1 až 7 atomy fluoru, aminoskupiny, kyanoskupiny, nitroskupiny, alkylaminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku a dialkylaminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových částí; a

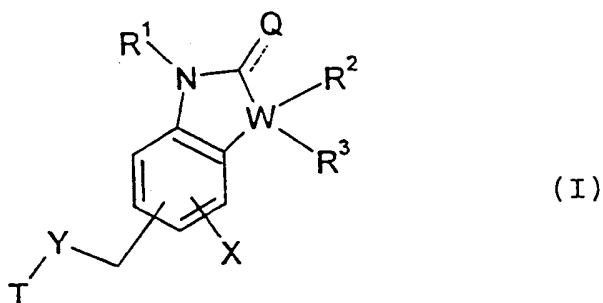
prerušovaná čára označuje případnou dvojnou vazbu;

přičemž R^1 nemůže představovat skupinu alkoxy- CH_2 - s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo halogen- CH_2 -;

nebo její farmaceuticky vhodná sůl v množství, které je účinné při léčení takové poruchy nebo stavu.

Předmětem vynálezu je dále farmaceutická kompozice pro léčení poruch nebo stavů zvolených ze souboru sestávajícího z dystymie, velké deprese, pediatrické deprese, generalizované úzkostné poruchy, obsesivně-kompulsivní poruchy, panické poruchy, fobií, jako sociální fobie a agorafobie; postraumatické stresové poruchy, hraniční osobnosti, akutní bolesti, chronické bolesti, migrény, angiogenese, spálení od slunce, inkontinence moči, zánětlivých prouch, jako rheumatoidní arthrititis, osteoarthritis, psoriasis a asthma; emese, včetně emese odložené a anticipační, kde emetickým činitelem nebo stavem je chemoterapie, radiace, chirurgický zákrok, pohyb, migréna nebo jakýkoliv jiný emetický činitel nebo stav; poruch vyvolaných *Helicobacter pylori*, kardiovaskulárních poruch, očních poruch, zánětů močového traktu, psychosy, schizofrenie, poruch chování, rozkolnické poruchy chování, bipolární poruchy, poruch hybnosti, jako Tourettova syndromu, akinetického-rigidního syndromu, poruch hybnosti spojených s Parkinsonovou chorobou, tardivní dyskinese a jiných dyskinesí; kognitivních poruch, jako demence (včetně demence spojené s věkem a senilní demence Alzheimerova typu) a poruch paměti; poruch příjmu potravy, jako je anorexia nervosa a bulimia nervosa, syndromu hyperaktivity spojené s deficitem soustředění, syndromu chronické únavy, ejaculation praecox, premenstruačního syndromu, premenstruační dysforické poruchy, závislosti na chemických látkách a návyku na ně, somatických poruch spojených se stresem, neuralgie, periferní neuropathie, gastroesofageálního refluxu, reflexní sympatické dystrofie, jako je syndrom rameno/ruka; hypersenzitivních poruch, jako je zvýšená citlivost na břečtanový jed; fibromyalgie, anginy, Reynaudovy choroby, rheumatických chrob, jako fibrositis; ekzému, rhinitis, alergií, postherpetické neuralgie,

cystitis, zánětlivé choroby střev, syndromu dráždivého střeva, kolitis, fibrosních a kolagenových poruch, jako sklerodermy a eosinofilní fascioliasy; poruch prokrvení na vasodilatačním základě a poruch spojených s posílením nebo potlačením imunity, jako je systemický lupus erythematosus, u savců, včetně člověka, jejíž podstata spočívá v tom, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I



kde

W představuje methylen, ethylen, propylen, vinylen, $-\text{CH}_2\text{-O-}$, $-\text{O-CH}_2\text{-}$, $-\text{CH}_2\text{-S-}$ nebo $-\text{S-CH}_2\text{-}$;

R^1 , R^2 a R^3 představují nezávisle vodík, alkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, alkoxyalkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v každé z alifatických částí nebo halogenalkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, přičemž když W představuje methylen, potom ani R^2 , ani R^3 nepředstavuje vodík; nebo jeden z R^2 a R^3 může představovat hydroxyskupinu;

X představuje halogen, alkoxyskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku; alkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku; halogenalkoxyskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo alkenylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku;

Y představuje skupinu $-\text{NH-}$ nebo $-\text{O-}$;

Q představuje kyslík nebo síru a k atomu uhlíku, k němuž je připojen, je vázán dvojnou vazbou, nebo

představuje methylskupinu a k atomu uhlíku, k němuž je připojen, je vázán jednoduchou vazbou;

T představuje (2S,3S)-2-difenylmethylchinuklidin-3-yl-, (2S,3S)-2-difenylmethyl-1-azanorboman-3-yl- nebo (2S,3S)-2-fenylpiperidin-3-ylskupinu, přičemž fenylskupina této (2S,3S)-2-fenylpiperidin-3-ylskupiny je popřípadě substituována jedním nebo více substituenty, přednostně 0 až 3 substituenty, nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z halogenu, alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku popřípadě substituované 1 až 7 atomy fluoru, alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku popřípadě substituované 1 až 7 atomy fluoru, aminoskupiny, kyanoskupiny, nitroskupiny, alkylaminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku a dialkylaminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových částí; a

přerušovaná čára označuje případnou dvojnou vazbu;

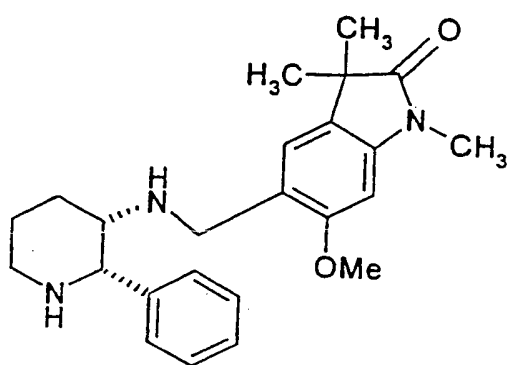
přičemž R^1 nemůže představovat skupinu alkoxy- CH_2- s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo halogen- CH_2- ;

nebo její farmaceuticky vhodnou sůl v množství, které je účinné při léčení takové poruchy nebo stavu, a farmaceuticky vhodný nosič.

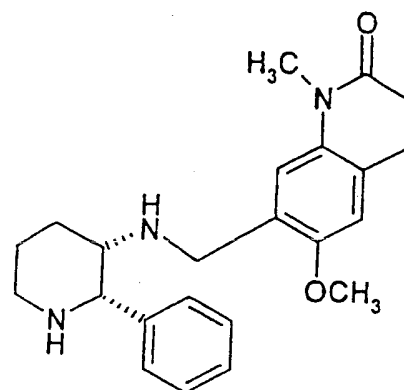
Předmětem vynálezu jsou také sloučeniny obecného vzorce I, kde Y představuje skupinu -NH-; T představuje (2S,3S)-2-fenylpiperidin-3-ylskupinu, jejíž fenylskupina je popřípadě substituována fluorem; Q představuje kyslík a k atomu uhlíku, k němuž je připojen, je vázán dvojnou vazbou, X představuje methoxyskupinu nebo ethoxyskupinu, R^1 představuje vodík, methylskupinu nebo halogenalkylskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, W představuje methylen, ethylen nebo vinylen;

R^2 a R^3 představuje nezávisle vodík nebo methylskupinu, nebo jeden z R^2 a R^3 může představovat hydroxyskupinu, když W představuje ethylen, R^2 a R^3 představují oba methylskupinu, když W představuje methylen, a R^2 a R^3 představují oba vodík, když W představuje vinylen.

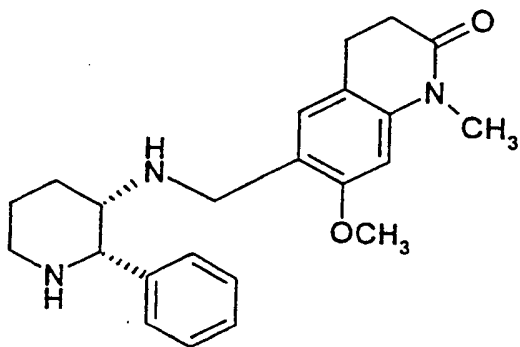
Předmětem vynálezu jsou dále sloučeniny vzorce IA až IK



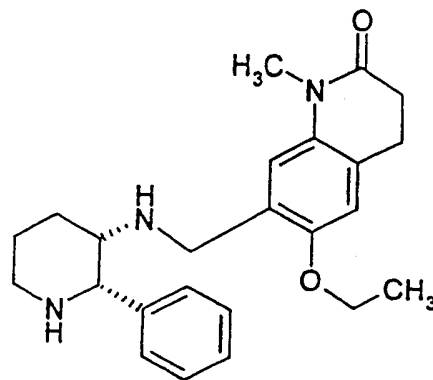
IA



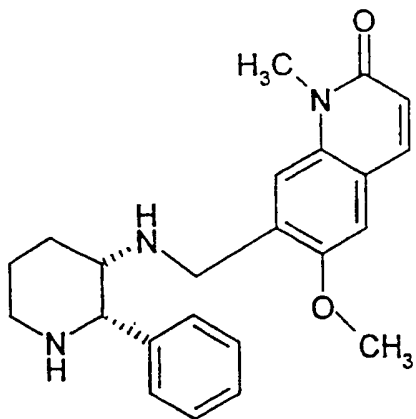
IB



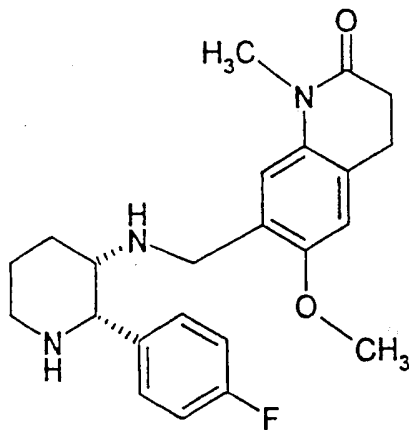
IC



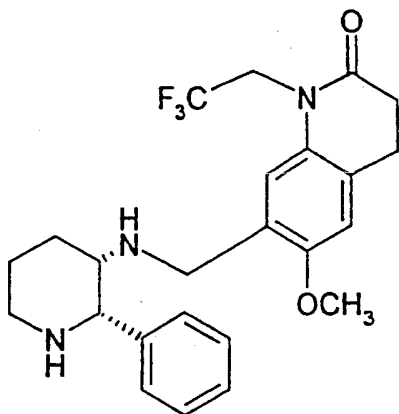
ID



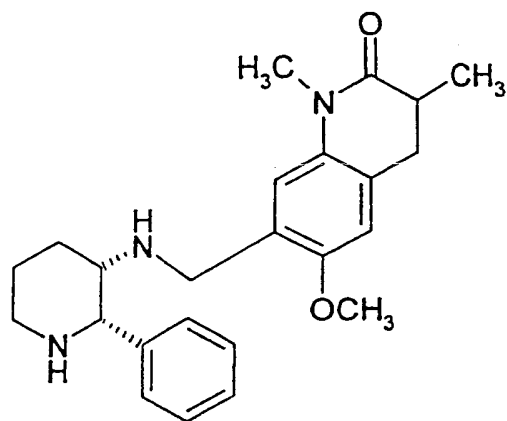
IE



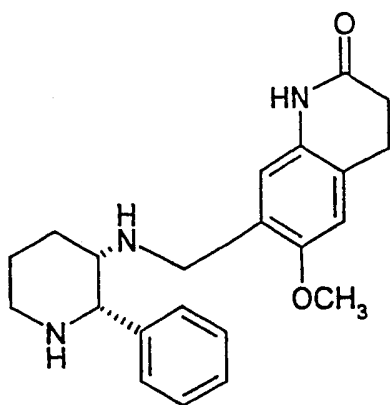
IF



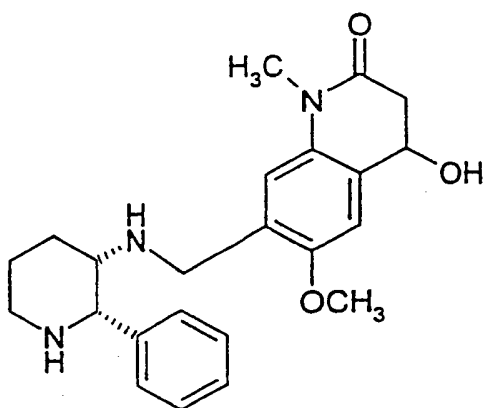
IG



IH



IJ



IK

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou zvláště cenné při léčení poruch a stavů uvedených výše, jelikož kromě schopnosti antagonizovat látku P na jejích receptorových místech, hlavním mechanismem jejich clearance u člověka není oxidační biotransformace mediovaná CYP2D6. Pokud jsou tedy tyto sloučeniny podávány jako léčivo, nevykazují proměnlivou hladinu v plasmě, která je spojena s léčivý, u nichž hlavním mechanismem clearance v lidském organismu je biotransformace zprostředkovaná CYP2D6. Jelikož jsou tyto sloučeniny pouze slabými inhibitory CYP2D6, jejich podávání člověku nepovede k lékovým interakcím, které jsou typické pro silné inhibitory CYP2D6.

Předmětem vynálezu je také způsob léčení chorob nebo stavů zvolených ze souboru sestávajícího z dystymie, velké deprese, pediatrické deprese, generalizované úzkostné poruchy, obsesivně-kompulsivní poruchy, panické poruchy, fobií, jako sociální fobie a agorafobie; posttraumatické stresové poruchy a hraniční osobnosti u savců, včetně člověka, jehož podstata spočívá v tom, že se savci, který takové léčení potřebuje, podává sloučenina obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodná sůl v množství, které je účinné při léčení takového stavu nebo poruchy.

Předmětem vynálezu je rovněž farmaceutická kompozice pro léčení chorob nebo stavů zvolených ze souboru sestávajícího z dystymie, velké deprese, pediatrické deprese, generalizované úzkostné poruchy, obsesivně-kompulsivní poruchy, panické poruchy, fobií, jako sociální fobie a agorafobie; posttraumatické stresové poruchy a hraniční osobnosti u savců, včetně člověka, jejíž podstata spočívá v tom, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodnou sůl v množství, které je účinné při léčení takového stavu nebo poruchy a farmaceuticky vhodný nosič.



Dále je předmětem vynálezu způsob léčení chorob nebo stavů zvolených ze souboru sestávajícího z dystymie, velké deprese, pediatrické deprese, generalizované úzkostné poruchy, obsesivně-kompulsivní poruchy, panické poruchy, fobií, jako sociální fobie a agorafobie; postraumatické stresové poruchy, hraniční osobnosti, akutní bolesti, chronické bolesti, migrény, angiogenese, spálenin od slunce, inkontinence moči, zánětlivých prouch, jako rheumatoidní arthrititis, osteoarthritis, psoriasis a asthma; emese, včetně emese odpožděné a anticipační, kde emetickým činitelem nebo stavem je chemoterapie, radiace, chirurgický zákrok, pohyb, migréně nebo jakýkoliv jiný emetický činitel nebo stav; poruch vyvolaných *Helicobacter pylori*, kardiovaskulárních poruch, očních poruch, zánětů močového traktu, psychos, schizofrenie, poruch chování, rozkolnické poruchy chování, bipolární poruchy, poruch hybnosti, jako Tourettova syndromu, akinetického-rigidního syndromu, poruch hybnosti spojených s Parkinsonovou chorobou, tardivní dyskinese a jiných dyskinesí; kognitivních poruch, jako demence (včetně demence spojené s věkem a senilní demence Alzheimerova typu) a poruch paměti; poruch příjmu potravy, jako je anorexia nervosa a bulimia nervosa, hyperaktivního syndromu spojeného s deficitem soustředění, syndromu chronické únavy, ejaculation praecox, premenstruačního syndromu, premenstruační dysforické poruchy, závislosti na chemických látkách a návyku na ně, somatických poruch spojených se stresem, neuralgie, periferní neuropathie, gastroesofageálního refluxu, reflexní sympatické dystrofie, jako je syndrom rameno/ruka; hypersenzitivních poruch, jako je zvýšená citlivost na břečtanový jed; fibromyalgie, anginy, Reynaudovy choroby, rheumatických chorob, jako fibrositis; ekzému, rhinitis, alergií, postherpetické neuralgie, cystitis, zánětlivé choroby střev, syndromu dráždivého střeva, kolitis, fibrosních a kolagenových poruch, jako sklerodermy a eosinofilní fascioliasy; poruch

prokrvení na vasodilatačním základě a poruch spojených s posílením nebo potlačením imunity, jako je systemický lupus erythematosus u savců, včetně člověka, jehož podstata spočívá v tom, že se savci, který takové léčení potřebuje, podává sloučenina vzorce I, kde Y představuje skupinu -NH-; T představuje (2S,3S)-2-fenylpiperidin-3-ylskupinu, jejíž fenylskupina je popřípadě substituována fluorem; Q představuje kyslík a k atomu uhlíku, k němuž je připojen, je vázán dvojnou vazbou, X představuje methoxyskupinu nebo ethoxyskupinu, R¹ představuje vodík, methylskupinu nebo halogenalkylskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, W představuje methylen, ethylen nebo vinylen; R² a R³ představuje nezávisle vodík nebo methylskupinu, nebo jeden z R² a R³ může představovat hydroxyskupinu, když W představuje ethylen, R² a R³ představují oba methylskupinu, když W představuje methylen, a R² a R³ představují oba vodík, když W představuje vinylen, nebo její farmaceuticky vhodná sůl v množství, které je účinné při léčení takového stavu.

Předmětem vynálezu je dále farmaceutická kompozice pro léčení poruch nebo stavů zvolených ze souboru sestávajícího z dystymie, velké deprese, pediatrické deprese, generalizované úzkostné poruchy, obsesivně-kompulsivní poruchy, panické poruchy, fobií, jako sociální fobie a agorafobie; postraumatické stresové poruchy, hraniční osobnosti, akutní bolesti, chronické bolesti, migrény, angiogenese, spálenin od slunce, inkontinence moči, zánětlivých prouch, jako rheumatoidní arthritida, osteoarthritis, psoriasis a asthma; emese, včetně emese odložené a anticipační, kde emetickým činitelem nebo stavem je chemoterapie, radiace, chirurgický zákrok, pohyb, migréně nebo jakýkoliv jiný emetický činitel nebo stav; poruch vyvolaných *Helicobacter pylori*, kardiovaskulárních poruch, očních poruch, zánětů močového traktu, psychos, schizofrenie, poruch chování, rozkolnické poruchy chování, bipolární poruchy, poruch hybnosti, jako Tourettova

syndromu, akinetického-rigidního syndromu, poruch hybnosti spojených s Parkinsonovou chorobou, tardivní dyskinese a jiných dyskinesí; kognitivních poruch, jako demence (včetně demence spojené s věkem a senilní demence Alzheimerova typu) a poruch paměti; poruch příjmu potravy, jako je anorexia nervosa a bulimia nervosa, hyperaktivního syndromu spojeného s deficitem soustředění, syndromu chronické únavy, ejaculation praecox, premenstruačního syndromu, premenstruační dysforické poruchy, závislosti na chemických látkách a návyku na ně, somatických poruch spojených se stresem, neuralgie, periferní neuropathie, gastroesofageálního refluxu, reflexní sympatické dystrofie, jako je syndrom rameno/ruka; hypersenzitivních poruch, jako je zvýšená citlivost na břečťanový jed; fibromyalgie, anginy, Reynaudovy choroby, reumatických chorob, jako fibrositis; ekzému, rhinitis, alergií, postherpetické neuralgie, cystitis, zánětlivé choroby střev, syndromu dráždivého střeva, kolitis, fibrosních a kolagenových poruch, jako sklerodermie a eosinofilní fascioliasy; poruch prokrvení na vasodilatačním základě a poruch spojených s posílením nebo potlačením imunity, jako je systemický lupus erythematosus u savců, včetně člověka, jejíž podstata spočívá v tom, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I, kde Y představuje skupinu -NH-; T představuje (2S,3S)-2-fenylpiperidin-3-ylskupinu, jejíž fenylskupina je popřípadě substituována fluorem; Q představuje kyslík a k atomu uhlíku, k němuž je připojen, je vázán dvojnou vazbou, X představuje methoxy-skupinu nebo ethoxyskupinu, R^1 představuje vodík, methylskupinu nebo halogenalkylskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, W představuje methylen, ethylen nebo vinylen; R^2 a R^3 představuje nezávisle vodík nebo methylskupinu, nebo jeden z R^2 a R^3 může představovat hydroxyskupinu, když W představuje ethylen, R^2 a R^3 představují oba methylskupinu, když W představuje methylen, a R^2 a R^3 představují oba vodík, když W představuje vinylen, nebo její farmaceuticky vhodnou

sůl v množství, které je účinné při léčení takového stavu, a farmaceuticky vhodný nosič.

Dále je předmětem vynálezu způsob léčení chorob nebo stavů zvolených ze souboru sestávajícího z dystymie, velké deprese, pediatrické deprese, generalizované úzkostné poruchy, obsesivně-kompulsivní poruchy, panické poruchy, fobií, jako sociální fobie a agorafobie; postraumatické stresové poruchy, hraniční osobnosti, akutní bolesti, chronické bolesti, migrény, angiogenese, spálenin od slunce, inkontinence moči, zánětlivých prouch, jako rheumatoidní arthrititis, osteoarthritis, psoriasis a asthma; emese, včetně emese odpožděné a anticipační, kde emetickým činitelem nebo stavem je chemoterapie, radiace, chirurgický zákrok, pohyb, migréně nebo jakýkoliv jiný emetický činitel nebo stav; poruch vyvolaných *Helicobacter pylori*, kardiovaskulárních poruch, očních poruch, zánětů močového traktu, psychos, schizofrenie, poruch chování, rozkolnické poruchy chování, bipolární poruchy, poruch hybnosti, jako Tourettova syndromu, akinetického-rigidního syndromu, poruch hybnosti spojených s Parkinsonovou chorobou, tardivní dyskinesie a jiných dyskinesí; kognitivních poruch, jako demence (včetně demence spojené s věkem a senilní demence Alzheimerova typu) a poruch paměti; poruch příjmu potravy, jako je anorexia nervosa a bulimia nervosa, hyperaktivního syndromu spojeného s deficitem soustředění, syndromu chronické únavy, ejaculation praecox, premenstruačního syndromu, premenstruační dysforické poruchy, závislosti na chemických látkách a návyku na ně, somatických poruch spojených se stresem, neuralgie, periferní neuropathie, gastroesofageálního refluxu, reflexní sympatické dystrofie, jako je syndrom rameno/ruka; hypersenzitivních poruch, jako je zvýšená citlivost na břečťanový jed; fibromyalgie, anginy, Reynaudovy choroby, reumatických chrob, jako fibrositis; ekzému, rhinitis, alergií, postherpetické

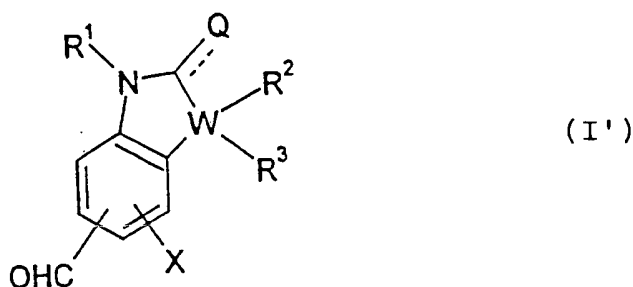
neuralgie, cystitis, zánětlivé choroby střev, syndromu dráždivého střeva, kolitis, fibrosních a kolagenových poruch, jako sklerodermie a eosinofilní fascioliasy; poruch prokrvení na vasodilatačním základě a poruch spojených s posílením nebo potlačením imunity, jako je systemický lupus erythematosus u savců, včetně člověka, jehož podstata spočívá v tom, že se savci, který takové léčení potřebuje, podává sloučenina vzorce I, kde Y představuje skupinu -NH-; T představuje (2S,3S)-2-fenylpiperidin-3-ylskupinu, jejíž fenylskupina je popřípadě substituována fluorem; Q představuje kyslík a k atomu uhlíku, k němuž je připojen, je vázán dvojnou vazbou, X představuje methoxyskupinu nebo ethoxyskupinu, R¹ představuje vodík, methylskupinu nebo halogenalkylskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, W představuje methylen, ethylen nebo vinylen; R² a R³ představuje nezávisle vodík nebo methylskupinu, nebo jeden z R² a R³ může představovat hydroxyskupinu, když W představuje ethylen, R² a R³ představují oba methylskupinu, když W představuje methylen, a R² a R³ představují oba vodík, když W představuje vinylen, nebo její farmaceuticky vhodná sůl v množství antagonizujícím receptor látky P.

Předmětem vynálezu je dále farmaceutická kompozice pro léčení poruch nebo stavů zvolených ze souboru sestávajícího z dystymie, velké deprese, pediatrické deprese, generalizované úzkostné poruchy, obsesivně-kompulsivní poruchy, panické poruchy, fobií, jako sociální fobie a agorafobie; postraumatické stresové poruchy, hraniční osobnosti, akutní bolesti, chronické bolesti, migrény, angiogenese, spálení od slunce, inkontinence moči, zánětlivých prouh, jako rheumatoidní arthritida, osteoarthritis, psoriasis a asthma; emese, včetně emese odložené a anticipační, kde emetickým činitelem nebo stavem je chemoterapie, radiace, chirurgický zákrok, pohyb, migréně nebo jakýkoliv jiný emetický činitel nebo stav; poruch vyvolaných *Helicobacter pylori*, kardio-

vaskulárních poruch, očních poruch, zánětů močového traktu, psychos, schizofrenie, poruch chování, rozkolnické poruchy chování, bipolární poruchy, poruch hybnosti, jako Tourettova syndromu, akinetického-rigidního syndromu, poruch hybnosti spojených s Parkinsonovou chorobou, tardivní dyskinese a jiných dyskinesí; kognitivních poruch, jako demence (včetně demence spojené s věkem a senilní demence Alzheimerova typu) a poruch paměti; poruch příjmu potravy, jako je anorexia nervosa a bulimia nervosa, hyperaktivního syndromu spojeného s deficitem soustředění, syndromu chronické únavy, ejaculation praecox, premenstruačního syndromu, premenstruační dysforické poruchy, závislosti na chemických látkách a návyku na ně, somatických poruch spojených se stresem, neuralgie, periferní neuropathie, gastroesofageálního refluxu, reflexní sympatické dystrofie, jako je syndrom rameno/ruka; hypersenzitivních poruch, jako je zvýšená citlivost na břečtanový jed; fibromyalgie, anginy, Reynaudovy choroby, reumatických chrob, jako fibrositis; ekzému, rhinitis, alergií, postherpetické neuralgie, cystitis, zánětlivé choroby střev, syndromu dráždivého střeva, kolitis, fibrosních a kolagenových poruch, jako sklerodermie a eosinofilní fascioliasy; poruch prokrvení na vasodilatačním základě a poruch spojených s posílením nebo potlačením imunity, jako je systemický lupus erythematosus u savců, včetně člověka, jejíž podstata spočívá v tom, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I, kde Y představuje skupinu -NH-; T představuje (2S,3S)-2-fenylpiperidin-3-ylskupinu, jejíž fenylskupina je popřípadě substituována fluorem; Q představuje kyslík a k atomu uhlíku, k němuž je připojen, je vázán dvojnou vazbou, X představuje methoxy-skupinu nebo ethoxyskupinu, R¹ představuje vodík, methylskupinu nebo halogenalkylskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, W představuje methylen, ethylen nebo vinylen; R² a R³ představuje nezávisle vodík nebo methylskupinu, nebo jeden z R² a R³ může představovat hydroxyskupinu, když W před-

stavuje ethylen, R^2 a R^3 představují oba methylskupinu, když W představuje methylen, a R^2 a R^3 představují oba vodík, když W představuje vinylen, nebo její farmaceuticky vhodnou sůl v množství antagonistizujícím receptor látky P, a farmaceuticky vhodný nosič.

Předmětem vynálezu jsou dále meziproducty užitečné při výrobě sloučeniny obecného vzorce I. Tyto meziproducty odpovídají obecnému vzorci I'



kde R^1 , R^2 , R^3 , Q, X a W mají výše uvedený význam.

Přednostními meziproducty podle vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I', kde Q představuje kyslík a k atomu uhlíku, k němuž je připojen, je vázán dvojnou vazbou, X představuje methoxyskupinu nebo ethoxyskupinu, R^1 představuje vodík, methylskupinu nebo halogenalkylskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, W představuje methylen, ethylen nebo vinylen; R^2 a R^3 představuje nezávisle vodík nebo methylskupinu, nebo jeden z R^2 a R^3 může představovat hydroxyskupinu, když W představuje ethylen, R^2 a R^3 představují oba methylskupinu, když W představuje methylen, a R^2 a R^3 představují oba vodík, když W představuje vinylen.

Ještě výhodnější meziproducty podle vynálezu jsou zvoleny ze souboru sestávajícího z

6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-7-karbaldehydu,

6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-7-karbaldehydu,

6-methoxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-7-karbaldehydu,

5-methoxy-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-6-karbaldehydu,

7-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-karbaldehydu,

6-ethoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-7-karbaldehydu,

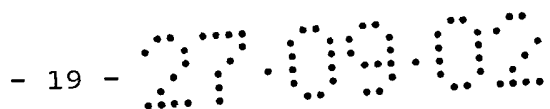
6-methoxy-2-oxo-1-(2,2,2-trifluorethyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-7-karbaldehydu a

6-methoxy-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-7-karbaldehydu.

Pod pojmem "alkyl" se v tomto textu rozumí nasycený jednovazný uhlovodíkový zbytek s řetězcem přímým, rozvětveným nebo cyklickým nebo kombinovaným.

Pod pojmem "halogenalkyl s 1 až 3 atomy uhlíku" se rozumí alkylový zbytek s 1 až 3 atomy uhlíku substituovaný jedním nebo více atomy halogenu (například chloru, fluoru, jodu nebo bromu), jehož neomezujičím příkladem je chlor-methyl, trifluormethyl, 2,2,2-trichlorethyl apod.

Pod pojmem "alkoxy" se rozumí skupina vzorce alkyl-O-, kde "alkyl" má výše uvedený význam.



Pod pojmem "jedním nebo více" se v souvislosti se substituenty rozumí jeden až maximální počet substituentů, který je dán počtem dostupných vazebných míst.

Pod pojmem "léčení" se v tomto textu rozumí revertování, zmírnění, zastavení progresu poruchy nebo stavu nebo prevence poruchy nebo stavu, k němuž se tento pojem vztahuje, nebo jednoho nebo většího počtu symptomů, které je doprovázejí.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou obsahovat optická centra, a mohou se tedy vyskytovat v různých enantiomerních konfiguracích. Do rozsahu obecného vzorce I spadají všechny enantiomery, diastereomery a jiné stereoisomery sloučenin obecného vzorce I, jakož i jejich racemické a jiné směsi.

Do rozsahu vynálezu také spadají radioaktivně značené formy odpovídající obecnému vzorci I. Přednost se dává sloučeninám obecného vzorce I, kde radioaktivní značka je zvolena ze souboru sestávajícího z ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{123}I a ^{125}I . Tyto sloučeniny jsou užitečné jako zkušební a diagnostická činidla při farmakokinetických zkouškách a vazebných zkouškách v organismu zvířat a člověka.

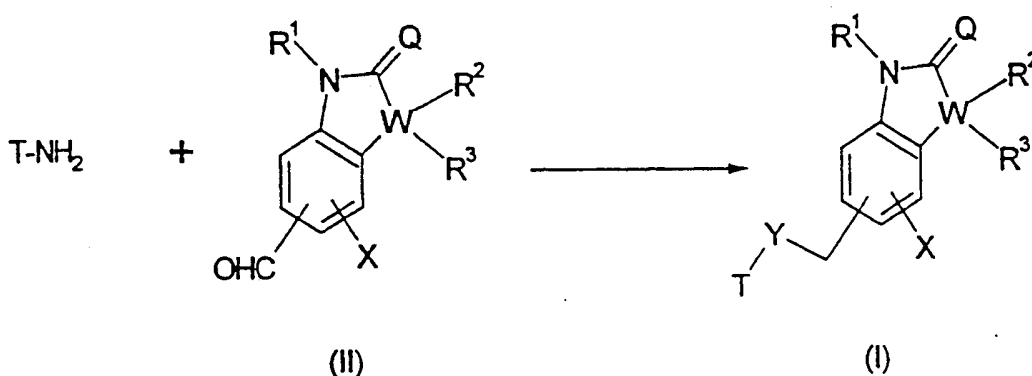
Následuje podrobnější popis vynálezu.

Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu je možno připravovat způsoby znázorněnými v následujících reakčních schématech. Pokud není uvedeno jinak, obecné symboly R^1 , R^2 , R^3 , X , Z , Y , W , Q a Y mají v těchto schématech výše uvedený význam.

Ve schématu A-I je ilustrován způsob výroby sloučenin obecného vzorce I redukční aminací sloučeniny

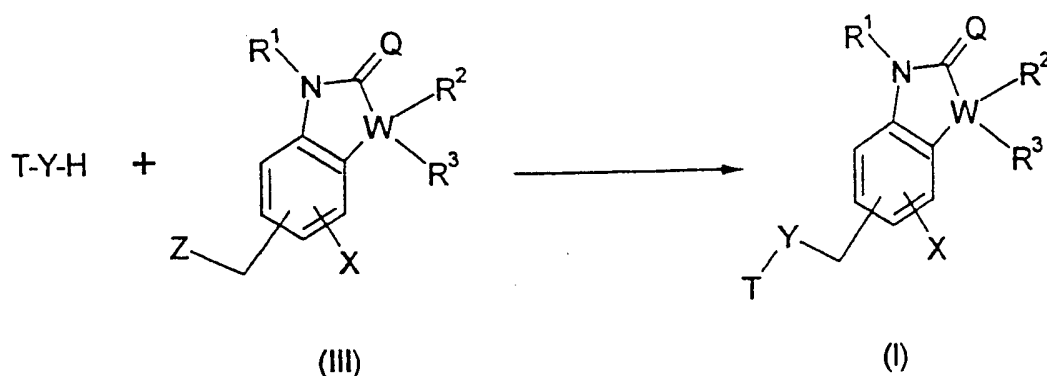
obecného vzorce II sloučeninou obecného vzorce T-NH₂, tj. kde Y představuje skupinu -NH-. Redukci je možno provádět postupem katalytické hydrogenace nebo za použití několika hydridových reakčních činidel v rozpouštědle inertním vůči této reakci. Katalytickou hydrogenaci je možno provádět za přítomnosti kovového katalyzátoru, jako je palladium nebo Raneyův nikl. Jako vhodná hydridová reakční činidla je možno uvést hydridy boru, jako je tetrahydroboritan sodný (NaBH₄), natriumkyanborhydrid (NaBH₃CN) a natriumtriacetoxyborhydrid (NaB(OAc)₃H), borany, reakční činidla na bázi hliníku a trialkylsilany. Jako vhodná rozpouštědla je možno uvést polární rozpouštědla, jako je methanol, ethanol, methylenchlorid, tetrahydrofuran (THF), dioxan a ethylacetát. Tato reakce se typicky provádí při teplotách od -78°C do teploty zpětného toku použitého rozpouštědla, přednostně od 0 do 25°C, po dobu 5 minut až 48 hodin, přednostně 0,5 až 12 hodin.

S c h e m a A - I



Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu je alternativně možno připravovat postupem znázorněným v následujícím reakčním schématu A-II.

S c h e m a A - I I



kde Z představuje odstupující skupinu, jako je halogenová skupina nebo sulfonátová skupina, včetně p-toluensulfonyloxyskupiny nebo methansulfonyloxyskupiny.

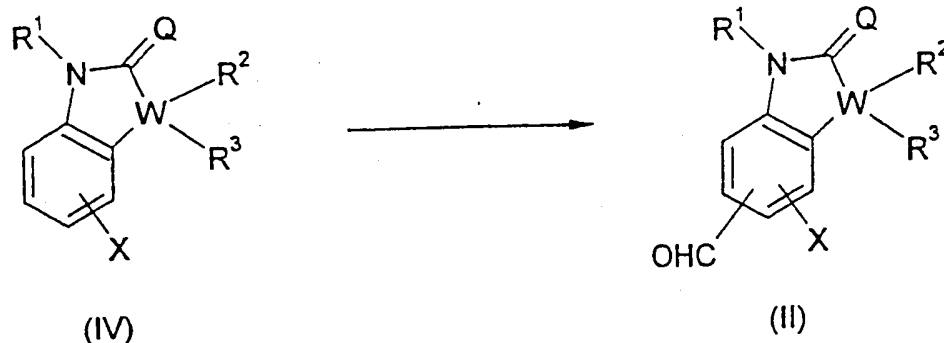
Postupem podle reakčního schématu A-II je sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu možno připravovat tak, že se sloučenina obecného vzorce III nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce T-Y-H. V případě, že Y představuje skupinu NH, je sloučeninu obecného vzorce III možno nechat reagovat se sloučeninou obecného vzorce T-NH₂ za přítomnosti báze (například uhličitanu draselného nebo uhličitanu sodného) v polárním rozpouštědle (například methanolu, ethanolu, isopropylalkoholu, tetrahydrofuranu, dioxanu, dimethylformamidu (DMF) nebo dimethylsulfoxidu (DMSO)). Pokud Y představuje O, je sloučeninu obecného vzorce III možno nechat reagovat se sloučeninou obecného vzorce T-OH za přítomnosti báze (například hydridu sodného nebo hydridu draselného). Tato reakce se typicky provádí při teplotě od -78°C do teploty zpětného toku použitého rozpouštědla, přednostně při 0 až 25°C, po dobu 5 minut až 48 hodin, přednostně 0,5 hodiny až 12 hodin.

Sloučeniny obecného vzorce III je možno připravovat tak, že se redukuje aldehyd obecného vzorce II a následně se hydroxyskupina vzniklé sloučeniny převede na odpovída-

jící odstupující skupinu Z. Redukci aldehydu obecného vzorce II je možno provádět za použití různých redukčních činidel v rozpouštědle inertním vůči této reakci. Jako vhodné systémy redukční činidlo/rozpouštědlo je možno uvést tetrahydroboritan sodný (NaBH_4) v methanolu nebo ethanolu; tetrahydroboritan lithný (LiBH_4) v tetrahydrofuranu nebo diethyletheru; lithiumaluminiumhydrid (LiAlH_4), lithiumtriethoxyaluminiumhydrid ($\text{LiAl}(\text{OEt})_3\text{H}$), lithiumtriterc-butoxyaluminiumhydrid ($\text{LiAl}(\text{OtBu})_3\text{H}$) nebo hydrid hlinitý (AlH_3) v tetrahydrofuranu nebo diethyletheru; a isobutylaluminiumhydrid ($i\text{-BuAlH}_2$) nebo diisopropylaluminiumhydrid (DIBAL-H) v dichlormethanu, tetrahydrofuranu nebo n-hexanu. Tato reakce se obvykle provádí při teplotě od -20 do 25°C po dobu 5 minut až 12 hodin. Hydroxyskupina výsledné sloučeniny se poté převede na odstupující skupinu Z (například halogenovou skupinu, jako skupinu chloru, bromu, jodu nebo fluoru, nebo sulfonátovou skupinu, včetně p-toluensulfonyloxyskupiny a methylsulfonyloxyskupiny). Tuto konverzi hydroxyskupiny na odstupující skupinu Z je možno provádět postupy známými odborníkům v tomto oboru. Tak se například, když Z představuje sulfonátovou skupinu, jako je p-toluensulfonátová nebo methansulfonátová skupina, nechá hydroxysloučenina reagovat se sulfonátem za přítomnosti pyridinu nebo triethylaminu v dichlormethanu. Když Z představuje halogenovou skupinu, jako skupinu chloru nebo bromu, je možno hydroxysloučeninu nechat reagovat se sloučeninou obecného vzorce SOX_2 , kde X představuje atom chloru nebo bromu, za přítomnosti pyridinu.

Sloučeniny obecného vzorce II je možno připravovat postupem znázorněným v následujícím schématu B.

S c h e m a B



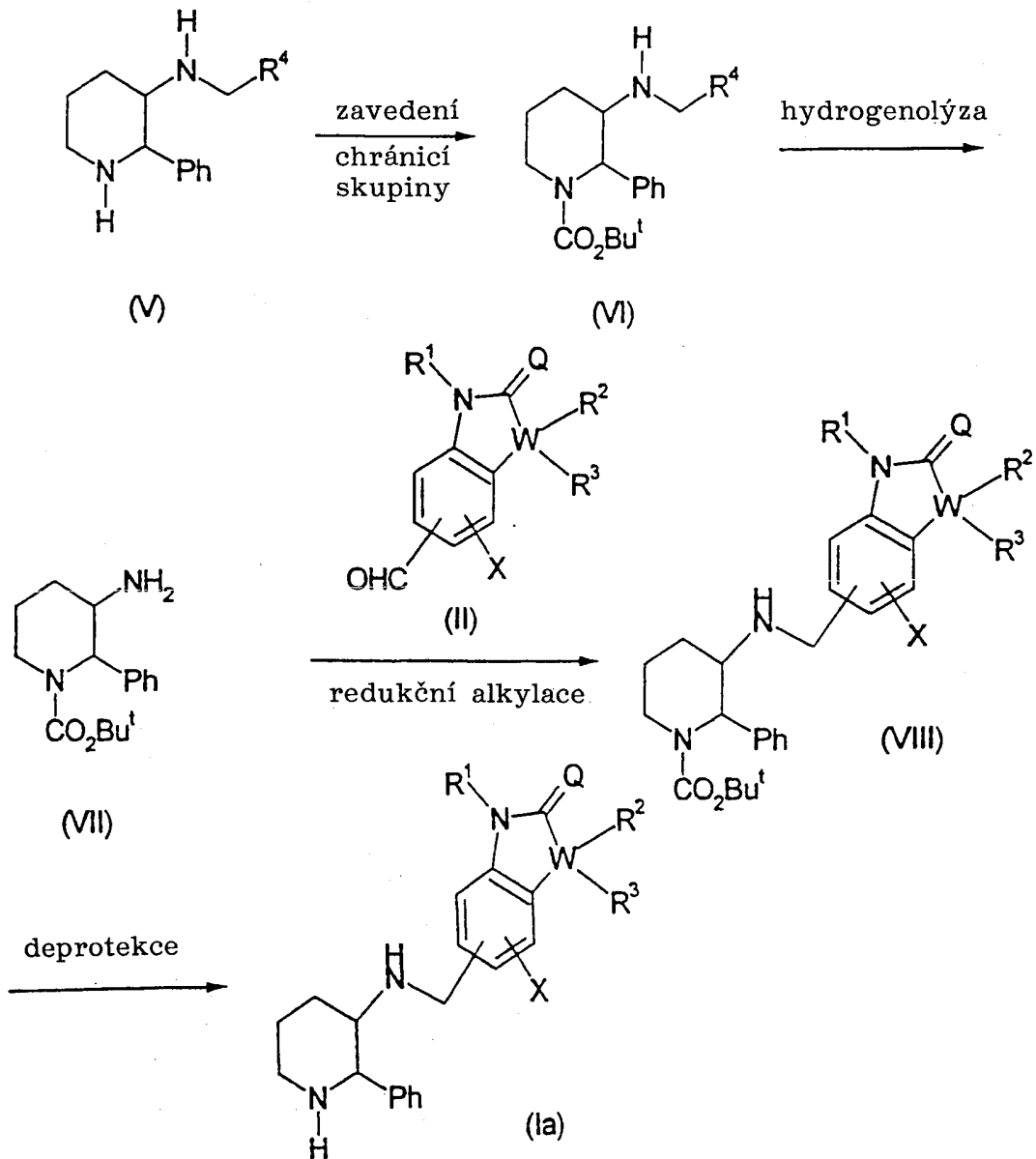
Sloučeniny obecného vzorce II je možno připravovat přímou nebo nepřímou formylací sloučeniny obecného vzorce IV. Při tomto způsobu je pro zavedení formylskupiny do benzenového kruhu možno použít jakéhokoliv formylačního postupu známého odborníkům v tomto oboru. Tak je například přímou formylací možno provádět tak, že se sloučenina obecného vzorce IV uvádí do styku s vhodným formylačním činidlem za přítomnosti vhodného katalyzátoru. Jako vhodné systémy formylační činidlo/katalyzátor je možno uvést dichlormethylmethylether/chlorid titaničitý ($\text{Cl}_2\text{CHOCH}_3/\text{TiCl}_4$), trifluoroctová kyselina ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$)/hexamethylentetramin (modifikované Duffovy podmínky) a oxychlorid fosforečný (POCl_3)/dimethylformamid (Vilsmeierovy podmínky). Nepřímá fosforylace se provádí tak, že se halogenuje sloučenina obecného vzorce IV, zavedený atom halogenu se vytěsňuje kyanoskupinou a výsledná kyanosubstituovaná sloučenina se podrobí redukci. Halogenaci je možno provádět například postupem popsaným v G. A. Olah et al., J. Org. Chem. 58, 3194 (1993). Vytěsnění atomu halogenu kyanoskupinou se provádí postupem popsaným v D. M. Tschaem et al., Synth. Commun. 24, 887 (1994), K. Takagi et al., 64 Bull. Chem. Soc. Jpn. 64, 1118 (1991). Redukci, které se používá při tomto postupu, je možno provádět za přítomnosti diisopropylaluminiumhydridu (DIBAL-H) v dichlormethanu nebo Raneyova niklu v kyselině mravenčí.

Kromě toho je sloučeniny obecného vzorce II, kde W představuje vinylen, možno připravovat dehydrogenací sloučenin obecného vzorce II, kde W představuje ethylen, ve vhodném rozpouštědle, jako dioxanu.

Výchozí sloučeniny obecného vzorce IV jsou známé sloučeniny, které jsou dostupné na trhu, nebo je možno je připravit známými postupy. Tak se například sloučeniny obecného vzorce IV, kde R^1 představuje alkylskupinu, lze připravovat N-alkylací odpovídajících sloučenin obecného vzorce IV, kde R^1 představuje vodík, za přítomnosti báze (například hydridu sodného nebo hydridu draselného) ve vhodném rozpouštědle, (například dimethylsulfoxidu, dimethylformamidu a tetrahydrofuranu. Sloučeniny obecného vzorce IV, kde R^2 nebo R^3 nepředstavuje vodík, je také možno připravit z odpovídajících sloučenin obecného vzorce IV, kde R^2 nebo R^3 představuje vodík, za použití podobných způsobů, jaké jsou popsány výše. Sloučeniny obecného vzorce IV je rovněž možno připravovat jinými postupy, které lze nalézt v evropském patentu č. 385 662 a v Crestini et al., Synth. Commun., 24, 2853 (1994) nebo G. W. Rewcastle et al., J. Med. Chem., 37, 2033 (1994). Sloučeniny obecného vzorce IV, kde Q představuje S, lze připravit thionací odpovídajících sloučenin obecného vzorce IV, kde Q představuje O. Vhodnými thionacími činidly jsou Lawessonova činidla (Tetrahedron, 41, 5061, 1985) a P_4S_{10} (Chem. Pharm. Bull., 10, 647, 1962).

Alternativně lze sloučeniny obecného vzorce I, kde T představuje 2-fenylpiperidylskupinu a Y představuje skupinu NH, připravovat způsobem znázorněným v následujícím schématu A-III.

S c h e m a A - I I I



Ve schématu A-III je ilustrována příprava sloučenin obecného vzorce Ia (které odpovídají obecnému vzorce I, kde T představuje 2-fenylpiperidylskupinu a Y představuje skupinu NH).

Při postupu znázorněném ve schématu A-III je N-protektce sloučeniny obecného vzorce V (R⁴ představuje fenylskupinu apod.) možno provádět reakcí s (t-BuOCO)₂O

(Boc₂O) za přítomnost báze, jako hydrogenuhličitanu sodného (NaHCO₃) nebo triethylaminu (Et₃N) za vzniku sloučeniny obecného vzorce VI. Sloučenina obecného vzorce VI se podrobí hydrogenolýze za vzniku sloučeniny obecného vzorce VII (kde R⁵ představuje fenylskupinu a R⁶ představuje terc-butoxykarbonylskupinu). Alternativní způsob N-protektce sloučeniny obecného vzorce V spočívá v tom, že se sloučenina obecného vzorce V nechá reagovat s benzyloxykarbonylchloridem (Cbz-Cl) za přítomnosti báze, jako hydrogenuhličitanu sodného (NaHCO₃) nebo triethylaminu (Et₃N), přičemž R⁵ představuje fenylskupinu; a R⁶ představuje benzyloxykarbonylskupinu. Hydrogenolýzu je možno provádět za použití plynného vodíku nebo mravenčanu amonného (HCO₂NH₄) za přítomnosti kovového katalyzátoru, jako palladia na uhlíku (například 20% palladia na uhlíku) ve vhodném rozpouštědle. Poté se sloučenina obecného vzorce VII podrobí redukční aminaci za použití postupu popsáno ve schématu A-I. Sloučeninu obecného vzorce VIII je možno převést na sloučeninu obecného vzorce Ia reakcí s kyselým katalyzátorem, jako je chlorovodík (HCl) v methanolu, koncentrovaný chlorovodík v ethylacetátu nebo trifluoroctová kyselina (CF₃CO₂H) v dichlorethanu.

Určité sloučeniny podle vynálezu je možno připravovat biotransformací, ilustrovanou dále v některých příkladech provedení. Odborník v tomto oboru biostransformaci může provést tak, že se látka, která má být transformována a jiné nezbytné reaktanty uvedou do styku s enzymy získanými z různých živých organismů za podmínek vhodných pro chemickou interakci. Následně se oddělí reakční produkt a produkty, které jsou předmětem zájmu se přečistí, aby bylo možno určit jejich chemickou strukturu a fyzikální a chemické vlastnosti. Enzymy mohou být přítomny jako purifikovaná reakční činidla, surové extrakty nebo lysáty nebo mohou být v intaktních buňkách. Mohou mít formu roztoku, suspenze

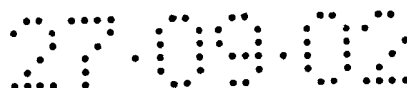


(například intaktních buněk), mohou být kovalentně vázány k nosičovému povrchu nebo uloženy v permeabilní matrici (například v agarosových nebo alginátových perlách). Substrát a jiné nezbytné reaktanty (například voda, vzduch) jsou dodávány podle technologických požadavků. Reakce se obvykle provádí za přítomnosti jedné nebo více kapalných fází, vodných a/nebo organických, aby se podpořil transfer hmoty reaktantů a produktů. Reakci lze provádět za aseptických podmínek nebo za podmínek, které aseptické nejsou. Podmínky pro monitorování průběhu reakce a izolaci reakčních produktů se budou měnit podle fyzikálních vlastností reakčních systémů a chemismu reaktantů a produktů.

Sloučeniny obecného vzorce I a meziprodukty znázorněné výše v reakčních schématech je možno izolovat a čistit obvyklými postupy, jako jsou postupy rekrystalizace a chromatografické.

Jelikož sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu obsahují alespoň dvě centra asymetrie, mohou se vyskytovat v různých stereoisomerních formách nebo konfiguracích. Tyto sloučeniny se tedy mohou vyskytovat jako oddělené (+)- a (-)-opticky aktivní formy, jakož i ve formě jejich směsí. Jednotlivé isomery je možno získat známými postupy, například optickým štěpením, opticky selektivní reakcí nebo chromatografickým dělením při přípravě konečných produktů nebo meziproduktů pro jejich přípravu.

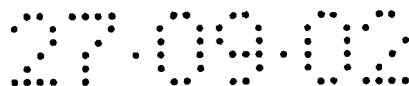
Jelikož sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu mají bázičnou povahu, a jsou všechny schopny tvořit řadu různých solí s anorganickými a organickými kyselinami. Přestože tyto soli musí být pro podávání živočichům farmaceuticky vhodné, často je v praxi žádoucí izolovat sloučeninu z reakční směsi nejprve ve formě farmaceuticky nevhodné soli, potom tuto nevhodnou sůl převést na volnou bázi



zpracováním alkalickým činidlem a nakonec převést vzniklou volnou bází na farmaceuticky vhodnou adiční sůl s kyselinou. Adiční soli bázických sloučenin podle vynálezu s kyselinami se snadno vyrábějí tak, že se na bázickou sloučeninu působí v podstatě ekvivalentním množstvím zvolené minerální nebo organické kyseliny ve vodném rozpouštědlovém prostředí nebo ve vhodném organickém rozpouštědle, jako je methanol nebo ethanol. Požadovanou pevnou sůl je pak možno získat po šetrném odpaření rozpouštědla. Pro výrobu farmaceuticky vhodných adičních solí výše popsaných sloučenin podle vynálezu s kyselinami se používá takových kyselin, které tvoří netoxické adiční soli, tj. soli obsahující farmaceuticky vhodné anionty, jako jsou hydrochloridy, hydrobromidy, hydrojodidy, nitráty, sulfáty nebo hydrogensulfáty, fosfáty nebo hydrogenfosfáty, acetáty, laktáty, citráty nebo hydrogencitráty, tartráty nebo hydrogentartráty, sukcináty, maleáty, fumaráty, glukonáty, sacharáty, benzoáty, methansulfonáty, ethansulfonáty, benzensulfonáty, p-toluen-sulfonáty a pamoáty (tj. 1,1'-metylenbis(2-hydroxy-3-naftoáty)).

Sloučeniny podle vynálezu, které také obsahují kyselé skupiny, jsou schopny tvořit soli s bázemi obsahující různé farmaceuticky vhodné kationty. Jako příklady takových solí je možno uvést soli alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, zejména sodné a draselné soli. Všechny tyto soli se vyrábějí konvenčními postupy.

Jako vhodné báze, kterých se může používat jako reakčních činidel pro výrobu farmaceuticky vhodných solí s bázemi podle tohoto vynálezu, je možno uvést báze, které vytvářejí netoxické soli s výše popsanými kyselými sloučeninami obecného vzorce I. Tyto specifické netoxické soli sloučeniny obecného vzorce I s bázemi zahrnují soli odvozené od farmaceuticky vhodných kationtů, jako je sodík,



draslík, vápník, hořčík atd. Tyto soli je možno snadno vyrábět tak, že se na výše popsanou kyselou sloučeninu působí vodným roztokem obsahujícím požadovaný farmaceuticky vhodný kationt a potom se vzniklý roztok odpaří do sucha, přednostně za sníženého tlaku. Alternativně se takové soli mohou vyrábět tak, že se roztok kyselé sloučeniny v nízkém alkanolu smíchá s požadovaným alkoxidem alkalického kovu a potom se vzniklý roztok odpaří do sucha stejným způsobem, jaký byl popsán výše. V obou případech se přednostně používá stechiometrických množství reakčních činidel, aby se zajistila úplnost reakce a maximální výtěžky požadovaných konečných produktů.

Účinné sloučeniny podle vynálezu vykazují významnou vazebnou aktivitu vůči receptoru látky P, a proto jsou cenné při léčení nebo prevenci řady klinických stavů, které jsou charakterizovány přítomností přebytku této látky P. Tyto stavy zahrnují gastrointestinální poruchy, poruchy centrálního nervového systému, zánětlivé choroby, emesi, urinární inkontinenci, bolest, migrénu, nebo angiogenesi u savců, zejména člověka.

Účinné sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu je možno savcům podávat perorálně, parenterálně nebo topicky. Lidem se obvykle tyto sloučeniny nejvhodněji podávají v dávkách v rozmezí od asi 0,3 mg do asi 750 mg za den, přestože se samozřejmě budou vyskytovat odchylky od těchto dávek v závislosti na hmotnosti a stavu léčeného pacienta a konkrétně zvolené cestě podávání. Jako nejvhodnější je však možno uvést úroveň dávkování v rozmezí od asi 0,06 do asi 2 mg/kg tělesné hmotnosti za den. Nicméně mohou existovat i kolísání těchto dávek v závislosti na druhu ošetřovaného živočicha a jeho individuální odpovědi na podávané léčivo, jakož i na typu zvoleného farmaceutického prostředku a období a intervalu, v němž se toto podávání

provádí. V některých případech může být výhodnější nižší úroveň dávkování, než je výše uvedená spodní hranice, zatímco v jiných případech může být vhodnější použít i dávek přesahujících výše uvedenou horní hranici, aniž by to vyvolalo nějaké škodlivé vedlejší účinky, za předpokladu, že takové vyšší dávky se nejprve rozdělí do několika menších dílčích dávek a jejich podání se rozloží v průběhu dne.

Sloučeniny podle vynálezu se mohou podávat samotné nebo v kombinaci s farmaceuticky vhodnými nosiči nebo ředidly některým z výše uvedených způsobů, přičemž se může podávat jedna nebo více dávek. Konkrétněji se nová terapeutická činidla podle vynálezu se mohou podávat ve formě nejrůznějších dávkovacích forem, tj. farmaceutických prostředků, v nichž jsou smíseny s různými farmaceuticky vhodnými inertními nosiči a zpracovány do podoby tablet, tobolek, pastilek, tvrdých bonbonů, prášků, sprejů, krémů, salves, čípků, želé, gelů, past, lotionů, mastí, vodných suspenzí, injekčních roztoků, elixírů, sirupů apod. Takové nosiče zahrnují pevná ředidla nebo plniva, sterilní vodná média a různá netoxická organická rozpouštědla atd. Farmaceutické prostředky pro perorální podávání mohou kromě toho přídatně obsahovat sladidla a/nebo aromatizační přísady. Terapeuticky užitečné sloučeniny podle vynálezu jsou v takových dávkovacích formách zpravidla přítomny v koncentraci v rozmezí od asi 5,0 do asi 70 % hmotnostních.

Pro perorální podávání se může použít tablet obsahujících různé excipienty, jako je mikrokryсталická celulóza, citran sodný, uhličitan vápenatý, dikalciumfosfát a glycin, spolu s různými bubřidly, jako je škrob (přednostně kukuřičný, bramborový nebo tapiokový škrob), kyselina alginová a určité komplexní silikáty a granulačními pojivy, jako je polyvinylpyrrolidon, sacharosa, želatina a klovatina. Pro tabletovací účely mohou být přídatně přítomna lubrikační

činidla, jako je stearan hořečnatý, natriumlaurylsulfát a mastek. Pevné prostředky podobného typu mohou být také přítomny jako náplně v želatinových tobolkách. V tomto případě obsahují použité prostředky přednostně také laktosu nebo vysokomolekulární polyethylenglykoly. Při výrobě vodných suspenzí a/nebo elixírů, které se hodí pro perorální podávání, se může účinná přísada mísit s různými sladidly nebo aroma-tizačními látkami, barvicími přísadami či barvivy a - pokud je to zapotřebí - emulgátory a/nebo suspenzními činidly a dále také takovými ředidly, jako je voda, ethanol, propy-lenglykol, glycerol a jejich různé kombinace.

Pro parenterální podávání se může použít roztoků terapeuticky užitečných sloučenin podle vynálezu buď v sezamovém nebo arašidovém oleji, nebo ve vodném propylen-glykolu. Vodné roztoky by měly být účelně pufrovány, pokud je to nutné, přednostně na hodnotu vyšší než 8, a kapalné ředidlo by mělo být nejprve isotonizováno. Takové vodné roztoky se hodí pro intravenózní injekční podávání. Olejové roztoky se hodí pro intraartikulární, intramuskulární a sub-kutánní injekční podávání. Výroba všech takových roztoků za sterilních podmínek se snadno provádí standardními farma-ceutickými technologiemi, které jsou dobře známy odborníkům v tomto oboru. Sloučeniny podle vynálezu je také možno podávat topicky při léčbě zánětlivých chorob kůže, a to se může přednostně provádět za použití krémů, želé, gelů, past, mastí apod., které se vyrábějí podle standardních farmaceutických technologií.

Účinnost sloučenin podle vynálezu, jako antagonistů látky P, je možno stanovit na základě jejich schopnosti inhibovat vazbu látky P v místě jejich receptorů v buňkách IM-9 za použití radioaktivních ligandů. Antagonistickou účinnost sloučenin charakterizovaných v tomto popisu vzhle-dem k látce P je možno vyhodnotit za použití standardního

zkušebního postupu popsaného v D. G. Payan et al., J. Immunology, 133, 3260 (1984). Tato metoda je v podstatě založena na stanovení koncentrace určité sloučeniny, které je zapotřebí pro 50% snížení množství radioizotopem značených ligandů látky P v místech jejích receptorů v izolované hovězí tkáni nebo buňkách IM-9. Tak se získají charakteristické hodnoty IC_{50} pro každou zkoušenou sloučeninu. Inhibice vazby [3H]SP k lidským buňkám IM-9 se konkrétněji stanovuje ve zkouškovém pufru [50mM Tris-HCl (pH 7,4), 1mM chlorid manganatý, 0,02% hovězí sérový albumin, bacitracin (40 μ g/ml), leupeptin (4 μ g/ml), chymostatin (2 μ g/ml) a fosforamidon (30 μ g/ml)]. Reakce se zahájí tak, že se buňky přidají ke zkouškovému pufru obsahujícímu 0,56 nM [3H]SP a sloučeniny v různých koncentracích (celkový objem: 0,5 ml) a směs se nechá inkubovat 120 minut při 4°C. Inkubace se zakončí filtrací přes filtry GF/B (2 hodiny předem máčené v 0,1% polyethyleniminu). Nespecifická vazba je definována jako radioaktivita zbývající za přítomnosti 1 μ M SP. Filtry se umístí do zkumavek a radioaktivita se vyhodnotí v kapalinovém scintilačním počítači.

Nežádoucí účinek na vazebnou afinitu kanálu Ca^{2+} se stanoví zkouškou vazby verapamilu v přípravcích ze srdečních membrán potkana. Konkrétněji se vazebná zkouška s verapamilem provádí způsobem popsaným v Reynolds et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 237, 731, 1986, a stručně je ji možno popsat takto: Inkubace se zahájí přidávkem tkáně do zkumavek obsahujících 0,25nM [3H]desmethoxyverapamil a různé koncentrace sloučenin (celkový objem: 1 ml). Nespecifická vazba je definována jako vazba radioligandu přetrvávající za přítomnosti 3 až 10 μ M methoxyverapamilu.

Účinnost sloučenin podle vynálezu proti generalizované úzkostné poruše se jako inhibice stanoví zkouškou "tapping test" na pískomilech, přičemž poklepávání je

indukováno látkou GR73632. Konkrétnější popis této zkoušky následuje: Pískomilové se lehce anestetizují etherem a obnaží se jejich lebeční povrch. Po předběžném podání antagonisty (0,1 až 32,0 mg/kg, s.c. nebo p.o.) se jim do laterálního ventrikula se pomocí jehly č. 25 vložené 3,5 mm pod lambda přímo podá látka GR73632 nebo vehikulum (PBS, 5 μ l). Po injekci se zvířata jednotlivě umístí do jednolitrových kádinek a sleduje se u nich opakující se poklepávání zadní prackou.

Některé ze sloučenin připravených v následujících příkladech byly zkoušeny za použití výše uvedených zkušebních metod. Na základě toho se zjistilo, že sloučeniny podle vynálezu vykazují dobrou antagonistickou účinnost vůči látce P, zejména dobrou účinnost proti poruchám CNS spolu s menšími vedlejšími účinky.

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezují. Uváděné teploty tání byly stanoveny za použití Buchiho bodotávku a nejsou korigovány. Infračervená absorpční spektra (IR) byla naměřena na infračerveném spektrometru Shimadzu (IR-470). Spektra nukleární magnetické resonance ^1H NMR byla naměřena v CDCl_3 za použití spektrometru JEOL NMR (JNM-GX270, pro ^1H - 270 MHz, pro ^{13}C - 67,5 MHz), pokud není uvedeno jinak. Polohy píků jsou vyjádřeny v dílech na milion dílů (ppm) směrem dolů od tetramethylsilanu. Tvary píků se označují následujícími zkratkami: s - singlet, d - dublet, t - triplet, m - multiplet a br - široký.

Příklady provedení vynálezu

P ř í k l a d 1

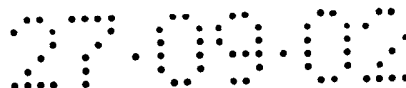
Příprava monobenzensulfonátu (2S,3S)-difenylmethyl-3-(6-methoxy-1,3,3-trimethyloxindol-5-yl)methylamino-1-azabicyklo[2,2,2]oktanu (sloučeniny 6)

(i) 6-Methoxyoxindol (sloučenina 1)

Tato sloučenina se připraví způsobem popsaným v Quallich a Morrissey, Synthesis 51, 1993.

(ii) 6-Methoxy-1,3,3-trimethoxyoxindol (sloučenina 2)

K míchané a ledem chlazené suspenzi hydridu sodného (60% v oleji, 3,93 g, 98,1 mmol, která byla před použitím třikrát promyta n-pentanem (15,0 ml)) v suchém dimethylformamidu (50,0 ml) se po částech přidá sloučenina 1 (4,00 g, 24,5 mmol). Ke vzniklé šedé suspenzi se po kapkách za chlazení ledem přidá methyljodid in substantia (6,11 ml, d 2,280, 98,1 mmol). Reakční směs se 45 minut míchá při teplotě místnosti, ochladí ledem a přidá se k ní voda (90,0 ml). Vodná směs se extrahuje směsí ethylacetátu a toluenu (v poměru 2 : 1, 70,0 ml, 3x). Spojené organické extrakty se promyjí vodným siřičitanem sodným (1x), vodou (1x) a nasyceným chloridem sodným (1), vysuší síranem sodným, zpracují s aktivním uhlím a zkoncentrují za sníženého tlaku. Získá se červený sirup (5,18 g). Tento sirup se přečistí středotlakou chromatografií na silikagelu (Merck Kieselgel 60, 100 g, n-hexan/ethylacetát v poměru 20 : 1 až 15 : 1 až 10 : 1). Získá se sloučenina 2 (4,74 g, 94,2 %) ve formě bílých krystalů. ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): δ 7,099 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 1,34 (s, 6H) ppm

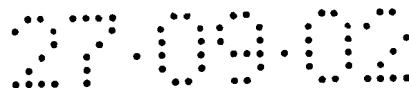


(iii) 5-Formyl-6-methoxy-1,3,3-trimethyloxindol
(sloučenina 3)

Sloučenina 3 se připraví ze sloučeniny 2 za použití způsobu popsaného v Rieche, A., Gross, H. a Höft, E., Org. Synth. Coll., sv. V, 49. K míchanému a ledem chlazenému roztoku sloučeniny 2 (1,00 g, 4,87 mmol) v suchém dichlormethanu (30,0 ml) se přidá chlorid titaničitý in substantia (1,60 ml, $d_{1,730}$, 14,6 mmol) a poté dichlormethylmethylether (Cl_2CHOMe) (0,66 ml, $d_{1,271}$, 7,31 mmol). Po dokončení přidavku se vzniklá tmavě zelená směs 45 minut míchá při teplotě místnosti, načež se k ní za chlazení ledem přidá voda (60,0 ml). Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se extrahuje dichlormethanem (20,0 ml x 3). Spojené dichlormethanové fáze se promyjí nasyceným vodným chloridem sodným (1x), nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným (1x) a nasyceným vodným chloridem sodným, vysuší síranem hořečnatým, zpracují s aktivním uhlím a zkoncentrují za sníženého tlaku. Bílý pevný zbytek se překrystaluje z ze směsi diisopropylalkoholu a diisopropyletheru. Získá se sloučenina 3 (1,07 g, 94,1 %) o teplotě tání 190,8 až 193,2°C. IR ν_{max} (nujol): 1718(s), 1709(s) cm^{-1} ; ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 10,37 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 1,36 (s, 6H) ppm. Analýza pro $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3$: vypočteno: C 66,94, H 6,48, N 6,00, nalezeno: C 66,84, H 6,47, N 6,04

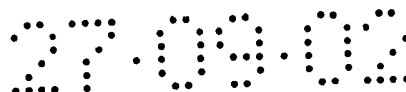
(iv) (2S,3S)-3-amino-difenylmethyl-1-azabicyklo[2,2,2]-
oktan (sloučenina 4)

Tato sloučenina se připraví způsobem popsaným v J. Med. Chem., 18, 587, 1975.



- (v) (2S,3S)-2-Difenylmethyl-3-(6-methoxy-1,3,3-trimethyloxindol-5-yl)methylamino-1-azabicyklo[2,2,2]-oktan (sloučenina 5)

Redukční alkylace sloučeniny 4 sloučeninou 3 se provádí způsobem popsaným v Abdel-Magid, A. F., Maryanoff, C. A. a Carson, K. G., *Tetrahedron Lett.*, 31, 5595, 1990. K míchanému roztoku sloučeniny 4 (1,28 g, 4,36 mmol), sloučeniny 3 (1,07 g, 4,58 mmol) a kyseliny octové (0,50 ml, $d_4^{20} 1,049$, 8,72 mmol) v suchém dichlormethanu se při teplotě místnosti přidá roztok triacetoxyborhydridu sodného (1,39 g, 6,54 mmol). Vzniklá směs se 3,5 hodiny míchá při teplotě místnosti a poté zalkalizuje 10% vodným hydroxidem sodným (asi 10,0 ml). Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se extrahuje dichlormethanem (8,0 ml, 3x). Spojené dichlormethanové fáze se promyjí nasyceným vodným chloridem sodným (1x), vysuší uhličitanem draselným a zkoncentrují za sníženého tlaku. Získá se bezbarvé sklo, které se překrystaluje ze směsi isopropylalkoholu a diisopropyletheru. Získá se sloučenina 5 (1,89 g, 85,0 %) ve formě bílého prášku o teplotě tání 184,7 až 189,1°C. IR ν_{\max} (nujol): 1710(s), 1620(m), 1600(w), 1497(m), 1125(M), 1062(m), 830(w), 800(w), 756(w), 744(w), 706(w), 693(m) cm^{-1} ; ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,41 - 7,30 (m, 2H), 7,32 - 7,21 (m, 2H), 7,24 - 7,12 (m, 5H), 6,54 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,49 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 3,70 (dd, $J = 12,1, 8,1$ Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,61 (d, $J = 12,6$ Hz), 3,27 - 3,06 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,14 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 2,94 (ddd, $J = 3,9, 3,9, 3,9$ Hz, 1H), 2,77 (br, dd, $J = 7,5, 7,5$ Hz), 2,60 (br, dd, $J = 11,5, 11,5$ Hz), 2,13 - 2,03 (m, 1H), 2,02 - 1,86 (m, 1H), 1,75 - 1,40 (m, 3H), 1,40 - 1,16 (m, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,31 (s, 3H) ppm. Analýza pro $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_2$: vypočteno: C 77,77, H 7,71, N 8,24, nalezeno: C 77,62, H 7,81, N 8,15



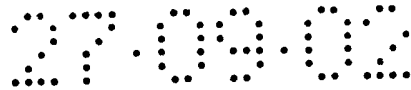
(vi) Monobenzensulfonát (2S,3S)-difenylmethyl-3-(6-methoxy-1,3,3-trimethyloxindol-5-yl)methylamino-1-azabicyklo[2,2,2]oktanu (sloučenina 6)

Sloučenina 5 (0,20 g, 0,392 mmol) se za zahřívání rozpustí v acetonu. K acetonovému roztoku se přidá roztok $\text{PhSO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (69,1 mg, 0,392 mmol) v acetonu. Směs se nechá zchladnout na teplotu místnosti a dojde k vysrážení bílé pevné látky. Směs se přes noc nechá stát v chladničce při 4°C. Vyloučené krystaly se shromáždí filtrací, promyjí ledově chladným acetonem (2x) a vysuší za vakua při teplotě místnosti. Získá se sloučenina 6 (0,198 g, 75,7 %) ve formě bílého prášku o teplotě tání 242,7 až 247,7°C (za rozkladu). IR ν_{max} (nujol): 1713(s), 1699(s), 1620(s), 1600(m), 1500(s), 1220(s), 1175(s), 1124(s), 853(m), 820(m), 755(s), 725(s), 725(s), 707(s), 698(s) cm^{-1} . ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,76 - 7,63 (m, 2H), 7,43 - 7,20 (m, 9H), 7,27 - 7,12 (m, 3H), 7,13 - 7,01 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,54 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 4,60 - 4,45 (m, 1H), 3,70 - 3,40 (m, 4H), 3,60 (s, 3H), 3,53 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 3,32 - 3,20 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,16 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 2,46 - 2,35 (m, 1H), 2,35 - 2,18 (m, 1H), 2,13 - 1,95 (m, 2H), 2,05 - 1,65 (m, 2H), 1,65 - 1,45 (m, 1H), 1,31 (s, 6H) ppm. Analýza pro $\text{C}_{39}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: vypočteno: C 70,14, H 6,79, N 6,29, nalezeno: C 70,09, H 6,88, N 6,21

P ř í k l a d 2

Příprava dihydrochloridu (2S,3S)-3-(6-methoxy-1,3,3-trimethoxyoxindol-5-yl)methylamino-2-fenylpiperidinu (sloučeniny 7)

(i) (2S,3S)-3-(2-Methoxybenzyl)amino-2-fenylpiperidin (sloučenina 7)



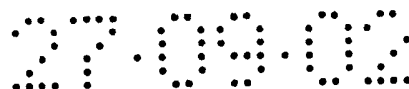
Tato sloučenina se připraví způsobem popsaným ve WO-93-01170.

(ii) (3S,3S)-1-terc-Butoxykarbonyl-3-(2-methoxybenzyl)-amino-2-fenylpiperidin (sloučenina 8)

K míchané a ledem chlazené směsi sloučeniny 7 (10,0 g, 27,1 mmol), 3,0M vodného hydroxidu sodného (36,1 ml, 108,4 mmol) a terc-butanolu (15,0 ml) se v jedné dávce přidá (terc-BuOCO)₂O (Boc₂O, 7,39 g, 33,8 mmol). Vzniklá směs se přes noc míchá při teplotě místnosti a poté extrahuje ethylacetátem (50 ml x 3). Spojené ethylacetátové extrakty se promyjí vodou (3x) a nasyceným chloridem sodným (1x), vysuší síranem sodným a zkoncentrují za sníženého tlaku. Získá se sloučenina 8 (11,27 g, kvantitativní výtěžek) ve formě světle žlutého sirupu. IR ν_{\max} (folie): 3350(w), 1693(s), 1605(s), 1590(m), 1492(s), 755(m) cm⁻¹. ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): δ 7,58 (brd, J = 7,3 Hz, 2H), 7,36 - 7,16 (m, 5H), 6,89 (ddd, J = 7,5, 7,5, 1,1 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 3,96 (dm, J = 13,4 Hz, 1H), 3,87 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,79 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,10 - 2,99 (m, 1H), 2,94 (dd, J = 12,5, 3,4 Hz, 1H), 1,87 - 1,74 (m, 2H), 1,74 - 1,40 (m, 3H), 1,41 (s, 9H) ppm. Získaného produktu se v následujícím stupni použije bez dalšího přečištění.

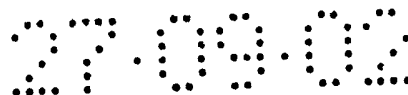
(iii) (2S,3S)-3-Amino-1-terc-butoxykarbonyl-2-fenylpiperidin (sloučenina 9)

Směs sloučeniny 8 (11,27 g), 20% hydroxidu palladnatého na uhlíku (Pearlmanův katalyzátor, 3,10 g) a methanol (90 ml) se přes noc míchá pod atmosférou vodíku (balon) při teplotě místnost. Poté se z ní za použití celitu a za promytí methanolem odfiltruje katalyzátor. Methanolický filtrát a promývací louhy se zkoncentrují za sníženého



tlaku, čímž se získá surová sloučenina 9 (8,59 g, kvantitativní výtěžek). Tento surový produkt se rozpustí v ethanolu (20,0 ml) a k ethanolickému roztoku se při teplotě místnosti v jedné dávce přidá zahřátý roztok kyseliny fumarové (1,57 g, 13,5 mmol) v ethanolu (20,0 ml). Směs se trituruje za použití špachtle, přičemž dojde ke snadnému vysrážení bílé pevné látky. Směs se přes noc nechá stát v chladnici při 4°C a vyloučené krystaly se shromáždí filtrací, promyjí ledově chladným ethanolem (1x) a vysuší za vakua při 50°C. Získá se první frakce semifumarátu (2S,3S)-3-amino-1-(terc-butoxykarbonyl)-2-fenylpiperidinu (sloučeniny 10, 6,14 g, 67,8 %) ve formě bílých jehliček. Filtrát s promývacími louhy se zkoncentrují za sníženého tlaku, čímž se získá pevná látka (4,56 g), která se překrystaluje z ethanolu a diisopropyl-etheru. Získá se druhá frakce sloučeniny 10 (1,25 g, 13,7 %) o teplotě tání 165,7 až 168,8°C. Analýza pro $C_{18}H_{26}N_2O_4 \cdot 0,4H_2O$: vypočteno: C 63,29, H 7,91, N 8,20, nalezeno: C 63,64, H 8,22, N 7,79. Suspenze sloučeniny 10 (1,24 g, 3,71 mmol) ve vodě se ochladí ledem a přidává se k ní 20% vodný hydroxid sodný, dokud směs nedosáhne bázecké reakce. Poté se směs extrahuje ethylacetátem (3x). Spojené ethylacetátové extrakty se promyjí nasyceným vodným chloridem sodným (1x), vysuší síranem sodným a zkoncentrují za sníženého tlaku. Získá se čistá sloučenina 9 (0,95 g, 93,1 %). IR ν_{max} (folie): 3370(w), 3310(w), 1695(s), 1682(s), 1807(m), 1590(w, inflexe), 1494(s), 1250(s), 1180(s), 1150(s), 756(m), 703(s) cm^{-1} . 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ 7,47 - 7,39 (m, 2H), 7,37 - 7,23 (m, 5H), 5,19 (brd, J = 6,2 Hz, 1H), 4,00 (dm, J = 13,0 Hz, 1H), 3,25 - 3,05 (m, 2H), 1,94 - 1,83 (m, 1H), 1,83 - 1,56 (m, 4H), 1,36 (s, 9H), 1,š2 (brs, 2H) ppm

(iv) (2S,3S)-1-terc-Butoxykarbonyl-3-(6-methoxy-1,3,3-trimethoxyoxindol-5-yl)methylamino-2-fenylpiperidin (sloučenina 11)



Redukční alkylace sloučeniny 9 sloučeninou 3 se provádí způsobem popsáným v Abdel-Magid, A. F., Maryanoff, C. A. a Carson, K. G., *Tetrahedron Lett.* 31, 5595, 1990. K míchanému a ledem chlazenému roztoku sloučeniny 9 (0,504 g, 1,82 mmol) a sloučeniny 3 (0,468 g, 2,01 mmol) v suchém dichlormethanu (17,0 ml) se v jedné dávce přidá natrium-triacetoxyborhydrid (0,579 g, 2,73 mmol). Vzniklá směs se 8 hodin míchá při teplotě místnosti, přidá se k ní natriumtriacetoxyborhydrid (0,30 g, 1,42 mmol) a kyselina octová (0,104 ml, 0,1049, 1,82 mmol). V míchání při teplotě místnosti se pokračuje po dobu dalších 3 nocí. Poté se směs za použití 10% vodného hydroxidu sodného (9,0 ml) zalkalizuje na pH 9 až 10. Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se extrahuje dichlormethanem (3x). Dichlormethanová vrstva a extrakty se spojí, promyjí vodným chloridem sodným (1x), vysuší uhličitanem draselným a zkoncentrují za sníženého tlaku. Získá se bezbarvý sirup (1,06 g). Tato látka se podrobí mžikové chromatografii na silikagelu (Merck Kieselgel 60, 30 g) za použití směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 200 : 1 až 150 : 1 až 100 : 1 jako elučního činidla. Získá se sloučenina 11 (0,644 g, 71,9 %) ve formě bezbarvého sirupu. IR ν_{\max} (folie): 3345(w), 1715(s), 1695(s), 1681(s), 1625(s), 1604(s), 1508(s), 886(m), 820(m), 732(s), 703(s) cm^{-1} . ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,60 (brd, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,38 - 7,23 (m, 3H), 7,00 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,57 - 5,45 (m, 1H), 4,03 - 3,89 (m, 1H), 3,84 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,78 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,704 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,11 - 2,90 (m, 2H), 1,90 - 1,74 (m, 2H), 1,74 - 1,45 (m, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,32 (s, 3H), 1,31 (s, 3H) ppm

(v) (2S,3S)-3-(6-Methoxy-1,3,3-trimethyloxindol-5-yl)-methylamino-2-fenylpiperidin (sloučenina 12)

K míchanému a ledem chlazenému roztoku sloučeniny 11 (0,64 g, 1,31 mmol) v ethylacetátu (5,0 ml) se přikape

koncentrovaná kyselina chlorovodíková (2,0 ml). Vzniklá směs se 45 minut míchá při teplotě místnosti, poté ochladí ledem a zalkalizuje 20% vodným hydroxidem sodným (asi 8,0 ml). Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem (3x). Ethylacetátová vrstva a extrakty se spojí, promyjí nasyceným vodným chloridem sodným (1x), vysuší uhličitanem draselným a zkoncentrují za sníženého tlaku. Získá se sloučenina 12 (0,48 g, 93,6 %) ve formě bezbarvého sirupu. IR ν_{\max} (folie): 3330(m), 1710(s), 1620(s), 1600(s), 1500(s), 1250(s), 1125(s), 1060(m) cm^{-1} . ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,38 - 7,17 (m, 5H), 6,79 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 3,90 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 3,63 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,40 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 3,31 - 3,21 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,85 (ddd, $J = 2,4, 2,4, 2,4$ Hz, 1H), 2,80 (ddd, $J = 12,6, 12,6, 3,1$ Hz, 1H), 2,14 (dm, $J = 12,6$ Hz, 1H), 1,93 (dddd, $J = 12,6, 12,6, 12,6, 4,0, 4,0$ Hz, 1H), 1,69 (brs, 2H), 1,61 (dddd, $J = 12,6, 12,6, 3,7, 3,7$ Hz, 1H), 1,42 (dm, $J = 12,6$ Hz, 1H), 1,29 (s, 3H), 1,28 (s, 3H) ppm. Tohoto produktu se v následujícím stupni použije bez dalšího přečištění.

(vi) Dihydrochlorid (2S,3S)-3-(6-methoxy-1,3,3-trimethyloxindol-5-yl)methylamino-2-fenylpiperidinu (sloučenina 13)

K roztoku sloučeniny 12 (0,48 g, 1,22 mmol) v methanolu (0,5 ml) se v nadbytku přidá Hydrogen Chloride, Methanol Reagent 10 (Tokyo Kasei, 6,0 ml). Ze vzniklé směsi se za sníženého tlaku odpaří methanol a pevný zbytek se překrystaluje ze směsi methanolu a diethyletheru. Krystalizační směs se 3 noci nechá stát v chladnici při 4°C. Vyloučené krystaly se odfiltrují, promyjí diethyletherem (2x) a vysuší za vakua při 50°C. Získá se sloučenina 13 (0,401 g, 70,4 %) ve formě bílého prášku o teplotě tání 223,7 až 239,7°C. IR ν_{\max} (nujol): 2900-2200 (brs), 1718(s), 1710(s), 1630(s),

1605(m), 1565(s), 1505(s), 1250(s), 1180(s), 1129(s),
1060(m), 900(m), 850(m), 824(m), 765(m), 750(s), 692(s)
 cm^{-1} . Analýza pro $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}_2$: vypočteno: C 61,80, H 7,13,
N 9,01, nalezeno: C 61,67, H 7,13, N 9,00

P ř í k l a d 3

Příprava (2S,3S)-2-Difenylmethyl-3-(6-methoxy-1-methyl-2-
-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-7-yl)methylamino-1-azabi-
cyklo[2,2,2]oktanu (sloučeniny 17)

(i) 6-Methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinolin
(sloučenina 14)

Sloučenina 14 se připraví z 6-methoxychinolinu způsobem popsaným v EP 385 662. Směs 6-methoxychinolinu (16 g, 100 mmol) a dimethylsulfátu (13 g, 100 mmol) v benzenu (50 ml) se 1 hodinu zahřívá ke zpětnému toku, poté ochladí na teplotu místnosti. Oranžový roztok se dekantuje a získaná sůl se promyje benzenem (30 ml x 3) a poté rozpustí ve vodě (50 ml). Vodný roztok se promyje benzenem (30 ml) a poté spolu s roztokem hydroxidu sodného (12 g, 300 mmol) ve vodě (50 ml) při teplotě místnosti během 15 minut přidá ke směsi ferrikyanidu draselného (66 g, 200 mmol) ve vodě a dichlormethanu. Vzniklá směs se 15 hodin míchá při teplotě místnosti. Organická vrstva se oddělí a vodná vrstva se třikrát extrahuje dichlormethanem (150 ml). Spojené extrakty se vysuší síranem sodným a zkoncentrují. Surový produkt se přečistí překrystalováním ze směsi ethylacetátu a hexanu. Získá se sloučenina 14 (12 g, 63 mmol, 63 %) ve formě světle žlutých krystalů. ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,70 až 6,70 (m, 5H), 3,88 (s, 3H), 3,72 (s, 34H) ppm

(ii) 6-Methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin
(sloučenina 15)

Směs sloučeniny 14 (3,0 g, 16 mmol), 10% palladia na uhlíku (0,7 g) a ethanolu (20 ml) se 15 hodin zahřívá v autoklávu při 100°C za tlaku vodíku 5,1 MPa. Katalyzátor se odfiltruje a filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Surový pevný produkt se přečistí překrystalováním z methanolu. Získá se sloučenina 15 (1,8 g, 9,4 mmol, 53 %) ve formě bezbarvých krystalů. ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 6,96 - 6,68 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 2,95 - 2,56 (m, 4H) ppm

(iii) 6-Methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-7-karboxaldehyd (sloučenina 16)

Tato sloučenina se připraví ze sloučeniny 15 podobným způsobem, jaký byl popsán pro výrobu sloučeniny 3. ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 10,44 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 2,97 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 2,66 (t, 2H, $J = 7$ Hz)

(iv) (2S,3S)-2-Difenylmethyl-3-(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-7-yl)methylamino-1-azabicyklo[2,2,2]oktan

Tato sloučenina se vyrobí ze sloučeniny 16 a sloučeniny 4 podobným způsobem, jaký je popsán pro výrobu sloučeniny 5. Teplota tání 136 až 139°C. ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,38 - 6,43 (m, 12H), 4,47 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 3,75 - 2,55 (m, 13H), 3,54 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 2,16 - 1,20 (m, 4H) ppm. Analýza pro $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$: vypočteno: C 76,84, H 7,56, N 8,40, nalezeno C 76,81, H 7,45, N 8,41

P ř í k l a d 4

Příprava (2S,3S)-2-difenylmethyl-3-(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-7-yl)methylamino-1-azabicyklo[2,2,2]oktanu (sloučeniny 19)

(i) 6-Methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-7-karboxaldehyd (sloučenina 18)

Směs sloučeniny 16 (2,0 g, 9,0 mmol), DDQ (9,0 g, 40 mmol) a dioxanu (100 ml) se za míchání 2 dny zahřívá na 140°C. Reakční směs se poté ochladí na teplotu místnosti, přefiltruje a filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu. Získaná světle žlutá pevná látka se překrystaluje. Získá se sloučenina 18 (0,7 g, 31 mmol, 35 %) ve formě světle žlutých krystalů. ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 10,57 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,84 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,75 (s, 3H) ppm.

(ii) (2S,3S)-2-Difenylmethyl-3-(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-7-yl)methylamino-1-azabicyklo[2,2,2]oktan (sloučenina 19)

Tato sloučenina se připraví ze sloučeniny 18 a sloučeniny 4 podobným způsobem, jaký je popsán pro výrobu sloučenin 5. Teplota tání 125 až 128°C. ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,61 - 6,63 (m, 14H), 4,47 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 3,72 - 2,55 (m, 9H), 3,66 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 2,14 - 1,20 (m, 4H) ppm. Analýza pro $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O} \cdot 0,4(2\text{-propanol})$: vypočteno: C 75,71, H 7,50, N 7,98, nalezeno: 75,41, H 7,50, N 7,91.

P ř í k l a d 5

Příprava dihydrochloridu (2S,3S)-3-(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-7-yl)methylamino-2-fenylpiperidinu (sloučeniny 21)

(i) Dihydrochlorid (2S,3S)-2-fenylpiperidin-3-aminu

Tato sloučenina se vyrobí za použití způsobu popsaného v EP-558156.

(ii) Dihydrochlorid (2S,3S)-3-(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-7-yl)methylamino-2-fenylpiperidin (sloučenina 21)

Směs sloučeniny 20 (250 mg, 1 mmol), sloučeniny 16 (220 mg, 1 mmol) a natriumtriacetoxyborhydridu (400 mg, 1,9 mmol) v dichlormethanu (10 ml) se 24 hodin míchá při teplotě místnosti, rozloží nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným a extrahuje třikrát dichlormethanem. Spojené extrakty se vysuší síranem sodným a zkoncentrují. Surový produkt se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu, čímž se získá volná báze sloučeniny 21. Tato sloučenina se za použití methanolického chlorovodíku převede na dihydrochloridovou sůl, která se promyje isopropylalkoholem. Získá se sloučenina 21 (100 mg, 0,22 mmol, 22 %) ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 265 až 268°C. IR ν_{\max} (KBr): 3415, 2935, 1673, 1647, 1556, 1513, 1469, 1452, 1430, 1366, 1249, 1185, 1163, 1065, 1027 cm^{-1} . ^1H NMR (270 MHz, volná báze, CDCl_3): δ 7,43 - 6,52 (m, 7H), 4,00 - 3,28 (m, 4H), 3,51 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,96 - 1,45 (m, 10H) ppm. Analýza pro $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: vypočteno: C 59,87, H 6,99, N 9,11, nalezeno: C 59,82, H 7,37, N 9,23. Získaná sloučenina byla podrobena IM-9 vazebné zkoušce, zkoušce poklepávání indukovaného [$\text{Sar}^9, \text{Met}(\text{O})_2$]¹¹ látkou P a zkoušce s

verapamilem výše popsány s těmito výsledky: méně než 0,1nM, 52 % (% inhibice při 0,3mg/kg) a více než 3000nM.

P ř í k l a d 6

Příprava dihydrochloridu (2S,3S)-3-(6-isopropoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-7-yl)methylamino-2-fenylpiperidinu (sloučeniny 26)

(i) 6-Hydroxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (sloučenina 22)

K míchanému roztoku sloučeniny 15 (500 mg, 2,61 mmol) v dichlormethanu (7 ml) se při teplotě místnosti přidá bromid boritý (1,0M dichlormethanu, 5,74 ml, 5,74 mmol). Vzniklá směs se 3 hodiny míchá a poté nalije do vody. Vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem (2x). Spojené organické vrstvy se promyjí nasyceným vodným chloridem sodným, vysuší síranem hořečnatým, přefiltrují a filtrát se zkoncentruje. Získá se sloučenina 22 (350 mg, 76 %) ve formě bezbarvých krystalů. ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 6,85 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,75 - 6,70 (m, 2H), 3,34 (3H, s), 2,86 (2H, t, $J = 7,1$ Hz), 2,63 (2H, t, $J = 7,1$ Hz) ppm

(ii) 6-Isopropoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (sloučenina 23)

K míchanému roztoku sloučeniny 22 (350 mg, 1,98 mmol) a 2-jodpropanu (0,590 ml, 5,93 mmol) v acetonu (16 ml) se přidá uhličitan cesný (2,90 g, 8,91 mmol). Reakční směs se 3 hodiny zahřívá na 55°C, přefiltruje přes celit a promyje acetonem. Filtrát se zkoncentruje. Surová sloučenina 23 se zředí ethylacetátem, promyje vodou a nasyceným vodným chloridem sodným, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Zbytek se přečistí chromatografií na SiO_2 . Získá

se sloučenina 23 (382 mg, 88 %) ve formě bezbarvého oleje. ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 6,88 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,80 - 6,70 (m, 2H), 4,49 (1H, hep, $J = 5,9$ Hz), 3,33 (3H, s), 2,86 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,66 - 2,59 (2H, m), 1,33 (6H, d, $J = 5,9$ Hz) ppm.

(iii) 6-Isopropoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroiso-chinolin-7-karboxaldehyd (sloučenina 24)

K míchanému roztoku sloučeniny 23 (382 mg, 1,74 mmol) v dichlormethanu (10 ml) se při -20°C přidá chlorid titaničitý (0,42 ml, 3,83 mmol). Vzniklá směs se 10 minut míchá a při -20°C se k ní přidá Cl_2CHOMe (0,35 ml, 3,85 mmol). Směs se 2 hodiny míchá, načež se k ní přidá voda. Vodná směs se extrahuje dichlormethanem (3x). Spojené extrakty se vysuší síranem hořečnatým, přefiltrují a filtrát se zkoncentruje. Zbytek se přečistí chromatografií na SiO_2 . Získá se sloučenina 24 (391 mg, 91 %) ve formě nažloutlých krystalů. ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 10,44 (1H, s), 7,41 (1H, s), 6,84 (1H, s), 4,65 (1H, hep, $J = 5,9$ Hz), 3,36 (3H, s), 2,94 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 2,66 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,40 (6H, d, $J = 5,9$ Hz) ppm.

(iv) (2S,3S)-1-terc-Butoxykarbonyl-3-(6-isopropoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-7-yl)-methylamino-2-fenylpiperidin (sloučenina 25)

Směs sloučeniny 9 (436 mg, 1,58 mmol), sloučeniny 24 (390 mg, 1,58 mmol), natriumtriacetoxyborhydridu (670 mg, 3,16 mmol) a dichlormethanu (8 ml) se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti pod atmosférou dusíku. Poté se k ní přidá nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného a vzniklá směs se extrahuje dichlormethanem (3x). Spojené extrakty se vysuší síranem hořečnatým, přefiltrují a filtrát se zkoncentruje. Zbytek se přečistí chromatografií na SiO_2 . Získá

se sloučenina 25 (698 mg, 87 %) ve formě bezbarvého oleje. ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,58 (2H, d, $J = 7,0$ Hz), 7,37 - 7,22 (3H, m), 6,88 (1H, s), 6,64 (1H, s), 5,54 - 5,42 (1H, m), 4,45 (1H, heú, $J = 5,9$ Hz), 4,02 - 3,78 (3H, m), 3,30 (3H, s), 3,12 - 2,92 (2H, m), 2,83 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 2,61 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,95 - 1,30 (4H, m), 1,40 (9H, s), 1,26 (3H, d, $J = 5,9$ Hz), 1,24 (3H, d, $J = 5,9$ Hz) ppm.

(v) Dihydrochlorid (2S,3S)-3-(6-isopropoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-7-yl)methylamino-2-fenylpiperidin (sloučenina 26)

K roztoku sloučeniny 25 (312 mg, 0,615 mmol) v ethylacetátu (6 ml) se v nadbytku přidá Hydrogen Chloride, Methanol Reagent 10 (Tokyo Kasei, 3 ml). Výsledná směs se 4 hodiny míchá a poté odpaří za sníženého tlaku. Pevný zbytek se překrystaluje ze směsi methanolu a diethyletheru. Získá se sloučenina 26 (140 mg, 47 %) ve formě bílých krystalů o teplotě tání 249 až 251°C. ^1H NMR (270 MHz, volná báze, CDCl_3): δ 7,40 - 7,18 (5H, 1 m), 6,63 (1H, s), 6,55 (1H, s), 4,31 (1H, hep, $J = 6,2$ Hz), 3,89 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 3,54 (1H, d, $J = 13,7$ Hz), 3,41 (1H, d, $J = 13,7$ Hz), 3,42 - 3,20 (1H, m), 3,20 (3H, s), 2,95 - 2,75 (4H, m), 2,64 - 2,55 (2H, m), 2,22 - 2,20 (1H, m), 1,98 - 1,82 (1H, m), 1,72 - 1,56 (1H, m), 1,15 (3H, d, $J = 5,9$ Hz), 1,12 (3H, d, $J = 5,9$ Hz) ppm. IR ν_{max} (KBr): 3420, 2915, 2650, 2460, 1666, 1513, 1468, 1436, 1404, 1372, 1130, 964 cm^{-1} . Analýza pro $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}_2$: C 62,50, H 7,34, N 8,75, nalezeno: C 62,12, H 7,58, N 9,04.

P ř í k l a d 7

Příprava dihydrochloridu (2S,3S)-3-(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-7-yl)methylamino-2-fenylpiperidinu (sloučeniny 28)

- (i) (2S,3S)-1-terc-Butoxykarbonyl-3-(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-7-yl)methylamino-2-fenylpiperidin (sloučenina 27)

Tato sloučenina se vyrobí ze sloučeniny 18 a sloučeniny 9 podobným způsobem, jaký je popsán pro výrobu sloučeniny 11. ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,70 - 6,66 (9H, m), 5,52 (1H, br), 4,10 - 3,62 (3H, m), 3,77 (3H, s), 3,68 (3H, s), 3,30 - 2,92 (2H, m), 2,10 - 1,30 (4H, m), 1,40 (9H, s), ppm. Výsledného produktu se v následujícím stupni použije bez dalšího přečištění.

- (ii) Dihydrochlorid (2S,3S)-3-(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-7-yl)methylamino-2-fenylpiperidinu (sloučenina 28)

Tato sloučenina se vyrobí ze sloučeniny 27 podobným způsobem, jaký je popsán pro výrobu sloučeniny 26. Teplota tání 260 až 263°C. ^1H NMR (270 MHz, volná báze, CDCl_3): δ 7,60 - 6,62 (9H, m), 3,95 - 2,75 (6H, m), 3,61 (3H, s), 3,54 (3H, s), 2,23 - 1,42 (4H, m) ppm. Analýza pro $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: vypočteno: C 58,98, H 6,67, N 8,97, nalezeno: C 58,71, H 6,97, N 8,72

P ř í k l a d 8

Příprava dihydrochloridu (2S,3S)-3-(1-isopropyl-6-methoxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-7-yl)methylamino-2-fenylpiperidinu (sloučeniny 33)

- (i) 6-Methoxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (sloučenina 29)

Tato sloučenina se vyrobí za použití způsobu popsaného v J. Med. Chem. 30, 295, 1987.

- (ii) 1-Isopropyl-6-methoxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (sloučenina 30)

K míchanému roztoku sloučeniny 29 (560 mg, 3,0 mmol) a 2-jodpropanu (1,0 g, 6,0 mmol) v dimethylformamidu (5 ml) se přidá hydrid sodný (240 mg, 6,0 mmol). Výsledná směs se 3 hodiny zahřívá na 60°C a poté zředí vodou. Vodná směs se třikrát extrahuje dichlormethanem. Spojené extrakty se vysuší síranem sodným a zkoncentrují. Surový produkt se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu. Získá se sloučenina 30 (290 mg, 1,3 mmol, 40 %) ve formě světle žlutých krystalů. ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,10 - 6,70 (m, 3H), 4,68 (hep, 1H, $J = 7$ Hz), 3,79 (s, 3H), 2,84 - 2,50 (m, 4H), 1,50 (d, 6H, $J = 7$ Hz) ppm

- (iii) 1-Isopropyl-6-methoxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-7-karboxaldehyd (sloučenina 31)

Tato sloučenina se vyrobí ze sloučeniny 30 podobným způsobem, jakého se použije pro výrobu sloučeniny 3. ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 10,43 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,67 (hep, 1H, $J = 7$ Hz), 3,93 (s, 3H), 2,87 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 2,57 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 1,51 (d, 6H, $J = 7$ Hz) ppm

- (iv) (2S,3S)-1-terc-Butoxykarbonyl-3-(1-isopropyl-6-methoxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-7-yl)-methylamino-2-fenylpiperidin (sloučenina 32)

Tato sloučenina se vyrobí ze sloučeniny 31 a sloučeniny 9 podobným způsobem, jakého se použije pro výrobu sloučeniny 11. ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,65 - 6,60 (7H, m), 5,48 (1H, br), 4,62 (1H, hep, $J = 7$ Hz), 4,03 - 3,75 (3H, m), 3,70 (3H, s), 3,14 - 2,48 (6H, m), 1,95 - 1,40 (4H, m), 1,48 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,47 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,40

(9H, s). Získaného produktu se v následujícím stupni použije bez dalšího přečištění.

- (v) Dihydrochlorid (2S,3S)-3-(1-isopropyl-6-methoxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-7-yl)methylamino-2-fenylpiperidinu (sloučenina 33)

Tato sloučenina se vyrobí ze sloučeniny 32 podobným způsobem, jakého se použije pro výrobu sloučeniny 26.

Teplota tání 257 až 260°C. IR ν_{\max} (KBr): 3440, 2960, 2925, 1665, 1554, 1506, 1464, 1455, 1435, 1412, 1372, 1355, 1326, 1316, 1234, 1196, 1141, 1033 cm^{-1} . ^1H NMR (270 MHz, volná báze, CDCl_3): δ 7,40 - 6,50 (7H, m), 4,55 (1H, hep, $J = 7$ Hz), 3,94 - 3,22 (4H, m), 3,49 (3H, s), 2,90 - 2,47 (6H, m), 2,20 - 1,38 (4H, m), 1,46 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,46 (3H, d, $J = 7$ Hz) ppm. Analýza pro $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: vypočteno: C 60,24, H 7,48, N 8,43, nalezeno: C 60,46, H 7,77, N 8,13

P ř í k l a d 9

Příprava dihydrochloridu (2S,3S)-3-[(6-difluormethoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-7-yl)methyl]amino-2-fenylpiperidinu (sloučeniny 37)

- (i) 6-Hydroxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-7-karboxaldehyd (sloučenina 34)

Tato sloučenina se vyrobí ze sloučeniny 16 podobným způsobem, jakého se použije pro výrobu sloučeniny 22. ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 10,89 (1H, s), 9,88 (1H, s), 7,07 (1H, s), 6,85 (1H, s), 3,39 (3H, s), 2,98 - 2,88 (2H, m), 2,68 - 2,58 (2H, m) ppm

- (ii) 6-Difluormethoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-7-karboxaldehyd (sloučenina 35)

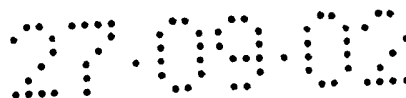
K míchanému roztoku sloučeniny 34 (160 mg, 0,78 mmol) a hydroxidu sodného (200 mg, 5,0 mmol) ve směsi dioxanu a vody (10 ml) se 18 hodin při 100°C nechá procházet ClCHF_2 . Ze vzniklé směsi se odpaří rozpouštědlo a zbytek se zředí dichlormethanem. Dichlormethanový roztok se promyje vodou a vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se zkoncentruje. Surový produkt se přečistí sloupcovou chromatografií na silikage-lu. Získá se sloučenina 35 (20 mg, 0,078 mmol, 10 %) ve formě bílé pevné látky. ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 10,34 (1H, s), 7,49 (1H, s), 7,11 (1H, s), 6,64 (1H, t, $J = 72,5$ Hz), 3,40 (3H, s), 3,05 - 2,95 (2H, m), 2,73 - 2,63 (2H, m) ppm

(iii) (2S,4S)-1-terc-Butoxykarbonyl-3-[(6-difluormethoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-7-yl)-methyl]amino-2-fenylpiperidin (sloučenina 36)

Tato sloučenina se vyrobí ze sloučeniny 35 a sloučeniny 9 podobným způsobem, jakého se použije pro výrobu sloučeniny 11. ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,62 - 7,53 (2H, m), 7,38 - 7,23 (3H, m), 6,95 - 6,91 (2H, m), 6,42 (1H, t, $J = 74,4$ Hz), 5,52 - 5,43 (1H, m), 4,02 - 3,88 (3H, m), 3,29 (3H, s), 3,12 - 2,94 (2H, m), 2,90 - 2,82 (2H, m), 2,67 - 2,58 (2H, m), 2,00 - 1,40 (4H, m), 1,40 (9H, s) ppm

(iv) Dihydrochlorid (2S,3S)-3-[(6-difluormethoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-7-yl)-methyl]amino-2-fenylpiperidin (sloučenina 37)

Tato sloučenina se vyrobí ze sloučeniny 36 podobným způsobem, jakého se použije pro výrobu sloučeniny 26. Teplota tání 238 až 240°C. IR ν_{max} (KBr): 3440, 2930, 2763, 2475, 1681, 1521, 1431, 1116, 1044 cm^{-1} . ^1H NMR (270 MHz, volná báze CDCl_3): δ 7,42 - 7,22 (5H, m), 6,83 (1H, s), 6,75



(1H, s), 6,25 (1H, t, $J = 74,3$ Hz), 4,03 - 3,98 (1H, m), 3,61 (1H, d, $J = 13,9$ Hz), 3,42 - 3,33 (1H, m), 3,38 (1H, d, $J = 13,9$ Hz), 3,19 (3H, s), 2,98 - 2,76 (4H, m), 2,65 - 2,55 (2H, m), 2,20 - 1,50 (4H, m) ppm. Analýza pro $C_{23}H_{27}F_2N_3O_2 \cdot 2HCl$: vypočteno: C 56,56, H 5,98, N 8,60, nalezeno: C 56,28, H 6,05, N 8,39

P ř í k l a d 1 0

Příprava dihydrochloridu (2S,3S)-3-[[6-methoxy-1-(2,2,2-trifluorethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-7-yl]-methyl]amino-2-fenylpiperidinu (sloučeniny 41)

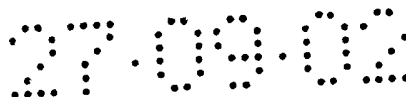
- (i) 6-Methoxy-1-(2,2,2-trifluorethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (sloučenina 38)

Tato sloučenina se vyrobí ze sloučeniny 29 a $CH_3SO_3CH_2CF_3$ podobným způsobem, jakého se použije pro výrobu sloučeniny 30. 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ 6,98 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,80 - 6,72 (2H, m), 4,61 (2H, q, $J = 8,4$ Hz), 3,80 (3H, s), 2,95 - 2,87 (2H, m), 2,75 - 2,67 (2H, m) ppm

- (ii) 6-Methoxy-1-(2,2,2-trifluorethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-7-karboxaldehyd (sloučenina 39)

Tato sloučenina se vyrobí ze sloučeniny 38 podobným způsobem, jakého se použije pro výrobu sloučeniny 3. 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ 10,43 (1H, s), 7,53 (1H, s), 6,86 (1H, s), 4,68 (2H, q, $J = 8,4$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,05 - 2,96 (2H, m), 2,78 - 2,69 (2H, m) ppm

- (iii) (2S,3S)-1-terc-Butoxykarbonyl-3-[[6-methoxy-1-(2,2,2-trifluorethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-7-yl]methyl]amino-2-fenylpiperidin (sloučenina 40)



Tato sloučenina se vyrobí ze sloučeniny 39 a sloučeniny 9 podobným způsobem, jakého se použije pro výrobu sloučeniny 11. ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,60 - 7,50 (2H, m), 7,35 - 7,18 (3H, m), 6,98 (1H, s), 6,63 (1H, s), 5,53 - 5,38 (1H, m), 4,70 - 4,50 (2H, m), 3,98 - 3,70 (3H, m), 3,72 (3H, s), 3,08 - 2,80 (4H, m), 2,70 - 2,62 (2H, m), 1,90 - 1,40 (4H, m), 1,39 (9H, s) ppm

(iv) Dihydrochlorid (2S,3S)-3-[[6-methoxy-1-(2,2,2-trifluorethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-7-yl]methyl]amino-2-fenylpiperidinu (sloučenina 41)

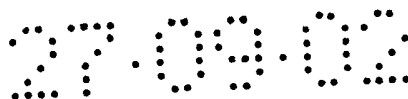
Tato sloučenina se vyrobí ze sloučeniny 40 podobným způsobem, jakého se použije pro výrobu sloučeniny 26. Teplota tání 243 až 245°C. IR ν_{max} (KBr): 3450, 2940, 2785, 2700, 1679, 1578, 1427, 1260, 1169, 1154, 1037 cm^{-1} . ^1H NMR (270 MHz, volná báze, CDCl_3): δ 7,42 - 7,22 (5H, m), 6,87 (1H, s), 6,53 (1H, s), 4,82 - 4,48 (2H, m), 3,95 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 3,65 (1H, $J = 14,3$ Hz), 3,54 (3H, s), 3,41 (1H, d, $J = 14,3$ Hz), 3,40 - 3,30 (1H, m), 2,95 - 2,80 (4H, m), 2,72 - 2,62 (2H, m), 2,20 - 1,95 (2H, m), 1,73 - 1,45 (2H, m) ppm. Analýza pro $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$: vypočteno: C 55,39, H 5,81, N 8,07, nalezeno: C 55,05, H 5,87, N 8,08

P ř í k l a d 1 1

Příprava dihydrochloridu (2S,3S)-3-[[1-methyl-6-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-7-yl]methyl]amino-2-fenylpiperidinu (sloučenina 45)

(i) 1-methyl-6-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (sloučenina 42)

Tato sloučenina se vyrobí ze sloučeniny 21 a $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CF}_3$ podobným způsobem, jakého se použije pro výrobu



sloučeniny 23. ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 6,95 - 6,78 (3H, m), 4,33 (2H, q, $J = 8,1$ Hz), 3,34 (3H, s), 2,93 - 2,84 (2H, m), 2,68 - 2,59 (2H, m) ppm

(ii) 1-Methyl-6-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-7-karboxaldehyd (sloučenina 43)

Tato sloučenina se vyrobí ze sloučeniny 42 podobným způsobem, jakého se použije pro výrobu sloučeniny 3. Získaného produktu se v následujícím stupni použije bez dalšího přečištění.

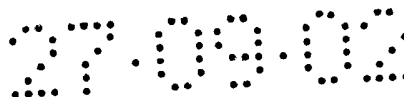
(iii) (2S,3S)-1-terc-Butoxykarbonyl-3-[[1-methyl-6-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-7-yl]methyl]amino-2-fenylpiperidin (sloučeniny 44)

Tato sloučenina se vyrobí ze sloučeniny 43 a sloučeniny 9 podobným způsobem, jakého se použije pro výrobu sloučeniny 11. ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,64 - 7,52 (2H, m), 7,36 - 7,22 (3H, m), 6,91 (1H, s), 6,63 (1H, s), 5,52 - 5,42 (1H, m), 4,29 (2H, q, $J = 8,4$ Hz), 4,02 - 3,90 (1H, m), 3,93 - 3,78 (2H, m), 3,29 (3H, s), 3,12 - 2,88 (2H, m), 2,90 - 2,80 (2H, m), 2,67 - 2,57 (2H, m), 1,98 - 1,50 (4H, m), 1,40 (9H, s), ppm

(iv) Dihydrochlorid (2S,3S)-3-[[1-methyl-6-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-7-yl]methyl]amino-2-fenylpiperidinu (sloučenina 45)

Tato sloučenina se vyrobí ze sloučeniny 44 podobným způsobem, jakého se použije pro výrobu sloučeniny 26.

Teplota tání: 239 až 240°C. IR ν_{max} (KBr): 3440, 2955, 2775, 1650, 1520, 1471, 1454, 1292, 1245, 1158 cm^{-1} . ^1H NMR (270 MHz, volná báze, CDCl_3): δ 7,38 - 7,20 (5H, m), 6,67 (1H, s), 6,55 (1H, s), 4,13 (2H, q, $J = 8,4$ Hz), 3,95 (1H, d, $J =$



1,8 Hz), 3,60 (1H, J = 14,3 Hz), 3,41 (1H, d, J = 14,3 Hz), 3,38 - 3,27 (1H, m), 3,19 (3H, s), 2,96 - 2,77 (4H, m), 2,65 - 2,57 (2H, m), 2,20 - 2,07 (1H, m), 2,00 - 1,37 (3H, m) ppm. Analýza pro $C_{24}H_{28}F_3N_3O_2 \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$: vypočteno: C 51,80, H 6,16, N 7,55, nalezeno: C 51,45, H 5,91, N 7,38

P ř í k l a d 1 2

Příprava dihydrochloridu (2S,3S)-3-[(6-methoxy-1-methyl-2-thio-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-7-yl)methyl]amino-2-fenylpiperidinu (sloučeniny 49)

(i) 6-Methoxy-1-methyl-2-thio-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (sloučenina 46)

K míchanému roztoku sloučeniny 15 (350 mg, 1,83 mmol) v toluenu (5ml) se přidá Lawesonovo činidlo (407 mg, 1,01 mmol). Výsledná směs se 1,5 hodiny zahřívá ke zpětnému toku, načez se z ní odpaří rozpouštědlo. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu. Získá se sloučenina 46 (363 mg, 1,75 mmol, 96 %) ve formě bílé pevné látky. 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ 7,06 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,79 (1H, dd, J = 8,8, 2,9 Hz), 6,72 (1H, d, J = 2,9 Hz), 3,89 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,21 - 3,14 (2H, m), 2,81 - 2,74 (2H, m) ppm

(ii) 6-Methoxy-1-methyl-2-thio-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-7-karboxaldehyd (sloučenina 47)

Tato sloučenina se vyrobí ze sloučeniny 46 podobným způsobem, jakého se použije pro výrobu sloučeniny 3. 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ 10,44 (1H, s), 7,60 (1H, s), 6,83 (1H, s), 3,96 (3H, s), 3,92 (3H, s), 3,24 - 3,16 (2H, m), 2,91 - 2,83 (2H, m) ppm

- (iii) (2S,3S)-1-terc-Butoxykarbonyl-3-[(6-methoxy-1-methyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-7-yl)-methyl]amino-2-fenylpiperidin (sloučenina 48)

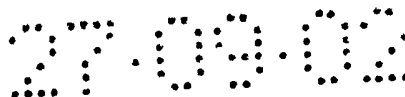
Tato sloučenina se vyrobí ze sloučeniny 47 a sloučeniny 9 podobným způsobem, jakého se použije pro výrobu sloučeniny 11. ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,60 - 7,53 (2H, m), 7,36 - 7,23 (3H, m), 7,04 (1H, s), 6,60 (1H, s), 5,53 - 5,45 (1H, m), 3,99 - 3,89 (1H, m), 3,85 (3H, s), 3,82 (2H, s), 3,73 (3H, s), 3,19 - 3,12 (2H, m), 3,11 - 2,92 (2H, m), 2,78 - 2,70 (2H, m), 1,90 - 1,50 (4H, m), 1,40 (9H, s) ppm

- (iv) Dihydrochlorid (2S,3S)-3-[(6-methoxy-1-methyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-7-yl)methyl]amino-2-fenylpiperidinu (sloučenina 49)

Tato sloučenina se vyrobí ze sloučeniny 48 podobným způsobem, jakého se použije pro výrobu sloučeniny 26. Teplota tání: 245 až 246°C. IR ν_{max} (KBr): 3445, 2930, 2680, 1561, 1477, 1434, 1259, 1105 cm^{-1} . ^1H NMR (270 MHz, volná báze, CDCl_3): δ 7,33 - 7,21 (5H, m), 6,82 (1H, s), 6,50 (1H, s), 3,92 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 3,75 (3H, s), 3,66 (1H, d, $J = 13,9$ Hz), 3,55 (3H, s), 3,43 (1H, d, $J = 13,9$ Hz), 3,33 - 3,24 (1H, m), 3,17 - 3,10 (2H, m), 2,88 - 2,67 (4H, m), 2,20 - 2,11 (1H, m), 2,03 - 1,80 (1H, m), 1,75 - 1,55 (1H, m), 1,54 - 1,42 (1H, m) ppm. Analýza pro $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{OS} \cdot 2\text{HCl} \cdot 1\text{H}_2\text{O}$: vypočteno: C 58,46, H 6,88, N 8,82, nalezeno: C 58,74, H 6,69, N 8,93 %

P ř í k l a d 1 3

Příprava dihydrochloridu (2S,3S)-3-[(7-methoxy-1-methyl-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzazepin-8-yl)methyl]amino-2-fenylpiperidinu (sloučeniny 54)



- (i) 7-Methoxy-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzazepin
(sloučenina 50)

K míchanému roztoku 6-methoxy-1-tetralonu (1,0 g, 5,7 mmol) v dichlormethanu (10 ml) se při 0°C přidá koncentrovaná kyselina sírová (5 ml). Ke vzniklé směsi se postupně během 30 minut přidá NaN_3 (1,0 g). Reakční směs se zahřeje na teplotu místnosti, 3 hodiny míchá, ochladí, zalkalizuje vodným hydroxidem sodným a extrahuje dichlormethanem. Organické vrstvy se spojí, vysuší síranem hořečnatým, přefiltrují a filtrát se zkoncentruje. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu. Získá se sloučenina 50 (0,10 g, 0,52 mmol, 9,2 %) ve formě bílé pevné látky. ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,65 (1H, brs), 6,94 - 6,88 (1H, m), 6,78 - 6,68 (2H, m), 3,81 (3H, s), 2,77 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 2,37 - 2,15 (4H, m) ppm

- (ii) 7-Methoxy-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzazepin-
-8-karboxaldehyd (sloučenina 61)

Tato sloučenina se vyrobí ze sloučeniny 50 podobným způsobem, jakého se použije pro výrobu sloučeniny 3. Získaného produktu se v následujícím stupni použije bez dalšího přečištění.

- (iii) 7-Methoxy-1-methyl-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-
-benzazepin-8-karboxaldehyd (sloučenina 52)

Tato sloučenina se vyrobí ze sloučeniny 51 podobným způsobem, jakého se použije pro výrobu sloučeniny 30. ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 10,43 (1H, s), 7,63 (1H, s), 6,85 (1H, s), 3,97 (3H, s), 3,33 (3H, s), 2,82 - 2,74 (2H, m), 2,38 - 2,13 (4H, m) ppm

- (iv) (2S,3S)-1-terc-Butoxykarbonyl-3-[(7-methoxy-1-methyl-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzazepin-8-yl)methyl]amino-2-fenylpiperidin (sloučenina 53)

Tato sloučenina se vyrobí ze sloučeniny 52 a sloučeniny 9 podobným způsobem, jakého se použije pro výrobu sloučeniny 11. ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,62 - 7,55 (2H, m), 7,38 - 7,22 (3H, m), 7,01 (1H, s), 6,60 (1H, s), 5,53 - 5,45 (1H, m), 4,00 - 3,72 (3H, m), 3,72 (3H, s), 3,27 (3H, s), 3,12 - 2,92 (2H, m), 2,70 - 2,60 (2H, m), 2,30 - 2,05 (4H, m), 1,92 - 1,40 (4H, m), 1,40 (9H, s) ppm

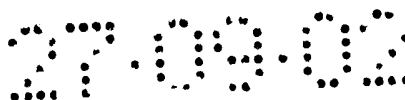
- (v) Dihydrochlorid (2S,3S)-3-[(7-methoxy-1-methyl-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzazepin-8-yl)methyl]amino-2-fenylpiperidinu (sloučenina 54)

Tato sloučenina se vyrobí ze sloučeniny 53 podobným způsobem, jakého se použije pro výrobu sloučeniny 26. Teplota tání 236 až 238°C. IR ν_{max} (KBr): 3445, 2935, 27,40, 1656, 1508, 1435, 1248, 1166 cm^{-1} . ^1H NMR (270 MHz, volná báze, CDCl_3): δ 7,43 - 7,25 (5H, m), 6,82 (1H, s), 6,50 (1H, s), 4,12 - 4,08 (1H, m), 3,70 (1H, d, $J = 13,9$ Hz), 3,58 - 3,34 (2H, m), 3,52 (3H, s), 3,22 (3H, s), 3,00 - 2,86 (2H, m), 2,68 - 2,58 (2H, m), 2,30 - 2,00 (6H, m), 1,75 - 1,54 (2H, m) ppm. Analýza pro $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: vypočteno: C 60,63, H 7,21, N 8,84, nalezeno: C 60,95, H 7,11, N 8,87

P ř í k l a d 1 4

Příprava dihydrochloridu (2S,3S)-3-[(7-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-yl)methyl]amino-2-fenylpiperidinu (sloučeniny 59)

- (i) 7-Methoxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (sloučenina 55)



Tato sloučenina se vyrobí způsobem popsaným v Chem. Pharm. Bull., 9, 970, 1961.

- (ii) 7-Methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (sloučenina 56)

Tato sloučenina se vyrobí ze sloučeniny 55 podobným způsobem, jakého se použije pro výrobu sloučeniny 30. ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,06 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,57 - 6,48 (2H, m), 3,81 (3H, s), 3,33 (3H, s), 2,86 - 2,78 (2H, m), 2,68 - 2,58 (2H, m)

- (iii) 7-Methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-5-karboxaldehyd (sloučenina 57)

Tato sloučenina se vyrobí ze sloučeniny 56 podobným způsobem, jakého se použije pro výrobu sloučeniny 3. ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 10,35 (1H, s), 7,65 (1H, s), 6,52 (1H, s), 3,96 (3H, s), 3,41 (3H, s), 2,93 - 2,85 (2H, m), 2,70 - 2,62 (2H, m) ppm

- (iv) (2S,3S)-1-terc-Butoxykarbonyl-3-[(7-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-yl)-methyl]amino-2-fenylpiperidin (sloučenina 58)

Tato sloučenina se vyrobí ze sloučeniny 57 a sloučeniny 9 podobným způsobem, jakého se použije pro výrobu sloučeniny 11. ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,62 - 7,55 (2H, m), 7,36 - 7,22 (3H, m), 6,97 (1H, s), 6,44 (1H, s), 5,53 - 5,46 (1H, m), 3,99 - 3,89 (1H, m), 3,85 - 3,69 (2H, m), 3,72 (3H, s), 3,35 (3H, s), 3,10 - 2,91 (2H, m), 2,84 - 2,76 (2H, m), 2,64 - 2,58 (2H, m), 1,88 - 1,52 (4H, m), 1,40 (9H, s) ppm

- (v) Dihydrochlorid (2S,3S)-3-[(7-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-yl)methyl]amino-2-fenylpiperidinu (sloučenina 59)

Tato sloučenina se vyrobí ze sloučeniny 58 podobným způsobem, jakého se použije pro výrobu sloučeniny 26. Teplota tání 243 až 244°C. IR ν_{\max} (KBr): 3450, 2940, 2785, 2700, 1679, 1578, 1427, 1260, 1169, 1154 cm^{-1} . ^1H NMR (270 MHz, volná báze, CDCl_3): δ 7,38 - 7,23 (5H, m), 6,72 (1H, s), 6,32 (1H, s), 3,91 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 3,61 (1H, d, $J = 13,6$ Hz), 3,50 (3H, s), 3,39 (1H, d, $J = 13,6$ Hz), 3,35 - 3,27 (1H, m), 3,32 (3H, s), 2,88 - 2,57 (6H, m), 2,20 - 2,12 (1H, m), 2,02 - 1,85 (1H, m), 1,70 - 1,55 (1H, m), 1,49 - 1,38 (1H, m) ppm. Analýza pro $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$: vypočteno: C 61,06, H 6,91, N 9,29, nalezeno: C 60,67, H 6,97, N 9,57

P ř í k l a d 1 5

Příprava dihydrochloridu (2S,3S)-3-[(7-methoxy-1-methyl-2-oxo-4-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-yl)methyl]amino-2-fenylpiperidinu (sloučeniny 65)

- (i) 7-Methoxy-4-trifluormethyl-2-chinolonu (sloučenina 60)

Tato sloučenina se vyrobí způsobem popsaným v J. Org. Chem., 45, 2285, 1980.

- (ii) 7-Methoxy-1-methyl-4-trifluormethyl-2-chinolonu (sloučenina 61)

Tato sloučenina se vyrobí ze sloučeniny 60 podobným způsobem, jakého se použije pro výrobu sloučeniny 30. ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,82 - 7,75 (1H, m), 6,95 - 6,83 (3H, m), 3,95 (3H, s), 3,72 (3H, s) ppm

- (iii) 7-Methoxy-1-methyl-2-oxo-4-trifluoromethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (sloučenina 62)

Roztok sloučeniny 61 (200 mg, 0,78 mmol) v methanolu (6 ml) se 22 hodin hydrogenuje za přítomnosti 10% palladia na uhlíku (0,1 g) za atmosférického tlaku. Katalyzátor se odfiltruje a promyje methanolem. Filtrát se zkoncentruje. Získá se sloučenina 62 (190 mg, 0,75 mmol, 96 %) ve formě bílé pevné látky. ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,19 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,65 - 6,58 (2H, m), 3,84 (3H, s), 3,60 - 3,42 (1H, m), 3,35 (3H, s), 3,07 - 2,83 (2H, m) ppm

- (iv) 7-Methoxy-1-methyl-2-oxo-4-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-karboxaldehyd (sloučenina 63)

Tato sloučenina se vyrobí ze sloučeniny 62 podobným způsobem, jakého se použije pro výrobu sloučeniny 3. ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 10,35 (1H, s), 7,77 (1H, s), 6,58 (1H, s), 4,00 (3H, s), 3,65 - 3,51 (1H, m), 3,43 (3H, s), 3,07 (1H, dd, $J = 16,9, 2,2$ Hz), 2,91 (1H, dd, $J = 16,9, 7,3$ Hz) ppm

- (v) (2S,3S)-1-terc-Butoxykarbonyl-3-[(7-methoxy-1-methyl-2-oxo-4-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-yl)methyl]amino-2-fenylpiperidin (sloučenina 64)

Tato sloučenina se vyrobí ze sloučeniny 63 a sloučeniny 9 podobným způsobem, jakého se použije pro výrobu sloučeniny 11. ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,61 - 7,52 (2H, m), 7,36 - 7,22 (3H, m), 7,12 a 7,52 (souhrně 1H, vždy s), 6,46 (1H, s), 5,52 - 5,42 (1H, m), 4,00 - 3,89 (1H, m), 3,88 - 3,71 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,52 - 3,37 (1H, m), 3,36 (3H, s), 3,09 - 2,76 (4H, m), 1,90 - 1,45 (4H, m), 1,40 (9H, s) ppm

- (vi) Dihydrochlorid (2S,3S)-3-[(7-methoxy-1-methyl-2-oxo-4-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-yl)methyl]amino-2-fenylpiperidinu (sloučenina 65)

Tato sloučenina se vyrobí ze sloučeniny 64 podobným způsobem, jakého se použije pro výrobu sloučeniny 26.

Teplota tání 255 až 256°C. IR ν_{\max} (KBr): 3430, 2935, 2660, 1680, 1626, 1416, 1371, 1340, 1124, 1113 cm^{-1} . ^1H NMR (270 MHz, volná báze, CDCl_3): δ 7,37, 7,22 (5H, m), 6,81 a 6,78 (souhrnný 1H, vždy s), 6,36 a 6,31 (souhrnný 1H, vždy s), 3,93 - 3,88 (1H, m), 3,70 - 3,53 (4H, m), 3,46 - 3,24 (6H, m), 3,02 - 2,75 (4H, m), 2,17 - 2,05 (1H, m), 2,03 - 1,38 (3H, m), ppm. Analýza pro $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$: vypočteno: C 55,39, H 5,81, N 8,07, nalezeno: C 55,03, H 5,99, N 7,91

P ř í k l a d 1 6

Příprava dihydrochloridu (2S,3S)-3-[(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-4H-3,1-benzoxazin-7-yl)methyl]amino-2-fenylpiperidinu (sloučeniny 70)

- (i) 6-Methoxy-4H-3,1-benzoxazin-2-on (sloučenina 66)

Tato sloučenina se připraví způsobem popsáním v J. Med. Chem., 30, 295, 1987.

- (ii) 6-Methoxy-1-methyl-4H-3,1-benzoxazin-2-ono (sloučenina 67)

Tato sloučenina se vyrobí ze sloučeniny 66 podobným způsobem, jakého se použije pro výrobu sloučeniny 30. ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 6,90 - 6,83 (2H, m), 6,71 - 6,67 (1H, m), 5,16 (2H, s), 3,80 (3H, s), 3,35 (3H, s) ppm

- (iii) 6-Methoxy-1-methyl-2-oxo-4H-3,1-benzoxazin-7-karboxaldehyd (sloučenina 68)

Tato sloučenina se vyrobí ze sloučeniny 65 podobným způsobem, jakého se použije pro výrobu sloučeniny 3. ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 10,46 (1H, s), 7,39 (1H, s), 6,81 (1H, s), 5,22 (2H, s), 3,94 (3H, s), 3,40 (3H, s) ppm

- (iv) (2S,3S)-1-terc-Butoxykarbonyl-3-[(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-4H-3,1-benzoxazin-7-yl)methyl]amino-2-fenylpiperidin (sloučenina 69)

Tato sloučenina se vyrobí ze sloučeniny 68 a sloučenina 9 podobným způsobem, jakého se použije pro výrobu sloučeniny 11. ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,61 - 7,52 (2H, m), 7,35 - 7,22 (3H, m), 6,85 (1H, s), 6,57 (1H, s), 5,55 - 5,43 (1H, m), 5,14 (2H, s), 4,00 - 3,92 (1H, m), 3,91 - 3,87 (2H, m), 3,70 (3H, s), 3,32 (3H, s), 3,09 - 2,92 (2H, m), 1,92 - 1,50 (4H, m), 1,40 (9H, s) ppm

- (v) Dihydrochlorid (2S,3S)-3-[(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-4H-3,1-benzoxazin-7-yl)methyl]amino-2-fenylpiperidinu (sloučenina 70)

Tato sloučenina se vyrobí ze sloučeniny 69 podobným způsobem, jakého se použije pro výrobu sloučeniny 26. Teplota tání: 245 až 237°C. IR ν_{max} (KBr): 3420, 2935, 2665, 1728, 1564, 1508, 1481, 1429, 1302, 1037 cm^{-1} . ^1H NMR (270 MHz, volná báze, CDCl_3): δ 7,35 - 7,20 (5H, m), 6,61 (1H, s), 6,47 (1H, s), 5,11 (2H, s), 3,90 - 3,87 (1H, m), 3,65 (1H, d, $j \approx 14,3$ Hz), 3,53 (3H, s), 3,44 (1H, d, $J = 14,3$ Hz), 3,30 - 3,18 (1H, m), 3,21 (3H, s), 2,86 - 2,74 (2H, m), 2,18 - 2,07 (1H, m), 1,98 - 1,38 (3H, m) ppm. Analýza pro $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl}$: vypočteno: C 58,15, H 6,43, N 9,25, nalezeno: C 57,83, H 6,36, N 9,18

P ř í k l a d 1 7

Příprava dihydrochloridu (2S,3S)-3-[(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-4H-3,1-benzothiazin-7-yl)methyl]amino-2-fenylpiperidinu (sloučeniny 75)

(i) 6-Methoxy-4H-3,1-benzothiazin-2-on (sloučenina 71)

Tato sloučenina se vyrobí způsobem popsaným v J. Med. Chem. 30, 295, 1987.

(ii) 6-Methoxy-1-methyl-4H-3,1-benzothiazin-2-on (sloučenina 72)

Tato sloučenina se vyrobí ze sloučeniny 71 podobným způsobem, jakého se použije pro výrobu sloučeniny 30. ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 6,98 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,84 (1H, dd, $J = 8,8, 2,9$ Hz), 6,75 (1H, d, $J = 2,9$ Hz), 3,93 (2H, s), 3,81 (3H, s), 3,42 (3H, s) ppm

(iii) 6-Methoxy-1-methyl-2-oxo-4H-3,1-benzothiazin-7-karboxaldehyd (sloučenina 73)

Tato sloučenina se vyrobí ze sloučeniny 72 podobným způsobem, jakého se použije pro výrobu sloučeniny 3. ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 10,45 (1H, s), 7,52 (1H, s), 6,85 (1H, s), 3,99 (2H, s), 3,96 (3H, s), 3,43 (3H, s) ppm

(iv) (2S,3S)-1-terc-Butoxykarbonyl-3-[(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-4H-3,1-benzothiazin-7-yl)methyl]amino-2-fenylpiperidin (sloučenina 74)

Tato sloučenina se vyrobí ze sloučeniny 73 a sloučeniny 9 podobným způsobem, jakého se použije pro výrobu sloučeniny 11. ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,62 - 7,54 (2H,

m), 7,37 - 7,22 (3H, m), 6,96 (1H, s), 6,62 (1H, s), 5,54 - 5,42 (1H, m), 4,02 - 3,90 (1H, m), 3,91 (2H, s), 3,82 (2H, s), 3,72 (3H, s), 3,38 (3H, s), 3,10 - 2,93 (2H, m), 1,93 - 1,50 (4H, m), 1,40 (9H, s) ppm

(v) Dihydrochlorid (2S,3S)-3-[(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-4H-3,1-benzothiazin-7-yl)methyl]amino-2-fenylpiperidinu (sloučenina 75)

Tato sloučenina se vyrobí ze sloučeniny 74 podobným způsobem, jakého se použije pro výrobu sloučeniny 26. ¹H NMR (270 MHz, volná báze, CDCl₃): δ 7,36 - 7,19 (5H, m), 6,72 (1H, s), 6,52 (1H, s), 3,93 - 3,87 (3H, m), 3,64 (1H, d, J = 14,3 Hz), 3,54 (3H, s), 3,43 (1H, d, J = 14,3 Hz), 3,31 - 3,22 (1H, m), 3,28 (3H, s), 2,87 - 2,74 (2H, m), 2,18 - 2,07 (1H, m), 2,00 - 1,40 (3H, m) ppm. Analýza pro C₂₂H₂₇N₃O₂S·2HCl: vypočteno: C 56,17, H 6,21, N 8,93, nalezeno: C 55,81, H 6,37, N 8,67

P ř í k l a d 1 8

Příprava dihydrochloridu (2S,3S)-3-((7-methoxy-4-methyl-3-oxo-3,4-dihydro-1,4-benzothiadin-6-yl)methyl)amino-2-fenylpiperidinu (sloučeniny 79)

(i) 7-Methoxy-4-methyl-3-oxo-3,4-dihydro-1,4-benzothiadin (sloučenina 76)

Tato sloučenina se vyrobí způsobem popsaným v Indian J. Chem. Sect. B, 29B, 297, 1990.

(ii) 7-Methoxy-4-methyl-3-oxo-3,4-dihydro-1,4-benzothiadin-6-karboxaldehyd (sloučenina 77)

Tato sloučenina se vyrobí ze sloučeniny 76 podobným způsobem, jakého se použije pro výrobu sloučeniny 3. ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 10,40 (1H, s), 7,53 (1H, s), 6,99 (1H, s), 3,93 (3H, s), 3,46 (2H, s), 3,45 (3H, s) ppm

(iii) (2S,3S)-1-terc-Butoxykarbonyl-3-((7-methoxy-4-methyl-3-oxo-3,4-dihydro-1,4-benzothiadin-6-yl)-methyl)amino-2-fenylpiperidin (sloučenina 78)

Tato sloučenina se vyrobí ze sloučeniny 77 a sloučeniny 9 podobným způsobem, jakého se použije pro výrobu sloučeniny 11. ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,63 - 6,75 (7H, m), 5,48 (1H, br), 4,06 - 2,94 (14H, m), 1,95 - 1,20 (4H, m), 1,40 (9H, s) ppm. Této sloučeniny se v následujícím stupni použije bez dalšího přečištění.

(iv) Dihydrochlorid (2S,3S)-3-((7-methoxy-4-methyl-3-oxo-3,4-dihydro-1,4-benzothiadin-6-yl)methyl)amino-2-fenylpiperidinu (sloučenina 79)

Tato sloučenina se vyrobí ze sloučeniny 78 podobným způsobem, jakého se použije pro výrobu sloučeniny 26. Teplota tání: 263 až 269°C. ^1H NMR (270 MHz, volná báze, CDCl_3): δ 7,39 - 6,99 (7H, m), 3,92 - 2,75 (6H, m), 3,52 (3H, s), 3,36 (2H, s), 3,28 (3H, s), 2,20 - 1,40 (4H, m) ppm

P ř í k l a d 1 9

Příprava dihydrochloridu (2S,3S)-3-((7-methoxy-4-methyl-3-oxo-3,4-dihydro-1,4-benzoxadin-6-yl)methyl)amino-2-fenylpiperidinu (sloučeniny 83)

(i) 7-Methoxy-4-methyl-3-oxo-3,4-dihydro-1,4-benzoxadin (sloučenina 80)

Tato sloučenina se vyrobí způsobem popsaným v US patentu č. 4 552 956.

- (ii) 7-Methoxy-4-methyl-3-oxo-3,4-dihydro-1,4-benzoxadin-6-karboxaldehyd (sloučenina 81)

Tato sloučenina se vyrobí ze sloučeniny 80 podobným způsobem, jakého se použije pro výrobu sloučeniny 3. ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 10,35 (1H, s), 7,45 (1H, s), 6,62 (1H, s), 4,70 (2H, s), 3,91 (3H, s), 3,8 (3H, s) ppm

- (iii) (3S,3S)-1-terc-Butoxykarbonyl-3-((7-methoxy-4-methyl-3-oxo-3,4-dihydro-1,4-benzoxadin-6-yl)-methyl)amino-2-fenylpiperidin (sloučenina 82)

Tato sloučenina se vyrobí ze sloučeniny 81 a sloučeniny 9 podobným způsobem, jakého se použije pro výrobu sloučeniny 11. ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,63 - 6,49 (7H, m), 5,50 (1H, br), 4,56 (2H, s), 4,00 - 2,90 (6H, m), 3,67 (3H, s), 3,30 (3H, s), 1,90 - 1,30 (4H, m), 1,40 (9H, s) ppm. Získaného produktu se v následujícím stupni použije bez dalšího přečištění.

- (iv) Dihydrochlorid (2S,3S)-3-((7-methoxy-4-methyl-3-oxo-3,4-dihydro-1,4-benzoxadin-6-yl)methyl)amino-2-fenylpiperidinu (sloučenina 83)

Tato sloučenina se vyrobí ze sloučeniny 82 podobným způsobem, jakého se použije pro výrobu sloučeniny 11. ^1H NMR (270 MHz, volná báze, CDCl_3): δ 7,36 - 6,39 (7H, m), 4,55 (2H, s), 3,92 - 2,72 (6H, m), 3,49 (3H, s), 3,21 (3H, s), 2,20 - 1,37 (4H, m) ppm

P ř í k l a d 2 0

Příprava dihydrochloridu (2S,3S)-3-[(6-methoxy-1,3,3-trimethyl-2-thioxo-2,3-dihydroindol-5-yl)methyl]amino-2-fenylpiperidinu (sloučeniny 87)

(i) 6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-2-thioxo-2,3-dihydroindol (sloučenina 84)

Tato sloučenina se vyrobí ze sloučeniny 2 podobným způsobem, jakého se použije pro výrobu sloučeniny 46. ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,19 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,72 - 6,55 (2H, m), 3,85 (3H, s), 3,63 (3H, s), 1,41 (6H, s) ppm

(ii) 6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-2-thioxo-2,3-dihydroindol-5-karboxaldehyd (sloučenina 85)

Tato sloučenina se vyrobí ze sloučeniny 84 podobným způsobem, jakého se použije pro výrobu sloučeniny 3. ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 10,42 (1H, s), 7,76 (1H, s), 6,60 (1H, s), 4,01 (3H, s), 3,68 (3H, s), 1,42 (6H, s) ppm

(iii) (2S,3S)-1-terc-Butoxykarbonyl-3-[(6-methoxy-1,3,3-trimethyl-2-thioxo-2,3-dihydroindol-5-yl)methyl]amino-2-fenylpiperidin (sloučenina 86)

Tato sloučenina se vyrobí ze sloučeniny 85 a sloučeniny 9 podobným způsobem, jakého se použije pro výrobu sloučeniny 11. ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,64 - 7,56 (2H, m), 7,37 - 7,22 (3H, m), 7,11 (1H, s), 6,51 (1H, s), 5,57 - 5,44 (1H, m), 3,98 - 3,70 (3H, m), 3,76 (3H, s), 3,64 (3H, s), 3,13 - 2,92 (2H, m), 1,90 - 1,40 (4H, m), 1,41 (9H, s), 1,38 (3H, s), 1,37 (3H, s) ppm

- (iv) Dihydrochlorid (2S,3S)-3-[(6-methoxy-1,3,3-trimethyl-2-thioxo-2,3-dihydroindol-5-yl)methyl]amino-2-fenylpiperidin (sloučenina 87)

Tato sloučenina se vyrobí ze sloučeniny 86 podobným způsobem, jakého se použije pro výrobu sloučeniny 26. Teplota tání: 234 až 236°C. IR ν_{max} (KBr): 3435, 2970, 2934, 2685, 1627, 1559, 1447, 1430, 1370, 1278, 1056 cm^{-1} . ^1H NMR (270 MHz, volná báze, CDCl_3): δ 7,37 - 7,23 (5H, m), 6,89 (1H, s), 6,40 (1H, s), 3,91 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 3,67 (1H, d, $J = 13,9$ Hz), 3,62 (3H, s), 3,57 (3H, s), 3,42 (1H, d, $J = 13,9$ Hz), 3,33 - 3,22 (1H, m), 2,88 - 2,73 (2H, m), 2,19 - 1,35 (4H, m), 1,35 (3H, s), 1,34 (3H, s) ppm. Analýza pro $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{OS}\cdot 2\text{HCl}$: vypočteno: C 59,79, H 6,89, N 8,71, nalezeno: C 60,02, H 6,91, N 8,64

P ř í k l a d 2 1

Příprava dihydrochloridu (2S,3S)-3-[7-methoxy-1-methyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-yl)methyl]amino-2-fenylpiperidinu (sloučeniny 91)

- (i) 7-Methoxy-1-methyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (sloučenina 88)

Tato sloučenina se vyrobí ze sloučeniny 55 podobným způsobem, jakého se použije pro výrobu sloučeniny 46. ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,08 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,71 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 6,64 (1H, dd, $J = 8,1, 2,6$ Hz), 3,89 (3H, s), 3,83 (3H, s), 3,23 - 3,14 (2H, m), 2,78 - 2,68 (2H, m) ppm

- (ii) 7-Methoxy-1-methyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-karboxaldehyd (sloučenina 89)

Tato sloučenina se vyrobí ze sloučeniny 88 podobným způsobem, jakého se použije pro výrobu sloučeniny 3. ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 10,37 (1H, s), 7,65 (1H, s), 6,69 (1H, s), 3,98 (3H, s), 3,95 (3H, s), 3,24 - 3,16 (2H, m), 2,82 - 2,74 (2H, m) ppm

(iii) (2S,3S)-1-terc-Butoxykarbonyl-3-[(7-methoxy-1-methyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-yl)methyl]amino-2-fenylpiperidin (sloučenina 90)

Tato sloučenina se vyrobí ze sloučeniny 89 a sloučeniny 9 podobným způsobem, jakého se použije pro výrobu sloučeniny 11. ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,60 - 7,53 (2H, m), 7,37 - 7,23 (3H, m), 6,99 (1H, s), 6,56 (1H, s), 5,53 - 5,43 (1H, m), 3,99 - 3,88 (1H, m), 3,90 (3H, s), 3,85 - 3,65 (2H, m), 3,73 (3H, s), 3,18 - 3,11 (2H, m), 3,10 - 2,90 (2H, m), 2,72 - 2,63 (2H, m), 1,90 - 1,50 (4H, m), 1,41 (9H, s) ppm

(iv) Dihydrochlorid (2S,3S)-3-[7-methoxy-1-methyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-yl)methyl]amino-2-fenylpiperidinu (sloučenina 91)

Tato sloučenina se vyrobí ze sloučeniny 90 podobným způsobem, jakého se použije pro výrobu sloučeniny 26. Teplota tání: 219 až 221°C. IR ν_{max} (KBr): 3435, 2940, 2660, 1626, 1558, 1464, 1430, 1416, 1369, 1338, 1103 cm^{-1} . ^1H NMR (270 MHz, volná báze, CDCl_3): δ 7,42 - 7,23 (5H, m), 6,80 (1H, s), 6,45 (1H, s), 4,05 - 4,01 (1H, m), 3,87 (3H, s), 3,66 (1H, d, $J = 13,9$ Hz), 3,52 (3H, s), 3,50 - 3,40 (1H, m), 3,43 (1H, d, $J = 13,9$ Hz), 3,18 - 3,10 (2H, m), 2,97 - 2,83 (2H, m), 2,68 - 2,58 (2H, m), 2,20 - 2,000 (2H, m), 1,80 - 1,50 (2H, m) ppm. Analýza pro $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{OS} \cdot 2\text{HCl} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: vypočteno: C 57,85, H 6,75, N 8,80, nalezeno: C 57,81, H 6,52, N 8,68

P ř í k l a d 2 2

Příprava dihydrochloridu (2S,3S)-3-((1,6-dimethoxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-7-yl)methyl)amino-2-fenylpiperidinu (sloučeniny 95)

- (i) 1,6-Dimethoxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (sloučenina 92)

Tato sloučenina se vyrobí způsobem popsaným v Tetrahedron, 43, 2577, 1987.

- (ii) 1,6-Dimethoxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-7-karboxaldehyd (sloučenina 93)

Tato sloučenina se vyrobí ze sloučeniny 92 podobným způsobem, jakého se použije pro výrobu sloučeniny 3.

- (iii) (2S,3S)-1-terc-Butoxykarbonyl-3-((1,6-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-7-yl)methyl)amino-2-fenylpiperidin (sloučenina 94)

Tato sloučenina se vyrobí ze sloučeniny 93 a sloučeniny 9 podobným způsobem, jakého se použije pro výrobu sloučeniny 11. Získaného produktu se v následujícím stupni použije bez dalšího přečištění.

- (v) Dihydrochlorid (2S,3S)-3-((1,6-dimethoxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-7-yl)methyl)amino-2-fenylpiperidinu (sloučenina 95)

Tato sloučenina se vyrobí ze sloučeniny 94 podobným způsobem, jakého se použije pro výrobu sloučeniny 26.

P ř í k l a d 2 3

Příprava dihydrochloridu (2S,3S)-3-[(1-difluormethyl-6-methoxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-7-yl)methyl]amino-2-fenylpiperidinu (sloučenina 99)

- (i) 6-Methoxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-7-karboxaldehyd (sloučenina 96)

Tato sloučenina se vyrobí ze sloučeniny 29 podobným způsobem, jakého se použije pro výrobu sloučeniny 3. ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 10,40 (s, 1H), 7,80 (br, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,03 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 2,64 (t, 2H, $J = 7$ Hz)

- (ii) 1-Difluormethyl-6-methoxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-7-karboxaldehyd (sloučenina 97)

Tato sloučenina se vyrobí ze sloučeniny 96 a CF_2HCl podobným způsobem, jakého se použije pro výrobu sloučeniny 30. ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 10,42 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,70 (t, 1H, $J = 59,7$ Hz), 6,86 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,04 - 2,95 (m, 2H), 2,75 - 2,67 (m, 2H)

- (iii) (2S,3S)-1-terc-Butoxykarbonyl-3-[(1-difluormethyl-6-methoxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-7-yl)methyl]amino-2-fenylpiperidin (sloučenina 98)

Tato sloučenina se vyrobí ze sloučeniny 97 a sloučeniny 9 podobným způsobem, jakého se použije pro výrobu sloučeniny 11. ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,71 (t, 1H, $J = 60,1$ Hz), 7,62 - 7,52 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,35 - 7,20 (m, 3H), 6,63 (s, 1H), 5,45 - 5,32 (m, 1H), 4,02 - 3,92 (m, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,12 - 2,95 (m, 2H), 2,93 - 2,84 (m, 2H), 2,69 - 2,61 (m, 2H), 1,93 - 1,50 (m, 4H), 1,39 (s, 9H)

(vi) Dihydrochlorid (2S,3S)-3-[(1-difluormethyl-6-methoxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-7-yl)-methyl]amino-2-fenylpiperidinu (sloučenina 99)

Tato sloučenina se vyrobí ze sloučeniny 98 podobným způsobem, jakého se použije pro výrobu sloučeniny 26. ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 7,69 (t, 1H, $J = 60,1$ Hz), 7,42 - 7,15 (m, 6H), 6,50 (s, 1H), 3,92 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 3,67 - 3,26 (m, 3H), 3,46 (s, 3H), 2,97 - 2,50 (m, 6H), 2,20 - 1,35 (m, 4H)

P ř í k l a d 2 4

Příprava dihydrochloridu (2S,3S)-3-(6-ethoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-7-yl)methylamino-2-fenylpiperidinu

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí podobným způsobem, jaký je popsán v příkladu 6.

P ř í k l a d 2 5

Příprava dihydrochloridu (2S,3S)-3-(6-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-7-yl)methylamino-2-(4-fluorfenyl)piperidinu

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí podobným způsobem, jaký je popsán v příkladu 5 za použití (2S,3S)-2-(4-fluorfenyl)piperidin-3-aminu jako výchozí látky.

P ř í k l a d 2 6

Příprava dihydrochloridu (2S,3S)-3-[(6-methoxy-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-7-yl)methyl]amino-2-fenylpiperidinu

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí podobným způsobem, jaký je popsán v příkladu 15 za použití 7-methoxy-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolinu jako výchozí látky.

P ř í k l a d 2 7

Příprava 6-methoxy-7-[(2-fenylpiperidin-3-ylamino)methyl]-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-onu

(i) 6-Hydroxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin

p-Aminofenol (0,5 g, 4,58 mmol) se rozpustí v methylenchloridu a nasyceném vodném roztoku hydrogen-uhličitanu sodného (vždy 30 ml). Výsledný roztok se 5 minut míchá při teplotě okolí, načež se k němu během 10 minut přidá 3-chlorpropionylchlorid (0,49 ml, 5,04 mmol). Reakční směs se 4 hodiny míchá při teplotě okolí. Dojde k vyloučení velkého množství sraženiny. Pevná látka se odfiltruje a vysuší. Získá se 82 g (90 %) špinavě bílé pevné látky MS APCI m/z 200 (p+1). Tento produkt (0,82 g, 4,1 mmol) se smísí s chloridem hlinitým (1,6 g, 12,3 mmol), čímž se získá směs pevných látek. Tato směs se 10 minut nebo do ukončení vývoje plynu zahřívá v olejové lázni na 210°C. Reakční směs se nechá zchladnout na teplotu okolí a rozloží ve směsi ledu a vody. Vodná fáze se extrahuje ethylacetátem. Organická fáze se oddělí, vysuší síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku. Získá se světle hnědá pevná látka (0,58 g, 87 %). MS APCI m/e 164 (p+1)

(ii) Příprava 6-methoxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolinu

K roztoku 0,58 g (3,56 mmol) 6-hydroxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolinu v 10 ml acetonu se přidá 1,46 g (10,58

mmol) uhličitanu draselného a 0,51 ml (5,36 mmol) dimethylsulfátu. Reakční směs se 16 hodin míchá při teplotě místnosti a poté odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se rozdělí mezi nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného a methylenchlorid. Organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří. Zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methanolu v poměru 96 : 4. Získá se 0,53 g (85 %) požadovaného produktu ve formě bílé pevné látky. MS APCI m/e 178 (p+1)

(iii) Příprava 6-methoxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-7-karbaldehydu

Pod atmosférou dusíku se připraví směs 0,29 g (2,19 mmol) chloridu hlinitého v 5 ml methylenchloridu, která se 15 minut míchá, poté ochladí na 0°C a mísí s 0,2 g (1,13 mmol) 6-methoxy-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-onu v 5 ml methylenchloridu. Reakční směs se 10 minut míchá při této teplotě, poté ochladí na -5°C a během 5 minut se k ní přidá dichlormethylmethylether (0,28 ml, 3,07 mmol). Zelená reakční směs se pomalu zahřeje na teplotu místnosti a 6 hodin míchá, načež se zředí 2M kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje methylenchloridem (4 x 10 ml). Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, prefiltrují a zkoncentrují. Špinavě bílý zbytek se chromatograficky přečistí na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 7 : 3 jako elučního činidla. Získá se 125 mg (54 %) špinavě bílé pevné látky. MS APCI m/e 206 (p+1)

(iv) 6-Methoxy-7-[(2-fenylpiperidin-3-ylamino)methyl]-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on

Do nádoby s kulatým dnem vysušené plamenem, která je vybavená Dean-Starkovým odlučovačem a zpětným chladičem s atmosférou dusíku se předloží 66 mg (0,37 mmol) cis-(2S,3S)-

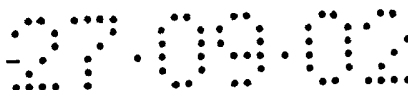
-3-amino-2-fenylpiperidinu a 77 mg (0,37 mmol) 6-methoxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-7-karbaldehydu v 15 ml toluenu obsahující molekulární síto 3A. Reakční směs se 6 hodin zahřívá ke zpětnému toku. Při reakci se spektrální analýzou sleduje přítomnost iminového meziproduktu. Reakční směs se nechá zchladnout na teplotu okolí a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se vyjme do asi 15 ml dichlorethanu. Dichlorethanový roztok se smísí se 102 mg (0,48 mmol) natriumtriacetoxyborhydridu. Vzniklá směs se 16 hodin míchá pod atmosférou dusíku při teplotě místnosti, poté promyje nasyceným vodným hydrogenuhlíčanem sodným a vodným chloridem sodným, vysuší a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi trichlormethanu a methanolu v poměru 95 : 5, která obsahuje 3 kapky koncentrovaného roztoku hydroxidu amonného. Získá se 100 mg volné báze (75 %), která se na výše uvedený produkt ve formě hydrochloridu, převede následujícím způsobem: Methanol se smísí se 3 ekvivalenty (53 μ l, 0,82 mmol) acetylchloridu, čímž se získá methanolický roztok chlorovodíku, který se 10 minut míchá, načež se k němu přidá volná báze v methanolu. Výsledná směs se znovu 10 minut míchá a poté odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se vyjme do minimálního množství methanolu a methanolický roztok se míchá, dokud se z ní nevyloučí zákal, a dále nechá stát. Získá se dihydrochloridová sůl (celkový výtěžek 46 %, 75 mg) o teplotě tání 233 až 235°C. MS APCI m/e 366 (p+1)

P ř í k l a d 2 8

(mikrosomální biotransformace)

4-Hydroxy-6-methoxy-1-methyl-7-[(2-fenylpiperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on

Titulní sloučeninu je možno získat z dihydrochloridové soli 6-methoxy-1-methyl-7-[(2 -fenylpiperidin-3-ylami-



no)methyl]-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-onu (tj. substrátu) za použití reakční směsi obsahující mikrosomy z rekombinantních hmyzích buněk. Tato směs obsahuje následující složky:

87,5 ml	100mM pufr obsahující hydrogenfosforečnan sodný (pH 7,4)
25 ml	kofaktorový roztok
1,25 ml	30mM roztok rodičovské sloučeniny (dihydrochloridové soli)
10 ml	mikrosomů z hmyzích buněk infikovaných baculovirem koexprimující lidskou P450 (CYP2D6) a lidskou NADPH-cytochrom P450 reduktasu
1,25 ml	katalasy, 900 000 U/ml (například Sigma C-30)

100mM pufr obsahující hydrogenfosforečnan draselný (konečně pH 7,4):

8,1 ml	100mM K_2HPO_4 v destilované vodě
1,9 ml	100mM KH_2PO_4 v destilované vodě

Kofaktorový roztok:

100 mg	NADP ⁺ (například Sigma N-0505)
1,875 g	isocitronová kyselina (například Sigma I-1252)
4,95 ml	isocitronová dehydrogenasa (například Sigma I-2002)
20,05 ml	125mM chlorid hořečnatý v destilované vodě

Reakční složky se předloží do sterilní 300ml Erlenmeyerovy baňky s uzávěrem z pěnového materiálu. Nádoba se ve vertikální poloze inkubuje v rotační třepačce (výchylka 2,54 cm) při frekvenci 150 min^{-1} a teplotě 37°C . Průběh reakce se monitoruje pomocí analýzy periodicky odebíraných vzorů (vysoceúčinná kapalinová chromatografie s obrácenými fázemi - HPLC metoda 1)

HPLC - metoda 1

Sloupec: Symmetry C18, 3,9 a 150 mm
Mobilní fáze: lineární gradient do 2 - 30 min;
(10-60)% acetonitril : (90-40)% vodný
pufr [20mM kyselina octová v destilovaně
vodě, pH za použití 1M kyseliny
sírové nastaveno na 4,0]
Průtok: 1 ml/min
Vstřikovaný objem: 25 μ l
Monitor: UV absorbance při 262 nm; fotodiodová
matice - 210 až 400 nm (štěrba 4,8 nm)
Doba: 30 minut

Za použití metody 1 má titulní sloučenina retenční dobu asi 12,6 min. Retenční doba rodičovské sloučeniny je asi 15,9 min. Za účelem zastavení reakce a přípravy vzorku pro analýzu se 200 ml vzorku přidá ke 200 ml methanolu. Směs se promíchá, ochladí během 15 minut na ledu a centrifuguje (Eppendorf Model 5415C) 5 minut při 14 000 min^{-1} , čímž se odstraní vysrážené proteiny. Reakce je dokončena 6,5 hodiny po zahájení. Získaná reakční směs se přidá ke 375 ml methanolu. Methanolicke směs se chladí přes noc (4°C), přičemž dojde k vysrážení proteinů. 500 ml methanolicke směsi se za vakua přefiltruje přes filtr ze skleněných vláken (Whatman GF/B), čímž se odstraní pevná látka. Vysrážená pevná látka zadržaná na filtru se resuspenduje ve 100 ml methanolu a vzniklá směs se přefiltruje. Vyčiřené methanolicke filtráty se spojí a stripují vakuovou destilací s methanolem při 40°C. Výsledný vodný roztok (150 ml) se přefiltruje za vakua přes filtr ze skleněných vláken (Fisher G2) o průměru 5,5 cm. Filtrát se umístí do horní části patrony s náplní pryskyřice C18 SPE (extrakce v pevné fázi, Waters Sep-Pak 35cc, 10 g, připravené podle pokynů výrobce). Naplněná SPE patrona se promyje 80 ml destilované vody, aby

se odstranily nenavázané látky. Adsorbovaná látka se z pryskyřice eluuje sérií tří 15ml alikvotů roztoku methanolu ve vodě se zvyšující se koncentrací organického rozpouštědla (10, 20, 30, 40, 45, 50, 60, 70, 80 a 100% methanol). Titulní sloučenina je eluována ve třetí 60% frakci, třech 70% frakcích a první 80% frakci. Těchto pět frakcí (75 ml) se spojí a přidá se k nim 10 ml 100mM pufru obsahujícího hydrogenfosforečnan draselný (pH 7,4). Výsledný roztok se stripuje s methanolem vakuovou destilací při 40°C. Vodný zbytek se za vakua vysuší do sucha (Savant Speed-Vac). Vysušená látka (5,7 g) obsahující titulní sloučeninu se rozpustí ve 2 ml roztoku methanolu a vody (1 : 9). Titulní sloučenina se z tohoto roztoku izoluje za použití HPLC metody 2.

HPLC - metoda 2

Sloupec:	Symmetry C18, 7,8 x 300 mm
Mobilní fáze:	isokratická; 20% acetonitril : 80% vodný pufr [20mM kyselina octová v destilované vodě, pH za použití 1M kyseliny sírové nastaveno na 4,0]
Průtok:	4 ml/min
Vstříkovaný objem:	75 µl
Monitor:	UV absorbance při 262 nm; fotodiodová matice - 210 až 400 nm (štěrbina 4,8 nM)
Doba:	15 minut

Titulní sloučenina je eluována v čase asi 3,7 min. Eluční frakce obsahující titulní sloučeninu se uschovají, spojí a přidají k 5 ml 100mM pufru obsahujícího fosforečnan sodný (pH 7,4), čímž se dosáhne objemu 58 ml. Výsledná směs se stripuje vakuovou destilací s acetonitrilem při 40°C. Vodný zbytek se umístí do horní části patrony s náplní

pryskyřice C18 SPE (Waters Sep-Pak 6cc, 1 g, připravené podle pokynů výrobce). Naplněná SPE patrona se promyje 40 ml destilované vody a poté 10 ml 10% methanolu ve vodě, aby se odstranila nenavázaná a nežádoucí látka. Titulní sloučenina se eluuje 15 ml 100% methanolu. Methanolický eluát se vysuší za vakua (Savant Speed-Vac). Vysušený produkt je tvořen 1,6 mg titulní sloučeniny. To představuje celkový izolovaný molární výtěžek 10,8 %.

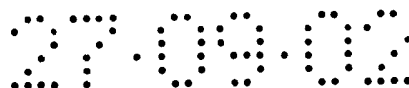
Titulní sloučenina vykazuje maxima absorbance UV světla při ≤ 210 , 262 nm a inflexi s počátkem při 290 nm. MS (APCI⁺): 396,3 (M+H). ¹H NMR (volná báze, 400 MHz, CDCl₃): δ 1,10 (3H, t, 7,0 Hz), 1,42 - 1,45 (1H, m), 1,88 - 1,95 (1H, m), 2,02 - 2,12 (1H, m), 2,84 (2H, m), 3,21 (3H, s), 3,27 (1H, m), 3,44 (1H, d, J = 14,1 Hz), δ ,64 (1H, d, J = 14,1 Hz), 3,54 (3H, s), 3,67 (1H, m), 3,90 (1H, d, 2,1 Hz), 4,79 (1H, t), 6,72 (1H, s), 6,75 (1H, s), 7,30 - 7,31 (5H, m)

P ř í k l a d 2 9
(mikrobiální biotransformace)

4-Hydroxy-6-methoxy-1-methyl-7-[(2-fenylpiperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on

Alternativní způsob výroby titulní sloučeniny z dihydrochloridové soli 6-methoxy-1-methyl-7-[(2-fenylpiperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-onu (tj. substrátu) spočívá ve využití mikrobiální biotransformace. 25 ml média IOWA (bezvodá dextrosa, 20 g; kvasinkový extrakt, 5 g; hydrogenfosforečnan draselný, 5 g; chlorid sodný, 5 g; sojová mouka, 5 g; destilovaná voda, 1 litr; pH upraveno na 7,2 za použití 1M kyseliny sírové) se předloží do každé z 35 125ml nádob DeLong opatřených nerezovými uzávěry Morton a 30 minut sterilizuje parou za přetlaku 103 kPa při 121°C.

Pět nádob (inokulační stupeň) se za aseptických podmínek zaočkuje vždy 0,25 ml nekontaminovaného mycelia *Streptomyces albulus* (ATCC 12757) uchovávaného za kryogenních podmínek (-80°C). Zaočkované nádoby se 2 dny vertikálně inkubují v rotační třepačce (výchylka 5,08 cm) při 210 min⁻¹ a 29°C.. Do každé ze zbývajících 30 nádob (biotransformační stupeň) se za aseptických podmínek přidá 2,5 ml půdy z inokulačního stupně. Zaočkované biotransformační nádoby se 1 den inkubují vertikálně v rotační třepačce (výchylka 5,08 cm) při 210 min⁻¹ a 29°C. Dihydrochloridová sůl 6-methoxy-1-methyl-7-[(2-fenylpiperidin-3-ylamino)methyl]-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-onu (tj. substrátu) se rozpustí v destilované vodě (7 mg/ml). Vzniklý roztok se sterilizuje filtrací přes sterilní nylonovou membránu (porozita 0,2 μm). Do každé ze 30 biotransformačních nádob se za aseptických podmínek přidá 0,5 ml roztoku substrátu, aby se dosáhlo počáteční koncentrace substrátu 125 mcg/ml (celkem 105 mg ve 30 nádobách). Naplněné nádoby se znovu inkubují vertikálně v rotační třepačce při 210 min⁻¹ a 29°C po dobu 7 dní. Průběh biotransformace na titulní sloučeninu se sleduje tak, že se periodicky provádějí analýzy 1ml vzorků za použití HPLC metody 1 (viz příklad 1a). Na konci sedmidenního biotransformačního období se půda ze všech nádob odstraní a spojí, přičemž každá z nádob se promyje malým objemem destilované vody (celkem 850 ml). Kultivační půda se přefiltruje přes vrstvu gázy a bavlny a vyčiřený filtrát se uchová. Objem filtrátu se destilovanou vodou doplní do 900 ml. Za účelem zkoncentrování titulní sloučeniny se provede série extrakcí v pevné fázi (SPE) ve snižujícím se měřítku, jelikož vysušení titulní sloučeniny za některých podmínek může vyvolat její rozklad na dehydrovaný produkt, 6-methoxy-1-methyl-7-[(2-fenylpiperidin-3-ylamino)methyl]-1H-chinolin-2-on. (Tento produkt rozkladu vykazuje při analýze HPLC metodou 1 retenční dobu asi 15,5 min.) Filtrát obsahující titulní sloučeninu se za přetlaku dusíku (206 kPa) umístí do



horní části patrony s náplní pryskyřice C18 SPE (Biotage KP-C18-HS, FLASH 40S, 55 g, připravené podle pokynů výrobce). Naplněná SPE patrona se promyje 1000 ml destilované vody, aby se odstranila nenavázaná látka a poté postupně 1000 ml 10% methanolického roztoku (methanol : voda, 1 : 9) a 100 ml 20% methanolického roztoku a 100 ml 50% methanolického roztoku, aby se odstranily nežádoucí látky. Titulní sloučenina se eluuje 500 ml 100% methanolu. Tento eluát obsahující titulní sloučeninu se smísí s 50 ml 10mM pufru obsahujícího fosforečnan draselný (10mM K_2HPO_4 ve vodě, pH za použití H_3PO_4 upraveno na 7,0). Výsledný roztok se předestiluje za sníženého tlaku při 45°C, čímž se odstraní methanol. K vodnému zbytku se přidá 50 ml 10mM pufru obsahujícího fosforečnan draselný (pH 7). Vzniklý roztok (160 ml) se umístí do horní části SPE patrony s náplní pryskyřice C18 (Waters Sep-Pak 35cc, 10 g, C18, připravené podle pokynů výrobce). Sloučeniny navázané na pryskyřici se eluují roztokem methanolu a vody se zvyšující se koncentrací organického rozpouštědla (10, 20, 30, 40, 50, 55, 60, 65, 70, 80 a 100% methanol). Titulní sloučenina je z SPE pryskyřice eluována ve frakcích eluovaných 55 až 65% methanolickým roztokem. Tyto frakce obsahující pouze titulní sloučeninu se uchovají a spojí (celkem 135 ml). Ke spojeným frakcím se přidá 15 ml 10mM pufru obsahujícího fosforečnan draselný (pH 7). Výsledný roztok se předestiluje za sníženého tlaku při 45°C, čímž se odstraní methanol. K vodnému zbytku se přidá 5 ml 10mM pufru obsahujícího fosforečnan draselný (pH 7). Výsledná směs se umístí do horní části SPE patrony s náplní pryskyřice C18 (Waters Sep-Pak 20cc, 5g, C18, připravené podle pokynů výrobce). Titulní sloučenina se eluuje 10 ml směsí methanolu a 10mM K_2HPO_4 (pH 7) v poměru 80 : 20 a poté 20 ml 100% methanolu. Eluční roztoky se spojí a zkoncentrují pod proudem dusíku. Kapalný zbytek (11 ml) obsahující titulní sloučeninu se umístí do horní části SPE patrony s náplní pryskyřice C18

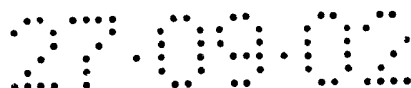


(Waters Sep-Pak 6cc, 1 g, připravené podle pokynů výrobce). Naplněná patrona se promyje 10 ml 20% roztoku methanolu ve vodě, čímž se odstraní nežádoucí látky. Titulní sloučenina se eluuje 10 ml 50% methanolickeho roztoku a 5 ml 90% methanolickeho roztoku. Eluční roztoky obsahující titulní sloučeninu se spojí a pod proudem dusíku se odežene methanol. Z vodného zbytku se za použití HPLC metody 3 izoluje titulní sloučenina.

HPLC - metoda 3

Sloupec: Luna 5 μm C18(2), 21,2 x 250 mm; s předřazenou ochrannou kolonou Luna 5 μm C8(2), 21,2 x 60 mm
Mobilní fáze: isokratická, 25% acetonitril : 75% 10mM K_2HPO_4 s pH 7 nastaveným za použití H_3PO_4
Průtok: 14 ml/min
Monitor: UV absorbance při 262 nm; fotodiodová matice - 210 až 400 nm (šterbina 4,8 nM)
Doba: 12 minut

Titulní sloučenina má retenční dobu 4,7 minuty. Eluční frakce z HPLC obsahující titulní sloučeninu se shromáždí (celkem 240 ml) a destilací za vakua při 40°C se z nich odežene acetonitril. Zbytek se umístí do horní části SPE patrony s náplní pryskyřice C18 (Waters 6cc, 1 g, C18, připravené podle pokynů výrobce). Naplněná SPE patrona se promyje 40 ml destilované vody a poté 25 ml 10% methanolickeho roztoku, aby se odstranily nežádoucí látky. Titulní sloučenina se eluuje 10 ml 100% methanolu. Tento eluát se pod proudem dusíku zkoncentruje na 2,1 ml. Aby se zabránilo dehydrataci na 6-methoxy-1-methyl-2-[(2-fenylpiperidin-3-ylamino)methyl]-1H-chinolin-2-on, přidají se 3 ml 10% pufru obsahujícího fosforečnan draselný (pH 7). Analýza za použití HPLC metody 1 ukáže, že výsledný roztok obsahuje 8,7 mg



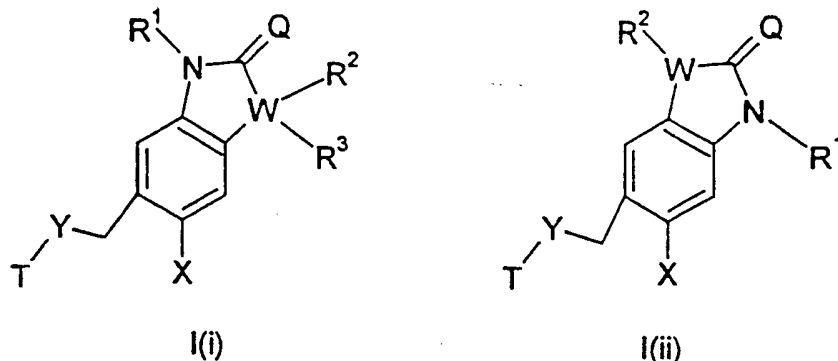
titulní sloučeniny. To představuje celkový izolovaný molární výtěžek 9,5 %.

Titulní sloučenina vykazuje maxima absorpance UV světla při $\leq 210, 262$ nm a inflexi s počátkem při 290 nm; MS (APCI¹): 396,2 (M+H). Tento údaj byl stanoven z 2,1 ml methanolického roztoku před přidávkem 3 ml 10mM pufru obsahujícího fosforečnan draselný.

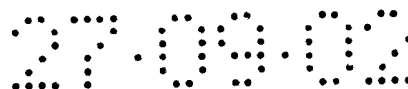
Titulní sloučeninu je možno připravit podobným způsobem za použití jiných mikroorganismů namísto *Streptomyces albulus* ATCC 12757, zejména *Mortierella isabellina* ATCC 38063.

Chemická struktura sloučenin připravených podle příkladů 1 až 29 je souhrnně uvedena v následující tabulce.

T a b u l k a 1



Příklad	Vzorec	T	Y	X	-N(R ¹)C(=Q)W(R ²)(R ³)-
1	I(ii)	q ¹	NH	OCH ₃	-N(CH ₃)C(=O)C(CH ₃) ₂ -
2	I(ii)	p ²	NH	OCH ₃	-N(CH ₃)C(=O)C(CH ₃) ₂ -
3	I(i)	q	NH	OCH ₃	-N(CH ₃)C(=O)CH ₂ CH ₂ -
4	I(i)	q	NH	OCH ₃	-N(CH ₃)C(=O)CHCH-
5	I(i)	p	NH	OCH ₃	-N(CH ₃)C(=O)CH ₂ CH ₂ -
6	I(i)	p	NH	OCH(CH ₃) ₂	-N(CH ₃)C(=O)CH ₂ CH ₂ -
7	I(i)	p	NH	OCH ₃	-N(CH ₃)C(=O)CHCH-
8	I(i)	p	NH	OCH ₃	-N(CH(CH ₃) ₂)C(=O)CH ₂ CH ₂ -
9	I(i)	p	NH	OCH ₂ F ₃	-N(CH ₃)C(=O)CH ₂ CH ₂ -
10	I(i)	p	NH	OCHF ₂	-N(CH ₂ CF ₃)C(=O)CH ₂ CH ₂ -
11	I(i)	p	NH	OCH ₂ CF ₃	-N(CH ₃)C(=O)CH ₂ CH ₂ -
12	I(i)	p	NH	OCH ₃	-N(CH ₃)C(=S)CH ₂ CH ₂ -
13	I(i)	p	NH	OCH ₃	-N(CH ₃)C(=O)CH ₂ CH ₂ CH ₂ -



Příklad	Vzorec	T	Y	X	$-N(R^1)C(=Q)W(R^2)(R^3)-$
14	l(ii)	p	NH	OCH ₃	$-N(CH_3)C(=O)CH_2CH_2-$
15	l(ii)	p	NH	OCH ₃	$-N(CH_3)C(=O)CH_2CH(CF_3)-$
16	l(i)	p	NH	OCH ₃	$-N(CH_3)C(=O)OCH_2-$
17	l(i)	p	NH	OCH ₃	$-N(CH_3)C(=O)SCH_2-$
18	l(i)	p	NH	OCH ₃	$-N(CH_3)C(=O)CH_2S-$
19	l(i)	p	NH	OCH ₃	$-N(CH_3)C(=O)CH_2O-$
20	l(ii)	p	NH	OCH ₃	$-N(CH_3)C(=S)C(CH_3)_2-$
21	l(ii)	p	NH	OCH ₃	$-N(CH_3)C(=S)CH_2CH_2-$
22	l(i)	p	NH	OCH ₃	$-N(OCH_3)C(=O)CH_2CH_2-$
23	l(i)	p	NH	OCH ₃	$-N(CF_2H)C(=O)CH_2CH_2-$
24	l(i)	p	NH	OCH ₂ CH ₃	$-N(CH_3)C(=O)CH_2CH_2-$
25	l(i)	z ³	NH	OCH ₃	$-N(CH_3)C(=O)CH_2CH_2-$
26	l(i)	p	NH	OCH ₃	$-N(CH_3)C(=O)CH(CH_3)CH_2-$
27	l(i)	p	NH	OCH ₃	$-N(H)C(=O)CH_2CH_2-$
28/29	l(i)	p	NH	OCH ₃	$-N(H)C(=O)CH_2CH(OH)-$

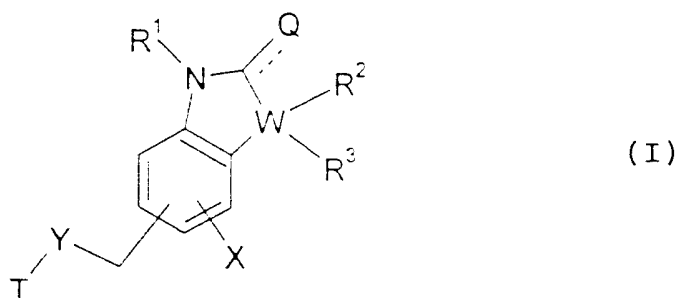
¹_q = (2S,3S)-2-difenylethylchinuklidin-3-yl

²_p = (2S,3S)-2-fenylpiperidin-3-yl

³_z = (2S,3S)-2-(4-fluorfenyl)piperidin-3-yl

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučeniny obecného vzorce I



kde

W představuje methylen, ethylen, propylen, vinylen, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH₂-S- nebo -S-CH₂-;

R¹, R² a R³ představují nezávisle vodík, alkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, alkoxyalkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v každé z alifatických částí nebo halogenalkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, přičemž když W představuje methylen, potom ani R², ani R³ nepředstavuje vodík; nebo jeden z R² a R³ může představovat hydroxyskupinu;

X představuje halogen, alkoxyskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku; alkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku; halogenalkoxyskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo alkenylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku;

Y představuje skupinu -NH- nebo -O-;

Q představuje kyslík nebo síru a k atomu uhlíku, k němuž je připojen, je vázán dvojnou vazbou, nebo představuje skupinu CH₃ a k atomu uhlíku, k němuž je připojen, je vázán jednoduchou vazbou;



T představuje (2S,3S)-2-difenylmethylchinuklidin-3-yl-, (2S,3S)-2-difenylmethyl-1-azanorbornan-3-yl- nebo (2S,3S)-2-fenylpiperidin-3-ylskupinu, přičemž fenylskupina této (2S,3S)-2-fenylpiperidin-3-ylskupiny je popřípadě substituována jedním nebo více substituenty, přednostně 0 až 3 substituenty, nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z halogenu, alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku popřípadě substituované 1 až 7 atomy fluoru, alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku popřípadě substituované 1 až 7 atomy fluoru, aminoskupiny, kyanoskupiny, nitroskupiny, alkylaminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku a dialkylaminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových částí; a

přerušovaná čára označuje případnou dvojnou vazbu;

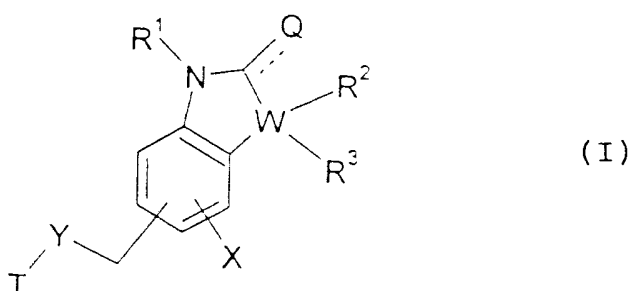
přičemž R^1 nemůže představovat skupinu alkoxy- CH_2 - s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo halogen- CH_2 -;

a jejich farmaceuticky vhodné soli

pro použití pro léčení chorob nebo stavů zvolených ze souboru sestávajícího z dystymie, velké deprese, pediatrické deprese, generalizované úzkostné poruchy, obsesivně-kompulsivní poruchy, panické poruchy, fobií, sociální fobie, agorafobie, postraumatické stresové poruchy, hraniční osobnosti, kardiovaskulárních poruch, očních poruch, zánětů močového traktu, poruch chování, rozkolnické poruchy chování, bipolární poruchy, poruch hybnosti spojených Tourettovým syndromem, akinetického-rigidního syndromu, poruch hybnosti spojených s Parkinsonovou chorobou, tardivní dyskinese; poruch paměti; poruch příjmu potravy zvolených z anorexia nervosa a bulimia nervosa, syndromu hyperaktivity spojené s deficitem soustředění,

syndromu chronické únavy, ejaculation praecox, premenst-
ruačního syndromu, premenstruační dysforické poruchy,
závislosti na chemických látkách a návyku na ně, gastro-
esofageálního refluxu, fibromyalgie, postherpetické
neuralgie, cystitis a syndromu dráždivého střeva u savců,
včetně člověka.

2. Použití sloučeniny obecného vzorce I



kde

W představuje methylen, ethylen, propylen, vinylen,
-CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH₂-S- nebo -S-CH₂-;

R¹, R² a R³ představují nezávisle vodík, alkylskupinu s 1 až
3 atomy uhlíku, alkoxyalkylskupinu s 1 až 3 atomy
uhlíku v každé z alifatických částí nebo halogen-
alkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, přičemž když W
představuje methylen, potom ani R², ani R³ nepřed-
stavuje vodík; nebo
jeden z R² a R³ může představovat hydroxyskupinu;

X představuje halogen, alkoxyskupinu s 1 až 3 atomy
uhlíku; alkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku; halo-
genalkoxyskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo alke-
nylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku;

Y představuje skupinu -NH- nebo -O-;



- Q představuje kyslík nebo síru a k atomu uhlíku, k němuž je připojen, je vázán dvojnou vazbou, nebo představuje skupinu CH_3 a k atomu uhlíku, k němuž je připojen, je vázán jednoduchou vazbou;
- T představuje (2S,3S)-2-difenylmethylchinuklidin-3-yl-, (2S,3S)-2-difenylmethyl-1-azanorboman-3-yl- nebo (2S,3S)-2-fenylpiperidin-3-ylskupinu, přičemž fenylskupina této (2S,3S)-2-fenylpiperidin-3-ylskupiny je popřípadě substituována jedním nebo více substituenty, přednostně 0 až 3 substituenty, nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z halogenu, alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku popřípadě substituované 1 až 7 atomy fluoru, alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku popřípadě substituované 1 až 7 atomy fluoru, aminoskupiny, kyanoskupiny, nitroskupiny, alkylaminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku a dialkylaminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových částí; a

přerušovaná čára označuje případnou dvojnou vazbu;

přičemž R^1 nemůže představovat skupinu alkoxy- CH_2 - s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo halogen- CH_2 -;

nebo její farmaceuticky vhodné soli

při výrobě léčiva pro léčení chorob nebo stavů zvolených ze souboru sestávajícího z dystymie, velké deprese, pediatrické deprese, generalizované úzkostné poruchy, obsesivně-kompulsivní poruchy, panické poruchy, fobií, sociální fobie, agorafobie, postraumatické stresové poruchy, hraniční osobnosti, kardiovaskulárních poruch, očních poruch, zánětů močového traktu, poruch chování, rozkolnické poruchy chování, bipolární poruchy, poruch hybnosti spojených Tourette-



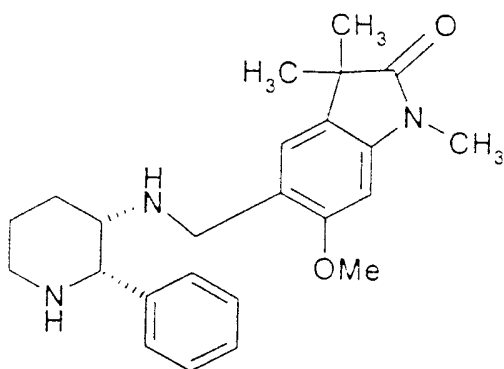
vým syndromem, akinetického-rigidního syndromu, poruch hybnosti spojených s Parkinsonovou chorobou, tardivní dyskinese; poruch paměti; poruch příjmu potravy zvolených z anorexia nervosa a bulimia nervosa, syndromu hyperaktivity spojené s deficitem soustředění, syndromu chronické únavy, ejaculation praecox, premenstruačního syndromu, premenstruační dysforické poruchy, závislosti na chemických látkách a návyku na ně, gastroesofageálního refluxu, fibromyalgie, postherpetické neuralgie, cystitis a syndromu dráždivého střeva u savců, přičemž množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodné soli je účinné při léčení takové poruchy nebo stavu.

3. Sloučeniny pro použití podle nároku 1, přičemž v obecném vzorci I Y představuje skupinu -NH-; T představuje (2S,3S)-2-fenylpiperidin-3-ylskupinu, jejíž fenylskupina je popřípadě substituována fluorem; Q představuje kyslík a k atomu uhlíku, k němuž je připojen, je vázán dvojnou vazbou, X představuje methoxyskupinu nebo ethoxyskupinu, R¹ představuje vodík, methylskupinu nebo halogenalkylskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, W představuje methylen, ethylen nebo vinylen; R² a R³ představuje nezávisle vodík nebo methylskupinu, nebo jeden z R² a R³ může představovat hydroxyskupinu, když W představuje ethylen, R² a R³ představují oba methylskupinu, když W představuje methylen, a R² a R³ představují oba vodík, když W představuje vinylen.

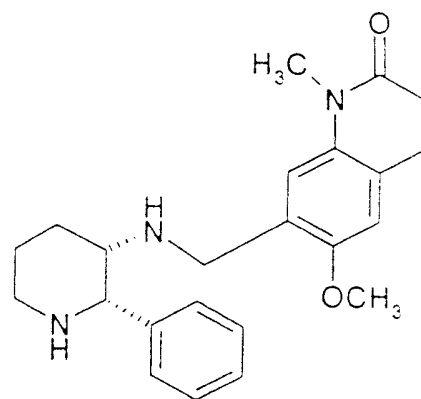
4. Použití podle nároku 2, kde Y představuje skupinu -NH-; T představuje (2S,3S)-2-fenylpiperidin-3-ylskupinu, jejíž fenylskupina je popřípadě substituována fluorem; Q představuje kyslík a k atomu uhlíku, k němuž je připojen, je vázán dvojnou vazbou, X představuje methoxyskupinu nebo ethoxyskupinu, R¹ představuje vodík, methylskupinu nebo halogenalkylskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, W představuje methylen, ethylen nebo vinylen; R² a R³

představuje nezávisle vodík nebo methylskupinu, nebo jeden z R^2 a R^3 může představovat hydroxyskupinu, když W představuje ethylen, R^2 a R^3 představují oba methylskupinu, když W představuje methylen, a R^2 a R^3 představují oba vodík, když W představuje vinylen.

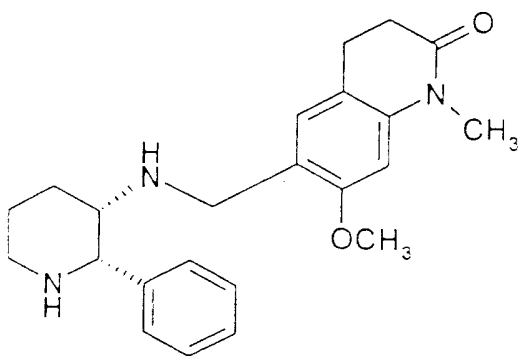
5. Sloučeniny pro použití podle nároku 1 zvolené ze sloučenin vzorce IA, IB, IC a IE



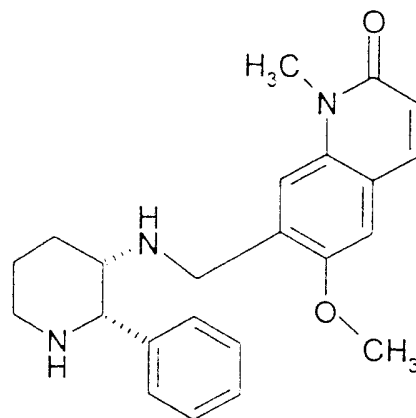
IA



IB



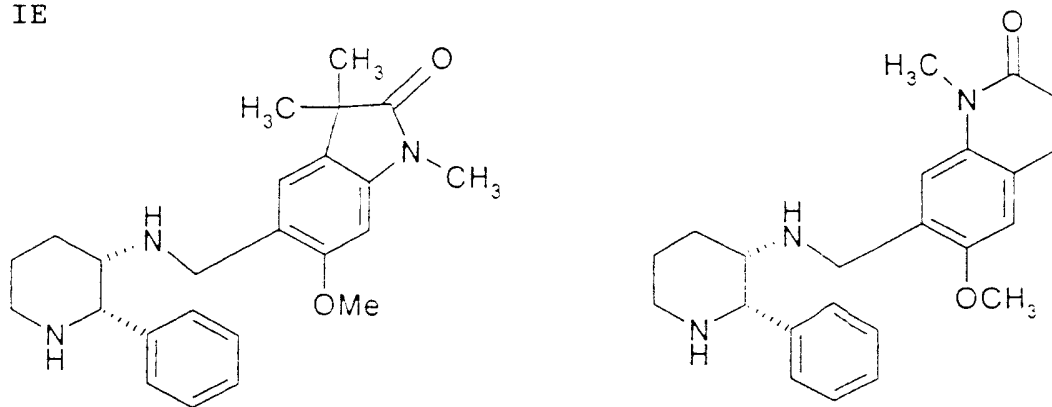
IC



IE

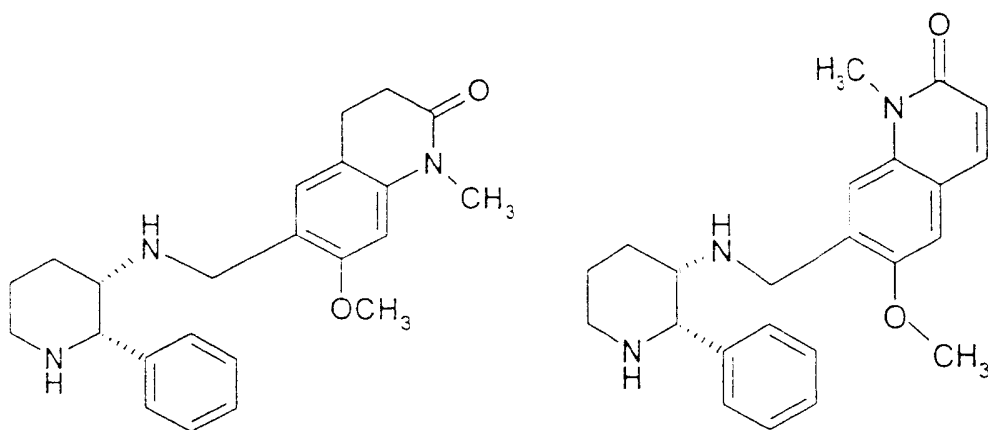
a jejich farmaceuticky vhodných solí.

6. Použití podle nároku 2, kde sloučenina obecného vzorce I je zvolena ze sloučenin vzorce IA, IB, IC a IE



IA

IB



IC

IE

a jejich farmaceuticky vhodných solí.

7. Sloučeniny pro použití podle kteréhokoliv z nároků 1, 3 a 5 v množství antagonistickým receptor látky P.

8. Použití podle kteréhokoliv z nároků 2, 4 a 6, kde sloučenina obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodná sůl je v množství antagonistickým receptor látky P.

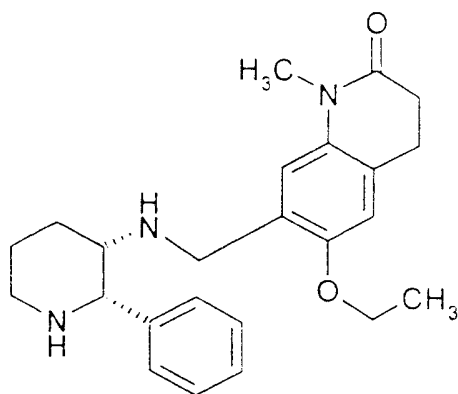
9. Sloučenina zvolená ze souboru sestávajícího z

5-methoxy-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-6-karbaldehydu;

6-ethoxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-7-karbaldehydu; a

6-methoxy-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-7-karbaldehydu.

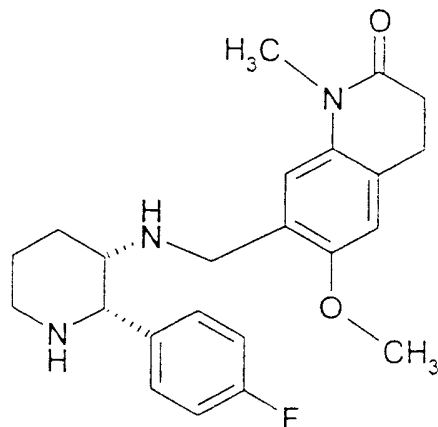
10. Sloučenina vzorce ID



(ID)

nebo její farmaceuticky vhodná sůl.

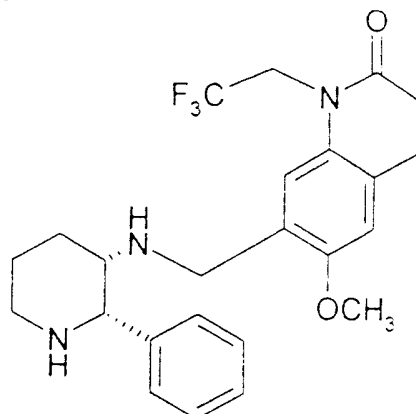
11. Sloučenina vzorce IF



(IF)

nebo její farmaceuticky vhodná sůl.

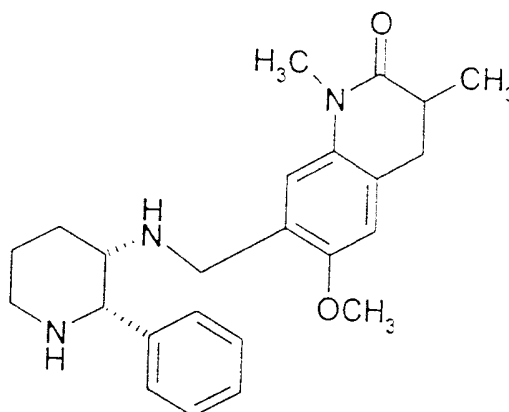
12. Sloučenina vzorce IG



(IG)

nebo její farmaceuticky vhodná sůl.

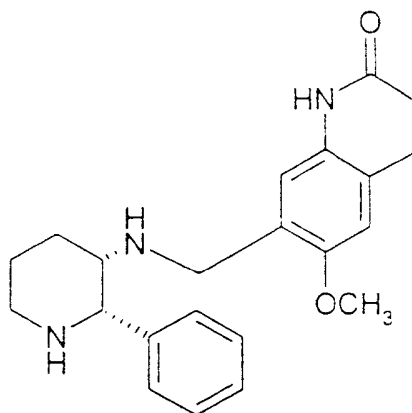
13. Sloučenina vzorce IH



(IH)

nebo její farmaceuticky vhodná sůl.

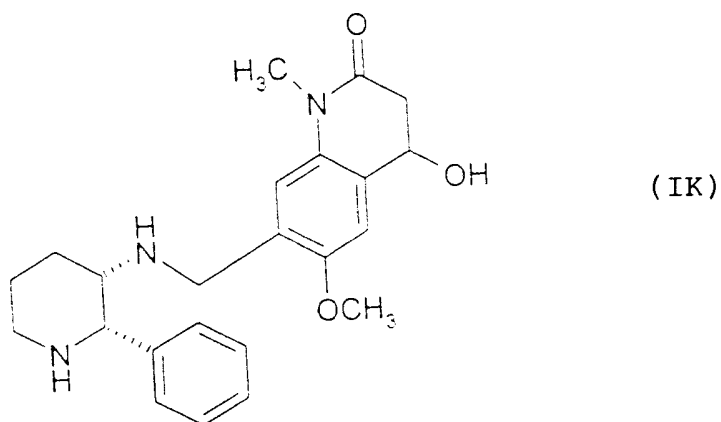
14. Sloučenina vzorce IJ



(IJ)

nebo její farmaceuticky vhodná sůl.

15. Sloučenina vzorce IK



nebo její farmaceuticky vhodná sůl.

16. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 10, 11, 12, 13, 14 a 15 pro použití pro léčení chorob nebo stavů zvolených ze souboru sestávajícího z dystymie, velké deprese, pediatrické deprese, generalizované úzkostné poruchy, obsesivně-kompulsivní poruchy, panické poruchy, fobií, sociální fobie, agorafobie; postraumatické stresové poruchy, hraniční osobnosti, akutní bolesti, chronické bolesti, migrény, angiogenese, spálenin od slunce, inkontinence moči, zánětlivých poruch, rheumatoidní arthritid, osteoarthritis, psoriasis, asthma, emese, včetně emese odpožděné a anticipační, poruch vyvolaných *Helicobacter pylori*, kardiovaskulárních poruch, očních poruch, zánětů močového traktu, psychos, schizofrenie, poruch chování, rozkolnické poruchy chování, bipolární poruchy, poruch hybnosti, Tourettova syndromu, akinetického-rigidního syndromu, poruch hybnosti spojených s Parkinsonovou chorobou, tardivní dyskinese, kognitivních poruch, demence, demence spojené s věkem, senilní demence Alzheimerova typu, poruch paměti, poruch příjmu potravy, anorexia nervosa, bulimia nervosa, syndromu hyperaktivity spojené s deficitem soustředění, syndromu chronické únavy, ejaculation praecox, premenstruačního syndromu, premenstruační dysforické

poruchy, závislosti na chemických látkách, návyku na chemické látky, somatických poruch spojených se stresem, neuralgie, periferní neuropathie, gastroesofageálního refluxu, reflexní sympatické dystrofie, syndromu rameno/ruka, hypersenzitivních poruch, hypersenzitivity na břečťanový jed, fibromyalgie, anginy, Reynaudovy choroby, reumatických chrob, fibrositis, ekzému, rhinitis, alergií, postherpetické neuralgie, cystitis, zánětlivé choroby střev, syndromu dráždivého střeva, kolitis, fibrosních a kolagenových poruch, sklerodermy, eosinofilní fascioliasy; poruch prokrvení, poruch vasodilatace, poruch spojených s posílením nebo potlačením imunity, systemického lupus erythematosus, u savců, včetně člověka.

17. Farmaceutická kompozice, v y z n a č u j í -
c í s e t í m , že obsahuje množství sloučeniny podle
kteréhokoliv z nároků 10, 11, 12, 13, 14 a 15 a farmaceu-
tický vhodný nosič.

01-3225-01-Ma