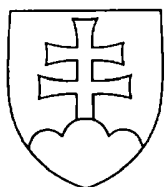


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD  
PRIEMYSELNÉHO  
VLASTNÍCTVA  
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

## ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: 21. 11. 2000  
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 99/14817  
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 25. 11. 1999  
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: FR  
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 6. 11. 2002  
Vestník ÚPV SR č.: 11/2002  
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:  
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: PCT/FR00/03224  
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO01/38310

(11), (21) Číslo dokumentu:

# 716-2002

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. 7 :

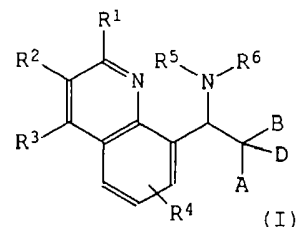
C07D215/14,  
C07D215/12,  
C07D401/06,  
C07D409/04,  
C07D401/04,  
A61K 31/47

- (71) Prihlasovateľ: SANOFI-SYNTHELABO, Paris, FR;  
(72) Pôvodca: Bovy Philippe R., Mareil Marly, FR;  
Braun Alain, Boulogne Billancourt, FR;  
Philippo Christophe, Rueil-Malmaison, FR;  
(74) Zástupca: Čechvalová Dagmar, Bratislava, SK;

(54) Názov: Deriváty 2-arylchinolínu, spôsob ich prípravy a farmaceutické kompozície, ktoré ich obsahujú

(57) Anotácia:

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde A je vodík, hydroxyl, C<sub>1-3</sub>-alkoxyskupina, hydroxy(C<sub>1-6</sub>-alkyl), (C<sub>1-3</sub>-alkoxy)-(C<sub>1-3</sub>-alkyl), tiol, (C<sub>1-6</sub>-alkyl)tio alebo halogén; B a D sú nezávisle od seba vodík, C<sub>1-6</sub>-alkyl, fluór(C<sub>1-6</sub>-alkyl) alebo perfluór(C<sub>1-2</sub>-alkyl) alebo B a D sú spoločne oxoskupina; R<sup>1</sup> je fenyl, naftyl alebo heteroaryl obsahujúci 4 alebo 5 atómov uhlíka; R<sup>2</sup> a R<sup>3</sup> sú nezávisle od seba vodík, halogén alebo C<sub>1-6</sub>-alkyl; R<sup>4</sup> je vodík, hydroxyl alebo halogén; a R<sup>5</sup> a R<sup>6</sup> sú nezávisle od seba vodík, C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>2-6</sub>-alkenyl, C<sub>3-6</sub>-cykloalkyl, C<sub>3-6</sub>-cykloalkenyl, fluór(C<sub>1-6</sub>-alkyl) alebo perfluór(C<sub>1-2</sub>-alkyl), alebo R<sup>5</sup> a R<sup>6</sup> spoločne tvoria C<sub>2-6</sub>-alkylénový reťazec alebo C<sub>3-6</sub>-alkenylénový reťazec, a spoločne s atómom dusíka, na ktorý sa viažu, tvoria heterocyklus, ktorý je prípadne substituovaný C<sub>1-4</sub>-alkylom; a ich soli; spôsob ich prípravy; medziprodukty na ich prípravu; farmaceutické prípravky, ktoré ich obsahujú, a ich použitie.



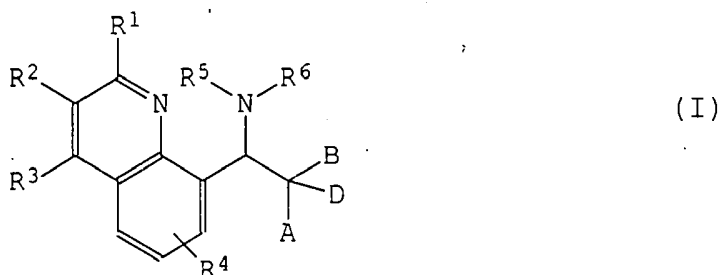
Deriváty 2-arylchinolínu, spôsob ich prípravy a farmaceutické kompozície, ktoré ich obsahujú

### Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka derivátov 2-arylchinolínu, spôsobu ich prípravy a ich použitia ako liečiv.

### Podstata vynálezu

Vynález sa presnejšie týka zlúčenín všeobecného vzorca I



kde:

A je atóm vodíka, hydroxylová skupina, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 3 atómy vodíka, hydroxyalkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti aj v alkylovej časti vždy 1 až 3 atómy uhlíka, tiolová skupina, alkylsulfanylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka alebo atóm halogénu;

B a D sú nezávisle od seba atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, fluóralkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka alebo perfluóralkylová skupina obsahujúca 1 až 2 atómy uhlíka alebo B a D tvoria spoločne oxoskupinu;

R<sup>1</sup> je fenylová skupina, naftylová skupina alebo heteroarylová skupina obsahujúca 4 alebo 5 atómov uhlíka a ako heteroatóm

obsahujúca atóm kyslíka, atóm síry alebo atóm dusíka; pričom fenylová skupina, naftylová skupina alebo heteroarylová skupina môžu byť substituované jedným, dvoma alebo tromi substituentami vybranými zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, hydroxylová skupina, nitroskupina, aminoskupina, azidoskupina, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, hydroxyalkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, alkylkarbonylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, alkylaminoskupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, dialkylaminoskupina obsahujúca v každej alkylovej časti vždy 1 až 6 atómov uhlíka, fluóralkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, perfluóralkylová skupina obsahujúca 1 až 2 atómy uhlíka, alkoxyskupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, fenylová skupina, benzylová skupina a benzyloxyskupina;

$R^2$  a  $R^3$  sú nezávisle od seba atóm vodíka, atóm halogénu alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka;

$R^4$  je atóm vodíka, hydroxylová skupina alebo atóm halogénu; a

$R^5$  a  $R^6$  sú nezávisle od seba atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 2 až 6 atómov uhlíka, cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka, cykloalkenylová skupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka, fluóralkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka alebo perfluóralkylová skupina obsahujúca 1 až 2 atómy uhlíka, alebo  $R^5$  a  $R^6$  spoločne tvoria alkylénový reťazec obsahujúci 2 až 6 atómov uhlíka alebo alkenylénový reťazec obsahujúci 3 až 6 atómov uhlíka a vzniká tak, spoločne s atómom dusíka, na ktorý sa viažu, heterocyklus, ako je napríklad piperidylová skupina, azetidinylová skupina alebo pyrrolidinylová skupina, kedy tento heterocyklus je prípadne substituovaný alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka;

a ich soli.

Výhodné zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sú vybrané z nasledovných skupín, kde:

A je atóm vodíka, hydroxylová skupina, tiolová skupina alebo atóm halogénu a najmä hydroxylová skupina; a/alebo

B a D sú atóm vodíka; a/alebo

R<sup>1</sup> je fenylová skupina, naftylová skupina alebo heteroarylová skupina obsahujúca 4 alebo 5 atómov uhlíka a ako heteroatóm atóm síry alebo atóm dusíka, kedy fenylová skupina, naftylová skupina alebo heteroarylová skupina môžu byť substituované jedným, dvoma alebo tromi substituentami vybranými zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, hydroxylová skupina, nitroskupina, aminoskupina, azidoskupina, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, hydroxyalkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, alkylkarbonylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka, alkylaminoskupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, dialkylaminoskupina obsahujúca v každej alkylovej časti vždy 1 až 3 atómy uhlíka, fluóralkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, perfluóralkylová skupina obsahujúca 1 až 2 atómy uhlíka, alkoxyskupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, fenylová skupina, benzylová skupina a benzyloxyskupina; a/alebo

R<sup>2</sup> a R<sup>3</sup> sú nezávisle od seba atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, výhodnejšie alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka; a /alebo

R<sup>5</sup> a R<sup>6</sup> sú nezávisle od seba atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, výhodnejšie alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, alebo R<sup>5</sup> a R<sup>6</sup> spoločne tvoria alkylénový reťazec obsahujúci 2 až 6 atómov uhlíka a spoločne s atómom dusíka, na ktorý sa viažu, tvoria heterocyklus, ako je napríklad piperidylová skupina, azetidinylová skupina alebo pyrrolidinylová skupina, výhodnejšie piperidylová skupina, kedy tento heterocyklus je prípadne substi-

tuovaný alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka, výhodnejšie alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 2 atómy uhlíka.

Obzvlášť výhodnú skupinu zlúčenín všeobecného vzorca I sú zlúčeniny, kde A, B, D, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> a R<sup>6</sup> sú rovnaké, ako sa už definovalo v skupine výhodných zlúčenín, a R<sup>4</sup> je rovnaké, ako sa už definovalo.

Obzvlášť výhodná je najmä nasledovná skupina zlúčenín:

A je hydroxylová skupina,

B a D a R<sup>4</sup> sú atóm vodíka,

R<sup>1</sup> je naftylová skupina, tienylová skupina, pyridylová skupina alebo fenylová skupina, kedy fenylová skupina môže byť substituovaná jedným, dvoma alebo tromi substituentami vybranými zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, hydroxylová skupina, nitroskupina, aminoskupina, azidoskupina, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, hydroxyalkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, alkylkarbonylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka, dialkylaminoskupina obsahujúca v každej alkylovej časti vždy 1 až 3 atómy uhlíka, perfluóralkylová skupina obsahujúca 1 až 2 atómy uhlíka, alkoxyskupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, fenylová skupina a benzyloxyskupina,

R<sup>2</sup> a R<sup>3</sup> sú nezávisle od seba atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, a

R<sup>5</sup> a R<sup>6</sup> sú nezávisle od seba alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, alebo R<sup>5</sup> a R<sup>6</sup> spoločne s atómom dusíka, na ktorý sa viažu, tvoria piperidylovú skupinu, kedy táto piperidylová skupina je prípadne substituovaná alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 2 atómy uhlíka.

Výhodné zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sa uvádzajú

v nasledovnej tabuľke; ako príklady sa dajú uviesť nasledovné zlúčeniny:

- \* 2-Fenyl-3-metyl-8-(1-dietylamino-2-hydroxyetyl)chinolín,
- \* (1*R*,2'*R*)-2-Fenyl-3-metyl-8-[1-(2'-metylpiperidino)-2-hydroxyetyl]chinolín,
- \* 2-Fenyl-8-(1-dietylamino-2-hydroxyetyl)chinolín,
- \* 2-(Tien-2-yl)-8-(1-dietylamino-2-hydroxyetyl)chinolín, a
- \* 2-(2-Fluórfenyl)-3-metyl-8-(1-dietylamino-2-hydroxyetyl)-chinolín.

Podľa predkladaného vynálezu:

- skupina obsahujúca 1 až z (alebo 2 až z alebo 3 až z), kde z môže mať hodnoty 2 až 6, znamená uhlíkový reťazec, ktorý môže obsahovať 1 (alebo 2 alebo 3) až z atómov uhlíka,
- termín alkylová skupina, alkenylová skupina alebo alkoxy skupina znamená alkylovú skupinu, alkenylovú skupinu alebo alkoxy skupinu obsahujúcu lineárny alebo rozvetvený uhlíkový reťazec,
- termín alkylénová skupina alebo alkenylénová skupina znamená v tomto poradí dvojväzbovú alkylovú skupinu alebo alkenylovú skupinu obsahujúcu lineárny alebo rozvetvený uhlíkový reťazec,
- termín heteroarylová skupina znamená aromatický kruh obsahujúci 4 alebo 5 atómov uhlíka a heteroatóm, týmto kruhom je napríklad tiofén, furán alebo pyridín,
- Pg znamená ochrannú skupinu; príklady ochranných skupín a spôsoby ich zavádzania a odstraňovania sa uvádzajú v publikácii *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene a kol., 2. vydanie, John Wiley & Sons, Inc., New York 1991, a
- atóm halogénu je atóm jódu, atóm brómu, atóm chlóru alebo atóm fluóru.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I môžu obsahovať jeden alebo viacero asymetrických atómov uhlíka. Môžu teda existovať vo forme enantiomérov alebo diastereoizomérov. Tieto enantioméry a diastereoizoméry a ich zmesi, vrátane racemických zmesí, tvoria súčasť podľa predkladaného vynálezu.

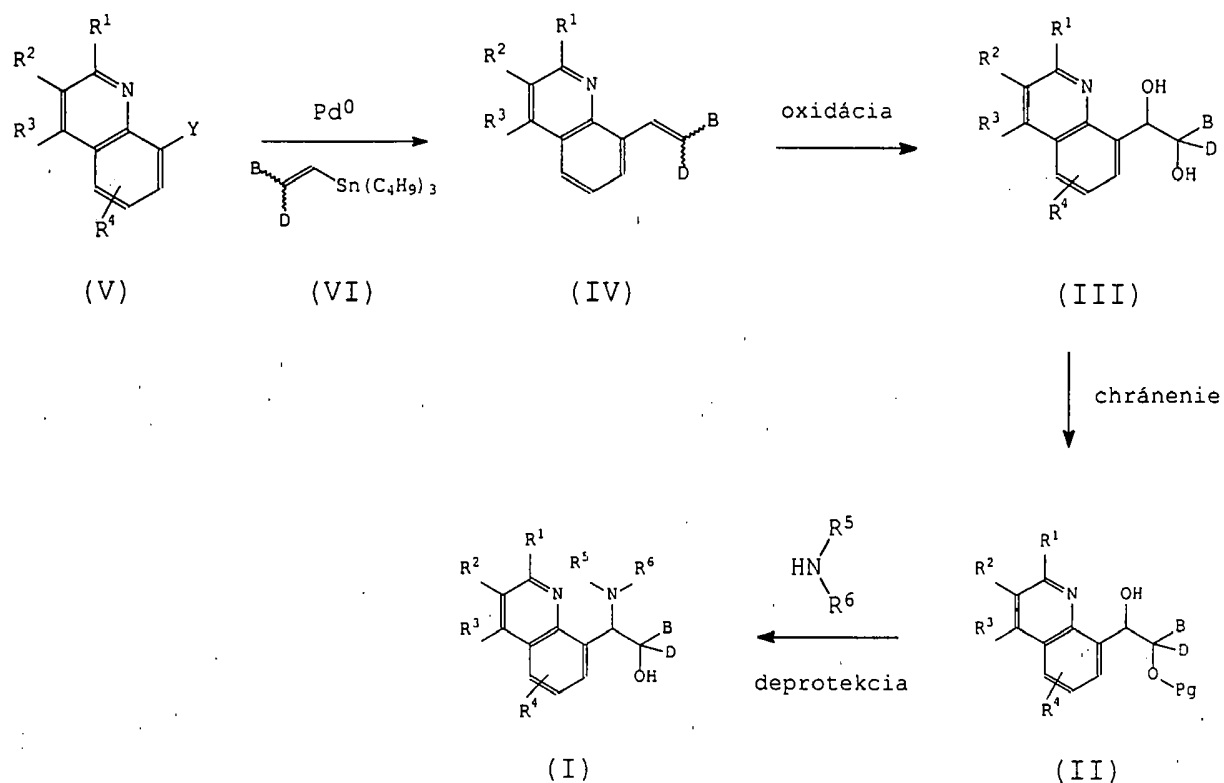
Ak sa zlúčenina podľa predkladaného vynálezu vyznačuje stereoizomérou, napríklad axiálne-ekvatoriálneho typu alebo Z-E typu, predkladaný vynález zahŕňa všetky stereoizoméry týchto zlúčenín.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I sa môžu vyskytovať vo forme voľnej bázy alebo vo forme adičných solí s kyselinami, ktoré tiež tvoria súčasť podľa predkladaného vynálezu. Tieto soli podľa predkladaného vynálezu zahŕňajú soli s anorganickými alebo organickými kyselinami, ktoré umožňujú vhodnú izoláciu alebo kryštalizáciu zlúčenín všeobecného vzorca I, ako je kyselina pikrová, kyselina šťavelová, alebo opticky aktívne kyseliny, napríklad kyselina vínna, kyselina dibenzoylvínna, kyselina mandľová alebo kyselina gáforsulfónová, a kyseliny, ktoré tvoria fyziologicky prijateľné soli, ako je hydrochlorid, hydrobromid, sulfát, hydrogensulfát, dihydrogenfosfát, maleát, pamoát, fumarát, naftalén-2-sulfonát alebo *p*-toluénsulfonát. Aj keď sú farmaceuticky prijateľné soli výhodné, tvoria súčasť podľa predkladaného vynálezu aj ostatné soli. Tieto soli sa môžu pripraviť pomocou postupov, ktoré sú odborníkom pracujúcim v tejto oblasti známe, napríklad reakciou bázy s kyselinou vo vhodnom rozpúšťadle, ako je alkoholové rozpúšťadlo alebo organické rozpúšťadlo, a potom izoláciou produktu z média, v ktorom je produkt prítomný, napríklad pomocou odparenia rozpúšťadla alebo filtráciou.

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sa môžu pripraviť pomocou spôsobov ilustrovaných v nasledovných schémach.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, najmä zlúčeniny, kde A je hydroxylová skupina, sa môžu pripraviť podľa postupu opísaného v schéme 1.

Schéma 1



Podľa tohto spôsobu sa chinolínový derivát všeobecného vzorca V, kde Y je nukleofúgna skupina, ako je atóm halogénu alebo aktivovaná hydroxylová skupina, napríklad aktivovaná vo forme triflátu, reaguje prostredníctvom Stilleho kondenzácie za katalýzy paládiom so zlúčeninou všeobecného vzorca VI použitím podmienok opísaných v Mc Kean, D. R., Parinello, G., Renaldo, A. F., Stille, J. K., *J. Org. Chem.*, 52, 492 (1987), pričom vznikne etylénový derivát všeobecného vzorca IV.

Takto získaný etylénový derivát všeobecného vzorca IV reaguje s oxidačným činidlom, ako je jodistan sodný, oxid osmičelý alebo kyselina *m*-chlórperbenzoová, potom nasleduje hydrolýza v bázičkom alebo kyslom médiu podľa známych postupov a získa sa diol všeobecného vzorca III. Môže sa použiť aj AD-mix v alkoholovom rozpúšťadle, ako je napríklad zmes *tert*-butanolu v prítomnosti vody, výhodne pri teplote  $-10$  až  $+5$  °C, pričom sa dosiahne asymetrická hydroxylácia.

Hydroxylová skupina v geminálnej polohe vzhľadom na skupinu

B zlúčeniny všeobecného vzorca III sa selektívne chráni pomocou ochrannej skupiny Pg podľa spôsobov, ktoré sú odborníkom pracujúcim v tejto oblasti známe, napríklad tvorbou silyléterovej skupiny, pričom vznikne zlúčenina všeobecného vzorca II, kde Pg je ochranná skupina. Hydroxylová skupina prítomná na  $\alpha$ -atóme uhlíka vzhľadom na chinolínovú skupinu zlúčeniny všeobecného vzorca II získanej týmto spôsobom sa môže následne prípadne aktivovať spôsobom, ktorý je odborníkom pracujúcim v tejto oblasti známy, pričom sa získa nukleofúgna skupina, ako je mezylová skupina, tosylová skupina alebo atóm brómu.

Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa predkladaného vynálezu sa potom pripraví zo zlúčeniny všeobecného vzorca II reakciou s amínom všeobecného vzorca  $\text{HNR}^5\text{R}^6$ . Táto reakcia sa môže uskutočňovať v prítomnosti nadbytku amínu (nadbytok 0,2 až 100 ekvivalentov) v aprótickom organickom rozpúšťadle, ako je chloroform alebo dichlórmetán, pri teplote medzi teplotou miestnosti a teplotou varu rozpúšťadla.

Zo zlúčeniny sa následne pomocou postupov, ktoré sú odborníkom pracujúcim v tejto oblasti známe, odstráni ochranná skupina a získa sa tak zlúčenina všeobecného vzorca I.

Významy skupín  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$  a B vo všetkých zlúčeninách všeobecného vzorca II, III, IV, V a VI a amínu všeobecného vzorca  $\text{HNR}^5\text{R}^6$  sú rovnaké, ako sa už uviedlo pre zlúčeniny všeobecného vzorca I.

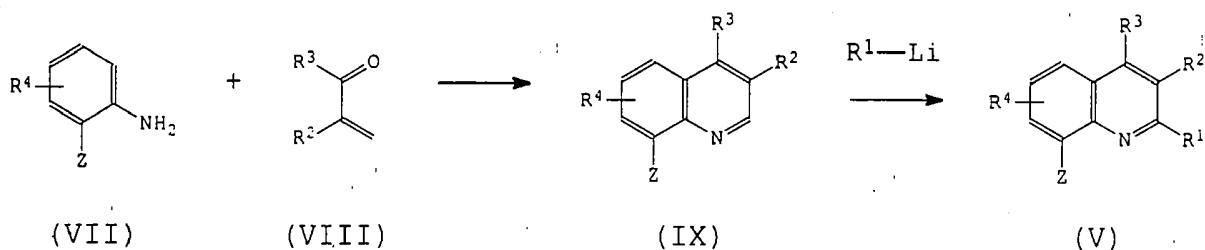
Zlúčeniny všeobecného vzorca V, ako aj zlúčeniny všeobecného vzorca IV sa môžu pripraviť podľa postupov opísaných v medzinárodnej patentovej prihláške PCT/FR99/02129 a francúzskej patentovej prihláške č. 9814389.

Alternatívne sa môžu zlúčeniny všeobecného vzorca V pripraviť podľa nasledovných postupov:

Zlúčeniny všeobecného vzorca V sa môžu pripraviť buď pomocou

Skrapovej alebo Doebner-Millerovej reakcie podľa reakčnej schémy 2.

Schéma 2

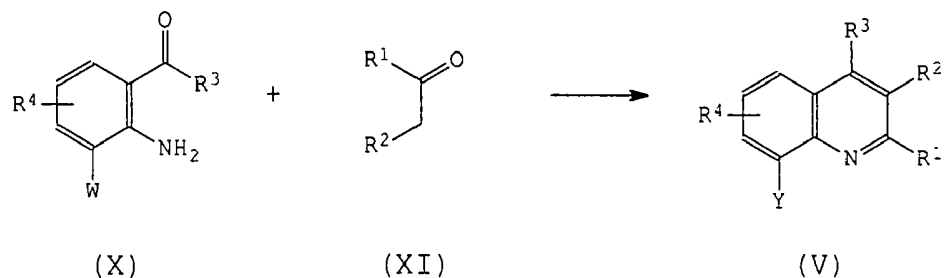


Podľa tohto postupu a použitím podmienok definovaných v publikácii Belser, P., *Tetrahedron*, 52 (8), 2937-2944 (1996) alebo výhodne použitím podmienok opísaných v publikácii Song, Z. J., *Heterocyclic Chem.*, 30, 17-21 (1993) sa anilínová zlúčenina všeobecného vzorca VII, kde Z je hydroxylová skupina alebo metoxyskupina, a  $\alpha,\beta$ -nenасыtený aldehyd alebo  $\alpha,\beta$ -nenасыtený ketón všeobecného vzorca VIII zahrievajú v prítomnosti dehydratačného činidla, ako je jodid sodný, pričom vznikne chinolínový derivát substituovaný v polohe 8 skupinou Z všeobecného vzorca IX. Táto zlúčenina potom reaguje s aryllítiovým (alebo heteroaryllítiovým) derivátom označeným ako  $R^1-Li$  v rozpúšťadle, ako je toluén, pričom sa získa zlúčenina všeobecného vzorca V.

Významy skupín  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$  v zlúčeninách všeobecného vzorca V, VII, VIII a IX sú rovnaké, ako sa už uviedlo pre zlúčeniny všeobecného vzorca I.

Zlúčeniny všeobecného vzorca V sa môžu pripraviť aj pomocou Friedländerovej kondenzačnej reakcie podľa schémy 3.

Schéma 3



Podľa tohto postupu a použitím podmienok opísaných v Thummel, R. P. a kol., J. Org. Chem., 58, 1666-1671 (1993) aryl (alebo heteroaryl) ketón všeobecného vzorca XI reaguje s 2-acylanilínom všeobecného vzorca X, kde W je atóm halogénu, ako je atóm jódu, atóm brómu alebo atóm chlóru, alebo hydroxylová skupina alebo metoxyskupina, v rozpúšťadle s vysokou teplotou varu, ako je toluén, v prítomnosti alkoholového roztoku hydroxidu draselného. V prípade, kedy W je hydroxylová skupina alebo metoxyskupina, po tejto reakcii nasleduje prevedenie týchto skupín na odstupujúcu skupiny Y, ktorá sa už definovala, podľa postupov, ktoré sú odborníkom pracujúcim v tejto oblasti známe, pričom sa získa zlúčenina všeobecného vzorca V. Napríklad v prípade, kedy W je metoxyskupina, sa táto skupina najskôr prevedie na hydroxylovú skupinu prostredníctvom pôsobenia bromidu boritého v rozpúšťadle, ako je dichlórmetán alebo chloroform, pri teplote -30 až 0 °C. Hydroxylová skupina sa potom prevedie na odstupujúcu skupinu, napríklad pôsobením anhydridu kyseliny trifluórmétán-sulfónovej v rozpúšťadle, ako je pyridín, výhodne pri teplote -10 až +5 °C.

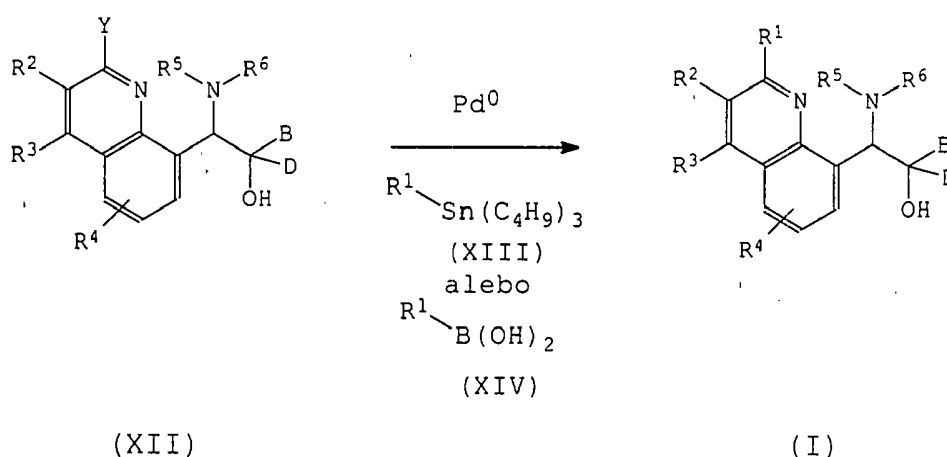
Významy skupín R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup> v zlúčeninách všeobecného vzorca V, X a XI sú rovnaké, ako sa už uviedlo pre zlúčeniny všeobecného vzorca I.

Ďalej sa zlúčeniny všeobecného vzorca I, najmä tie, kde A je hydroxylová skupina, môžu pripraviť aj podľa schémy 4, z chinoínového derivátu všeobecného vzorca XII, kde Y je rovnaké, ako

sa už definovalo, prostredníctvom Stilleho alebo Suzukiho kondenzačnej reakcie katalyzovanej paládiom (Chem. Rev., 95, 2457-2483 (1995)) reakciou so zlúčeninou všeobecného vzorca XIII alebo XIV.

Významy skupín  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  a  $R^6$  v zlúčeninách všeobecného vzorca XII, XIII alebo XIV sú rovnaké, ako sa už uviedlo pre zlúčeniny všeobecného vzorca I.

Schéma 4



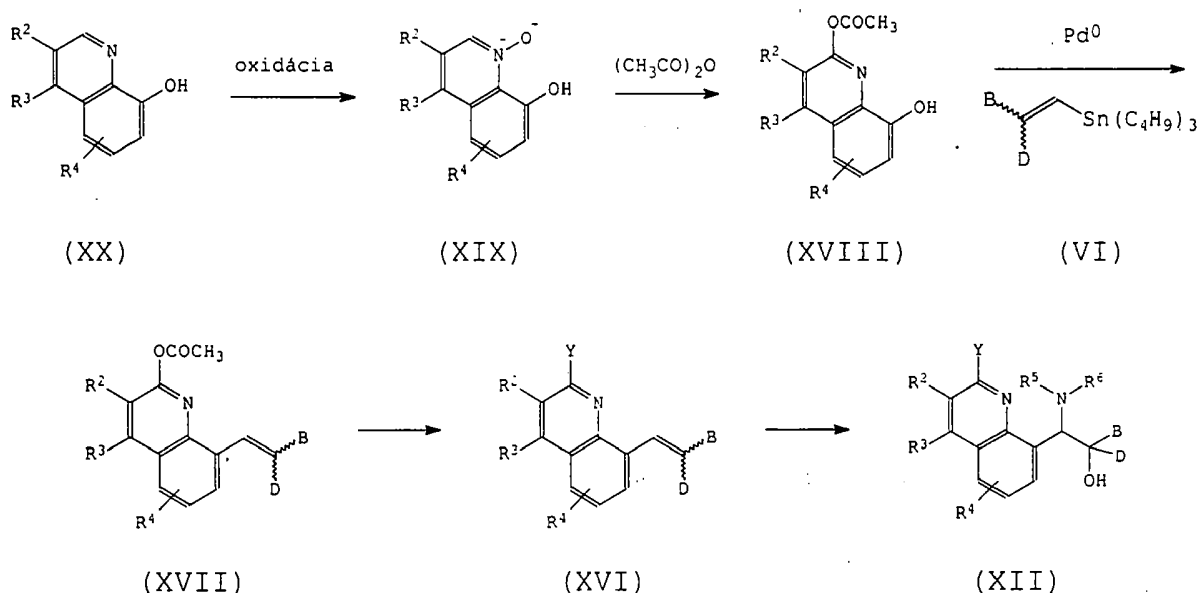
Zlúčeniny všeobecného vzorca XII sa môžu pripraviť podľa spôsobu opísaného v schéme 5.

Podľa tohto postupu sa chinolínová zlúčenina všeobecného vzorca XX oxiduje pomocou spôsobov, ktoré sú odborníkom pracujúcim v tejto oblasti známe, na N-oxidovú zlúčeninu všeobecného vzorca XIX, ktorá sa v prítomnosti anhydridu kyseliny octovej použitím podmienok definovaných v patente Tzeng, C a kol., US 5 646 164 prešmykuje na 2-acetoxychinolínovú zlúčeninu všeobecného vzorca XVIII. Hydroxylová skupina v polohe 8 tejto zlúčeniny sa prevedie na nukleofúgnu skupinu, ako je triflátová skupina, podľa postupov, ktoré sú odborníkom pracujúcim v tejto oblasti známe, a potom reaguje so zlúčeninou všeobecného vzorca VI prostredníctvom Stilleho kondenzácie katalyzovanej paládiom použitím podmienok opísaných v Mc Kean, D. R. a kol., J. Org. Chem., 52, 492 (1987), pričom vznikne etylénový derivát všeobec-

ného vzorca XVII. Acetoxyskupina v polohe 2 tohto derivátu sa potom prevedie na skupinu Y predstavujúcu nukleofúgnu skupinu, ako je atóm halogénu alebo aktivovaná hydroxylová skupina, pričom sa získa etylénový derivát všeobecného vzorca XVI. Chinolínový derivát všeobecného vzorca XII sa potom môže z takto získaného chinolínu všeobecného vzorca XVI pripraviť pomocou reakčnej sekvencie opísanej v schéme 1.

Významy skupín  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  a B v zlúčeninách všeobecného vzorca XVI, XVII, XVIII, XIX a XX sú rovnaké, ako sa uviedlo pre zlúčeniny všeobecného vzorca I.

Schéma 5

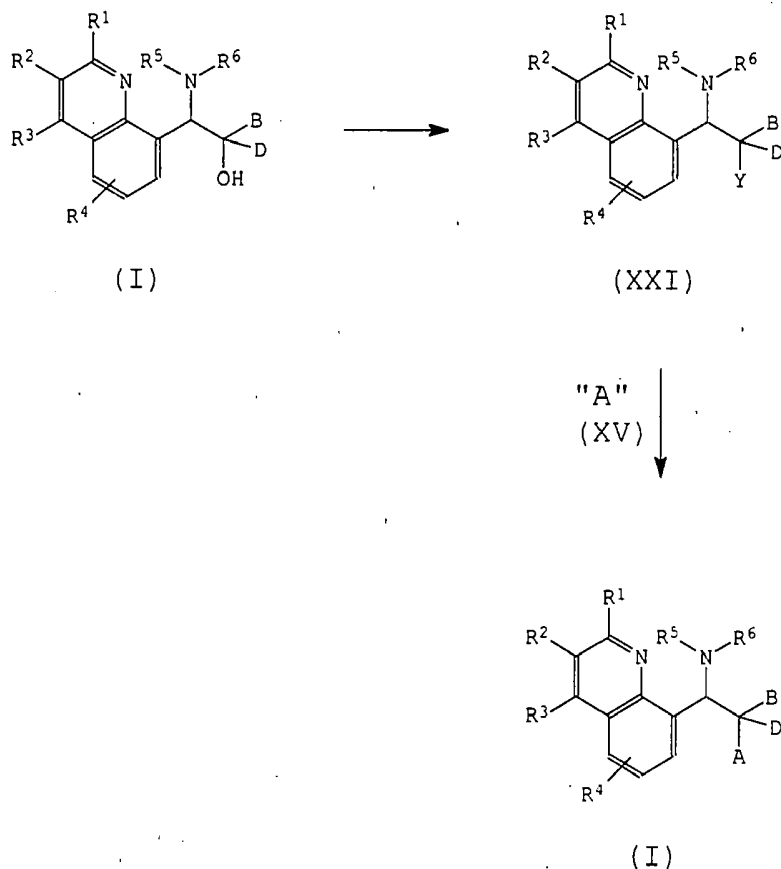


Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa predkladaného vynálezu, kde A nie je hydroxylová skupina, sa môžu pripraviť zo zlúčenín všeobecného vzorca I, kde A je hydroxylová skupina, podľa postupu opísaného v schéme 6.

Podľa tejto schémy sa môžu tieto zlúčeniny pripraviť zo zlúčenín všeobecného vzorca I, kde A je hydroxylová skupina, prostredníctvom aktivácie tejto skupiny spôsobom, ktorý je odborníkom pracujúcim v tejto oblasti známy, pričom sa získa nukleofúgna skupina Y, ktorá sa už definovala, a prostredníctvom reakcie takto získanej zlúčeniny s nukleofilnou skupinou XV „A“. Tá-

to nukleofilná skupina zodpovedá nukleofilnej skupine substituenta A. Reakcia sa môže uskutočňovať napríklad v rozpúšťadle, ako je tetrahydrofurán, pri teplote varu použitého rozpúšťadla.

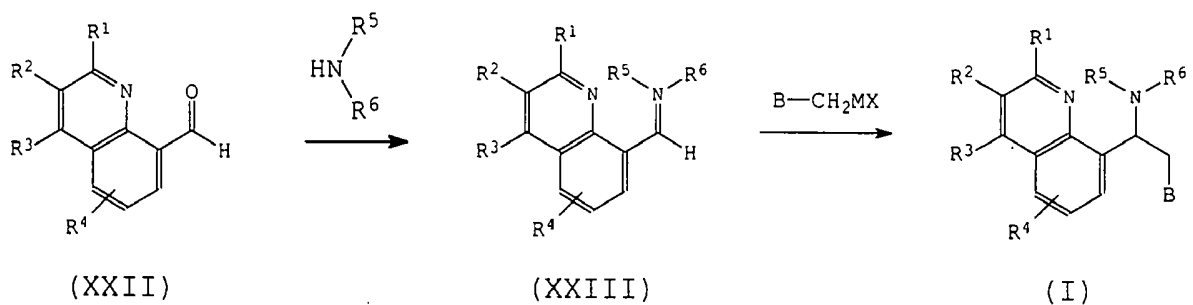
Schéma 6



Aj podľa tejto schémy sa zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa predkladaného vynálezu, kde A je atóm vodíka, môžu pripraviť pomocou dehydroxylácie zodpovedajúcej zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde A je hydroxylová skupina. Dehydroxylačná reakcia sa môže uskutočňovať spôsobom, ktorý je odborníkovi pracujúcemu v tejto oblasti známy, napríklad reakciou s trietyl-silánom v kyseline trifluóroctovej pri teplote varu.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa predkladaného vynálezu, kde A a D sú atómy vodíka, sa tiež môžu pripraviť podľa nasledovnej reakčnej schémy 7.

Schéma 7



Podľa tohto spôsobu sa zlúčenina všeobecného vzorca I pripraví reakciou nukleofilného derivátu všeobecného vzorca B-CH<sub>2</sub>MX, kde M je kov, X je atóm halogénu a B má význam uvedený pre všeobecný vzorec I, ako je napríklad organohorečnatá zlúčenina alebo organolitná zlúčenina, s aminosým derivátom všeobecného vzorca XXIII získaným reakciou sekundárneho amínu všeobecného vzorca HNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, kde významy R<sup>5</sup> a R<sup>6</sup> sú rovnaké, ako sa už uviedlo pre zlúčeniny všeobecného vzorca I, s výnimkou atómu vodíka, s aldehydom všeobecného vzorca XXII. Reakcia sa môže uskutočňovať v organickom rozpúšťadle, ako je toluén alebo benzén, pri teplote varu za azeotropického odstraňovania reakčnej vody.

Významy skupín R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> a B v zlúčeninách všeobecného vzorca XXII a XXIII sú rovnaké, ako sa už uviedlo pre zlúčeniny všeobecného vzorca I.

Východiskové látky všeobecného vzorca VI, VII, VIII, X, XI, XIII, XIV, XX, XXII, HNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> a B-CH<sub>2</sub>MX na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca I sú priamo komerčne dostupné, sú známe z literatúry alebo sa môžu pripraviť pomocou spôsobov, ktoré sú odborníkom pracujúcim v tejto oblasti dobre známe.

Nasledovné príklady ilustrujú spôsoby a techniky vhodné na prípravu zlúčenín podľa vynálezu, neobmedzujú však zo žiadneho hľadiska rozsah patentových nárokov. Elementárne analýzy a NMR a IČ spektrá potvrdzujú štruktúru získaných zlúčenín.

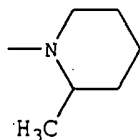
Cieľom nasledovných príkladov je ilustrovat' predkladaný vynález.

### Príklady uskutočnenia vynálezu

#### Príklad 1

Hydrochlorid (1*R*,2'*R*)-2-fenyl-3-metyl-8-[1-(2'-metylpiperidino)-2'-hydroxyetyl]chinolínu

(I):  $R^1 = C_6H_5$ ,  $R^2 = CH_3$ ,  $R^3 = R^4 = B = D = H$ ,  $A = OH$  a  $NR^5R^6 =$  . . .



#### (1) 3-Metoxi-2-aminobenzaldehyd

5 g 3-metoxi-2-nitrobenzaldehydu sa rozpustí v roztoku 100 ml etanolu, 100 ml kyseliny octovej a 50 ml vody. Po pridání 11,4 g železa a 1,4 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej sa reakčná zmes zohrieva počas 10 až 15 minút na teplotu varu pod spätným chladičom. Po ochladení sa k reakčnej zmesi pridá 150 ml vody a zmes sa extrahuje trikrát 200 ml dichlórmetánu. Organické fázy sa spoja, premyjú sa 500 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, vysušia sa nad síranom horečnatým, prefiltrujú sa a odparia sa vo vákuu, pričom sa získa 4,7 g (kvantitatívny výťažok) 3-metoxi-2-aminobenzaldehydu vo forme bezfarebného oleja, ktorý sa použije v nasledovnom kroku bez ďalšieho čistenia.

#### (2) 2-Fenyl-3-metyl-8-metoxychinolín

15,3 g (101 mol) 3-metoxi-2-aminobenzaldehydu a 14 ml (105 mol) propiofenónu sa rozpustí v 400 ml etanolu. K reakčnej zmesi sa pridá 1,4 g (25 mmol) hydroxidu draselného a zmes sa zohrieva počas 8 hodín na teplotu 100 °C. Po ochladení sa reakčné médium odparí pri zníženom tlaku a pridá sa 200 ml vody. V

priebehu niekoľkých minút vznikne žltá zrazenina. Médium sa prefiltruje a žltá zrazenina sa prevedie do zmesi 300 ml etyléteru a 200 ml 1 N roztoku kyseliny chlorovodíkovej. Vodná fáza sa extrahuje dvakrát 100 ml etyléteru. Potom sa k vodnej fáze pridá 300 ml dichlórmetánu a 100 ml 3 N roztoku hydroxidu sodného a zmes sa extrahuje trikrát 200 ml dichlórmetánu. Organické fázy sa spoja, vysušia sa nad síranom horečnatým, prefiltrujú sa a odparia sa vo vákuu. Získa sa 21,2 g (výťažok 85 %) 2-fenyl-3-metyl-8-metoxychinolínu vo forme svetložltej tuhej látky s teplotou topenia 105 °C.

### (3) 2-Fenyl-3-metyl-8-hydroxychinolín

17,6 ml (180 mmol) bromidu boritého sa prikvapká pri teplote -30 °C k roztoku 21,2 g (85 mmol) 2-fenyl-2-metyl-8-metoxychinolínu v 500 ml dichlórmetánu. Potom sa odstráni chladiaci kúpeľ a reakčná zmes sa mieša počas 3 hodín, až kým sa nezohreje na teplotu miestnosti. Reakčná zmes sa potom naleje na ľad a médium sa zalkalizuje pomocou hydrogenuhličitanu sodného. Zmes sa potom trikrát extrahuje 200 ml dichlórmetánu. Organické fázy sa spoja, vysušia sa nad síranom horečnatým, prefiltrujú sa a odparia sa vo vákuu. Zvyšok sa prečistí pomocou chromatografie na silikagéli, pričom sa eluuje zmesou etylacetát/cyklohexán 3 : 7 a získa sa 12,7 g (výťažok 64 %) 2-fenyl-3-metyl-8-hydroxychinolínu vo forme bezfarebného oleja.

### (4) 2-Fenyl-3-metyl-8-(trifluórmetánsulfonyloxy)chinolín

16,9 ml (110 mmol) anhydridu kyseliny trifluórmetánsulfónovej sa pri teplote 0 °C prikvapká k roztoku 12,5 g (53 mmol) 2-fenyl-3-metyl-8-hydroxychinolínu v 150 ml pyridínu. Reakčná zmes sa potom mieša pri teplote miestnosti počas 16 hodín. Po odparení pyridínu sa zvyšok prevedie do 200 ml vody a 100 ml etylacetátu. Vodná fáza sa extrahuje s 2 x 100 ml etylacetátu. Organické fázy sa spoja, vysušia sa nad síranom horečnatým, prefiltrujú sa a odparia sa vo vákuu. Zvyšok sa prečistí pomocou chromatografie na silikagéli, pričom sa eluuje zmesou etyl-

acetát/cyklohexán 3 : 7 a získa sa 17,8 g (výťažok 91 %) 2-fenyl-3-metyl-8-(trifluórmetánsulfonyloxy)chinolínu vo forme béžovej tuhej látky s teplotou topenia 85 °C.

(5) 2-Fenyl-3-metyl-8-vinylchinolín

6,3 g (150 mmol) chloridu lítneho, 16,8 ml (57 mmol) tributylvinylcínu a 1,6 g (1,5 mmol) tetrakis(trifenylfosfín)paládia sa pri teplote miestnosti postupne pridá k roztoku 17,7 g (48 mmol) 2-fenyl-3-metyl-8-(trifluórmetánsulfonyloxy)chinolínu v 250 ml dioxánu, ktorý sa predtým odplynil prúdom dusíka. Reakčná zmes sa potom zahrieva na teplotu 110 °C počas 16 hodín. Po odparení dioxánu sa zvyšok prevedie do 200 ml vody a 200 ml etylacetátu. Vodná fáza sa extrahuje etylacetátom. Organické fázy sa spoja, vysušia sa nad síranom horečnatým, prefiltrujú sa a odparia sa vo vákuu. Zvyšok sa prečistí pomocou chromatografie na silikagéli, pričom sa eluuje zmesou etylacetát/cyklohexán 3 : 7 a získa sa 11,3 g (výťažok 96 %) 2-fenyl-3-metyl-8-vinylchinolínu vo forme bezfarebného oleja.

(6) (1S)-2-Fenyl-3-metyl-(1,2-dihydroxyetyl)chinolín

8,6 g (35 mmol) 2-fenyl-3-metyl-8-vinylchinolínu sa pri teplote 0 °C pridá k suspenzii 52 g AD-mix- $\alpha$  v zmesi 200 ml destilovanej vody a 200 ml *tert*-butanolu. Reakčná zmes sa potom intenzívne mieša pri tejto teplote počas 16 hodín, pričom sa použije mechanické miešadlo. Pridajú sa 2 g siričitánu sodného. Reakčná zmes sa mieša počas 1 hodiny a potom sa prevedie do 200 ml vody a extrahuje sa trikrát 200 ml etylacetátu. Organické fázy sa spoja, vysušia sa nad síranom horečnatým, prefiltrujú sa a odparia sa vo vákuu. Zvyšok sa prečistí pomocou chromatografie na silikagéli, pričom sa eluuje zmesou etylacetát/cyklohexán 3 : 7 a získa sa 6,65 g (výťažok 69 %) (1S)-2-fenyl-3-metyl-8-(1,2-dihydroxyetyl)chinolínu vo forme oranžovej tuhej látky s teplotou topenia 117 °C.

(7) (1S)-2-Fenyl-3-metyl-8-[1-hydroxy-2-(*tert*-butyldimetyl-

silyloxy)etyl]chinolín

3,7 g (24,3 mmol) *tert*-butyldimetylsilylchloridu a 3,4 g (50 mmol) imidazolu sa pri teplote miestnosti pridá k roztoku 6,5 g (23,2 mmol) (1*S*)-2-fenyl-3-metyl-8-(1,2-dihydroxyetyl)chinolínu v 200 ml dimetylformamidu. Reakčná zmes sa mieša počas 16 hodín. Pridá sa 200 ml destilovanej vody, reakčná zmes sa extrahuje trikrát 200 ml etylacetátu. Organické fázy sa spoja, premyjú sa 300 ml destilovanej vody, vysušia sa nad síranom horečnatým, prefiltrujú sa a odparia sa vo vákuu. Zvyšok sa prečistí pomocou chromatografie na silikagéli, pričom sa eluuje zmesou etylacetát/cyklohexán a získa sa 8,4 g (výťažok 85 %) (1*S*)-2-fenyl-3-metyl-8-[1-hydroxy-2-(*tert*-butyldimetylsilyloxy)-etyl]chinolínu vo forme bezfarebného oleja.

(8) (1*S*)-2-fenyl-3-metyl-8-[1-metánsulfonyloxy-2-(*tert*-butyldimetylsilyloxy)etyl]chinolín

2 ml (26 mmol) metánsulfonylchloridu a 4 ml (27 mmol) trietylamínu sa pri teplote 0 °C postupne pridá k roztoku 7 g (17,8 mmol) (1*S*)-2-fenyl-3-metyl-8-[1-hydroxy-2-(*tert*-butyldimetylsilyloxy)etyl]chinolínu v 200 ml dietyléteru. Roztok sa rýchlo zakalí a vznikne biela zrazenina. Po 1 hodinovom miešaní pri teplote miestnosti sa k reakčnej zmesi pridá 150 ml destilovanej vody a vodná fáza sa extrahuje trikrát 200 ml dietyléteru. Organické fázy sa spoja, vysušia sa nad síranom horečnatým, prefiltrujú sa a odparia sa vo vákuu, pričom sa získa 8,4 g (kvantitatívny výťažok) (1*S*)-2-fenyl-3-metyl-8-[1-metánsulfonyloxy-2-(*tert*-butyldimetylsilyloxy)etyl]chinolínu vo forme bezfarebného oleja, ktorý sa použije v nasledovnom kroku bez ďalšieho čistenia.

(9) (1*R*,2'*R*)-2-Fenyl-3-metyl-8-[1-(2'-metylpiiperidino)-2-(*tert*-butyldimetylsilyloxy)etyl]chinolín

Roztok 7 g (17,8 mmol) (1*S*)-2-fenyl-3-metyl-8-[1-metánsulfonyloxy-2-(*tert*-butyldimetylsilyloxy)etyl]chinolínu a 8,8 g

(88 mmol) (2R)-2-metylpiperidínu v 50 ml bezvodého chloroformu sa zohrieva na teplotu 60 °C počas 6 hodín. Reakčná zmes sa odparí vo vákuu a získaný zvyšok sa prečistí pomocou chromatografie na silikagéli, pričom sa eluuje zmesou dichlórmetán/metanol 9 : 1 a získa sa 3,8 g (výťažok 45 %) (1R,2'R)-2-fenyl-3-metyl-8-[1-(2'-metylpiperidino)-2-(terc-butyldimetylsilyloxy)-etyl]chinolínu vo forme bezfarebného oleja.

(10) (1R,2'R)-(+)-2-Fenyl-3-metyl-8-[1-(2'-metylpiperidino)-2-hydroxyetyl]chinolín

Roztok 0,5 g (1,05 mmol) (1R,2'R)-2-fenyl-3-metyl-8-[1-(2'-metylpiperidino)-2-(terc-butyldimetylsilyloxy)etyl]chinolínu v zmesi 15 ml kyseliny octovej, 5 ml tetrahydrofuránu a 5 ml destilovanej vody sa zohrieva na teplotu 40 °C počas 40 hodín a potom sa naleje do ľadovo studenej zmesi 150 ml dietyléteru a 150 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. V pridávaní roztoku hydrogenuhličitanu sodného sa pokračuje, až kým sa nedosiahne pH približne 9. Zmes sa potom extrahuje trikrát 200 ml dietyléteru. Organické fázy sa spoja, vysušia sa nad síranom horečnatým, prefiltrujú sa a odparia sa vo vákuu. Zvyšok sa prečistí pomocou chromatografie na silikagéli, pričom sa eluuje zmesou dichlórmetán/metanol 9 : 1 a získa sa 0,3 g (výťažok 75 %) (1R,2'R)-(+)-2-fenyl-3-metyl-8-[1-(2'-metylpiperidino)-2-hydroxyetyl]chinolínu vo forme bezfarebného vosku.

(11) Hydrochlorid (1R,2'R)-(+)-2-fenyl-3-metyl-8-[1-(2'-metylpiperidino)-2-hydroxyetyl]chinolínu

8,3 ml 0,1 N roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa pridá k roztoku 0,3 g (0,832 mmol) (1R,2'R)-(+)-2-fenyl-3-metyl-8-[1-(2'-metylpiperidino)-2-hydroxyetyl]chinolínu v 3 ml metanolu. Rozpúšťadlá sa odparia a vzniknutá soľ sa rozpustí v 10 ml vody. Roztok sa prefiltruje, zmrazí sa v kúpeli so suchým ľadom a acetonom a lyofilizuje sa cez noc, pričom sa získa 0,33 g (kvanitatívny výťažok) hydrochloridu (1R,2'R)-(+)-2-fenyl-3-metyl-8-[1-(2'-metylpiperidino)-2-hydroxyetyl]chinolínu vo forme bielej

tuhej látky s teplotou topenia 68 °C.

## Príklad 2

Pamoát 2-fenyl-3-metyl-8-(trifluórmetánsulfonyloxy)chinolínu

### (1) 3-Metyl-8-metoxychinolín

94 ml koncentrovanej kyseliny sírovej a 70 ml vody sa umiestni do 1 l trojhrdlej banky opatrenej mechanickým miešadlom. Zmes sa ochladí v ľadovom kúpeli na teplotu 0 °C a prikvapká sa 45 g (366 mmol) o-anizidínu a potom 0,54 g jodidu sodného. Zmes sa potom zohrieva v olejovom kúpeli na teplotu 115 °C a pomocou striekačky opatrenej kontinuálnym dávkovacím zariadením sa pri rýchlosti 25 ml/hod. pridá 50 ml (604 mmol) metakroleínu. Zmes sa ochladí na teplotu miestnosti a potom sa naleje do zmesi ľadu a uhličitanu sodného. Extrakcia sa uskutoční dichlórmetánom. Organické fázy sa spoja, vysušia sa nad síranom horečnatým, prefiltrujú sa a odparia sa vo vákuu. Zvyšok sa prečistí pomocou chromatografie na silikagéli, pričom sa eluuje zmesou dichlórmetán/metanol 98 : 2 pričom sa získa 18,7 g (výťažok 29,5 %) 3-metyl-8-metoxychinolínu.

### (2) 2-Fenyl-3-metyl-8-metoxychinolín

84 ml bezvodého tetrahydrofuránu a 42 ml 2 M roztoku fenyl-lítia v hexáne sa umiestni do 1 l trojhrdlovej banky a ochladí sa na teplotu 0 °C v ľadovom kúpeli. Reakčná zmes sa zohreje na teplotu 65 °C a prikvapká sa roztok 12 g (69 mmol) 3-metyl-8-metoxychinolínu v 50 ml toluénu. Zmes sa zohrieva počas 6 hodín na teplotu varu pod spätným chladičom, ochladí sa na teplotu miestnosti a prikvapká sa 50 ml etanolu. Zmes sa odparí vo vákuu a zvyšok sa prečistí pomocou chromatografie na silikagéli, pričom sa eluuje zmesou heptán/etylacetát 9 : 1 a získa sa 5,9 g (výťažok 35 %) 2-fenyl-3-metyl-8-metoxychinolínu.

### (3) 2-Fenyl-3-metyl-8-hydroxychinolín

4,75 g (19 mmol) 2-fenyl-3-metyl-8-metoxychinolínu a 111 ml 48 % kyseliny bromovodíkovej sa umiestni do 1 l banky s okrúhlym dnom. Zmes sa zohrieva počas 18 hodín na teplotu varu pod spätným chladičom a ochladí sa na teplotu miestnosti. Pridá sa hydrogenuhličitan sodný, čím sa roztok zalkalizuje, a extrahuje sa dietyléterom. Organické fázy sa spoja, vysušia sa nad síranom horečnatým, prefiltrujú sa a odparia sa vo vákuu, pričom sa získa 4,3 g (výťažok 77 %) 2-fenyl-3-metyl-8-hydroxychinolínu vo forme oleja.

#### 4) 2-Fenyl-3-metyl-8-(trifluórmetánsulfonyloxy)chinolín

6,4 ml (38 mmol) anhydridu kyseliny trifluórmetánsulfónovej sa pri teplote 0 °C prikvapká k roztoku 4,3 g (18,3 mmol) 2-fenyl-3-metyl-8-hydroxychinolínu v 50 ml pyridínu. Reakčná zmes sa mieša počas 16 hodín pri teplote miestnosti. Po odparení pyridínu sa zvyšok prevedie do 100 ml vody a 100 ml etylacetátu. Vodná fáza sa extrahuje dvakrát 100 ml etylacetátu. Organické fázy sa spoja, vysušia sa nad síranom horečnatým, prefiltrujú sa a odparia sa vo vákuu, pričom sa získa 6,6 g (výťažok 99 %) 2-fenyl-3-metyl-8-(trifluórmetánsulfonyloxy)chinolínu vo forme béžovej tuhej látky s teplotou topenia 85 °C.

Použitím v podstate rovnakého postupu, ako sa uvádza v príklade 1, kedy sa začne od kroku (5) a použitím vhodného amínu v kroku (8), sa pripraví ďalšie zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa predkladaného vynálezu.

#### Príklad 3

Pamoát 2-fenyl-8-(1-dietylamino-2-hydroxyetyl)chinolínu

(I):  $R^1 = C_6H_5$ ,  $R^2 = R^3 = B = D = H$ ,  $A = OH$ , a  $R^5 = R^6 = C_2H_5$

(1) 8-Hydroxychinolín-N-oxid

59,74 g (411 mmol) 8-hydroxychinolínu, 350 ml (822 mmol) dichlórmetánu, 82,2 ml 35 % vodného roztoku peroxidu vodíka a

0,52 g (2,5 mmol) metylréniumtrioxidu (MTO) sa umiestni do 1 l banky s okrúhlym dnom. Reakčná zmes sa mieša počas 24 hodín pri teplote miestnosti (25 °C) a potom sa postupne pridá 80 ml vodného roztoku peroxidu vodíka a 0,32 g oxidu manganičitého. Zmes sa mieša počas 1,5 hodiny a potom sa oddelí usadením. Vodná fáza sa extrahuje dvakrát 200 ml dichlórmetánu. Organické fázy sa spoja, vysušia sa nad síranom sodným, prefiltrujú sa a odparia sa vo vákuu, pričom sa získa 64 g (výťažok 97 %) 8-hydroxychinolín-N-oxidu vo forme oranžovej tuhej látky s teplotou topenia 112 °C.

## (2) 2-Acetoxy-8-hydroxychinolín

64 g (397 mmol) 8-hydroxychinolín-N-oxidu, 550 ml anhydridu kyseliny octovej a 40 ml kyseliny octovej sa umiestni do 1 l banky s okrúhlym dnom. Reakčná zmes sa zohrieva počas 24 hodín na teplotu varu pod spätným chladičom (135 °C), znovu sa pridá 40 ml kyseliny octovej a v zohrievaní sa pokračuje počas 1,5 hodiny. Reakčná zmes sa nechá vychladnúť na teplotu miestnosti a pridá sa 400 ml toluénu. Objaví sa zrazenina, ktorá sa odfiltruje. Pridá sa ďalších 400 ml toluénu a zmes sa prefiltruje. Zrazenina sa premyje 200 ml dietyléteru a vysuší sa v exikátore nad oxidom fosforečným vo vákuu, pričom sa získa 70,5 g 2-acetoxy-8-hydroxychinolínu vo forme hnedej tuhej látky.

## 2-Acetoxy-8-(trifluórmétánsulfonyloxy)chinolín

36 g (176 mmol) 2-acetoxy-8-hydroxychinolínu a 300 ml sa umiestni do 1 l banky s okrúhlym dnom. Reakčná zmes sa ochladí v ľadovom kúpeli, prikvapká sa 62,3 ml (370 mmol) anhydridu kyseliny trifluórmétánsulfónovej a v miešaní pri teplote 0 °C sa pokračuje počas 3 hodín. Reakčná zmes sa naleje do zmesi 200 ml 3 M kyseliny chlorovodíkovej a ľadu. Objaví sa hnedá zrazenina, ktorá sa odfiltruje a potom sa premyje trikrát 50 ml vody a vysuší sa v exikátore nad oxidom fosforečným vo vákuu, pričom sa získa 56,6 g (výťažok 96 %) 2-acetoxy-8-(trifluórmétánsulfonyloxy)chinolínu vo forme hnedej tuhej látky s teplotou

topenia 90 °C.

(3) 2-Acetoxy-8-vinylchinolín

33,6 g (100 mmol) 2-acetoxy-8-(trifluórmétánsulfonyloxy)chinolínu, 12,7 g (300 mmol) chloridu lítneho, 34,9 g (110 mmol) tributylvinylcínu a 65,8 g tetrakis(trifenylfosfín)paládia sa umiestni do 1 l banky s okrúhlym dnom obsahujúcej 300 ml vopred odplyneného dioxánu. Zmes sa zohrieva počas 4 hodín na teplotu varu pod spätným chladičom, potom sa odparí vo vákuu a zhydrolyzuje sa pridaním 200 ml vody. Vodná fáza sa extrahuje štyrikrát 200 ml etylacetátu. Organické fázy sa spoja, vysušia sa nad síranom horečnatým, prefiltrujú sa a odparia sa vo vákuu. Zvyšok sa prečistí pomocou chromatografie na silikagéli, pričom sa eluuje zmesou cyklohexán/etylacetát 95 : 5 a získa sa frakcia obsahujúca 2-hydroxy-8-vinylchinolín a 18,6 g (výťažok 87 %) 2-acetoxy-8-vinylchinolínu vo forme žltého oleja.

(4) 2-Hydroxy-8-vinylchinolín

18,6 g (87,3 mmol) 2-acetoxy-8-vinylchinolínu, 290 ml vody a 290 ml metanolu sa umiestni do 1 l banky s okrúhlym dnom. Reakčná zmes sa zohrieva počas 2 hodín na teplotu 55 °C a potom sa metanol odparí vo vákuu. Zvyšok sa extrahuje dvakrát 200 ml etylacetátu. Organické fázy sa spoja, vysušia sa nad síranom horečnatým, prefiltrujú sa a odparia sa vo vákuu, pričom sa získa 15,0 g (kvantitatívny výťažok) 2-hydroxy-8-vinylchinolín vo forme žltej tuhej látky s teplotou topenia 96 °C.

(5) 2-(Trifluórmétánsulfonyloxy)-8-vinylchinolín

7,5 g (43,86 mmol) 2-hydroxy-8-vinylchinolínu, 5,32 ml (65,78 mmol) pyridínu a 100 ml dichlórmetánu sa umiestni do 250 ml banky s okrúhlym dnom. Zmes sa ochladí v ľadovom kúpeli na teplotu 0 °C a prikvapká sa 11,10 ml (65,78 mmol) anhydridu kyseliny trifluórmétánsulfónovej. V miešaní pri teplote 0 °C sa pokračuje počas 0,5 hodiny a reakčná zmes sa zhydrolyzuje pri-

daním 100 ml vody. Zmes sa extrahuje trikrát 150 ml dichlórmetánu. Organické fázy sa spoja, vysušia sa nad síranom horečnatým, prefiltrujú sa a odparia sa vo vákuu. Zvyšok sa prečistí pomocou chromatografie na silikagéli, pričom sa eluuje zmesou heptán/dichlórmetán 1 : 1 a získa sa 7,2 g (výťažok 52 %) 2-(trifluórmetánsulfonyloxy)-8-vinylchinolínu vo forme žltého oleja.

(6) 2-(Trifluórmetánsulfonyloxy)-8-(1,2-dihydroxyetyl)chinolín

Roztok 2-(trifluórmetánsulfonyloxy)-8-vinylchinolínu v 37 ml *terc*-butanolu a 37 ml vody sa pridá k suspenzii AD-mix- $\alpha$  v 300 ml *terc*-butanolu a 300 ml vody ochladenej na teplotu 0 °C v ľadovom kúpeli. Reakčná zmes sa mieša počas 16 hodín pri teplote 0 °C a potom sa pridá hydrogensiričitan sodný a 300 ml vody. Zmes sa mieša počas 1 hodiny pri teplote miestnosti a extrahuje sa trikrát 200 ml etylacetátu. Organické fázy sa spoja, vysušia sa nad síranom horečnatým, prefiltrujú sa a odparia sa vo vákuu. Zvyšok sa prečistí pomocou chromatografie na silikagéli, pričom sa eluuje zmesou cyklohexán/etylacetát 1 : 1 a získa sa 12,0 g (výťažok 80 %) 2-(trifluórmetánsulfonyloxy)-8-(1,2-dihydroxyetyl)chinolínu vo forme žltého oleja.

(7) 2-(Trifluórmetánsulfonyloxy)-8-[1-hydroxy-2-(*terc*-butyldimetylsilyloxy)etyl]chinolín

Roztok 12 g (35 mmol) 2-(trifluórmetánsulfonyloxy)-8-(1,2-dihydroxyetyl)chinolínu, 5,33 g (78,3 mmol) imidazolu a 5,63 g *terc*-butyldimetylsilylchloridu v 280 ml dimetylformamidu sa mieša počas 16 hodín pri teplote miestnosti. Pridá sa 800 ml vody a zmes sa extrahuje trikrát 250 ml etylacetátu. Organické fázy sa spoja, vysušia sa síranom horečnatým, prefiltrujú sa a odparia sa vo vákuu. Zvyšok sa prečistí pomocou chromatografie na silikagéli, pričom sa eluuje zmesou cyklohexán/etylacetát 8 : 2 a získa sa 13,8 g (výťažok 91 %) 2-(trifluórmetánsulfonyloxy)-8-[1-hydroxy-2-(*terc*-butyldimetylsilyloxy)etyl]chinolínu vo forme

žltého oleja.

(8) 2-(Trifluórmetánsulfonyloxy)-8-[1-dietylamino-2-(terc-butyl-dimetylsilyloxy)etyl]chinolín

13,21 ml trietylamínu a 7 ml metánsulfonylchloridu sa postupne pridá k roztoku 13,8 g (30,53 mmol) 2-(trifluórmetánsulfonyloxy)-8-[1-hydroxy-2-(terc-butyl-dimetylsilyloxy)etyl]chinolínu v 300 ml dietyléteru ochladenému na teplotu 0 °C v ľadovom kúpeli. Zmes sa mieša pri teplote 0 °C počas 30 minút a potom pri teplote miestnosti počas 10 minút a zhydrolyzuje sa pridaním 300 ml vody. Organické fázy sa spoja, vysušia sa nad síranom horečnatým, prefiltrujú sa a odparia sa vo vákuu. Zvyšok sa rozpustí v 200 ml chloroformu, pridá sa 45 ml dietylamínu a zmes sa zohrieva na teplotu varu pod spätným chladičom počas 16 hodín. Pridá sa 200 ml vody a zmes sa extrahuje trikrát 150 ml etylacetátu. Organické fázy sa spoja, vysušia sa nad síranom horečnatým, prefiltrujú sa a odparia sa vo vákuu. Zvyšok sa prečistí pomocou chromatografie na silikagéli, pričom sa eluuje zmesou cyklohexán/etylacetát 8 : 2 a získa sa 14 g (výťažok 90 %) 2-(trifluórmetánsulfonyloxy)-8-[1-dietylamino-2-(terc-butyl-dimetylsilyloxy)etyl]chinolínu vo forme žltého oleja.

(9) 2-(Trifluórmetánsulfonyloxy)-8-(1-dietylamino-2-hydroxyetyl)chinolín

0,94 g (1,85 mmol) 2-(trifluórmetánsulfonyloxy)-8-[1-dietylamino-2-(terc-butyl-dimetylsilyloxy)etyl]chinolínu, 14 ml kyseliny octovej, 5 ml tetrahydrofuránu a 5 ml vody sa umiestni do 100 ml banky s okrúhlym dnom. Zmes sa zohrieva počas 20 hodín na teplotu 70 °C, ochladí sa na teplotu miestnosti, zhydrolyzuje sa a neutralizuje sa pridaním 1 N roztoku hydroxidu sodného. Zmes sa extrahuje etylacetátom a organické fázy sa spoja, vysušia sa nad síranom horečnatým, prefiltrujú sa a odparia sa vo vákuu. Zvyšok sa prečistí pomocou chromatografie na silikagéli, pričom sa eluuje zmesou dichlórmetán/metanol 98 : 2 a získa sa 0,515 g (výťažok 71 %) 2-(trifluórmetánsulfonyloxy)-8-(1-dimetylamino-2-

-hydroxyetyl)chinolínu vo forme žltého oleja.

(10) 2-Fenyl-8-(1-dietylamino-2-hydroxyetyl)chinolín

0,1 g (0,254 mmol) 2-(trifluórmétánsulfonyloxy)-8-(1-dimetylamino-2-hydroxyetyl)chinolínu, 3 ml toluénu, 62 mg (0,5 mmol) kyseliny fenylboritej, 53 mg (0,38 mmol) uhličitanu draselného a 17,6 mg (0,0152 mmol) tetrakis(trifenylfosfín)paládia sa umiestni do 20 ml trojhrdlej banky. Zmes sa zahrieva v olejovom kúpeli na teplotu 90 °C počas 2 hodín a pridá sa 10 ml vody. Zmes sa extrahuje etylacetátom a organické fázy sa spoja, vysušia sa nad síranom horečnatým, prefiltrujú sa a odparia sa vo vákuu. Zvyšok sa prečistí pomocou chromatografie na silikagéli, pričom sa eluuje zmesou dichlórmetán/metanol 95 : 5 a získa sa 40 mg (výťažok 49 %) 2-fenyl-8-(1-dietylamino-2-hydroxyetyl)chinolínu vo forme bezfarebného oleja.

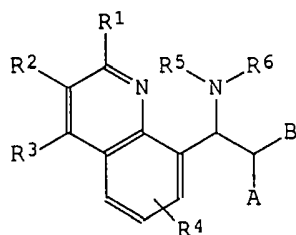
(11) Pamoát 2-fenyl-8-(1-dietylamino-2-hydroxyetyl)chinolínu

Roztok 43 mg (0,11 mmol) kyseliny pamoovej v 1 ml dimetylformamidu sa pridá k roztoku 40 mg (0,11 mmol) 2-fenyl-8-(1-dimetylamino-2-hydroxyetyl)chinolínu v 1 ml dimetylformamidu. Roztok sa mieša počas 15 minút a potom sa pridá 10 ml destilovanej vody. Získaná žltá zrazenina sa odfiltruje, premyje sa päťkrát 5 ml destilovanej vody a potom sa vysuší v exikátore nad oxidom fosforečným vo vákuu, pričom sa získa 83 mg (kvantitatívny výťažok) pamoátu 2-fenyl-8-(1-dimetylamino-2-hydroxyetyl)chinolínu vo forme žltej tuhej látky s teplotou topenia 120 °C.

Príklad 4

Použitím v podstate rovnakých postupov, ako sa opisalo v uvedených príkladoch, sa pripraví ďalšie zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa predkladaného vynálezu. Tieto zlúčeniny sa uvádzajú v nasledovnej tabuľke.

Tabuľka



č.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	A	B	Soľ	T.t. (°C)
1	Ph	Me	H	H	Et	Et	OH	H	-	olej
2	Ph	Me	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	>215
3 R	Ph	Me	H	H	-CH((R)Me)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		OH	H	-	vosk
4 R	Ph	Me	H	H	-CH((R)Me)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		OH	H	HCl	68
5 S	Ph	Me	H	H	-CH((R)Me)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		OH	H	-	vosk
6 S	Ph	Me	H	H	-CH((R)Me)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		OH	H	Pam	158
7 S	Ph	Me	H	H	-CH((R)Me)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		OH	H	-	vosk
8 S	Ph	Me	H	H	-CH((R)Me)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		OH	H	Pam	164
9 R	Ph	Me	H	H	-CH((R)Me)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		OH	H	-	vosk
10 R	Ph	Me	H	H	-CH((R)Me)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		OH	H	Pam	125
11	Ph(3-NO <sub>2</sub> )	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	olej
12	Ph(3-NO <sub>2</sub> )	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	105
13	Ph(4-OMe)	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	olej
14	Ph(4-OMe)	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	110
15	Ph(3-OMe)	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	olej
16	Ph(3-OMe)	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	120-126
17	Ph	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	olej

č.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	A	B	SpI	T.t. (°C)
18	Ph	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	120
19	Ph(2-F)	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	olej
20	Ph(2-F)	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	>250
21	Ph(3-CF <sub>3</sub> , 3'-CF <sub>3</sub> )	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	olej
22	Ph(3-CF <sub>3</sub> , 3'-CF <sub>3</sub> )	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	130-144
23	Ph(3-Cl, 3'-Cl)	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	olej
24	Ph(3-Cl, 3'-Cl)	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	120-130
25	Ph(4-CF <sub>3</sub> )	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	olej
26	Ph(4-CF <sub>3</sub> )	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	129-144
27	Ph(3-CF <sub>3</sub> )	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	olej
28	Ph(3-CF <sub>3</sub> )	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	150-160
29	Ph(2-CF <sub>3</sub> )	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	olej
30	Ph(2-CF <sub>3</sub> )	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	135-140
31	Ph(3-NMe <sub>2</sub> )	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	olej
32	Ph(3-NMe <sub>2</sub> )	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	135-140
33	Ph(3-NH <sub>2</sub> )	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	olej
34	Ph(3-NH <sub>2</sub> )	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	180
35	Ph(2-OMe)	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	olej
36	Ph(2-OMe)	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	115
37	Ph(4-F)	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	olej
38	Ph(4-F)	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	120-128
39	Ph(3-F)	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	olej
40	Ph(3-F)	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	120-128
41	Ph(3-F, 3'- F)	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	olej
42	Ph(3-F, 3'-F)	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	120-125
43	Ph(4-Me)	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	olej

č.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	A	B	SoI	T.t. (°C)
44	Ph(4-Me)	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	120-135
45	Ph(4-Ph)	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	olej
46	Ph(4-Ph)	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	135-140
47	Ph(4-OCH <sub>2</sub> - Ph)	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	olej
48	Ph(4-OCH <sub>2</sub> - Ph)	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	130-140
49	2-naftalén	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	olej
50	2-naftalén	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	140-145
51	Ph(2-F,4-F)	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	olej
52	Ph(2-F,4-F)	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	155
53	Ph(3-OMe, 3'-OMe,4- OMe)	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	Olej
54	Ph(3-OMe, 3'-OMe,4- OMe)	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	155
55	2-tiofén	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	Olej
56	2-tiofén	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	109-130
57	4-pyridín	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	Olej
58	4-pyridín	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	148-157
59	Ph(2-OH)	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	Olej
60	Ph(2-OH)	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	180-185
61	Ph(2-Cl)	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	Olej
62	Ph(2-Cl)	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	115-145
63	Ph(2-NO <sub>2</sub> )	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	Olej
64	Ph(2-NO <sub>2</sub> )	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	117-145
65	Ph(2-NH <sub>2</sub> )	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	Olej
66	Ph(2-NH <sub>2</sub> )	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	110-130
67	Ph(2-C(O)- CH <sub>3</sub> )	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	Olej

č.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	A	B	SoI	T.t. (°C)
68	Ph(2-C(O)- (CH <sub>3</sub> ))	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	115-130
69	Ph(2-C(OH)- (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	Olej
70	Ph(2-C(OH)- (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )	H	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	120-140
71	Ph(2-F)	Me	H	H	Et	Et	OH	H	-	Olej
72	Ph(2-F)	Me	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	120-145
73	Ph(3-CF <sub>3</sub> )	Me	H	H	Et	Et	OH	H	-	Olej
74	Ph(3-CF <sub>3</sub> )	Me	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	160-170
75	Ph(2-Cl)	Me	H	H	Et	Et	OH	H	-	Olej
76	Ph(2-Cl)	Me	H	H	Et	Et	OH	H	Pam	130-140
77	Ph(4-N <sub>3</sub> )	H	H	H	Et	Et	OH	H	-	Olej
78	Ph(3-N <sub>3</sub> )	Me	H	H	Et	Et	OH	H	-	Olej
79	Ph(2-N <sub>3</sub> )	Me	H	H	Et	Et	OH	H	-	Olej

V tejto tabuľke:

- \* Pam znamená soľ kyseliny pamoovej,
- \* HCl znamená hydrochlorid
- \* "-" znamená zlúčeninu vo voľnej forme
- \* Et znamená etylovú skupinu
- \* Me znamená metylovú skupinu
- \* Ph znamená fenylovú skupinu.

Ďalej zlúčeniny, v ktorých číslo sprevádza *R* sú v chirálnej forme a majú konfiguráciu *R* na benzylovom atóme uhlíka nesúceho aminoskupinu. Ďalej zlúčeniny, v ktorých číslo sprevádza *S* sú v chirálnej forme a majú stereochemiu *S* na benzylovom atóme uhlíka nesúcom aminoskupinu. Ak amín, teda skupina  $\text{NR}^5\text{R}^6$ , obsahuje centrum asymetrie, absolútna stereochemia sa uvádza v tabuľke. Všetky ďalšie zlúčeniny v tabuľke sú vo forme racemátu.

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sa testovali pomocou biologických testov s cieľom preukázať ich kontraktibilnú aktivitu na uretrálne a arteriálne hladké svaly.

1. *In vitro* aktivita zlúčenín podľa predkladaného vynálezu sa študovala na uretrálnych a arteriálnych hladkých svaloch. Tieto testy sa uskutočňovali na samiciach novozélandských králikov s hmotnosťou 3 až 3,5 kg. Zvieratá sa usmrtili pomocou vertebrálneho prerušenia a potom sa vybrali krúžky tkaniva z mezen-terických tepien a z močovej trubice. Tieto krúžky tkaniva sa umiestnili do modifikovaného Krebsovho roztoku oxygenovaného zmesou 95 % kyslíka a 5 % oxidu uhličitého. Každá vzorka tkaniva sa podrobila napätiu 1 g, v kumulatívnych dávkach sa potom pridal fenylefrín a zaznamenala sa krivka dávka/odozva. Po premytí vzoriek sa v kumulatívnych dávkach pridala zlúčenina, ktorá sa mala testovať a zaznamenala sa krivka dávka/odozva. Kontraktibilný účinok každej zlúčeniny sa vyhodnotil výpočtom  $\text{pD}_2$  (záporný logaritmus koncentrácie agonistu, ktorý vyvolá 50 % maximálnej kontrakcie) a výpočtom maximálneho účinku predstavujúceho

percentuálnu hodnotu maximálnej koncentrácie dosiahnutej fenylefrínom (%  $E_{max}$ ).

Získané výsledky ukazujú, že zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu majú:

- \* uretrálnu  $pD_2$  zvyčajne 4 až 8,
- \* arteriálnu  $pD_2$  zvyčajne nižšiu než 3,
- \* uretrálne %  $E_{max}$  vyššie než 30, zvyčajne 40 až 90,
- \* arteriálne %  $E_{max}$  zvyčajne nižšie než 5.

2. *In vitro* aktivita zlúčenín podľa predkladaného vynálezu sa študovala na nožných žilách miniprasiat Yucatan. Tkanivá sa vyrezali do skrutkovice a pripevnili sa do nádoby na inkubáciu orgánov v modifikovanom Krebsovom roztoku oxygenovanom zmesou 95 % kyslíka a 5 % oxidu uhličitého udržiavanom pri teplote 37 °C. Nádoba sa pripojila k izometrickému senzoru pri bazálnom napätí 1 g a pripojila sa k polygrafu, ktorý umožnil záznam zmien napätia. Životaschopnosť každého prípravku sa testovala predbežnou stimuláciou 3  $\mu$ M noradrenalínu. Po premytí sa pridala zlúčenina, ktorá sa mala testovať, a zaznamenala sa krivka koncentrácia/odozva získaná kumulatívne, až kým sa nedosiahla maximálna odozva. Kontraktibilný účinok každej zlúčeniny sa vyhodnotil výpočtom  $EC_{50}$  (koncentrácia poskytujúca 50 % maximálnej odzvy).

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu umožnili dosiahnuť venokontriktívnu aktivitu s hodnotou  $EC_{50}$  zvyčajne medzi 1 až 100  $\mu$ M.

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sa môžu použiť na liečenie žilovej nedostatočnosti a žilových vredov.

3. *In vivo* aktivita zlúčenín podľa predkladaného vynálezu na krvný a uretrálny tlak sa študovala na amyelózných potkanoch a králikoch podľa nasledovného postupu:

\* Potkany s vybratou miechou

Potkany Wistar sa anestetizujú a vyberie sa im miecha (podľa postupu opísaného v Gillespie, Mac Laren, A., Pollock, D., A method of stimulating different segments of the autonomic outflow from the spinal column to various organs in the pithed cat and rat, Br. J. Pharmacol., 40, 257-267 (1970).

Katétre sa zavedú cez stehennú tepnu a krčnú žilu. Ďalší katéter sa zavedie do močovej trubice pomocou rezu uskutočneného v mechúre. Zlúčeniny, ktoré sa majú testovať, sa podávajú vo zvyšujúcich sa dávkach prostredníctvom vnútrožilovej infúzie.

Výsledky sa vyjadria v dávkach ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) potrebných na zvýšenie uretrálneho tlaku a 10 cm vody ( $\text{UP}_{10}$ ) alebo arteriálneho tlaku o 10 mm Hg ( $\text{AP}_{10}$ ) alebo o 50 mm Hg ( $\text{AP}_{50}$ ).

Takto testované zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu umožnili dosiahnuť:

\*  $\text{UP}_{10}$  pri dávkach nižších než 500  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , zvyčajne 5 až 200  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,

\*  $\text{AP}_{10}$  pri dávkach vyšších než 600  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , zvyčajne 600 až 2000  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,

\*  $\text{AP}_{50}$  sa nepodarilo dosiahnuť,

\* Králiky

Pokusy sa uskutočňovali na samiciach novozélandských králikov s hmotnosťou 3 až 4 kg anestetizovaných zmesou ketamínu a xylazínu. Katétre sa zaviedli na zostupnú časť aorty do stehennej tepny, do krčnej žily a do močovej trubice (1,5 cm pod ústie mechúra).

Zlúčeniny, ktoré sa mali testovať, sa podávali 5 až 15 dní po operácii pomocou vnútrožilového (i. v.) podávania v priebehu 5 minút a v jednej dávke (10 alebo 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ).

V tomto prípade sa nárast uretrálneho tlaku (UP) a arteriálneho tlaku (AP) meral vzhľadom na uretrálny bazálny tlak a arteriálny bazálny tlak. Získané výsledky sa vyjadrili ako percentuálna hodnota premedikačných hodnôt v 5 minútach po vnútrožilovom (i. v.) podaní.

Takto testované zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu umožnili dosiahnuť nárast UP o viac než 50 %, zvyčajne 50 až 350 %, po vnútrožilovom podaní a zvyčajne 50. až 200 % po nútenom kŕmení. Zvýšenie AP bolo vždy menšie ako 10 % a je zvyčajne 0 %.

Kombinácia uvedených výsledkov ukazuje, že zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu majú silnú uretrálnu kontraktibilnú aktivitu a slabú arteriálnu kontraktibilnú aktivitu.

Môžu sa použiť ako liečivá, najmä ako činidlá na kontrakciu hladkých svalov, a výhodnejšie pri liečení urinárnej stresovej inkontinencie. Pri tejto indikácii sú zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu vysoko účinné a zvyčajne majú menšie vedľajšie účinky než liečivá zvyčajne používané pri takejto liečbe, najmä pokiaľ ide o vedľajšie účinky ovplyvňujúce kardiovaskulárny systém, najmä arteriálne lôžko.

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sa môžu použiť aj pri liečení žilovej nedostatočnosti, migrény alebo gastrointestinálnych ochorení a ako vazokonstriktory sliznice nosa.

Použitie zlúčenín podľa predkladaného vynálezu na prípravu liečiv určených na liečenie uvedených ochorení tvorí neoddeliteľnú súčasť predkladaného vynálezu.

Podľa ďalšieho aspektu sa predkladaný vynález týka farmaceutickej kompozície obsahujúcej ako aktívnu látku zlúčeninu podľa predkladaného vynálezu.

Tieto farmaceutické kompozície teda obsahujú účinnú dávku zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu alebo jej farmaceuticky prijateľné soli, solvátu alebo hydrátu a jednu alebo viacero

vhodných vehikul.

Uvedené vehikulá sú vybrané podľa farmaceutickej formy a požadovaného spôsobu podávania.

Vo farmaceutických kompozíciách podľa predkladaného vynálezu na orálne, podjazykové, subkutánne, medzisvalové, vnútrožilové, topické, intratracheálne, intranasálne, transdermálne alebo rektálne podávanie sa už opísaná aktívna látka všeobecného vzorca I alebo jej prípadné soli, solváty alebo hydráty môžu podávať v jednotkovej dávkovacej forme, ako je zmes s bežnými farmaceutickými nosičmi, živočíchom alebo človeku s cieľom dosiahnuť profylaxiu alebo liečbu uvedených ochorení alebo stavov. Vhodné jednotkové dávkovacie formy zahŕňajú orálne formy, ako sú tablety, želatínové tobolky, prášky, granule a orálne roztoky alebo suspenzie, podjazykové, bukálné, intratracheálne alebo intranasálne dávkovacie formy, subkutánne, intramuskulárne alebo vnútrožilové dávkovacie formy.

Na topické aplikácie sa môžu zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu použiť vo forme krémov, mastí alebo vodičiek.

Aby sa dosiahol požadovaný profylaktický alebo liečebný účinok, dávka aktívnej látky sa bude pohybovať medzi 0,1 mg/kg až 50 mg/kg telesnej hmotnosti a deň. Hoci sú tieto dávky príkladom priemernej situácie, môžu sa vyskytnúť konkrétne prípady, kedy bude vhodná vyššia alebo nižšia dávka; aj tieto dávky tvoria súčasť podľa predkladaného vynálezu. Podľa bežnej praxe dávku vhodnú pre každého pacienta určí lekár podľa spôsobu podávania, hmotnosti uvedeného pacienta a odozvy uvedeného pacienta.

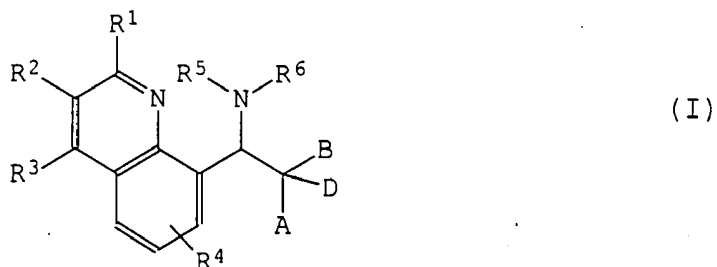
Každá jednotková dávka môže obsahovať 0,1 až 100 mg, výhodne 1 až 500 mg, aktívnej látky v kombinácii s farmaceutickým nosičom. Táto dávka sa môže podávať jedenkrát až päťkrát denne tak, aby sa podala denná dávka 0,5 až 5000 mg, výhodne 1 až 2500 mg.

Keď sa napríklad tuhá kompozícia pripraví vo forme tabliet, hlavná aktívna zložka sa zmieša s farmaceutickým vehiklom, ako je želatína, škrob, laktóza, stearát horečnatý, mastenec, arabská guma alebo podobne. Tablety sa môžu potahovať sacharózou, derivátmi celulózy alebo inými látkami. Ďalším príkladom je prostriedok vo forme želatínových toboliiek, ktorý sa získa zmiešaním aktívnej zložky s riedidlom a naliatím získanej zmesi do mäkkých alebo tvrdých želatínových toboliiek.

Predkladaný vynález sa podľa ďalšieho aspektu týka aj spôsobu liečenia uvedených ochorení, ktorý zahŕňa podávanie zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu.

## P A T E N T O V É   N Á R O K Y

## 1. Zlúčenina všeobecného vzorca I



kde:

- A je atóm vodíka, hydroxylová skupina, alkoxykupina obsahujúca 1 až 3 atómy vodíka, hydroxyalkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti aj v alkylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka, tiolová skupina, alkylsulfanylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka alebo atóm halogénu;
- B a D sú nezávisle od seba atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, fluóralkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka alebo perfluóralkylová skupina obsahujúca 1 až 2 atómy uhlíka alebo B a D tvoria spoločne oxoskupinu;
- R<sup>1</sup> je fenylová skupina, naftylová skupina alebo heteroarylová skupina obsahujúca 4 alebo 5 atómov uhlíka a ako heteroatóm obsahujúca atóm kyslíka, atóm síry alebo atóm dusíka; pričom fenylová skupina, naftylová skupina alebo heteroarylová skupina môžu byť substituované jedným, dvoma alebo tromi substituentami vybranými zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, hydroxylová skupina, nitroskupina, aminoskupina, azidoskupina, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, hydroxyalkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, alkylkarbonylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 6

atómov uhlíka, alkylaminoskupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, dialkylaminoskupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, fluóralkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, perfluóralkylová skupina obsahujúca 1 až 2 atómy uhlíka, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, fenylová skupina, benzylová skupina a benzyloxyskupina;

$R^2$  a  $R^3$  sú nezávisle od seba atóm vodíka, atóm halogénu alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka;

$R^4$  je atóm vodíka, hydroxylová skupina alebo atóm halogénu; a

$R^5$  a  $R^6$  sú nezávisle od seba atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 2 až 6 atómov uhlíka, cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka, cykloalkenylová skupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka, fluóralkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka alebo perfluóralkylová skupina obsahujúca 1 až 2 atómy uhlíka, alebo  $R^5$  a  $R^6$  spoločne tvoria alkylénový reťazec obsahujúci 2 až 6 atómov uhlíka alebo alkenylénový reťazec obsahujúci 3 až 6 atómov uhlíka a vzniká tak, spoločne s atómom dusíka, na ktorý sa viažu, heterocyklus, kedy tento heterocyklus je prípadne substituovaný alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka;

a ich soli.

2. Zlúčenina podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že

A je atóm vodíka, hydroxylová skupina, tiolová skupina alebo atóm halogénu;

B a D sú atóm vodíka;

$R^1$  je fenylová skupina, naftylová skupina alebo heteroarylová skupina obsahujúca 4 alebo 5 atómov uhlíka a ako heteroatóm

atóm síry alebo atóm dusíka, kedy fenylová skupina, naftylová skupina alebo heteroarylová skupina môžu byť substituované jedným, dvoma alebo tromi substituentami vybranými zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, hydroxylová skupina, nitroskupina, aminoskupina, azidoskupina, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, hydroxyalkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, alkylkarbonylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka, alkylaminoskupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, dialkylaminoskupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka, fluóralkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, perfluóralkylová skupina obsahujúca 1 až 2 atómy uhlíka, alkoxykupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, fenylová skupina, benzylová skupina a benzyloxyskupina;

$R^2$  a  $R^3$  sú nezávisle od seba atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka;

$R^5$  a  $R^6$  sú nezávisle od seba atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, alebo  $R^5$  a  $R^6$  spoločne tvoria alkylénový reťazec obsahujúci 2 až 6 atómov uhlíka a spoločne s atómom dusíka, na ktorý sa viažu, tvoria heterocyklus vybraný zo skupiny, ktorú tvorí piperidylová skupina, azetidinylová skupina alebo pyrrolidinylová skupina, kedy tento heterocyklus je prípadne substituovaný alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka.

3. Zlúčenina podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že

A je hydroxylová skupina;

B a D a  $R^4$  sú atóm vodíka;

$R^1$  je naftylová skupina, tienylová skupina, pyridylová skupina alebo fenylová skupina, kedy fenylová skupina môže byť substituovaná jedným, dvoma alebo tromi substituentami vybra-

nými zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, hydroxylová skupina, nitroskupina, aminoskupina, azidoskupina, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, hydroxyalkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, alkylkarbonylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka, dialkylaminoskupina obsahujúca v každej alkylovej časti vždy 1 až 3 atómy uhlíka, perfluóralkylová skupina obsahujúca 1 až 2 atómy uhlíka, alkoxyskupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, fenylová skupina a benzyloxyskupina;

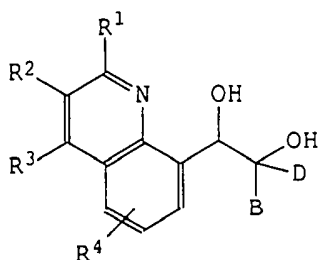
R<sup>2</sup> a R<sup>3</sup> sú nezávisle od seba atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka; a

R<sup>5</sup> a R<sup>6</sup> sú nezávisle od seba alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, alebo R<sup>5</sup> a R<sup>6</sup> spoločne s atómom dusíka, na ktorý sa viažu, tvoria piperidylovú skupinu, kedy táto piperidylová skupina je prípadne substituovaná alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 2 atómy uhlíka.

4. Zlúčenina podľa nároku 1, ktorou je

- \* 2-fenyl-3-metyl-8-(1-dietylamo-2-hydroxyetyl)chinolín,
- \* (1*R*,2'*R*)-2-fenyl-3-metyl-8-[1-(2'-metylpiperidino)-2-hydroxyetyl]chinolín,
- \* 2-fenyl-8-(1-dietylamo-2-hydroxyetyl)chinolín,
- \* 2-(tien-2-yl)-8-(1-dietylamo-2-hydroxyetyl)chinolín, alebo
- \* 2-(2-fluórfenyl)-3-metyl-8-(1-dietylamo-2-hydroxyetyl)-chinolín.

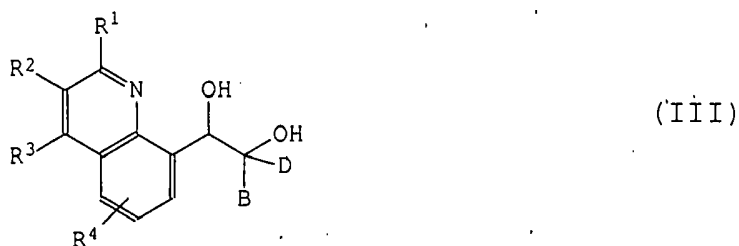
5. Zlúčenina všeobecného vzorca III



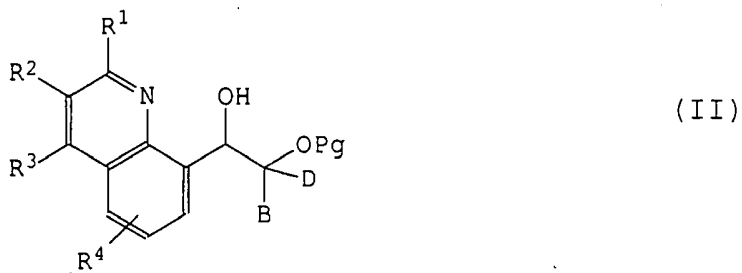
(III)

Kde významy skupín  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , B a D sú rovnaké, ako sa už uviedlo pre zlúčeninu všeobecného vzorca I podľa nároku 1.

6. Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4, kde A je hydroxylová skupina, vyznačujúci sa tým, že sa hydroxylová skupina v geminálnej polohe vzhľadom na skupinu B zlúčeniny všeobecného vzorca III



chráni a získa sa tak zlúčenina všeobecného vzorca II



kde Pg je ochranná skupina

zlúčenina všeobecného vzorca II po prípadnej aktivácii hydroxylovej skupiny reaguje s amínom všeobecného vzorca  $NHR^5R^6$ , z takto získanej zlúčeniny všeobecného vzorca I sa potom odstráni ochranná skupina, pričom významy skupín  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ , D a B zlúčenín všeobecného vzorca II a III a uvedeného amínu sú rovnaké, ako sa definovalo pre zlúčeninu všeobecného vzorca I podľa nároku 1.

7. Liečivo, vyznačujúce sa tým, že obsahuje zlúčeninu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4.

8. Farmaceutická kompozícia, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že obsahuje zlúčeninu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4 a jednu alebo viacero vhodných vehikúl.

9. Použitie zlúčeniny podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4 na prípravu liečiva určeného na liečenie urinárnej inkontinencie, žilovej nedostatočnosti, migrény alebo gastrointestinálnych ochorení.

10. Použitie podľa nároku 8, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že liečivo je určené na liečenie urinárnej stresovej inkontinencie.