



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(21) Broj prijave:

HR P20010821A A2

HR P20010821A A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.⁷: **C 07 D 401/12**
C 07 D 453/02
C 07 D 413/12
C 07 D 417/12
C 07 D 215/22
C 07 D 209/34
A 61 K 31/4709
A 61 K 31/404
A 61 P 25/00

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 06.11.2001.

(43) Datum objave prijave patenta u HR: 31.12.2002.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/IB00/00461

Datum podnošenja međunarodne prijave 13.04.2000.

(87) Broj međunarodne objave: WO 00/68224

Datum međunarodne objave 16.11.2000.

(31) Broj prve prijave: 60/132,858

(32) Datum podnošenja prve prijave: 06.05.1999.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(71) Podnositelj prijave:

Pfizer Products Inc., Eastern Point Road, Groton, 06340 CT, US

(72) Izumitelj:

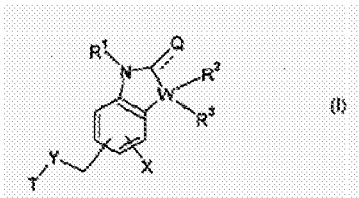
Susan Beth Sobolov-Jaynes, Eastern Point Road, Groton, 06340 CT, US

(74) Punomoćnik:

Silvije HRASTE, Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: **SUPSTITUIRANI BENZOLAKTAMSKI SPOJEVI**

(57) Sažetak:



Ovaj izum odnosi se na spojeve opće formule (I): ili na njihove farmaceutski prihvatljive soli, gdje W, T, Y, X, Q, R¹, R² i R³ su definirani u specifikaciji. Ovaj izum također se odnosi na spojeve formule (I), opisane u specifikaciji, gdje Y je -NH-; T je (2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-il, gdje fenilna grupa navedenog (2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-ila može izborno biti supstituirana fluorom; Q je kisik i ima dvostruku vezu s ugljikovim atomom na koji je vezan, X je metoksi ili etoksi, R¹ je vodik, metil ili halo-C₁-C₂ alkil, W je metilen, etilen ili vinilen; R² i R³ su neovisno vodik ili metil, ili jedan od R² ili R³ može biti hidroksi, kada W je etilen, R² i R³ su oba metil, kada W je metilen, a R² i R³ su oba vodik, kada W je vinilen. Ovaj izum također se odnosi na postupke tretiranja poremećaja CNS-a i drugih poremećaja upotrebom navedenih spojeva i njihovih farmaceutskih pripravaka.

HR P20010821A A2

OPIS IZUMA

Pozadina izuma

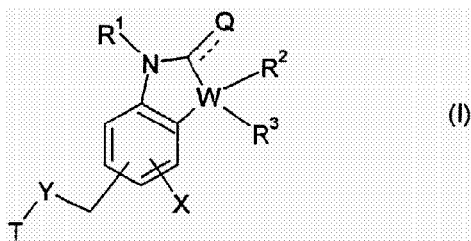
5 Ovaj izum odnosi se na supstituirane benzolaktamske i cikličke tioamidne spojeve zanimljive stručnjacima u području medicinske kemije i kemoterapije. Specifičnije, odnosi se na niz supstituiranih benzolaktamskih i cikličkih tioamidnih spojeva, uključujući njihove farmaceutski prihvatljive soli, koje su osobito važne u pogledu njihove sposobnosti antagoniziranja djelovanja supstancije P. Ovi spojevi su od koristi u tretiranju gastrointestinalnih poremećaja, poremećaja središnjeg živčanog sustava (*central nervous system*, CNS), upalnih bolesti, povraćanja, inkontinencije mokraće, boli, migrene, angiogeneze i slično, osobito poremećaja CNS-a kod sisavca subjekata, osobito ljudskih bića.

Supstancija P je prirodni undekapeptid iz tahikininske porodice peptida, nazvanih tako zbog toga što promptno stimulacijski djeluju na glatko mišićno tkivo. Specifičnije, supstancija P je farmaceutski aktivni neuropeptid kojeg proizvode sisavci (izvorno izdvojena iz crijeva) i posjeduje karakteristični aminokiselinski slijed, naveden od strane D.F. Veber *et al.* u US patentu, objavljenom kao 4.680.283. Obimna uključenost supstancije P i drugih tahikina u patofiziologiji brojnih bolesti u velikom opsegu je demonstrirana u sadašnjem stanju tehnike. Primjerice, supstancija P sudjeluje u prijenosu boli ili migrene, kao i kod poremećaja središnjeg živčanog sustava, poput anksioznosti i shizofrenije, dišnih i upalnih bolesti, poput astme odnosno reumatoidnog artritisa, te kod poremećaja i bolesti, poput ulcerativnog kolitisa i Crohn-ove bolesti itd. Objavljeno je da su tahikininski antagonisti korisni u tretmanu alergijskih stanja, imunoregulaciji, kod vazodilatacije, bronhospazma, refleksne ili neuronske kontrole visceralnih organa i senilne demencije Alzheimer-ovog tipa, povraćanja, opekline od sunca te infekcije bakterijom *Helicobacter pylori*.

Međunarodna objava, objavljena kao WO 94/13663, opisuje veliki raspon azaheterolitičkih spojeva kao tahikininskih antagonista, poput antagonista supstancije P. Spojevi formule I, također su generički definirani u Međunarodnoj patentnoj objavi, objavljenoj kao WO 97/03066, objavljenoj 30. siječnja 1997.

Bit izuma

30 Ovaj izum odnosi se na postupak tretiranja poremećaja ili stanja koje se bira između distimije, teškog depresivnog poremećaja, pedijatrijske depresije, općeg poremećaja anksioznosti, opsesivno-kompulzivnog poremećaja, paničnog poremećaja, fobija, poput socijalne fobije i agorafobije; posttraumatskog stresnog poremećaja, graničnog poremećaja osobnosti, akutne boli, kronične boli, migrene, angiogeneze, opekline od sunca, mokraćne inkontinencije, upalnih poremećaja poput reumatoidnog artritisa, osteoartritisa, psorijaze i astme; povraćanja, uključujući akutno povraćanje, odgođeno povraćanje, prerano povraćanje, gdje emetičko sredstvo ili stanje je kemoterapija, zračenje, kirurška operacija, kretanje, migrena ili bilo koje drugo emetičko sredstvo ili stanje; poremećaja uzrokovanih bakterijom *Helicobacter pylori*, kardiovaskularnih poremećaja, poremećaja vida, upale mokraćnih puteva, psihoze, shizofrenije, poremećaja ponašanja, poremećaja anarhoidnog ponašanja, bipolarnog poremećaja, poremećaja kretanja, poput Tourette-ovog sindroma, akinetičko-rigidnog sindroma, poremećaja kretanja povezanih s Parkinson-ovom bolešću, tardivne diskinezije i drugih diskinezija; spoznajnih poremećaja poput demencije (uključujući demenciju povezanu sa starošću i senilnu demenciju Alzheimer-ovog tipa) i poremećaja pamćenja; poremećaja hranjenja, poput anoreksije, bulimije, nervoze, poremećaja nedostatka pažnje s hiperaktivnošću, sindroma kronične zamorenosti, prerane ejakulacije, premenstrualnog sindroma, premenstrualnog disforničnog poremećaja, ovisnosti i navike na kemijska sredstva, somatskih poremećaja povezanih sa stresom, neuralgije, periferne neuropatije, bolesti gastroezofagalnog refluksa, refleksne simpatičke distrofije, poput sindroma rame-šaka; poremećaja pretjerane osjetljivosti, poput pretjerane osjetljivosti na otrovni bršljan, fibromialgije, angine, Reynaud-ove bolesti, reumatskih bolesti, poput fibrozitisa; rinitisa, alergija, postherpetičke neuralgije, cistitisa, upalne bolesti crijeva, sindroma iritabilnih crijeva, kolitisa, poremećaja fibroziranja i kolagena, skleroderme, eozinofilne fasciolize, poremećaja krvotoka, vazodilatacije, poremećaja povezanih s jačanjem ili slabljenjem imunosti i sistemskog eritemskog lupusa kod sisavca, uključujući ljudsko biće, koji se sastoji u primjeni količine spoja formule (I):



gdje W je metilen, etilen, propilen, vinilen, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH₂-S- ili -S-CH₂-;

R^1 , R^2 i R^3 su neovisno vodik, C_1 - C_3 alkil, C_1 - C_3 alkoksi- C_1 - C_3 alkil- ili halo C_1 - C_3 alkil, uz uvjet da kada W je metilen, ni R^2 niti R^3 nije vodik;

ili jedan od R^2 ili R^3 može biti hidroksi;

5

X je halo, C_1 - C_3 alkoksi, C_1 - C_3 alkil, halo C_1 - C_3 alkoksi ili C_1 - C_3 alkenil;

Y je -NH- ili -O-;

10 Q je kisik ili sumpor i dvostrukom vezom je vezan na ugljik ili Q je CH_3 i jednostrukom vezom je vezan na ugljik; i

T je (2*S*,3*S*)-2-difenilmetilkinuklidin-3-il, (2*S*,3*S*)-2-difenilmetil-1-azanorboman-3-il; ili (2*S*,3*S*)-2-fenilpiperidin-3-il, gdje se fenilnu grupu spomenutog (2*S*,3*S*)-2-fenilpiperidin-3-ila izborno može supstituirati jednim ili više supstituenata, po mogućnosti od 0-3 supstituenta, koje se neovisno bira između halo, (C_1 - C_6)alkila, izborno supstituiranog s 1-7 atoma fluora, (C_1 - C_6)alkoksi, izborno supstituiranog s 1-7 atoma fluora, amino, cijano, nitro, (C_1 - C_6)alkilamino i di[(C_1 - C_6)alkil]amino; i

15

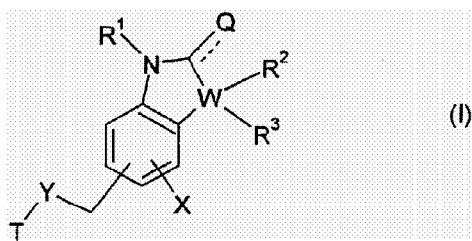
isprekidana linija je izborna dvostruka veza;

20 uz uvjet da R^1 ne može biti C_1 - C_3 alkoksi- CH_2 - ili halo- CH_2 -;

ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, djelotvorne u tretiranju takvih poremećaja ili stanja.

Ovaj izum se također odnosi na farmaceutski pripravak za tretiranje poremećaja ili stanja koje se bira između distimije, teškog depresivnog poremećaja, pedijatrijske depresije, općeg poremećaja anksioznosti, opsesivno-kompulzivnog poremećaja, paničnog poremećaja, fobija, poput socijalne fobije i agorafobije; posttraumatskog stresnog poremećaja, graničnog poremećaja osobnosti, akutne boli, kronične boli, migrene, angiogeneze, opekлина od sunca, mokraćne inkontinencije, upalnih poremećaja poput reumatoidnog artritisa, osteoartritisa, psorijaze i astme; povraćanja, uključujući akutno povraćanje, odgođeno povraćanje, prerano povraćanje, gdje emetičko sredstvo ili stanje je kemoterapija, zračenje, kirurška operacija, kretanje, migrena ili bilo koje drugo emetičko sredstvo ili stanje; poremećaja uzrokovanih bakterijom *Helicobacter pylori*, kardiovaskularnih poremećaja, poremećaja vida, upale mokraćnih putova, psihoze, shizofrenije, poremećaja ponašanja, poremećaja anarhoidnog ponašanja, bipolarnog poremećaja, poremećaja kretanja, poput Tourette-ovog sindroma, akinetičko-rigidnog sindroma, poremećaja kretanja povezanih s Parkinson-ovom bolešću, tardivne diskinezije i drugih diskinezija; spoznajnih poremećaja poput demencije (uključujući demenciju povezanu sa starošću i senilnu demenciju Alzheimer-ovog tipa) i poremećaja pamćenja; poremećaja hranjenja, poput anoreksije nervoze, bulimije nervoze, poremećaja nedostatka pažnje s hiperaktivnošću, sindroma kronične zamorenosti, prerane ejakulacije, premenstrualnog sindroma, premenstrualnog disforičnog poremećaja, ovisnosti i navike na kemijska sredstva, somatskih poremećaja povezanih sa stresom, neuralgije, periferne neuropatije, bolesti gastroezofagalnog refluksa, refleksne simpatičke distrofije, poput sindroma rame-šaka; poremećaja pretjerane osjetljivosti, poput pretjerane osjetljivosti na otrovni bršljan, fibromialgije, angine, Reynaud-ove bolesti, reumatskih bolesti, poput fibrozitisa; rinitisa, alergija, postherpetičke neuralgije, cistitisa, upalne bolesti crijeva, sindroma iritabilnih crijeva, kolitisa, poremećaja fibroziranja i kolagena, skleroderme, eozinofilne fascikolize, poremećaja krvotoka, vazodilatacije, poremećaja povezanih s jačanjem ili slabljenjem imunosti i sistemskog eritemskog lupusa kod sisavca, uključujući ljudsko biće, koji sadrži količinu spoja opće formule

45



ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol, gdje

50 W je metilen, etilen, propilen, vinilen, $-CH_2-O-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-S-$ ili $-S-CH_2-$;

R^1 , R^2 i R^3 su neovisno vodik, C_1 - C_3 alkil, C_1 - C_3 alkoksi- C_1 - C_3 alkil-, ili halo- C_1 - C_3 alkil, uz uvjet da kada W je metilen, ni R^2 niti R^3 nisu vodik;

ili jedan od R^2 ili R^3 može biti hidroksi;

X je halo, C_1 - C_3 alkoksi, C_1 - C_3 alkil, halo C_1 - C_3 alkoksi ili C_1 - C_3 alkenil;

5 Y je -NH- ili -O-;

Q je kisik ili sumpor i vezan je dvostrukom vezom za ugljik, ili je Q metil i vezan je jednostrukom vezom za ugljik;

10 T je (2*S*,3*S*)-2-difenilmetilkinuklidin-3-il, (2*S*,3*S*)-2-difenilmetil-1-azanorbornan-3-il; ili (2*S*,3*S*)-2-fenilpiperidin-3-il, gdje se fenilnu grupu spomenutog (2*S*,3*S*)-2-fenilpiperidin-3-ila može izborno supstituirati jednim ili više supstituenata, po mogućnost s 0-3 supstituenta, koje se neovisno bira između halo, (C_1 - C_6)alkil, izborno supstituirana sa od jednog do sedam atoma fluora, (C_1 - C_6)alkoksi, izborno supstituirana jednim do sedam atoma fluora, amino, cijano, nitro, (C_1 - C_6)alkilamino i di[(C_1 - C_6)alkil]amino; i

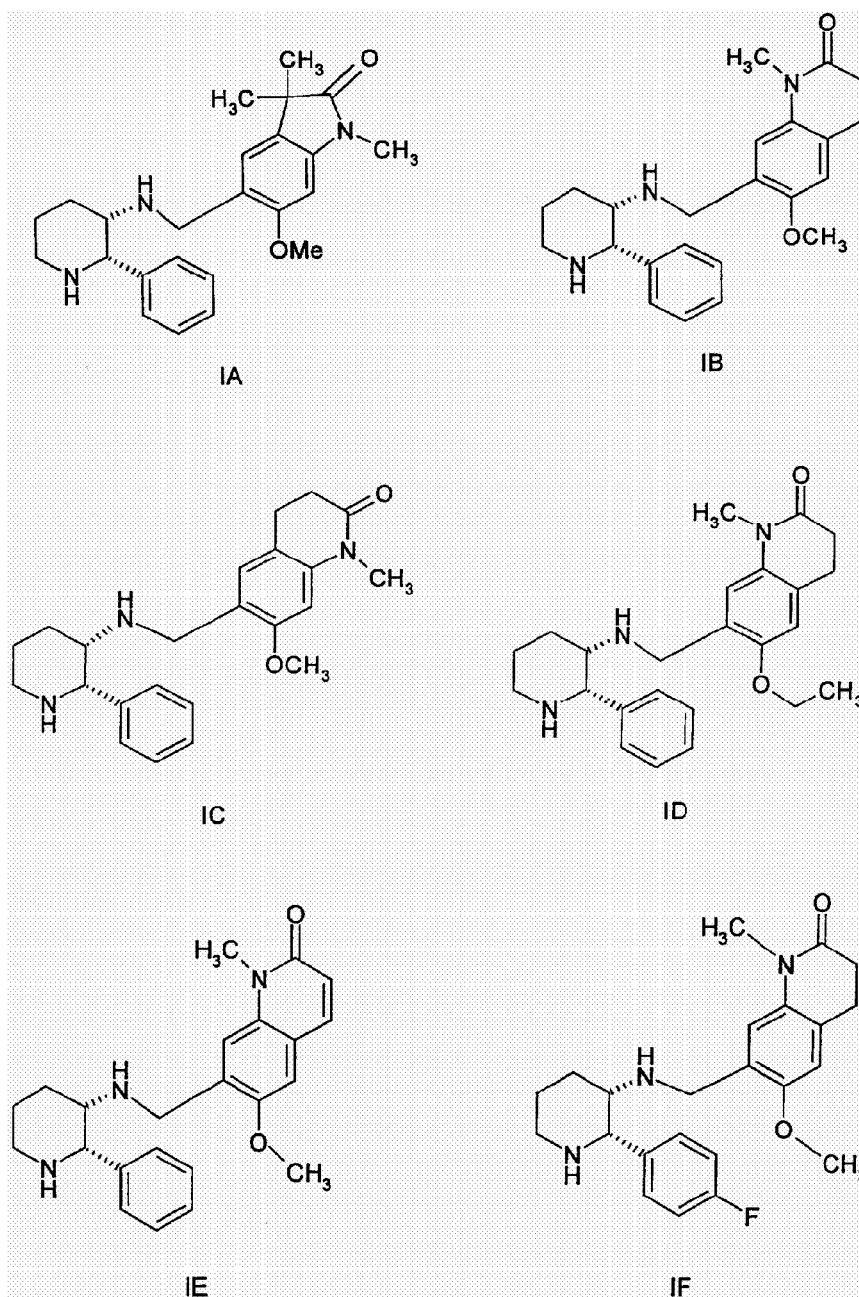
15 isprekidana linija je izborna dvostruka veza;

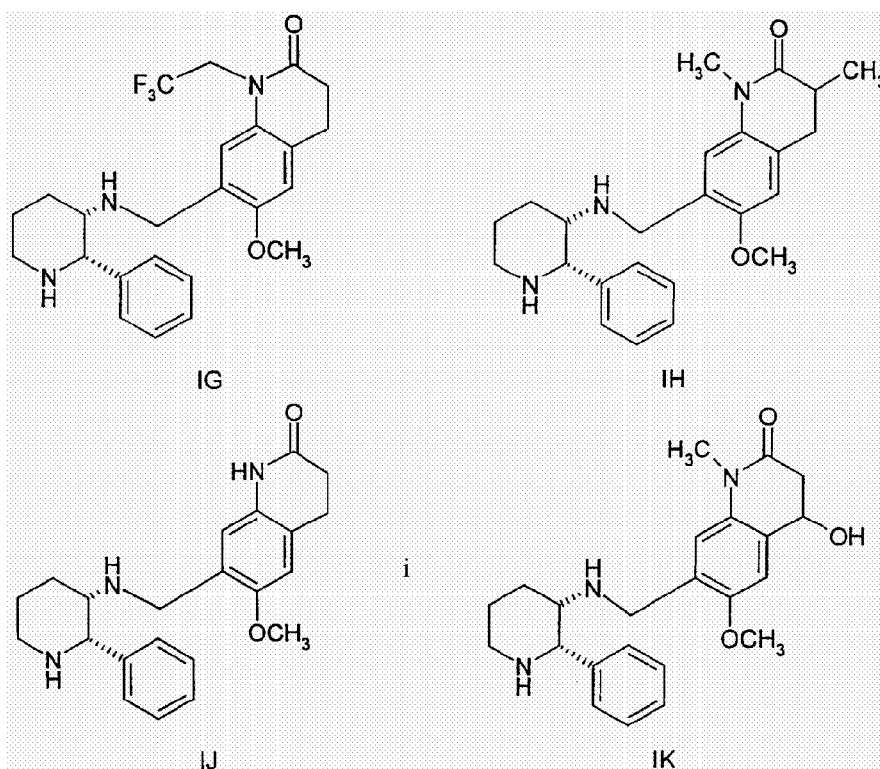
uz uvjet da R^1 ne može biti C_1 - C_3 alkoksi- CH_2 - ili halo- CH_2 -;

20 ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, djelotvorne u tretiranju takvog poremećaja ili stanja i farmaceutski prihvatljivu podlogu.

Ovaj izum također se odnosi na spojeve formule I, gdje Y je -NH-; T je (2*S*,3*S*)-2-fenilpiperidin-3-il, gdje se fenilnu grupu spomenutog (2*S*,3*S*)-2-fenilpiperidin-3-ila izborno može supstituirati fluorom; Q je kisik i dvostrukom vezom je vezan na atom ugljika, X je metoksi ili etoksi, R^1 je vodik, metil ili halo- C_1 - C_2 alkil, W je metilen, etilen ili vinilen; R^2 i R^3 su neovisno vodik ili metil, ili jedan od R^2 ili R^3 može biti hidroksi, kada je W etilen i R^2 i R^3 oba su metil, kada je W metilen i R^2 i R^3 oba su vodik, kada je W vinilen.

25 Ovaj izum također se odnosi na slijedeće spojeve i njihove farmaceutski prihvatljive soli:





- 5 Spojevi formule I su od osobite vrijednosti prilikom upotrebe u tretmanu gore nabrojanih poremećaja i stanja, stoga što, osim što mogu antagonizirati supstanciju P na njenim receptorskim mjestima, glavni mehanizam njihova klirensa kod ljudskih bića nije oksidativna biotransformacija posredovana enzimom CYP2D6. Kod ovih spojeva, prema tome, razina u plazmi ne varira kao kod lijekova čiji je glavni mehanizam klirensa kod ljudskih bića oksidativna biotransformacija posredovana enzimom CYP2D6. Također, stoga što su ti spojevi tek slabi inhibitori enzima CYP2D6, njihova primjena na ljudskim bićima neće dovesti do međudjelovanja između lijekova tipičnog za jake inhobitore enzima CYP2D6.
- 10 Ovaj izum također se odnosi na postupak tretiranja poremećaja ili stanja koje se bira između distimije, teškog depresivnog poremećaja, pedijatrijske depresije, općeg poremećaja anksioznosti, opsesivno-kompulzivnog poremećaja, paničnog poremećaja, fobija, poput socijalne fobije i agorafobije; posttraumatskog stresnog poremećaja i graničnog poremećaja osobnosti kod sisavca, uključujući ljudsko biće, koji se sastoji u primjeni količine spoja formule I, ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, djelotvorne u liječenju takvog stanja ili poremećaja.
- 15 Ovaj izum također se odnosi na farmaceutski pripravak namijenjen tretiranju poremećaja ili stanja koje se bira između distimije, teškog depresivnog poremećaja, pedijatrijske depresije, općeg poremećaja anksioznosti, opsesivno-kompulzivnog poremećaja, paničnog poremećaja, fobija, poput socijalne fobije i agorafobije; posttraumatskog stresnog poremećaja i graničnog poremećaja osobnosti kod sisavca, uključujući ljudsko biće, koji sadrži količinu spoja formule I, ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, djelotvornu u liječenju takvog stanja ili poremećaja, te farmaceutski prihvatljivu podlogu.
- 20 Ovaj izum također se odnosi na postupak tretiranja poremećaja ili stanja koje se bira između se bira između distimije, teškog depresivnog poremećaja, pedijatrijske depresije, općeg poremećaja anksioznosti, opsesivno-kompulzivnog poremećaja, paničnog poremećaja, fobija, poput socijalne fobije i agorafobije; posttraumatskog stresnog poremećaja, graničnog poremećaja osobnosti, akutne boli, kronične boli, migrene, angiogeneze, opekline od sunca, mokraćne inkontinencije, upalnih poremećaja poput reumatoidnog artritisa, osteoartritisa, psorijaze i astme; povraćanja, uključujući akutno povraćanje, odgođeno povraćanje, prerano povraćanje, gdje emetičko sredstvo ili stanje je kemoterapija, zračenje, kirurška operacija, kretanje, migrena ili bilo koje drugo emetičko sredstvo ili stanje; poremećaja uzrokovanih bakterijom *Helicobacter pylori*, kardiovaskularnih poremećaja, poremećaja vida, upale mokraćnih puteva, psihoze, shizofrenije, poremećaja ponašanja, poremećaja anarhoidnog ponašanja, bipolarnog poremećaja, poremećaja kretanja, poput Tourette-ovog sindroma, akinetičko-rigidnog sindroma, poremećaja kretanja povezanih s Parkinson-ovom bolešću, tardivne diskinezije i drugih diskinezija; spoznajnih poremećaja poput demencije (uključujući demenciju povezanu sa starošću i senilnu demenciju Alzheimer-ovog tipa) i poremećaja pamćenja; poremećaja hranjenja, poput anoreksije nervoze, bulimije nervoze, poremećaja nedostatka pažnje s hiperaktivnošću, sindroma kronične zamorenosti, prerane ejakulacije, premenstrualnog sindroma, premenstrualnog disforičnog poremećaja,
- 25
- 30
- 35

ovisnosti i navike na kemijska sredstva, somatskih poremećaja povezanih sa stresom, neuralgije, periferne neuropatije, bolesti gastroezofagalnog refluksa, refleksne simpatičke distrofije, poput sindroma rame-šaka; poremećaja pretjerane osjetljivosti, poput pretjerane osjetljivosti na otrovni bršljan, fibromialgije, angine, Reynaud-ove bolesti, reumatskih bolesti, poput fibrozitisa; rinitisa, alergija, postherpetičke neuralgije, cistitisa, upalne bolesti crijeva, sindroma iritabilnih crijeva, kolitisa, poremećaja fibroziranja i kolagena, skleroderme, eozinofilne fascikolize, poremećaja krvotoka, vazodilatacije, poremećaja povezanih s jačanjem ili slabljenjem imunosti i sistemskog eritemskog lupusa kod sisavca, uključujući ljudsko biće, koji se sastoji u primjeni na sisavcu, kojem je takvo tretiranje potrebno, količine spoja formule I, gdje Y je -NH-; T je (2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-il, gdje fenilna grupa navedenog (2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-ila može izborno biti supstituirana fluorom; Q je kisik i ima dvostruku vezu s ugljikom na koji je vezan, X je metoksi ili etoksi, R¹ je vodik, metil ili halo-C₁-C₂ alkil, W je metilen, etilen ili vinilen; R² i R³ su neovisno vodik ili metil ili jedan od R² ili R³ može biti hidroksi kada W je etilen, R² i R³ su oba metil kada W je metilen, a R² i R³ su oba vodik kada W je vinilen, ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, djelotvorne u liječenju takvog stanja.

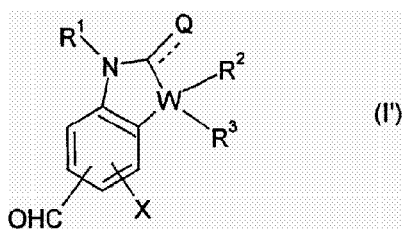
Ovaj izum također se odnosi na farmaceutski pripravak namijenjen tretiranju poremećaja ili stanja koje se bira između se bira između distimije, teškog depresivnog poremećaja, pedijatrijske depresije, općeg poremećaja anksioznosti, opsesivno-kompulzivnog poremećaja, paničnog poremećaja, fobija, poput socijalne fobije i agorafobije; posttraumatskog stresnog poremećaja, graničnog poremećaja osobnosti, akutne boli, kronične boli, migrene, angiogeneze, opekline od sunca, mokraćne inkontinencije, upalnih poremećaja poput reumatoidnog artritisa, osteoartritisa, psorijaze i astme; povraćanja, uključujući akutno povraćanje, odgođeno povraćanje, prerano povraćanje, gdje emetičko sredstvo ili stanje je kemoterapija, zračenje, kirurška operacija, kretanje, migrena ili bilo koje drugo emetičko sredstvo ili stanje; poremećaja uzrokovanih bakterijom *Helicobacter pylori*, kardiovaskularnih poremećaja, poremećaja vida, upale mokraćnih puteva, psihoze, shizofrenije, poremećaja ponašanja, poremećaja anarhoidnog ponašanja, bipolarnog poremećaja, poremećaja kretanja, poput Tourette-ovog sindroma, akinetičko-rigidnog sindroma, poremećaja kretanja povezanih s Parkinson-ovom bolešću, tardivne diskinezije i drugih diskinezija; spoznajnih poremećaja poput demencije (uključujući demenciju povezanu sa starošću i senilnu demenciju Alzheimer-ovog tipa) i poremećaja pamćenja; poremećaja hranjenja, poput anoreksije nervoze, bulimije nervoze, poremećaja nedostatka pažnje s hiperaktivnošću, sindroma kronične zamorenosti, prerane ejakulacije, premenstrualnog sindroma, premenstrualnog disforičnog poremećaja, ovisnosti i navike na kemijska sredstva, somatskih poremećaja povezanih sa stresom, neuralgije, periferne neuropatije, bolesti gastroezofagalnog refluksa, refleksne simpatičke distrofije, poput sindroma rame-šaka; poremećaja pretjerane osjetljivosti, poput pretjerane osjetljivosti na otrovni bršljan, fibromialgije, angine, Reynaud-ove bolesti, reumatskih bolesti, poput fibrozitisa; rinitisa, alergija, postherpetičke neuralgije, cistitisa, upalne bolesti crijeva, sindroma iritabilnih crijeva, kolitisa, poremećaja fibroziranja i kolagena, skleroderme, eozinofilne fascikolize, poremećaja krvotoka, vazodilatacije, poremećaja povezanih s jačanjem ili slabljenjem imunosti i sistemskog eritemskog lupusa kod sisavca, uključujući ljudsko biće, koji sadrži količinu spoja formule I, gdje Y je -NH-; T je (2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-il, gdje fenilna grupa navedenog (2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-ila može izborno biti supstituirana fluorom; Q je kisik i ima dvostruku vezu s ugljikom na koji je vezan, X je metoksi ili etoksi, R¹ je vodik, metil ili halo-C₁-C₂ alkil, W je metilen, etilen ili vinilen; R² i R³ su neovisno vodik ili metil ili jedan od R² ili R³ može biti hidroksi kada W je etilen, R² i R³ su oba metil kada W je metilen, a R² i R³ su oba vodik kada W je vinilen, ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, djelotvornu u liječenju takvog stanja, te farmaceutski prihvatljivu podlogu.

Ovaj izum također se odnosi na postupak tretiranja poremećaja ili stanja koje se bira između se bira između distimije, teškog depresivnog poremećaja, pedijatrijske depresije, općeg poremećaja anksioznosti, opsesivno-kompulzivnog poremećaja, paničnog poremećaja, fobija, poput socijalne fobije i agorafobije; posttraumatskog stresnog poremećaja, graničnog poremećaja osobnosti, akutne boli, kronične boli, migrene, angiogeneze, opekline od sunca, mokraćne inkontinencije, upalnih poremećaja poput reumatoidnog artritisa, osteoartritisa, psorijaze i astme; povraćanja, uključujući akutno povraćanje, odgođeno povraćanje, prerano povraćanje, gdje emetičko sredstvo ili stanje je kemoterapija, zračenje, kirurška operacija, kretanje, migrena ili bilo koje drugo emetičko sredstvo ili stanje; poremećaja uzrokovanih bakterijom *Helicobacter pylori*, kardiovaskularnih poremećaja, poremećaja vida, upale mokraćnih puteva, psihoze, shizofrenije, poremećaja ponašanja, poremećaja anarhoidnog ponašanja, bipolarnog poremećaja, poremećaja kretanja, poput Tourette-ovog sindroma, akinetičko-rigidnog sindroma, poremećaja kretanja povezanih s Parkinson-ovom bolešću, tardivne diskinezije i drugih diskinezija; spoznajnih poremećaja poput demencije (uključujući demenciju povezanu sa starošću i senilnu demenciju Alzheimer-ovog tipa) i poremećaja pamćenja; poremećaja hranjenja, poput anoreksije nervoze, bulimije nervoze, poremećaja nedostatka pažnje s hiperaktivnošću, sindroma kronične zamorenosti, prerane ejakulacije, premenstrualnog sindroma, premenstrualnog disforičnog poremećaja, ovisnosti i navike na kemijska sredstva, somatskih poremećaja povezanih sa stresom, neuralgije, periferne neuropatije, bolesti gastroezofagalnog refluksa, refleksne simpatičke distrofije, poput sindroma rame-šaka; poremećaja pretjerane osjetljivosti, poput pretjerane osjetljivosti na otrovni bršljan, fibromialgije, angine, Reynaud-ove bolesti, reumatskih bolesti, poput fibrozitisa; rinitisa, alergija, postherpetičke neuralgije, cistitisa, upalne bolesti crijeva, sindroma iritabilnih crijeva, kolitisa, poremećaja fibroziranja i kolagena, skleroderme, eozinofilne fascikolize, poremećaja krvotoka, vazodilatacije, poremećaja povezanih s jačanjem ili slabljenjem imunosti i sistemskog eritemskog lupusa kod sisavca, uključujući ljudsko biće, koji se sastoji u primjeni na sisavcu, kojem je takvo tretiranje potrebno, količine spoja formule

I koja antagonizira receptor supstancije P, gdje Y je -NH-; T je (2*S*,3*S*)-2-fenilpiperidin-3-il, gdje fenilna grupa navedenog (2*S*,3*S*)-2-fenilpiperidin-3-ila može izborno biti supstituirana fluorom; Q je kisik i ima dvostruku vezu s ugljikom na koji je vezan, X je metoksi ili etoksi, R¹ je vodik, metil ili halo-C₁-C₂ alkil, W je metilen, etilen ili vinilen; R² i R³ su neovisno vodik ili metil ili jedan od R² ili R³ može biti hidroksi kada W je etilen, R² i R³ su oba metil kada W je metilen, a R² i R³ su oba vodik kada W je vinilen; ili njegove farmaceutski prihvatljive soli.

Ovaj izum također se odnosi na postupak liječenja tretiranja ili stanja koje se bira između se bira između distimije, teškog depresivnog poremećaja, pedijatrijske depresije, općeg poremećaja anksioznosti, opsesivno-kompulzivnog poremećaja, paničnog poremećaja, fobija, poput socijalne fobije i agorafobije; posttraumatskog stresnog poremećaja, graničnog poremećaja osobnosti, akutne boli, kronične boli, migrene, angiogeneze, opekline od sunca, mokraćne inkontinencije, upalnih poremećaja poput reumatoidnog artritisa, osteoartritisa, psorijaze i astme; povraćanja, uključujući akutno povraćanje, odgođeno povraćanje, prerano povraćanje, gdje emetičko sredstvo ili stanje je kemoterapija, zračenje, kirurška operacija, kretanje, migrena ili bilo koje drugo emetičko sredstvo ili stanje; poremećaja uzrokovanih bakterijom *Helicobacter pylori*, kardiovaskularnih poremećaja, poremećaja vida, upale mokraćnih puteva, psihoze, shizofrenije, poremećaja ponašanja, poremećaja anarhoidnog ponašanja, bipolarnog poremećaja, poremećaja kretanja, poput Tourette-ovog sindroma, akinetičko-rigidnog sindroma, poremećaja kretanja povezanih s Parkinson-ovom bolešću, tardivne diskinezije i drugih diskinezija; spoznajnih poremećaja poput demencije (uključujući demenciju povezanu sa starošću i senilnu demenciju Alzheimer-ovog tipa) i poremećaja pamćenja; poremećaja hranjenja, poput anoreksije nervoze, bulimije nervoze, poremećaja nedostatka pažnje s hiperaktivnošću, sindroma kronične zamorenosti, prerane ejakulacije, premenstrualnog sindroma, premenstrualnog disforičnog poremećaja, ovisnosti i navike na kemijska sredstva, somatskih poremećaja povezanih sa stresom, neuralgije, periferne neuropatije, bolesti gastroezofagalnog refluksa, refleksne simpatičke distrofije, poput sindroma rame-šaka; poremećaja pretjerane osjetljivosti, poput pretjerane osjetljivosti na otrovni bršljan, fibromialgije, angine, Reynaud-ove bolesti, reumatskih bolesti, poput fibrozitisa; rinitisa, alergija, postherpetičke neuralgije, cistitisa, upalne bolesti crijeva, sindroma iritabilnih crijeva, kolitisa, poremećaja fibroziranja i kolagena, skleroderme, eozinofilne fasciolize, poremećaja krvotoka, vazodilatacije, poremećaja povezanih s jačanjem ili slabljenjem imunosti i sistemskog eritemskog lupusa kod sisavca, uključujući ljudsko biće, koji sadrži količinu spoja formule I koja antagonizira receptor supstancije P, gdje Y je -NH-; T je (2*S*,3*S*)-2-fenilpiperidin-3-il, gdje fenilna grupa navedenog (2*S*,3*S*)-2-fenilpiperidin-3-ila može izborno biti supstituirana fluorom; Q je kisik i ima dvostruku vezu s ugljikom na koji je vezan, X je metoksi ili etoksi, R¹ je vodik, metil ili halo-C₁-C₂ alkil, W je metilen, etilen ili vinilen; R² i R³ su neovisno vodik ili metil ili jedan od R² ili R³ može biti hidroksi kada W je etilen, R² i R³ su oba metil kada W je metilen, a R² i R³ su oba vodik kada W je vinilen; ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, te farmaceutski prihvatljivu podlogu.

Ovaj izum također se odnosi na međuprodukte formule (I'), korisne u dobivanju spojeva formule (I):



gdje R¹, R², R³, Q, X i W su definirani gore.

Poželjni međuprodukti iz ovog izuma su spojevi formule (I') gdje Q je kisik i ima dvostruku vezu s ugljikom na koji je vezan, X je metoksi ili etoksi, R¹ je vodik, metil ili halo-C₁-C₂ alkil, W je metilen, etilen ili vinilen; R² i R³ su neovisno vodik ili metil ili jedan od R² ili R³ može biti hidroksi kada W je etilen, R² i R³ su oba metil kada W je metilen, a R² i R³ su oba vodik kada W je vinilen.

Poželjnije međuprodukte iz ovog izuma bira se iz grupe koju čine:

6-Metoksi-1-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-karbaldehid;

6-Metoksi-1-metil-2-okso-1,2-dihidrokinolin-7-karbaldehid;

6-Metoksi-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-karbaldehid;

5-Metoksi-3,3-dimetil-2-okso-2,3-dihidro-1H-indol-6-karbaldehid;

7-Metoksi-1-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-6-karbaldehid;

6-Etoksi-1-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-karbaldehid;

5 6-Metoksi-2-okso-1-(2,2,2-trifluoretil)-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-karbaldehid; i

6-Metoksi-1,3-dimetil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-karbaldehid.

10 Izraz "alkil", kao što se ovdje upotrebljava, ukoliko nije drugačije navedeno, obuhvaća zasićene jednovalentne ugljikovodične radikale koji imaju ravnolančane, razgranate ili cikličke ostatke ili njihove kombinacije.

Izraz "halo-C₁-C₃ alkil", kao što se ovdje upotrebljava, odnosi se na C₁-C₃ alkilni radikal, supstituiran jednim ili više halogena (npr. Cl, F i ili Br) uključujući, ali ne ograničavajući se samo na njih, klometil, trifluometil, 2,2,2-trikloretil i tome slično.

15 Izraz "alkoksi", kao što se ovdje upotrebljava, odnosi se na "alkil-O-", gdje "alkil" je definiran gore.

20 Ukoliko drugačije nije navedeno, izraz "jedan ili više halogena", kao što se ovdje upotrebljava, odnosi se na od jedan do maksimalnog broja halogenih supstituenata, što se vjerojatno temelji na broju dostupnih veznih mjesta.

Izraz "tretiranje", kao što se ovdje upotrebljava, odnosi se na povlačenje, ublažavanje, sprječavanje napredovanja, ili sprječavanje poremećaja ili stanja na koji se ovaj izraz odnosi, ili jednog ili više simptoma takvog stanja ili poremećaja. Izraz "tretman", kao što se ovdje upotrebljava, odnosi se na čin tretiranja, tako da je "tretiranje" definirano odmah iznad.

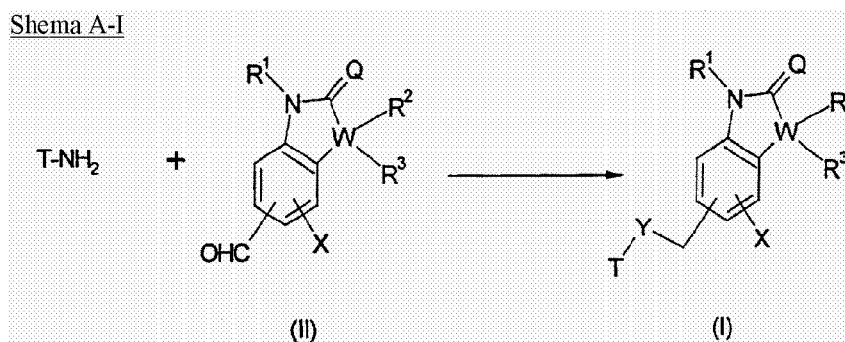
25 Spojevi formule I mogu imati optičke centre te stoga postojati u različitim enantiomernim konfiguracijama. Formula I, kao što je opisana gore, uključuje sve enantiomere, diastereomere i druge stereoizomere spojeva opisanih strukturnom formulom I, kao i njihove racemske i druge smjese.

30 Formula I također obuhvaća sve radioaktivno označene oblike spojeva koji su prikazana u strukturnoj formuli I. Poželjni radioaktivno označeni spojevi formule I su oni gdje se radioaktivne markere bira, primjerice, između ³H, ¹¹C, ¹⁴C, ¹⁸F, ¹²³I i ¹²⁵I. Takvi radioaktivno označeni spojevi su korisni kao istraživačka i dijagnostička sredstva u farmakokinetičkim studijama metabolizma i u testovima vezivanja i kod ljudi i kod životinja.

Detaljan opis izuma

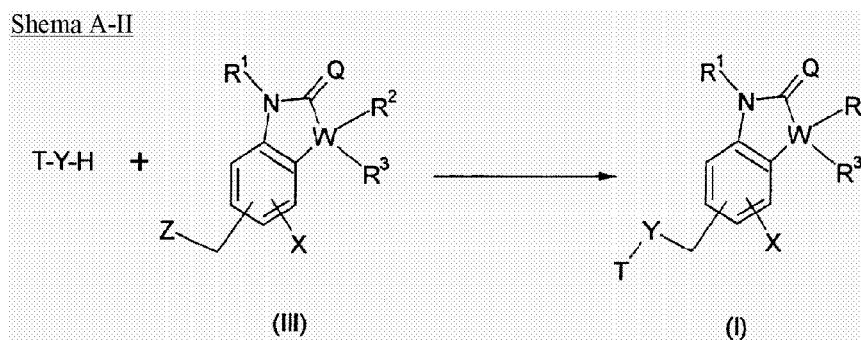
35 Spojeve formule (I) iz ovog izuma može se dobiti prema slijedećim reakcijskim shemama. Ukoliko nije drugačije navedeno, R¹, R², R³, X, Z, W, Q i T u slijedećim reakcijskim shemama su definirani gore.

40 Shema A-I prikazuje postupak dobivanja spojeva formule (I) reduktivnom aminacijom spoja formule (II) spojem formule T-NH₂, tj. gdje Y je -NH-. Redukciju se može provesti katalitičkom hidrogenacijom ili pomoću nekoliko hidridnih reagensa u reakcijski inertnom otapalu. Katalitičku hidrogenaciju može se provesti u prisustvu metalnog katalizatora, poput paladija ili Raney-evog nikla. Pogodni hidridni reagensi uključuju borhidride, poput natrij-borhidrida (NaBH₄), natrij-cijanborhidrida (NaBH₃CN) i natrij-triacetoksiborhidrida (NaB(OAc)₃H), borana, reagensa na bazi aluminijske i trialkilsilana. Pogodna otapala uključuju polarna otapala, poput metanola, etanola, metilen-klorida, tetrahidrofurana (THF), dioksana i etil-acetata. Ovu reakciju se tipično provodi na temperaturi od -78 °C do temperature refluksa otapala, po mogućnosti od 0-25 °C, tijekom 5 minuta do 48 sati, po mogućnosti od 30 minuta do 12 sati.



50

Alternativno, spojeve formule (I) iz ovog izuma može se dobiti prema slijedećoj shemi A-II.

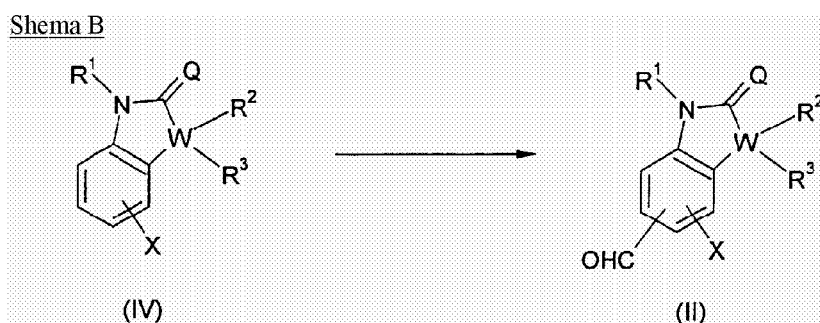


5 (gdje Z je izlazna grupa, npr. halo ili sulfonatna, uključujući tosilat ili mesilat).

Prema shemi A-II, spojeve formule (I) iz ovog izuma može se dobiti reakcijom spoja formule (III) sa spojem formule T-Y-H. Kada Y je NH, spoj (III) može reagirati s T-NH₂ u prisustvu baze (npr. K₂CO₃ ili Na₂CO₃) u polarnom otapalu (npr. metanol, etanol, izopropil-alkohol, THF, dioksan, dimetilformamid (DMF) ili dimetil-sulfoksid (DMSO)). Kada Y je O, spoj (III) može reagirati s T-OH u prisustvu baze (npr. NaH ili KH) u polarnom otapalu (npr. THF, dioksan, DMF ili DMSO). Ovu reakciju se tipično provodi na -78 °C do temperature refluksa otapala, po mogućnosti od 0-25 °C, tijekom 5 minuta do 48 sati, po mogućnosti od 30 minuta do 12 sati.

15 Spojeve formule (III) može se dobiti redukcijom aldehida formule (II), nakon čega slijedi prevođenje hidroksi grupe dobivenog spoja u izlaznu grupu, Z. Redukciju aldehida (II) može se postići nizom reducensa u reakcijski inertnom otapalu. Pogodni sustavi reducens/otapalo uključuju natrij-tetrahidroborat (NaBH₄) u metanolu ili etanolu; litij-tetrahidroborat (LiBH₄) u THF-u ili dietil-eteru; litij-aluminijhidrid (LiAlH₄), litij-trietoksialuminijhidrid (LiAl(OEt)₃H), litij-*tert*-butoksialuminijhidrid (LiAl(*Ot*-Bu)₃H) ili aluminij-trihidrid (AlH₃) u THF-u ili dietil-eteru; te *iso*-butilaluminij-hidrid (*i*-BuAlH₂) ili diizopropilaluminij-hidrid (DIBAL-H) u diklormetanu, THF-u ili *n*-heksanu. Ovu reakciju se općenito provodi na temperaturi od -20-25 °C, tijekom 5 minuta do 12 sati. Zatim se hidroksi grupu dobivenog spoja prevodi u izlaznu grupu, Z (npr. halo, poput klora, broma, joda i fluora, ili sulfonat, poput tosilata ili mesilata). Prevođenje hidroksi grupe u izlaznu grupu, Z, može se provesti postupcima poznatim stručnjacima u ovom području tehnike. Primjerice, kada Z je sulfonat, poput tosilata ili mesilata, hidroksi spoj reagira sa sulfonatom u prisustvu piridina ili trietilamina u diklormetanu. Kada Z je halo, poput klora ili broma, hidroksi spoj može reagirati sa SOX₂ (X je Cl ili Br) u prisustvu piridina.

Spojeve formule (II) može se dobiti prema slijedećoj shemi B.



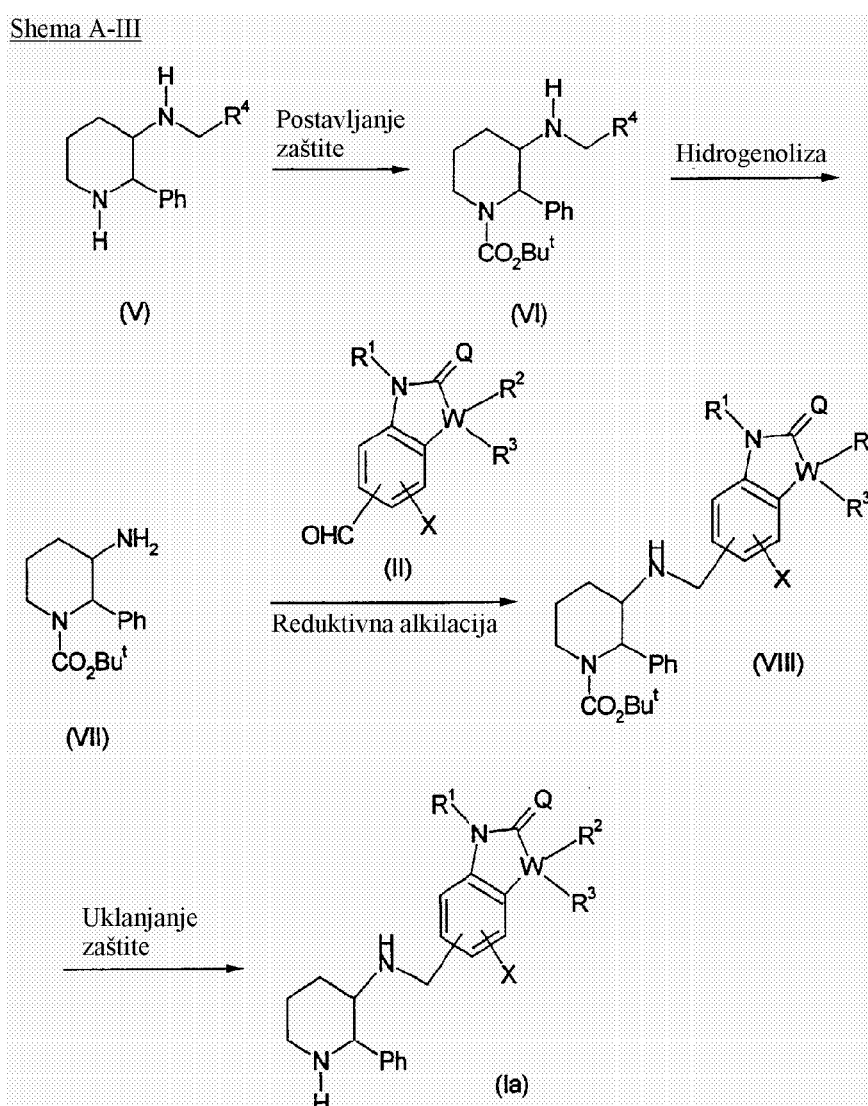
30 Spojeve formule (II) može se dobiti izravnom ili neizravnom formilacijom spoja formule (IV). Može se upotrijebiti bilo koji postupak formilacije uvođenjem formilne grupe na benzenski prsten poznat stručnjacima u ovom području tehnike. Primjerice, izravnu formilaciju može se postići reakcijom spoja (IV) s pogodnim formilacijskim reagensom u prisustvu pogodnog katalizatora. Pogodni sustav formilacijski reagens/katalizator uključuju diklormetil-metil-eter/titan(IV)-klorid (Cl₂CHOCH₃/TiCl₄), trifluoroctenu kiselinu (CF₃COOH)/heksametilentetramin (uz modificirane Duff-ove uvjete) i fosforil-triklorid (POCl₃)/DMF (Vilsmeier-ovi uvjeti). Neizravnu formilaciju može se postići halogeniranjem spoja (IV), zamjenom halogena cijano grupom, a zatim redukcijom dobivenog cijano-supstituiranog spoja. Ovdje upotrijebljenu halogenaciju može se postići postupkom objavljenom u G.A. Olah *et al.*: *J. Org. Chem.*, 58, 3194 (1993). Zamjenu halogenog atoma cijano grupom može se provesti postupcima objavljenim u D.M. Tschaem *et al.*: *Synth. Commun.*, 24, 887 (1994), K. Takagi *et al.*: *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 64, 1118 (1991). Redukciju, kao što se ovdje

upotrebljava, može se provesti u prisustvu diizopropilaluminij-hidrida (DIBAL-H) u diklormetanu, ili Raney-evog nikla u mravljoj kiselinu.

5 Osim toga, spoj (II), gdje W je vinilen, može se dobiti dehidrogenacijom onog formule (II), gdje W je etilen, u pogodnom otapalu, poput dioksana.

Polazni materijali formule (IV) su poznati spojevi koji su tržišno dostupni ili ih se može dobiti poznatim postupcima. Primjerice, spojeve formule (IV), gdje R¹ je alkil, može se dobiti N-alkilacijom odgovarajućih spojeva (IV), gdje R¹ je vodik, u prisustvu baze (npr. NaH ili KH), u pogodnom otapalu (npr. DMSO, DMF i THF). Spojeve formule (IV), gdje R² ili R³ nije vodik, može se također dobiti iz odgovarajućih spojeva (IV), gdje R² ili R³ je vodik, pomoću tehnika sličnih onima opisanim gore. Spojeve (IV) također se može dobiti drugim postupcima, kao što je opisano u Evropskom patentu, objavljenom kao 385 662, te u C. Crestini *et al.*: *Synth. Commun.*, 24, 2853 (1994) ili G.W. Rewcastle *et al.*: *J. Med. Chem.*, 37, 2033 (1994). Spoj (IV), gdje Q je S, može se dobiti tionilacijom odgovarajućeg spoja (IV), gdje Q je O. Pogodni tionilacijski reagensi su Lawesson-ov reagens (*Tetrahedron*, 41, 5061 (1985)) i P₄S₁₀ (*Chem. Pharm. Bull.*, 10, 647 (1962)).

Alternativno, spojeve formule (I), gdje T je 2-fenilpiperidinil i Y je NH, može se dobiti prema slijedećoj Shemi A-III.



20 Schema A-III prikazuje dobivanje spoja formule (Ia) (odgovara spoju (I), gdje T je 2-fenilpiperidinil i Y je NH).

Prema shemi A-III, postavljanje zaštite na dušiku spoja formule (V) (R⁴ je fenil ili slično) može se provesti reakcijom s (t-BuOCO)₂O (Boc₂O) u prisustvu baze, poput natrij-bikarbonata (NaHCO₃) ili trietilamina (Et₃N), kako bi se dobilo spoj formule (VI). Spoj (VI) podvrgne se hidrogenolizi kako bi se dobilo spoj formule (VII) (gdje R⁵ je fenil; i R⁶ je t-butoksikarbonil. Alternativni put postavljanja zaštite na dušiku spoja formule (V) može se provesti reakcijom s

karbobenzoksi-kloridom (Cbz-Cl), u prisustvu baze poput natrij-bikarbonata (NaHCO_3) ili trietilamina (Et_3N), gdje R^5 je fenil; i R^6 je benziloksikarbonil. Hidrogenolizu se može provesti reakcijom s H_2 amonij-formijatom (HCO_2NH_4), u prisustvu metalnog katalizatora, poput paladija na drvenom ugljenu (npr. 20 % paladija na drvenom ugljenu), u pogodnom otapalu. Zatim se spoj (VII) podvrgava reduktivnoj aminaciji, kao što je opisano u shemi A-I. Spoj (VIII) može se prevesti u spoj formule (Ia) reakcijom s kiselim katalizatorom, poput klorovodika (HCl) u metanolu, koncentrirane HCl u etil-acetatu ili $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ u diklorešanu.

Izvjestan broj spojeva iz ovog izuma može se dobiti biotransformacijom, kako što je prikazano u izvjesnim primjerima, niže. Biotransformacije mogu provesti stručnjaci u ovom području tehnike, stupanjem u dodir tvari koje treba prevesti, te drugih nužnih reaktanata, s enzimima dobivenim iz niza živih organizama, pod uvjetima pogodnim za dešavanje kemijskih međudjelovanja. Nakon toga, produkte reakcije se odvaja, a one od interesa se pročisti radi razjašnjenja njihove kemijske strukture, te fizikalnih i bioloških svojstava. Enzimi mogu biti u obliku pročišćenih reagensa, u sirovim ekstraktima ili lizatima, ili u netaknutim stanicama, gdje mogu biti u otopini, u suspenziji (npr. netaknute stanice), kovalentno vezani na podlogu, ili biti uronjeni u propusni matriks (npr. kuglice agaroze ili alginata). Supstrat i drugi nužni reagensi (npr. voda, zrak) su dostupni prema zahtjevima kemije. Općenito, reakciju se provodi u prisustvu jedne ili više tekućih faza, vodenih i/ili organskih, kako bi se potaklo prijenos mase reaktanata i produkata. Reakciju se provodi ili ne provodi u aseptičnim uvjetima. Uvjeti praćenja napredovanja reakcije u izdvajanja produkata reakcije ovisit će o fizikalnim svojstvima reakcijskog sustava i kemiji reaktanata i produkata.

Spojeve formule (I) i međuprodukte prikazane u gore navedenim reakcijskim shemama može se izdvojiti konvencionalnim postupcima, poput prekrystalizacije i kromatografskog razdvajanja.

Kako spojevi formule (I) iz ovog izuma posjeduju barem dva asimetrična centra, mogu postojati u različitim stereoizomernim oblicima ili konfiguracijama. Prema tome, spojevi mogu postojati u odvojenim (+)- ili (-)-optički aktivnim oblicima, kao i njihovim smjesama. Ovaj izum uključuje u sebe sve takve oblike. Zasebne izomere može se dobiti poznatim postupcima, poput optičkog razdvajanja, optički selektivne reakcije ili kromatografskog razdvajanja prilikom dobivanja krajnjeg produkta ili njegovih međuprodukata.

Kako su spojevi formule (I) iz ovog izuma bazične prirode, svi mogu tvoriti široki raspon različitih soli s različitim anorganskim i organskim kiselinama. Iako takve soli moraju biti farmakološki prihvatljive prilikom primjene na životinjama, često je u praksi poželjno najprije izdvojiti bazični spoj iz reakcijske smjese u obliku farmaceutski neprihvatljive soli, zatim ga jednostavno prevesti u slobodni bazični spoj reakcijom s bazičnim reagensom, a nakon toga prevesti slobodnu bazu u farmaceutski prihvatljivu kiselu adicijsku sol. Kisele adicijske soli bazičnih spojeva iz ovog izuma lako se dobije reakcijom bazičnog spoja s uglavnom ekvivalentnom količinom odabrane mineralne ili organske kiseline u vodenom otapalu, poput metanola ili etanola. Nakon pažljivog otparavanja otapala, traženu krutu sol se lako dobije. Kiseline koje se koristi u dobivanju farmaceutski prihvatljivih kiselih adicijskih soli gore navedenih bazičnih spojeva iz ovog izuma su one koje tvore neotrovne kisele adicijske soli, tj. soli koji sadrže farmaceutski prihvatljive anionc, poput hidrokloridnih, hidrobromidnih, hidrojodidnih, nitratnih, sulfatnih ili bisulfatnih, fosfatnih ili kiselih fosfatnih, acetatnih, laktatnih, citratnih ili kiselih citratnih, tartaratnih ili bitartaratnih, sukcinatnih, maleatnih, fumaratnih, glukonatnih, glukaratnih, benzoatnih, metansulfonatnih, etansulfonatnih, benzensulfonatnih, *p*-toluensulfonatnih i pamoatnih (tj. 1,1'-metilen-*bis*-(2-hidroksi-3-naftoat)) soli.

Spojevi iz ovog izuma koji imaju i kisele grupe mogu tvoriti bazične soli s različitim farmaceutski prihvatljivim kationima. Primjeri takvih soli uključuju soli alkalnih i zemnoalkalnih metala, osobito natrijeve i kalijeve soli. Ove soli se dobije konvencionalnim tehnikama.

Kemijske baze koje se upotrebljava kao reagente u dobivanju farmaceutski prihvatljivih bazičnih soli iz ovog izuma su one koje tvore neotrovne bazične soli s ovdje opisanim kiselim derivatima. Primjerice ove neotrovne bazične soli uključuju farmaceutski prihvatljive katione poput natrija, kalija, kalcija i magnezija itd. Ove soli se lako dobije reakcijom gore navedenih kiselih spojeva s vodenom otopinom koja sadrži traženi farmaceutski prihvatljivi kation, a zatim otparavanjem dobivene otopine do suhog, po mogućnosti pod sniženim tlakom. Alternativno, može ih se dobiti miješanjem otopina kiselih spojeva s onima alkoksida traženog bazičnog metala, a zatim otparavanjem dobivene otopine do suhog na isti način kao gore. U oba slučaja, po mogućnosti se upotrebljava stehiometrijske količine reagensa, kako bi se osiguralo dovršenost reakcije i maksimalni prinos traženog krajnjeg produkta.

Aktivni spojevi iz ovog izuma pokazuju značajnu aktivnost vezanja na receptor supstancije P, te su stoga vrijedni u tretmanu širokog raspona kliničkih stanja, karakteriziranih postojanjem povećane aktivnosti navedene supstancije P. takva stanja uključuju gastrointestinalne poremećaje, poremećaje središnjeg živčanog sustava, upalne bolesti, povraćanje, mokraćnu inkontinenciju, bol, migrenu ili angiogenezu kod sisavca kako subjekta, osobito kod ljudskih bića.

Aktivni spojevi iz ovog izuma formule (I) može se primijeniti na sisavcima bilo oralnim, parenteralnim ili topikalnim načinom. Općenito, ove spojeve se najpoželjnije primjenjuje na ljudskim bićima u dozama raspona od oko 0,3-750 mg dnevno, iako su varijacije nužno moguće, ovisno o ozbiljnosti stanja subjekta kojeg se tretira i pojedinom odabranom načinu primjene. Međutim, najpoželjnija je primjena razine doziranja u rasponu od oko 0,06-2 mg/kg tjelesne mase dnevno. Pa ipak, moguće su varijacije ovisne o vrsti životinje koju se tretira i njenom individualnom odgovoru na navedeni lijek, kako i o tipu odabranog farmaceutskog pripravka te vremenskom periodu i intervalu u kojem se takvu primjenu provodi. U nekim slučajevima razine doziranja niže od gore navedenih mogu biti i više no adekvatne, dok se u drugim slučajevima može upotrijebiti čak i veće bez izazivanja ikakve štetne nuspojave, uz uvjet da se takve veće doze najprije razdjeli u nekoliko manjih, koje se primjenjuje tijekom dana.

Spojeve iz ovog izuma može se primijeniti same ili u kombinaciji s farmaceutski prihvatljivim podlogama ili razrjeđivačima bilo kojim gore navedenim načinom primjene, a takvu primjenu može se provesti u jednostrukoj ili višestrukim dozama. Specifičnije, nove terapijske tvari iz ovog izuma može se primijeniti u širokom rasponu oblika doziranja, tj. može ih se kombinirati s različitim farmaceutski prihvatljivim inertnim podlogama u obliku tableta, kapsula, pastila, dražeja, tvrdih bombona, praškova, sprejeva, krema, melema, supozitorija, želea, gelova, pasti, losiona, pomasti, vodnih suspenzija, injektibilnih otopina, ljekovitih napitaka, sirupa i slično. Takve podloge uključuju krute razrjeđivače ili punila, sterilne vodene medije i različita neotrovna organska otapala itd. Osim toga, oralne farmaceutske pripravke može se pogodno zasladiti i/ili aromatizirati. Općenito, terapijski djelotvorni spojevi iz ovog izuma dolaze u takvim oblicima doziranja u rasponu od oko 5,0-70 % težinski.

Prilikom oralne primjene, tablete sadrže različite ekscipijense, poput mikrokristalne celuloze, natrij-citrata, kalcij-karbonata, dikalcij-fosfata i glicina, uz koje se može primijeniti i različite dezintegranse, poput škroba, po mogućnosti kukuruznog, krumpirovog ili tapiokinog škroba, alginske kiseline i izvjesnih kompleksnih silikata, uz granulacijska veziva, poput polivinilpirolidona, saharoze, želatine i arapske gume. Osim toga, u tabletiranju su često korisna i maziva, poput magnezij-stearata, natrij-lauril-sulfata i talka. Krute pripravke sličnog tipa može se upotrijebiti i u svojstvu punila u želatinskim kapsulama; poželjni materijali u vezi s tim također uključuju laktozu ili mliječni šećer, kao i visokomolekulske polietilenglikole. Kada se prilikom oralne primjene želi upotrijebiti vodene suspenzije i/ili ljekovite napitke, aktivne sastojke može se kombinirati s različitim sladilima ili aromama, bojama ili bojilima, te, ako se želi, emulgatorima i/ili suspendirajućim tvarima, skupa s razrjeđivačima poput vode, etanola, propilen-glikola, glicerina i njihovim različitim kombinacijama.

Prilikom parenteralne primjene, može se upotrijebiti otopine spoja iz ovog izuma bilo u sezamovom ili kikirikijevom ulju ili u smjesi propilen-glikola s vodom. Vodene otopine trebalo bi, ako je nužno, pogodno puferirati (pomogućnosti do pH > 8), a tekući razrjeđivač najprije izotonizirati. Ove vodene otopine pogodne su za intravenske injekcije. uljne otopine pogodne su za intraartikularne, intramuskularne i supkutane injekcije. Pripravljane svih tih otopina pod sterilnim uvjetima se lako postiže standardnim farmaceutskim tehnikama, dobro poznatim stručnjacima u ovom području tehnike. Osim toga, spojeve iz ovog izuma također je moguće primijeniti topikalno, prilikom tretiranja upalnih stanja kož , a to se, po mogućnosti, vrši upotrebom krema, želca, gelova, pasti, pomasti i slično, u skladu sa standardnom farmaceutskom praksom.

Aktivnost spojeva iz ovog izuma kao antagonista supstancije P određena je njihovom sposobnošću inhibiranja vezanja supstancije P na njena receptorska mjesta na stanicama IM-9, uz upotrebu radioaktivnih liganada. Antagonistička aktivnost ovdje opisanih spojeva naspram supstancije P određuje se standardnim postupkom testiranja, koji su opisali D.G. Payan *et al.*, a objavljeno je u *J. Immunology*, 133, 3260 (1984). Ovaj postupak u osnovi uključuje određivanje koncentracije pojedenog spoja potrebne za 50 %-tno smanjenje količine radioaktivno označene supstancije P na njenim receptorskim mjestima na navedenim tkivima izoliranim iz krave ili stanicama IM-9, čime se dobije karakteristične vrijednosti IC₅₀ za svaki testirani spoj. Specifičnije, inhibicija vezanja [³H]SP na ljudskim stanicama IM-9 od strane spojeva određuje se u puferu za testiranje (50 mM TRIS-HCl (pH 7,4), 1 mM MnCl₂, 0,02 % govedeg seralbumina, bacitracin (40 μg/ml), leupeptin (4 μg/ml), himostatin (2 μg/ml) i fosforamidom (30 μg/ml)). Reakciju se započinje dodatkom stanica u pufer za testiranje koji sadrži 0,56 nM [³H]SP i različite koncentracije spojeva (ukupni volumen: 0,5 ml), te se dopusti 120 minuta inkubacije na 4 °C. Inkubaciju se prekine filtracijom na GF/B filtra (prethodno 2 sata natapanim 0,1 % polietilenaminom). Nespecifično vezanje određuje se kao radioaktivnost koja zaostaje u prisustvu 1 μM SP.

Štetno djelovanje na afinitet vezanja na Ca²⁺-kanal određuje se ispitivanjem vezanja verapamila na preparatu stanične membrane iz štakorskog srca. Specifičnije, studiju vezanja verapamila provodi se kao što su prethodno opisali Reynolds *et al.* (*J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 237, 731, (1986)). Ukratko, inkubacije se započinje dodatkom tkiva u epruvete koje sadrže 0,25 nM [³H]dezmetoksiverapamila i različite koncentracije spojeva (ukupni volumen: 1 ml). Nespecifično vezanje određuje se kako radioaktivnost koja zaostaje u prisustvu 3-10 μM metoksiverapamila.

Aktivnost spojeva iz ovog izuma protiv općeg poremećaja anksioznosti određuje se inhibicijom testa tapkanja kod skočimiša izazvanog s GR73632. Specifičnije, skočimiše se blago anestezira eterom, a izloži se površinu lubanje. GR73632 ili vehikulum (PBS, 5 µl) primijenjeni su izravno u lateralne komore preko igle aperture 25, zabijene 4,5 mm ispod bregme (uz predtretman antagonistom, 0,1-32,0 mg/kg, s.c. ili p.o.). Nakon injekcije, skočimiši su stavljeni u posudu od 1 l pojedinačno i praćeno je ponavljajuće tapkanje zadnjom šapom. Neki spojevi dobiveni u slijedećim primjerima testirani su u skladu s ovim postupcima testiranja. Kao rezultat, uočeno je da spojevi iz ovog izuma imaju dobru antagonističku aktivnost u odnosu na supstanciju P, a osobito dobru aktivnost protiv poremećaja CNS-a, uz smanjene nuspojave.

10 PRIMJERI

Ovaj izum ilustriran je slijedećim primjerima. Međutim, treba imati na uma da sa ovaj izum ne ograničuje na specifične detalje iz ovih primjera. Tališta su određena *Büchi micro melting point* uređajem i nisu korigirana. Infracrveni apsorpcijski spektri (IR) mjereni su *Shimazu* infracrvenim spektrometrom (IR-470). ¹H i ¹³C spektri nuklearne magnetske rezonancije (NMR) mjereni su u CDCl₃ pomoću JEOL NMR spektrometrom (JNM-GX270, 270 MHz za ¹H, 67,5 MHz za ¹³C), ukoliko nije drugačije navedeno, a istaknute vrijednosti su izražene u dijelovima na milijun (*parts per million*, ppm), niz polje od tetrametilsilana. Oblici istaknutih vrijednosti ovako su označeni: s, singlet; d, dublet (*doublet*); t, triplet; m, multiplet; br, široko (*broad*).

20 Primjer 1

Dobivanje (2S,3S)-2-difenilmetil-3-(6-metoksi-1,3,3-trimetiloksindol-5-il)-metilamino-1-azabicyklo[2.2.2]oktan monomesilata (Spoj 6)

25 (i). 6-Metoksioksindol (Spoj 1)

Ovaj spoj dobiven je postupcima prema Quallich-u i Morrissey-u (*Synthesis*, 51 (1993)).

30 (ii). 6-Metoksi-1,3,3-trimetiloksindol (Spoj 2)

U promiješanu, ledeno hladnu suspenziju NaH [60 % u ulju, 3,93 g, 9,81 mmol; 3 × isprano *n*-pentanom (15,0 ml) prije upotrebe] u suhom DMF-u (50,0 ml) doda se spoj 1 (4,00 g, 24,5 mmol) u dijelovima. U ovu sivu suspenziju doda se čisti Mel (6,11 ml, *d* 2,280, 98,1 mmol) u dijelovima prije hlađenja ledom. Smjesu se 45 minuta miješa na sobnoj temperaturi. Nakon što se smjesu ohladi ledom, doda se H₂O (90,0 ml). Smjesu se ekstrahira etil-acetat/toluenom (etil-acetat/toluen) (2:1; 70,0 × 3). Prikupljene etil-acetat/toluenske ekstrakte se ispere s Na₂S₂O₃ aq. (× 1), H₂O (× 1), te zasićenim NaCl aq. (× 1), osuši (MgSO₄), tretira aktiviranim drvenim ugljenom, te koncentrira pod vakuumom kako bi se dobilo crveni sirup (15,8 g). Istog se pročisti kromatografijom na silikagelu pod umjerenim tlakom [Merck Kiesegel 60, 100 g; *n*-heksan/etil-acetat (20:1-15:1-10:1)] kako bi se dobilo spoj 2 (4,74 g, 94,2 %) u obliku bijelih kristala.

¹H-NMR (270 MHz) δ (CDCl₃) 7,09 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,56 (dd, *J* = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 6,44 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 1,34 (s, 6H) ppm.

40 (iii). 5-Formil-6-metoksi-1,3,3-trimetiloksindol (Spoj 3)

Naslovni spoj 3 dobije se iz spoja 2 postupkom koji su objavili A. Rieche, H. Gross i E Höft (*Org. Synth. Coll.*, Vol. V, 49). U promiješanu, ledeno hladnu otopinu spoja 2 (1,00 g, 4,87 mmol) u suhom CH₂Cl₂ (30,0 ml) doda se čisti TiCl₄ (1,60 ml, *d* 1,730, 14,6 mmol), a zatim diklormetil-metil-eter (CH₂OMe) (0,66 ml, *d* 1,271, 7,31 mmol). Nakon što se dodavanje dovrši, dobivenu tamnozelenu smjesu se 45 minuta miješa na sobnoj temperaturi. Doda se voda (60,0 ml) uz hlađenje ledom, a slojevi se razdvoje. Vodeni sloj se ekstrahira s CH₂Cl₂ (20,0 ml × 3). Prikupljene CH₂Cl₂ sloj i ekstrakte se ispere zasićenim NaCl aq. (× 1), zasićenim NaHCO₃ aq. (× 1), te zasićenim NaCl aq. (× 1), osuši (MgSO₄), tretira aktiviranim drvenim ugljenom i koncentrira pod vakuumom kako bi se dobilo bijelu krutinu. Istu se prekrystalizira iz *i*-PrOH/*i*-Pr₂O kako bi se dobilo spoj 3 (1,07 g, 94,1 %).

Talište: 190,8-193,2 °C.

55 IR ν_{max} (nujol) 1718(s), 1709(s) cm⁻¹.

H-NMR (270 MHz) δ (CDCl₃) 10,37 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 1,36 (s, 6H) ppm.

60 Analiza: % Izračunato: C₁₃H₁₅NO₃: C; 66,94, H; 6,48, N; 6,00.

Uočeno: C; 66,84, H; 6,47, N; 6,04.

(iv). (2*S*,3*S*)-3-Amino-2-difenilmetil-1-azabicyklo[2.2.2]oktan (Spoj 4)

5 Ovaj spoj dobiven je postupkom objavljenim u (*J. Med. Chem.*, 18, 587 (1975)).

(v). (2*S*,3*S*)-2-Difenilmetil-3-(6-metoksi-1,3,3-trimetiloksindol-5-il)metilamino-1-azabicyklo[2.2.2]oktan (Spoj 5)

10 Reduktivnu alkilaciju spoja 4 spojem 3 provede se postupcima koje su objavili A.F Abdel-Magib, C.A. Maryanoff i K.G. Carson (*Tetrahedron Lett.*, 31, 5595 (1990)). U promiješanu otopinu spoja 4 (1,28 g, 4,36 mmol), spoja 3 (1,07 g, 4,58 mmol) i octene kiseline (0,50 ml, *d* 1,049, 8,72 mmol) u CH₂Cl₂ doda se natrij-tiaacetoksiborhidrid (NaB(OAc)₃H) (1,39 g, 6,54 mmol) na sobnoj temperaturi. Smjesu se 3,5 sati miješa na sobnoj temperaturi. Smjesu se zaluži s 10 % NaOH aq. (~ 10,0 ml), a slojevi se razdvoje. Vodeni sloj se ekstahira s CH₂Cl₂ (8,0 ml × 3). Prikupljene CH₂Cl₂ sloj i ekstrakte se ispere zasićenim NaCl aq. (× 1), osuši (K₂CO₃ i koncentrira pod vakuumom kako bi se dobilo bezbojno
15 staklo. Isto se prekrystalizira iz *i*-PrOH/*i*-Pr₂O kako bi se dobilo spoj 5 (1,89 g, 85,0 %) u obliku bijelog praha.

Talište: 184,7-189,1 °C.

20 IR ν_{\max} (nujol) 1710(s), 1620(m), 1600(w), 1497(m), 1125 (m), 1062(m), 830(w), 800(w), 756(w), 744(w), 706(w), 693(m) cm⁻¹.

¹H-NMR (270 MHz) δ (CDCl₃) 7,41-7,30 (m, 2H), 7,32-7,21 (m, 2H), 7,24-7,12 (m, 5H), 6,54 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 449 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 3,70 (dd, *J* = 12,1, 8,1 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,61 (d, *J* = 12,6 Hz), 3,27-3,06 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,14 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 2,94 (ddd, *J* = 3,9, 3,9, 3,9 Hz, 1H), 2,77 (br, dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 2H), 2,60 (br, dd, *J* = 11,5, 115 Hz), 2,13-2,03 (m, 1H), 2,02-1,86 (m, 1H), 1,75-1,40 (m, 3H), 1,40-1,16 (m, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,31 (s, 3H)
25 ppm.

Analiza: % Izračunato za C₃₃H₃₉N₃O₂: C; 77,77, H; 7,71, N; 8,24.

Uočeno: C; 77,62, H; 7,81, N; 8,15.

30

(v). (2*S*,3*S*)-2-Difenilmeil-3-(6-metoksi-1,3,3-trimetiloksindol-5-il)metilamino-1-azabicyklo[2.2.2]oktan monobesilat (Spoj 6)

35 Nakon što se spoj 5 (0,200g, 0,392mmol) otopi u acetonu uz grijanje, u ovu otopinu se doda otopina PhSO₃H·H₂O (69,1mg, 0,392 mmol) u acetonu. Kada se smjesi dopusti neka se ohladi do sobne temperature, dolazi do taloženja bijele krutine. Nakon što se smjesu pusti neka odstoji u hladnjaku na 4 °C kristale istaložene preko noći se prikupi filtracijom, ispere ledeno hladnim acetonom (× 2) i osuši pod vakuumom na sobnoj temperaturi kako bi se dobilo spoj 6 (0,198 g, 75,7 %) u obliku bijelog praha.

40 Talište: 242.7-247.7°C (razgradnja).

IR ν_{\max} (nujol) 1713(s), 1699(s), 1620(s), 1600(m), 1500(s), 1220(s), 1175(s), 1124(s), 853(m), 820(m), 755(s), 725(s), 725(s), 707(s), 698(s) cm⁻¹.

45 ¹H-NMR (270 MHz) δ (CDCl₃) 7,76-7,63 (m, 2H), 7,43-7,20 (m, 9H), 7,27-7,12 (m, 3H), 7,13-7,01 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,54 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 4,60-4,45 (m, 1H), 3,70-3,40 (m, 4H), 3,60 (s, 3H), 3,53 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 3,32-3,20 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,6 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 2,46-2,35 (m, 1H), 2,35-2,18 (m, 1H), 2,13-1,95 (m, 2H), 2,05-1,65 (m, 2H), 1,65-1,45 (m, 1H), 1,31 (s, 6H) ppm.

50 Analiza: % Izračunato za C₃₉H₄₅N₃O₅S: C; 70,14, H; 6,79, N; 6,29.

Uočeno: C; 70,09, H; 6,88, N; 6,21.

Primjer 2

55 Dobivanje (2*S*,3*S*)-3-(6-metoksi-1,3,3-trimetiloksindol-5-il)metilamino-2-fenilpiperidin-dihidroklorida (Spoj 13)

(i). (2*S*,3*S*)-3-(2Metoksibenzil)amino-2-fenilpiperidin (Spoj 7)

Ovaj spoj dobije se postupcima opisanim u dokumentu WO-93-01170.

60 (ii). (2*S*,3*S*)-1-*tert*-Butoksikarbonil-3-(2-metoksibenzil)amino-2-fenilpiperidin (Spoj 8)

U promiješanu ledeno hladnu smjesu spoja 7 (10,0 g, 27,1 mmol), 3,0 M NaOH aq. (36,1 ml, 108,4 mmol) i *tert*-butanola (15,0 ml) doda se (*tert*-BuOCO)₂O (Boc₂O, 7,39 g, 33,8 mmol) u jednom dijelu. Nakon miješanja na sobnoj temperaturi preko noći, smjesu se ekstrahira etil-acetatom (50 ml × 3). Prikupljene etil-acetatne ekstrakte se ispere s H₂O (× 3) i zasićenim NaCl (× 1), osuši (Na₂SO₄) i koncentrira pod vakuumom kako bi se dobilo spoj 8 (11,27 g, kvantitativno), u obliku bijelog sirupa.

IR ν_{\max} (film) 3350(w), 1693(s), 1605(s), 1590(m), 1492(s), 755(m) cm⁻¹.

¹H-NMR (270 MHz) δ (CDCl₃) 7,58 (br, d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,36-7,16 (m, 5H), 6,89 (ddd, *J* = 7,5, 7,5, 1,1 Hz, 1H), 6,81 (dd, *J* = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 5,47 (br, s, 1H), 3,96 (dm, *J* = 13,4 Hz, 1H), 3,87 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,79 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,10-2,99 (m, 1H), 2,94 (dd, *J* = 12,5, 3,4 Hz, 1H), 1,87-1,74 (m, 2H), 1,74-1,40 (m, 3H), 1,41 (s, 9H) ppm.

Ovaj spoj upotrijebljen je u sljedećem koraku bez daljnjeg pročišćavanja.

(iii). (2*S*,3*S*)-3-Amino-1-*tert*-butoksikarbonil-2-fenilpiperidin (Spoj 9)

Smjesu spoja 8 (11,27 g), 20 % Pd(OH)₂/C (Pearlman-ov katalizator, 3,10 g) i MeOH (90 ml) miješa se pod atmosferom H₂ (balon) na sobnoj temperaturi preko noći. Nakon dodavanja dodatne količine 20 % Pd(OH)₂/C (0,55 g) miješanje se nastavi pod atmosferom H₂ (balon) na sobnoj temperaturi 3 dana. Katalizator se odfiltrira na celitu i temeljito ispere s MeOH. Prikupljeni MeOH filtrat i ispirke koncentrira se pod vakuumom kako bi se dobilo sirovi spoj 9 (8,59 g, kvantitativno). Isti se otopi u etanolu (20,0 ml), a zatim se doda zagrijana otopina fumarne kiseline (1,57 g, 13,5 mmol) u etanolu (20,0 ml) u jednom dijelu na sobnoj temperaturi. Kada se smjesu sastruže lopaticom, lako dođe do taloženja bijele krutine. Nakon što se smjesu pusti neka odstoji na 4 °C u hladnjaku preko noći, istaložene kristale se prikupi filtracijom, ispere s ledeno hladnim etanolom (× 1) i osuši pod vakuumom na 50 °C kako bi se dobilo prvu količinu (2*S*,3*S*)-3-amino-1-(*tert*-butoksikarbonil)-2-fenilpiperidin semifumaratnog spoja 10 (6,14 g, 67,8 %) u obliku bijelih kratkih igala. Prikupljene filtrat i ispirke koncentrira se pod vakuumom kako bi se dobilo preostalu krutinu (4,56 g) koju se prekrizalizira iz etanola i *i*-Pr₂O kako bi se dobilo drugu količinu spoja 10 (1,25 g, 13,7 %).

Talište: 165,7-168,8 °C.

Analiza: % Izračunato za C₁₈H₂₆N₂O₄·0,4H₂O: C; 63,29, H; 7,91, N; 8,20.
Uočeno: C; 63,64, H; 8,22, N; 7,79.

Nakon što se suspenziju spoja 10 (1,24 g, 3,71 mmol) u H₂O ohladi ledom, doda se 20 % vodene otopine NaOH, dok smjesa ne zaluzi. Smjesu se zatim ekstrahira s etil-acetatom (× 3). Prikupljene etil-acetatne ekstrakte ispere se zasićenim NaCl aq. (× 1), osuši (Na₂SO₄) i koncentrira pod vakuumom kako bi se dobilo čisti spoj 9 (0,95 g, 93,1 %).

IR ν_{\max} (film) 3370(w), 3310(w), 1695(s), 1682(s), 1807(m), 1590(w, rame), 1494(s), 1250(s), 1180(s), 1150(s), 756(m), 703(s) cm⁻¹.

¹H-NMR (270 MHz) δ (CDCl₃) 7,47-7,39 (m, 2H), 7,37-7,23 (m, 5H), 5,19 (br, d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 4,00 (dm, *J* = 13,0 Hz, 1H), 3,25-3,05 (m, 2H), 1,94-1,83 (m, 1H), 1,83-1,56 (m, 4H), 1,36 (s, 9H), 1,32 (br, s, 2H) ppm.

(iv). (2*S*,3*S*)-1-*tert*-Butoksikarbonil-3-(6-metoksi-1,3,3-trimetiloksindol-5-il)metilamino-2-fenilpiperidin (Spoj 11)

Reduktivnu alkilaciju spoja 9 spojem 3 provede se postupcima koje su objavili A.F. Abdel-Magid, C.A. Maryanoff i K.G. Carson (*Tetrahedron Lett.*, 31, 5595 (1990)). U promiješanu ledeno hladnu otopinu spoja 9 (0,504 g, 1,82 mmol) i spoja 3 (0,468 g, 2,01 mmol) u suhom CH₂Cl₂ (17,0 ml) doda se NaB(OAc)₃H (0,579 g, 2,73 mmol) u jednom dijelu. Nakon što se smjesu 8 sati miješalo na sobnoj temperaturi, doda se NaB(OAc)₃H (0,30 g, 1,42 mmol) i octenu kiselinu (0,104 ml, *d* 1,049, 1,82 mmol) i miješanje se još tri noći nastavi na sobnoj temperaturi. Smjesu se zaluzi do pH 9-10 s 10 % NaOH aq. (9,0 ml), a slojevi se razdvoje. Vodeni sloj se ekstrahira s CH₂Cl₂ (× 3). Prikupljene CH₂Cl₂ sloj i ekstrakte ispere se s NaCl aq. (× 1), osuši (K₂CO₃) i koncentrira pod vakuumom kako bi se dobilo bezbojni sirup (1,06 g). Istog se *falash*-kromatografira na silikagelu (Merck Kiesegel 60, 30 g). Eluiranje s CH₂Cl₂-MeOH (200:1-150:1-100:1) daje spoj 11 (0,644 g, 71,9 %) u obliku bezbojnog sirupa.

IR ν_{\max} (film) 3345(w), 1715(s), 1695(s), 1681(s), 1625(s), 1604(s), 1508(s), 886(m), 820(m), 732(s), 703(s) cm⁻¹.

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz) δ (CDCl_3) 7,60 (br, d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,38-7,23 (m, 3H), 7,00 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,57-5,45 (m, 1H), 4,03-3,89 (m, 1H), 3,84 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,78 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,11-2,90 (m, 2H), 1,90-1,74 (m, 2H), 1,74-1,45 (m, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,32 (s, 3H), 1,31 (s, 3H) ppm.

5 (v). (2*S*,3*S*)-3-(6-Metoksi-1,3,3-trimetiloksindol-5-il)metilamino-2-fenilpiperidin (Spoj 12)

U promiješanu i ledeno hladnu otopinu spoja 11 (0,64 g, 1,31 mmol) u etil-acetatu (5,0 ml) ukapa se koncentrirana HCl (2,0 ml). Smjesu se 45 minuta miješa na sobnoj temperaturi. Smjesu se ohladi ledom, a zatim zaluži s 20 % NaOH aq. (~ 8,0ml). Slojevi se razdvoje, a vodeni sloj se ekstrahira etil-acetatom ($\times 3$). Prikupljene etil-acetatni sloj i ekstrakte ispere se zasićenim NaCl aq. ($\times 1$), osuši (K_2CO_3) i koncentrira pod vakuumom kako bi se dobilo spoj 12 (0,48 g, 93,6 %) u obliku bezbojnog sirupa.

IR ν_{max} (film) 3330(m), 1710(s), 1620(s), 1600(s), 1500(s), 1250(s), 1125(s), 1060(m) cm^{-1} .

15 $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz) δ (CDCl_3) 7,38-7,17 (m, 5H), 6,79 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 3,90 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 3,63 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,40 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 3,31-3,21 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,85 (ddd, $J = 2,4, 2,4, 2,4$ Hz, 1H), 2,80 (ddd, $J = 12,6, 12,6, 3,1$ Hz, 1H), 2,14 (dm, $J = 12,6$ Hz, 1H), 1,93 (dddd, $J = 12,6, 12,6, 12,6, 4,0, 4,0$ Hz, 1H), 1,69 (br, s, 2H), 1,61 (dddd, $J = 12,6, 12,6, 3,7, 3,7$ Hz, 1H), 1,42 (dm, $J = 12,6$ Hz, 1H), 1,29 (s, 3H), 1,28 (s, 3H) ppm.

20

Istog se upotrijebi u slijedećem koraku dobivanja soli bez dodatnog pročišćavanja.

(vi). (2*S*,3*S*)-3-(6-Metoksi-1,3,3-trimetiloksindol-5-il)metilamino-2-fenilpiperidin-dihidroklorid (Spoj 13)

25 U otopinu spoja 12 (0,48 g, 1,22 mmol) u MeOH (0,5 ml) doda se velika količina klorovodika. Metanolskog Reagensa 10 (Tokyo Kasei, 6,0 ml). Nakon što se otapalo MeOH otpari pod vakuumom, zaostala krutina se prekrizalizira iz MeOH-Et₂O. Prekrizalizacijsku smjesu pusti se neka tri noći odstoji na 4 °C u hladnjaku. Nataložene kristali prikupi se filtracijom, ispere s Et₂O ($\times 2$) i osuši pod vakuumom na 50 °C kako bi se dobilo spoj 13 (0,401 g, 70,4 %) u obliku bijelog praha.

30

Talište: 223,7-239,7 °C.

IR ν_{max} (nujol) 2900-2200 (br., s), 1718(s), 1710(s), 1630(s), 1605(m), 1565(s), 1505(s), 1250(s), 1180(s), 1129(s), 1060(m), 900(m), 850(m), 824(m), 765(m), 750(s), 692(s) cm^{-1} .

35

Analiza: % Izračunato za C₂₄H₃₃N₃O₂Cl₂: C; 61,80, H; 7,13, N; 9,01.
Uočeno: C; 61,67, H; 7,13, N; 9,00.

Primjer 3

40

Dobivanje (2*S*,3*S*)-2-difenilmetil-3-(6-metoksi-1-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-il)metilamino-1-azabicyklo[2.2.2]oktana (Spoj 17)

(i). 6-Metoksi-1-metil-2-okso-1,2-dihidrokinolin (Spoj 14)

45

Dobivanje spoja 14 iz 6-metoksikinolina provede se postupcima navedenim u dokumentu EP 385662. Smjesu 6-metoksikinolina (16 g, 100 mmol) i dimetil-sulfata (13 g, 100 mmol) i benzena (50 ml) refluxira se 1 sat. Nakon što se reakcijsku smjesu ohladi do sobne temperature, narančastu otopinu se dekantira. Dobivenu sol ispere se benzenom (30 ml $\times 3$). Ovu sol otopi se u H₂O (50 ml), a otopinu ispere benzenom (30 ml). Ovu otopinu i otopinu NaOH (12 g, 300 mmol) u H₂O (50 ml) 15 minuta se dodaje u smjesu kalij-fericijanida (66 g, 200 mmol) u H₂O i CH₂Cl₂ na sobnoj temperaturi. Dobivenu smjesu 15 sati se miješa na sobnoj temperaturi. Organski sloj se izdvoji, a vodeni sloj ekstrahira se s CH₂Cl₂ (150 ml) 3 \times . Prikupljene ekstrakte osuši se s Na₂SO₄ i koncentrira. Sirovi produkt pročisti se prekrizalizacijom iz etil-acetat/heksana kako bi se dobilo spoj 14 (12 g, 63 mmol, 63 %) u obliku blijedožutog kristala.

55

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz) δ (CDCl_3) 7,70-6,70 (m, 5H), 3,88 (s, 3H), 3,72 (s, 3H) ppm.

(ii). 6-Metoksi-1-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (Spoj 15)

60

Smjesu spoja 14 (3,0 g, 16 mmol), 10 % Pd-C (0,7 g) i etanola (20 ml) 15 sati se grije u autoklavu na 100 °C pod 50 atmosfera H₂. Katalizator se ukloni filtracijom, a filtrat se koncentrira pod vakuumom kako bi se dobilo sirovu krutinu.

Istu se pročisti prekrizacijom iz MeOH kako bi se dobilo spoj 15 (1,8 g, 9,4 mmol, 53 %) u obliku bezbojnog kristala.

¹H-NMR (270 MHz) δ (CDCl₃) 6,96-6,68 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 2,95-2,56 (m, 4H) ppm.

(iii). 6-Metoksi-1-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-karbaldehid (Spoj 16)

Ovaj spoj dobije se iz spoja 15, postupkom analognim onom upotrijebljenom u dobivanju spoja 3.

¹H-NMR (270 MHz) δ (CDCl₃) 10,44 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 2,97 (t, 2H, *J* = 7 Hz), 2,66 (t, 2H, *J* = 7 Hz).

(iv). (2*S*,3*S*)-2-Difenilmetil-3-(6-metoksi-1-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-il)metilamino-1-azabicyklo[2.2.2]oktan (Spoj 17)

Ovaj spoj dobije se iz spoja 16 i spoja 4, postupkom analognim onom upotrijebljenom u dobivanju spoja 5.

Talište: 136-139 °C.

¹H-NMR (270 MHz) δ (CDCl₃) 7,38-6,43 (m, 12H), 4,47 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 3,75-2,55 (m, 13H), 3,54 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 2,16-1,20 (m, 4H) ppm.

Analiza: % Izračunato za C₃₂H₃₇N₃O₂·0,25H₂O: C; 76,84 %, H; 7,56 %, N; 8,40 %.
Uočeno: C; 76,81 %, H; 7,45 %, N; 8,41 %.

Primjer 4

Dobivanje (2*S*,3*S*)-2-difenilmetil-3-(6-metoksi-1-metil-2-okso-1,2-dihidrokinolin-7-il)metilamino-1-azabicyklo[2.2.2]oktana (Spoj 19)

(i). 6-Metoksi-1-metil-2-okso-1,2-dihidrokinolin-7-karbaldehid (Spoj 18)

Smjesu spoja 16 (2,0 g, 9,0 mmol), DDQ (9,0 g, 40 mmol) i dioksana (100 ml) dva dana se miješa i grije na 140 °C. Nakon što se reakcijsku smjesu ohladi do sobne temperature, smjesu se filtrira, a filtrat se koncentriran pod vakuumom. Ostatak se pročisti kromatografijom na stupcu silikagela kako bi se dobilo blijedožutu krutinu, koju se prekrizira kako bi se dobilo spoj 18 (0,7 g, 31 mmol, 35 %) u obliku blijedožutog kristala.

¹H-NMR (270 MHz) δ (CDCl₃) 10,57 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,84 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,75 (s, 3H) ppm.

(ii). (2*S*,3*S*)-2-Difenilmetil-3-(6-metoksi-1-metil-2-okso-1,2-dihidrokinolin-7-il)metilamino-1-azabicyklo[2.2.2]oktan (Spoj 19)

Ovaj spoj dobije se iz spoja 18 i spoja 4, postupkom analognim onom upotrijebljenom u dobivanju spoja 5.

Talište: 125-128 °C.

¹H-NMR (270 MHz) δ (CDCl₃) 7,61-6,63 (m, 14H), 4,47 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 3,72-2,55 (m, 9H), 3,66 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 2,14-1,20 (m, 4H) ppm.

Analiza: % Izračunato za C₃₂H₃₅N₃O₂·0,5H₂O·0,4(2-propanol): C; 75,71 %, H; 7,50 %, N; 7,98 %.
Uočeno: C; 75,41 %, H; 7,50 %, N; 7,91 %.

Primjer 5

Dobivanje (2*S*,3*S*)-3-(6-metoksi-1-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-il)metilamino-2-fenilpiperidin-dihidroklorida (Spoj 21)

(i). (2*S*,3*S*)-2-Fenilpiperidin-3-amin-dihidroklorid (Spoj 20)

Ovaj spoj dobije se postupcima opisanim u dokumentu EP-558156.

(ii). (2*S*,3*S*)-3-(6-Metoksi-1-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-il)metilamino-2-fenilpiperidin-dihidroklorid (Spoj 21)

5

Smjesu spoja 20 (250 mg, 1 mmol), spoja 16 (220 mg, 1 mmol) i natrij-triacetoksiborhidrida (400 mg, 1,9 mmol) u CH₂Cl₂ (10 ml) miješa se 24 sata na sobnoj temperaturi, ugasi s NaHCO₃ aq. i ekstrahira s CH₂Cl₂ 3 ×. Prikupljene ekstrakte osuši se s Na₂SO₄ i koncentrira. Sirovi produkt se pročisti kromatografijom na stupcu silikagela kako bi se dobilo slobodnu bazu spoja 21. Istu se pomoću HCl-MeOH derivira u dihidrokloridnu sol, koju se ispere s IPA kako bi se dobilo spoj 21 (100 mg, 0,22 mmol, 22 %) u obliku bezbojnog kristala.

10

Talište: 265-268 °C.

IR ν_{\max} (KBr) 3415, 2935, 1673, 1647, 1556, 1513, 1469, 1452, 1430, 1366, 1249, 1185, 1163, 1065, 1027 cm⁻¹.

15

¹H-NMR (270 MHz) δ (slobodna baza; CDCl₃) 7,43-6,52 (m, 7H), 4,00-3,28 (m, 4H), 3,51 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,96-1,45 (m, 10H) ppm.

Analiza: % Izračunato za C₂₃H₂₉N₃O₂·2HCl·0,5H₂O: C; 59,87 %, H; 6,99 %, N, 9,11 %.

20

Uočeno: C; 59,82 %, H; 7,37 %, N, 9,23 %.

Dobiveni spoj je podvrgnuto IM-9 testu vezivanja, testu tapkanja izazvanog [Sar⁹, Met(O₂)¹¹]supstancijom P i studiji vezanja verapamila, kao što je opisano gore, uz rezultate < 0,1 nM, 52 % (% inhibicije na dobivenih 0,3 mg/kg) odnosno > 3000 nM.

25

Primjer 6

Dobivanje (2*S*,3*S*)-3-(6-Izopropoksi-1-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-il)metilamino-2-fenilpiperidin-dihidroklorida (Spoj 26)

30

(i). 6-Hidroksi-1-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (Spoj 22)

U promiješanu otopinu spoja 15 (500 mg, 2,61 mmol) u CH₂Cl₂ (7 ml) doda se BBr₃ (1,0 M u CH₂Cl₂, 5,74 ml, 5,74 mmol) na sobnoj temperaturi i miješa 3 sata. Smjesu se prebaci u vodu s ledom. Vodeni sloj ekstrahiran se etil-acetatom (× 2). Prikupljene organske slojeve ispere se zasićenim NaCl aq., osuši (MgSO₄), filtrira i koncentrira kako bi se dobilo spoj 22 (350 mg, 76 %) u obliku bezbojnog kristala.

35

¹H-NMR (270 MHz) δ (CDCl₃) 6,85 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,75-6,70 (m, 2H), 3,34 (3H, s), 2,86 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,63 (2H, t, J = 7,1 Hz) ppm.

40

(ii). 6-Izopropil-1-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (Spoj 23)

U promiješanu otopinu spoja 22 (350 mg, 1,98 mmol) i 2-jodpropana (0,590 ml, 5,93 mmol) u acetonu (16 ml) doda se Cs₂CO₃ (2,90 g, 8,91 mmol) i 3 sata grije na 55 °C. Smjesu se filtrira kroz celit i ispere acetonom. Filtrat se koncentrira kako bi se dobilo sirovi spoj 23. Istog se razrijedi etil-acetatom, ispere vodom i zasićenim NaCl aq., osuši (MgSO₄) i koncentrira. Zatim se pročisti kromatografijom na SiO₂ kako bi se dobilo spoj 23 (382 mg, 88 %) u obliku bezbojnog ulja.

45

¹H-NMR (270 MHz) δ (CDCl₃) 6,88 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,80-6,70 (m, 2H), 4,49 (1H, hep, J = 5,9 Hz), 3,33 (3H, s), 2,86 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,66-2,59 (2H, m), 1,33 (6H, d, J = 5,9 Hz) ppm.

50

(iii). 6-Izopropil-1-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-karbaldehid (Spoj 24)

U promiješanu otopinu spoja 23 (382 mg, 1,74 mmol) u CH₂Cl₂ (10 ml) doda se TiCl₄ (0,42 ml, 3,83 mmol) na -20 °C. Nakon što se reakcijsku smjesu miješa 10 minuta, doda se Cl₂CHOMe (0,35 ml, 3,83 mmol) na -20 °C; zatim se 2 sata miješa. Nakon što se doda H₂O, smjesu se ekstrahira s CH₂Cl₂ (× 3). Prikupljene ekstrakte se suši (MgSO₄), filtrira i koncentrira. Ostatak se pročisti kromatografijom na SiO₂ kako bi se dobilo spoj 24 (391 mg, 91 %) u obliku blijedožutog kristala.

55

¹H-NMR (270 MHz) δ (CDCl₃) 10,44 (1H, s), 7,41 (1H, s), 6,84 (1H, s), 4,65 (1H, hep, J = 5,9 Hz), 3,36 (3H, s), 2,94 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,66 (2H, t, J = 7,3 Hz), 1,40 (6H, d, J = 5,9 Hz) ppm.

60

(iv). (2S,3S)-1-tert-Butoksikarbonil-3-(6-izopropoksi-1-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-il)metilamino-2-fenilpiperidin (Spoj 25)

- 5 Smjesu spoja 9 (436 mg, 1.58 mmol), spoja 24 (390 mg, 1.58 mmol), natrij-triacetoksiborhidrida (670 mg, 3,16 mmol) i CH_2Cl_2 (8 ml) 2 sata se miješa pod dušikom na sobnoj temperaturi. Nakon što se otopina NaHCO_3 aq., smjesu se ekstrahira s CH_2Cl_2 ($\times 3$). Prikupljene ekstrakte se suši (MgSO_4), filtrira i koncentrira. Zatim ih se pročisti kromatografijom na SiO_2 kako bi se dobilo spoj 25 (698 mg, 87 %) u obliku bezbojnog ulja.
- 10 $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz) δ (CDCl_3) 7,58 (2H, d, $J = 7,0$ Hz), 7,37-7,22 (3H, m), 6,88 (1H, s), 6,64 (1H, s), 5,54-5,42 (1H, m), 4,45 (1H, hep, $J = 5,9$ Hz), 4,02-3,78 (3H, m), 3,30 (3H, s), 3,12-2,92 (2H, m), 2,83 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 2,61 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,95-1,30 (4H, m), 1,40 (9H, s), 1,26 (3H, d, $J = 5,9$ Hz), 1,24 (3H, d, $J = 5,9$ Hz) ppm.

(iv). (2S,3S)-3-(6-izopropil-1-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidro-kinolin-7-il)metilamino-2-fenilpiperidin-dihidroklorid (Spoj 26)

- 15 U otopinu spoja 25 (312 mg, 0.615 mmol) u etil-acetatu (6 ml) doda se velika količina klorovodika, Metanol reagensa 10 (Tokyo Kasei, 3 ml). Smjesu se 4 sata miješa, a zatim otparava pod vakuumom, preostalu krutinu prekrystalizira se iz $\text{MeOH-Et}_2\text{O}$ kako bi se dobilo spoj 26 (140 mg, 47 %) u obliku bijelog kristala.
- 20 Talište: 249-251 °C.

- $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz) δ (slobodna baza; CDCl_3) 7,40-7,18 (5H, m), 6,63 (1H, s), 6,55 (1H, s), 4,31 (1H, hep, $J = 6,2$ Hz), 3,89 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 3,54 (1H, d, $J = 13,7$ Hz), 3,41 (1H, d, $J = 13,7$ Hz), 3,42-3,20 (1H, m), 3,20 (3H, s), 2,95-2,75 (4H, m), 2,64-2,55 (2H, m), 2,22-2,10 (1H, m), 1,98-1,82 (1H, m), 1,72-1,56 (1H, m), 1,52-1,39 (1H, m), 1,15 (3H, d, $J = 5,9$ Hz), 1,12 (3H, d, $J = 5,9$ Hz) ppm.

IR ν_{max} (KBr) 3420, 2915, 2650, 2460, 1666, 1513, 1468, 1436, 1404, 1372, 1130, 964 cm^{-1} .

- 30 Analiza: % Izračunato za $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}_2$: C; 62,50 %, H; 7,34 %; N 8,75 %.
Uočeno: C; 62,12 %, H; 7,58 %, N; 9,04 %.

Primjer 7

35 Dobivanje (2S,3S)-3-(6-metoksi-1-metil-2-okso-1,2-dihidrokinolin-7-il)-metilamino-2-fenilpiperidin-dihidroklorida (Spoj 28)

(i). (2S,3S)-1-tert-Butoksikarbonil-3-(6-metoksi-1-metil-2-okso-1,2-dihidrokinolin-7-il)metilamino-2-fenilpiperidin (Spoj 27)

- 40 Ovaj spoj dobije se iz spoja 18 i spoja 9, postupkom analognim onom upotrijebljenom u dobivanju spoja 11.
- $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz) δ (CDCl_3) 7,70-6,66 (9H, m), 5,52 (1H, br), 4,10-3,62 (3H, m), 3,77 (3H, s), 3,68 (3H, s), 3,30-2,92 (2H, m), 2,10-1,30 (4H, m), 1,40 (9H, s) ppm.
- 45 Isti spoj upotrijebljen je u slijedećem koraku bez dodatnog pročišćavanja.

(ii). (2S,3S)-3-(6-Metoksi-1-metil-2-okso-1,2-dihidrokinolin-7-il)metilamino-2-fenilpiperidin-dihidroklorid (Spoj 28)

- 50 Ovaj spoj dobije se iz spoja 27, postupkom analognim onom upotrijebljenom u dobivanju spoja 26.

Talište: 260-263 °C.

- $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz) δ (slobodna baza; CDCl_3) 7,60-6,62 (9H, m), 3,95-2,75 (6H, m), 3,61 (3H, s), 3,54 (3H, s), 2,23-1,42 (4H, m) ppm.

Analiza: % Izračunato za $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C; 58,98 %, H; 6,67 %, N, 8,97 %.
Uočeno: C; 58,71 %, H; 6,97 %, N, 8,72 %.

60 **Primjer 8**

Dobivanje (2S,3S)-3-(1-izopropil-6-metoksi-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-il)metilamino-2-fenilpiperidin-dihidroklorida (Spoj 33)(i). 6-Metoksi-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (Spoj 29)

5

Ovaj spoj dobije se postupkom (*J. Med. Chem.*, 30, 295 (1987)).

(ii). 1-Izopropil-6-metoksi-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (Spoj 30)

10 U promiješanu otopinu spoja 29 (560 mg, 3,0 mmol) i 2-jodpropana (1,0 g, 6,0 mmol) u DMF-u (5 ml) doda se NaH (240 mg, 6,0 mmol) i 3 sata grije na 60 °C. Smjesu se razrijedi vodom, zatim 3 × ekstrahira s CH₂Cl₂ (50 ml). Prikupljene ekstrakte suši se s Na₂SO₄ i koncentrira. Sirovi produkt se pročisti kromatografijom na stupcu silikagela kako bi se dobilo spoj 30 (290 mg, 1,3 mmol, 44 %) u obliku blijedožutog kristala.

15 ¹H-NMR (270 MHz) δ (CDCl₃) 7,10-6,70 (m, 3H), 4,68 (hep, 1H, *J* = 7 Hz), 3,79 (s, 3H), 2,84-2,50 (m, 4H), 1,50 (d, 6H, *J* = 7 Hz) ppm.

(iii). 1-Izopropil-6-metoksi-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-karbaldehid (Spoj 31)

20 Ovaj spoj dobije se iz spoja 30, postupkom analognim onom upotrijebljenom u dobivanju spoja 3.

¹H-NMR (270 MHz) δ (CDCl₃) 10,43 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,67 (hep, 1H, *J* = 7 Hz), 3,93 (s, 3H), 2,87 (t, 2H, *J* = 7 Hz), 2,57 (t, 2H, *J* = 7 Hz), 1,51 (d, 6H, *J* = 7 Hz) ppm.

25 (iv). (2S,3S)-1-tert-Butoksikarbonil-3-(1-izopropil-6-metoksi-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-il)metilamino-2-fenilpiperidin (Spoj 32)

Ovaj spoj dobije se iz spoja 31 i spoja 9, postupkom analognim onom upotrijebljenom u dobivanju spoja 11.

30 ¹H-NMR (270 MHz) δ (CDCl₃) 7,65-6,60 (7H, m), 5,48 (1H, br), 4,62 (1H, hep, *J* = 7 Hz), 4,03-3,75 (3H, m), 3,70 (3H, s), 3,14-2,48 (6H, m), 1,95-1,40 (4H, m), 1,48 (3H, d, *J* = 7 Hz), 1,47 (3H, d, *J* = 7 Hz), 140 (9H, s) ppm.

Isti spoj upotrijebljen je u slijedećem koraku bez dodatnog pročišćavanja.

35 (v). (2S,3S)-3-(1-izopropil-6-metoksi-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-il)metilamino-2-fenilpiperidin-dihidroklorid (Spoj 33)

Ovaj spoj dobije se iz spoja 32, postupkom analognim onom upotrijebljenom u dobivanju spoja 26.

40 Talište: 257-260 °C.

IR ν_{\max} (KBr) 3440, 2960, 2925, 1665, 1554, 1506, 1464, 1455, 1435, 1412, 1372, 1355, 1326, 1316, 1234, 1196, 1141, 1033 cm⁻¹.

45 ¹H-NMR (270 MHz) δ (slobodna baza; CDCl₃) 7,40-6,50 (7H, m), 4,55 (1H, hep, *J* = 7 Hz), 3,94-3,22 (4H, m), 3,49 (3H, s), 2,90-2,47 (6H, m), 2,20-1,38 (4H, m), 1,46 (3H, d, *J* = 7 Hz), 1,46 (3H, d, *J* = 7 Hz) ppm.

Analiza: % Izračunato za C₂₅H₃₃N₃O₂·2HCl·H₂O: C; 60,24 %, H, 7,48 %, N, 8,43 %.

Uočeno:

C; 60,46 %, H; 7,77 %, N, 8,13 %.

50

Primjer 9Dobivanje (2S,3S)-3-[(6-difluormetoksi-1-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-il)metil]amino-2-fenilpiperidin-dihidroklorida (Spoj 37)

55

(i). 6-Hidroksi-1-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-karboksialdehid (Spoj 34)

Ovaj spoj dobije se iz spoja 16, postupkom analognim onom upotrijebljenom u dobivanju spoja 22.

60 ¹H-NMR (270 MHz) δ (CDCl₃) 10,89 (1H, s), 9,88 (1H, s), 7,07 (1H, s), 6,85 (1H, s), 3,39 (3H, s), 2,98-2,88 (2H, m), 2,68-2,58 (2H, m) ppm.

(ii). 6-Difluormetoksi-1-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-karbaldehid (Spoj 35)

Kroz promiješanu otopinu spoja 34 (160 mg, 0,78 mmol) i NaOH (200 mg, 5,0 mmol) u smjesi dioksan-H₂O (10 ml) 18 sati se barbotira ClCHF₂ na 100 °C. Otapalo se ukloni otparavanjem, a ostatak se razrijedi s CH₂Cl₂. Zatim se ispere vodom i slanom vodom, osuši s MgSO₄, filtrira i koncentrira. Sirovi produkt pročisti se kromatografijom na stupcu silikagela kako bi se dobilo spoj 35 (20 mg, 0,078 mmol, 10 %) u obliku bijele krutine.

¹H-NMR (270 MHz) δ (CDCl₃) 10,34 (1H, s), 7,49 (1H, s), 7,11 (1H, s), 6,64 (1H, t, *J* = 72,5 Hz), 3,40 (3H, s), 3,05-2,95 (2H, m), 2,73-2,63 (2H, m) ppm.

(iii). (2*S*,3*S*)-1-*tert*-Butoksikarbonil-3-[(6-difluormetoksi-1-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-il)metil]amino-2-fenilpiperidin (Spoj 36)

Ovaj spoj dobije se iz spoja 35 i spoja 9, postupkom analognim onom upotrijebljenom u dobivanju spoja 11.

¹H-NMR (270 MHz) δ (CDCl₃) 7,62-7,53 (2H, m), 7,38-7,23 (3H, m), 6,95-6,91 (2H, m), 6,42 (1H, t, *J* = 74,4 Hz), 5,52-5,43 (1H, m), 4,02-3,88 (3H, m), 3,29 (3H, s), 3,12-2,94 (2H, m), 2,90-2,82 (2H, m), 2,67-2,58 (2H, m), 2,00-1,40 (4H, m), 1,40 (9H, s) ppm.

(iv). (2*S*,3*S*)-3-[(6-Difluormetoksi-1-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-il)metil]amino-2-fenilpiperidin-dihidroklorid (Spoj 37)

Ovaj spoj dobije se iz spoja 36, postupkom analognim onom upotrijebljenom u dobivanju spoja 26.

Talište: 238-240 °C.

IR ν_{\max} (KBr) 3440, 2930, 2763, 2475, 1681, 1521, 1431, 1116, 1044 cm⁻¹.

¹H-NMR (270 MHz) δ (slobodna baza; CDCl₃) 7,42-7,22 (5H, m), 6,83 (1H, s), 6,75 (1H, s), 6,25 (1H, t, *J* = 74,3 Hz), 4,3-3,98 (1, m), 3,62 (1H, d, *J* = 13,9 Hz), 3,42-3,33, (1H, m), 3,38 (1H, d, *J* = 13,9 Hz), 3,19 (3H, s), 2,98-2,76 (4H, m), 2,65-2,55 (2H, m), 2,20-1,50 (4H, m) ppm.

Analiza: % Izračunato za C₂₃H₂₇F₂N₃O₂·2HCl: C; 56,56 %, H, 5,98 %, N, 8,60 %
Uočeno: C; 56,28 %, H; 6,05 %, N, 8,39 %.

Primjer 10Dobivanje (2*S*,3*S*)-3-[(6-metoksi-1-(2,2,2-trifluoretil)-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-il)metil]amino-2-fenilpiperidin-dihidroklorida (Spoj 41)(i). 6-Metoksi-1-(2,2,2-trifluoretil)-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (Spoj 38)

Ovaj spoj dobije se iz spoja 29 i CH₃SO₃CH₂CF₃, postupkom analognim onom upotrijebljenom u dobivanju spoja 30.

¹H-NMR (270 MHz) δ (CDCl₃) 6,98 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 6,80-6,72 (2H, m), 4,61 (2H, q, *J* = 8,4 Hz), 3,80 (3H, s), 2,95-2,87 (2H, m), 2,75-2,67 (2H, m) ppm.

(ii). 6-Metoksi-1-(2,2,2-trifluoretil)-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-karbaldehid (Spoj 39)

Ovaj spoj dobije se iz spoja 38, postupkom analognim onom upotrijebljeom u dobivanju spoja 3.

¹H-NMR (270 MHz) δ (CDCl₃) 10,43 (1H, s), 7,53 (1H, s), 6,86 (1H, s), 4,68 (2H, q, *J* = 8,4 Hz), 3,95 (3H, s), 3,05-2,96 (2H, m), 2,78-2,69 (2H, m) ppm.

(iii). (2*S*,3*S*)-1-*tert*-Butoksikarbonil-3-[(6-metoksi-1-(2,2,2-trifluoretil)-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-il)metil]amino-2-fenilpiperidin (Spoj 40)

Ovaj spoj dobije se iz spoja 39 i spoja 9, postupkom analognim onom upotrijebljenom u dobivanju spoja 11.

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz) δ (CDCl_3) 7,60-7,50 (2H, m), 7,35-7,18 (3H, m), 6,98 (1H, s), 6,63 (1H, s), 5,53-5,38 (1H, m), 4,70-4,50 (2H, m), 3,98-3,70 (3H, m), 3,72 (3H, s), 3,08-2,80 (4H, m), 2,70-2,62 (2H, m), 1,90-1,40 (4H, m), 1,39 (9H, s) ppm.

5 (iv). (2*S*,3*S*)-3-[[6-Metoksi-1-(2,2,2-trifluoretil)-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-il]metil]amino-2-fenilpiperidin-dihidroklorid (Spoj 41)

Ovaj spoj dobije se iz spoja 40, postupkom analognim onom upotrijebljenom u dobivanju spoja 26.

10 Talište: 243-245 °C.

IR ν_{max} (KBr) 3450, 2940, 2785, 2700, 1679, 1578, 1427, 1260, 1169, 1154, 1037 cm^{-1} .

15 $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz) δ (slobodna baza; CDCl_3) 7,42-7,22 (5H, m), 6,87 (1H, s), 6,53 (1H, s), 4,82-4,48 (2H, m), 3,95 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 3,65 (1H, $J = 14,3$ Hz), 3,54 (3, s), 3,41 (1H, d, $J = 14,3$ Hz), 3,40-3,30 (1H, m), 2,95-2,80 (4H, m), 2,72-2,62 (2H, m), 2,20-1,95 (2H, m), 1,73-1,45 (2H, m) ppm.

Analiza: % Izračunato za $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$: C; 55,39 %, H, 5,81 %, N, 8,07 %.

Uočeno: C; 55,05 %, H; 5,87 %, N, 8,08 %.

20

Primjer 11

Dobivanje (2*S*,3*S*)-3-[[1-metil-6-(2,2,2-trifluoretoksi)-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-il]metil]amino-2-fenilpiperidin-dihidroklorida (Spoj 45)

25

(i). 1-Metil-6-(2,2,2-trifluoretoksi)-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (Spoj 42)

Ovaj spoj dobije se iz spoja 21 i $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CF}_3$, postupkom analognim onom upotrijebljenom u dobivanju spoja 23.

30 $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz) δ (CDCl_3) 6,95-6,78 (3H, m), 4,33 (2H, q, $J = 8,1$ Hz), 3,34 (3H, s), 2,93-2,84 (2H, m), 2,68-2,59 (2H, m) ppm.

(ii). 1-Metil-6-(2,2,2-trifluoretoksi)-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-karbaldehid (Spoj 43)

35 Ovaj spoj dobije se iz spoja 42, postupkom analognim onom upotrijebljenom u dobivanju spoja 3. Ovaj spoj upotrijebljen je u slijedećem koraku bez dodatnog pročišćavanja.

(iii). (2*S*,3*S*)-1-*tert*-Butoksikarbonil-3-[[1-metil-6-(2,2,2-trifluoretoksi)-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-il]metil]amino-2-fenilpiperidin (Spoj 44)

40

Ovaj spoj dobije se iz spoja 43 i spoja 9, postupkom analognim onom upotrijebljenom u dobivanju spoja 11.

45 $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz) δ (CDCl_3) 7,64-7,52 (2, m), 7,36-7,22 (3H, m), 6,91 (1H, s), 6,63 (1H, s), 5,52-5,42 (1H, m), 4,29 (2H, q, $J = 8,4$ Hz), 4,02-3,90 (1H, m), 3,93-3,78 (2H, m), 3,29 (3H, s), 3,12-2,88 (2H, m), 2,90-2,80 (2H, m), 2,67-2,57 (2, m), 1,98-1,50 (4H, m), 1,40 (9H, s) ppm.

(iv). (2*S*,3*S*)-3-[[1-Metil-6-(2,2,2-trifluoretoksi)-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-il]metil]amino-2-fenilpiperidin-dihidroklorid (Spoj 45)

50 Ovaj spoj dobije se iz spoja 44, postupkom analognim onom upotrijebljenom u dobivanju spoja 26.

Talište: 239-240 °C.

IR ν_{max} (KBr) 3440, 2955, 2775, 1650, 1520, 1471, 1454, 1292, 1245, 1158 cm^{-1} .

55

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz) δ (slobodna baza; CDCl_3) 7,38-7,20 (5H, m), 6,67 (1H, s), 6,55 (1H, s), 4,13 (2H, q, $J = 8,4$ Hz), 3,95 (1, d, $J = 1,8$ Hz), 3,60 (1H, $J = 14,3$ Hz), 3,41 (1H, d, $J = 14,3$ Hz), 3,38-3,27 (1H, m), 3,19 (3H, s), 2,96-2,77 (4H, m), 2,65-2,57 (2H, m), 2,20-2,07 (1H, m), 2,00-1,37 (3H, m) ppm.

60 Analiza: % Izračunato za $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: C; 51,80 %, H, 6,16 %, N, 7,55 %.

Uočeno:

C; 51,45 %, H; 5,91 %, N, 7,38 %.

Primjer 12

5 Dobivanje (2S,3S)-3-[(6-metoksi-1-metil-2-tiokso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-il)metil]amino-2-fenilpiperidin-dihidroklorida (Spoj 49)

(i). 6-Metoksi-1-metil-2-tiokso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (Spoj 46)

10 U promiješanu otopinu spoja 15 (350 mg, 1,83 mmol) u toluenu (5 ml) doda se Lawesson-ov reagens (407 mg, 1,01 mmol), uz 1,5 sata na refluksu. Otapalo se otpari, a ostatak se pročisti kromatografijom na stupcu silikagela kako bi se dobilo spoj 46 (363 mg, 1,75 mmol, 96 %) u obliku bijele krutine.

15 ¹H-NMR (270 MHz) δ (CDCl₃) 7,06 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 6,79 (1H, dd, *J* = 8,8, 2,9 Hz), 6,72 (1H, d, *J* = 2,9 Hz), 3,89 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,21-3,14 (2H, m), 2,81-2,74 (2H, m) ppm.

(ii). 6-Metoksi-1-metil-2-tiokso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-karbaldehid (Spoj 47)

Ovaj spoj dobije se iz spoja 46, postupkom analognim onom upotrijebljenom u dobivanju spoja 3.

20 ¹H-NMR (270 MHz) δ (CDCl₃) 10,44 (1H, s), 7,60 (1H, s), 6,83 (1H, s), 3,96 (3H, s), 3,92 (3H, s), 3,24-3,16 (2H, m), 2,91-2,83 (2H, m) ppm.

25 (iii). (2S,3S)-1-tert-Butoksikarbonil-3-[(6-metoksi-1-metil-2-tiokso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-il)metil]amino-2-fenilpiperidin (Spoj 48)

Ovaj spoj dobije se iz spoja 47 i spoja 9, postupkom analognim onom upotrijebljenom u dobivanju spoja 11.

30 ¹H-NMR (270 MHz) δ (CDCl₃) 7,60-7,53 (2H, m), 7,36-7,23 (3H, m), 7,04 (1H, s), 6,60 (1H, s), 5,53-5,45 (1H, m), 3,99-3,89 (1H, m), 3,85 (3H, s), 3,82 (2H, s), 3,73 (3H, s), 3,19-3,12 (2H, m), 3,11-2,92 (2H, m), 2,78-2,70 (2H, m), 1,90-1,50 (4H, m), 1,40 (9H, s) ppm.

35 (iv). (2S,3S)-3-[(6-Metoksi-1-metil-2-tiokso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-il)-metil]amino-2-fenilpiperidin-dihidroklorid (Spoj 49)

Ovaj spoj dobije se iz spoja 48, postupkom analognim onom upotrijebljenom u dobivanju spoja 26.

Talište: 245-246 °C.

40 IR ν_{max} (KBr) 3445, 2930, 2680, 1561, 1477, 1434, 1259, 1105 cm⁻¹.

45 ¹H-NMR (270 MHz) δ (slobodna baza; CDCl₃) 7,33-7,21 (5H, m), 6,82 (1H, s), 6,50 (1H, s), 3,92 (1H, d, *J* = 2,2 Hz), 3,75 (3H, s), 3,66 (1H, d, *J* = 13,9 Hz), 3,55 (3H, s), 3,43 (1H, d, *J* = 13,9 Hz), 3,33-3,24 (1H, m), 3,17-3,10 (2H, m), 2,88-2,67 (4H, m), 2,20-2,11 (1H, m), 2,03-1,80 (1H, m), 1,75-1,55 (1H, m), 1,54-1,42 (1H, m) ppm.

Analiza: % Izračunato za C₂₃H₂₉N₃OS·2HCl·0,1H₂O: C; 58,46 %, H; 6,88 %, N; 8,82 %.

Uočeno:

C; 58,74 %, H; 6,69 %, N; 8,93 %.

Primjer 13

Dobivanje (2*S*,3*S*)-3-[(7-metoksi-1-metil-2-okso-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzazepin-8-il)metil]amino-2-fenilpiperidin-dihidroklorida (Spoj 54)

5

(i). 7-Metoksi-2-okso-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzazepin (Spoj 50)

U promiješanu otopinu 6-metoksi-1-tetralona (1,0 g, 5,7 mmol) u CH₂Cl₂ (10 ml) doda se koncentrirana H₂SO₄ (5 ml) na 0 °C, a zatim se postupno 30 minuta dodaje NaN₃ (1,0 g). Smjesu se grije do sobne temperature i 3 sata miješa. Smjesu se ohladi, zaluži s NaOH aq. i ekstrahira s CH₂Cl₂. Organske slojeve se prikupi, osuši (MgSO₄), filtrira i koncentrira. Ostatak se pročisti kromatografijom na stupcu silikagela, kako bi se dobilo spoj 50 (0,10 g, 0,52 mmol, 9,2 %) u obliku bijele krutine.

¹H-NMR (270 MHz) δ (CDCl₃) 7,65 (1H, br, s), 6,94-6,88 (1H, m), 6,78-6,68 (2H, m), 3,81 (3H, s), 2,77 (2H, t, *J* = 7,0 Hz), 2,37-2,15 (4H, m) ppm.

15

(ii). 7-Metoksi-2-okso-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzazepin-8-karbaldehid (Spoj 51)

Ovaj spoj dobije se iz spoja 50, postupkom analognim onom upotrijebljenom u dobivanju spoja 3. Ovaj spoj upotrijebljen je u slijedećem koraku bez dodatnog pročišćavanja.

20

(iii). 7-Metoksi-1-metil-2-okso-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzazepin-8-karbaldehid (Spoj 52)

Ovaj spoj dobije se iz spoja 51, postupkom analognim onom upotrijebljenom u dobivanju spoja 30.

25

¹H-NMR (270 MHz) δ (CDCl₃) 10,43 (1H, s), 7,63 (1H, s), 6,85 (1H, s), 3,97 (3H, s), 3,33 (3H, s), 2,82-2,74 (2H, m), 2,38-2,13 (4H, m) ppm.

(iv). (2*S*,3*S*)-1-*tert*-Butoksikarbonil-3-[(7-metoksi-1-metil-2-okso-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzazepin-8-il)metil]amino-2-fenilpiperidin (Spoj 53)

30

Ovaj spoj dobije se iz spoja 52 i spoja 9, postupkom analognim onom upotrijebljenom u dobivanju spoja 11.

¹H-NMR (270 MHz) δ (CDCl₃) 7,62-7,55 (2H, m), 7,38-7,22 (3H, m), 7,01 (1H, s), 6,60 (1H, s), 5,53-5,45 (1H, m), 4,00-3,72 (3H, m), 3,72 (3H, s), 3,27 (3H, s), 3,12-2,92 (2H, m), 2,70-2,60 (2H, m), 2,30-2,05 (4H, m), 1,92-1,40 (4H, m), 1,40 (9H, s) ppm.

35

(v). (2*S*,3*S*)-3-[(7-Metoksi-1-metil-2-okso-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzazepin-8-il)metil]amino-2-fenilpiperidin-dihidroklorid (Spoj 54)

40

Ovaj spoj dobije se iz spoja 53, postupkom analognim onom upotrijebljenom u dobivanju spoja 26.

Talište: 236-238 °C.

IR ν_{\max} (KBr) 3445, 2935, 2740, 1656, 1508, 1435, 1248, 1166 cm⁻¹.

45

¹H-NMR (270 MHz) δ (slobodna baza; CDCl₃) 7,43-7,25 (5H, m), 6,82 (1H, s), 6,50 (1H, s), 4,12-4,08 (1H, m), 3,70 (1H, d, *J* = 13,9 Hz), 3,58-3,43 (2H, m), 3,52 (3H, s), 3,22 (3H, s), 3,00-2,86 (2H, m), 2,68-2,58 (2H, m), 2,30-2,00 (6H, m), 1,75-1,54 (2H, m) ppm.

50

Analiza: % Izračunato za C₂₄H₃₁N₃O₂·2HCl·0,5H₂O: C, 60,63 %, H, 7,21 %, N, 8,84 %.

Uočeno: C, 60,95 %, H, 7,11 %, N, 8,87 %.

Primjer 14

55

Dobivanje (2*S*,3*S*)-3-[(7-metoksi-1-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-6-il)metil]amino-2-fenilpiperidin-dihidroklorida (Spoj 59)

(i). 7-Metoksi-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (Spoj 55)

60

Ovaj spoj dobije se postupkom (*Chem. Pharm. Bull.*, 9, 970 (1961)).

(ii). 7-Metoksi-1-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (Spoj 56)

5 Ovaj spoj dobije se iz spoja 55 u postupku koji je analogan onom upotrijebljenom kako bi se napravilo spoj 30.

¹H-NMR (270 MHz) δ (CDCl₃) 7,06 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 6,57-6,48 (2H, m), 3,81 (3H, s), 3,33 (3H, s), 2,86-2,78 (2H, m), 2,68-2,58 (2H, m) ppm.

10 (iii). 7-Metoksi-1-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-6-karbaldehid (Spoj 57)

Ovaj spoj dobije se iz spoja 56, postupkom analognim onom upotrijebljenom u dobivanju spoja 3.

15 ¹H-NMR (270 MHz) δ (CDCl₃) 10,35 (1H, s), 7,65 (1H, s), 6,52 (1H, s), 3,96 (3H, s), 3,41 (3H, s), 2,93-2,85 (2H, m), 2,70-2,62 (2H, m) ppm.

(iv). (2*S*,3*S*)-1-*tert*-Butoksikarbonil-3-[(7-metoksi-1-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-6-il)metil]amino-2-fenilpiperidin (Spoj 58)

20 Ovaj spoj dobije se iz spoja 57 i spoja 9, postupkom analognim onom upotrijebljenom u dobivanju spoja 11.

¹H-NMR (270 MHz) δ (CDCl₃) 7,62-7,55 (2H, m), 7,36-7,22 (3H, m), 6,97 (1H, s), 6,44 (1H, s), 5,53-5,46 (1H, m), 3,99-3,89 (1H, m), 3,85-3,69 (2H, m), 3,72 (3H, s), 3,35 (3H, s), 3,10-2,91 (2H, m), 2,84-2,76 (2H, m), 2,64-2,58 (2H, m), 1,88-1,52 (4H, m), 1,40 (9H, s) ppm.

25 (v). (2*S*,3*S*)-3-[(7-Metoksi-1-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-6-il)metil]amino-2-fenilpiperidin-dihidroklorid (Spoj 59)

30 Ovaj spoj dobije se iz spoja 58, postupkom analognim onom upotrijebljenom u dobivanju spoja 26.

Talište: 243-244 °C.

IR ν_{\max} (KBr) 3450, 2940, 2785, 2700, 1679, 1578, 1427, 1260, 1169, 1154 cm⁻¹.

35 ¹H-NMR (270 MHz) δ (slobodna baza; CDCl₃) 7,38-7,23 (5H, m), 6,72 (1H, s), 6,32 (1H, s), 3,91 (1H, d, *J* = 2,2 Hz), 3,61 (1H, d, *J* = 13,6 Hz), 3,50 (3H, s), 3,39 (1H, d, *J* = 13,6 Hz), 3,35-3,27 (1H, m), 3,32 (3H, s), 2,88-2,57 (6H, m), 2,20-2,12 (1H, m), 2,02-1,85 (1H, m), 1,70-1,55 (1H, m), 1,49-1,38 (1H, m) ppm.

Anal. Izr. za C₂₃H₂₉N₃O₂·2HCl: C, 61,06 %, H, 6,91 %, N, 9,29 %.

40 Uočeno: C, 60,67 %, H, 6,97 %, N, 9,57 %.

Primjer 15

45 Dobivanje (2*S*,3*S*)-3-[(7-metoksi-1-metil-2-okso-4-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-6-il)metil]amino-2-fenilpiperidin-dihidroklorida (Spoj 65)

(i). 7-Metoksi-4-trifluorometil-2-kinolon (Spoj 60)

Ovaj spoj dobije se postupkom (*J. Org. Chem.*, 45, 2285(1980)).

50 (ii). 7-Metoksi-1-metil-4-trifluorometil-2-kinolon (Spoj 61)

Ovaj spoj dobije se iz spoja 60, postupkom analognim onom upotrijebljenom u dobivanju spoja 30.

55 ¹H-NMR (270 MHz) δ (CDCl₃) 7,82-7,75 (1H, m), 6,95-6,83 (3H, m), 3,94 (3H, s), 3,72 (3H, s) ppm.

(iii). 7-Metoksi-1-metil-2-okso-4-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (Spoj 62)

Otopinu spoja 61 (200 mg, 0,78 mmol) u metanolu (6 ml) hidrogenizira se 22 sata pomoću 10 % Pd-C (0,1 g) na atmosferskom tlaku. Katalizator se ofiltrira i ispere metanolom. Filtrat se koncentrira kako bi se dobilo spoj 62 (190 mg, 0,75 mmol, 96 %) u obliku bijele krutine.

5 $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz) δ (CDCl_3) 7.19 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.65-6.58 (2H, m), 3.84 (3H, s), 3.60-3.42 (1H, m), 3.35 (3H, s), 3.07-2.83 (2H, m) ppm.

(iv). 7-Metoksi-1-metil-2-okso-4-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-6-karbaldehid (Spoj 63)

10 Ovaj spoj dobije se iz spoja 62, postupkom analognim onom upotrijebljenom u dobivanju spoja 3.

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz) δ (CDCl_3) 10,35 (1H, s), 7,77 (1H, s), 6,58 (1H, s), 4,00 (3H, s), 3,65-3,51 (1H, m), 3,43 (3H, s), 3,07 (1H, dd, $J = 16,9, 2,2$ Hz), 2,91 (1H, dd, $J = 16,9, 7,3$ Hz) ppm.

15 (v). (2*S*,3*S*)-1-*tert*-Butoksikarbonil-3-[(7-metoksi-1-metil-2-okso-4-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-6-il)metil]amino-2-fenilpiperidin (Spoj 64)

Ovaj spoj dobije se iz spoja 63 i spoja 9, postupkom analognim onom upotrijebljenom u dobivanju spoja 11.

20 $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz) δ (CDCl_3) 7,61-7,52 (2H, m), 7,36-7,22 (3H, m), 7,12 i 7,52 (ukupno 1H, svaki posebno s), 6,46 (1H, s), 5,52-5,42 (1H, m), 4,00-3,89 (1H, m), 3,88-3,71 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,52-3,37 (1H, m), 3,36 (3H, s), 3,09-2,76 (4H, m), 1,90-1,45 (4H, m), 1,40 (9H, s) ppm.

25 (vi). (2*S*,3*S*)-3-[(7-Metoksi-1-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-6-il)metil]amino-2-fenilpiperidin-dihidroklorid (Spoj 65)

Ovaj spoj dobije se iz spoja 64, postupkom analognim onom upotrijebljenom u dobivanju spoja 26.

Talište: 255-256 °C.

30

IR ν_{max} (KBr) 3430, 2935, 2660, 1680, 1626, 1416, 1371, 1340, 1124, 1113 cm^{-1} .

35 $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz) δ (slobodna baza; CDCl_3) 7,37-7,22 (5H, m), 6,81 i 6,78 (ukupno 1H, svaki posebno s), 6,36 i 6,31 (ukupno 1H, svaki posebno s), 3,93-3,88 (1H, m), 3,70-3,53 (4H, m), 3,46-3,24 (6H, m), 3,02-2,75 (4H, m), 2,17-2,05 (1H, m), 2,03-1,38 (3H, m) ppm.

Analiza: % Izračunato za $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$: C, 55,39 %, H, 5,81 %, N, 8,07 %.
Uočeno: C, 55,03 %, H, 5,99 %, N, 7,91 %.

40 **Primjer 16**

Dobivanje (2*S*,3*S*)-3-[(6-metoksi-1-metil-2-okso-4*H*-3,1-benzoksazin-7-il)metil]-amino-2-fenilpiperidin-dihidroklorida (Spoj 70)

45 (i). 6-Metoksi-4*H*-3,1-benzoksazin-2-on (Spoj 66)

Ovaj spoj dobije se postupkom (*J. Med. Chem.*, 30, 295 (1987)).

50 (ii). 6-Metoksi-1-metil-4*H*-3,1-benzoksazin-2-on (Spoj 67)

Ovaj spoj dobije se iz spoja 66, postupkom analognim onom u dobivanju spoja 30.

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz) δ (CDCl_3) 6,90-6,83 (2H, m), 6,71-6,67 (1H, m), 5,16 (2H, s), 3,80 (3H, s), 3,35 (3H, s) ppm.

55 (iii). 6-Metoksi-1-metil-2-okso-4*H*-3,1-benzoksazin-7-karboksaldehid (Spoj 68)

Ovaj spoj dobije se iz spoja 67, postupkom analognim onom upotrijebljenom u dobivanju spoja 3.

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz) δ (CDCl_3) 10,46 (1H, s), 7,39 (1H, s), 6,81 (1H, s), 5,22 (2H, s), 3,94 (3H, s), 3,40 (3H, s) ppm.

60

(iv). (2S,3S)-1-tert-Butoksikarbonil-3-[(6-metoksi-1-metil-2-okso-4H-3,1-benzoksazin-7-il)metil]amino-2-fenilpiperidin (Spoj 69)

Ovaj spoj dobije se iz spoja 68 i spoja 9 u postupku koji je analogan onome upotrijebljenom kako bi se dobilo spoj 11.

¹H-NMR (270 MHz) δ (CDCl₃) 7,61-7,52 (2H, m), 7,35-7,22 (3H, m), 6,85 (1H, s), 6,57 (1H, s), 5,55-5,43 (1H, m), 5,14 (2H, s), 4,00-3,92 (1H, m), 3,91-3,87 (2H, m), 3,70 (3H, s), 3,32 (3H, s), 3,09-2,92 (2H, m), 1,92-1,50 (4H, m), 1,40 (9H, s) ppm.

(v). (2S,3S)-3-[(6-Metoksi-1-metil-2-okso-4H-3,1-benzoksazin-7-il)metil]amino-2-fenilpiperidin-dihidroklorid (Spoj 70)

Ovaj spoj dobije se iz spoja 69, postupkom analognim onom upotrijebljenom u dobivanju spoja 26.

Talište: 235-237 °C.

IR ν_{max} (KBr) 3420, 2935, 2665, 1728, 1564, 1508, 1481, 1429, 1302, 1037 cm⁻¹.

¹H-NMR (270 MHz) δ (slobodna baza; CDCl₃) 7,35-7,20 (5H, m), 6,61 (1H, s), 6,47 (1H, s), 5,11 (2H, s), 3,90-3,87 (1H, m), 3,65 (1H, d, *J* = 14,3 Hz), 3,53 (3H, s), 3,44 (1H, d, *J* = 14,3 Hz), 3,30-3,18 (1H, m), 3,21 (3H, s), 2,86-2,74 (2H, m), 2,18-2,07 (1H, m), 1,98-1,38 (3H, m) ppm.

Analiza: % Izračunato za C₂₂H₂₇N₃O₃·2HCl: C, 58,15 %, H, 6,43 %, N, 9,25 %.

Uočeno: C, 57,83 %, H, 6,36 %, N, 9,18 %.

Primjer 17

Dobivanje (2S,3S)-3-[(6-Metoksi-1-metil-2-okso-4H-3,1-benzotiazin-7-il)metil]-amino-2-fenilpiperidin-dihidroklorida (Spoj 75)

(i). 6-Metoksi-4H-3,1-benzotiazin-2-on (Spoj 71)

Ovaj spoj dobije se postupkom (*J. Med. Chem.*, 30, 295 (1987)).

(ii). 6-Metoksi-1-metil-4H-3,1-benzotiazin-2-on (Spoj 72)

Ovaj spoj dobije se iz spoja 71, postupkom analognim onom upotrijebljenom u dobivanju spoja 30.

¹H-NMR (270 MHz) δ (CDCl₃) 6,98 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 6,84 (1H, dd, *J* = 8,8, 2,9 Hz), 6,75 (1H, d, *J* = 2,9 Hz), 3,93 (2H, s), 3,81 (3H, s), 3,42 (3H, s) ppm.

(iii). 6-Metoksi-1-metil-2-okso-4H-3,1-benzotiazin-7-karbaldehid (Spoj 73)

Ovaj spoj dobije se iz spoja 72, postupkom analognim onom upotrijebljenom u dobivanju spoja 3.

¹H-NMR (270 MHz) δ (CDCl₃) 10,45 (1H, s), 7,52 (1H, s), 6,86 (1H, s), 3,99 (2H, s), 3,96 (3H, s), 3,43 (3H, s) ppm.

(iv). (2S,3S)-1-tert-Butoksikarbonil-3-[(6-metoksi-1-metil-2-okso-4H-3,1-benzotiazin-7-il)metil]amino-2-fenilpiperidin (Spoj 74)

Ovaj spoj dobije se iz spoja 73 i spoja 9 u postupku koji je analogan onome upotrijebljenom kako bi se dobilo spoj 11.

¹H-NMR (270 MHz) δ (CDCl₃) 7,62-7,54 (2H, m), 7,37-7,22 (3H, m), 6,96 (1H, s), 6,62 (1H, s), 5,54-5,42 (1H, m), 4,02-3,90 (1H, m), 3,91 (2H, s), 3,82 (2H, s), 3,72 (3H, s), 3,38 (3H, s), 3,10-2,93 (2H, m), 1,93-1,50 (4H, m), 1,40 (9H, s) ppm.

(v). (2S,3S)-3-[(6-Metoksi-1-metil-2-okso-4H-3,1-benzotiazin-7-il)metil]amino-2-fenilpiperidin-dihidroklorid (Spoj 75)

Ovaj spoj dobije se iz spoja 74, postupkom analognim onom upotrijebljenom u dobivanju spoja 26.

Talište: 252-254 °C.

IR ν_{\max} (KBr) 3450, 2935, 2655, 1647, 1562, 1514, 1470, 1450, 1434, 1416, 1269, 1166, 1038 cm^{-1} .

5

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz) δ (slobodna baza; CDCl_3) 7,36-7,19 (5H, m), 6,72 (1H, s), 6,52 (1H, s, 3,93-3,87 (3, m), 3,64 (1H, d, $J = 14,3$ Hz), 3,54 (3H, s), 3,43 (1H, d, $J = 14,3$ Hz), 3,31-3,22 (1H, m), 3,28 (3H, s), 2,87-2,74 (2, m), 2,18-2,07 (1H, m), 2,00-1,40 (3H, m) ppm.

10 Analiza: % Izračunato za $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}\cdot 2\text{HCl}$: C, 56.17 %, H, 6.21 %, N, 8.93 %.
Uočeno: C, 55.81 %, H, 6.37 %, N, 8.67 %.

Primjer 18

15 Dobivanje (2*S*,3*S*)-3-((7-metoksi-4-metil-3-okso-3,4-dihidro-1,4-benzotiazin-6-il)metil)amino-2-fenilpiperidin-dihidroklorida (Spoj 79)

(i). 7-Metoksi-4-metil-3-okso-3,4-dihidro-1,4-benzotiazin (Spoj 76)

20 Ovaj spoj dobije se postupkom (*Indian J. Chem. Sect. B*, 29B, 297 (1990)).

(ii). 7-Metoksi-4-metil-3-okso-3,4-dihidro-1,4-benzotiazin-6-karbaldehid (Spoj 77)

Ovaj spoj dobije se iz spoja 76, postupkom analognim onom upotrijebljenom u dobivanju spoja 3.

25

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz) δ (CDCl_3) 10,40 (1H, s), 7,53 (1H, s), 6,99 (1H, s), 3,93 (3H, s), 3,46 (2H, s), 3,45 (3H, s) ppm.

(iii). (2*S*,3*S*)-1-*tert*-Butoksikarbonil-3-((7-metoksi-4-metil-3-okso-3,4-dihidro-1,4-benzotiazin-6-il)metil)amino-2-fenilpiperidin (Spoj 78)

30

Ovaj spoj dobije se iz spoja 77 i spoja 9, postupkom analognim onom upotrijebljenom u dobivanju spoja 11.

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz) δ (CDCl_3) 7,63-6,75 (7H, m), 5,48 (1H, br), 4,06-2,94 (14H, m), 1,95-1,20 (4H, m), 1,40 (9H, s) ppm.

35

Ovaj spoj upotrijebljen je u slijedećem koraku bez dodatnog pročišćavanja.

(iv). (2*S*,3*S*)-3-((7-Metoksi-4-metil-3-okso-3,4-dihidro-1,4-benzotiazin-6-il)metil)amino-2-fenilpiperidin-dihidroklorid (Spoj 79)

40

Ovaj spoj dobije se iz spoja 78, postupkom analognim onom upotrijebljenom u dobivanju spoja 26.

Talište: 263-269 °C.

45 $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz) δ (slobodna baza; CDCl_3) 7,39-6,99 (7H, m), 3,92-2,75 (6H, m), 3,52 (3H, s), 3,36 (2H, s), 3,28 (3H, s), 2,20-1,40 (4H, m) ppm.

Primjer 19

50 Dobivanje (2*S*,3*S*)-3-((7-metoksi-4-metil-3-okso-3,4-dihidro-1,4-benzoksadin-6-il)metil)amino-2-fenilpiperidin-dihidroklorida (Spoj 83)

(i). 7-Metoksi-4-metil-3-okso-3,4-dihidro-1,4-benzoksadin (Spoj 80)

55 Ovaj spoj dobije se postupkom navedenim US patentu, objavljenom kao 4552956.

(ii). 7-Metoksi-4-metil-3-okso-3,4-dihidro-1,4-benzoksadin-6-karbaldehid (Spoj 81)

Ovaj spoj dobije se iz spoja 80, postupkom analognim onom upotrijebljenom u dobivanju spoja 3.

60

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz) δ (CDCl_3) 10,35 (1H, s), 7,45 (1H, s), 6,62 (1H, s), 4,70 (2H, s), 3,91 (3H, s), 3,38 (3H, s) ppm.

(iii). (2*S*,3*S*)-1-*tert*-Butoksikarbonil-3-((7-metoksi-4-metil-3-okso-3,4-dihidro-1,4-benzoksadin-6-il)metil)amino-2-fenilpiperidin (Spoj 82)

5 Ovaj spoj dobije se iz spoja 81 i spoja 9, postupkom analognim onom upotrijebljenom u dobivanju spoja 11.

¹H-NMR (270 MHz) δ (CDCl₃) 7,63-6,49 (7H, m), 5,50 (1H, br), 4,56 (2H, s), 4,00-2,90 (6H, m), 3,67 (3H, s), 3,30 (3H, s), 1,90-1,30 (4H, m), 1,40 (9H, s) ppm.

10 Ovaj spoj upotrijebljen je u slijedećem koraku bez dodatnog pročišćavanja.

(iv). (2*S*,3*S*)-3-((7-Metoksi-4-metil-3-okso-3,4-dihidro-1,4-benzoksadin-6-il)-metil)amino-2-fenilpiperidin-dihidroklorid (Spoj 83)

15 Ovaj spoj dobije se iz spoja 82, postupkom analognim onom upotrijebljenom u dobivanju spoja 26.

Talište: 263-267 °C.

20 ¹H-NMR (270 MHz) δ (slobodna baza; CDCl₃) 7,36-6,39 (7H, m), 4,55 (2H, s), 3,92-2,72 (6H, m), 3,49 (3H, s), 3,21 (3H, s), 2,20-1,37 (4H, m) ppm.

Primjer 20

25 Dobivanje (2*S*,3*S*)-3-[(6-metoksi-1,3,3-trimetil-2-tiokso-2,3-dihidroindol-5-il)metil]amino-2-fenilpiperidin-dihidroklorida (Spoj 87)

(i). 6-Metoksi-1,3,3-trimetil-2-tiokso-2,3-dihidroindol (Spoj 84)

30 Ovaj spoj dobije se iz spoja 2, postupkom analognim onom upotrijebljenom u dobivanju spoja 46.

¹H-NMR (270 MHz) δ (CDCl₃) 7,19 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 6,72-6,55 (2H, m), 3,85 (3H, s), 3,63 (3H, s), 1,41 (6H, s) ppm.

(ii). 6-Metoksi-1,3,3-trimetil-2-tiokso-2,3-dihidroindol-5-karbaldehid (Spoj 85)

35 Ovaj spoj dobije se iz spoja 84, postupkom analognim onom upotrijebljenom u dobivanju spoja 3.

¹H-NMR (270 MHz) δ (CDCl₃) 10,42 (1H, s), 7,76 (1H, s), 6,60 (1H, s), 4,01 (3H, s), 3,68 (3H, s), 1,42 (6H, s) ppm.

40 (iii). (2*S*,3*S*)-1-*tert*-Butoksikarbonil-3-[(6-metoksi-1,3,3-trimetil-2-tiokso-2,3-dihidroindol-5-il)metil]amino-2-fenilpiperidin (Spoj 86)

Ovaj spoj dobije se iz spoja 85 i spoja 9, postupkom analognim onom upotrijebljenom u dobivanju spoja 11.

45 ¹H-NMR (270 MHz) δ (CDCl₃) 7,64-7,56 (2H, m), 7,37-7,22 (3H, m), 7,11 (1H, s), 6,51 (1H, s), 5,57-5,44 (1H, m), 3,98-3,70 (3H, m), 3,76 (3H, s), 3,64 (3, s), 3,13-2,92 (2H, m), 1,90-1,40 (4H, m), 1,41 (9H, s), 1,38 (3H, s), 1,37 (3, s) ppm.

50 (iv). (2*S*,3*S*)-3-[(6-Metoksi-1,3,3-trimetil-2-tiokso-2,3-dihidroindol-5-il)metil]amino-2-fenilpiperidin-dihidroklorid (Spoj 87)

Ovaj spoj dobije se iz spoja 86, postupkom analognim onom upotrijebljenom u dobivanju spoja 26.

Talište: 234-236 °C.

55 IR ν_{\max} (KBr) 3435, 2970, 2934, 2685, 1627, 1559, 1447, 1430, 1370, 1278, 1056 cm⁻¹.

60 ¹H-NMR (270 MHz) δ (slobodna baza; CDCl₃) 7,37-7,23 (5H, m), 6,89 (1H, s), 6,40 (1H, s), 3,91 (1H, d, *J* = 2,2 Hz), 3,67 (1H, d, *J* = 13,9 Hz), 3,62 (3H, s), 3,57 (3H, s), 3,42 (1H, d, *J* = 13,9 Hz), 3,33-3,22 (1H, m), 2,88-2,73 (2H, m), 2,19-1,35 (4H, m), 1,35 (3H, s), 1,34 (3H, s) ppm.

Analiza: % Izračunato za $C_{24}H_{31}N_3OS \cdot 2HCl$:

C; 59.74 %, H, 6.89 %, N, 8.71 %.

Uočeno:

C; 60.02 %, H; 6.91 %, N, 8.64 %.

5 Primjer 21

Dobivanje (2*S*,3*S*)-3-[(7-metoksi-1-metil-2-tiokso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-6-il)metil]amino-2-fenilpiperidin-dihidroklorida (Spoj 91)

10 (i). 7-Metoksi-1-metil-2-tiokso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (Spoj 88)

Ovaj spoj dobije se iz spoja 55, postupkom analognim onom upotrijebljenom u dobivanju spoja 46.

¹H-NMR (270 MHz) δ (CDCl₃) 7,08 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 6,71 (1H, d, *J* = 2,6 Hz), 6,64 (1H, dd, *J* = 8,1, 2,6 Hz), 3,89 (3H, s), 3,83 (3H, s), 3,23-3,14 (2H, m), 2,78-2,68 (2H, m) ppm.

(ii). 7-Metoksi-1-metil-2-tiokso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-6-karbaldehid (Spoj 89)

Ovaj spoj dobije se iz spoja 88, postupkom analognim onom upotrijebljenom u dobivanju spoja 3.

¹H-NMR (270 MHz) δ (CDCl₃) 10,37 (1H, s), 7,65 (1H, s), 6,69 (1H, s), 3,98 (3H, s), 3,95 (3H, s), 3,24-3,16 (2H, m), 2,82-2,74 (2H, m) ppm.

25 (iii). (2*S*,3*S*)-1-*tert*-Butoksikarbonil-3-[(7-metoksi-1-metil-2-tiokso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-6-il)metil]amino-2-fenilpiperidin (Spoj 90)

Ovaj spoj dobije se iz spoja 89 i spoja 9, postupkom analognim onom upotrijebljenom u dobivanju spoja 11.

¹H-NMR (270 MHz) δ (CDCl₃) 7,60-7,53 (2H, m), 7,37-7,23 (3H, m), 6,99 (1H, s), 6,56 (1H, s), 5,53-5,43 (1H, m), 3,99-3,88 (1H, m), 3,90 (3H, s), 3,85-3,65 (2H, m), 3,73 (3H, s), 3,18-3,11 (2H, m), 3,10-2,90 (2H, m), 2,72-2,63 (2H, m), 1,90-1,50 (4H, m), 1,41 (9H, s) ppm.

35 (iv). (2*S*,3*S*)-3-[(7-Metoksi-1-metil-2-tiokso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-6-il)metil]amino-2-fenilpiperidin-dihidroklorid (Spoj 91)

Ovaj spoj dobije se iz spoja 90, postupkom analognim onom upotrijebljenom u dobivanju spoja 26.

Talište: 219-221 °C.

40 IR ν_{\max} (KBr) 3435, 2940, 2660, 1626, 1558, 1464, 1430, 1416, 1369, 1338, 1103 cm^{-1} .

¹H-NMR (270 MHz) δ (slobodna baza; CDCl₃) 7,42-7,23 (5H, m), 6,80 (1H, s), 6,45 (1H, s), 4,05-4,01 (1H, m), 3,87 (3H, s), 3,66 (1H, d, *J* = 13,9 Hz), 3,52 (3H, s), 3,50-3,40 (1H, m), 3,43 (1H, d, *J* = 13,9 Hz), 3,18-3,10 (2H, m), 2,97-2,83 (2H, m), 2,68-2,58 (2H, m), 2,20-2,00 (2H, m), 1,80-1,50 (2H, m) ppm.

45 Analiza: % Izračunato za $C_{23}H_{29}N_3OS \cdot 2HCl \cdot 0,5H_2O$: C; 57,85 %, H, 6,75 %, N, 8,80 %.

Uočeno:

C; 57,81 %, H; 6,52 %, N, 8,68 %.

50 Primjer 22

Dobivanje (2*S*,3*S*)-3-[(1,6-dimetoksi-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-il)metil]amino-2-fenilpiperidin-dihidroklorida (Spoj 95)

55 (i). 1,6-Dimetoksi-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (Spoj 92)

Ovaj spoj dobije se postupkom (*Tetrahedron*, 43, 2577 (1987)).

(ii). 1,6-Dimetoksi-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-karbaldehid (Spoj 93)

60 Ovaj spoj dobije se iz spoja 92, postupkom analognim onom upotrijebljenom u dobivanju spoja 3.

(iii). (2*S*,3*S*)-1-*tert*-Butoksikarbonil-3-((1,6-dimetoksi-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-il)metil)amino-2-fenilpiperidin (Spoj 94)

5 Ovaj spoj dobije se iz spoja 93 i spoja 9, postupkom analognim onom upotrijebljenom u dobivanju spoja 11. Istog se upotrijebi u sljedećem koraku, bez dodatnog pročišćavanja.

(v). (2*S*,3*S*)-3-((1,6-Dimetoksi-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-il)metil)amino-2-fenilpiperidin-dihidroklorid (Spoj 95)

10

Ovaj spoj dobije se iz spoja 94, postupkom analognim onom upotrijebljenom u dobivanju spoja 26.

Primjer 23

15 Dobivanje (2*S*,3*S*)-3-[(1-difluormetil-6-metoksi-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-il)metil]amino-2-fenilpiperidin-dihidroklorida (Spoj 99)

(i). 6-Metoksi-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-karbaldehid (Spoj 96)

20 Ovaj spoj dobije se iz spoja 29, postupkom analognim onom upotrijebljenom u dobivanju spoja 3.

¹H-NMR (270 MHz) δ (CDCl₃) 10,40 (s, 1H), 7,80 (br, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,03 (t, 2H, *J* = 7 Hz), 2,64 (t, 2H, *J* = 7 Hz).

25 (ii). 1-Difluormetil-6-metoksi-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-karbaldehid (Spoj 97)

Ovaj spoj dobije se iz spoja 96 i CF₂HCl, postupkom analognim onome upotrijebljenom u dobivanju spoja 30.

30 ¹H-NMR (270 MHz) δ (CDCl₃) 10,42 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,70 (t, 1H, *J* = 59,7 Hz), 6,86 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,04-2,95 (m, 2H), 2,75-2,67 (m, 2H).

(iii). (2*S*,3*S*)-1-*tert*-Butoksikarbonil-3-[(1-difluormetil-6-metoksi-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-il)metil]amino-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-il)metil]amino-2-fenilpiperidin (Spoj 98)

35 Ovaj spoj dobije se iz spoja 97 i spoja 9, postupkom analognim onom upotrijebljenom u dobivanju spoja 11.

¹H-NMR (270 MHz) δ (CDCl₃) 7,71 (t, 1H, *J* = 60,1 Hz), 7,62-7,52 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,35-7,20 (m, 3H), 6,63 (s, 1H), 5,45-5,32 (m, 1H), 4,02-3,92 (m, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,12-2,95 (m, 2H), 2,93-2,84 (m, 2H), 2,69-2,61 (m, 2H), 1,93-1,50 (m, 4H), 1,39 (s, 9H).

40

(iv). (2*S*,3*S*)-3-[(1-Difluormetil-6-metoksi-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-il)metil]amino-2-fenilpiperidin-dihidroklorid (Spoj 99)

Ovaj spoj je dobije se iz spoja 98, postupkom analognim onom upotrijebljenom u dobivanju spoja 26.

45

¹H-NMR (270 MHz) δ (CDCl₃) 7,69 (t, 1H, *J* = 60,1 Hz), 7,42-7,15 (m, 6H), 6,50 (s, 1H), 3,92 (d, 1H, *J* = 1,8 Hz), 3,67-3,26 (m, 3H), 3,46 (s, 3H), 2,97-2,50 (m, 6H), 2,20-1,35 (m, 4H).

Primjer 24

Dobivanje (2S,3S)-3-(6-Etoksi-1-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-il)metilamino-2-fenilpiperidin-dihidroklorida

5

Naslovni spoj dobije se postupkom analognim onom navedenom gore, u Primjeru 6.

Primjer 25

Dobivanje (2S,3S)-3-(6-metoksi-1-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-il)metilamino-2-(4-fluorfenil)-piperidin-dihidroklorida

10

Naslovni spoj dobije se postupkom analognim onom navedenom gore, u Primjeru 5, uz upotrebu (2S,3S)-2-(4-fluorfenil)-piperidin-3-amina kao polaznog materijala.

15

Primjer 26

Dobivanje (2S,3S)-3-[(6-Metoksi-1,3-dimetil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-il)metil]amino-2-fenilpiperidin-dihidroklorida

20

Naslovni spoj dobije se postupkom analognim onom navedenom gore, u Primjeru 15, uz upotrebu 7-metoksi-1,3-dimetil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolina kao polaznog materijala.

Primjer 27

25

Dobivanje 6-metoksi-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-kinolin-2-ona

(i). 6-Hidroksi-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin

30 *p*-Aminofenol [0,5 g (4,58 mmol)] otopi se u po 30 ml metilen-klorida i zasićene vodene otopine bikarbonata te 5 minuta miješa na temperaturi okoliša. 3-Klorpropionil-klorid [0,49 ml (5,04 mmol)] se dodaje 10 minuta, a reakcijsku smjesu 4 sata se miješa na temperaturi okoliša. Opažena je velika količina taloga. Krutinu se filtrira i osuši kako bi se dobilo 0,82 g (90 %) mutnobijele krutine. MS APCI *m/e* 200 (*p* + 1). Ovaj produkt (0,82 g (4,1 mmol)) pomiješa se s 1,6 g (12,3 mmol) aluminij-klorida u obliku smjese krutina. Smjesu se zatim 10 minuta grije u uljnoj kupki na 210 °C, ili sve dok ne prestane plinjenje. Zatim se reakcijsku smjesu ohladi do temperature okoliša te gasi u smjesi led/voda. Vodenu fazu se ekstrahira etil-acetatom, kojeg se odvoji, osuši natrij-sulfatom i otpara pod vakuumom do 0,58 g (87 %) svijetlosmeđe krutine.

35

MS APCL *m/e* 164 (*p* + 1).

40

(ii). Dobivanje 6-metoksi-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolina

Otopinu 0,58 g (3,56 mmol) 6-hidroksi-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolina pripravi se u 10 ml acetona, nakon čega slijedi dodavanje 1,46 g (10,58 mmol) kalij-karbonata i 0,51 ml (95,36 mmol) dimetil-sulfata. Reakcijsku smjesu 16 sati se miješa na temperaturi okoliša, a zatim otpara pod vakuumom. Ostatak se razdijeli između zasićene vodene otopine bikarbonata i metilen-klorida. Organsku fazu suši se natrij-sulfatom i otpara. Ostatak se pročisti kromatografijom na silikagelu uz eluiranje 96/4 metilen-klorid/metanolom, kako bi se dobilo 0,53 g (85 %) željenog produkta, u obliku bijele krutine.

45

MS APCI *m/e* 178 (*p* + 1).

50

(iii). Dobivanje 6-metoksi-2-okso-1,2,3,4-tetrahidro-kinolin-7-karbaldhida

Smjesu 0,29 g (2,19 mmol) aluminij-klorida u 5 ml metilen-klorida dobije se pod N₂ i 15 minuta miješa, a zatim ohladi do 0 °C. Smjesa reagira s 0,2 g (1,13 mmol) 6-metoksi-3,4-dihidro-1H-kinolin-2-ona u 5 ml metilen-klorida. Reakcijsku smjesu miješa se 10 minuta na ovoj temperaturi, a zatim se ohladi do -5°C. Tijekom perioda od 5 minuta dodaje se 0,28 ml diklormetil-metil-etera (3,07 mmol), a zelenu reakcijsku smjesu se sporo grije do sobne temperature i miješa 6 sati. Reakcijsku smjesu razrijedi se s 2 N HCl i ekstrahira metilen-kloridom (4 × 10 ml). Prikupljene organske tvari osuši se natrij-sulfatom, filtrira i koncentrira kako bi se dobilo mutnobijelu krutinu. Sirovi produkt pročisti se kromatografijom na silikagelu, uz eluiranje s 7/3 etil-acetat/heksana. Ovdje se dobije 125 mg (54 %) mutnobijele krutine.

55

60

MS APCI m/e 206 (p + 1).

(iv). 6-Metoksi-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-kinolin-2-on

5

U plamenom osušenu tikvicu okruglog dna, s Dean-Stark-ovom zamkom, kondenzatorom i atmosferom dušika stavi se: 66 mg (0,37 mmol) *cis*-(2*S*,3*S*)-3-amino, 2-fenilpiperidina i 77 mg (0,37 mmol) 6-metoksi-2-okso-1,2,3,4-tetrahidro-kinolin-7-karbaldehida u 15 ml toluena, s 3A molekularnim sitima. Reakcijsku smjesu grije se 6 sati pod reflusom i prati analizom masenog spektra na prisustvo iminskog međuprodukta. Reakcijsku smjesu se pusti neka se ohladi do temperature okoliša, a zatim otpari pod vakuumom. Ostatak je prelije u približno 15 ml dikloreтана i reagira sa 102 mg (0,48 mmol) natrij-triacetoksiborhidrida, a zatim 16 sati miješa pod dušikom na temperaturi okoliša. Reakcijsku smjesa se zatim ispere zasićenom vodenom otopinom natrij-bikarbonata, ispere slanom vodom, a zatim osuši i otpari pod vakuumom. Ostatak se pročisti kromatografijom na stupcu silikagela eluiranjem s 95/5 CHCl₃/metanola, koji sadrži 3 kapi koncentrirane otopine NH₄OH. Tu se dobije 100 mg slobodne baze (75 %), koju se na slijedeći način prevede u gore navedeni produkt, u obliku hidroklorida: Reakcija metanola s 3 ekvivalenta (53 µl, 0,82 mmol) acetil-klorida daje metanolску otopinu HCl, koju se 10 minuta miješa. Slobodnu bazu doda se u metanol, a smjesu se ponovo 10 minuta miješa, a zatim otpari pod vakuumom. Ostatak se prebaci u minimalnu količinu metanola i reagira s eterom, dok ne nastane mutni talog. Nakon stajanja, dobije se di-HCl sol u 46 %-tnom prinosu (75 mg).

20

Talište: 233-235°C.

MS, APCI m/e 366 (p + 1).

25 **Primjer 28 (mikrosomalna biotransformacija)**

4-Hidroksi-6-metoksi-1-metil-7-[(2-fenil-piperidin-3-il-amino)-metil]-3,4-dihidro-1H-kinolin-2-on

30 Naslovni spoj može se dobiti od dihidrokloridne soli 6-metoksi-1-metil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-kinolin-2-ona (tj. supstrat) pomoću mikrosomalne reakcijske smjese rekombinantne stanice kukca. Reakcijska smjesa sadrži slijedeće komponente:

87,5	ml	100 mM kalij-hidrogenfosfatnog pufera (pH 7.4)
25	ml	otopine kofaktora
1,25	ml	30 mM polaznog spoja (di HCl sol) otopljenog u destiliranoj vodi
10	ml	mikrosoma iz bakulovirusom inficiranih stanica kukca koje koeksprimiraju ljudski P450 (CYP2D6) i ljudsku NADPH-citokrom P450-reduktazu.
1,25	ml	katalaze, 900.000 jedinica po mililitru (npr. Sigma C-30)

100 mM Kalij-hidrogenfosfatnog pufera (konačni pH 7.4)

35

8,1	ml	100 m K ₂ HPO ₄ u destiliranoj vodi
1,9	ml	100 mM K ₂ HPO ₄ u destiliranoj vodi

Otopina kofaktora

100	mg	NADP ⁺ (npr. Sigma N-0505)
1,875	g	izolimunske kiseline (npr. Sigma I-1252)
4,95	ml	izocitrat-dehidrogenaza (npr. Sigma I-2002)
20,05	ml	125 mM MgCl ₂ u destiliranoj vodi

40 Reakcijske komponente se doda u sterilnu Erlenmeyer-ovu tikvicu od 300 ml, koju se zatvara pjenastim čepom. Erlenmayer-ovu tikvicu se inkubira okomito na rotacijskoj tresilici (1 inč (2,5 cm) po udarcu) na 150 okretaja u minuti i 37 °C. Napredovanje reakcije prati se analizom periodičnih uzoraka tekućinskom kromatografijom visoke performance reverzne faze (HPLC Postupak 1).

45

HPLC Postupak 1

Stupac:	Simetrija C18, 3,9 × 150 mm.
Pokretna faza:	linearni gradijent od 2-30 minuta; (10-60) % acetonitril:(90-40) % vodeni pufer [20 mM octena kiselina u destiliranoj vodi, podešena do pH 4,0 s 1 N H ₂ SO ₄].
Brzina strujanja:	1 ml u minuti.
Volumen injekcije:	25 µl
Monitor:	UV apsorbancija na 262 nm; polje fotodioda na 210-400 nm (4,8 nm procjep).
Vrijeme:	30 minuta.

- U HPLC Postupku 1, naslovni spoj se zadržava približno 12,6 minuta. Polazni spoj se zadržava približno 15,9 minuta. Kako bi se zaustavilo reakciju i pripravo uzorak za analizu, 200 ml uzorka doda se u 200 ml metanola, promiješa se, 15 minuta hladi ledom i 5 minuta centrifugira (Eppendorf Model 5417C) na 14.000 okretaja u minuti kako bi se uklonilo istaložene proteine. Reakcija je završena 6,5 sati nakon početka. Prikupljenu reakcijsku smjesu doda se u 375 ml metanola i drži u hladnjaku (4 °C) preko noći, kako bi se istaložili proteini. 500 ml metanolske smjese filtrira se pomoću vakuuma kroz filter od staklenih vlakana (Whatman GF/B), kako bi se uklonilo krutine. Istaložene krutine na filteru resuspendira se sa 100 ml metanola te reflitrira. Izbistrene metanolske filtrate prikupi se i očisti od metanola destilacijom na 40 °C pod vakuumom. Preostalu 150 ml vodene otopine filtrira se vakuumom kroz filter od staklenih vlakana (Fisher G2) dijametra 5,5 cm, a filtrat se napuni u SPE (*solid phase extraction*, ekstrakcija krute faze) posudu sa smolom C18 [Waters Sep-Pak 35 cm³ (10 g) C18; načinjena prema uputama proizvođača]. Napunjenu SPE posudu ispere se s 80 ml destilirane vode kako bi se uklonio nevezani materijal. Adsorbirani materijal se izeluire sa smole serijom od tri alikvota od po 15 ml otopine metanola u vodi, rastuće jačine organskog otapala (10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 i 100 % metanol). Naslovni spoj eluire se u trećoj 60 %-tnoj, tri 70 %-tne i prvoj 80 %-tnoj metanolskoj frakciji. Ovih pet frakcija (75 ml) se prikupi te se doda 10 ml 100 mM kalij-fosfatnog pufera (pH 7,4). Dobivenu otopinu očisti se od metnola destilacijom na 40 °C pod vakuumom. Vodeni ostatak zatim se osuši pod vakuumom (Savant Speed-Vac.). 5,7 mg osušenog materijala sa naslovnim spojem otopi se u 2 ml 1:9 MeOH/H₂O otopini. Iz ove otopine naslovni spoj se izdvoji HPLC Postupkom 2.

HPLC Postupak 2

Stupac:	Simetrija C18, 7,8 × 300 mm.
Pokretna faza:	izokratno.; 20 % acetonitril:80 % vodeni pufer [20 mM octena kiselina u destiliranoj vodi, podešen do pH 4,0 s 1 N H ₂ SO ₄].
Stopa protoka:	4 ml/min.
Volumen injekcije:	75 µl
Monitor:	UV apsorbancija na 262 nm; polje fotodioda na 210-400 nm (4,8 nm procjep).
Vrijeme:	15 minuta

- Naslovni spoj eluire se 3,7 minuta. Elucijske frakcije koje sadrže naslovni spoj se sačuva, prikupi i doda u 5 ml 100 mM kalij-fosfatnog pufera (pH 7,4), kako bi se dobilo volumen od 58 ml. Dobivenu smjesu očisti se od acetonitrila destilacijom na 40 °C pod vakuumom. Vodeni ostatak prebaci se u SPE posudu sa smolom C18 [Waters Sep-Pak 6 cm³ (1 g) C18; načinjena prema uputama proizvođača]. Napunjenu SPE posudu ispere se s 40 ml destilirane vode, a zatim s 10 ml 10 % otopine metanola u vodi, kako bi se uklonilo nevezani i neželjeni materijal. Naslovni spoj eluirano se s 15 ml 100 % metanola. Ovaj metanolski eluat osuši se pod vakuumom (Savant Speed-Vac.). Osušeni materijal se sastoji od 1,6 mg naslovnog spoja. Ovo je cjelokupni prikupljeni molarni produkt od 10,8 %.

Maksimume apsorbancije UV-svjetlosti naslovni spoj ima na $\leq 210, 262$ nm, a početak na 290 nm.

MS (APCT⁺): 396,3 (M+H).

5

¹H-NMR (slobodna baza, 400 MHz, CDCl₃) δ 1,10 (3H, t, 7,0 Hz), 1,42-1,45 (1H, m), 1,88-1,95 (1H, m), 2,02-2,12 (1H, m), 2,84 (2H, m), 3,21 (3H, s), 3,27 (1H, m), 3,44 (1H, d, $J = 14,1$ Hz), 3,64 (1H, d, $J = 14,1$ Hz), 3,54 (3H, s), 3,67 (1H, m), 3,90 (1H, d, 2,1 Hz), 4,79 (1H, t), 6,72 (1H, s), 6,75 (1H, s), 7,30-7,31 (5H, m).

10 **Primjer 29 (mikrobiološka biotransformacija)**

4-Hidroksi-6-metoksi-1-metil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-kinolin-2-on

Alternativni postupak dobivanja naslovnog spoja od-dihidrokloridne soli 6-metoksi-1-metil-7-
 15 -[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-kinolin-2-ona (tj. supstrat) je pomoću mikrobiološke
 biotransformacije. 25 ml IOWA medija (bezvodna glukoza, 20 g; ekstrakt kvasca, 5 g; dikalij-hidrogenfosfat, 5 g;
 natrij-klorid, 5 g; sojino brašno, 5 g; destilirana voda, 1 l; podešen na pH 7,2 s 1 N sumpornom kiselinom) doda se u
 svaku od 35 125-ml DeLong tikvica s Morton-ovim zatvaračem od nehrđajućeg čelika, a dobivene kombinacije se 30
 minuta sterilizira parom na 103,4 kPa (15 psig) i 121 °C. Pet posuda (stadij inokuluma) su svaka aseptički inokulirane s
 20 0,25 ml kriogeno čuvanim (-80 °C) stokom micelija bakterije *Streptomyces albus* u kome nema drugih živih
 organizama (AT CM3 12757). Inokulirane posude inkubira se okomito na rotacijskoj tresilici (2 inča (5 cm) po udarcu)
 na 210 okretaja u minuti, 2 dana na 29 °C. Zatim se 2,5 ml bujona iz inokulumske faze aseptički prenese do svake od
 preostalih 30 tikvica (biotransformacijski stadij). Inokulirane biotransformacijske tikvice inkubira se okomito na
 rotacijskoj tresilici (2 inča (5 cm) po udarcu) na 210 okretaja u minuti, 1 dan na 29 °C. dihidrokloridnu sol
 25 6-metoksi-1-metil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-kinolin-2-ona (tj. supstrat) otopi se u
 destiliranoj vodi (7 mg/ml) i sterilizira filtracijom kroz sterilnu najlonsku membranu (poroznosti 0,2 μ m). U svaku od
 30 biotransformacijskih tikvica aseptički se doda po 0,5 ml dobivene otopine supstrata kako bi se dobilo početnu
 koncentracija supstrata od 125 μ g/ml (105 mg ukupno u 30 tikvica). Dozirane tikvice se reinkubira okomito na
 rotacijskoj tresilici na 210 okretaja u minuti, još 7 dana na 29 °C. Napredovanje biotransformacije do naslovnog spoja
 35 prati se periodičnim analiziranjem po 1 ml uzoraka HPLC Postupkom 1 (vidjeti primjer 1a). Na kraju 7 dana perioda
 biotransformacije bujon iz svih tikvica se ukloni i stavi zajedno s malim volumenom od ispiranja destiliranom vodom
 (850 ml ukupno) iz tikvica. Bujon kulture filtrira se kroz sloj pamučne gaze i pamuka, a pročišćeni filtrat se očuva.
 Filtrat se destiliranom vodom dovede do volumena od 900 ml. Upotrijebljena je serija koraka ekstrakcije krute faze
 (solid phase extraction, SPE) koji su razmjerno sve manji, kako bi se koncentriralo spoj iz naslova, s obzirom da bi
 40 sušenje naslovnog spoja u nekim slučajevima moglo dovesti do razgradnje dehidratiranog produkta,
 6-metoksi-1-metil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1H-kinolin-2-ona. [Ovaj produkt razgradnje ima vrijeme
 zadržavanja od oko 15,5 minuta kada ga se analizira HPLC Postupkom 1.] Filtrat koji sadrži naslovni spoj napuni se
 pod tlakom plinovitog dušika (206,8 kPa (30 psig)) u SPE posudu sa smolom C18 [Biotage KP-C18-HS, FLASH 40S,
 55 g; načinjena prema uputama proizvođača]. Napunjenu SPE posudu ispere se s 1000 ml destilirane vode kako bi se
 uklonilo neželjeni materijal. Zatim se napunjenu posudu ispere s 1000 ml 10 % otopine metanola (1:9 MeOH/H₂O), a
 40 zatim s 100 ml 20 % otopine metanola te 100 ml 50 % otopine metanola, kako bi se uklonio neželjeni materijal. Spoj iz
 naslova eluira se s 500 ml 100 % metanola. Ovaj eluat koji sadrži spoj iz naslova pomiješa se s 50 ml 10 mM
 kalij-fosfatnog pufera (10 mM K₂HPO₄ u H₂O; podešen do pH 7,0 s H₃PO₄). Dobivenu otopinu se destilira pod
 45 sniženim tlakom na 45 °C kako bi se uklonio metanol. U vodeni ostatak doda se 50 ml 10 mM kalij-fosfatnog pufera
 (pH 7), zatim se 160 ml ove otopine napuni u SPE posudu sa smolom C18 [Waters Sep-Pack 35 cm³ (10 g) C18;
 načinjena prema uputama proizvođača]. Spojeve vezane za smolu eluira se metanolom u vodenim otopinama kod kojih
 se povećava jačina organskog otapala (10, 20, 30, 40, 50, 55, 60, 65, 70, 80, 100 % MeOH). Naslovni spoj eluira se sa
 SPE smole u 55-65 %-tne frakcije otopine metanola. One frakcije koje sadrže samo naslovni spoj se sačuva i prikupi
 (135 ml ukupno). U ovu količinu doda se 15 ml 10 mM kalij-fosfatnog pufera (pH 7), a dobivenu otopinu se destilira
 50 pod sniženim tlakom na 45 °C kako bi se uklonio metanol. U vodeni ostatak doda se 5 ml 10 mM kalij-fosfatnog pufera
 (pH 7), a ovu smjesu (46 ml) napuni se u SPE posudu sa smolom C18 [Waters Sep-Pak 20 cm³ (5 g) C18; načinjena
 prema uputama proizvođača]. Naslovni spoj eluira se s 10 ml 80:20 MeOH/10 mM K₂HPO₄ (pH 7), a zatim i 20 ml 100
 % metanolom. Otopine eluensa se prikupi, a volumen se smanji pod strujom plinovitog N₂. Preostalih 11 ml tekućine
 koja sadrži naslovni spoj napuni se u SPE posudu sa smolom C18 [Waters Sep-Pak 6 cm³ (1 g), načinjena prema
 55 uputama proizvođača]. Napunjenu posudu ispere se s 10 ml 20 % otopine metanola u vodi kako bi se uklonio neželjeni
 materijal. Naslovni spoj eluira se s 10 ml 50 % otopine metanola te 5 ml 90 % otopine metanola. Otopine eluanta koje
 sadrže naslovni spoj se prikupi, a metanol se ukloni strujom plinovitog N₂. Naslovni spoj se izdvoji iz vodenog ostatka
 HPLC Postupkom 3.

60 HPLC Postupak 3

Stupac:	Luna 5 μ C18(2), 21,2 \times 250 mm; čemu prethodi Luna 5 μ C8(2), 21,2 \times 60 mm zaštitnog stupca.
Pokretna faza:	izokratno; 25 % acetonitril: 75 % 10 mM K ₂ HPO ₄ , podešen do pH 7 s H ₃ PO ₄
Brzina strujanja:	14 ml u minuti.
Monitor:	UV apsorbancija na 262 nm; polje fotodioda na 210-400 nm (4,8 nm procjep).
Vrijeme:	12 minuta.

Naslovni spoj zadržava se 4,7 minuta. Eluirajuće HPLC frakcije pokretne faze koje sadrže naslovni spoj se prikupi (ukupno 240 ml), očisti od acetonitrila destilacijom pod vakuumom na 40 °C i napuni u SPE posudu sa smolom C18 [Waters 6 cm³ (1 g) C18; načinjena prema uputama proizvođača]. Napunjenu SPE posudu ispere se s 40 ml destilirane vode, zatim s 25 ml 10 % otopine metanola, kako bi se uklonilo neželjeni materijal. Naslovni spoj eluira se s 10 ml 100 % metanola. Eluat se koncentrira do 2,1 ml pod strujom plinovitog N₂. Doda se 3 ml 10 mM kalij-fosfatnog pufera (pH 7) kako bi se spriječilo razgradnju dehidratacijom do 6-metoksi-1-metil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-1H-kinolin-2-ona. Analizom dobivene otopine HPLC Postupkom 1 uočeno je da ista sadrži 8,7 mg naslovnog spoja. To je cjelokupni prikupljeni molarni prinos od 9,5 % .

Maksimumi apsorbancije UV-svjetlosti naslovnog spoja su na \leq 210, 262 nm i početak na 290 nm;

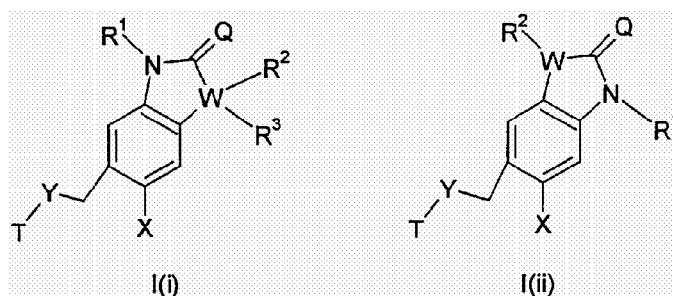
MS (APCI⁺): 396.2 (M + H).

Ovo je određeno iz 2,1 ml metanolske otopine prije dodavanja 3 ml 10 mM kalij-fosfatnog pufera.

Naslovni spoj može se slično dobiti pomoću drugih organizama umjesto bakterije *Streptomyces albulus* ATTC 12757, osobito pomoću bakterije *Mortierella isabellina* ATTC 38063

Kemijske strukture spojeva dobivenih u Primjerima 1-29 su navedene su u slijedećoj tablici.

TABLICA



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

Primjer	Formula	T	Y	X	-N(R ¹)C(=Q)W(R ²)(R ³)-
13	I(i)	p	NH	OCH ₃	-N(CH ₃)C(=O)CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
14	I(ii)	p	NH	OCH ₃	-N(CH ₃)C(=O)CH ₂ CH ₂ -
15	I(ii)	p	NH	OCH ₃	-N(CH ₃)C(=O)CH ₂ CH(CF ₃)-
16	I(i)	p	NH	OCH ₃	-N(CH ₃)C(=O)OCH ₂ -
17	I(i)	p	NH	OCH ₃	-N(CH ₃)C(=O)SCH ₂ -
18	I(i)	p	NH	OCH ₃	-N(CH ₃)C(=O)CH ₂ S-
19	I(i)	p	NH	OCH ₃	-N(CH ₃)C(=O)CH ₂ O-
20	I(ii)	p	NH	OCH ₃	-N(CH ₃)C(=S)C(CH ₃) ₂ -
21	I(ii)	p	NH	OCH ₃	-N(CH ₃)C(=S)CH ₂ CH ₂ -
22	I(i)	p	NH	OCH ₃	-N(OCH ₃)C(=S)CH ₂ CH ₂ -
23	I(i)	p	NH	OCH ₃	-N(CF ₂ H)C(=O)CH ₂ CH ₂ -
24	I(i)	p	NH	OCH ₂ CH ₃	-N(CH ₃)C(=O)CH ₂ CH ₂ -
25	I(i)	z ³	NH	OCH ₃	-N(CH ₃)C(=O)CH ₂ CH ₂ -
26	I(i)	p	NH	OCH ₃	-N(CH ₃)C(=O)CH(CH ₃)CH ₂ -
27	I(i)	p	NH	OCH ₃	-N(H)C(=O)CH ₂ CH ₂ -
28/29	I(i)	p	NH	OCH ₃	-N(H)C(=O)CH ₂ CH(OH)-

¹q: (2S,3S)-2-difeniletiklindin-3-il

²p: (2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-il

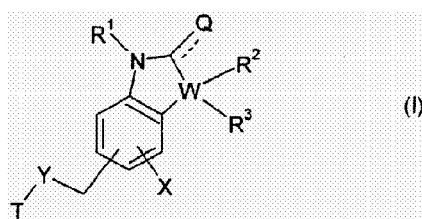
³z: (2S,3S)-2-(4-fluorfenil)-piperidin-3-il

5

PATENTNI ZAHTEVI

1. Postupak tretiranja poremećaja ili stanja koje se bira između distimije, teškog depresivnog poremećaja, pedijatrijske depresije, općeg poremećaja anksioznosti, opsesivno-kompulzivnog poremećaja, paničnog poremećaja, fobija, socijalne fobije, agorafobije, posttraumatskog stresnog poremećaja, graničnog poremećaja osobnosti, kardiovaskularnih poremećaja, očnih poremećaja, upale mokraćnih puteva, poremećaja ponašanja, poremećaja anarhoidnog ponašanja, bipolarnog poremećaja, poremećaja kretanja povezanih s Tourette-ovim sindromom, akinetičko-rigidnog sindroma, poremećaja kretanja povezanih s Parkinson-ovom bolešću, tardivne diskinezije; poremećaja pamćenja; poremećaja hranjenja, koje se bira između anoreksije nervoze i bulimije nervoze; poremećaja nedostatka pažnje s hiperaktivnošću, sindroma kronične zamorenosti, prerane ejakulacije, predmenstrualnog sindroma, predmenstrualnog disforičnog poremećaja, ovisnosti i navike na kemijska sredstva, bolesti gastroezofagalnog refluksa, fibromialgije, postherpetičke neuralgije, cistitisa, sindroma iritabilnih crijeva kod sisavca, uključujući ljudsko biće, **naznačen time** što se sastoji u primjeni na sisavcu kojem je potreban takav tretman količine spoja formule (I):

20



gdje W je metilen, etilen, propilen, vinilen, -CH₂-O-, -O-CH₂- ili -CH₂-S-;

25

R¹, R² i R³ su neovisno vodik, C₁-C₃ alkil, C₁-C₃ alkoksi-C₁-C₃ alkil ili halo-C₁-C₃ alkil, uz uvjet da kada W je metilen, ni R² niti R³ nije vodik;

ili jedan od R² ili R³ može biti hidroksi;

30

X je halo, C₁-C₃ alkoksi, C₁-C₃ alkil, halo-C₁-C₃ alkoksi ili C₁-C₃ alkenil;

Y je -NH- ili -O-;

35

Q je kisik ili sumpor i ima dvostruku vezu s ugljikom na koji je vezan, ili Q je CH₃ i ima jednostruku vezu s ugljikom na koji je vezan; i

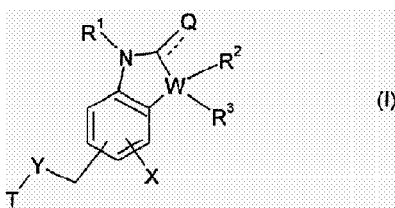
T je (2*S*,3*S*)-2-difenilmetilkinuklidin-3-il, (2*S*,3*S*)-2-difenilmetil-1-azanorbornan-3-il; ili (2*S*,3*S*)-2-fenilpiperidin-3-il, gdje fenilna grupa navedenog (2*S*,3*S*)-2-fenilpiperidin-3-ila može biti izborno supstituirana jednim ili više supstituenata, po mogućnosti od 0-3 supstituenta, koje se neovisno bira između halo, (C₁-C₆)alkila izborno supstituiranog s 1-7 atoma fluora, (C₁-C₆)alkoksi izborno supstituiranog s 1-7 atoma fluora, amino, cijano, nitro, (C₁-C₆)alkilamino i di[(C₁-C₆)alkil]amino; i

isprekidana linija je izborna dvostruka veza;

uz uvjet da R¹ ne može biti C₁-C₃ alkoksi-CH₂- ili halo-CH₂-;

ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, djelotvorne u tretiranju takvog poremećaja ili stanja.

2. Upotreba, **naznačena time** što je namijenjena proizvodnji lijeka za tretiranje poremećaja ili stanja koje se bira između distimije, teškog depresivnog poremećaja, pedijatrijske depresije, općeg poremećaja anksioznosti, opsesivno-kompulzivnog poremećaja, paničnog poremećaja, fobija, socijalne fobije, agorafobije, posttraumatskog stresnog poremećaja, graničnog poremećaja osobnosti, kardiovaskularnih poremećaja, očnih poremećaja, upale mokraćnih puteva, poremećaja ponašanja, poremećaja anarhoidnog ponašanja, bipolarnog poremećaja, poremećaja kretanja povezanih s Tourette-ovim sindromom, akinetičko-rigidnog sindroma, poremećaja kretanja povezanih s Parkinson-ovom bolešću, tardivne diskinezije; poremećaja pamćenja; poremećaja hranjenja, koje se bira između anoreksije nervoze i bulimije nervoze; poremećaja nedostatka pažnje s hiperaktivnošću, sindroma kronične zamorenosti, prerane ejakulacije, premenstrualnog sindroma, premenstrualnog disforničnog poremećaja, ovisnosti i navike na kemijska sredstva, bolesti gastroezofagalnog refluksa, fibromialgije, postherpetičke neuralgije, cistitisa, sindroma iritabilnih crijeva kod sisavca, spoja formule (I):



gdje W je metilen, etilen, propilen, vinilen, -CH₂-O-, -O-CH₂- ili -CH₂-S-;

R¹, R² i R³ su neovisno vodik, C₁-C₃ alkil, C₁-C₃ alkoksi-C₁-C₃ alkil ili halo-C₁-C₃ alkil, uz uvjet da kada W je metilen, ni R² niti R³ nije vodik;

ili jedan od R² ili R³ može biti hidroksi;

X je halo, C₁-C₃ alkoksi, C₁-C₃ alkil, halo-C₁-C₃ alkoksi ili C₁-C₃ alkenil;

Y je -NH- ili -O-;

Q je kisik ili sumpor i ima dvostruku vezu s ugljikom na koji je vezan, ili Q je CH₃ i ima jednostruku vezu s ugljikom na koji je vezan; i

T je (2*S*,3*S*)-2-difenilmetilkinuklidin-3-il, (2*S*,3*S*)-2-difenilmetil-1-azanorbornan-3-il; ili (2*S*,3*S*)-2-fenilpiperidin-3-il, gdje fenilna grupa navedenog (2*S*,3*S*)-2-fenilpiperidin-3-ila može izborno biti supstituirana jednim ili više supstituenata, po mogućnosti od 0-3 supstituenta, koje se neovisno bira između halo, (C₁-C₆)alkila izborno supstituiranog s 1-7 atoma fluora, (C₁-C₆)alkoksi izborno supstituiranog s 1-7 atoma fluora, amino, cijano, nitro, (C₁-C₆)alkilamino i di[(C₁-C₆)alkil]amino; i

isprekidana linija je izborna dvostruka veza;

uz uvjet da R¹ ne može biti C₁-C₃ alkoksi-CH₂- ili halo-CH₂-;

ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, djelotvorne u tretiranju takvog poremećaja ili stanja.

3. Postupak prema zahtjevu 1, **naznačen time** što:

Y je -NH-; T je (2*S*,3*S*)-2-fenilpiperidin-3-il, gdje fenilna grupa navedenog (2*S*,3*S*)-2-fenilpiperidin-3-ila može izborno supstituirana fluorom;

Q je kisik i ima dvostruku vezu s ugljikom na koji je vezan,

X je metoksi ili etoksi,

5

R¹ je vodik, metil ili halo-C₁-C₂ alkil,

W je metilen, etilen ili vinilen;

10

R² i R³ su neovisno vodik ili metil, ili jedan od R² ili R³ može biti hidroksi, kada W je etilen, R² ili R³ su oba metil, kada W je metilen, a R² i R³ su oba vodik, kada W je vinilen.

4. Upotreba prema zahtjevu 2, **naznačena time** što:

15

Y je -NH-; T je (2*S*,3*S*)-2-fenilpiperidin-3-il, gdje fenilna grupa navedenog (2*S*,3*S*)-2-fenilpiperidin-3-ila može izborno supstituirana fluorom;

Q je kisik i ima dvostruku vezu s ugljikom na koji je vezan,

X je metoksi ili etoksi,

20

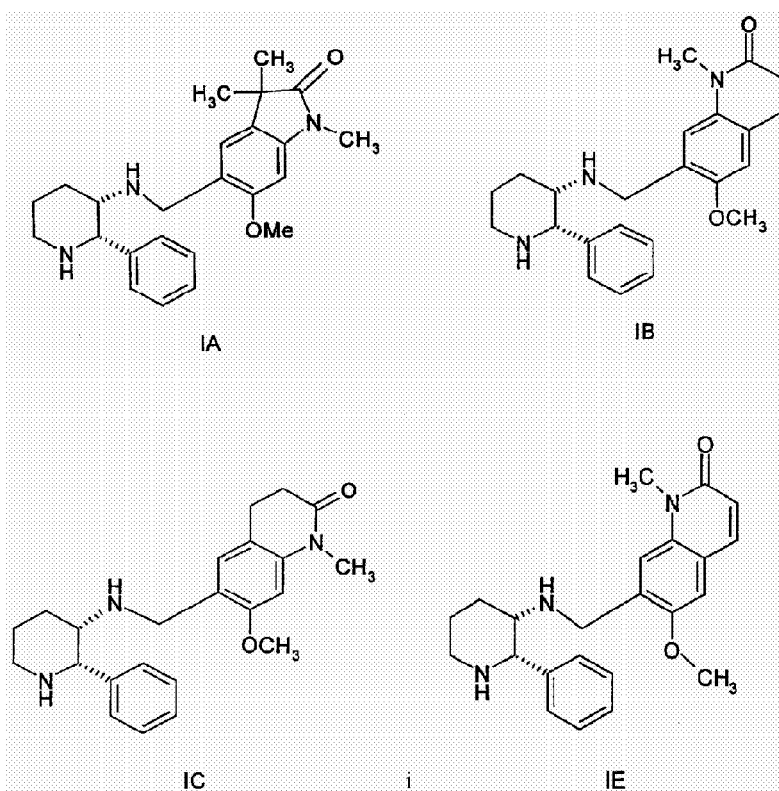
R¹ je vodik, metil ili halo-C₁-C₂ alkil,

W je metilen, etilen ili vinilen;

25

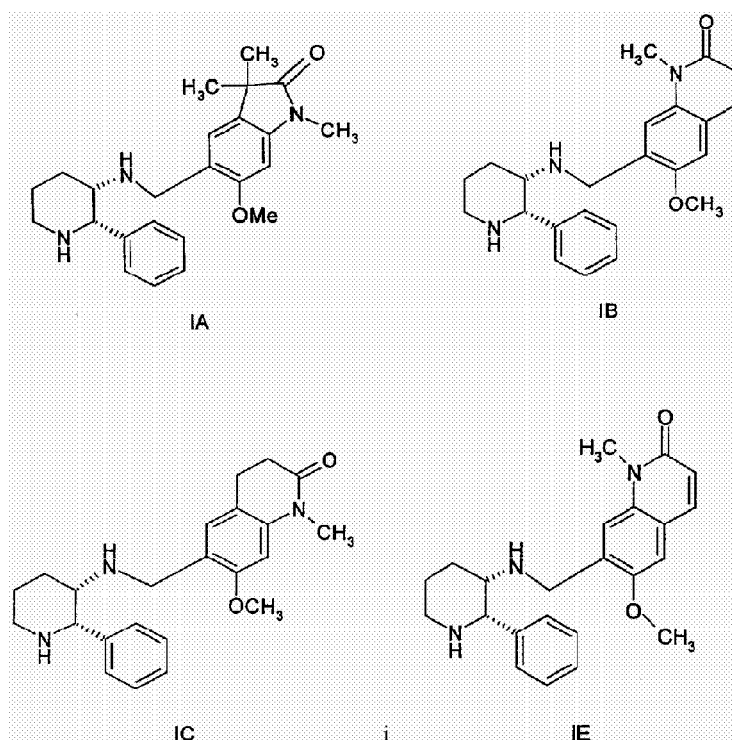
R² i R³ su neovisno vodik ili metil, ili jedan od R² ili R³ može biti hidroksi, kada W je etilen, R² ili R³ su oba metil, kada W je metilen, a R² i R³ su oba vodik, kada W je vinilen.

5. Postupak prema zahtjevu 1, **naznačen time** što spoj formule I se bira između slijedećih spojeva i njihovih farmaceutski prihvatljivih soli:



30

6. Upotreba prema zahtjevu 1, **naznačena time** što spoj formule I se bira između slijedećih spojeva i njihovih farmaceutski prihvatljivih soli:



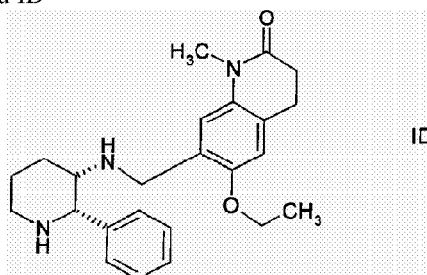
7. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 1, 3 ili 5, **naznačen time** što količina spoja formule I antagonizira receptor supstancije P.
8. Upotreba prema bilo kojem od zahtjeva 2, 4 ili 6, **naznačena time** što količina spoja formule I antagonizira receptor supstancije P.
9. Spoj, **naznačen time** što ga se bira iz grupe koju čine:

5-Metoksi-3,3-dimetil-2-okso-2,3-dihidro-1H-indol-6-karbaldehid;

6-Etoksi-1-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-karbaldehid; i

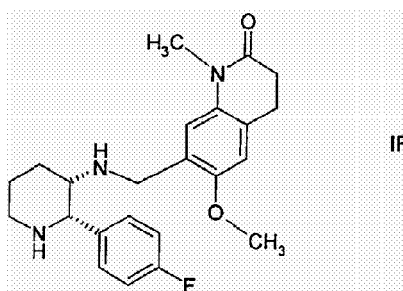
6-Etoksi-1,3-dimetil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-karbaldehid.

10. Spoj, **naznačen time** što ima formulu ID



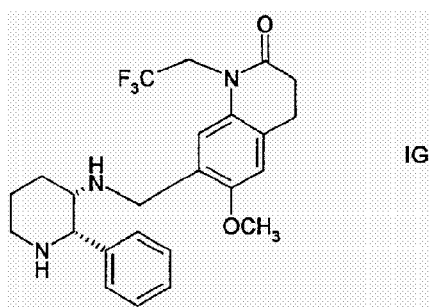
ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

11. Spoj, **naznačen time** što ima formulu IF



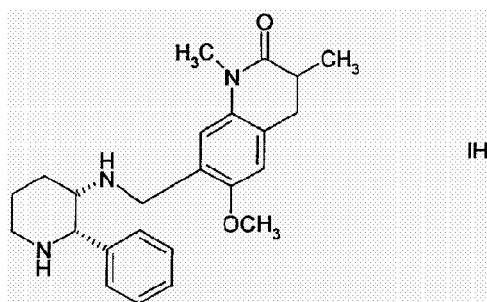
ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

12. Spoj, **naznačen time** što ima formulu IG



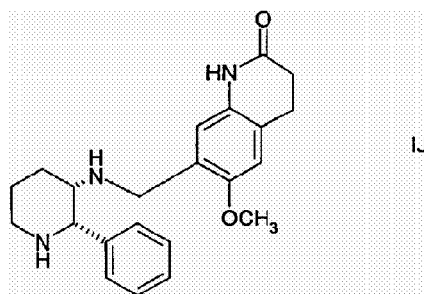
5 ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

13. Spoj, **naznačen time** što ima formulu IH



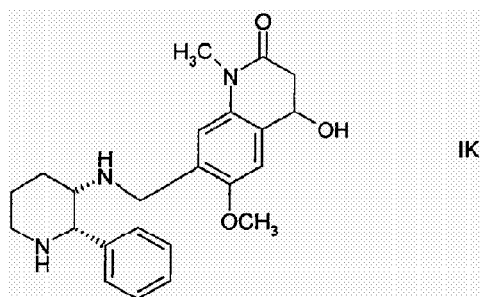
10 ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

14. Spoj, **naznačen time** što ima formulu IJ



15 ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

15. Spoj, **naznačen time** što ima formulu IK



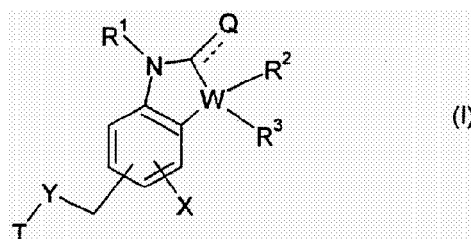
20 ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

16. Postupak tretiranja poremećaja ili stanja koje se bira između distimije, teškog depresivnog poremećaja, pedijatrijske depresije, općeg poremećaja anksioznosti, opsesivno-kompulzivnog poremećaja, paničnog poremećaja, fobija, socijalne fobije, agorafobije; posttraumatskog stresnog poremećaja, graničnog poremećaja osobnosti, akutne boli, kronične boli, migrene, angiogeneze, opekлина od sunca, mokraćne inkontinencije, upalnih poremećaja, reumatoidnog artritisa, osteoartritisa, psorijaze, astme, povraćanja, uključujući akutno, odgođeno i prerano povraćanje, poremećaja uzrokovanih bakterijom *Helicobacter pylori*, kardiovaskularnih poremećaja, očnih

25

- poremećaja, upale mokraćnih puteva, psihoze, shizofrenije, poremećaja ponašanja, poremećaja anarhoidnog ponašanja, bipolarnog poremećaja, poremećaja kretanja, Tourette-ovog sindroma, akiničko-rigidnog sindroma, poremećaja kretanja povezanih s Parkinson-ovom bolešću, tardivne diskinezije, spoznajnih poremećaja, demencije, demencije povezane sa starošću, senilne demencije Alzheimer-ovog tipa, poremećaja pamćenja, poremećaja hranjenja, anoreksije nervoze, bulimije nervoze, poremećaja nedostatka pažnje s hiperaktivnošću, sindroma kronične zamorenosti, prerane ejakulacije, premenstrualnog sindroma, premenstrualnog disfornog poremećaja, ovisnosti o kemijskim sredstvima, navike na kemijska sredstva, somatskih poremećaja povezanih sa stresom, neuralgije, periferne neuropatije, bolesti gastroezofagalnog refluksa, refleksne simpatičke distrofije, sindroma rame-šaka; poremećaja pretjerane osjetljivosti, pretjerane osjetljivosti na otrovni bršljan, fibromialgije, angine, Reynaud-ove bolesti, reumatskih bolesti, fibrozitisa, rinitisa, alergija, postherpetičke neuralgije, cistitisa, upalne bolesti crijeva, sindroma iritabilnih crijeva, kolitisa, fibroziranja, kolagenskih poremećaja, skleroderme, eozinofilne fascikolize, poremećaja krvotoka, vazodilatacije, poremećaja povezanih s jačanjem ili slabljenjem imunosti i sistemskog eritemskog lupusa kod sisavca, uključujući ljudsko biće, **naznačen time** što sadrži primjenu količine spoja prema bilo kojem od zahtjeva 10, 11, 12, 13, 14 ili 15 ili njihove farmaceutski prihvatljive soli.
17. Farmaceutski pripravak, **naznačen time** što sadrži količinu spoja prema bilo kojem od zahtjeva 10, 11, 12, 13, 14 ili 15 ili njihove farmaceutski prihvatljive soli i farmaceutski prihvatljivu podlogu.
18. Upotreba, **naznačena time** što je namijenjena proizvodnji lijeka za tretiranje poremećaja ili stanja koje se bira između distimije, teškog depresivnog poremećaja, pedijatrijske depresije, općeg poremećaja anksioznosti, opsesivno-kompulzivnog poremećaja, paničnog poremećaja, fobija, socijalne fobije, agorafobije; posttraumatskog stresnog poremećaja, graničnog poremećaja osobnosti, akutne boli, kronične boli, migrene, angiogeneze, opekline od sunca, mokraćne inkontinencije, upalnih poremećaja, reumatoidnog artritisa, osteoartritisa, psorijaze, astme, povraćanja, uključujući akutno, odgođeno i prerano povraćanje, poremećaja uzrokovanih bakterijom *Helicobacter pylori*, kardiovaskularnih poremećaja, očnih poremećaja, upale mokraćnih puteva, psihoze, shizofrenije, poremećaja ponašanja, poremećaja anarhoidnog ponašanja, bipolarnog poremećaja, poremećaja kretanja, Tourette-ovog sindroma, akiničko-rigidnog sindroma, poremećaja kretanja povezanih s Parkinson-ovom bolešću, tardivne diskinezije, spoznajnih poremećaja, demencije, demencije povezane sa starošću, senilne demencije Alzheimer-ovog tipa, poremećaja pamćenja, poremećaja hranjenja, anoreksije nervoze, bulimije nervoze, poremećaja nedostatka pažnje s hiperaktivnošću, sindroma kronične zamorenosti, prerane ejakulacije, premenstrualnog sindroma, premenstrualnog disfornog poremećaja, ovisnosti o kemijskim sredstvima, navike na kemijska sredstva, somatskih poremećaja povezanih sa stresom, neuralgije, periferne neuropatije, bolesti gastroezofagalnog refluksa, refleksne simpatičke distrofije, sindroma rame-šaka; poremećaja pretjerane osjetljivosti, pretjerane osjetljivosti na otrovni bršljan, fibromialgije, angine, Reynaud-ove bolesti, reumatskih bolesti, fibrozitisa, rinitisa, alergija, postherpetičke neuralgije, cistitisa, upalne bolesti crijeva, sindroma iritabilnih crijeva, kolitisa, fibroziranja, kolagenskih poremećaja, skleroderme, eozinofilne fascikolize, poremećaja krvotoka, vazodilatacije, poremećaja povezanih s jačanjem ili slabljenjem imunosti i sistemskog eritemskog lupusa kod sisavca, uključujući ljudsko biće, količine spoja prema bilo kojem od zahtjeva 10, 11, 12, 13, 14 ili 15 ili njihove farmaceutski prihvatljive soli.

40 SAŽETAK



- Ovaj izum odnosi se na spojeve opće formule (I): ili na njihove farmaceutski prihvatljive soli, gdje W, T, Y, X, Q, R¹, R² i R³ su definirani u specifikaciji. Ovaj izum također se odnosi na spojeve formule (I), opisane u specifikaciji, gdje Y je -NH-; T je (2*S*,3*S*)-2-fenilpiperidin-3-il, gdje fenilna grupa navedenog (2*S*,3*S*)-2-fenilpiperidin-3-ila može izborno biti supstituirana fluorom; Q je kisik i ima dvostruku vezu s ugljikovim atomom na koji je vezan, X je metoksi ili etoksi, R¹ je vodik, metil ili halo-C₁-C₂ alkil, W je metilen, etilen ili vinilen; R² i R³ su neovisno vodik ili metil, ili jedan od R² ili R³ može biti hidroksi, kada W je etilen, R² i R³ su oba metil, kada W je metilen, a R² i R³ su oba vodik, kada W je vinilen. Ovaj izum također se odnosi na postupke tretiranja poremećaja CNS-a i drugih poremećaja upotrebom navedenih spojeva i njihovih farmaceutskih pripravaka.