

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

1579-98

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **22. 11. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **24.11.95, 02.08.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95MI/2461, 96MI/1689**

(33) Země priority: **IT, IT**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16. 12. 97**
(Věstník č. 12/97)

(86) PCT číslo: **PCT/EP96/05203**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/21680**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 215/52
A 61 K 31/47

(71) Přihlášovatel:

SMITHKLINE BEECHAM S. P. A., Baranzate
di Bollate, IT;

(72) Původce:

Giardina Giuseppe Arnaldo Maria,
Baranzate di Bollate, IT;
Grugni Mario, Baranzate di Bollate, IT;
Raveglia Luca Francesco, Baranzate di
Bollate, IT;
Farina Carlo, Baranzate di Bollate, IT;

(74) Zástupce:

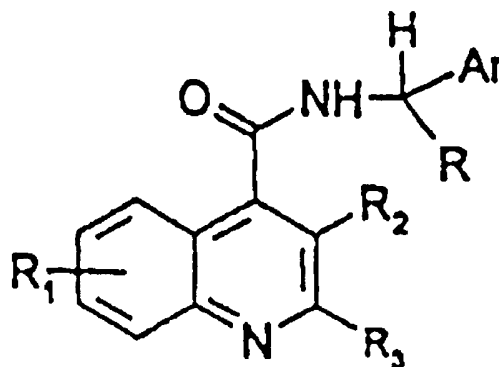
Zelený Pavel JUDr., Hálkova 2, Praha 2,
12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Chinolinové deriváty, způsob jejich
přípravy, farmaceutický prostředek
a použití**

(57) Anotace:

Je popsána sloučenina nebo její solvát či sůl obecného vzorce I, ve kterém Ar je případně substituovaná arylová skupina nebo C₅₋₇ cykloalkdienylová skupina nebo případně substituovaná aromatická heterocyklická skupina s jednoduchým či kondenzovaným kruhem, R, R₁, R₂ a R₃ mají specifický význam a způsob přípravy této sloučeniny, farmaceutický přípravek obsahující tutu sloučeninu nebo použití tohoto přípravku v lékařství.



CZ 1579-98 A3

Chinolinové deriváty, způsob jejich přípravy, farmaceutický prostředek a použití

Oblast techniky

Tento vynález se týká nových sloučenin, jmenovitě nových chinolinových derivátů, způsobů přípravy těchto sloučenin, farmaceutických přípravků obsahujících tyto sloučeniny a použití těchto sloučenin v lékařství.

Dosavadní stav techniky

Savčí peptid neurokinin B (NKB) patří do skupiny tachikininových (TK) peptidů, která též zahrnuje substanci P (SP) a neurokinin A (NKA). Farmakologické a molekulárně biologické důkazy ukázaly existenci 3 subtypů receptorů TK (NK_1 , NK_2 a NK_3). NKB se přednostně váže na receptor NK_3 , avšak též vykazuje nižší afinitu k dalším 2 receptorům [Maggi a kol., J. Auton. Pharmacol., 13, 23-93 (1993)].

Selektivní peptidoví antagonisté receptorů NK_3 jsou známi [Drapeau, Regul. Pept., 31, 125-135 (1990)] a nálezy s peptidovými agonisty receptorů NK_3 ukazují, že NKB hraje aktivací receptorů NK_3 klíčovou roli při modulaci neurálního vstupu v dýchacích cestách, kůži, páteři a cestách vycházejících ze substantia nigra [Myers a Udem, J. Physiol., 470, 665-679 (1993), Counture a kol., 46, 426-429 (1993), Mccarson a Krause, J. Neurosci., 14(2), 712-720 (1994), Arenas a kol., 11, 2332-2338 (1991)]. Avšak peptidům podobná povaha známých antagonistů ukazuje, že jsou pro praktické použití k léčebným účelům z metabolického hlediska patrně příliš labilní.

Podstata vynálezu

Původci tohoto vynálezu nyní našli novou třídu nepeptidových antagonistů NK-3, které jsou z metabolického hlediska mnohem stabilnější než známí peptidoví antagonisté receptorů NK₃, takže je možnost jejich léčebného použití. Tyto sloučeniny též mají aktivitu antagonistů NK-2, a proto se uvažuje o jejich možném použití při prevenci a léčbě širokého rozmezí klinických stavů, které lze charakterizovat nadměrnou stimulací tachykininových receptorů, zejména NK-3 a NK-2.

Tyto stavy zahrnují dýchací onemocnění, jako je chronické obstrukční plicní onemocnění (COPD), astma, hyperreaktivita dýchacích cest, kašel, zánětlivé onemocnění, jako je zánětlivé onemocnění střev, psoriáza, fibrositida, osteoartritida, revmatická artritida a zánětlivá bolest, neurogenní zánět nebo periferní neuropatii, alergie, jako je ekzém a rhinitis, oční choroby, jako je oční zánět, konjunktivitida, vernální konjunktivitida a podobně, kožní onemocnění, kožní poruchy a svědění, jako je kožní otok a zrudnutí, kontaktní dermatitida, atopická dermatitida, urtikárie a další ekzematoidní dermatitidy, nepříznivé imunologické reakce, jako je odhojení transplantovaných tkání a poruchy spojené se zvýšením nebo potlačením imunity, jako je systémový lupus erythematosus, gastrointestinální (GI) poruchy a onemocnění gastrointestinálního traktu a poruchy spojené s neuronovou kontrolou vnitřních orgánů, jako je ulcerativní kolitida, Crohnova choroba a inkontinence moče, renální poruchy a poruchy funkce močového měchýře (dále uváděné jako "primární stavy").

Navíc jsou některé z těchto sloučenin indikovány jako zvláště selektivní spíše pro periferní než centrální nervový systém. Proto se tyto sloučeniny považují za zvláště užitečné při léčbě těch komponent "primárních stavů", které požadují selektivitu pro periferní nervy.

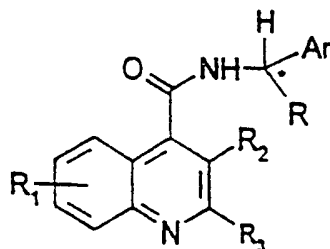
Určité sloučeniny podle tohoto vynálezu též vykazují působení na centrální nervový systém, a proto se uvažuje jejich konkrétní použití při poruchách centrálního nervového systému, jako je úzkost, deprese, psychóza a schizofrenie, při neurodegenerativních poruchách, jako je demence ve spojení s onemocněním AIDS, senilní demence, Alzheimerova typu, Alzheimerova choroba, Downův syndrom, Huntingtonova choroba, Parkinsonova choroba, poruchy pohybu a křečové poruchy (například epilepsie), při demyelinizačních onemocněních, jako je roztroušená skleróza a amyotrofní laterální skleróza a při dalších neuropatologických poruchách, jako je diabetická neuropatie, neuropatie spojená s onemocněním AIDS, neuropatie indukovaná chemoterapií a neuralgie, při návykových stavech, jako je alkoholismus, při somatických poruchách spojených se stresem, při reflexní sympatické dystrofii, jako je syndrom rameno/ruka, při dysthymických poruchách, při poruchách přijímání potravy, při fibrotizujících a kolagenových onemocněních, jako je skleroderma a eosinofilní fasciolíáza, při poruchách proudění krve způsobených vazodilatačními a vazospastickými chorobami, jako je angína, migréna a Reynaudova choroba a bolest či nocicepce, kterou lze například přisoudit výše uvedeným "stavům" nebo spojit s těmito "stavy", zejména přenos bolesti při migréně (dále uváděné jako "sekundární stavy").

Některé z těchto sloučenin jsou selektivní antagonisté receptorů NK-3 příbuzných receptorům NK-2.

V alternativním aspektu jsou některé z těchto sloučenin kombinovanými antagonisty NK-2/NK-3, a proto se považují za zvláště vhodné pro léčbu a/nebo profylaxi dýchacích onemocnění, jako je chronické obstrukční plicní onemocnění (COPD), astma, hyperreaktivita dýchacích cest a kašel.

Tyto sloučeniny se též považují za užitečné jako diagnostické prostředky pro ocenění stupně, ve kterém se pacientových symptomů účastní aktivita receptoru neurokininu-3 (normální, nadměrná nebo nedostatečná aktivita).

Podle tohoto vynálezu se poskytuje sloučenina obecného vzorce I:



(I)

nebo její solvát či sůl,

ve kterém

Ar je případně substituovaná arylová skupina nebo C₅₋₇ cykloalkdienylová skupina nebo případně substituovaná aromatická heterocyklická skupina s jednoduchým či kondenzovaným kruhem,

- R je C_{1-6} alkylová skupina, C_{3-7} cykloalkylová skupina, C_{3-7} cykloalkylalkylová skupina, případně substituovaná fenylová skupina nebo fenylo-(C_{1-6} alkylová) skupina, případně substituovaný pětičlenný heteroaromatický kruh zahrnující až čtyři heteroatomy zvolené z atomů kyslíku a dusíku, hydroxy-(C_{1-6} alkylová) skupina, amino-(C_{1-6} alkylová) skupina, C_{1-6} alkylaminoalkylová skupina, di-(C_{1-6} alkylaminoalkylová) skupina, C_{1-6} acylaminoalkylová skupina, C_{1-6} alkoxyalkylová skupina, C_{1-6} alkylkarbonylová skupina, karboxylová skupina, C_{1-6} alkoxykarbonylová skupina, (C_{1-6} alkoxykarbonyl)-(C_{1-6} alkylová) skupina, aminokarbonylová skupina, C_{1-6} alkylaminokarbonylová skupina, di-(C_{1-6} alkyl)-aminokarbonylová skupina, halogen-(C_{1-6} alkylová) skupina nebo je R skupina $-(CH_2)_p-$, ve které p je 2 nebo 3 a tato skupina vytváří kruh s atomem uhlíku skupiny Ar,
- R₁ představuje atom vodíku nebo až čtyři případně přítomné substituenty zvolené ze seznamu: C_{1-6} alkylová skupina, C_{1-6} alkenylová skupina, arylová skupina, C_{1-6} alkoxy skupina, hydroxylová skupina, atom halogenu, nitroskupina, kyanoskupina, karboxylová skupina, karboxamid skupina, sulfonamid skupina, C_{1-6} alkoxykarbonylová skupina, trifluormethylová skupina, acyloxyskupina, ftalimid skupina, amino- nebo mono- a di-(C_{1-6} alkyl)aminoskupina,
- R₂ představuje zbytek $-O-(CH_2)_n-X$, ve kterém X je alkylová skupina, popřípadě substituovaná jednou nebo dvěma skupinami zvolenými z hydroxylové skupiny a aminoskupiny, karboxylová skupina, kyanoskupina,

na, C₁₋₆ alkoxykarbonylová skupina, aminokarbonylová skupina, mono- nebo di-(C₁₋₆ alkyl)aminokarbonylová skupina, amino-(C₁₋₆ alkylaminokarbonylová) skupina nebo mono- či [di-(C₁₋₆ alkyl)amino]-(C₁₋₆ alkylaminokarbonylová) skupina, nebo je X skupina -NX₁X₂, ve které X₁ a X₂ představují nezávisle na sobě atom vodíku, alkylkarbonylovou skupinu, arylkarbonylovou skupinu, heteroarylkarbonylovou skupinu, aryl-(C₁₋₆ karbonylovou) skupinu, heteroaryl-(C₁₋₆ alkylkarbonylovou) skupinu, aminokarbonylovou skupinu, mono- nebo bis-(C₁₋₆ alkyl)aminokarbonylovou skupinu, amino-(C₁₋₆ alkylkarbonylovou) skupinu, mono- nebo bis-[(C₁₋₆ alkyl)amino-(C₁₋₆ alkylkarbonylovou)] skupinu, zbytek obecného vzorce CO-T-CO-T₁ nebo pěti- až devítičlennou jednoduchou či kondenzovanou cykloalkylovou skupinu případně obsahující 1 nebo 2 atomy dusíku a případně 1 nebo 2 další heteroatomy zvolené z atomu kyslíku či dusíku, ve které mohou být jeden nebo dva atomy kruhu případně substituované C₁₋₆ alkylovou skupinou a daný kruh může být případně kondenzovaný s benzenovým kruhem, kde výše specifikované arylové a heteroarylové skupiny mohou být případně substituované až dvěma skupinami zvolenými ze seznamu: hydroxylová skupina, C₁₋₆ alkoxy skupina, hydroxy-(C₁₋₆ alkylová) skupina, amino-(C₁₋₆ alkylová) skupina, mono- nebo bis-(C₁₋₆ alkyl)amino skupina, mono- nebo bis-[(C₁₋₆ alkylamino)]-(C₁₋₆ alkylová) skupina, amino-(C₁₋₆ alkoxy)skupina, mono- nebo bis-[(C₁₋₆ alkylamino)]-(C₁₋₆ alkoxy skupina), karboxylová skupina, C₁₋₆ alkylkarbonylová skupina, C₁₋₆ alkoxykarbonylová skupina, karboxy-(C₁₋₆ alkylová) skupina, karboxy-(C₁₋₆ alkoxy skupina) a (C₁₋₆ alkylkarbonyl)-(C₁₋₆ alkoxy skupina) a kde alkylový

zbytek kterékoliv heteroaryl-(C_{1-6} alkylové) skupiny nebo aryl-(C_{1-6} alkylové) skupiny může být případně substituovaný aminoskupinou, mono-(C_{1-6} alkylamino-skupinou) nebo bis-(C_{1-6} alkylamino skupinou), nebo je X jednoduchá či kondenzovaná kruhová heterocyklická skupina připojená prostřednictvím atomu uhlíku a jakýkoliv kruh je nasycený či nenasycený a skládá se z 5 až 6 atomů kruhu, které zahrnují 1 nebo 2 atomy dusíku a případně 1 nebo 2 heteroatomy zvolené z atomu kyslíku či dusíku a jeden nebo dva atomy kruhu mohou být případně substituované C_{1-6} alkylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, aminoskupinou, mono- nebo bis-(C_{1-6} alkylaminoskupinou) nebo oxosubstituentem a n je nula nebo celé číslo v rozmezí od 1 do 7 s podmínkou, že když X je skupina $-NX_1X_2$, je n pouze celé číslo v rozmezí od 2 do 7 a že X_1 a X_2 nejsou zároveň atomy vodíku, nebo R_2 představuje zbytek $-NH-CO-NHY$, ve kterém Y je C_{1-6} alkylová skupina, arylová skupina, aryl-(C_{1-3} alkylová) skupina, zbytek $-(CH_2)_p-X_3$, ve kterém p je celé číslo v rozmezí od 1 do 4 a X_3 je karboxylová skupina, C_{1-6} alkoxykarbonylová skupina nebo zbytek $-CO-NH-(CH_2)_q-NX_4X_5$, ve kterém q je celé číslo v rozmezí od 2 do 4 a X_4 a X_5 představují nezávisle na sobě atom vodíku, C_{1-6} alkylovou skupinu nebo C_{1-6} alkylkarbonylovou skupinu,

R_3 je rozvětvená nebo přímá C_{1-6} alkylová skupina, C_{3-7} cykloalkylová skupina, C_{4-7} cykloalkylalkylová skupina, případně substituovaná arylová skupina nebo případně substituovaná jednoduchá či kondenzovaná kruhová aromatická heterocyklická skupina,

T je C_{1-6} alkylenová skupina nebo C_{2-6} alkenylenová skupina a

T_1 je hydroxylová skupina nebo C_{1-6} alkoxy skupina.

Je vhodné, jestliže Ar představuje fenylovou skupinu.

Je vhodné, jestliže R představuje C_{1-6} alkylovou skupinu, například ethylovou skupinu.

Preferovaným R je ethylová skupina.

Preferovaným R_1 je atom vodíku.

Jestliže R_2 představuje zbytek $-O-(CH_2)_n-X$, ve kterém n je celé číslo v rozmezí od 1 do 7, jako je 1, 2 a 3, zahrnují vhodné případy X karboxylovou skupinu, C_{1-6} alkoxykarbonylovou skupinu, aminokarbonylovou skupinu, mono- nebo di- $(C_{1-6}$ alkyl)aminokarbonylovou skupinu nebo je X jednoduchou či kondenzovanou kruhovou heterocyklickou skupinou připojenou prostřednictvím atomu uhlíku podle definice u obecného vzorce I, přednostně je X je karboxylová skupina, C_{1-6} alkoxykarbonylová skupina, například ethoxykarbonylová skupina, nebo výše popsaná kruhová heterocyklická skupina s jednoduchým či kondenzovaným kruhem připojená prostřednictvím atomu uhlíku, například pyridylová skupina, preferovanou hodnotou n je 1 nebo 3.

V jednom preferovaném aspektu je R_2 skupina $-O-(CH_2)_n-X$, ve které X je karboxylová skupina nebo C_{1-6} alkoxykarbonylová skupina.

V jednom preferovaném aspektu je R_2 skupina

$-O-(CH_2)_n-X$, ve které X je heterocyklická skupina s jednoduchým či kondenzovaným kruhem připojeným prostřednictvím atomu uhlíku podle definice pro obecný vzorec I.

Jestliže R_2 představuje zbytek $-O-(CH_2)_n-X$, ve kterém n je celé číslo v rozmezí od 2 do 7, jako je 2 a 3, zahrnují vhodné případy X skupinu $-NX_1X_2$, ve které X_1 a X_2 jsou nezávisle na sobě atom vodíku, alkylkarbonylová skupina, heteroarylkarbonylová skupina, arylkarbonylová skupina, aminokarbonylová skupina, mono- nebo di- $(C_{1-6}$ alkyl)aminokarbonylová skupina, zbytek výše definovaného vzorce $-CO-T-CO-T_1$ nebo pěti- či šestičlenná cykloalkylová skupina, která je případně kondenzovaná na benzenový kruh s podmínkou, že X_1 a X_2 nejsou zároveň atomem vodíku, přednostně je jedním z X_1 či X_2 atom vodíku a druhý je zvolen z heteroarylkarbonylové skupiny, arylkarbonylové skupiny nebo zbytku výše definovaného vzorce $-CO-T-CO-T_1$.

Příklady X zahrnují karboxylovou skupinu, kyanoskupinu, ethoxykarbonylovou skupinu, aminokarbonylovou skupinu, dimethylaminokarbonylovou skupinu, (2-indanyl)aminoskupinu a benzoylaminoskupinu.

Jedním konkrétním příkladem R_2 je skupina $-O-(CH_2)_n-X$, ve které n je celé číslo 1, 2 nebo 3 a X je karboxylová skupina.

Jedním konkrétním případem R_2 je zbytek $-O-(CH_2)_n-X$, ve kterém n je celé číslo 1, 2 nebo 3 a X je ethoxykarbonylová skupina. Jedním konkrétním případem R_2 je zbytek $-O-(CH_2)_n-X$, ve kterém n je celé číslo 1, 2 nebo 3 a X je pyridylová skupina.

Jedním konkrétním případem R_2 je zbytek $-O-(CH_2)_n-X$, ve kterém n je celé číslo 2 nebo 3 a X je skupina $-NX_1X_2$, ve které X_1 je atom vodíku a X_2 je pěti- až devítičlenná jednoduchá kruhová cykloalkylová skupina kondenzovaná na benzenový kruh, například 2-indanylaminoskupina nebo N-methyl-8-azabicyklo[3,2,1]okt-3-yllová skupina.

Jedním konkrétním případem R_2 je zbytek $-O-(CH_2)_n-X$, ve kterém n je celé číslo 2 nebo 3 a X je skupina $-NX_1X_2$, ve které X_1 je atom vodíku a X_2 je amino- (C_{1-6} alkylnonylová) skupina nebo mono- či bis-[(C_{1-6} alkylamino)-(C_{1-6} alkylnonylová)] skupina, například 2-aminoacetylová skupina.

Jedním konkrétním příkladem R_2 je zbytek $-O-(CH_2)_n-X$, ve kterém n je celé číslo 2 nebo 3 a X je skupina $-NX_1X_2$, ve které X_1 je atom vodíku a X_2 je zbytek obecného vzorce $-CO-T-CO-T_1$, ve kterém T je C_{1-6} alkylenová skupina, například $-CH_2CH_2-$ a T_1 je hydroxylová skupina nebo C_{1-6} alkoxy skupina, zejména hydroxylová skupina.

Jedním konkrétním případem R_2 je zbytek $-O-(CH_2)_n-X$, ve kterém n je celé číslo 2 nebo 3 a X je skupina $-NX_1X_2$, ve které X_1 je atom vodíku a X_2 je případně substituovaná heteroarylnonylová skupina, jako je 2-pyrazinonylnonylová skupina a 3-amino-2-pyrazinonylnonylová skupina.

Jedním konkrétním případem R_2 je zbytek $-O-(CH_2)_n-X$, ve kterém n je celé číslo 2 nebo 3 a X je skupina $-NX_1X_2$, ve které X_1 je atom vodíku a X_2 je případně substituovaná aryl- (C_{1-6} alkylnonylová) skupina, jako je 2-(methylaminomethyl)benzylonylnonylová skupina, 2-(pyrrolidinomethyl)benzylonylnonylová skupina, 2-(pyrrolidinoethoxy)benzylkarbo-

nylová skupina a (2-karboxy)benzylkarbonylová skupina.

Jedním preferovaným případem R_2 je zbytek $-O-(CH_2)_n-X$, ve kterém n je celé číslo 2 nebo 3 a X je skupina $-NX_1X_2$, ve které X_1 je atom vodíku a X_2 je zbytek výše definovaného vzorce $-CO-T-CO-T_1$, ve kterém T je například ethylen a T_1 je hydroxylová skupina.

Jedním preferovaným případem R_2 je zbytek $-O-(CH_2)_n-X$, ve kterém n je celé číslo 2 nebo 3 a X je skupina $-NX_1X_2$, ve které X_1 je atom vodíku a X_2 je substituovaná aryl- $(C_{1-6}$ alkylnkarbonylová) skupina, například (2-karboxy)benzylkarbonylová skupina a (2-pyrrolidinomethyl)-benzylkarbonylová skupina.

Jedním preferovaným případem R_2 je zbytek $-O-(CH_2)_n-X$, ve kterém n je celé číslo 2 nebo 3 a X je skupina $-NX_1X_2$, ve které X_1 je atom vodíku a X_2 je heteroarylnkarbonylová skupina, například 2-pyrazinylkarbonylová skupina.

Pokud R_2 představuje zbytek $-O-(CH_2)_n-X$, ve kterém n je nula, zahrnují vhodné případy X karboxylovou skupinu, C_{1-6} alkoxykarbonylovou skupinu, například ethoxykarbonylovou skupinu.

Je vhodné, jestliže Y představuje arylovou skupinu, například fenylovou skupinu nebo zbytek $-(CH_2)_p-X_3$

Jestliže Y je $-(CH_2)_p-X_3$, je vhodným p celé číslo 1.

Jestliže Y je $-(CH_2)_p-X_3$, je vhodným X_3 C_{1-6} alkoxykarbonylová skupina, například ethoxykarbonylová

skupina.

Preferované sloučeniny obecného vzorce I jsou ty, ve kterých Ar je fenylová skupina, R je ethylová skupina, R₁ je atom vodíku a R₂ je zbytek -O-(CH₂)_n-X, ve kterém buď

n je 1, 2 nebo 3 a X je karboxylová skupina, C₁₋₆ alkoxykarbonylová skupina, například ethoxykarbonylová skupina nebo heterocyklická skupina s jednoduchým či kondenzovaným kruhem připojená prostřednictvím atomu uhlíku definovaná pro obecný vzorec I, například pyridylová skupina, nebo

n je 2 nebo 3 a X je skupina -NX₁X₂, ve které X₁ je atom vodíku a X₂ je zbytek výše definovaného vzorce -CO-T-CO-T₁, ve kterém T je například ethylen a T₁ je hydroxylová skupina nebo X₂ je substituovaná aryl-(C₁₋₆ alkylnkarbonylová) skupina, například (2-karboxy)benzylkarbonylová skupina a (2-pyrrolidinomethyl)benzylkarbonylová skupina nebo heteroarylnkarbonylová skupina, například 2-pyrazinylkarbonylová skupina.

Zejména je třeba uvážit sloučeniny z příkladů 2, 11, 14, 29, 34, 36, 38, 39 a 40, zvláště 2, 11 a 40.

Je třeba též uvést, že sloučeniny 2 a 11 a zvláště 14 a 29, jsou jmenovitě aktivní na periférii, a proto se považují za zvláště selektivní pro ty "primární stavy", které vyžadují periferní selektivitu, jak se diskutuje výše.

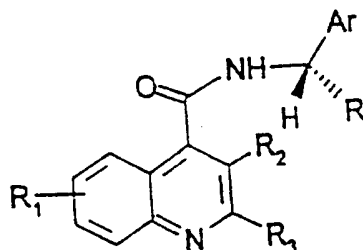
Sloučeniny 34, 36 a 38 jsou zvláště selektivní pro receptory NK-3 ve srovnání s receptory NK-2.

Jak se popisuje výše, některé ze sloučenin obecného vzorce I jsou kombinovanými antagonisty NK-2/NK-3 a považují se za zvláště vhodné pro léčbu a/nebo profylaxi dýchacích onemocnění, jako je chronické obstrukční plicní onemocnění (COPD), astma, hyperreaktivita dýchacích cest a kašel. V souladu s tím tento vynález též zahrnuje kombinované antagonisty NK-2/NK-3, zejména pro použití v léčbě a/nebo profylaxi dýchacích onemocnění. Tento vynález též zahrnuje způsob léčby a/nebo profylaxe respiračních onemocnění u savců, jako jsou lidé, který obsahuje podávání účinného netoxického farmaceuticky přijatelného množství kombinovaného antagonisty NK-2/NK-3.

Vhodným kombinovaným antagonistou NK-2/NK-3 je antagonist a mající poměr vazebné afinity NK-2/NK-3 v rozmezí od 0,05 do 20, výhodně od 0,1 do 10, ještě výhodněji od 1 do 7 a nejlépe od 1 do 5, takže preferovanými sloučeninami jsou v podstatě ekvipotentní antagonisté receptorů NK-2 a NK-3.

Sloučeniny 39 a 40 jsou zvláště vhodné jako kombinovaní antagonisté NK-2/NK-3, a proto se zejména hodí pro léčbu a/nebo profylaxi respiračních onemocnění, jako je chronické obstrukční plicní onemocnění (COPD), astma, hyperreaktivita dýchacích cest a kašel.

Sloučenina obecného vzorce I může mít nejméně jedno centrum asymetrie - například atom uhlíku označený hvězdičkou (*) ve sloučenině obecného vzorce I - a proto může existovat ve více než jedné stereoisomerní formě. Tento vynález se týká všech těchto stereoisomerních forem a jejich směsí včetně racemátů. Tento vynález zejména zahrnuje sloučeniny, ve kterých atom uhlíku v obecném vzorci I označený hvězdičkou vykazuje stereochemii ukázanou ve vzorci Ia:



(Ia)

ve kterém

Ar, R, R₁, R₂ a R₃ mají význam jako je definován u vzorce I.

Sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich soli či solváty jsou přednostně ve farmaceuticky přijatelné nebo v podstatě čisté formě. Farmaceuticky přijatelnou formou se mimo jiné myslí forma mající farmaceuticky přijatelnou hladinu čistoty kromě přítomnosti normálních farmaceutických přídavných látek, jako jsou zředovací a nosné látky a včetně toho, že neobsahuje žádný materiál považovaný za toxický při normálních hladinách dávek.

V podstatě čistá forma bude obecně obsahovat nejméně 50 % (kromě normálních farmaceutických přídavných látek) výhodně 75 %, ještě výhodněji 90 % a nejvýhodněji 95 % sloučeniny obecného vzorce I nebo její soli či solvátu.

Jednou z preferovaných farmaceuticky přijatelných forem je krystalická forma včetně této formy ve farmaceutickém přípravku. V případě solí a solvátů musí být také

přídavné iontové a rozpouštědlové zbytky netoxické.

Vhodnými solemi jsou farmaceuticky přijatelné soli.

Vhodné farmaceuticky přijatelné soli zahrnují adiční soli s kyselinami, kterými jsou obvyklé farmaceutické kyseliny, například s kyselinou maleinovou, chlorovodíkovou, bromovodíkovou, fosforečnou, octovou, fumarovou, salicylovou, citrónovou, mléčnou, mandlovou, vinnou, jantarovou, benzooovou, askorbovou a methansulfonovou.

Vhodné farmaceuticky přijatelné soli zahrnují soli kyselých zbytků sloučeniny obecného vzorce I, pokud jsou přítomny, například soli karboxylových skupin nebo hydroxylových skupin fenolové části.

Vhodné soli kyselých zbytků zahrnují soli kovů, jako například hlinité soli, soli alkalických kovů jako je lithium, sodík či draslík, soli kovů alkalických zemin, jako je vápník nebo hořčík a amonné či substituované amonné soli, například soli s nižšími alkylaminy, jako je triethylamin, hydroxyalkylaminy, jako je 2-hydroxyethylamin, bis-(2-hydroxyethyl)-amin nebo tri-(2-hydroxyethyl)amin, cykloalkylaminy, jako je biscyklohexylamin nebo s prokainem, dibenzylpiperidinem, N-benzyl- β -fenethylaminem, dehydroabietylaminem, N,N'-bisdehydroabietylaminem, glukaminem, N-methylglukaminem nebo bázemi pyridinového typu, jako je pyridin, kollidin, chinin nebo chinolin.

Vhodnými solváty jsou farmaceuticky přijatelné solváty.

Vhodné farmaceuticky přijatelné solváty zahrnují

hydráty.

Termín "alkyl", pokud se užívá samotný nebo pokud vytváří část jiných skupin (jako je "alkoxyskupina"), zahrnuje přímé nebo rozvětvené alkylové skupiny obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, ve vhodných případech 1 až 6 atomů uhlíku, příklady zahrnují methylovou skupinu, ethylovou skupinu, n-propylovou skupinu, isopropylovou skupinu, n-butylovou skupinu, isobutylovou skupinu nebo terc.butylovou skupinu.

Termín "cykloalkyl" zahrnuje skupiny mající 3 až 12, ve vhodných případech 4 až 6, atomů uhlíku v kruhu.

Termín "aryl" zahrnuje fenylovou a naftylovou skupinu, přednostně fenylovou skupinu, která, pokud není udán opak, může případně nést až pět, přednostně až tři substituenty zvolené ze souboru atom halogenu, alkylová skupina, fenylová skupina, alcoxyskupina, haloalkylová skupina, hydroxyalkylová skupina, hydroxylová skupina, aminoskupina, nitroskupina, kyanoskupina, karboxylová skupina, alkoxykarbonylová skupina, alkoxykarbonylalkylová skupina, alkyلكarbonyloxyskupina a alkyلكarbonylová skupina.

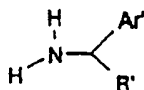
Termín "aromatická heterocyklická skupina" nebo "heteroaryl" zahrnuje skupiny obsahující aromatické heterocyklické kruhy s 5 až 12 atomy kruhu, ve vhodných případech s 5 nebo 6 atomy, a obsahující až čtyři heteroatomy v každém kruhu zvolené z atomu síry, atomu kyslíku, atomu dusíku. Pokud není uveden opak, zahrnují vhodné substituenty jakékoliv heterocyklické skupiny až 4 substituenty zvolené ze souboru alkylová skupina, alcoxyskupina, aryllová skupina a atom halogenu nebo jakékoliv dva substituenty na přileh-

lých atomech uhlíku vytvářejí spolu s atomy uhlíku, ke kterým jsou připojeny, arylovou skupinu, přednostně benzenový kruh a atomy uhlíku arylové skupiny představované těmito dvěma substituenty mohou být samy substituované či nesubstituované.

Pokud se zde užívá termín "halogen", vztahuje se k fluoru, chloru, bromu a jodu, přednostně k fluoru či chloru.

Pokud se zde užívá termín "acyl" zahrnuje zbytky kyselin, zejména zbytek některé karboxylové kyseliny, jako je alkylkarbonylová nebo arylkarbonylová skupina.

Tento vynález též poskytuje způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I nebo její soli a/nebo solvátu, který zahrnuje reakci sloučeniny obecného vzorce III

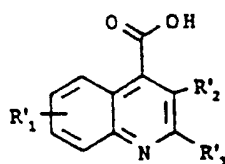


(III)

ve kterém

R' a Ar' jsou R a Ar, jak jsou definovány pro obecný vzorec I nebo skupiny či atomy, které lze převést na R respektive Ar,

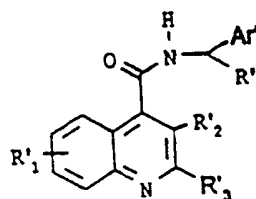
se sloučeninou obecného vzorce II nebo jejím aktivním derivátem



(II)

ve kterém

R'_1 , R'_2 a R'_3 jsou R_1 , R_2 respektive R_3 , jak jsou definovány u obecného vzorce I nebo skupiny, které lze převést na R_1 , R_2 a R_3 s vytvořením sloučeniny obecného vzorce Ib:



(Ib)

ve kterém

Ar' , R' , R'_1 , R'_2 a R'_3 mají význam jak je definován výše,

s případným dalším provedením jednoho nebo více z následujících kroků:

(i) převedení každého Ar' , R' , R'_1 , R'_2 a R'_3 na Ar , R' , R_1 , R_2 respektive R_3 , podle požadavku, s obdržením sloučeniny obecného vzorce I,

(ii) převedení sloučeniny obecného vzorce I na jinou sloučeninu obecného vzorce I, a

(iii) příprava soli sloučeniny obecného vzorce I a/nebo jejího solvátu.

Vhodné skupiny, které lze převést na jiné skupiny, zahrnují chráněné formy těchto skupin.

Je vhodné, jestliže Ar' , R' , R'_1 nebo R'_3 představují Ar , R , R_1 respektive R_3 nebo jejich chráněné formy.

Je vhodné, jestliže R'_2 představuje jinou skupinu než je chráněná forma, kterou lze převést na R_2 konvenčními způsoby.

Je výhodné, je-li sloučenina obecného vzorce II přítomna ve formě aktivního derivátu.

Vhodným aktivním derivátem sloučeniny obecného vzorce II je přechodná aktivovaná forma sloučeniny obecného vzorce II nebo derivát, ve kterém byla karboxylová skupina sloučeniny obecného vzorce II nahrazena jinou skupinou či atomem, například karboxyhalogenidem, přednostně karboxychloridem nebo azidem či anhydridem karboxylové kyseliny.

Jiné vhodné aktivní deriváty zahrnují směsný anhydrid vytvořený mezi karboxylovým zbytkem sloučeniny obecného vzorce II a alkylchlorformiátem, aktivovaným esterem, jako kyanmethylester, thiofenylester, p-nitrofenylester, p-nitrothiofenylester, 2,4,6-trichlorfenylester, pentachlorfenylester, pentafluorfenylester, N-hydroxyftalimidoester, N-hydroxypiperidinoester, N-hydroxysukcinimid-ester,

N-hydroxybenzotriazolester, alternativně může být karboxylová skupina sloučeniny obecného vzorce II aktivovaná s použitím karbodiimidu nebo N,N'-karbonyldiimidazolu.

Reakce mezi sloučeninou obecného vzorce II nebo jejím aktivním derivátem a sloučeninou obecného vzorce III se provede za příslušných konvenčních podmínek pro danou zvolenou sloučeninu. Obecně, jestliže je sloučenina obecného vzorce II přítomna jako aktivní derivát, provede se reakce s použitím stejného rozpouštědla a podmínek, jako při přípravě aktivního derivátu, výhodně se aktivní derivát připraví in situ před vytvořením sloučeniny obecného vzorce Ib a poté se připraví sloučenina obecného vzorce I nebo její sůl a/nebo solvát.

Například reakce mezi aktivním derivátem sloučeniny obecného vzorce II a sloučeninou obecného vzorce III se může provést

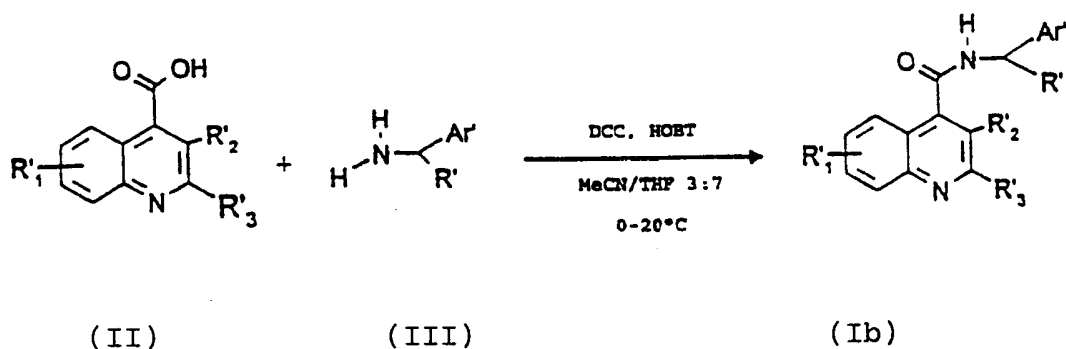
(a) nejprve přípravou chloridu kyseliny a potom kondenzací tohoto chloridu se sloučeninou obecného vzorce III za přítomnosti anorganické či organické báze ve vhodném aprotickém rozpouštědle, jako je dimethylformamid (DMF), při teplotě v rozmezí od -70 do 50 °C (přednostně v rozmezí od -10 do 20 °C) nebo

(b) reakcí sloučeniny obecného vzorce II se sloučeninou obecného vzorce III za přítomnosti vhodného kondenzačního činidla, jako je například N,N'-karbonyldiimidazol (CDI) nebo karbodiimid, jako je dicyklohexylkarbodiimid (DCC) nebo N-dimethylaminopropyl-N'-ethylkarbodiimid, výhodně v přítomnosti N-hydroxybenzotriazolu (HOBT) pro maximalizaci výtěžků a pro předejití racemizačnímu procesu [(viz Synthesis, 453

(1972)] v aprotickém rozpouštědle, jako je směs acetonitrilu (MeCN) a tetrahydrofuranu (THF), například směs v objemovém poměru od 1:9 do 7:3 (MeCN:THF) při teplotě v rozmezí od -70 do 50 °C (přednostně v rozmezí od -10 do 25 °C).

Preferovaná reakce je ukázána níže ve schématu 1.

Schéma 1



ve kterém

Ar', R', R'₁, R'₂ a R'₃ mají význam jak je definován výše.

Bude kladně oceněna možnost převést sloučeninu obecného vzorce Ib na sloučeninu obecného vzorce I nebo jednu sloučeninu obecného vzorce I na jinou sloučeninu obecného vzorce I interkonverzí vhodných substituentů. Proto jsou určité sloučeniny obecných vzorců I a Ib užitečnými meziprodukty při vytváření ostatních sloučenin podle tohoto vynálezu.

V souladu s tím poskytuje další aspekt tohoto vynálezu způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I nebo její soli a/nebo solvátu, který zahrnuje převedení sloučeniny výše

definovaného vzorce Ib, ve kterém nejméně jeden z Ar' , R' , R'_1 , R'_2 nebo R'_3 není Ar , R , R_1 , R_2 respektive R_3 , s poskytnutím sloučeniny obecného vzorce I a s následujícím provedením, podle požadavku, jednoho nebo více z následujících možných kroků:

- (i) převedení sloučeniny obecného vzorce I na jinou sloučeninu obecného vzorce I a
- (ii) příprava soli sloučeniny obecného vzorce I a/nebo jejího solvátu.

Je vhodné, jestliže ve sloučenině obecného vzorce Ib Ar' , R' , R'_1 a R'_3 jsou Ar , R , R_1 respektive R_3 nebo jestliže jsou chráněnými formami těchto skupin a R'_2 je skupina či atom, který se může převést na R_2 jedním nebo více kroky.

Je výhodné, jestliže R'_2 představuje hydroxylovou skupinu či aminoskupinu.

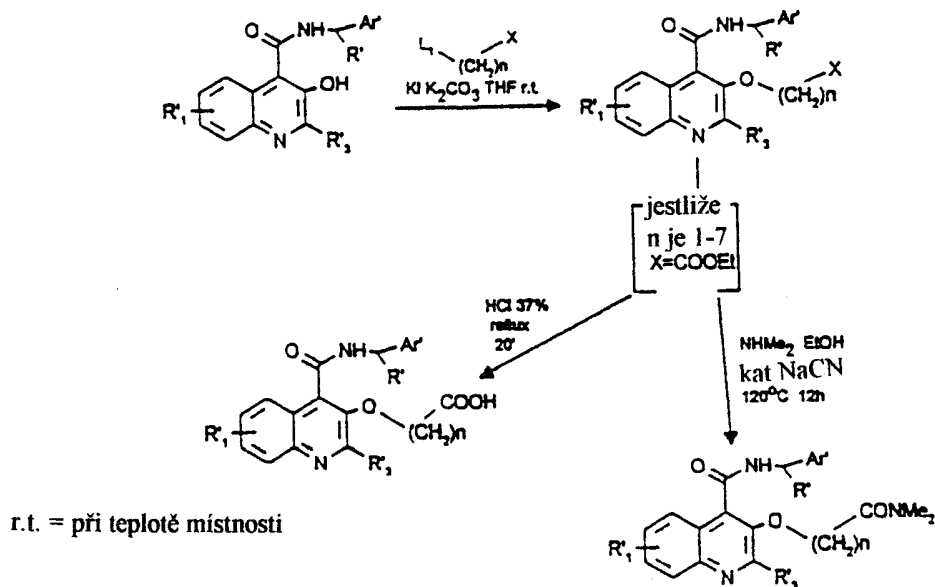
Převedení jakékoliv skupiny Ar' , R' , R'_1 nebo R'_3 na Ar , R , R_1 respektive R_3 , kde, jak bylo uvedeno výše, jsou skupiny Ar' , R' , R'_1 a R'_3 obvykle chráněnými formami Ar , R , R_1 nebo R_3 , se může provést s použitím příslušných konvenčních podmínek, jako je vhodný postup sejmutí chránicí skupiny.

Převedení jakékoliv skupiny R'_2 na R_2 se může provést s použitím příslušných konvenčních reakčních činidel a podmínek:

Například, jestliže R'_2 je hydroxylová skupina, může se sloučenina obecného vzorce Ib převést na sloučeninu obec-

ného vzorce I podle popisu ve schématu 2.

Schéma 2



ve kterém

Ar' , R' , R'_1 , R'_2 , R'_3 a X mají význam jako je definován u obecného vzorce I,

n má význam jak je definován u obecného vzorce I nebo jak je zvláště specifikováno údaje ve schématu 2 a

L_1 je odštěpitelná skupina či atom, jako je atom halogenu, například atom chloru nebo bromu.

Ve schématu 2 je příkladem X skupina $-COOC_2H_5$.

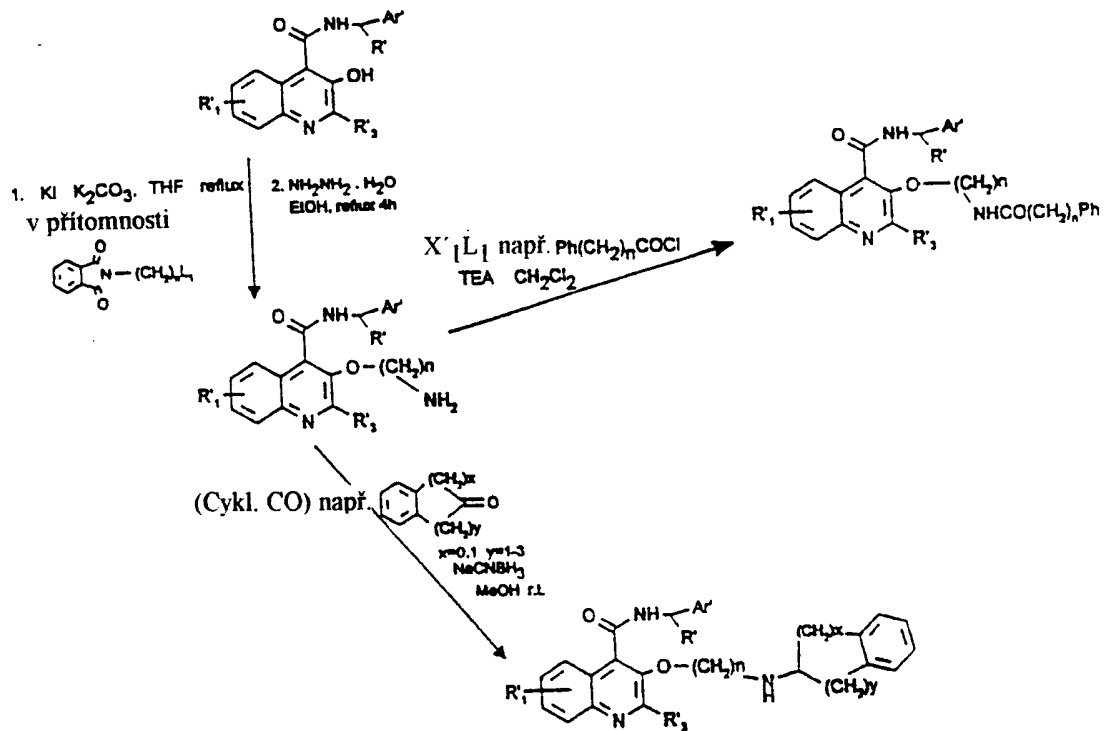
Jestliže konkrétně R'_2 je hydroxylová skupina, potom se tato skupina může alkylovat alkylhalogenformiátem nebo ω -halogenalkylesterem nebo ω -halogenalkylnitrilem,

například jestliže se alkyluje ethylbromacetátem a uhličitanem draselným v tetrahydrofuranu, obdrží se 3-ethoxykarbonylmethoxyderivát. Výsledný esterový zbytek může být následně hydrolyzován varem pod zpětným chladičem v koncentrované kyselině chlorovodíkové nebo transamidován amoniakem, primárním či sekundárním aminem v ethanolu jako rozpouštědlo při teplotě od 20 °C do 120 °C, případně v přítomnosti katalytického množství kyanidu sodného [J. Org. Chem., 52, 2033 (1987)].

Ve schématu 3 se R'₂ značící hydroxyskupinu převede na ω-aminoalkoxyskupinu reakcí s ω-bromalkylftalimidem a uhličitanem draselným ve vroucím tetrahydrofuranu s obdržáním ftalimidoalkoxyderivátu, který se dále hydrolyzuje hydrazinhydrátem.

Aminoskupina výsledného ω-aminoalkoxysubstituentu se potom může acylovat fenyl(alkyl)chloridem, jako je benzoylchlorid, a triethanolaminem v dichlormethanu nebo se může podrobit redukčnímu procesu aminace s benzo-kondenzovaným cyklickým ketonem, například 2-indanonem a natriumkyanborhydridem v methanolu při teplotě místnosti [J. Am. Chem. Soc., 93, 2897 (1971)].

Schéma 3



ve kterém

r.t. označuje teplotu místnosti,

Cykl. znamená cykloalkyl,

Ar' , R' , R'_1 , R'_2 a R'_3 mají význam jako je definován výše a

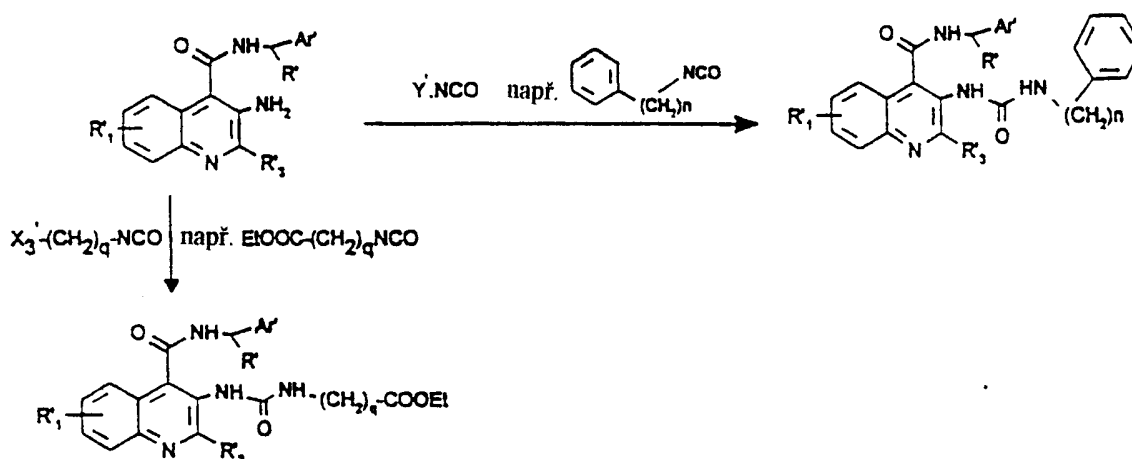
X_1' je X_1 jak je definován u obecného vzorce I nebo chráněná forma této skupiny,

přičemž cykloalkyl.CO je 5- až 9-členná cykloalkylová skupina s jednoduchým či kondenzovaným kruhem, ve kterém jeden nebo

dva atomy kruhu mohou být případně substituované C_{1-6} alkylovou skupinou a tento kruh může být případně kondenzovaný s benzenovým kruhem a může též obsahovat oxoskupinu.

Jestliže R'_2 je aminoskupina, může se sloučenina obecného vzorce Ib převést na jinou sloučeninu obecného vzorce I nebo Ib podle popisu ve schématu 4.

Schéma 4



ve kterém

Ar' , R' , R'_1 , R'_2 , R'_3 a n mají význam jak je definován výše,

Y' je Y jak je definován pro obecný vzorec I nebo chráněná forma této skupiny,

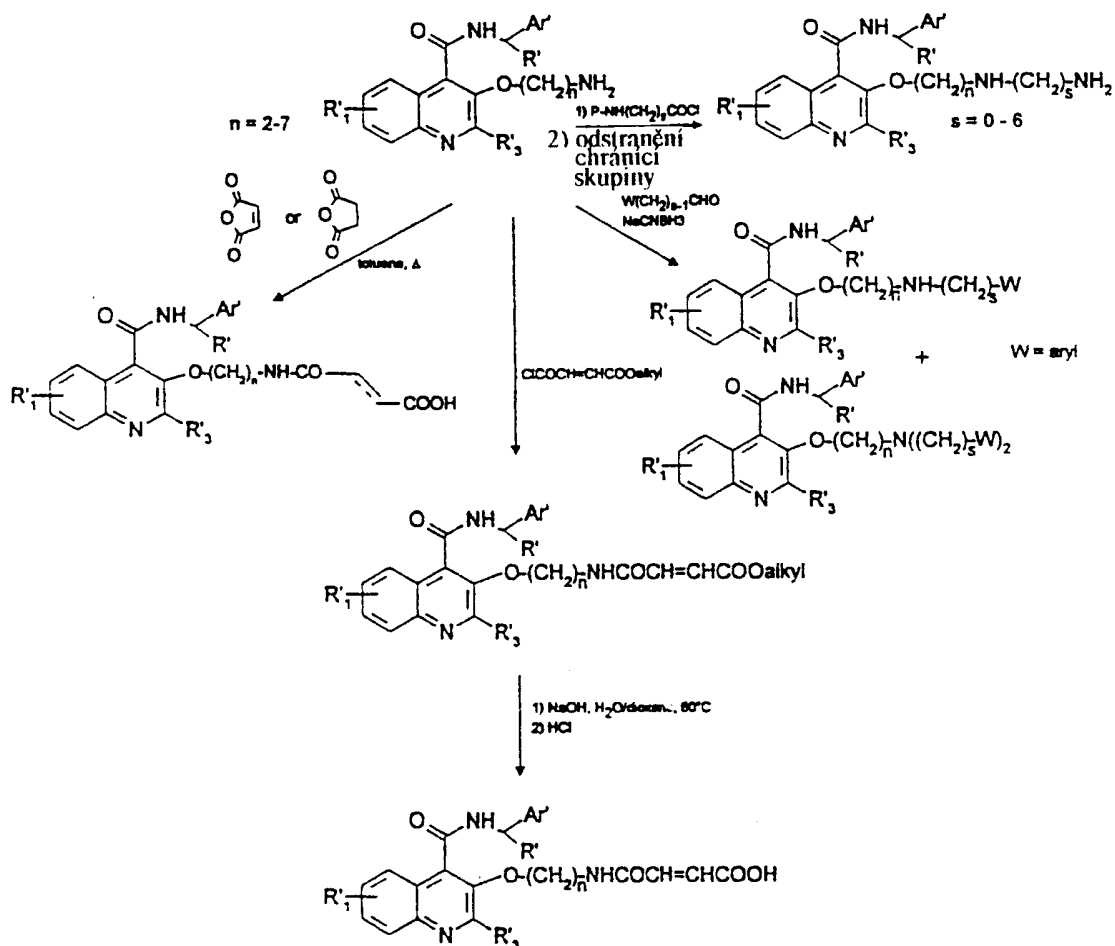
X_3' je X_3 jak je definován pro obecný vzorec I nebo

chráněná forma této skupiny a

q má význam jak je definován pro obecný vzorec I.

Jestliže je R'_2 konkrétně aminoskupina, obdrží se fenyl(alkyl)ureioderivát reakcí s fenyl(alkyl)isokyanátem ve směsi dichlormethan/tetrahydrofuran/acetonitril při 40 °C. Podobným způsobem se ethoxykarbonylalkylureioderiváty syntetizují z odpovídajících ethoxykarbonylalkylisokyanátů ve směsi tetrahydrofuran/dimethylformamid při 60 °C. V dalším aspektu může být primární aminový meziprodukt popsán ve schématu 3 (ve kterém R_2 je zbytek $-O-(CH_2)_n-NX_1X_2$, ve kterém X_1 i X_2 představují atom vodíku) převeden na sloučeninu obecného vzorce I, ve které jeden nebo oba X_1 a X_2 představují aryl-(C_{1-6} alkylovou skupinu), heteroaryl-(C_{1-6} alkylovou) skupinu nebo zbytek $-CO-T-CO-T_1$, kde T a T_1 mají význam jako je definován u obecného vzorce I, s použitím reakcí jako jsou ty, které ukazuje jako příklad schéma 5.

Schéma 5



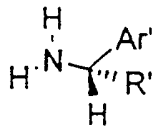
ve kterém

Ar' , R' , R'_1 a R'_3 mají význam jak je definován výše.

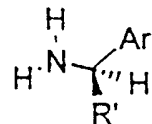
Vhodná převedení jedné sloučeniny obecného vzorce I na jinou sloučeninu obecného vzorce I zahrnují reakce, při kterých se jedna skupina R , R_1 , R_2 nebo R_3 převádí na jinou skupinu R , R_1 , R_2 respektive R_3 a tyto konverze probíhají vhodným způsobem zpracování příslušných skupin Ar' , R' , R'_1 , R'_2 a R'_3 s použitím konvenčních způsobů, například

způsobů popsaných ve schématech 2, 3 a 4 výše.

Jak se popisuje výše, může sloučenina obecného vzorce I existovat ve více než jedné stereoisomerní formě a způsob podle tohoto vynálezu může poskytovat racemáty stejně tak jako enantiomery v čisté formě. V souladu s tím se obdrží čistý enantiomer sloučeniny obecného vzorce I reakcí sloučeniny výše definovaného obecného vzorce II s příslušným enantiomerně čistým primárním aminem obecného vzorce IIIa nebo IIIc



(IIIa)

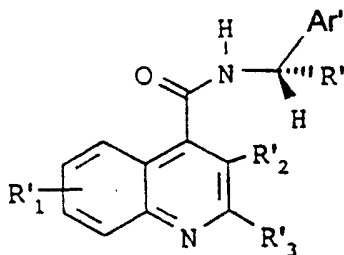


(IIIc)

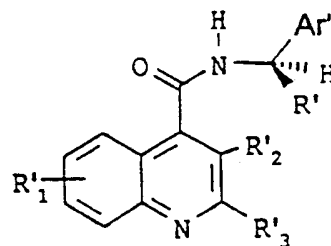
ve kterých

R' a Ar' mají význam jak je definován výše,

s obdržením sloučeniny obecného vzorce I'a nebo I'c



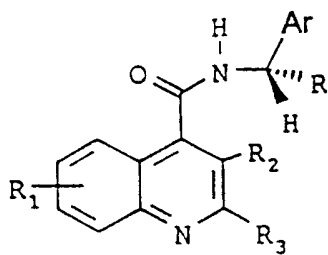
(I'a)



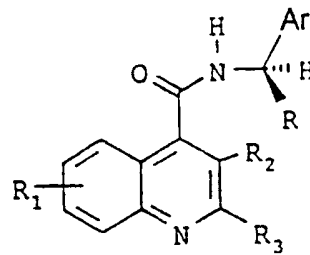
(I'c)

ve kterých Ar' , R' , R'_1 , R'_2 a R'_3 mají význam jak je definován výše.

Sloučeniny obecných vzorců I'a nebo I'c mohou být následně převedeny na sloučeniny obecných vzorců Ia nebo Ic



(Ia)



(Ic)

ve kterých

Ar , R , R_1 , R_2 a R_3 mají význam jak je definován výše,

způsoby konverze popsány výše.

Sloučenina obecného vzorce II, ve které R_2 je hydroxylová skupina nebo aminoskupina a chráněné formy takové sloučeniny představují buď známé sloučeniny nebo se připraví podle způsobů použitých k přípravě známých sloučenin.

Například 3-hydroxy-2-fenyl-4-chinolinkarboxylová kyselina

(R_2 je hydroxylová skupina, CAS = [485-89-2]) se připraví

v souladu se způsoby popsány v US patentu č. 2 776 290

(1957) a 3-amino-2-fenyl-4-chinolinkarboxylová kyselina

(R_2 je aminoskupina, CAS = [36735-26-9]) se připraví

v souladu s postupy popsány v Chemical Abstracts 77:61769u

[viz Khim. Geterotsikl. Soedin., 4, 525-526 (1972)].

Je výhodné, že při kterékoliv z výše popsaných reakcí může být kterákoliv reaktivní skupina v molekule substrátu chráněná v souladu s konvenční chemickou praxí.

Vhodné chránící skupiny při kterékoliv z výše popsaných reakcí jsou ty, které se v oboru konvenčně používají. Například vhodné skupiny chránící hydroxylovou skupinu zahrnují benzylové nebo trialkylsilylové skupiny. Aminoskupina se vhodným způsobem chrání jako (9-fluorenyl-methoxykarbonyl)aminoskupina [FMOCaminoskupina].

Způsoby tvorby a odstraňování těchto chránících skupin jsou konvenční způsoby, které jsou vhodné pro danou chráněnou molekulu. Například benzyloxyskupina se může připravit reakcí příslušné sloučeniny s benzylohalogenidem, jako je benzylbromid, a potom se může v případě požadavku benzylová skupina vhodným způsobem odstranit s použitím katalytické hydrogenace nebo mírného etherového štěpícího činidla, jako je trimethylsilyljodid nebo bromid boritý. FMOCaminoskupina se připraví reakcí aminosloučeniny s FMOCchloridem v rozpouštědle, jako je methylenchlorid, přednostně v přítomnosti triethylaminu a obvykle při nízké teplotě až při teplotě místnosti, například v rozmezí od 0 °C do teploty místnosti. Skupina FMOC se odstraní reakcí s organickou bází, jako je diethylamin.

Jak se popisuje výše, sloučeniny obecného vzorce I mají užitečné farmaceutické vlastnosti a v souladu s tím tento vynález poskytuje sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl či solvát k použití jako terapeuticky účinná látka.

Tento vynález dále poskytuje farmaceutický přípravek obsahující sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl či solvát a farmaceuticky přijatelnou nosnou látku.

Tento vynález též poskytuje použití sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli či solvátu při výrobě léku pro léčbu primárních a sekundárních stavů.

Navíc k tomu, co již bylo uvedeno, jsou určité sloučeniny podle tohoto vynálezu selektivní pro periferní oblast. Tyto sloučeniny se vyznačují tím, že jsou dostatečně hydrofilní, takže v podstatě neprocházejí hematoencefalickou bariérou. Tato hydrofilní povaha se snadno měří s použitím konvenčních fyzikálně-chemických metod, jako je měření rozdělovacího koeficientu ($\log P$ a $\text{deltalog}P$) a snadno se ověřuje *in vivo*, například vyhodnocením relativní hladiny sloučeniny v krevní plazmě oproti mozku po podání zvířeti.

Rozdělovací koeficienty se určí konvenčními metodami, jako jsou metody popsané v publikacích A. Leo a kol., *Chem. Rev.*, 71, 525 (1971), R. C. Young a kol., *J. Med. Chem.*, 31, 656 (1988) nebo P. Seiler, *Eur. J. Med. Chem.*, 9, 473 (1974).

Takový lék a složení podle tohoto vynálezu se může připravit smísením sloučeniny podle tohoto vynálezu s vhodným nosičem. Může obsahovat zředovací činidlo, pojídlo, plnidlo, rozvolňovadlo, příchuť, barvivo, mazivo nebo konzervační látky přidané konvenčním způsobem.

Tyto konvenční pomocné látky se mohou například používat při přípravě přípravků se známými látkami pro léčbu "stavů".

Přednostně je farmaceutický přípravek podle tohoto vynálezu v jednotkové dávkové formě a ve formě přizpůsobené pro použití v lékařství nebo veterinární oblasti. Takové přípravky mohou být například v balené formě doprovázené psanými či tištěnými instrukcemi pro použití při léčbě stavů.

Vhodné dávkové rozmezí pro látky podle tohoto vynálezu závisí na sloučeninách, které se mají použít, a na stavu pacienta. Bude též záviset mimo jiné na vztahu účinnosti ke schopnosti absorpce a na frekvenci a cestě podávání.

Sloučenina nebo přípravek podle tohoto vynálezu se může připravit pro podávání jakýmkoliv způsobem a přednostně je v jednotkové dávkové formě nebo ve formě, kterou si může člověk jako pacient sám podávat jako jednotlivou dávku. Výhodně se používá přípravek pro perorální, rektální, místní, parenterální, intravenózní nebo intramuskulární podávání. Přípravky se mohou navrhnout tak, aby poskytovaly pomalé uvolňování účinné složky.

Přípravky mohou být například ve formě tablet, tobolek, sáčků, lahviček, prášků, granulí, pastilek, rozpustných prášků nebo kapalných přípravků, například roztoků či suspenzí nebo čípků.

Přípravky, například ty, které jsou vhodné pro perorální podávání, mohou obsahovat konvenční pomocné látky, jako jsou pojiva, například sirup, akáciovou klovatinu,

sorbitol, tragant nebo polyvinylpyrrolidon, plnidla, například laktózu, cukr, kukuřičný škrob, fosforečnan vápenatý, sorbitol nebo glycin, maziva pro tabletování, například stearát hořečnatý, rozvolňovadla, například škrob, polyvinylpyrrolidon, natriumglykolát škrobu nebo mikrokrytalickou celulózu, nebo farmaceuticky přijatelná tužidla, jako je laurylsulfát sodný.

Pevné přípravky se mohou získat konvenčními způsoby mísení, plnění, tabletování a podobně. Opakované kroky mísení se mohou použít pro rozdělení aktivní složky v celkovém množství přípravků s použitím velkých množství plnidel. Jestliže je přípravek ve formě tablety, prášku nebo pastilky, lze použít jakoukoliv nosnou látku vhodnou pro přípravu farmaceutických přípravků, například stearát hořečnatý, škrob, glukózu, laktózu, sacharózu, rýžovou mouku a křidu. Tablety mohou být potahované podle způsobů dobře známých v běžné farmaceutické praxi, zejména s použitím eneterického potahování. Přípravek může být též ve formě stravitelné tobolky, například želatinové tobolky obsahující sloučeninu, v případě požadavku spolu s nosnou látkou nebo jinými pomocnými látkami.

Kapalné přípravky pro perorální podávání mohou být například ve formě emulzí, sirupů či elixírů nebo se mohou nabízet jako suchý přípravek pro rekonstituci s použitím vody nebo jiného vhodného vehikula před použitím. Takové kapalné přípravky mohou obsahovat konvenční aditiva, jako jsou suspenzační činidla, například sorbitol, sirup, methylcelulózu, želatinu, hydroethylcelulózu, karboxymethylcelulózu, gel stearátu hlinitého, hydrogenované požitelné tuky, emulgační činidla, například lecitin, monooleát sorbitanu nebo akáciovou klovatinu, vodná či nevodná vehikula včetně

jedlých olejů, například mandlový olej, frakcionovaný kokosový olej, mastné estery, například estery glycerolu nebo propylenglykol či ethylalkohol, glycerol, vodu nebo normální fyziologický roztok, konzervační přípravky, například methyl- nebo propyl-p-hydroxybenzoát nebo kyselinu sorbovou a v případě potřeby běžné příchutě či barviva.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou být též podávány jiným způsobem než perorálně. V souladu s běžnými farmaceutickými způsoby mohou být prostředky připravovány například pro rektální podávání ve formě čípků. Mohou být též připraveny pro distribuci v injekční formě ve vodném nebo nevodném roztoku, suspenzi nebo emulzi ve farmaceuticky přijatelné kapalině, například ve sterilní apyrogenní vodě nebo v parenterálně přijatelném oleji či směsi kapalin. Kapalina může obsahovat bakteriostatické přísady, antioxidanty a další konzervační přípravky, pufrý nebo rozpustné složky, které zajišťují, aby byl roztok izotonický s krví, zahušťovací látky, suspenzační látky nebo další farmaceuticky přijatelné přísady. Tyto formy budou přítomny v jednotkové dávkové formě jako ampule nebo injekční pomůcky pro jednorázové použití nebo ve vícedávkových formách, například v láhvi, ze které může být příslušná dávka odebrána nebo v pevné formě či koncentrátu, který se může použít pro přípravu injekčního přípravku.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu se mohou též podávat inhalací, nosem či ústy. Takové podávání se může provádět pomocí přípravku ve spreji obsahujícím sloučeninu podle vynálezu a vhodnou nosnou látku, která může být případně suspendována například v uhlovodíkové hnací látce.

Preferované sprejové prostředky obsahují mikronizova-

né částice sloučeniny v kombinaci s povrchově aktivní látkou, rozpouštědlem či dispergačním činidlem, aby se zabránilo sedimentaci suspendovaných částic. Preferovaný rozměr částice sloučeniny je od 2 do 10 μm .

Další způsob podávání sloučeniny podle tohoto vynálezu zahrnuje transdermální dodávání látky s použitím přípravku v kožní náplasti. Preferované složení zahrnuje sloučeninu podle tohoto vynálezu dispergovanou v adhezivu citlivém na tlak, které přilne ke kůži, čímž umožní difuzi sloučeniny z adheziva kůží do těla pacienta. Pro dosažení konstantní rychlosti perkutánního vstřebávání lze použít adheziva citlivá na tlak známá v oboru jako přirozený kaučuk či silikon.

Jak se popisuje výše, závisí účinná dávka sloučeniny na dané použité sloučenině, stavu pacienta a na frekvenci a cestě podávání. Jednotková dávka bude obecně obsahovat od 20 do 1000 mg a přednostně bude obsahovat od 30 do 500 mg, zejména 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 nebo 500 mg. Přípravky se mohou podávat jednou nebo vícekrát denně, například dvakrát, třikrát nebo čtyřikrát denně a celková denní dávka pro dospělého o tělesné hmotnosti 70 kg bude normálně v rozmezí od 100 do 3000 mg. Alternativně bude jednotlivá dávka obsahovat od 2 do 20 mg aktivní složky a bude se v případě potřeby podávat v násobcích pro obdržení denní dávky popsané výše.

Pro sloučeniny podle tohoto vynálezu se nepředpokládají žádné nepřijatelné toxikologické účinky, pokud se podávají v souladu s tímto vynálezem.

Tento vynález též poskytuje způsob pro léčbu a/nebo

profylaxi primárních a sekundárních stavů u savců, zejména u lidí, zahrnující podávání savci, který potřebuje tuto léčbu a/nebo profylaxi, účinného množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli či solvátu.

Aktivita sloučenin podle tohoto vynálezu jako ligandů NK_3 se určí jejich schopností inhibovat vazbu ligandů NK_3 značených radionuklidy, [^{125}I]-[Me-Phe⁷]-NKB nebo [3H]-senktidu na morčecí a lidské receptory NK_3 [Renzetti a kol., *Neuropeptide*, 18, 104-114 (1991), Buell a kol., *FEBS*, 299 (1), 90-95 (1992), Chung a kol., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 198 (3), 967-972 (1994)].

Tyto použité zkoušky pro stanovení vazby umožňují určení koncentrace jednotlivé sloučeniny požadované pro snížení specifické vazby [^{125}I]-[Me-Phe⁷]-NKB a [3H]-senktidu na receptor NK_3 za rovnovážných podmínek (IC_{50}) o 50 %.

Zkouška pro stanovení vazby poskytují pro každou testovanou sloučeninu střední hodnotu IC_{50} ze 2 až 5 jednotlivých pokusů provedených ve dvojicích či trojicích. Nejučinnější sloučeniny podle tohoto vynálezu vykazují hodnoty IC_{50} v rozmezí 0,1 až 1000 nM. NK_3 -antagonistická aktivita sloučeniny podle tohoto vynálezu se určí její schopností inhibovat kontrakci morčecího ilea indukovanou senktidem [Maggi a kol., *Br. J. Pharmacol.*, 101, 996-1000 (1990)], kontrakci izolovaného sfinkteru duhovky králíka [Hall a kol., *Eur. J. Pharmacol.*, 199, 9-14 (1991)] a mobilizaci vápenatých iontů zprostředkovanou lidskými receptory NK_3 [Mochizuki a kol., *J. Biol. Chem.*, 269, 9651-9658 (1994)]. Morčecí a králičí funkční soupravy pro zkoušky in vitro poskytují pro každou testovanou sloučeninu

střední hodnotu K_B z 3 až 8 jednotlivých pokusů, kde K_B je koncentrace jednotlivé sloučeniny požadovaná pro poskytnutí dvojnásobného posunu doprava křivky koncentrace-odpověď pro senktid. Funkční rozbory s humánními receptory umožňují stanovení koncentrace jednotlivé sloučeniny požadované pro snížení mobilizace vápenatých iontů indukované agonistou NKB o 50 % (hodnoty IC_{50}). V této zkoušce se sloučeniny podle tohoto vynálezu chovají jako antagonisté.

Terapeutická účinnost sloučeniny podle tohoto vynálezu při léčbě stavů může být vyhodnocena s použitím modelů chorob u hlodavců.

Jak se popisuje výše, sloučenina obecného vzorce I se uvažuje též jako použitelný diagnostický prostředek. V souladu s tím tento vynález zahrnuje sloučeninu obecného vzorce I pro použití ve formě diagnostického prostředku pro stanovení stupně, ve kterém se aktivita receptorů neurokininu-3 (normální, nadměrná nebo nedostatečná aktivita) účastní v symptomech nemocného. Toto použití zahrnuje využití sloučeniny obecného vzorce I jako antagonisty této aktivity, například včetně, avšak nikoliv s omezením na tento případ, pro obrat inositolfosfátu indukovaný tachykininovým agonistou nebo pro elektrofyziologickou aktivaci vzorku buněk obdrženého od pacienta. Srovnání této aktivity v přítomnosti či nepřítomnosti sloučeniny obecného vzorce I ukáže stupeň účasti receptoru NK-3 ve zprostředkování agonistických účinků v této tkáni.

Příklady provedení vynálezu

Následující popisy ilustrují přípravu meziproduktů a

příklady ilustrují přípravu sloučenin podle tohoto vynálezu. Sloučeniny z příkladů jsou shrnuty níže v tabulkách 1 až 3.

Popis 1

(S)-N-(α -Ethylbenzyl)-3-hydroxy-2-fenylchinolin-4-karboxamid

2,49 g (9,4 mmol) kyseliny 3-hydroxy-2-fenylchinolin-4-karboxylové (CAS [485-89-2]) se suspenduje ve 150 ml směsi tetrahydrofuran/acetonitril 7:3. Přidá se 1,40 g (10,3 mmol) 1-hydroxybenzotriazolu (HOBT) a 1,27 g (9,4 mmol) (S)- α -ethylbenzylaminu rozpuštěného ve 20 ml dichlormethanu a reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 30 minut. Po kapkách se přidává 2,13 g (10,3 mmol) dicyklohexylkarbodiimidu (DCC) rozpuštěného ve 20 ml dichlormethanu. Reakční směs se ponechá při teplotě místnosti přes noc, reakce se ukončí přidávkem 20 ml vody, směs se odpaří ve vakuu do sucha a zbytek se rozpustí v ethylacetátu. Vysrážená dicyklohexylmočovina se odfiltruje a organická vrstva se promyje vodou, 20% kyselinou citrónovou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se oddělí, vysuší s použitím síranu sodného a odpaří ve vakuu do sucha. Zbytek se vyčistí gradientovou sloupcovou chromatografií na silikagelu s rozměrem částice 0,06 až 0,025 mm (60 až 240 mesh) s použitím směsi hexan/ethylacetát 9:1 jako počátečního elučního činidla a směsi hexan/ethylacetát 7:3 jako konečného elučního činidla. Surový produkt se překrystaluje z isopropanolu s obdržením 1,75 g sloučeniny pojmenované v nadpisu ve formě bílé tuhé látky.

Sumární vzorec $C_{25}H_{22}N_2O_2$, teplota tání 168 až 168,4

$^{\circ}\text{C}$, relativní molekulová hmotnost 382,47, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -28,5$
 $^{\circ}$ ($c = 0,5$, MeOH).

Elementární analýza: vypočteno (%) C 78,51, H 5,80,
N 7,33, nalezeno (%) C 78,49, H 5,84, N 7,26.

IČ (KBr): 3370, 1625, 1525 cm^{-1} .

300 MHz ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 9,80 (s, 1H), 9,11 (d, 1H), 8,00-7,94 (m, 3H), 7,61-7,42 (m, 8H), 7,38 (dd, 2H), 7,28 (dd, 1H), 5,06 (dt, 1H), 1,82 (ddq, 2H), 0,97 (t, 3H).

Hmotnostní spektrometrie (EI, TSQ 700, zdroj 200 C, 70 V, 200 μA): 382 (M⁺), 264, 247, 219.

Popis 2

(S)-N-(α -Ethylbenzyl)-3-amino-2-fenylchinolin-4-karboxamid

1,5 g (5,7 mmol) kyseliny 3-amino-2-fenylchinolin-4-karboxylové (CAS [36735-26-9]) se rozpustí ve 140 směsi tetrahydrofuran/acetonitril 7:3. Přidá se 1,5 g (11,1 mmol) 1-hydroxybenzotriazolu (HOBT) a po kapkách se přidává 1,15 g (8,5 mmol) (S)- α -ethylbenzylaminu rozpuštěného v 10 ml dichlormethanu. Po ochlazení reakční směsi na 0 $^{\circ}\text{C}$ se po kapkách přidává 1,4 g (6,7 mmol) dicyklohexylkarbodiimidu (DCC) rozpuštěného v 10 ml dichlormethanu. Roztok se udržuje při 0 $^{\circ}\text{C}$ po dobu 30 minut a potom při teplotě místnosti přes noc. Reakční směs se odpaří ve vakuu, zbytek se rozpustí v dichlormethanu a roztok se odfiltruje, promyje vodou, 20% kyselinou citrónovou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická

vrstva se oddělí, vysuší s použitím síranu sodného a odpaří ve vakuu do sucha s obdržením 2,4 g surového produktu. Ten se trituruje diisopropyletherem, poté se překrystaluje směsí diisopropylether/isopropanol 10:1 s obdržením 1,7 g sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Sumární vzorec $C_{25}H_{23}N_3O$, teplota tání 153 až 155 °C, relativní molekulová hmotnost 381,48, $[\alpha]_D^{20} = -68,0^\circ$ (c = 0,5, MeOH).

Elementární analýza: vypočteno (%) C 78,71, H 6,08, N 11,01, nalezeno (%) C 78,45, H 6,10, N 10,96.

IČ (KBr): 3490, 3380, 3260, 1630, 1600 cm^{-1} .

300 MHz 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 9,20 (d, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,59-7,26 (m, 11H), 5,08 (dt, 1H), 4,80 (s široký, 2H), 2,81 (dq, 2H), 0,95 (t, 3H).

Hmotnostní spektrometrie (EI, TSQ 700, zdroj 200 C, 70 V, 200 μA): 381 (M⁺), 352, 247, 219, 218.

Popis 3

(S)-N-(α -Ethylbenzyl)-2-fenyl-3-(2-ftalimidoethoxy)-chinolin-4-karboxamid

1,90 g (5,0 mmol) (S)-N-(α -ethylbenzyl)-3-hydroxy-2-fenylchinolin-4-karboxamidu (výsledná látka obdržená podle popisu 1) se rozpustí ve 20 ml tetrahydrofuranu. Přidá se 3,80 g (14,9 mmol) N-(2-bromethyl)ftalimidu rozpuštěného v 15 ml tetrahydrofuranu, 2,00 g (14,5 mmol) uhličitanu draselného a 0,25 g jodidu draselného a suspenze se

míchá při teplotě místnosti po dobu 2,5 hodin a poté se vaří pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin. Přidá se dalších 1,90 g (7,4 mmol) N-(2-bromethyl)ftalimidu a katalytické množství jodidu draselného a reakční směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu 3,5 hodin. Přidá se dalších 0,50 g (2,0 mmol) N-(2-bromethyl)ftalimidu a katalytické množství jodidu draselného a reakční směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu 5 hodin. Anorganické soli se odfiltrují a reakční směs se odpaří ve vakuu do sucha, rozpustí v dichlormethanu a promyje vodou. Organická vrstva se oddělí, vysuší s použitím síranu sodného a odpaří ve vakuu do sucha. Zbytek se vyčistí mžikovou sloupcovou chromatografií na silikagelu s rozměrem částice 0,038 až 0,063 mm (230 až 400 mesh), při eluci nejprve směsí hexan/ethylacetát 8:2 obsahující 0,5 % hydroxidu amonného (28%) a poté směsí hexan/ethylacetát 3:2 obsahující 0,5 % hydroxidu amonného (28%). Obdržená vyčištěná pevná látka (2,60 g) se trituruje diisopropyletherem, zfiltruje, promyje a suší s obdržením 2,5 g sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Sumární vzorec $C_{35}H_{29}N_3O_4$, teplota tání 172 až 175 °C, relativní molekulová hmotnost 555,64, $[\alpha]_D^{20} = -16,3^\circ$ (c = 0,5, MeOH).

IČ (KBr): 3280, 3060, 2960, 1780, 1715, 1660, 1530 cm^{-1} .

300 MHz 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 9,27 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,92-7,84 (m, 4H), 7,78-7,69 (m, 3H), 7,60-7,53 (m, 2H), 7,46-7,38 (m, 4H), 7,27 (dd, 1H), 7,13-7,04 (m, 3H), 4,96 (dt, 1H), 3,92-3,78 (m, 2H), 3,72-3,55 (m, 2H), 1,78 (dq, 2H), 0,93 (t, 3H).

Hmotnostní spektrometrie (EI, TSQ 700, zdroj 180 C, 70 V, 200 μ A): 555 (M+.), 526, 421, 174.

Popis 4

(S)-N-(α -Ethylbenzyl)-3-(2-aminoethoxy)-2-fenylchinolin-4-karboxamid

2,2 g (3,9 mmol) (S)-N-(α -ethylbenzyl)-2-fenyl-3-(2-ftalimidoethoxy)chinolin-4-karboxamidu (sloučenina podle popisu 3) se rozpustí ve 150 ml 96% ethanolu, roztok se zahřeje pod zpětným chladičem k varu, přidá se 0,38 ml (7,8 mmol) hydrazinhydrátu a reakční směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu 4 hodin. Přidává se dále 0,4 ml (8,2 mmol), 0,2 ml (4,1 mmol), 0,2 ml (4,1 mmol), 0,4 ml (8,2 mmol) a 0,4 ml (8,2 mmol) hydrazinhydrátu, vždy po 12 hodinách při varu reakční směsi pod zpětným chladičem. Potom se reakční směs odpaří ve vakuu do sucha a přidá se 20 ml vody. Směs se ochladí na ledové lázni a přidá se 10 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Reakční směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu 1 hodiny a poté se po ochlazení odfiltruje ftalhydrazid. Výsledný vodný filtrát se promyje ethylacetátem, zalkalizuje 2N roztokem hydroxidu sodného a extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší s použitím síranu sodného a odpaří ve vakuu do sucha. Zbytek se vyčistí mžikovou sloupcovou chromatografií na silikagelu s rozměrem částice 0,038 až 0,063 mm (230 až 400 mesh), při eluci směsí ethylacetát/methanol 96:4 obsahující 1,2 % hydroxidu amonného (28%) s obdržáním 1,2 g sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Sumární vzorec $C_{27}H_{27}N_3O_2$, teplota tání 62 až 66 °C, relativní molekulová hmotnost 425,54.

IČ (KBr): 3360, 3250, 3060, 3020, 2960, 2920, 2870, 1640, 1540 cm^{-1} .

300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 9,45 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,94 (s široký, 3H), 7,76 (ddd, 1H), 7,65-7,51 (m, 4H), 7,48-7,40 (m, 3H), 7,31 (dd, 1H), 5,09 (dt, 1H), 3,83 (t, 2H), 2,72 (m, 2H), 1,93-1,80 (m, 2H), 0,99 (t, 3H).

Hmotnostní spektrometrie (FAB POS, thioglycerolová matrice, FAB plyn Xe, 8 kV, zdroj 50): 426 (MH+).

Příklad 1

(S)-N-(α -Ethylbenzyl)-3-(ethoxykarbonylmethoxy)-2-fenyl-chinolin-4-karboxamid

2,0 g (5,2 mmol) (S)-N-(α -ethylbenzyl)-3-hydroxy-2-fenylchinolin-4-karboxamidu (sloučenina podle popisu 1) se rozpustí pod atmosférou dusíku při míchání pomocí magnetické míchačky ve 20 ml tetrahydrofuranu. Přidá se 2,0 g (14,5 mmol) uhličitanu draselného, 0,87 ml (7,8 mmol) ethylbromacetátu a malé množství jodidu draselného a reakční směs se míchá při teplotě místnosti pomocí magnetické míchačky po dobu 2,5 hodin. Sraženina se odfiltruje a roztok se odpaří ve vakuu do sucha. Zbytek se rozpustí ve vodě a extrahuje ethylacetátem, organická vrstva se oddělí, vysuší s použitím síranu sodného a odpaří ve vakuu do sucha s obdržením 3,3 g husté žluté olejovité kapaliny. Tato kapalina se vyčistí mžikovou chromatografií na silikagelu s rozměrem částice 0,038 až 0,63 mm (230 až 400 mesh), při eluci směsí hexan/ethylacetát 70:30 obsahující 0,5 % hydroxidu amonného

(28%) a vyčištěný produkt se trituruje směsí diisopropyl-ether/isopropanol s poskytnutím 2,1 g sloučeniny pojmenované v nadpisu ve formě bílé tuhé látky.

Sumární vzorec $C_{29}H_{28}N_2O_4$, teplota tání 103 až 105 °C, relativní molekulová hmotnost 468,56, $[\alpha_D^{20}] = -42,5^\circ$ (c = 0,5, MeOH).

Elementární analýza: vypočteno (%) C 74,34, H 6,02, N 5,98, nalezeno (%) C 74,44, H 6,01, N 6,00.

IČ (KBr): 3320-3140, 3100-3020, 2980-2920, 1758, 1630, 1550 cm^{-1} .

300 MHz 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 9,28 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,05-7,98 (m, 2H), 7,80-7,71 (m, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,55-7,48 (m, 3H), 7,43 (d, 2H), 7,35 (dd, 2H), 7,28 (dd, 1H), 5,06 (dt, 1H), 4,26 (ABq, 2H), 4,04 (q, 2H), 1,86-1,67 (m, 2H), 1,12 (t, 3H), 0,96 (t, 3H).

Hmotnostní spektrometrie (EI, TSQ 700, zdroj 180 C, 70 V, 200 μA): 468 (M+.), 439, 334, 306, 278.

Příklad 2

(S)-N-(α -Ethylbenzyl)-3-(karboxymethoxy)-2-fenylchinolin-4-karboxamidhydrochlorid

0,35 g (0,7 mmol) (S)-N-(α -ethylbenzyl)-3-(ethoxy-karbonylmethoxy)-2-fenylchinolin-4-karboamidu (sloučenina podle příkladu 1) se rozpustí ve 20 ml 37% kyseliny chlorovodíkové a reakční směs se vaří pod zpětným chladičem při míchání pomocí magnetické míchačky po dobu 20 min.

Roztok se odpaří ve vakuu do sucha a surový produkt se trituruje teplou směsí ethylacetát/isopropanol s obdžením 0,17 g sloučeniny pojmenované v nadpisu ve formě bílé tuhé látky.

Sumární vzorec $C_{27}H_{24}N_2O_4 \cdot HCl$, teplota tání 203 až 204 °C, relativní molekulová hmotnost 476,96, $[\alpha_D^{20}] = -30,2^\circ$ (c = 0,5, MeOH).

Elementární analýza: vypočteno (%) C 67,99, H 5,28, N 5,87, nalezeno (%) C 67,44, H 5,29, N 5,84.

IČ (Nujol): 3280-3120, 3100-3000, 1740, 1670, 1635, 1545 cm^{-1} .

300 MHz 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 9,30 (d, 1H), 8,11-8,01 (m, 3H), 7,80-7,71 (m, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,56-7,48 (m, 3H), 7,44 (d, 2H), 7,36 (dd, 2H), 7,27 (dd, 1H), 5,07 (dt, 1H), 4,26 (ABq, 2H), 1,81 (dq, 2H), 0,97 (t, 3H).

Hmotnostní spektrometrie (EI, TSQ 700, zdroj 180 C, 70 V, 200 μA): 440 (M+), 411, 396, 306, 278.

Příklad 3

(S)-N-(α -Ethylbenzyl)-3-(aminokarbonylmethoxy)-2-fenylchinolin-4-karboxamid

0,5 g (1,3 mmol) (S)-N-(α -ethylbenzyl)-3-(hydroxy-2-fenylchinolin-4-karboxamidu (sloučenina podle popisu 1) se rozpustí pod atmosférou dusíku při míchání pomocí magnetické míchačky v 5 ml tetrahydrofuranu. Přidá se 0,5 g (3,6 mmol) uhličitany draselného, 0,27 g (1,9 mmol)

2-bromacetamidu a malé množství jodidu draselného. Reakční směs se míchá přes noc s použitím magnetické míchačky, sraženina se odfiltruje a zbytek se rozpustí ve vodě a etrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, suší pomocí síranu sodného a poté se odpaří ve vakuu do sucha. Surový produkt se trituruje hexanem a poté se překrystaluje z ethanolu s obdržením 0,29 g sloučeniny pojmenované v nadpisu ve formě bílé tuhé látky.

Sumární vzorec $C_{27}H_{25}N_3O_3$, teplota tání 237 až 240 °C, relativní molekulová hmotnost 439,51, $[\alpha_D^{20}] = -35,9^\circ$ ($c = 0,5$, MeOH).

Elementární analýza: vypočteno (%) C 73,78, H 5,73, N 9,56, nalezeno (%) C 73,75, H 5,75, N 9,54.

IČ (KBr): 3440, 3310, 3220, 3100-3020, 2980-2920, 1688, 1650, 1550 cm^{-1} .

300 MHz 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 9,30 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,05-8,00 (m, 2H), 7,80-7,70 (m, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,57-7,50 (m, 3H), 7,43 (d, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,37 (s široký, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,12 (s široký, 1H), 5,07 (dt, 1H), 4,03 (ABq, 2H), 1,81 (m, 2H), 0,80 (t, 3H).

Hmotnostní spektrometrie (EI, TSQ 700, zdroj 180 C, 70 V, 200 μA): 439 (M⁺), 410, 305, 277, 248.

Příklad 4

(S)-N-(α -Ethylbenzyl)-3-(dimethylaminokarbonylmethoxy)-
-2-fenylchinolin-4-karboxamid

0,6 g (1,3 mmol) (S)-N-(α -ethylbenzyl)-3-(ethoxy-karbonylmethoxy)-2-fenylchinolin-4-karboxamidu (sloučenina podle příkladu 1) se rozpustí ve 30 ml směsi dimethylamin/ethanol (asi 28%). Přidá se malé množství kyanidu sodného a reakční směs se zahřívá v Parrově přístroji na 100 °C (vnější teplota) po dobu 2 hodin a poté na 120 °C po dobu 12 hodin. Reakční směs se odpaří ve vakuu do sucha, zbytek se rozpustí v ethylacetátu a promyje vodou, 20% kyselinou citronovou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se suší síranem sodným a odpaří ve vakuu do sucha s obdržením 0,45 g zbytku, který se čistí mžikovou chromatografií na silikagelu s rozměrem částice 0,038 až 0,063 mm (230 až 400 mesh), při eluci směsí hexan/ethylacetát 50:50 obsahující 0,5 % hydroxidu amonného (28%). Surový produkt se trituruje diethyletherem, zfiltruje, promyje a suší s obdržením 80 mg sloučeniny pojmenované v nadpisu ve formě bílé tuhé látky.

Sumární vzorec $C_{29}H_{29}N_3O_3$, teplota tání 86 až 88 °C, relativní molekulová hmotnost 467,57, $[\alpha_D^{20}] = -41,2^\circ$ (c = 0,5, MeOH).

IČ (KBr): 3240, 3060, 2980-2820, 1685, 1625, 1550 cm^{-1} .

300 MHz 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 9,40 (d, 1H), 8,04 (m, 3H), 7,72 (ddd, 1H), 7,65-7,47 (m, 5H), 7,44 (d, 2H), 7,26 (dd, 2H), 7,28 (dd, 1H), 5,05 (dt, 1H), 4,43 (ABq, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,80 (m, 2H), 0,94 (t, 3H).

Hmotnostní spektrometrie (EI, TSQ 700, zdroj 180 C, 70 V, 200 μA): 467 (M+), 438, 333, 305, 262.

Příklad 5

(S)-N-(α -Ethylbenzyl)-3-(ethoxykarbonyloxy)-2-fenyl-
chinolin-4-karboxamid

0,5 g (1,3 mmol) (S)-N-(α -ethylbenzyl)-3-hydroxy-2-fenylchinolin-4-karboxamidu (sloučenina podle popisu 1) se rozpustí v 10 ml pyridinu. Po kapkách se přidává 0,5 ml (5,2 mmol) ethylesteru kyseliny chlormravenčí a roztok se vaří pod zpětným chladičem a míchá pomocí magnetické míchačky po dobu 8 hodin. Reakční směs se ponechá vychladnout na teplotu místnosti a stát přes noc. Přidá se 1,0 ml (10,4 mmol) ethylesteru kyseliny chlormravenčí a roztok se vaří pod zpětným chladičem po dobu 4 hodin. Pyridin se odpaří s toluenem, zbytek se rozpustí v dichlormethanu, promyje vodou a organická vrstva se vysuší s použitím síranu sodného a odpaří ve vakuu do sucha. Surový produkt se trituruje teplým diisopropyletherem s obdržením 0,25 g sloučeniny pojmenované v nadpisu ve formě žluté tuhé látky.

Sumární vzorec $C_{28}H_{26}N_2O_4$, teplota tání 119 až 121 °C, relativní molekulová hmotnost 454,53, $[\alpha_D^{20}] = -57,8^\circ$ (c = 0,5, MeOH).

IČ (Nujol): 3280, 1765, 1645, 1550 cm^{-1} .

300 MHz 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 9,30 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,89-7,77 (m, 3H), 7,70 (m, 2H), 7,59-7,49 (m, 3H), 7,42 (d, 2H), 7,33 (dd, 2H), 7,28 (dd, 1H), 5,05 (dt, 1H), 3,93 (q, 2H), 1,78 (m, 2H), 0,97 (t, 1H), 0,95 (t, 1H).

Hmotnostní spektrometrie (EI, TSQ 700, zdroj 180 C, 70 V, 200 μA): 454 (M+.), 425, 382, 320, 247, 219.

Příklad 6

(S)-N-(α -Ethylbenzyl)-3-(3-fenylureido)-2-fenylchinolin-4-karboxamid

1,5 g (3,9 mmol) (S)-N-(α -ethylbenzyl)-3-amino-2-fenylchinolin-4-karboxamidu (sloučenina podle popisu 2) se rozpustí ve 30 ml suchého dichlormethanu, 10 ml suchého tetrahydrofuranu a 10 ml suchého acetonitrilu. Přidá se 0,47 ml (4,3 mmol) fenylisokyanátu rozpuštěného v 10 ml dichlormethanu a reakční směs se zahřívá na teplotu 40 °C po dobu 4 hodin. Po ochlazení reakční směsi se sraženina oddělí filtrací a promyje dichlormethanem s obdržáním 0,9 g sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Sumární vzorec $C_{32}H_{28}N_4O_2$, teplota tání 257 až 258 °C, relativní molekulová hmotnost 500,61, $[\alpha_D^{20}] = -64,6^\circ$ (c = 0,25, DMF).

IČ (KBr): 3250, 3060, 2960, 1680, 1630, 1600, 1550 cm^{-1} .

300 MHz 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 9,06 (d, 1H), 8,71 (s široký, 1H), 8,13-8,05 (m, 2H), 7,83-7,69 (m, 4H), 7,62 (dd, 1H), 7,48-7,35 (m, 5H), 7,23-7,10 (m, 7H), 6,91 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie (FAB POS, thioglycerolová matrice, FAB plyn Xe, 8 kV, zdroj 50): 501 (MH+).

Příklad 7

(S)-N-(α -Ethylbenzyl)-3-(3-ethoxykarbonylmethylureido)-

-2-fenylchinolin-4-karboxamid

2,0 g (5,2 mmol) (S)-N-(α -ethylbenzyl)-3-amino-2-fenylchinolin-4-karboxamidu (sloučenina podle popisu 2) se rozpustí v 10 ml suchého tetrahydrofuranu a 5 ml suchého dimethylformamidu. Přidá se 1,71 ml (15,2 mmol) čistého fenylisokyanátu a reakční směs se udržuje při teplotě 60 °C po dobu 3 dnů. Přidá se opět 1,0 ml (10,3 mmol) čistého fenylisokyanátu a reakční směs se míchá při teplotě 60 °C po dobu dalších 2 dnů. Po ochlazení reakční směsi se sraženina zachytí filtrací a promyje dichlormethanem s obdržením 0,8 g bílého prášku. Zbytek se překrystaluje z toluenu obsahujícího stopy ethanolu a poté z ethanolu obsahujícího stopy vody s obdržením 0,45 g sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Sumární vzorec $C_{30}H_{30}N_4O_4$, teplota tání 237 až 238 °C, relativní molekulová hmotnost 510,60, $[\alpha_D^{20}] = -45^\circ$ (c = 0,1, DMF).

IČ (KBr): 3360, 3310, 3250, 3060, 2960, 1740, 1655, 1560 cm^{-1} .

300 MHz 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 8,83 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,80-7,70 (m, 3H), 7,66-7,54 (m, 2H), 7,50-7,23 (m, 8H), 6,60 (t široký, 1H), 5,00 (dt, 1H), 4,09 (q, 2H), 3,66 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,19 (t, 3H), 0,90 (t, 3H).

Hmotnostní spektrometrie (EI, TSQ 700, zdroj 180 C, 70 V, 200 μA): 510 (M+), 407, 290.

Příklad 8

(S)-N-(α -Ethylbenzyl)-3-[2-(2-indanyl-amino)ethoxy]-2-fenyl-
chinolin-4-karboxamidhydrochlorid

1,0 g (2,3 mmol) di-(S)-N-(α -ethylbenzyl)-3-(2-amino-ethoxy)-2-fenylchinolin-4-karboxamidu (sloučenina podle popisu 4) se rozpustí pod atmosférou dusíku při míchání pomocí magnetické míchačky v 15 ml methanolu. Přidá se 0,47 g (3,5 mmol) 2-indanonu a malé množství triturovaných molekulárních sít a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 30 min. Po částech se přidává 0,15 g (2,3 mmol) natriumkyanborhydridu v průběhu 20 min a směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Reakce se ukončí přidávkem 20 ml 2N roztoku hydroxidu sodného a po míchání při teplotě místnosti po dobu 20 min se odpaří ve vakuu do sucha. Zbytek se rozpustí ve 2N roztoku hydroxidu sodného a extrahuje dichlormethanem. Organická vrstva se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného a extrahuje 20% kyselinou citrónovou. Kyselá vodná vrstva se zalkalizuje koncentrovaným roztokem hydroxidu sodného a extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se několikrát promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší s použitím síranu sodného a odpaří ve vakuu do sucha s obdržáním 1,0 g sloučeniny pojmenované v nadpisu jako volné báze. Ta se rozpustí v ethylacetátu a roztok se okyslí chlorovodíkem v diethylethere s obdržáním 0,84 g odpovídajícího hydrochloridu, který se překrystaluje ze směsi aceton/ethanol s obdržáním 0,49 g sloučeniny pojmenované v nadpisu ve formě bílého prášku.

Sumární vzorec $C_{36}H_{35}N_3O_2 \cdot HCl$, teplota tání 156 až 160 °C, relativní molekulová hmotnost 578,16, $[\alpha_D^{20}] = -11,0^\circ$ (c = 0,5, MeOH).

IČ (KBr): 3700-3250, 3240-3100, 3080-2900, 2850-2000, 1670-1630, 1550 cm^{-1} .

300 MHz ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 9,52 (d, 1H), 9,40 (s široký, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,97 (dd, 2H), 7,81-7,73 (m, 1H), 7,65-7,19 (m, 14H), 5,05 (dt, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,69 (m, 1H), 3,18-3,06 (m, 2H), 3,02-2,80 (m, 4H), 1,94-1,74 (m, 2H), 0,96 (t, 3H).

Hmotnostní spektrometrie (FAB POS, thioglycerolová matrice, FAB plyn Xe, 8 kV, zdroj 50 C): 542 (MH+).

Příklad 9

(S)-N-(α -Ethylbenzyl)-3-(2-benzoylaminoethoxy)-2-fenylchinolin-4-karboxamid

0,95 (2,2 mmol) (S)-N-(α -ethylbenzyl)-3-(2-aminoethoxy)-2-fenylchinolin-4-karboxamidu (sloučenina podle popisu 4) se rozpustí pod atmosférou dusíku při míchání magnetickou míchačkou ve 12 ml suchého dichlormethanu. Přidá se 0,37 ml (2,6 mmol) triethanolaminu, roztok se ochladí na 0 °C a po kapkách se přidává 0,3 ml (2,6 mmol) benzoylchloridu rozpuštěného ve 3 ml suchého dichlormethanu. Reakční směs se udržuje po dobu 30 min při 0 °C a potom se ponechá dosáhnout teploty místnosti a stát přes noc. Směs se odpaří ve vakuu do sucha, zbytek se rozpustí v dichlormethanu a promyje vodou, 20% kyselinou citrónovou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, nasyceným roztokem chloridu sodného, organická vrstva se vysuší s použitím síranu sodného a odpaří ve vakuu do sucha. Zbytek se trituruje horkou směsí diisopropylether/isopropanol s obdržením 0,8 g sloučeniny pojmenované v nadpisu ve formě bílé tuhé látky.

Sumární vzorec $C_{34}H_{31}N_3O_3$, teplota tání 157 až 160 °C, relativní molekulová hmotnost 529,64, $[\alpha_D^{20}] = -27,3^\circ$ (c = 0,5, MeOH).

Elementární analýza: vypočteno (%) C 77,10, H 5,90, N 7,93, nalezeno (%) C 76,92, H 5,88, N 7,88.

IČ (KBr): 3300, 3240, 3100-3020, 2980-2920, 1632, 1545 cm^{-1} .

300 MHz 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 9,31 (d, 1H), 8,32 (t, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,79-7,69 (m, 3H), 7,60-7,33 (m, 12H), 7,29 (dd, 1H), 5,05 (dt, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,42-3,29 (m, 1H), 3,25-3,15 (m, 1H), 1,89-1,72 (m, 2H), 0,93 (t, 3H).

Hmotnostní spektrometrie (EI, TSQ 700, zdroj 180 C, 10 V, 200 μA): 529 (M⁺), 382, 148.

Popis 5

Methyl-3-chlorkarbonylpropenoát

5,0 g (51,0 mmol) anhydridu kyseliny maleinové se udržuje při teplotě 100 °C ve 2,2 ml methanolu po dobu 1 hodiny [J.Chem. Soc., 526-528 (1964)]. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a po kapkách se přidává 37 ml (50,7 mmol) thionylchloridu. Reakční směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu 1,5 hodin a potom se destiluje a sbírá se frakce s teplotou varu 42 až 44 °C/200 Pa s obdržením 5,3 g sloučeniny pojmenované v nadpisu, pravděpodobně jako směs diastereoisomerů E a Z. Tato

sloučenina se používá bez dalšího čištění v následné reakci pro přípravu látek příkladů 18 a 19.

Příklad 10

(S)-N-(α -Ethylbenzyl)-3-[3-(ethoxykarbonyl)propoxy]-2-fenylchinolin-4-karboxamid

2,0 g (5,23 mmol) (S)-N-(α -ethylbenzyl)-3-hydroxy-2-fenylchinolin-4-karboxamidu (sloučenina podle popisu 1), 2,17 g (15,70 mmol) uhličitanu draselného, 0,26 g (1,57 mmol) jodidu draselného a 1,13 ml (7,84 mmol) ethyl-4-brombutyrátu se suspenduje v 50 ml suchého tetrahydrofuranu a reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 24 hodin. Tuhá látka se odfiltruje a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu do sucha. Zbytek se rozpustí v dichlormethanu a organická fáze se promyje vodou, oddělí, vysuší s použitím síranu sodného a odpaří ve vakuu do sucha. Surový produkt se trituruje horkým diisopropyletherem s obdržením 2,10 g sloučeniny pojmenované v nadpisu ve formě bílého prášku.

Sumární vzorec $C_{31}H_{32}N_2O_4$, teplota tání 140 až 142 °C, relativní molekulová hmotnost 496,61, $[\alpha_D^{20}] = -41,6^\circ$ (c = 0,5, MeOH).

IČ (KBr): 3110, 2960-2850, 1740, 1650 cm^{-1} .

300 MHz 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 9,25 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,92 (dd, 2H), 7,72 (ddd, 1H), 7,63-7,50 (m, 5H), 7,44 (d, 2H), 7,39 (dd, 2H), 7,28 (dd, 1H), 5,08 (dt, 1H), 3,99 (q, 2H), 3,61 (m, 2H), 2,15-1,98 (m, 2H), 1,90-1,74 (m, 2H), 1,60-1,51 (m, 2H), 1,16 (t, 3H), 0,98 (t, 3H).

Hmotnostní spektrometrie (EI, TSQ 700, zdroj 180 C, 70 V, 200 μ A): 496 (M⁺), 115.

Příklad 11

(S)-N-(α -Ethylbenzyl)-3-(karboxypropoxy)-2-fenylchinolin-4-karboxamid

0,6 g (1,21 mmol) (S)-N-(α -ethylbenzyl)-3-[3-(ethoxykarbonyl)propoxy]-2-fenylchinolin-4-karboxamidu (sloučenina podle příkladu 10) se rozpustí ve 30 ml 6N kyseliny chlorovodíkové a roztok se vaří pod zpětným chladičem po dobu 4 hodin. Reakční směs se odpaří ve vakuu do sucha a surová sloučenina se překrystaluje z toluenu obsahujícího stopy tetrahydrofuranu s obdržením 0,5 g sloučeniny pojmenované v nadpisu ve formě žluté tuhé látky.

Sumární vzorec C₂₉H₂₈N₂O₄, teplota tání 149 až 151 °C, relativní molekulová hmotnost 468,56, [α _D²⁰] = -42,3 ° (c = 0,5, MeOH).

IČ (KBr): 3249, 3065, 2971-2840, 1709, 1633, 1544 cm⁻¹.

300 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 11,98 (s, 1H), 9,24 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,93 (dd, 2H), 7,72 (ddd, 1H), 7,61-7,50 (m, 5H), 7,44 (d, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,28 (dd, 1H), 5,08 (dt, 1H), 3,62 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,90-1,72 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 0,99 (t, 3H).

Hmotnostní spektrometrie (EI, TSQ 700, zdroj 180 C, 70 V, 200 μ A): 468 (M⁺), 439, 382, 334, 264, 247, 219, 134,

119, 91.

Příklad 12

(S)-N-(α -Ethylbenzyl)-3-[2-(2'-hydroxymethylfenylacetyl)-aminoethoxy]-2-fenylchinolin-4-karboxamid

0,7 g (4,7 mol) isochromanonu se rozpustí ve 25 ml absolutního ethanolu. Přidá se 2,0 g (4,7 mmol) (S)-N-(α -ethylbenzyl)-3-(2-aminoethoxy)-2-fenylchinolin-4-karboxamidu (sloučenina podle popisu 4) a reakční směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu 12 hodin. Přidá se dalších 0,3 g (2,0 mmol) isochromanonu a reakční směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu 5 hodin. Přidá se dalších 0,5 g (3,4 mmol) isochromanonu a reakční směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu 10 hodin. Po vychlazení se směs odpaří ve vakuu do sucha a zbytek se čistí gradientovou mžikovou sloupcovou chromatografií na silikagelu s rozměrem částice 0,038 až 0,063 mm (230 až 400 mesh) s použitím směsi hexan/ethylacetát 50:50 obsahující 0,5 % hydroxidu amonného (28%) jako počátečního elučního činidla a směsi hexan/ethylacetát 20:80 obsahující 0,5 % hydroxidu amonného (28%) jako konečného elučního činidla. Takto obdržený surový produkt se trituruje směsí diisopropylether/isopropanol s obdržením 1,8 g sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Sumární vzorec $C_{36}H_{35}N_3O_4$, teplota tání 160 až 163 °C, relativní molekulová hmotnost 573,69, $[\alpha_D^{20}] = -31,5^\circ$ (c = 0,5, MeOH).

Elementární analýza: vypočteno (%) C 75,36, H 6,15, N 7,32, nalezeno (%) C 75,09, H 6,14, N 7,34.

IČ (KBr): 3600-3100, 3100-3000, 1641, 1558 cm^{-1} .

300 MHz ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 9,30 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,89 (t široký, 1H), 7,73 (ddd, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,57-7,48 (m, 3H), 7,45 (m, 2H), 7,41-7,33 (m, 3H), 7,28 (dd, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,09 (dd, 1H), 5,09 (t, 1H), 5,08 (dt, 1H), 4,48 (d, 1H), 3,70-3,59 (m, 2H), 3,37 (s, 2H), 3,12-2,29 (m, 2H), 1,90-1,75 (m, 2H), 0,99 (t, 3H).

Hmotnostní spektrometrie (EI, TSQ 700, zdroj 180 C, 70 V, 200 μA): 555, 438, 411, 382, 247, 218, 192, 174, 119.

Příklad 13

(S,Z)-N-(α -Ethylbenzyl)-3-[2-(3-karboxypropenoyl)aminoethoxy]-2-fenylchinolin-4-karboxamid

2,0 g (4,7 mol) (S)-N-(α -ethylbenzyl)-3-(2-aminoethoxy)-2-fenylchinolin-4-karboxamidu (sloučenina podle popisu 4) a 0,61 g (6,2 mmol) anhydridu kyseliny maleinové se rozpustí v 50 ml toluenu. Přidá se trochu molekulárních sít a reakční směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu 5 hodin. Po ochlazení se reakční směs odpaří ve vakuu do sucha, zbytek se rozpustí v dichlormethanu a promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, 20% kyselinou citrónové a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší s použitím síranu sodného a odpaří ve vakuu do sucha. Surový produkt se vyčistí mžikovou sloupcovou chromatografií na silikagelu s rozměrem částice 0,038 až 0,063 mm (230 až 400 mesh), při eluci směsí diisopropylether/ethylacetát 70:30 obsahující 0,5 % kyseliny mravenčí (85%) a poté se trituruje diisopropyletherem s obdržením 2,0 g sloučeniny

pojmenované v nadpisu.

Sumární vzorec $C_{31}H_{29}N_3O_5$, teplota tání 158 až 162 °C, relativní molekulová hmotnost 523,59, $[\alpha_D^{20}] = -38,6^\circ$ (c = 0,5, MeOH).

Elementární analýza: vypočteno (%) C 71,11, H 5,58, N 8,03, nalezeno (%) C 70,90, H 5,56, N 7,95.

IČ (KBr): 3280, 3150-3000, 1710, 1640-1620 cm^{-1} .

300 MHz 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 14,80 (s široký, 1H), 9,30 (d, 1H), 9,08 (t široký, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,94 (dd, 2H), 7,79-7,70 (m, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,52-7,38 (m, 7H), 7,29 (dd, 1H), 6,32 (d, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,07 (dt, 1H), 3,76-3,64 (m, 2H), 3,28-3,00 (m, 2H), 1,90-1,74 (m, 2H), 1,00 (t, 3H).

Hmotnostní spektrometrie (EI, TSQ 700, zdroj 180 C, 70 V, 200 μA): 425, 407.

Příklad 14

(S)-N-(α -Ethylbenzyl)-3-[2-(3-karboxypropanoyl)aminoethoxy]-2-fenylchinolin-4-karboxamid

2,0 g (4,7 mol) (S)-N-(α -ethylbenzyl)-3-(2-aminoethoxy)-2-fenylchinolin-4-karboxamidu (sloučenina podle popisu 4) a 0,6 g (6,2 mmol) anhydridu kyseliny jantarové se rozpustí v 50 ml toluenu. Přidá se malé množství triturovaných molekulárních sít a reakční směs se vaří pod zpětným chladičem v aparatuře s Dean-Starkovým nástavcem po dobu 4 hodin. Reakční směs se odpaří ve vakuu do sucha,

rozpustí ve 100 ml dichlormethanu a promyje nasyceným roztokem chloridu sodného 20% kyselinou citrónovou a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší s použitím síranu sodného a odpaří ve vakuu do sucha s obdržením 2,3 g surového produktu, který se čistí mžikovou sloupcovou chromatografií na silikagelu s rozměrem částice 0,38 až 0,063 mm (230 až 400 mesh), při eluci nejprve směsí dichlormethan/methanol 9:1 a poté směsí dichlormethan/methanol 8:2. Obdržená surová tuhá látka se trituruje směsí diisopropyether/isopropanol, zfiltruje, promyje a suší s obdržením 1,4 g sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Sumární vzorec $C_{31}H_{31}N_3O_5$, teplota tání 118 až 122 °C, relativní molekulová hmotnost 525,60, $[\alpha_D^{20}] = -32,1^\circ$ (c = 0,5, MeOH).

IČ (KBr): 3600-3120, 3100-3000, 1740-1700, 1680-1600 cm^{-1} .

300 MHz 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 11,98 (s široký, 1H), 9,28 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,99 (dd, 2H), 7,73 (ddd, 1H), 7,66 (t široký, 1H), 7,61-7,48 (m, 5H), 7,46 (d, 2H), 7,39 (dd, 2H), 7,30 (dd, 1H), 5,05 (dt, 1H), 3,69-3,57 (m, 2H), 3,12-2,91 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 1,90-1,75 (m, 2H), 1,00 (t, 3H).

Hmotnostní spektrometrie (FAB POS, thioglycerolová matrice, FAB plyn Xe, 8 kV, zdroj 50): 526 (MH⁺), 383, 291.

Příklad 15

(S)-N-(α -Ethylbenzyl)-3-[2-(N-methyl-8-azabicyklo[3,2,1]okt-3-yl)aminoethoxy]-2-fenylchinolin-4-karboxamidhydro-

chlorid

1,50 g (3,53 mol) (S)-N-(α -ethylbenzyl)-3-(2-aminoethoxy)-2-fenylchinolin-4-karboxamidu (sloučenina podle popisu 4) a 0,98 g (7,06 mmol) tropinonu se rozpustí ve 30 ml methanolu a 100 ml toluenu. Po částech se přidá 0,22 g (3,53 mmol) natriumkyanborhydridu a reakční směs se vaří po dobu 24 hodin pod Dean-Starkovým nástavcem. Reakce se ukončí přidávkem 5 ml 2N roztoku hydroxidu sodného a po míchání při teplotě místnosti po dobu 20 min se odpaří ve vakuu do sucha. Zbytek se rozpustí ve 20% kyselině citrónové a extrahuje dvakrát ethylacetátem. Vodná vrstva se zalkalizuje pevným uhličitanem draselným a extrahuje dichlormethanem. Organická vrstva se suší s použitím síranu sodného a odpaří ve vakuu do sucha s obdržením 1,8 g žluté tuhé látky, která se čistí mžikovou chromatografií na silikagelu s rozměrem částice 0,038 až 0,063 mm (230 až 400 mesh), při eluci směsí ethylacetát/methanol 80:20 obsahující 2 % hydroxidu amonného (28%). Surový produkt (0,17 g) se rozpustí v methanolu a roztok se okyselí směsí chlorovodík/diethylether s obdržením odpovídajícího hydrochloridu, který se překrystaluje ze směsi ethylacetát/absolutní ethanol s obdržením 0,10 g sloučeniny pojmenované v nadpisu ve formě slabě hnědého prášku.

Sumární vzorec $C_{35}H_{40}N_4O_2 \cdot HCl$, teplota tání 200 až 203 °C, relativní molekulová hmotnost 585,19.

IČ (KBr): 3403, 2966-2760, 1637, 1558 cm^{-1} .

300 MHz 1H -NMR (DMSO- d_6 volná báze): δ 9,29 a 9,26 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,92 (dd, 2H), 7,71 (ddd, 1H), 7,61-7,50 (m, 5H), 7,45 (d, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,28 (dd,

1H), 5,09 (dt, 1H), 3,79-3,60 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,41 (t, 2H), 2,11 a 2,08 (s, 3H), 1,90-1,65 (m, 6H), 1,41-1,31 (m, 2H), 1,23-1,03 (m, 2H), 0,98 (t, 3H).

Hmotnostní spektrometrie (EI, TSQ 700, zdroj 180 C, 70 V, 200 μ A): 548 (M+), 386, 305, 166, 124, 82.

Příklad 16

(S)-N-(α -Ethylbenzyl)-3-[2-(2'-karboxybenzoyl)aminoethoxy]-2-fenylchinolin-4-karboxamid

0,85 g (2,0 mmol) (S)-N-(α -ethylbenzyl)-3-[2-(2'-methoxykarbonylbenzoyl)aminoethoxy]-2-fenylchinolin-4-karboxamidu (sloučenina podle příkladu 17) se rozpustí ve 25 ml 10% roztoku hydroxidu sodného a 5 ml 1,4-dioxanu. Roztok se zahřívá při 60 °C po dobu 15 min, poté se extrahuje dichlormethanem, promyje 10% kyselinou citrónovou a nasyceným roztokem chloridu sodného, suší pomocí síranu sodného a odpařuje ve vakuu do sucha. Zbytek se vyčistí gradientovou mžikovou sloupcovou chromatografií na silikagelu s rozměrem částice 0,038 až 0,063 mm (230 až 400 mesh) s použitím směsi diisopropylether/ethylacetát/kyselina mravenčí (85%)/voda, 70:30:0,5:0,5 jako počátečního elučního činidla a směsi diisopropylether/ethylacetát/kyselina mravenčí (85%)/voda 60:40:0,5:0,5 jako konečného elučního činidla. Takto obdržený surový produkt se trituruje směsí diisopropylether/isopropanol s obdržením 0,2 g sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Sumární vzorec $C_{35}H_{31}N_3O_5$, teplota tání 96 až 115 °C s rozkladem, relativní molekulová hmotnost 573,65, $[\alpha_D^{20}] =$

-33,3 ° (c = 0,5, MeOH).

IČ (KBr): 3400, 3257, 3100-3000, 1723, 1637, 1581 cm⁻¹.

300 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 12,75 (s široký, 1H), 9,31 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,00 (m, 3H), 7,76-7,69 (m, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,55-7,37 (m, 9H), 7,29 (dd, 1H), 7,18 (m, 1H), 5,06 (dt, 1H), 3,79 (t, 2H), 3,34-3,15 (m, 2H), 1,90-1,75 (m, 2H), 0,97 (t, 3H).

Hmotnostní spektrometrie (EI, TSQ 700, zdroj 180 C, 70 V, 200 μA): 555, 526, 422, 382, 262, 247, 219, 174, 119, 91.

Příklad 17

(S)-N-(α-Ethylbenzyl)-3-[2-(2'-methoxykarbonylbenzoyl)aminoethoxy]-2-fenylchinolin-4-karboxamid

2,4 g (5,7 mmol) (S)-N-(α-ethylbenzyl)-3-(2-aminoethoxy)-2-fenylchinolin-4-karboxamidu (sloučenina podle popisu 4) se rozpustí pod atmosférou dusíku v 50 ml suchého dichlormethanu. Přidá se 0,88 ml (6,2 mmol) triethanolaminu (TEA)

a roztok se ochladí na 0 °C. Po kapkách se přidává 1,1 g (5,8 mmol) methyl-2-chlorkarbonylbenzoátu (obdrženého zpracováním odpovídajícího monoesteru kyseliny s oxalylchloridem) rozpuštěného v 50 ml dichlormethanu a roztok se poté míchá při teplotě místnosti po dobu 4 hodin. Reakční směs se promyje vodou, 20% kyselinou citrónovou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se pomocí síranu sodného a odpaří ve vakuu do sucha. 1,0 g zbytku se vyčistí mžikovou sloupcovou

chromatografií na silikagelu s rozměrem částice 0,038 až 0,063 mm (230 až 400 mesh), při eluci směsí hexan/ethylacetát 1:1 a poté se trituruje s diisopropyletherem s poskytnutím 0,9 g sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Sumární vzorec $C_{36}H_{33}N_3O_5$, teplota tání 133 až 135 °C, relativní molekulová hmotnost 587,68, $[\alpha_D^{20}] = -33,3^\circ$ ($c = 0,5$, MeOH).

Elementární analýza: vypočteno (%) C 73,22, H 5,20, N 6,57, nalezeno (%) C 73,30, H 5,61, N 7,08.

IČ (KBr): 3500-3120, 3100-3000, 1730, 1660-1620 cm^{-1} .

300 MHz 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 9,30 (d, 1H), 8,10 (t, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,01 (d, 2H), 7,70-7,68 (m, 2H), 7,59-7,38 (m, 11H), 7,30 (m, 2H), 5,06 (dt, 1H), 3,79 (t, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,30-3,13 (m, 2H), 1,90-1,75 (m, 2H), 0,95 (t, 3H).

Hmotnostní spektrometrie (EI, TSQ 700, zdroj 180 C, 70 V, 200 μA): 422, 382, 264, 247, 219, 206, 174, 163, 147.

Příklad 18

(S,E)-N-(α -Ethylbenzyl)-3-[2-(3-methoxykarbonylpropenoyl)-aminoethoxy]-2-fenylchinolin-4-karboxamid

1,4 g (3,3 mmol) (S)-N-(α -ethylbenzyl)-3-(2-aminoethoxy)-2-fenylchinolin-4-karboxamidu (sloučenina podle popisu 4) se rozpustí pod atmosférou dusíku ve 35 ml suchého dichlormethanu. Přidá se 0,77 ml (5,5 mmol) triethanolaminu, roztok se ochladí na 0 °C a po kapkách se přidává 0,4 g (3,4

mmol) methyl-3-chlorkarboxylpropenoátu (sloučenina podle popisu 5) rozpuštěného ve 25 ml dichlormethanu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 2 dnů, promyje vodou, 20% kyselinou citrónovou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se pomocí síranu sodného a odpaří ve vakuu do sucha. Zbytek se vyčistí gradientovou mžikovou sloupcovou chromatografií na silikagelu s rozměrem částice 0,038 až 0,063 mm (230 až 400 mesh) s použitím směsi hexan/ethylacetát 8:2 jako výchozího elučního činidla a směsi hexan/ethylacetát 3:7 jako konečného elučního činidla. Takto obdržený surový produkt se dále čistí preparační vysokotlakou kapalinovou chromatografií s obdržením 0,30 g sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Sumární vzorec $C_{32}H_{31}N_3O_5$, teplota tání 122 až 125 °C, relativní molekulová hmotnost 537,62, $[\alpha_D^{20}] = -37,7^\circ$ ($c = 0,5$, MeOH).

Elementární analýza: vypočteno (%) C 71,49, H 5,81, N 7,82, nalezeno (%) C 71,19, H 5,86, N 7,77.

IČ (KBr): 3500-3120, 3100-3000, 1730, 1670-1620, 1550 cm^{-1} .

300 MHz 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 9,30 (d, 1H), 8,47 (t široký, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,97 (dd, 2H), 7,73 (ddd, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,50-7,37 (m, 7H), 7,29 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,51 (d, 1H), 5,07 (dt, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,69 (m, 2H), 3,25-3,00 (m, 2H), 1,90-1,75 (m, 2H), 0,97 (t, 3H).

Hmotnostní spektrometrie (EI, TSQ 700, zdroj 180 C, 70 V, 200 μA): 537 (M⁺), 507, 404, 382, 301, 249, 156.

Příklad 19

(S,Z)-N-(α -Ethylbenzyl)-3-[2-(3-methoxykarbonylpropenoyl)-aminoethoxy]-2-fenylchinolin-4-karboxamid

Pokračováním eluce při mžikové sloupcové chromatografii z příkladu 18 se izoluje 0,31 g sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Sumární vzorec $C_{32}H_{31}N_3O_5$, teplota tání 80 až 90 °C, relativní molekulová hmotnost 537,62, $[\alpha_D^{20}] = -37,2^\circ$ (c = 0,5, MeOH).

Elementární analýza: vypočteno (%) C 71,49, H 5,81, N 7,82, nalezeno (%) C 71,05, H 5,93, N 7,68.

IČ (KBr): 3500-3120, 3100-3000, 1730, 1670-1620, 1550 cm^{-1} .

300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 9,31 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,05 (t široký, 1H), 7,98 (dd, 2H), 7,73 (ddd, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,55-7,38 (m, 7H), 7,29 (dd, 1H), 6,22 (Abq, 2H), 5,09 (dt, 1H), 3,66 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,20-2,95 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 0,99 (t, 3H).

Hmotnostní spektrometrie (EI, TSQ 700, zdroj 180 C, 70 V, 200 μA): 537 (M+), 476, 371, 247, 156, 124.

Příklad 20

(S,Z)-N-(α -Ethylbenzyl)-3-[2-(3-karboxypropenoyl)-aminoethoxy]-2-fenylchinolin-4-karboxamid

0,2 g (0,4 mmol) (S,E)-N-(α -ethylbenzyl)-3-[2-(3-methoxykarbonylpropenoyl)aminoethoxy]-2-fenylchinolin-4-karboxamidu (sloučenina podle příkladu 18) se rozpustí ve 25 ml 10% roztoku hydroxidu sodného a 5 ml 1,4-dioxanu a zahřívá na 60 °C po dobu 15 min. Po ochlazení se reakční směs extrahuje dichlormethanem a promyje 10% kyselinou citrónovou a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší pomocí síranu sodného, odpaří ve vakuu do sucha a trituruje diisopropyletherem s obdržením 83 mg sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Sumární vzorec $C_{31}H_{29}N_3O_5$, teplota tání 230 až 233 °C, relativní molekulová hmotnost 523,59, $[\alpha_D^{20}] = -39,6^\circ$ ($c = 0,5$, MeOH).

IČ (KBr): 3500-3120, 3100-3000, 1740-1700, 1680-1600, 1550-1520 cm^{-1} .

300 MHz 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 9,30 (d, 1H), 8,42 (t široký, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,97 (dd, 2H), 7,73 (ddd, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,50-7,37 (m, 7H), 7,29 (dd, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 5,09 (dt, 1H), 3,68 (m, 2H), 3,24-2,99 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 0,96 (t, 3H).

Hmotnostní spektrometrie (EI, TSQ 700, zdroj 180 C, 70 V, 200 μA): 523 (M⁺), 382, 264, 247, 219, 119, 91.

Příklad 21

(S)-N-(α -Ethylbenzyl)-3-(kyanmethoxy)-2-fenylchinolin-4-karboxamid

2,0 g (5,23 mmol) (S)-N-(α -ethylbenzyl)-3-hydroxy-2-fenylchinolin-4-karboxamidu (sloučenina podle popisu 1), 2,21 g uhličitanu draselného, 0,26 g (1,57 mmol) jodidu draselného a 0,52 ml (7,85 mmol) bromacetonitrilu se míchá ve 30 ml suchého tetrahydrofuranu po dobu 5 hodin. Anorganické soli se odfiltrují a filtrát se odpaří ve vakuu do sucha. Zbytek se rozpustí v dichlormethanu a organická vrstva se promyje vodou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, nasyceným roztokem chloridu sodného, oddělí, suší pomocí síranu sodného a odpaří ve vakuu do sucha s obdržením 2,10 g hnědé olejovité kapaliny, která se vyčistí mžikovou chromatografií na silikagelu s rozměrem částice 0,038 až 0,063 (230 až 400 mesh), při eluci směsí hexan/ethylacetát 70:30. Surový produkt se trituruje hexanem, zfiltruje, promyje a vysuší s obdržením 0,75 g sloučeniny pojmenované v nadpisu ve formě bílé, tuhé látky.

Sumární vzorec $C_{27}H_{23}N_3O_2$, teplota tání 70 až 72 °C, relativní molekulová hmotnost 421,50, $[\alpha_D^{20}] = -40,4^\circ$ (c = 0,5, MeOH).

IČ (KBr): 3413, 3264, 3053, 2943, 1645, 1529 cm^{-1} .

300 MHz 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 9,37 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,95 (dd, 2H), 7,80 (ddd, 1H), 7,67-7,55 (m, 5H), 7,45-7,38 (m, 4H), 7,20 (dd, 1H), 5,10 (dt, 1H), 4,60 (Abq, 2H), 1,85 (dq, 2H), 1,00 (t, 3H).

Hmotnostní spektrometrie (EI, TSQ 700, zdroj 180 C, 70 V, 200 μA): 421 (M+), 392, 381, 287, 247, 219, 190, 134.

Příklad 22

(S)-N-(α -Ethylbenzyl)-3-(2-fenylacetylamoethoxy)-2-fenylchinolin-4-karboxamid

1,0 g (2,3 mmol) (S)-N-(α -ethylbenzyl)-3-(2-aminoethoxy)-2-fenylchinolin-4-karboxamidu (sloučenina podle popisu 4) se rozpustí ve 20 ml suchého dichlormethanu, přidá se 0,37 ml (2,6 mmol) triethanolaminu a reakční směs se ochladí na 0 °C. Po kapkách se přidává 0,4 g (2,6 mmol) fenylacetylchloridu rozpuštěného ve 20 ml dichlormethanu a reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 4 hodin. Poté se promyje 20% kyselinou citrónovou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se suší pomocí síranu sodného, odpaří ve vakuu do sucha a trituruje diisopropyletherem s obdržáním 0,9 g sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Sumární vzorec $C_{35}H_{33}N_3O_3$, teplota tání 95 až 105 °C, relativní molekulová hmotnost 543,66, $[\alpha_D^{20}] = -32,6^\circ$ (c = 0,5, MeOH).

Elementární analýza: vypočteno (%) C 77,32, H 6,12, N 7,73, nalezeno (%) C 76,89, H 6,19, N 7,61.

IČ (KBr): 3400-3100, 3100-3000, 1650-1620 cm^{-1} .

300 MHz 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 9,30 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,86 (t široký, 1H), 7,72 (ddd, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,51 (m, 3H), 7,45 (d, 2H), 7,39 (dd, 2H), 7,30-7,12 (m, 6H), 5,09 (dt, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,29 (s, 2H), 3,12-2,91 (m, 2H), 1,90-1,75 (m, 2H), 0,98 (t, 3H).

Hmotnostní spektrometrie (EI, TSQ 700, zdroj 180 C, 70 V, 200 μA): 543 (M+), 410, 382, 162.

Příklad 23

(S)-N-(α -Ethylbenzyl)-3-[2-((S)- α -aminofenylacetyl)aminoethoxy]-2-fenylchinolin-4-karboxamid

Reakce pro obdržení sloučeniny pojmenované v nadpisu, chráněné FMOC, se provede podle popisu v příkladu 25 s použitím 2,8 g (6,7 mmol) (S)-N-(α -ethylbenzyl)-3-(2-aminoethoxy)-2-fenylchinolin-4-karboxamidu (sloučenina podle popisu 4), 1,1 ml (8,0 mmol) triethanolaminu a 3,1 g (8,0 mmol) (S)-FMOC-fenylglycinylochloridu jako výchozích látek. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 20 hodin a zpracuje podle popisu v příkladu 25 s poskytnutím 4,5 g sloučeniny pojmenované v nadpisu chráněné FMOC, která se zbaví chránicí skupiny mícháním při teplotě místnosti po dobu 30 min s 90 ml 10% roztoku diethylaminu v dimethylformamidu. Reakční směs se potom odpaří ve vakuu a vyčistí gradientovou mžikovou sloupcovou chromatografií na silikagelu s rozměrem částice 0,038 až 0,063 mm (230 až 400 mesh) s použitím ethylacetátu jako počátečního elučního činidla a směsi ethylacetát/methanol 9:1 jako konečného elučního činidla s obdržením po tritraci s diisopropyletherem 1,4 g sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Sumární vzorec $C_{35}H_{34}N_4O_3$, teplota tání 140 až 145 °C, relativní molekulová hmotnost 558,68, $[\alpha_D^{20}] = -17,0^\circ$ ($c = 0,5$, MeOH).

Elementární analýza: vypočteno (%) C 75,25, H 6,13, N 10,03, nalezeno (%) C 72,70, H 6,11, N 9,80.

IČ (KBr): 3440-3110, 3100-3000, 1650-1630, 1585 cm^{-1} .

300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 9,30 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,97 (dd, 2H), 7,92 (t široký, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,60-7,48 (m, 5H), 7,45 (d, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,30-7,20 (m, 6H), 5,09 (dt, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,65 (t, 2H), 3,07 (dt, 2H), 2,10 (s široký, 2H), 1,90-1,75 (m, 2H), 0,95 (t, 3H).

Hmotnostní spektrometrie (EI, TSQ 700, zdroj 180 C, 70 V, 200 μA): 541, 453, 382, 292, 291, 247, 219, 106.

Příklad 24

(S)-N-(α -Ethylbenzyl)-3-[2-((R)- α -aminofenylacetyl)aminoethoxy]-2-fenylchinolin-4-karboxamid

Reakce se provede přesně podle popisu v příkladu 23 s použitím (R)-Fmoc-fenylglycinylochloridu místo formy (S). Použijí se stejná množství všech činidel. Obdrží se 0,8 g sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Sumární vzorec $\text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3$, teplota tání 92 až 94 $^\circ\text{C}$, relativní molekulová hmotnost 558,68, $[\alpha_D^{20}] = -52,8^\circ$ ($c = 0,5$, MeOH).

Elementární analýza: vypočteno (%) C 75,25, H 6,13, N 10,03, nalezeno (%) C 74,15, H 6,19, N 9,91.

IČ (KBr): 3440-3110, 3100-3000, 1670-1630 cm^{-1} .

300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 9,30 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,96 (d, 2H), 7,90 (t široký, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,60-7,50 (m, 5H), 7,44 (d, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,29-7,19

(m, 6H), 5,09 (dt, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,60 (m, 2H),
3,16-2,91 (m, 2H), 2,11 (s široký, 2H), 1,90-1,75 (m, 2H),
0,96 (t, 3H).

Hmotnostní spektrometrie (EI, TSQ 700, zdroj 180 C,
70 V, 200 μ A): 541, 453, 382, 292, 291, 247, 219, 106.

Příklad 25

(S)-N-(α -Ethylbenzyl)-3-(2-aminoacetylamoethoxy)-2-fenyl-
chinolin-4-karboxamid

3,0 g (7,1 mmol) (S)-N-(α -ethylbenzyl)-3-(2-amino-
ethoxy)-2-fenylchinolin-4-karboxamidu (sloučenina podle
popisu 4) se rozpustí pod atmosférou dusíku v 60 ml
dichlormethanu a přidá se 1,2 ml (8,5 mmol) triethanolaminu.
Roztok se ochladí na 0 °C a po kapkách se přidává 2,7 g (8,5
mmol) (9-fluorenylmethoxykarbonyl)glycinylochloridu
(Fmoc-glycinylochlorid) rozpuštěného v 60 ml dichlormethanu.
Reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 3 hodin
a poté se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, 20%
kyselinou citrónovou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu
sodného, nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se
pomocí síranu sodného a odpaří ve vakuu do sucha. Surový
produkt se vyčistí gradientovou mžikovou sloupcovou
chromatografií na silikagelu s rozměrem částice 0,038 až
0,063 mm (230 až 400 mesh) s použitím směsi hexan/
ethylacetát 1:1 jako počátečního elučního činidla a směsi
ethylacetát/methanol 9:1 jako konečného elučního činidla.
Produkt (5,0 g) se rozpustí ve 100 ml 10% roztoku diethyl-
aminu v dimethylformamidu a míchá se při teplotě místnosti po
dobu 30 minut. Reakční směs se potom odpaří ve vakuu
a vyčistí gradientovou mžikovou kolonovou chromatografií na

silikagelu s rozměrem částice 0,038 až 0,063 mm (230 až 400 mesh) s použitím směsi ethylacetát/methanol 9:1 jako výchozího elučního činidla a ethylacetát/methanol 7:3 jako konečného elučního činidla s obdržením 0,6 g sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Sumární vzorec $C_{29}H_{30}N_4O_3$, teplota tání 55 až 60 °C, relativní molekulová hmotnost 482,58, $[\alpha_D^{20}] = -33,7^\circ$ (c = 0,5, MeOH).

Elementární analýza: vypočteno (%) C 72,12, H 6,27, N 11,61, nalezeno (%) C 70,12, H 6,45, N 10,81.

IČ (KBr): 3500-3110, 3100-3000, 1680-1650, 1638 cm^{-1} .

300 MHz 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 9,29 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,98 (dd, 2H), 7,74 (ddd, 1H), 7,68 (t široký, 1H), 7,60-7,38 (m, 9H), 7,30 (dd, 1H), 5,09 (dt, 1H), 3,70-3,55 (m, 2H), 3,18-3,00 (m, 2H), 2,99 (s, 2H), 1,90-1,78 (m, 2H), 1,00 (t, 3H).

Hmotnostní spektrometrie (EI, TSQ 700, zdroj 180 C, 70 V, 200 μA): 482 (M+), 382, 291, 264, 247, 219, 190, 141, 119, 101, 91.

Příklad 26

(S)-N-(α -Ethylbenzyl)-3-[2-(4-pyridylacetyl)aminoethoxy]-2-fenylchinolin-4-karboxamid

0,41 g (2,4 mmol) hydrochloridu kyseliny 4-pyridyl octové se suspenduje v 80 ml dichlormethanu. Suspenze se ochladí na 0 °C a přidá se 0,33 ml (2,4 mmol) triethanolami-

nu, 0,64 g (4,7 mmol) 1-hydroxybenzotriazolu a 1,0 g (2,4 mmol) (S)-N-(α -ethylbenzyl-3-(2-aminoethoxy)-2-fenylchinolin-4-karboxamidu (sloučenina podle popisu 4). Po kapkách se přidává 0,58 g (2,8 mmol) dicyklohexylkarbodiimidu (DCC) rozpuštěného v 10 ml dichlormethanu a reakční směs se míchá při 0 °C po dobu 1 hodiny a při teplotě místnosti přes noc. Vysrážená dicyklohexylmočovina se odfiltruje a filtrát se promyje 20% kyselinou citrónovou, nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší pomocí síranu sodného a odpaří ve vakuu do sucha. Surový produkt se vyčistí mžikovou sloupcovou chromatografií na silikagelu s rozměrem částice 0,038 až 0,063 mm (230 až 400 mesh), při eluci směsí dichlormethan/methanol 95:5 obsahující 0,5 % hydroxidu amonného (28%) s obdržením po tritraci diisopropyletherem 0,85 g sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Sumární vzorec $C_{34}H_{32}N_4O_3$, teplota tání 76 °C s rozkladem, relativní molekulová hmotnost 544,65, $[\alpha_D^{20}] = -28,6^\circ$ ($c = 0,5$, MeOH).

Elementární analýza: vypočteno (%) C 74,98, H 5,92, N 10,29, nalezeno (%) C 74,21, H 5,95, N 10,17.

IČ (KBr): 3269, 3100-3000, 1649, 1603 cm^{-1} .

300 MHz 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 9,30 (d, 1H), 8,41 (d, 2H), 8,08 (d, 1H), 8,00 (m, 3H), 7,74 (ddd, 1H), 7,62-7,48 (m, 5H), 7,45 (d, 2H), 7,40 (dd, 2H), 7,28 (dd, 1H), 7,18 (d, 2H), 5,10 (dt, 1H), 3,63 (m, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,14-2,92 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 0,98 (t, 3H).

Hmotnostní spektrometrie (EI, TSQ 700, zdroj 180 C, 70 V, 200 μA): 544 (M+), 411, 382, 163.

Příklad 27

(S)-N-(α -Ethylbenzyl)-3-[2-(3-pyridylacetyl)aminoethoxy]-2-fenylchinolin-4-karboxamid

Připraví se podle popisu v příkladu 26 z 0,41 g (2,4 mmol) hydrochloridu kyseliny 3-pyridyloctové, 1,0 g (2,4 mmol) (S)-N-(α -ethylbenzyl)-3-(2-aminoethoxy)-2-fenylchinolin-4-karboxamidu (sloučenina podle popisu 4), 0,33 ml (2,4 mmol) triethanolaminu, 0,64 g (4,7 mmol) hydroxybenzotriazolu (HOBT) a 0,58 g (2,8 mmol) dicyklohexylkarbodiimidu (DCC). Zpracování a vyčištění reakční směsi se provede podle popisu v příkladu 26. Po tritraci s diisopropyletherem se obdrží 0,76 g sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Sumární vzorec $C_{34}H_{32}N_4O_3$, teplota tání 89°C s rozkladem, relativní molekulová hmotnost 544,65, $[\alpha_D^{20}] = -31,7^\circ$ ($c = 0,5$, MeOH).

Elementární analýza: vypočteno (%) C 74,98, H 5,92, N 10,29, nalezeno (%) C 74,14, H 6,00, N 10,17.

IČ (KBr): 3275, 3100-3000, 1643, 1548 cm^{-1} .

300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 9,29 (d, 1H), 8,40 (m, 2H), 8,06 (d, 1H), 7,98 (m, 3H), 7,72 (ddd, 1H), 7,60-7,48 (m, 6H), 7,45 (d, 2H), 7,39 (dd, 2H), 7,29 (m, 2H), 5,08 (dt, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,33 (s, 2H), 3,13-2,91 (m, 2H), 2,90-2,75 (m, 2H), 1,00 (t, 3H).

Hmotnostní spektrometrie (EI, TSQ 700, zdroj 180°C , 70 V, 200 μA): 544 (M⁺), 515, 411, 382, 353, 264, 247, 163.

Příklad 28

(S)-N-(α -Ethylbenzyl)-3-[2-(2-pyridylacetyl)aminoethoxy]-2-fenylchinolin-4-karboxamid

Připraví se podle popisu v příkladu 26 z 0,41 g (2,4 mmol) hydrochloridu kyseliny 2-pyridylactové, 1,0 g (2,4 mmol) (S)-N-(α -ethylbenzyl)-3-(2-aminoethoxy)-2-fenylchinolin-4-karboxamidu (sloučeniny podle popisu 4), 0,33 ml (2,4 mmol) triethanolaminu, 0,64 g (4,7 mmol) hydroxybenzotriazolu a 0,58 g (2,8 mmol) dicyklohexylkarbodiimidu. Zpracování a čištění reakční směsi se provede podle popisu v příkladu 26. Po zpracování diisopropyletherem se obdrží 0.10 g sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Sumární vzorec $C_{34}H_{32}N_4O_3$, teplota tání 74 °C s rozkladem, relativní molekulová hmotnost 544,65, $[\alpha_D^{20}] = -34,1^\circ$ (c = 0,5, MeOH).

IČ (KBr): 3269, 3100-3000, 1645, 1592, 1540 cm^{-1} .

300 MHz 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 9,28 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,08-7,90 (m, 4H), 7,75-7,65 (m, 2H), 7,60-7,37 (m, 9H), 7,30-7,20 (m, 3H), 5,10 (dt, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,12-2,95 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 0,98 (t, 3H).

Hmotnostní spektrometrie (EI, TSQ 700, zdroj 180 C, 70 V, 200 μA): 514, 452, 382, 247, 163.

Příklad 29

(S)-N-(α -Ethylbenzyl)-3-[2-(2'-karboxyfenylacetyl)-

aminoethoxy]-2-fenylchinolin-4-karboxamid

1,0 g (2,4 mmol) (S)-N-(α -ethylbenzyl)-3-(2-aminoethoxy)-2-fenylchinolin-4-karboxamidu (sloučenina podle popisu 4) se rozpustí v 10 ml toluenu. Přidá se 0,51 g (2,8 mmol) kyseliny homoftalové a reakční směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu 3,5 hodin. Po ochlazení se rozpouštědlo odpaří ve vakuu do sucha a zbytek se rozpustí v dichlormethanu a promyje roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší pomocí síranu sodného a odpaří ve vakuu do sucha. Zbytek se vyčistí gradientovou mžikovou sloupcovou chromatografií na silikagelu s rozměrem částice 0,038 až 0,063 mm (230 až 400 mesh), s použitím směsi hexan/ethylacetát 7:3 obsahující 0,5 % hydroxidu amonného (28%) jako počátečního elučního činidla a směsi ethylacetát/methanol 8:2 obsahující 2 % hydroxidu amonného (28%) jako konečného elučního činidla s obdržením 0,89 g směsi sloučeniny pojmenované v nadpisu a (S)-N-(α -ethylbenzyl)-3-[2-(2'-karboxymethylbenzoyl)aminoethoxy]-2-fenylchinolin-4-karboxamidu (sloučenina podle příkladu 30). 0,4 g této směsi se vyčistí preparační vysokotlakou kapalinovou chromatografií s obdržením 0,17 g sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Sumární vzorec $C_{36}H_{33}N_3O_5$, teplota tání 108°C s rozkladem, relativní molekulová hmotnost 587,67, $[\alpha_D^{20}] = -28,3^\circ$ ($c = 0,5$, MeOH).

IČ (KBr): 3247, 3100-3000, 1710-1650, 1635, 1547 cm^{-1} .

300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 12,80 (s široký, 1H), 9,29 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,99 (d, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,75

(t široký, 1H), 7,72 (ddd, 1H), 7,60-7,50 (m, 5H), 7,48-7,25 (m, 7H), 7,17 (d, 1H), 5,09 (dt, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,12-2,92 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 0,90 (t, 3H).

Hmotnostní spektrometrie (EI, TSQ 700, zdroj 180 C, 70 V, 200 μ A): 569, 425, 407, 396, 383, 291, 277, 262, 247, 219, 188, 165, 118, 91.

Příklad 30

(S)-N-(α -Ethylbenzyl)-3-[2-(2'-karboxymethylbenzoyl)-aminoethoxy]-2-fenylchinolin-4-karboxamid

Pokračováním preparační vysokotlaké kapalinové chromatografie podle příkladu 29 se obdrží 0,063 g sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Sumární vzorec $C_{36}H_{33}N_3O_5$, teplota tání 83 °C s rozkladem, relativní molekulová hmotnost 587,67, $[\alpha_D^{20}] = -33,5^\circ$ (c = 0,5, MeOH).

IČ (KBr): 3273, 3100-3000, 1733, 1641, 1612, 1594, 1538 cm^{-1} .

300 MHz 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 12,20 (s široký, 1H), 9,31 (d, 1H), 8,30 (s široký, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,99 (m, 2H), 7,72 (ddd, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,48-7,38 (m, 8H), 7,30-7,20 (m, 4H), 5,04 (dt, 1H), 3,79 (t, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,32-3,15 (m, 2H), 1,88-1,75 (m, 2H), 0,94 (t, 3H).

Hmotnostní spektrometrie (EI, TSQ 700, zdroj 180 C, 70 V, 200 μ A): 569, 425, 407, 396, 383, 291, 277, 262, 247, 219, 188, 165, 118, 91.

Příklad 31

(S)-N-(α -Ethylbenzyl)-3-(2-benzylaminoethoxy)-2-fenyl-
chinolin-4-karboxamidhydrochlorid

1,5 g (3,52 mmol) (S)-N-(α -ethylbenzyl)-3-(2-aminoethoxy)-2-fenylchinolin-4-karboxamidu (sloučenina podle popisu 4) a 0,71 ml (7,04 mmol) benzaldehydu se rozpustí ve 40 ml methanolu. Po ochlazení na 10 °C se po částech přidá 2,21 g (3,52 mmol) natriumkyanborhydridu pod dusíkovou atmosférou a reakční směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Reakce se ukončí přidávkem 50 ml 2N roztoku hydroxidu sodného a směs se extrahuje etherem. Organická vrstva se oddělí, vysuší pomocí síranu sodného a odpaří ve vakuu do sucha. Surový produkt se vyčistí gradientovou sloupcovou chromatografií na silikagelu s rozměrem částice 0,038 až 0,063 mm (230 až 400 mesh), při eluci směsí hexan/ethylacetát (od 20 do 30 %). Surový produkt (0,64 g) se rozpustí v methanolu a roztok se okyselí chlorovodíkem v diethyletheru s obdržením odpovídajícího hydrochloridu, který se překrystaluje ze směsi diisopropylether/isopropanol s obdržením 0,50 g sloučeniny pojmenované v nadpisu ve formě světle žlutého prášku.

Sumární vzorec $C_{34}H_{33}N_3O_2 \cdot HCl$, teplota tání 165 až 169 °C, relativní molekulová hmotnost 552,110, $[\alpha_D^{20}] = -27,7^\circ$ ($c = 0,5$, MeOH).

IČ (KBr): 3498, 3185, 2968-2637, 1650, 1535 cm^{-1} .

300 MHz 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 8,89 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,62 (dd, 2H), 7,57-7,44 (m, 6H), 7,39

(dd, 2H), 7,29 (dd, 1H), 7,20-7,10 (m, 3H), 6,89 (m, 2H), 5,13 (dt, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,10 (s, 2H), 2,02-1,80 (m, 2H), 1,68 (s, 3H), 0,98 (t, 3H).

Hmotnostní spektrometrie (EI, TSQ 700, zdroj 180 C, 70 V, 200 μ A): 408, 273, 380.

Příklad 32

(S)-N-(α -Ethylbenzyl)-3-(2-dibenzylaminoethoxy)-2-fenyl-chinolin-4-karboxamidhydrochlorid

Pokračováním eluce chromatografického sloupce z příkladu 31 se získá 0,40 g sloučeniny pojmenované v nadpisu. Tento produkt se rozpustí v methanolu a roztok se okyselí chlorovodíkem v diethyletheru s obdržením odpovídajícího hydrochloridu, který se překrystaluje ze směsi diethylether/methanol s obdržením 0,26 g sloučeniny pojmenované v nadpisu.

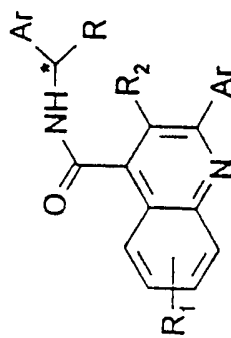
Sumární vzorec $C_{41}H_{39}N_3O_2 \cdot HCl$, teplota tání 144 až 145 $^{\circ}C$, relativní molekulová hmotnost 642,28, $[\alpha_D^{20}] = -25,3^{\circ}$ (c = 0,25, MeOH).

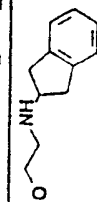
IČ (KBr): 3419, 3163, 3059-2933, 1656, 1542 cm^{-1} .

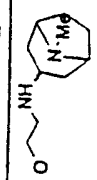
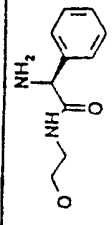
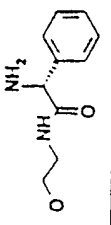
300 MHz 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 9,52 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,86 (dd, 2H), 7,79 (ddd, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,49-7,36 (m, 16H), 7,30-7,20 (m, 3H), 5,01 (dt, 1H), 4,09 (m, 4H), 3,99 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 1,81-1,71 (m, 2H), 0,82 (t, 3H).

Hmotnostní spektrometrie (EI, TSQ 700, zdroj 180 C, 70 V, 200 μ A): 514, 223, 210, 132, 91.

Tabulka 1



Př.	Ar	R	R1	R2	*	Molekulový vzorec	Teplota tání °C	$[\alpha]_D^{20}$ c=0,5, MeOH
1	Ph	Et	H	OCH ₂ CO ₂ Et	(S)	C ₂₉ H ₂₈ N ₂ O ₄	103-105	-42,5
2	Ph	Et	H	OCH ₂ CO ₂ H	(S)	C ₂₇ H ₂₄ N ₂ O ₄ · HCl	203-204	-30,2
3	Ph	Et	H	OCH ₂ CONH ₂	(S)	C ₂₇ H ₂₅ N ₃ O ₃	237-240	-35,9
4	Ph	Et	H	OCH ₂ CONMe ₂	(S)	C ₂₉ H ₂₉ N ₃ O ₃	86-88	-41,2
5	Ph	Et	H	OCO ₂ Et	(S)	C ₂₈ H ₂₆ N ₂ O ₄	119-121	-57,8 ^a
6	Ph	Et	H	NHCONHPh	(S)	C ₃₂ H ₂₈ N ₄ O ₂	257-258	-64,6 ^b
7	Ph	Et	H	NHCONHCH ₂ CO ₂ Et	(S)	C ₃₀ H ₃₀ N ₄ O ₄	237-238	-45,0 ^c
8	Ph	Et	H		(S)	C ₃₆ H ₃₅ N ₃ O ₂ · HCl	156-160	-11,0
9	Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCOPh	(S)	C ₃₄ H ₃₁ N ₃ O ₃	157-160	-27,3
10	Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ COOEt	(S)	C ₃₁ H ₃₂ N ₂ O ₄	140-142	-41,6 ^d
11	Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH	(S)	C ₂₉ H ₂₈ N ₂ O ₄	149-151	-42,3 ^d

Př.	Ar	R	R ₁	R ₂	*	Molekulový vzorec	Teplota tání °C	$[\alpha]_D^{20}$ c=0,5, MeOH
12	Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCOCH ₂ Ph(<i>o</i> -CH ₂ OH)	(S)	C ₃₆ H ₃₅ N ₃ O ₄	160-163	-31,5
13	Ph	Et	H	(Z) OCH ₂ CH ₂ NHCOCH=CHCOOH	(S)	C ₃₁ H ₂₉ N ₃ O ₅	158-162	-38,6
14	Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCOCH ₂ CH ₂ COOH	(S)	C ₃₁ H ₃₁ N ₃ O ₅	118-122	-32,1
15	Ph	Et	H		(S)	C ₃₅ H ₄₀ N ₄ O ₂ · HCl	200-203	--
16	Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCOPh(<i>o</i> -COOH)	(S)	C ₃₅ H ₃₁ N ₃ O ₅	96-115	-33,3
17	Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCOPh(<i>o</i> -COOMe)	(S)	C ₃₆ H ₃₃ N ₃ O ₅	133-135	-35,6
18	Ph	Et	H	(E) OCH ₂ CH ₂ NHCOCH=CHCOOMe	(S)	C ₃₂ H ₃₁ N ₃ O ₅	122-125	-37,7
19	Ph	Et	H	(Z) OCH ₂ CH ₂ NHCOCH=CHCOOMe	(S)	C ₃₂ H ₃₁ N ₃ O ₅	80-90	-37,2
20	Ph	Et	H	(E) OCH ₂ CH ₂ NHCOCH=CHCOOH	(S)	C ₃₁ H ₂₉ N ₃ O ₅	230-233	-39,6
21	Ph	Et	H	OCH ₂ C≡N	(S)	C ₂₇ H ₂₃ N ₃ O ₂	70-72	-40,4d
22	Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCOCH ₂ Ph	(S)	C ₃₅ H ₃₃ N ₃ O ₃	95-105	-32,6
23	Ph	Et	H		(S)	C ₃₅ H ₃₄ N ₄ O ₃	140-145	-17,0
24	Ph	Et	H		(S)	C ₃₅ H ₃₄ N ₄ O ₃	92-94	-52,8
25	Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCOCH ₂ NH ₂	(S)	C ₂₉ H ₃₀ N ₄ O ₃	55-60	-33,7

Př.	Ar	R	R ₁	R ₂	*	Molekulový vzorec	Teplota tání °C	$[\alpha]_D^{20}$ c=0,5, MeOH
26	Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCOCH ₂ -(4-pyridyl)	(S)	C ₃₄ H ₃₂ N ₄ O ₃	76 dec.	-28,6
27	Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCOCH ₂ -(3-pyridyl)	(S)	C ₃₄ H ₃₂ N ₄ O ₃	89 dec.	-31,7
28	Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCOCH ₂ -(2-pyridyl)	(S)	C ₃₄ H ₃₂ N ₄ O ₃	74 dec.	-34,1
29	Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCOCH ₂ Ph(<i>o</i> -COOH)	(S)	C ₃₆ H ₃₃ N ₃ O ₅	108 dec.	-28,3
30	Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCOPh(<i>o</i> -CH ₂ COOH)	(S)	C ₃₆ H ₃₃ N ₃ O ₅	83 dec.	-33,5
31	Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCH ₂ Ph	(S)	C ₃₄ H ₃₃ N ₃ O ₂ · HCl	165-169	-27,7
32	Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₂ Ph) ₂	(S)	C ₄₁ H ₃₉ N ₃ O ₂ · HCl	144-145	-25,3

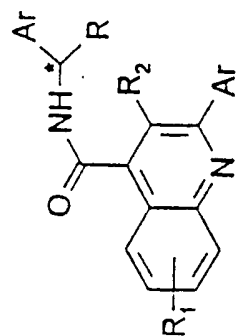
a: C = 0.25, MeOH; b: C = 0.25, DMF; c: C = 0.1, DMF; d: C = 1, MeOH

dec. = rozklad

03.10.03

S použitím syntetických způsobů popsaných v příkladech 1 až 32 byly připraveny látky uvedené níže:

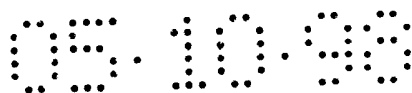
Tabulka 2



Př.	Ar	R	R1	R2	*	Molekulový vzorec	Molekulová hmotnost	Teplota tání °C	$[\alpha]_D^{20}$ $c=0,5, \text{MeOH}$
33	Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ Ph	(S)	C ₃₅ H ₃₅ N ₃ O ₂ ·HCl	529,680	113-115	- 10,4
34	Ph	Et	H	OCH ₂ -(4-pyridyl)	(S)	C ₃₁ H ₂₇ N ₃ O ₂	473,573	182-184	- 38,2
35	Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ NHCO-(3-karboxamidopyrazin-2-yl)	(S)	C ₃₄ H ₃₂ N ₆ O ₄	588,665	121-123	- 30,9
36	Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCO-(2-pyrazinyl)	(S)	C ₃₂ H ₂₉ N ₅ O ₃	531,613	68-70	- 38,9
37	Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCO-(3-aminopyrazin-2-yl)	(S)	C ₃₂ H ₃₀ N ₆ O ₃	546,628	80-85	- 44,2
38	Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ NHCO-(2-pyrazinyl)	(S)	C ₃₃ H ₃₁ N ₅ O ₃	545,640	70-75	- 31,6

Př.	Ar	R	R1	R2	*	Molekulový vzorec	Molekulová hmotnost	Teplota tání °C	$[\alpha]_D^{20}$ c=0,5, MeOH
39	Ph	Et	H	OC(CH ₂) ₂ NHCOCH ₂ Ph(o-CH ₂ NHMe)	(S)	C ₃₇ H ₃₈ N ₄ O ₃	586,732	58 dec.	- 30,5
40	Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCOCH ₂ Ph(o-CH ₂ pyrrolidino)	(S)	C ₄₀ H ₄₂ N ₄ O ₃	626,797	89-95	- 34,2
41	Ph	Et	H	OC(CH ₂) ₂ NHCOCH ₂ Ph(o-OCH ₂ CH ₂ pyrrolidino)	(S)	C ₄₁ H ₄₄ N ₄ O ₄	656,823	132-134	- 30,1
42	Ph	Et	H	OC(CH ₂) ₂ NHCOCH ₂ Ph(o-OH)	(S)	C ₃₅ H ₃₃ N ₃ O ₄	559,663	160-161	- 34,7
43	Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCOCH ₂ Ph(o-OMe)	(S)	C ₃₆ H ₃₅ N ₃ O ₄	573,690	106-108	- 31,6

dec. = rozklad



Tabulka 3

Analytické a spektroskopické údaje o sloučeninách podle příkladů 33 až 43.

Př.	Elementární analýza	ÍČ (KBr); cm^{-1}	Hm.s(EI); TSQ 700; zdroj 180 °C; 70 eV; 200 μA	300 MHz ^1H NMR (DMSO), 303 K
33		3388; 2930; 1630; 1563.	438; 383; 320; 303; 291; 247; 219; 204; 119; 105; 91; 56.	9,48(d,1H); 8,91(s br, 1H); 8,09(d,1H); 7,98(dd,2H); 7,76(ddd,1H); 7,61(m,2H); 7,58-7,50(m,3H); 7,48- 7,25(m,8H); 7,21(d,2H); 5,07(dt,1H); 3,98-3,85 (m,2H); 2,85(s br,6H); 1,90-1,74(m,2H); 0,93(t,3H).
34		3230; 3063-2868; 1626; 1586; 1541.	473 (M+); 444; 381; 339; 312; 248; 220; 219; 190; 134; 91.	9,37(d,1H); 8,41(d,2H); 8,11(d,1H); 7,94(m,2H); 7,79(ddd,1H); 7,70-7,60(m,2H); 7,50(m,3H); 7,40(m,2H); 7,30-7,20(m,3H); 6,98(d,2H); 5,07(dt,1H); 4,68(s,2H); 1,76(dq,2H); 0,90(t,3H).
35	Vypočet. C,69,37; H,5,48; N,14,28; Nalezeno C,68,47; H,5,50; N,13,96.	3280; 2965; 2877; 1700-1610.	383; 247; 207; 190; 162; 91.	9,28(d,1H); 8,73(s,2H); 8,25(t,1H); 8,05(d,1H); 7,95(m,3H); 7,71(ddd,1H); 7,60-7,37(m,10H); 7,28(dd,1H); 5,08(dt,1H); 3,70(t,2H); 3,05(dt,2H); 1,90-1,75(m,2H); 1,65-1,58(m,2H); 0,98(t,3H).
36		3276; 3062; 2969; 2879; 1690-1630; 1577.	219; 150.	9,30(d,1H); 9,11(d,1H); 8,88(d,1H); 8,70(m,1H); 8,60(t,1H); 8,04(d,1H); 7,92(dd,2H); 7,71(ddd,1H); 7,59(m,2H); 7,45- 7,23(m,8H); 5,08(dt,1H); 3,89-3,78(m,2H); 3,41-3,25(m,2H); 1,89-1,72(m,2H); 0,92(t,3H).
37		3296; 3063; 2967; 2932; 2877; 1670; 1660; 1642; 1596.	247; 219; 190; 165; 150; 119.	9,29(d,1H); 8,41(t,1H); 8,21(d,1H); 8,03(d,1H); 7,92(dd,2H); 7,80(d,1H); 7,71(ddd,1H); 7,58(m,2H); 7,55-7,35(m,9H); 7,26(dd,1H); 5,08(dt,1H); 3,85-3,73 (m,2H); 3,32-3,20(m,2H); 1,89-1,72(m,2H); 0,91(t,3H).

Př.	Elementární analýza	ÍČ (KBr); cm^{-1}	Hm.s.(EI); TSQ 700; zdroj 180 °C; 70 eV; 200 μA	300 MHz ^1H NMR (DMSO), 303 K
38		3393; 3289; 3060; 2965; 2932; 2876; 1680-1640; 1582.	219; 164; 136.	9,27(d,1H); 9,15(d,1H); 8,88(d,1H); 8,70(m,1H); 8,61(t,1H); 8,07(d,1H); 7,92(d,2H); 7,71(ddd,1H); 7,60-7,54(m,2H); 7,50-7,32(m,7H); 7,24(dd,1H); 5,08(dt,1H); 3,67(t,2H); 3,12(dt,2H); 1,89-1,72 (m,2H); 1,68-1,59(m,2H); 0,98(t,3H).
39		3266; 2929; 1660- 1650; 1541.	586 (M+); 383; 264; 247; 219; 161; 119; 104; 91.	9,29(d,1H); 8,33(t,1H); 8,08(d,1H); 7,97(m,2H); 7,72(ddd,1H); 7,59(m,2H); 7,51(m,3H); 7,43(d,2H); 7,36(dd,2H); 7,27(m,2H); 7,19-7,09(m,3H); 5,08(dt,1H); 3,60(m,4H); 3,40(s,2H); 3,10-2,90 (m,2H); 2,21(s,3H); 1,81- 1,75(m,2H); 0,96(t,3H).
40		3256; 3063; 2965; 2790; 1640; 1539.	383; 264; 247; 219; 175; 119; 105; 91.	9,28(d,1H); 8,24(s br,1H); 8,08(d,1H); 7,97(m,2H); 7,72(ddd,1H); 7,59(m,2H); 7,51(m,3H); 7,44(d,2H); 7,38(dd,2H); 7,30-7,10(m,5H); 5,08(dt,1H); 3,60(m,4H); 3,43(s,2H); 3,10-2,90(m,2H); 2,42(m,4H); 1,88-1,78(m,2H); 1,68-1,59(m,4H); 0,98(t,3H).
41	Vypočet. C,74,97; H,6,75; N,8,53; Nalezeno C,72,86; H,6,56; N,8,21.	3230; 3061; 2963; 2874; 1640-1630; 1601; 1536.	559; 382; 177; 97; 84.	DMSO (+TFA): 9,67(s br,1H); 9,31(d,1H); 8,09(d,1H); 8,02(t,1H); 7,98(m,2H); 7,73(dd,1H); 7,60(m,2H); 7,51(m,3H); 7,44(d,2H); 7,39(dd,2H); 7,30-7,20(m,2H); 7,11(d,1H); 6,99(d,1H); 6,90(dd,1H); 5,08(dt,1H); 4,29(t,2H); 3,70-3,60 (m,2H); 3,56-3,45(m,4H); 3,38(s,2H); 3,10- 2,94(m,4H); 2,00-1,70(m,6H); 0,99(t,3H).

Př.	Elementární analýza	IČ (KBr); cm ⁻¹	Hm.s.(EI); TSQ 700; zdroj 180 °C; 70 eV; 200 μA	300 MHz ¹ H NMR (DMSO), 303 K
42	Vypočt. C, 75,11; H, 5,94; N, 7,51; Nalezeno C, 75,07; H, 5,95; N, 7,43.	3430; 3400-3100; 3061; 2964; 1660; 1632; 1520.	559 (M+); 426; 408; 383; 264; 248; 178; 106; 100; 134; 91.	9,60(s br, 1H); 9,29(d, 1H); 8,08(d, 1H); 7,98(dd, 2H); 7,80-7,70(m, 2H); 7,59(m, 2H); 7,51(m, 3H); 7,44(d, 2H); 7,38(dd, 2H); 7,28(dd, 1H); 7,02(dd, 1H); 6,99(d, 1H); 6,79(d, 1H); 6,70(dd, 1H); 5,09(dt, 1H); 3,70-3,60(m, 2H); 3,29(s, 2H); 3,13-2,93(m, 2H); 1,90-1,75(m, 2H); 0,99(t, 3H).
43	Vypočt. C, 75,37; H, 6,15; N, 7,32; Nalezeno C, 75,43; H, 6,26; N, 7,19.	3285; 3062; 2966; 2837; 1670-1630; 1603; 1587.	573 (M+); 382; 264; 247; 220; 192; 160; 133; 91.	9,30(d, 1H); 8,08(d, 1H); 7,99(dd, 2H); 7,72(ddd, 1H); 7,58(m, 2H); 7,52(m, 4H); 7,45(d, 2H); 7,39(dd, 2H); 7,29(dd, 1H); 7,19(dd, 1H); 7,02(d, 1H); 6,91(d, 1H); 6,83(dd, 1H); 5,08(dt, 1H); 3,70(s, 3H); 3,70-3,55 (m, 2H); 3,28(s, 2H); 3,03-2,94(m, 2H); 1,90-1,75 (m, 2H); 0,98(t, 3H).

br = široký signál

TFA = kyselina trifluoroctová



Tabulka 4

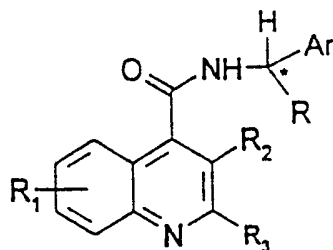
Farmakologické údaje

Příklad č.	Vazebná afinita v hNK-3-CHO ^a IC ₅₀ (nM)
2	1,9
8	1,3
9	2,2
11	1,7
14	2,3
22	0,6
25	2,6
26	0,9
29	0,8
30	1,5
34	1,6
36	0,2
38	0,4
40	1,3
42	0,4

^ahNK-3-CHO = receptory lidského neurokininu-3 exprimované v buněčných liniích CHO, použitým radioligandem byl [¹²⁵I]-[Me-Phe⁷]-NKB.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce I:



(I)

nebo její solvát či sůl,

ve kterém

- Ar je případně substituovaná arylová skupina nebo C₅₋₇ cykloalkdienylová skupina nebo případně substituovaná aromatická heterocyklická skupina s jednoduchým či kondenzovaným kruhem,
- R je C₁₋₆ alkylová skupina, C₃₋₇ cykloalkylová skupina, C₃₋₇ cykloalkylalkylová skupina, případně substituovaná fenylová skupina nebo fenyl-(C₁₋₆ alkylová) skupina, případně substituovaný pětičlenný heteroaromatický kruh zahrnující až čtyři heteroatomy zvolené z atomů kyslíku a dusíku, hydroxy-(C₁₋₆ alkylová) skupina, amino-(C₁₋₆ alkylová) skupina, C₁₋₆ alkylaminoalkylová skupina, di-(C₁₋₆ alkylaminoalkylová) skupina, C₁₋₆ acylaminoalkylová skupina, C₁₋₆ alkoxyalkylová skupina, C₁₋₆ alkylkarbonylová skupina, karboxylová skupina, C₁₋₆

alkoxykarbonylová skupina, (C_{1-6} alkoxykarbonyl)-
 -(C_{1-6} alkylová) skupina, aminokarbonylová skupina,
 C_{1-6} alkylaminokarbonylová skupina, di-(C_{1-6} alkyl)-
 aminokarbonylová) skupina, halogen-(C_{1-6} alkylová)
 skupina nebo je R skupina $-(CH_2)_p-$, kde p je 2
 nebo 3 a tato skupina vytváří kruh s atomem uhlíku
 skupiny Ar,

R_1 představuje atom vodíku nebo až čtyři případně
 přítomné substituenty zvolené ze seznamu: C_{1-6}
 alkylová skupina, C_{1-6} alkenylová skupina, arylová
 skupina, C_{1-6} alkoxy skupina, hydroxylová skupina,
 atom halogenu, nitroskupina, kyanoskupina, karboxylo-
 vá skupina, karboxamidoskupina, sulfonamidoskupina,
 C_{1-6} alkoxykarbonylová skupina, trifluormethylová
 skupina, acyloxyskupina, ftalimid skupina, amino- nebo
 mono- a di-(C_{1-6} alkyl)aminoskupina,

R_2 představuje zbytek $-O-(CH_2)_n-X$, ve kterém X je alky-
 lová skupina, popřípadě substituovaná jednou nebo
 dvěma skupinami zvolenými z hydroxylové sku-
 piny a aminoskupiny, karboxylová skupina, kyanoskupi-
 na, C_{1-6} alkoxykarbonylová skupina, aminokarbonylová
 skupina, mono- nebo di-(C_{1-6} alkyl)aminokarbonylová
 skupina, amino-(C_{1-6} alkylaminokarbonylová) skupina
 nebo mono- či [di-(C_{1-6} alkyl)amino]-(C_{1-6} alkylami-
 nokarbonylová) skupina, nebo je X skupina $-NX_1X_2$,
 ve které X_1 a X_2 představují
 nezávisle na sobě atom vodíku, karboxyalkylkarbo-
 nylovou skupinu, alkoxykarbonylalkylkarbonylovou sku-
 pinu, alkylkarbonylovou skupinu, arylkarbonylovou sku-
 pinu, heteroarylkarbonylovou skupinu, aryl-(C_{1-6}
 alkylkarbonylovou) skupinu, heteroaryl-(C_{1-6} alkyl-

karbonylovou) skupinu, aminokarbonylovou skupinu, mono- nebo bis-(C₁₋₆ alkyl)amino-karbonylovou skupinu, amino-(C₁₋₆ alkylkarbonylovou) skupinu, mono- nebo bis-(C₁₋₆ alkylamino)-(C₁₋₆ alkylkarbonylovou) skupinu, zbytek vzorce -CO-T-CO-T₁ nebo pěti- až devítičlennou jednoduchou či kondenzovanou kruhovou cykloalkylovou skupinu případně obsahující 1 nebo 2 atomy dusíku a případně 1 nebo 2 další heteroatomy zvolené z atomu kyslíku či dusíku, kde jeden nebo dva atomy kruhu jsou případně substituované C₁₋₆ alkylovou skupinou a tento kruh je případně kondenzován na benzenový kruh, kde výše specifikované arylové a heteroarylové skupiny jsou případně substituované až dvěma skupinami zvolenými ze seznamu: hydroxylová skupina, C₁₋₆ alkoxykupina, hydroxy-(C₁₋₆ alkylová) skupina, amino-(C₁₋₆ alkylová) skupina, mono- nebo bis-(C₁₋₆ alkylamino)-skupina, mono- nebo bis-(C₁₋₆ alkylamino)-(C₁₋₆ alkylová) skupina, amino-(C₁₋₆ alkoxykupina), mono- nebo bis-(C₁₋₆ alkyl)amino-(C₁₋₆ alkoxy) skupina, karboxylová skupina, C₁₋₆ alkylkarbonylová skupina, C₁₋₆ alkoxykarbonylová skupina, karboxy-C₁₋₆ alkylová skupina, karboxy-(C₁₋₆ alkoxykupina) a (C₁₋₆ alkylkarbonyl)-(C₁₋₆ alkoxykupina) a kde alkylový zbytek kterékoli heteroaryl-(C₁₋₆ alkylové) skupiny nebo aryl-(C₁₋₆ alkylové) skupiny je případně substituovaný aminoskupinou, mono-(C₁₋₆ alkylaminoskupinou) nebo bis-(C₁₋₆ alkylaminoskupinou) nebo je X jednoduchá či kondenzovaná kruhová heterocyklická skupina připojená prostřednictvím atomu uhlíku a jakýkoliv kruh je nasycený či nenasycený a skládá se z 5 až 6 atomů kruhu, s podmínkou, že tyto atomy kruhu zahrnují 1 nebo 2 atomy dusíku a případně 1 nebo 2 další

- heteroatomy zvolené z atomu kyslíku či dusíku
a jeden nebo dva atomy kruhu jsou případně substituované C_{1-6} alkylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, aminoskupinou, mono- nebo bis- (C_{1-6} alkylaminoskupinou) nebo některým oxosubstituentem a
- n je nula nebo celé číslo v rozmezí od 1 do 7 s podmínkou, že když X je skupina $-NX_1X_2$, je n pouze celé číslo v rozmezí od 2 do 7 a že X_1 a X_2 nejsou zároveň atomem vodíku, nebo
- R_2 představuje zbytek $-NH-CO-NHY$, ve kterém Y je C_{1-6} alkylová skupina, arylová skupina, aryl- (C_{1-3} alkylová) skupina, zbytek $-(CH_2)_p-X_3$, ve kterém p je celé číslo v rozmezí od 1 do 4 a X_3 je karboxylová skupina, C_{1-6} alkoxykarbonylová skupina nebo zbytek $-CO-NH-(CH_2)_q-NX_4X_5$, ve kterém q je celé číslo v rozmezí od 2 do 4 a X_4 a X_5 znamenají nezávisle na sobě atomem vodíku, C_{1-6} alkylovou skupinu nebo C_{1-6} alkylkarbonylovou skupinu,
- R_3 je rozvětvená nebo přímá C_{1-6} alkylová skupina, C_{3-7} cykloalkylová skupina, C_{4-7} cykloalkylalkylová skupina, případně substituovaná arylová skupina nebo případně substituovaná jednoduchá či kondenzovaná kruhová aromatická heterocyklická skupina,
- T je C_{1-6} alkylenová skupina nebo C_{2-6} alkenylenová skupina a
- T_1 je hydroxylová skupina nebo C_{1-6} alkoxy skupina.

2. Sloučenina podle nároku 1, ve které Ar představuje

fenylovou skupinu.

3. Sloučenina podle nároku 1 nebo nároku 2, ve které R představuje ethylovou skupinu.

4. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, ve které R_1 představuje atom vodíku.

5. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, ve které R_2 je skupina $-O-(CH_2)_n-X$, kde X představuje karboxylovou skupinu nebo C_{1-6} alkoxykarbonylovou skupinu nebo heterocyklickou skupinu s jednoduchým či kondenzovaným kruhem připojenou prostřednictvím atomu uhlíku, jak je definována u obecného vzorce I.

6. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, ve které R_2 je $-O-(CH_2)_n-X$, kde n je celé číslo 2 nebo 3 a X je skupina $-NX_1X_2$, ve které X_1 je atom vodíku a X_2 je zbytek výše definovaného vzorce $-CO-T-CO-T_1$, substituovaná aryl- (C_{1-6} alkylkarbonylová) skupina nebo heteroarylkarbonylová skupina.

7. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, ve které Ar je fenylová skupina, R je ethylová skupina, R_1 je atom vodíku a R_2 je zbytek $-O-(CH_2)_n-X$, ve kterém buď

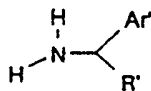
n je 1, 2 nebo 3 a X je karboxylová skupina, C_{1-6} alkoxykarbonylová skupina, například ethoxykarbonylová skupina nebo heterocyklická skupina s jednoduchým či kondenzovaným kruhem, připojeným prostřednictvím atomu uhlíku, definovaná u vzorce I, například pyridylová skupina, nebo

n je 2 či 3 a X je skupina $-NX_1X_2$, ve které X_1 je atom vodíku a X_2 je zbytek výše definovaného vzorce $-CO-T-CO-T_1$, ve kterém například T je ethylen a T_1 je hydroxylová skupina nebo X_2 je substituovaná aryl- $(C_{1-6}$ alkylkarbonylová) skupina, například (2-karboxy)benzylkarbonylová skupina a (2-pyrrolidinomethyl)benzylkarbonylová skupina nebo heteroarylkarbonylová skupina, například 2-pyrazinylkarbonylová skupina.

8. Sloučenina podle nároku 1 zvolená z příkladů 1 až 43 nebo její sůl nebo její solvát.

9. Sloučenina podle nároku 1 zvolená z příkladů 2, 11, 14, 29, 34, 36, 38, 39 a 40 nebo její sůl nebo její solvát.

10. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I nebo její soli a/nebo jejího solvátu, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje reakci sloučeniny obecného vzorce III:

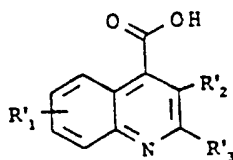


(III)

ve kterém

R' a Ar' jsou R a Ar, jak jsou definovány u vzorce I nebo skupina či atom, které lze převést na R respektive Ar,

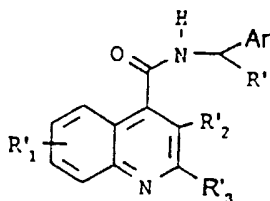
se sloučeninou obecného vzorce II nebo jejím aktivním derivátem



(II)

ve kterém

R'_1 , R'_2 a R'_3 jsou R_1 , R_2 respektive R_3 , jak jsou definovány pro vzorec I nebo skupiny, které lze převést na R_1 , R_2 a R_3 se vznikem sloučeniny obecného vzorce Ib:



(Ib)

ve kterém

Ar' , R' , R'_1 , R'_2 a R'_3 mají význam jak je definován výše,

a případně se poté provede jeden nebo více z následujících kroků:

(i) převedení kteréhokoliv Ar' , R' , R'_1 , R'_2 a R'_3 na Ar , R , R_1 , R_2 nebo R_3 , podle požadavku, s obdržáním sloučeniny obecného vzorce I,

(ii) převedení sloučeniny obecného vzorce I na jinou sloučeninu obecného vzorce I a

(iii) příprava soli sloučeniny obecného vzorce I a/nebo jejího solvátu.

11. Farmaceutický přípravek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl nebo její farmaceuticky přijatelný solvát a farmaceuticky přijatelnou nosnou látku.

12. Způsob léčby a/nebo profylaxe primárních a sekundárních stavů u savců, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje podávání savci, který potřebuje tuto léčbu a/nebo profylaxi, účinného netoxického množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo jejího farmaceuticky přijatelného solvátu.

13. Sloučenina obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo její farmaceuticky přijatelný solvát pro použití jako účinná terapeutická látka.

14. Sloučenina obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo její farmaceuticky přijatelný solvát pro použití při léčbě a/nebo profylaxi primárních a sekundárních stavů.

15. Použití sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo jejího farmaceuticky přijatelného solvátu při výrobě léku pro léčbu primárních a sekundárních stavů.

16. Kombinovaný antagonist NK-2/NK-3.

17. Antagonista podle nároku 16, který má poměr vazebné aktivity NK-2/NK-3 v rozmezí od 0,05 do 20.

18. Antagonista podle nároku 16, který má poměr vazebné aktivity NK-2/NK-3 v rozmezí od 0,1 do 10.

19. Antagonista podle nároku 16, který má v podstatě stejné vazebné afinity k receptorů NK-2 a receptoru NK-3.

20. Způsob léčby a/nebo profylaxe onemocnění dýchacích cest u savců, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se podává účinné netoxické farmaceuticky přijatelné množství kombinovaného antagonisty NK-2/NK-3.